

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6002825号
(P6002825)

(45) 発行日 平成28年10月5日(2016.10.5)

(24) 登録日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 498/18 (2006.01)	C O 7 D 498/18 C S P
C O 7 D 498/22 (2006.01)	C O 7 D 498/22
C O 7 D 498/08 (2006.01)	C O 7 D 498/08
C O 7 D 513/18 (2006.01)	C O 7 D 513/18
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995 Z N A
請求項の数 21 (全 429 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2015-197955 (P2015-197955)	(73) 特許権者	593141953
(22) 出願日	平成27年10月5日(2015.10.5)		ファイザー・インク
(62) 分割の表示	特願2014-560470 (P2014-560470) の分割		アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート235
原出願日	平成25年2月20日(2013.2.20)	(74) 代理人	100133927
(65) 公開番号	特開2016-41709 (P2016-41709A)		弁理士 四本 能尚
(43) 公開日	平成28年3月31日(2016.3.31)	(74) 代理人	100137040
審査請求日	平成28年1月25日(2016.1.25)		弁理士 宮澤 純子
(31) 優先権主張番号	61/607, 485	(74) 代理人	100147186
(32) 優先日	平成24年3月6日(2012.3.6)		弁理士 佐藤 真紀
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100174447
(31) 優先権主張番号	61/759, 307		弁理士 龍田 美幸
(32) 優先日	平成25年1月31日(2013.1.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

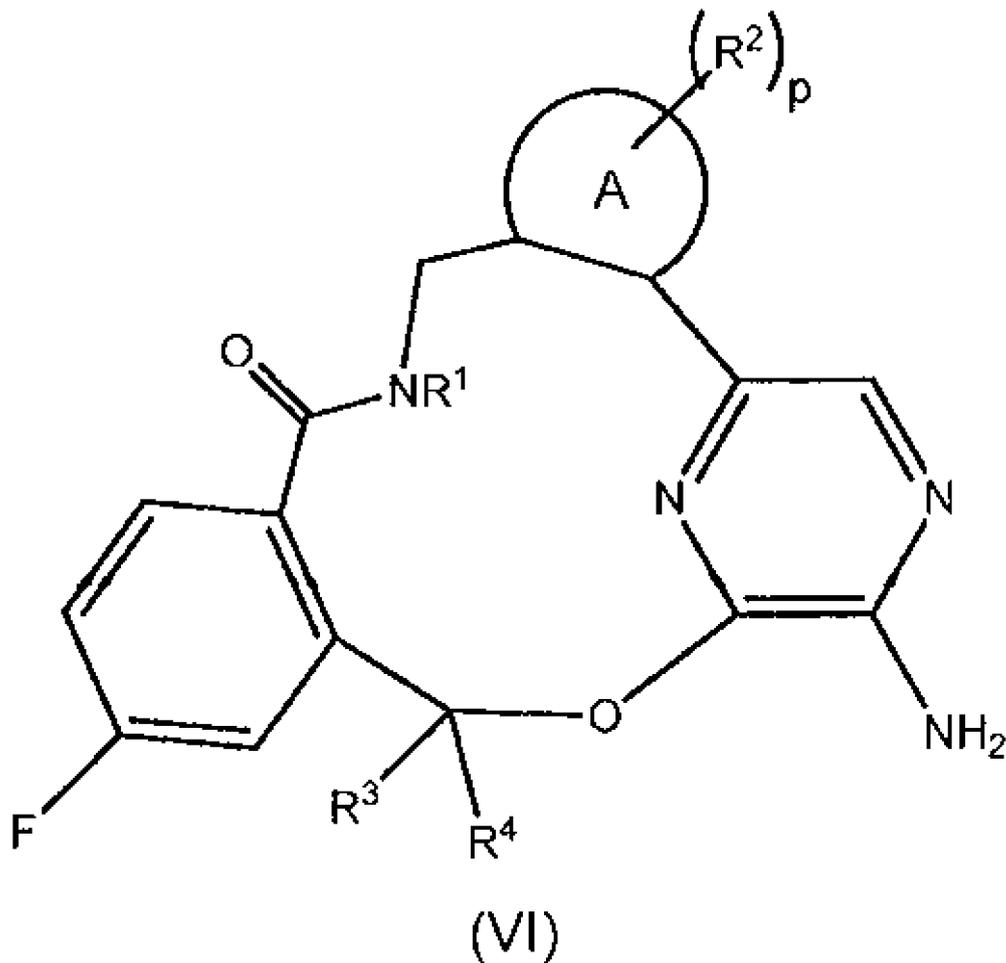
(54) 【発明の名称】 増殖性疾患の治療のための大環状誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(VI)の化合物

【化1】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニ

10

20

30

40

50

ル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項2】

R^1 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項3】

各 R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(C$

10

20

30

40

50

$R^5 R^6$) ($CR^5 R^6$)_q R^7 および -CN からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよい、請求項 1 または 2 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 4】

A が、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

10

【請求項 5】

R^3 がメチルであり、 R^4 が水素である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 6】

R^1 がメチルである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 7】

A が、ピラゾールである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

20

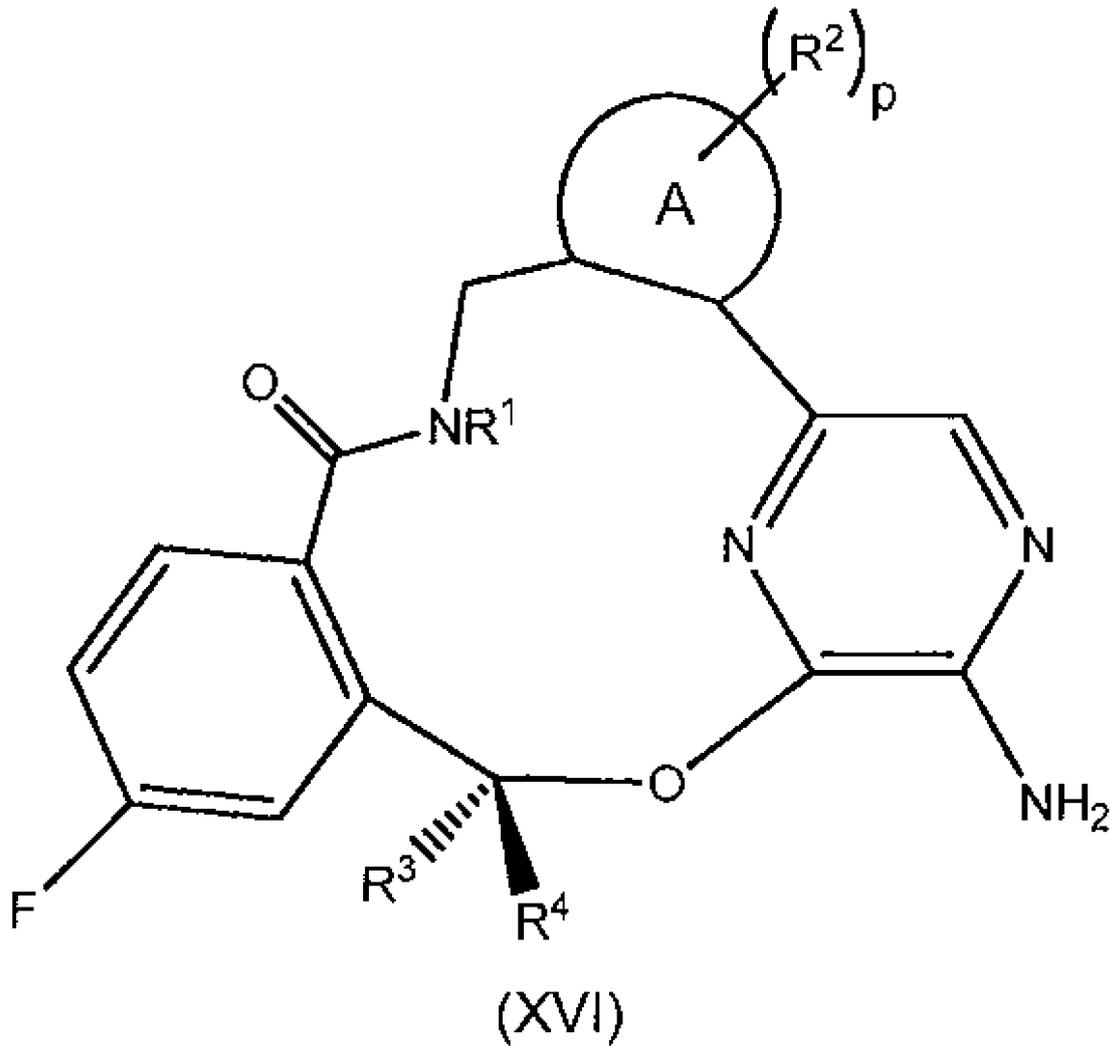
【請求項 8】

7 - アミノ - 1,2 - フルオロ - 2,10,16 - トリメチル - 15 - オキソ - 10,15,16,17 - テトラヒドロ - 2H - 8,4 - (アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリルである化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 9】

式 (XVI) の化合物

【化2】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR$

10

20

30

40

50

$^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、 p は、0、1、2、3または4であり、各 q は、独立に、0、1、2または3であり、各 t は、独立に、0、1または2である]

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項10】

R^1 がメチルである、請求項9に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項11】

各 R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S$

10

20

30

40

50

(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択される、請求項9に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項12】

Aが、ピラゾールである、請求項9に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩

【請求項13】

R³がメチルである、請求項9に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項14】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-2,10,16-トリメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリルである、請求項9に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

10

【請求項15】

請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体または添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項16】

請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩を含む、哺乳動物におけるがん治療用医薬組成物。

【請求項17】

前記がんが、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)によって媒介される、請求項16に記載の医薬組成物。

20

【請求項18】

前記がんが、EML4-ALK融合タンパク質によって媒介される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記がんが、少なくとも1つの突然変異を有するEML4-ALK融合タンパク質によって媒介される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記突然変異がL1196MまたはC1156Yである、請求項19に記載の医薬組成物。

30

【請求項21】

前記がんが、非小細胞肺癌(NSCLC)、扁平上皮細胞癌、ホルモン抵抗性前立腺がん、乳頭状腎細胞癌、結腸直腸腺癌、神経芽細胞腫、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)および胃がんからなる群から選択される、請求項16から20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、式()および(I)~(XXX)の化合物ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、そのような化合物および塩を含む医薬組成物、ならびにそれらの使用に関する。本発明の化合物および塩は、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)を阻害し、がん等の異常細胞増殖性障害を治療するまたは改善するために有用である。

【背景技術】

【0002】

未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)は、受容体チロシンキナーゼスーパーファミリーのメンバーであり、アミノ酸配列におけるレベルは、Ros-1、白血球チロシンキナーゼ、インスリン受容体およびcMet(肝成長因子受容体)等のメンバーと最も密接な関係

50

がある (Kostich Mら、Genome Biology、2002、3、1~12)。この遺伝子ファミリーの全メンバーと同様に、ALKは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通配列、および細胞内キナーゼ触媒領域/シグナル伝達ドメインを保有する。ALKのためのシグナル伝達リガンドの同定は未だ解明されておらず、異なる機序が文献において提唱されている (Stoica G.E.ら、J. Biol. Chem.、2001、276、16772~16779; Stoica G.E.ら、J. Biol. Chem.、2002、277、35990~35999; Mewng K.ら、PNAS、2000、97、2603~2608; Perez-Pinera P.ら、J. Biol. Chem.、2007、282、28683~28690)。ALKの刺激は、ホスホリパーゼ-C、PI3キナーゼおよびSTAT3 (数あるシグナル伝達タンパク質の中でも) を介して細胞内シグナル伝達カスケードにつながる (Turner S.D.ら、Cell Signal、2007、19、740~747)。

10

【0003】

ALKは、大部分が発達中の神経系において発現される (Iwahara Tら、Oncogene 1997、14、439~449)。その相対存在量は、成熟動物において減少する傾向にあるが、その発現は、脳、脊髄および眼のある特定の領域において維持される (Verneris Eら、Gene Expression Patterns、2006、6、448~461)。

【0004】

ALKは、腫瘍学において重要な役割を有する (Webb T.R.ら、Expert Reviews in Anticancer Therapy、2009 9 331~355)。酵素の活性化につながる完全長ALK酵素における点突然変異、および完全長酵素の発現増大は、いずれも神経芽細胞腫につながることを示されている。加えて、遺伝的転座事象によるALKと他のタンパク質との融合は、がんに関連する活性化キナーゼドメインにつながることも示された。遺伝子融合につながるそのようなALK転座がリンパ腫中に複数見られ、最も一般的なのは、未分化大細胞リンパ腫において見られるヌクレオホスミンNPM-ALK融合である。EML4とのALK融合は、非小細胞肺癌 (NSCLC) の3~5%の原因になると考えられるキメラタンパク質 (EML4-ALK) につながる (Soda M.ら、Nature、2007、448、561~567)。

20

30

【0005】

クリゾチニブは、EML4-ALK融合事象を持つNSCLC患者の治療において用途が最近見出されたc-MetおよびALKを標的とする強力な二重チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である (Kwakら、New Eng. J. of Med.、2010、363、18、1693~1703)。クリゾチニブは、PCT公開第WO2006/021884号および米国特許第7,858,643号において開示されている。クリゾチニブ療法に対する後天的な耐性が報告されており、これは、EML4-ALK融合タンパク質におけるL1196MおよびC1156Y突然変異に起因するものである (Choi Y.L.ら、N. Engl. J. Med.、2010、363、18、1734~1739)。クリゾチニブ療法がEML4-ALK遺伝子融合事象を持つ患者により広く利用可能となるにつれて、L1196MおよびC1156Y突然変異ならびにおそらく他の突然変異は、クリゾチニブ療法に対する後天的な耐性においてより一般的な役割を果たすことになるであろう。例えば、関連遺伝子融合NPM-ALKのALKキナーゼドメインにおいて起こる他のALK阻害剤耐性突然変異について記述している、Morrisら、米国特許公開第2011/0256546号を参照されたい)。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、例えば、効力、選択性、薬物動態、血液脳関門を横断する能力および作用持続時間の観点から、適切な薬理的プロファイルを有するALK阻害剤およびEML4

50

- A L K 阻害剤が必要である。より具体的には、L 1 1 9 6 M および / または C 1 1 5 6 Y 突然変異を有する E M L 4 - A L K 融合タンパク質を阻害する A L K 阻害剤が必要である。この文脈において、本発明は、新規 A L K 阻害剤に関する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、一つには、A L K および / または E M L 4 - A L K の活性をモジュレートすることができ、それにより、細胞増殖および細胞侵襲性を阻害すること、転移を阻害すること、アポトーシスを誘発することまたは血管新生を阻害することを含むがこれらに限定されない生物学的機能を達成する、新規化合物および薬学的に許容できるその塩を提供する。本発明の化合物または塩を、単独で、または他の治療剤もしくは苦痛緩和剤と組み合わせて含む、医薬組成物および医薬も提供される。本発明はまた、一つには、新規化合物、その塩および組成物を調製するための方法、ならびに前述のものを使用する方法も提供する。

10

【0008】

本明細書における発明化合物を記述している各実施形態は、単独でまたは発明化合物を記述している任意の他の実施形態と組み合わせて用いてもよく、但し、そのような実施形態は、互いに矛盾しないことが理解されよう。

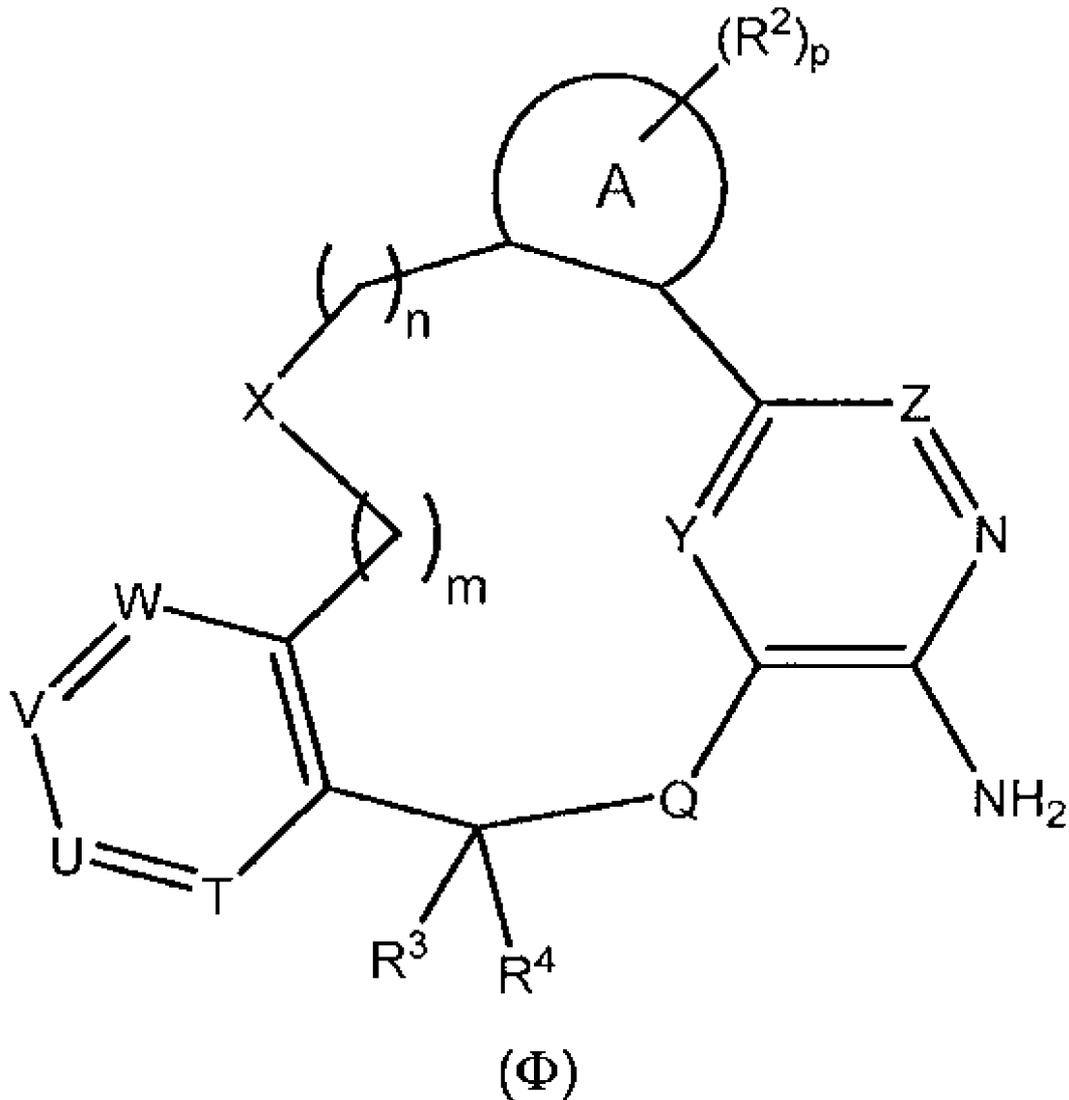
【0009】

一態様において、本発明は、式 () の化合物

【0010】

20

【化1】



[式中、

Xは、 $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ 、 $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ 、 $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ および $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ からなる群から選択されるか、または

Xは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリーレンまたは5～12員のヘテロアリーレンであり、そのそれぞれは、0～4個の R^{12} 置換基によって置換されていてもよく、

YおよびZは、それぞれ独立に、NまたはCHであり、但し、YがNである場合、ZはCHであり、ZがNである場合、YはCHであり、

TはNまたは CR^{11a} であり、UはNまたは CR^{11b} であり、VはNまたは CR^{11c} であり、WはNまたは CR^{11d} であり、但し、T、U、VおよびWの2つ以上がNであることはなく、

QはOまたは CH_2 であり、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～12員のヘテロアリールからなる群から選択される環であり、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 C_2

10

20

30

40

50

~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

各 R² および R¹² は、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、-S(O)_tR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NO₂、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷、-CN、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-O(CR⁵R⁶)_qR⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷、-(CR⁵R⁶)_qC₃ ~ C₆ シクロアルキル、-(CR⁵R⁶)_qC₆ ~ C₁₂ アリール、-(CR⁵R⁶)_q-3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、-(CR⁵R⁶)_q-5 ~ 6 員のヘテロアリール、-C(=NR⁷)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸ および -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

R³ および R⁴ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁵ および R⁶ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ および -C(O)NR⁹R¹⁰ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁷ および R⁸ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁷ および R⁸ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

ル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

各 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立に選択され、

m は、0、1、2または3であり、

n は、0、1、2または3であり、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0011】

この態様の一実施形態において、 T は CR^{11a} であり、 U は CR^{11b} であり、 V は CR^{11c} であり、 W は CR^{11d} である。この態様の別の実施形態において、 T は N であり、 U は CR^{11b} であり、 V は CR^{11c} であり、 W は CR^{11d} である。この態様の別の実施形態において、 T は CR^{11a} であり、 U は N であり、 V は CR^{11c} であり、 W は CR^{11d} である。この態様の別の実施形態において、 T は CR^{11a} であり、 U は CR^{11b} であり、 V は N であり、 W は CR^{11d} である。この態様のさらなる実施形態において、 T は CR^{11a} であり、 U は CR^{11b} であり、 V は CR^{11c} であり、 W は N である。この態様の別の実施形態において、 T および U は N であり、 V は CR^{11c} であり、 W は CR^{11d} である。この態様の別の実施形態において、 T および V は N であり、 U は CR^{11b} であり、 W は CR^{11d} である。この態様の別の実施形態において、 T および W は N であり、 U は CR^{11b} であり、 V は CR^{11c} である。この態様のまた別の実施形態において、 U および V は N であり、 T は CR^{11a} であり、 W は CR^{11d} である。この態様の別の実施形態において、 U および W は N であり、 T は CR^{11a} であり、 V は CR^{11c} である。この態様の別の実施形態において、 V および W は N であり、 T は CR^{11a} であり、 U は CR^{11b} である。

【0012】

いくつかの実施形態において、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} の少なくとも1つはハロ、好ましくはフルオロまたはクロロである。他の実施形態において、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} の少なくとも2つはハロ、好ましくはフルオロまたはクロロである。いくつかのそのような実施形態において、 R^{11b} はハロ、好ましくはフルオロである。いくつかの実施形態において、 R^{11a} 、 R^{11c} および R^{11d} のそれぞれは水素である。具体的な実施形態において、 T は CR^{11a} であり、 U は CR^{11b} であり、 V は CR^{11c} であり、 W は CR^{11d} であり、 R^{11b} はハロ、特にフルオロであり、 R^{11a} 、 R^{11c} および R^{11d} のそれぞれは水素である。

【0013】

この実施形態の別の態様において、 Y は CH であり、 Z は CH である。別の実施形態において、 Y は CH であり、 Z は N である。別の実施形態において、 Y は N であり、 Z は CH である。

【0014】

この態様の一実施形態において、 X は $-(CR^5 R^6)_q O(CR^5 R^6)_r-$ である。いくつかのそのような実施形態において、 X が $-(CR^5 R^6)_q O(CR^5 R^6)_r-$

10

20

30

40

50

- である場合、 m は0であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は1である。さらに他の実施形態において、 m は3であり、 n は0である。さらなるそのような実施形態において、 m は3であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は2である。別のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は1である。さらに別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は3であり、 q は0であり、 r は0である。別のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は2であり、 q は0であり、 r は0である。別のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。別のそのような実施形態において、 m は3であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は0である。

10

【0015】

この態様の別の実施形態において、 X は、 $(CR^5R^6)_q N(R^1)(CR^5R^6)_r -$ 、 $(CR^5R^6)_q C(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r -$ および $(CR^5R^6)_q N(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r -$ からなる群から選択される。いくつかのそのような実施形態において、 X は $(CR^5R^6)_q N(R^1)(CR^5R^6)_r -$ である。他のそのような実施形態において、 X は $(CR^5R^6)_q C(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r -$ である。この態様の他のそのような実施形態において、 X は $(CR^5R^6)_q N(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r -$ である。

【0016】

この態様の別の実施形態において、 X は $(CR^5R^6)_q N(R^1)(CR^5R^6)_r -$ である。いくつかのそのような実施形態において、 X が $(CR^5R^6)_q N(R^1)(CR^5R^6)_r -$ である場合、 m は0であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は1である。他のそのような実施形態において、 m は3であり、 n は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は3であり、 n は3である。さらなるそのような実施形態において、 m は2であり、 n は2である。さらに他のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は1である。

20

【0017】

この態様の別の実施形態において、 X は $(CR^5R^6)_q C(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r -$ である。いくつかのそのような実施形態において、 X が $(CR^5R^6)_q C(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r -$ である場合、 m は0であり、 n は1である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は2である。さらに別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は2であり、 q は0であり、 r は0である。さらに別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は3であり、 q は0であり、 r は0である。別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は1である。別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は2である。さらに別のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は0である。

30

40

【0018】

この態様の別の実施形態において、 X は $(CR^5R^6)_q N(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r -$ である。いくつかのそのような実施形態において、 X が $(CR^5R^6)_q N(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r -$ である場合、 m は0であり、 n は1である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は2である。さらに別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。別の

50

そのような実施形態において、 m は0であり、 n は2であり、 q は0であり、 r は0である。さらに別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は3であり、 q は0であり、 r は0である。別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は1である。別のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は2である。別のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は0である。別のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。別のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。

【0019】

さらに別のそのような実施形態において、 m は3であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は0である。

【0020】

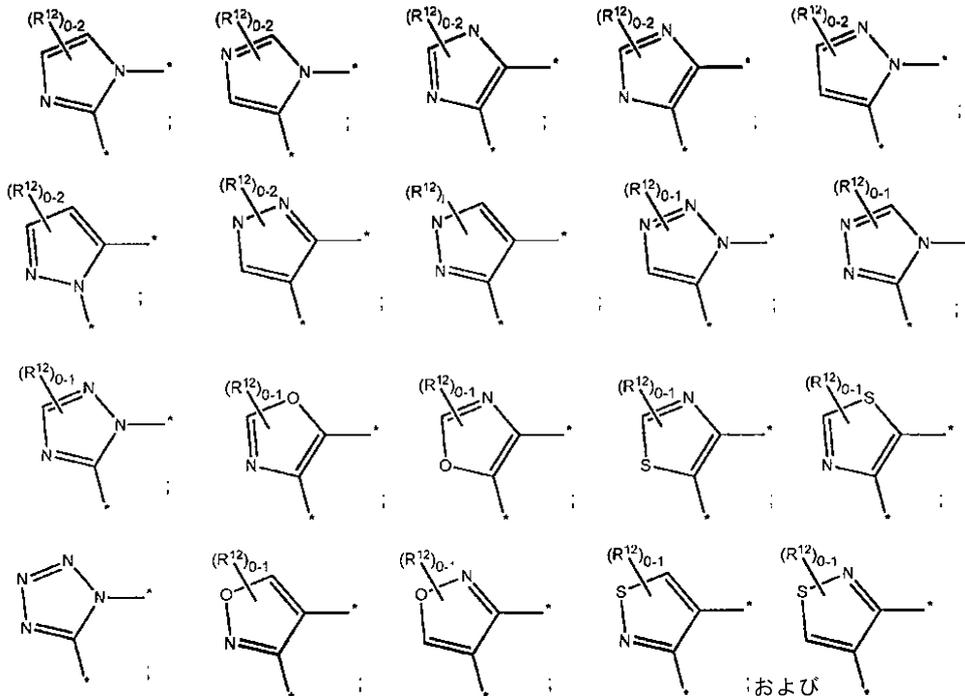
この態様の別の実施形態において、 X は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリーレンまたは5～12員のヘテロアリーレンであり、そのそれぞれは、0～4個の R^{12} 置換基によって置換されていてもよい。いくつかのそのような実施形態において、 m は0であり、 n は1である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は2である。この態様のいくつかの実施形態において、 X は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリーレン、または1,2-二置換フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環からなる群から選択される5～12員のヘテロアリーレンであり、そのそれぞれは、0～4個の R^{12} 置換基によって置換されていてもよい。いくつかのそのような実施形態において、 m は0であり、 n は1である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は2である。

【0021】

具体的な実施形態において、 X は、

【0022】

【化2】



[式中、アスタリスク (*) は、大環状環との結合点を表す]
からなる群から選択される。

【0023】

この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C$

10

20

30

40

50

₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_rR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよい。

【0024】

この態様の別の実施形態において、R¹は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される。具体的な実施形態において、R¹は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、R¹は水素である。他の実施形態において、R¹はメチルである。他の実施形態において、R¹はエチルである。他の実施形態において、R¹はシクロプロピルである。

10

【0025】

この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよい。

20

【0026】

この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択される。

【0027】

この態様の別の実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、R³およびR⁴の一方は水素であり、他方はメチルである。

30

【0028】

この態様のいくつかの実施形態において、QはOである。この態様の他の実施形態において、QはCH₂である。

【0029】

この態様の一実施形態において、Aは、C₆~C₁₂アリールおよび5~12員のヘテロアリールからなる群から選択される環である。この態様の実施形態において、環Aは、-(R²)_pと表示されている0から4個の置換基[ここで、pは、0、1、2、3または4である]によって置換されていてもよい。環A上のR²置換基の数は環A上の開放原子価位置の数によって限定され、ここで、原子価位置の2つは、A-環を大環状コアに組み込むために使用されることが、当業者には理解されよう。

40

【0030】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択されるC₆~C₁₂アリールまたは5~12員のヘテロアリール環である。いくつかのそのような実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジンおよびトリアジンからなる群から選択される環である。他のそのような実施形態にお

50

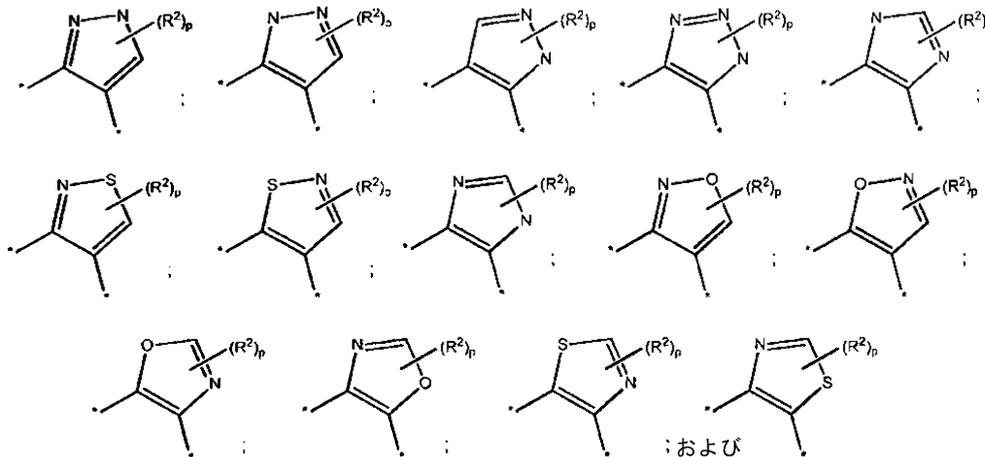
いて、Aは、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。ある特定の実施形態において、Aは、ピラゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。具体的な実施形態において、Aはピラゾール環である。他の実施形態において、Aはトリアゾール環である。他の実施形態において、Aはイソチアゾール環である。さらに他の実施形態において、Aはイソオキサゾール環である。さらなる実施形態において、Aはフェニルまたはピリジル環である。

【0031】

この態様のいくつかの実施形態において、Aは、

【0032】

【化3】



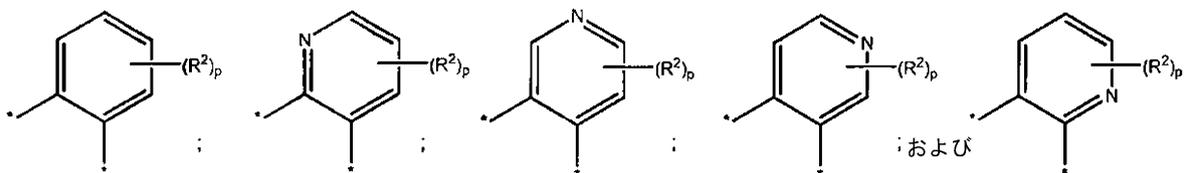
[式中、アスタリスク(*)は、大環状環との結合点を表す]からなる群から選択される。いくつかのそのような実施形態において、pは、0、1または2であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 N R^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。

【0033】

この態様の他の実施形態において、Aは、

【0034】

【化4】



[式中、アスタリスク(*)は、大環状環との結合点を表す]からなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、pは、0、1または2であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 N R^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。

【0035】

この態様の他の実施形態において、Aは、

【0036】

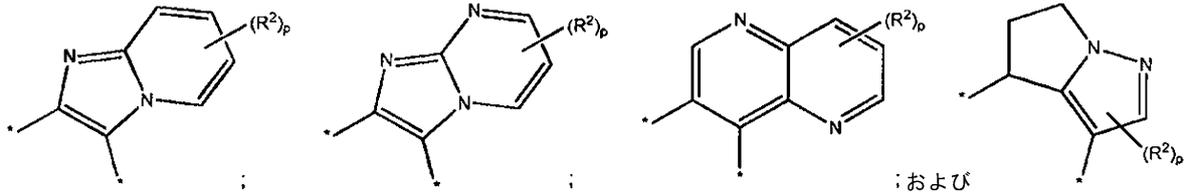
10

20

30

40

【化5】



[式中、アスタリスク(*)は、大環状環との結合点を表す]からなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 p は、0、1または2であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 N R^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。

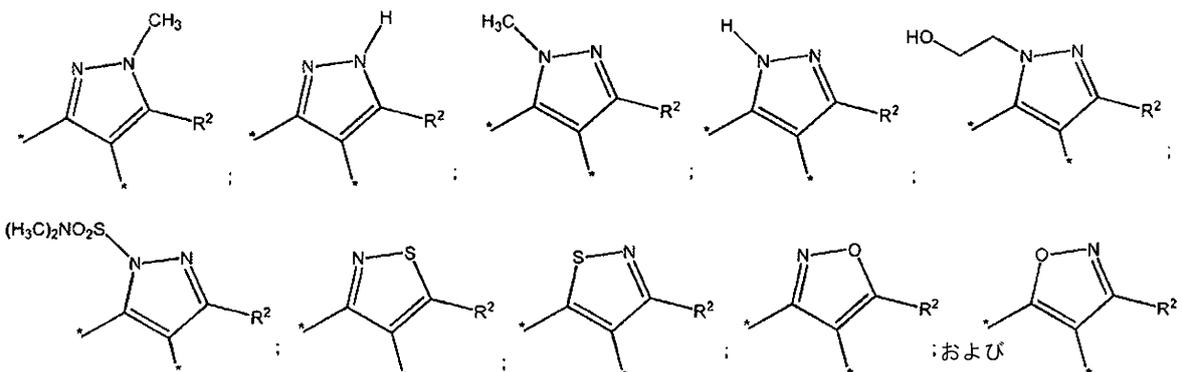
10

【0037】

具体的な実施形態において、 A は、

【0038】

【化6】



20

[式中、アスタリスク(*)は、大環状環との結合点を表し、 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から選択される]からなる群から選択される。いくつかのそのような実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシおよび $-CN$ からなる群から選択される。

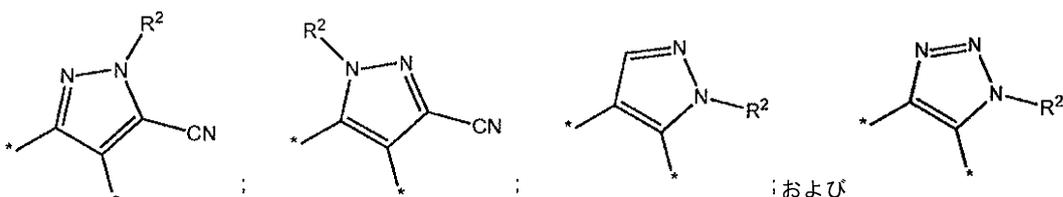
30

【0039】

他の具体的な実施形態において、 A は、

【0040】

【化7】



40

[式中、アスタリスク(*)は、大環状環との結合点を表し、 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲンまたは $-OH$ によって独立に置換されていてよい]からなる群から選択される。いくつかのそのような実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、 -2 -ヒドロキシエチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群から選択される。

【0041】

50

式()のある特定の好ましい実施形態または薬学的に許容できるその塩は、下記の好ましい特色のうち、1つ、2つまたはそれ以上を有し、それらは互いに矛盾しない程度まで組み合わせて起こり得る：

Tは CR^{11a} であり、Uは CR^{11b} であり、Vは CR^{11c} であり、Wは CR^{11d} であり、ここで、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} の少なくとも1つはハロ、好ましくはフルオロまたはクロロである、

R^{11b} はハロ、好ましくはフルオロであり、 R^{11a} 、 R^{11c} および R^{11d} のそれぞれは水素である、

Xは $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ であり、ここで、 R^5 および R^6 のそれぞれはHであり、mは0であり、nは0である、

Xは $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ であり、ここで、 R^5 および R^6 のそれぞれはHであり、mは0であり、nは0である、

Xは $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ であり、ここで、 R^5 および R^6 のそれぞれはHであり、mは0であり、nは0である、

qは1であり、rは1である、

qは0であり、rは1である、

YおよびZはそれぞれCHである、

YはNであり、ZはCHである、

QはOである、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、

R^1 は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである、

R^1 はメチルである、

Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される $C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは5~12員のヘテロアリール環である、

Aは、フェニル、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールの $C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは5~12員のヘテロアリール環である、

Aは、フェニル、ピラゾール、トリアゾール、イソチアゾールおよびイソオキサゾールの $C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは5~12員のヘテロアリール環である、

Aはピラゾールである、

pは、0、1または2である、

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_rR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される、

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである、

R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はメチルである、

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである、

R^5 および R^6 のそれぞれは水素である、

R^7 および R^8 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)$

10

20

30

40

50

$_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよい、ならびに各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから独立に選択される。

【0042】

好ましい実施形態の組合せを含む、式()の化合物に好適なものとして上述した実施形態は、本明細書においてさらに記述されている通り、それらが互いに矛盾しない程度まで、式(I)から(XXX)の化合物にも好適である。

【0043】

式 中の環Aに好適なものとして上述した具体的な芳香族およびヘテロ芳香族基は、本明細書においてさらに記述されている通り、式(I)から(XXX)の化合物中の環Aにも好適である。

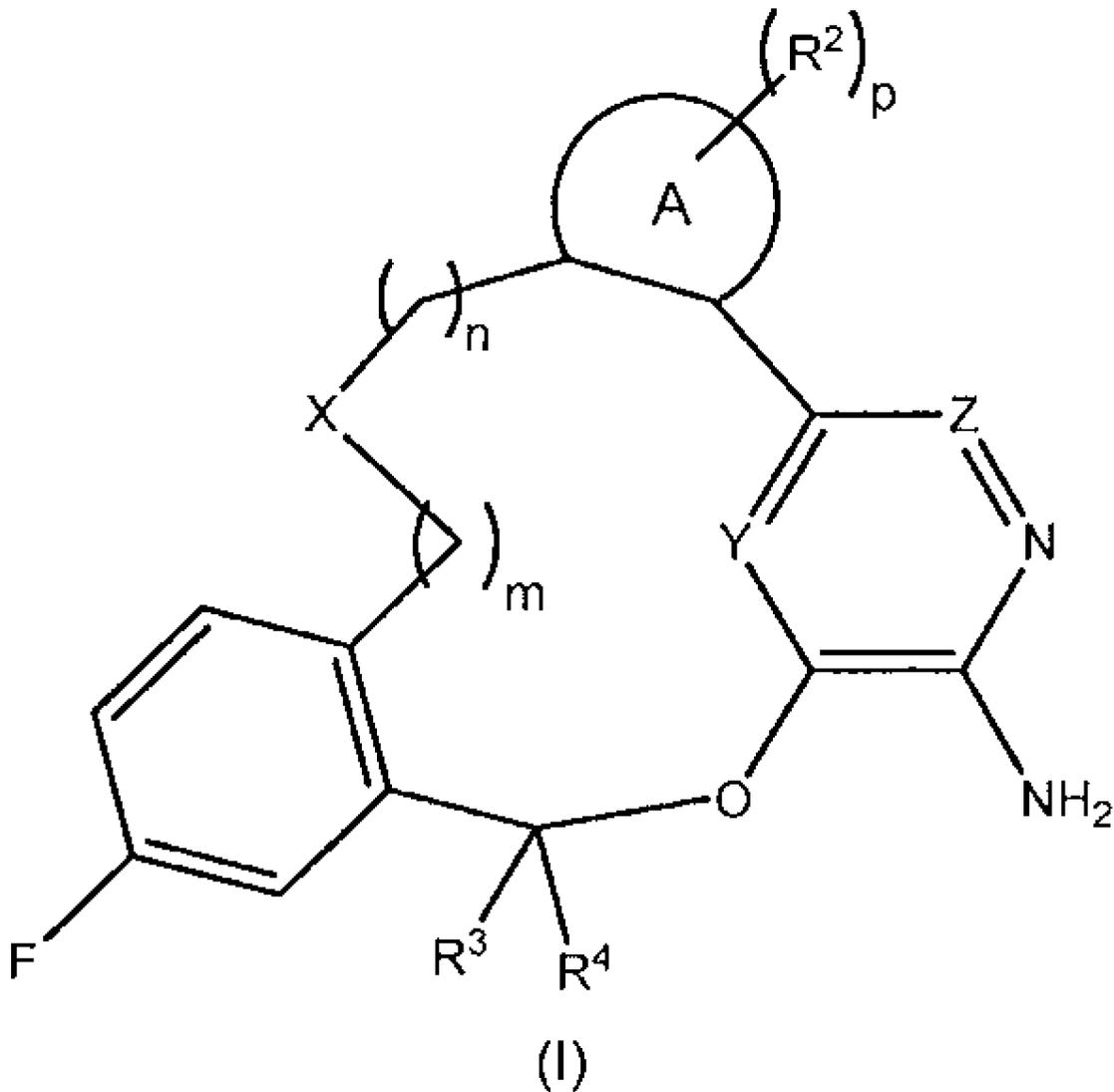
10

【0044】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物

【0045】

【化8】



20

30

40

[式中、

Xは、 $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ 、 $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ 、 $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ および $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ からなる群から選択され、

50

YおよびZは、それぞれ独立に、NまたはCHであり、但し、YがNである場合、ZはCHであり、ZがNである場合、YはCHであり、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアルおよび5～6員のヘテロアリアルから選択される環であり、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリアル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

10

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリアル、-S(O)_tR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NO₂、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷、-CN、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-O(CR⁵R⁶)_qR⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-C(=NR⁷)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸および-(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリアル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

20

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

30

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリアル、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰および-C(O)NR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリアル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

40

50

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

10

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

m は、0、1、2または3であり、

n は、0、1、2または3であり、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

20

【0046】

この態様の一実施形態において、 Y は N である。この態様の別の実施形態において、 Z は N である。この実施形態の別の態様において、 Y は CH であり、 Z は CH である。

【0047】

この態様の別の実施形態において、 X は $-(CR^5 R^6)_q O(CR^5 R^6)_r-$ である。いくつかのそのような実施形態において、 X が $-(CR^5 R^6)_q O(CR^5 R^6)_r-$ である場合、 m は0であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は1である。他のそのような実施形態において、 m は3であり、 n は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は3であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は2である。さらなるそのような実施形態において、 m は1であり、 n は1である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は3であり、 q は0であり、 r は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は2であり、 q は0であり、 r は0である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は3であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は0である。

30

【0048】

この態様の別の実施形態において、 X は、 $-(CR^5 R^6)_q N(R^1)(CR^5 R^6)_r-$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)N(R^1)(CR^5 R^6)_r-$ および $-(CR^5 R^6)_q N(R^1)C(O)(CR^5 R^6)_r-$ からなる群から選択される。この態様のそのような一実施形態において、 X は $-(CR^5 R^6)_q N(R^1)(CR^5 R^6)_r-$ である。この態様の別のそのような実施形態において、 X は $-(CR^5 R^6)_q C(O)N(R^1)(CR^5 R^6)_r-$ である。この態様の別のそのような実施形態において、 X は $-(CR^5 R^6)_q N(R^1)C(O)(CR^5 R^6)_r-$ である。

40

【0049】

この態様の別の実施形態において、 X は $-(CR^5 R^6)_q N(R^1)(CR^5 R^6)_r-$ である。いくつかのそのような実施形態において、 X が $-(CR^5 R^6)_q N(R^1)(CR^5 R^6)_r-$ である場合、 m は0であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は1である。他の実施形態において、 m は3であり、 n は0である。さらに他の

50

そのような実施形態において、 m は3であり、 n は3である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は2である。さらなるそのような実施形態において、 m は1であり、 n は1である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は3であり、 q は0であり、 r は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は2であり、 q は0であり、 r は0である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は3であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は0である。他のそのような実施形態において、 m は1であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。

【0050】

この態様の別の実施形態において、 X は $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ である。いくつかのそのような実施形態において、 X が $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ である場合、 m は0であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は1である。さらに他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0である。さらなるそのような実施形態において、 m は2であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は2であり、 q は0であり、 r は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は0である。

【0051】

この態様の別の実施形態において、 X は $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ である。いくつかのそのような実施形態において、 X が $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ である場合、 m は0であり、 n は2である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は1である。さらに他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0である。他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は2であり、 q は0であり、 r は0である。さらに他のそのような実施形態において、 m は0であり、 n は1であり、 q は0であり、 r は0である。他のそのような実施形態において、 m は2であり、 n は0であり、 q は0であり、 r は0である。

【0052】

この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_rR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてよい。この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0053】

この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。具体的な実施形態において、 R^1 は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は水素である。他の実施形態において、 R^1 はメチルである。他の実施形態において、 R^1 はエチルである。他の実施形態において、 R^1 はシクロプロピルである。

【0054】

この態様の別の実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_rR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC$

10

20

30

40

50

(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてよい。

【0055】

この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択される。

【0056】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。

10

【0057】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、Aは、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

【0058】

この態様の別の実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつもの実施形態において、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴のそれぞれは水素である。他のそのような実施形態において、R³およびR⁴の一方は水素であり、他方はメチルである。

20

【0059】

式(I)のある特定の好ましい実施形態または薬学的に許容できるその塩は、下記の好ましい特色のうち、1つ、2つまたはそれ以上を有し、それらは互いに矛盾しない程度まで組み合わせて起こり得る：

Xは-(CR⁵R⁶)_qO(CR⁵R⁶)_r-であり、ここで、R⁵およびR⁶のそれぞれはHであり、mは0であり、nは0である、

30

Xは-(CR⁵R⁶)_qN(R¹)(CR⁵R⁶)_r-であり、ここで、R⁵およびR⁶のそれぞれはHであり、mは0であり、nは0である、

Xは-(CR⁵R⁶)_qC(O)N(R¹)(CR⁵R⁶)_r-であり、ここで、R⁵およびR⁶のそれぞれはHであり、mは0であり、nは0である、

qは1であり、rは1である、

qは0であり、rは1である、

YおよびZはそれぞれCHである、

YはNであり、ZはCHである、

R¹は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される、

40

R¹は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである、

R¹はメチルである、

Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択されるC₆~C₁₂アリールまたは5~12員のヘテロアリール環である、

Aは、フェニル、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールのC₆~C₁₂アリールまたは5~12員のヘテロアリール環である、

Aは、フェニル、ピラゾール、トリアゾール、イソチアゾールおよびイソオキサゾールの

50

$C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは 5 ~ 12 員のヘテロアリール環である、

A はピラゾールである、

p は、0、1 または 2 である、

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される、

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである、

R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はメチルである、

10

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである、

R^5 および R^6 のそれぞれは水素である、

R^7 および R^8 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよい、

20

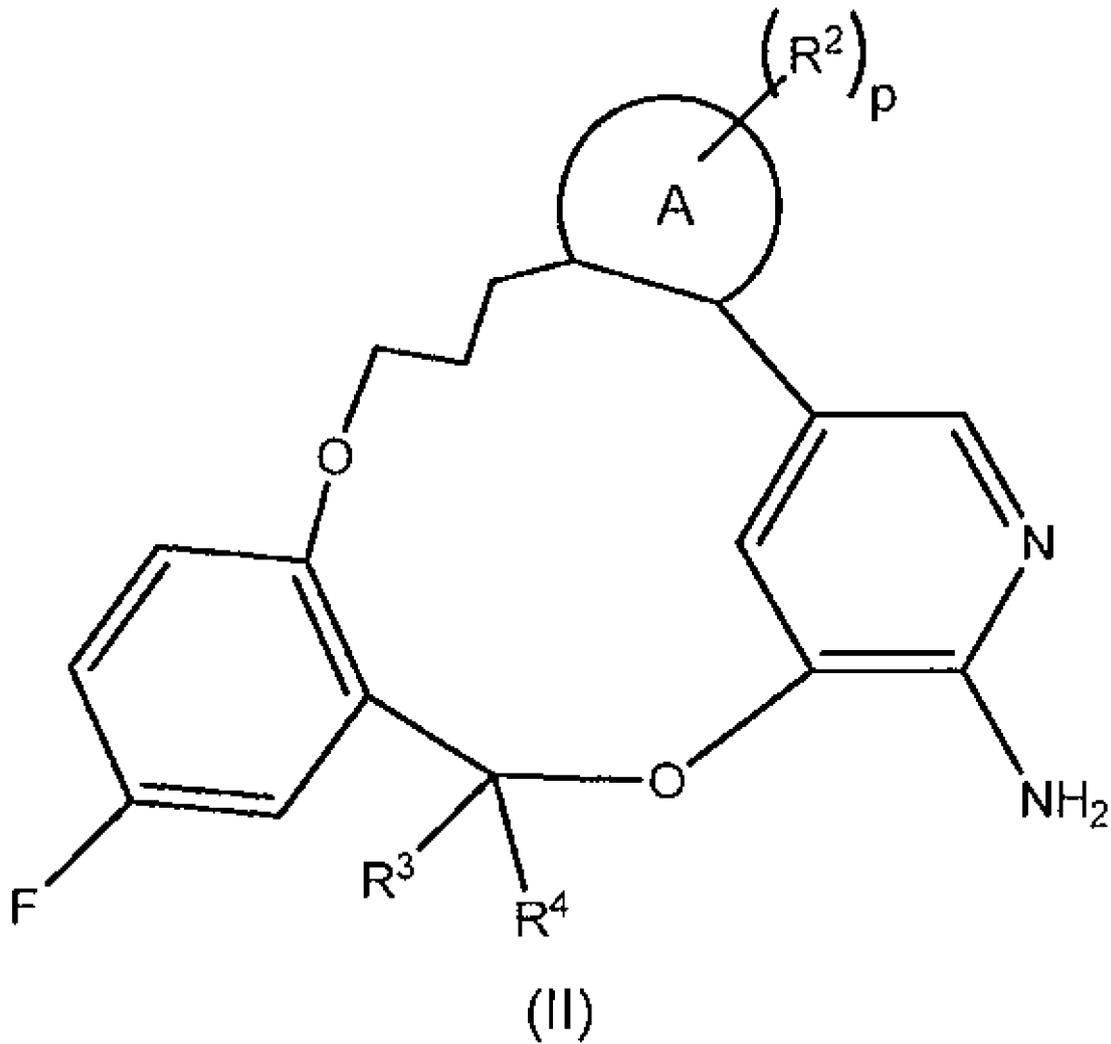
各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから独立に選択される。

【0060】

別の態様において、本発明は、式 (II) の化合物

【0061】

【化9】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の

10

20

30

40

50

各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0062】

この態様の一実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよい。

【0063】

この実施形態の別の態様において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)$

$(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。

【0064】

この態様の別の実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、 R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はメチルである。

【0065】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、 A は、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

10

【0066】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。

【0067】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_rR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

20

【0068】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。他のそのような実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_rR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

30

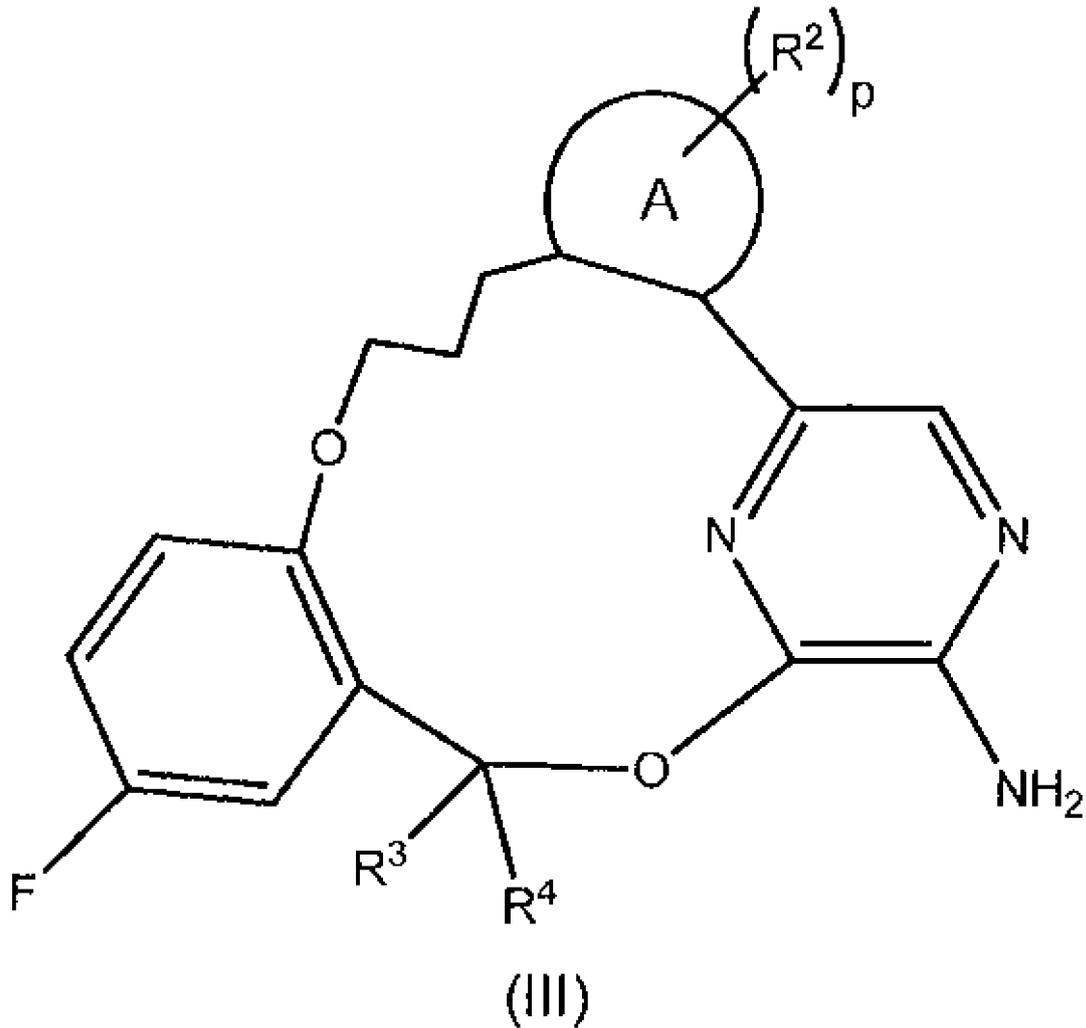
【0069】

別の態様において、本発明は、式 (III) の化合物

【0070】

40

【化10】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選

択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$

10

20

30

40

50

、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

10

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

20

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

30

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0071】

この態様の一実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_rR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_rR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群か

40

50

らそれぞれ独立に選択される。

【0072】

この態様の別の実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつもの実施形態において、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、 R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はメチルである。

【0073】

この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。 10

【0074】

この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、A は、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

【0075】

この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。 20

【0076】

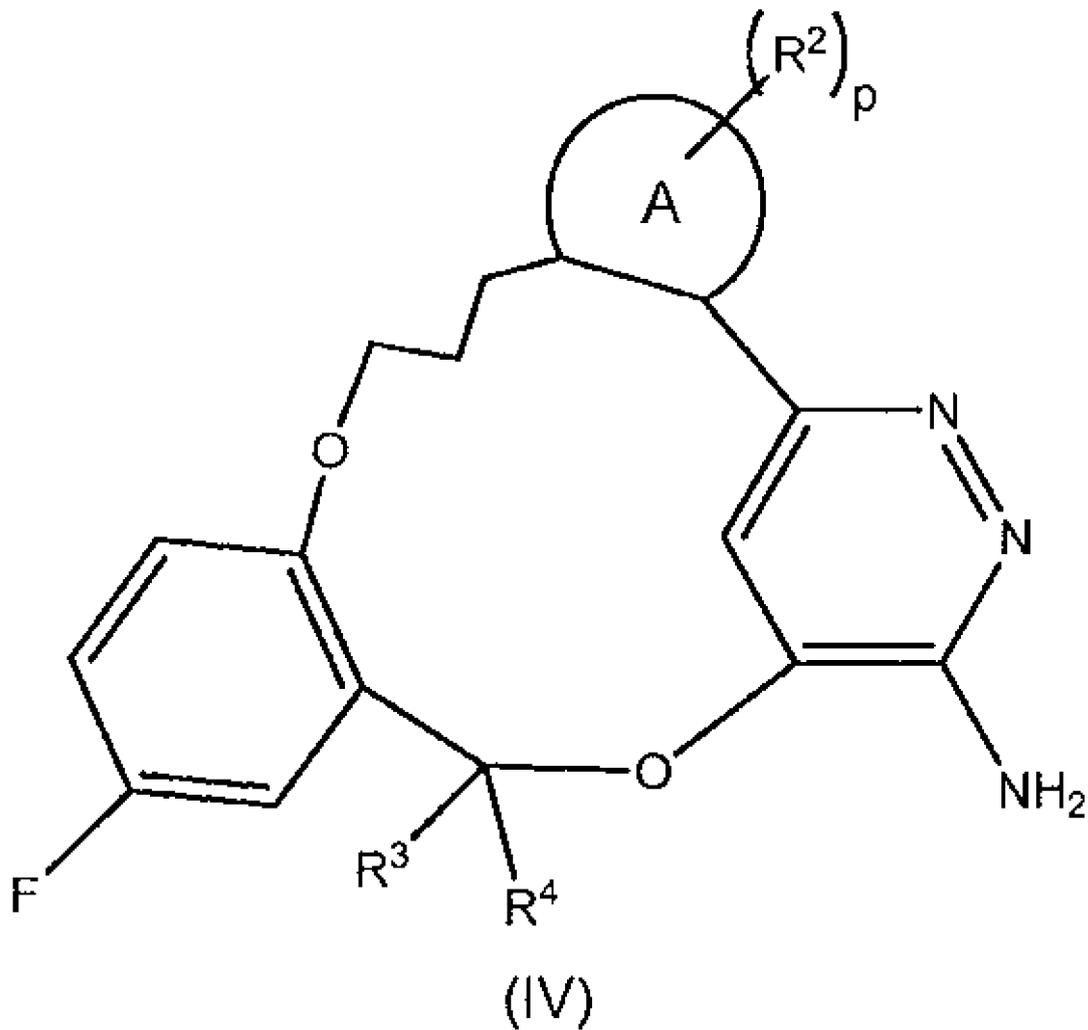
この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に 30

【0077】

別の態様において、本発明は、式(IV)の化合物

【0078】

【化 1 1】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり
 各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の

10

20

30

40

50

各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0079】

この態様の一実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。いくつかのそのよ

うな実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0080】

この態様の別の実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、 R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はメチルである。

【0081】

この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。 10

【0082】

この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、A は、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

【0083】

この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。 20

【0084】

この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。 30

【0085】

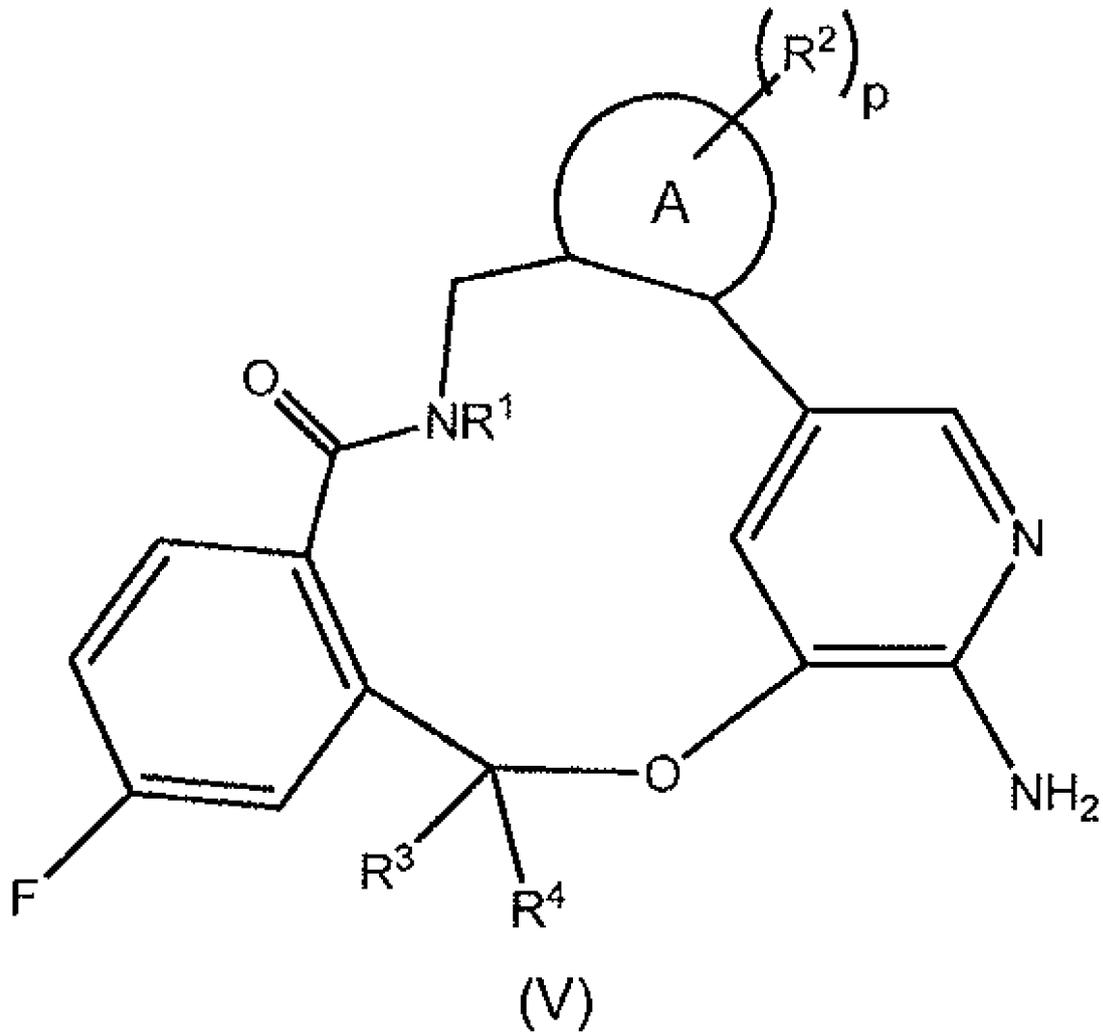
この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。 40

【0086】

別の態様において、本発明は、式(V)の化合物

【0087】

【化 1 2】



[式中、

A は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選

10

20

30

40

50

扱され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0088】

この態様の一実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_r R^9$ 、-

10

20

30

40

50

$S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0089】

この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。具体的な実施形態において、 R^1 は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は水素である。他の実施形態において、 R^1 はメチルである。他の実施形態において、 R^1 はエチルである。他の実施形態において、 R^1 はシクロプロピルである。

【0090】

この態様の別の実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_rR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_rR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0091】

この態様の別の実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、 R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はメチルである。

【0092】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、 A は、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

【0093】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0094】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0095】

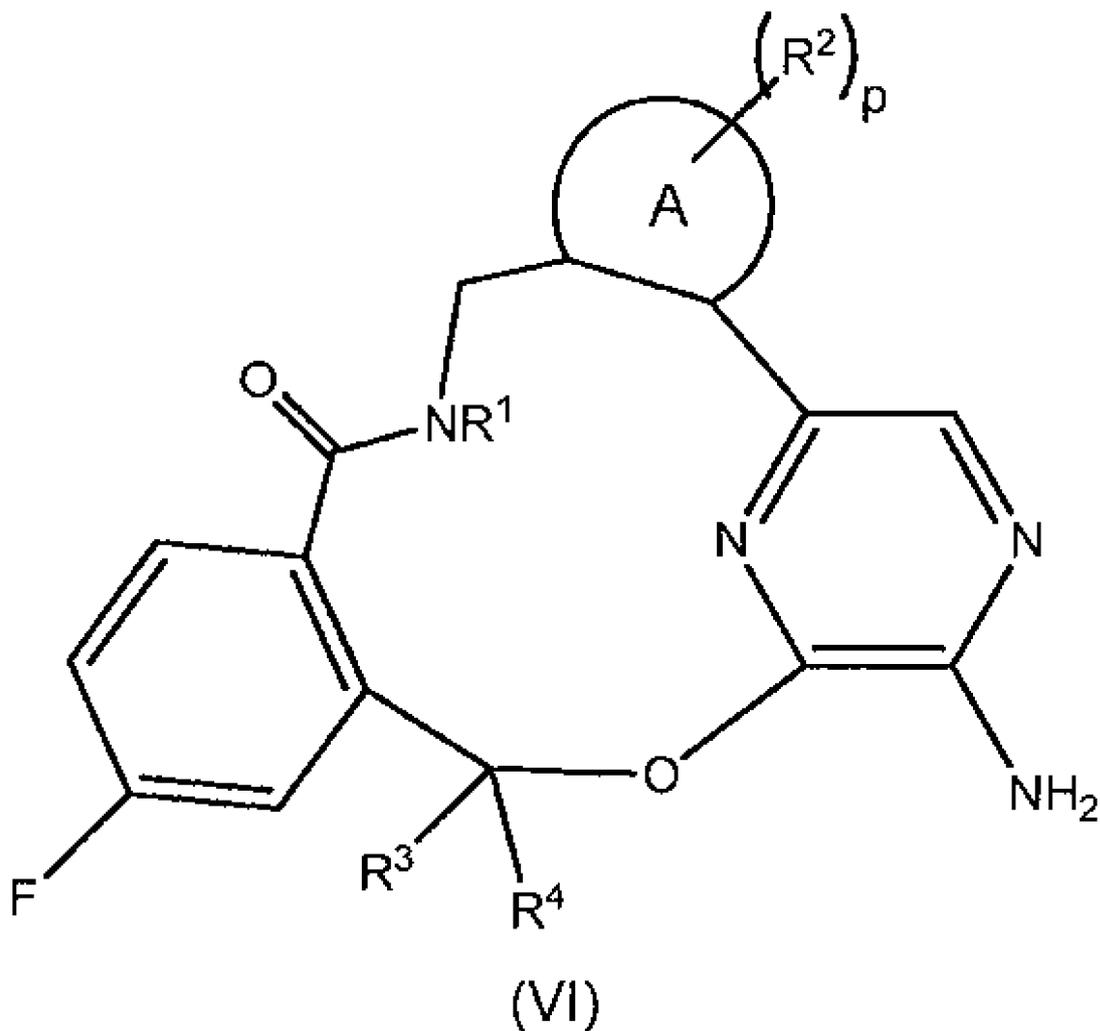
この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0096】

別の態様において、本発明は、式(VI)の化合物

【0097】

【化13】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2$

10

20

30

40

50

OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R²は、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリール、-S(O)_tR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NO₂、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷、-CN、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-O(CR⁵R⁶)_qR⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-C(=NR⁷)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸および-(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

R³およびR⁴は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁵およびR⁶は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリール、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰および-C(O)NR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁷およびR⁸は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰

10

20

30

40

50

⁰によって独立に置換されていてもよく、
 各 R⁹ および R¹⁰ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールから独立に選択され、
 p は、0、1、2、3 または 4 であり、
 各 q は、独立に、0、1、2 または 3 であり、
 各 r は、独立に、0、1、2 または 3 であり、
 各 t は、独立に、0、1 または 2 である]、
 または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0098】

10

この態様の一実施形態において、R¹ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_rR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、R¹ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0099】

20

この態様の別の実施形態において、R¹ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキルからなる群から選択される。具体的な実施形態において、R¹ は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、R¹ は水素である。他の実施形態において、R¹ はメチルである。他の実施形態において、R¹ はエチルである。他の実施形態において、R¹ はシクロプロピルである。

【0100】

この態様の一実施形態において、各 R² は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ および -CN からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、各 R² は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ および -CN からなる群から独立に選択される。いくつかのそのような実施形態において、R³ および R⁴ は、水素および C₁ ~ C₆ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

30

40

【0101】

この態様の別の実施形態において、R³ および R⁴ は、水素および C₁ ~ C₆ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、R³ および R⁴ は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、R³ および R⁴ のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、R³ および R⁴ の一方は水素であり、他方はメチルである。

【0102】

この態様の別の実施形態において、A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。この態様の別の実施形態において、R³ および R⁴ は、水素お

50

よび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0103】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、Aは、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

【0104】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

10

【0105】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0106】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。

20

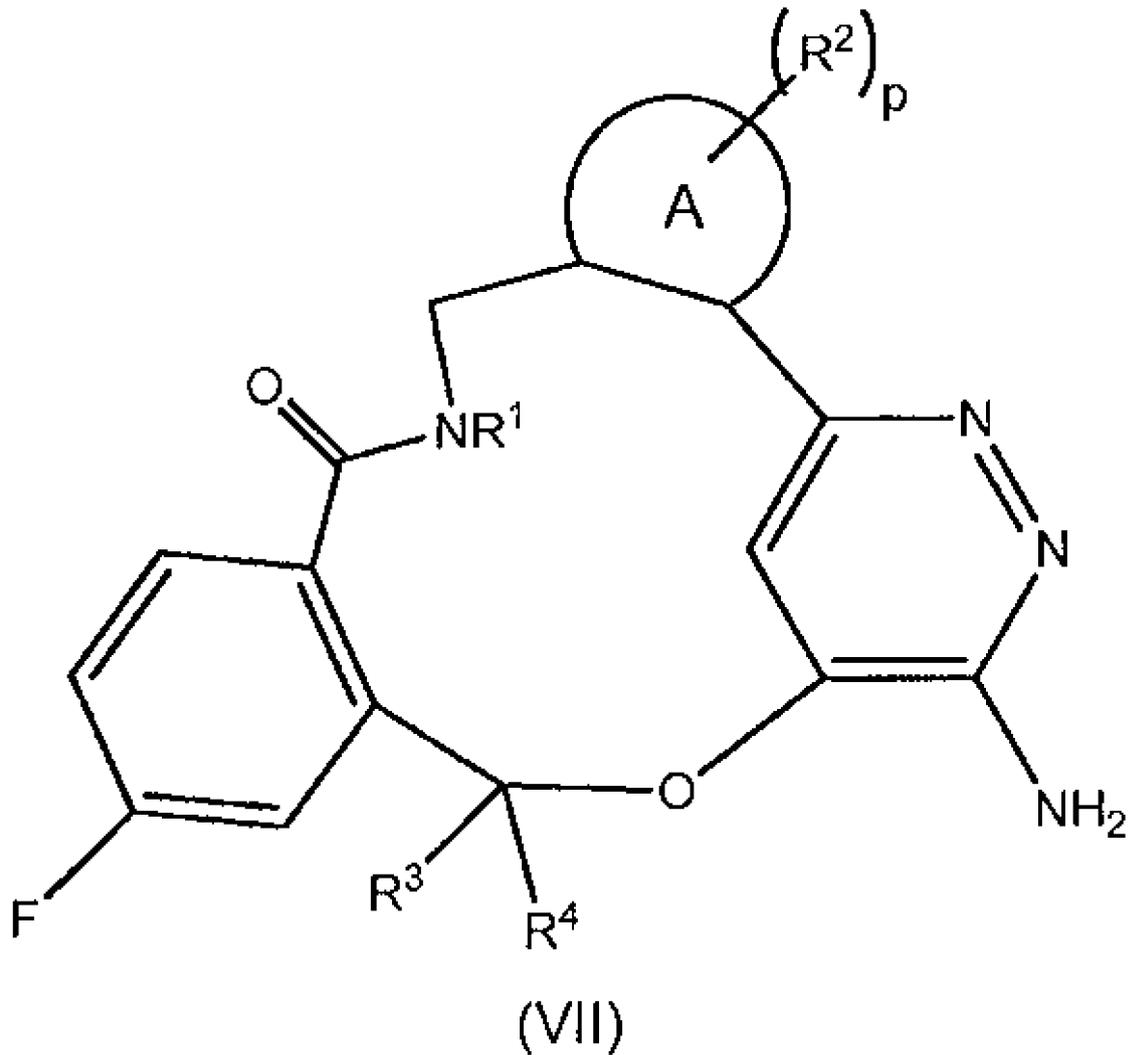
【0107】

別の態様において、本発明は、式(VII)の化合物

【0108】

30

【化14】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR$

${}^7S(O)_2R^8$ および $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0109】

この態様の一実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim$

10

20

30

40

50

C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_rR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、R¹は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される。

【0110】

この態様の別の実施形態において、R¹は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される。具体的な実施形態において、R¹は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、R¹は水素である。他の実施形態において、R¹はメチルである。他の実施形態において、R¹はエチルである。他の実施形態において、R¹はシクロプロピルである。

10

【0111】

この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択される。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

20

【0112】

この態様の別の実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、R³およびR⁴の一方は水素であり、他方はメチルである。

30

【0113】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。この態様の別の実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0114】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、Aは、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

40

【0115】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

50

【0116】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0117】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

10

【0118】

式(V)、(V)および(VI)のある特定の好ましい実施形態または薬学的に許容できるその塩は、下記の好ましい特色のうち、1つ、2つまたはそれ以上を有し、それらは互いに矛盾しない程度まで組み合わせて起こり得る：

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、

20

R^1 は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである、

R^1 はメチルである、

Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される $C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは5～12員のヘテロアリール環である、

Aは、フェニル、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールの $C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは5～12員のヘテロアリール環である、

30

Aは、フェニル、ピラゾール、トリアゾール、イソチアゾールおよびイソオキサゾールの $C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは5～12員のヘテロアリール環である、

Aはピラゾールである、

pは、0、1または2である、

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される、

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである、

40

R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はメチルである、

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである、

R^5 および R^6 のそれぞれは水素である、

R^7 および R^8 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)$

50

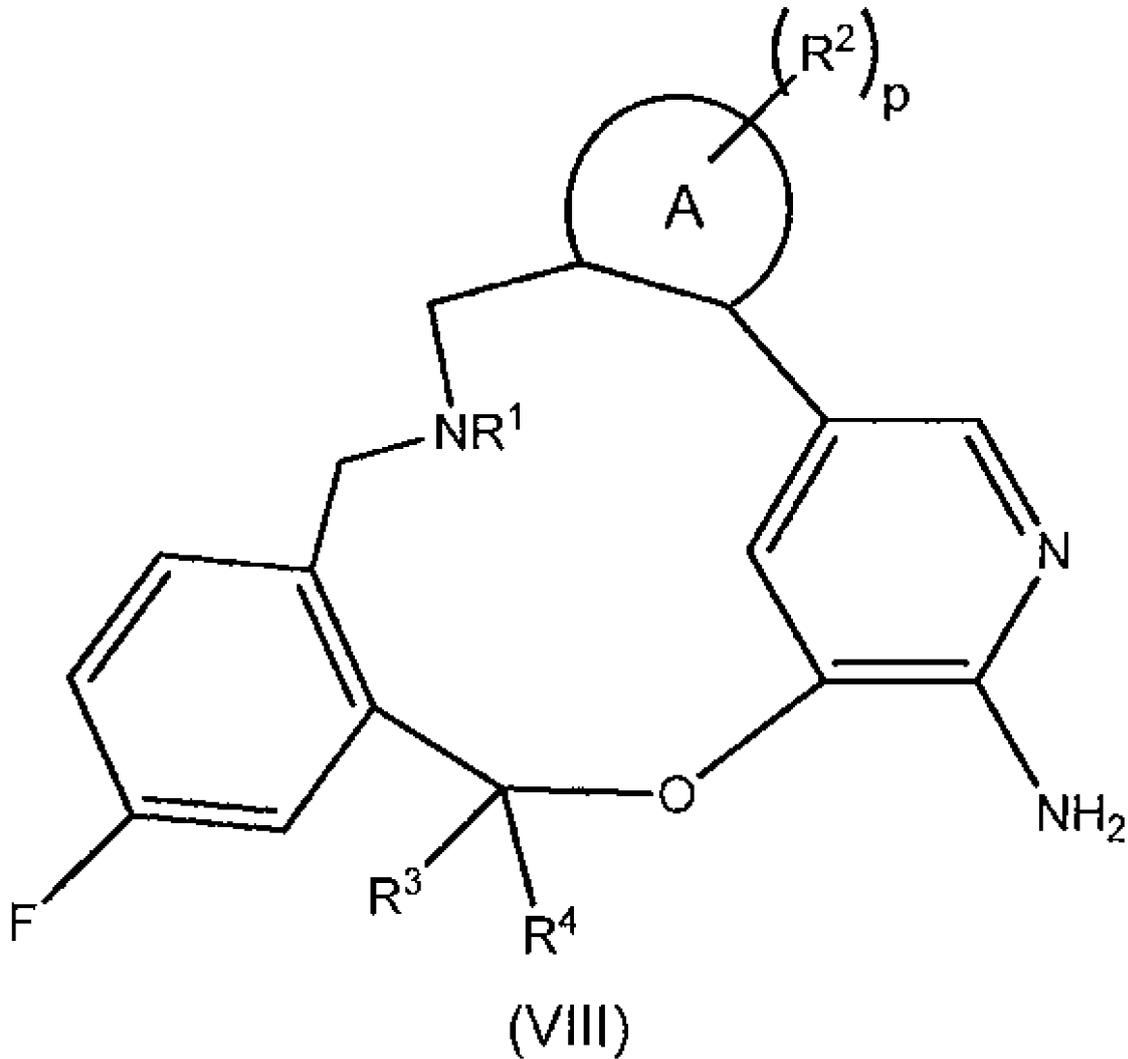
R^{10} または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよい、各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから独立に選択される。

【0119】

別の態様において、本発明は、式(VIII)の化合物

【0120】

【化15】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5

10

20

30

40

50

~ 6 員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、
 R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、
 各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、
 各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、
 各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールから独立に選択され、
 p は、0、1、2、3 または 4 であり、
 各 q は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

10

20

30

40

50

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、
各 t は、独立に、0、1または2である]、
または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0121】

この態様の一実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_r R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてよい。この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。

10

【0122】

この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。具体的な実施形態において、 R^1 は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は水素である。他の実施形態において、 R^1 はメチルである。他の実施形態において、 R^1 はエチルである。他の実施形態において、 R^1 はシクロプロピルである。

【0123】

この態様の別の実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてよい。この態様の別の実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

20

30

【0124】

この態様の別の実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、 R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はメチルである。

40

【0125】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。この態様の別の実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0126】

この態様の別の実施形態において、 A は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、 A は、上記の式 の化合物に好

50

適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

【0127】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0128】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

10

【0129】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に

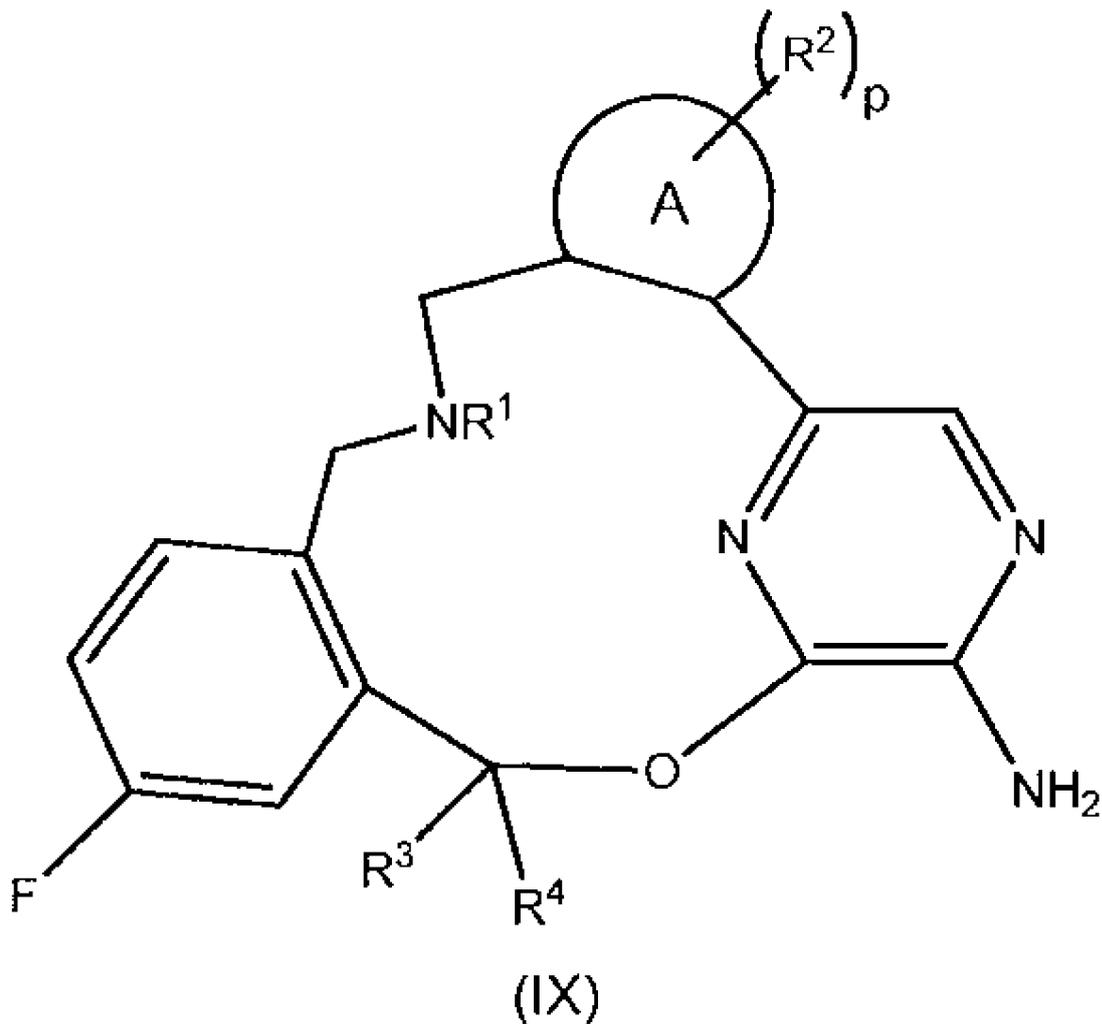
20

【0130】

別の態様において、本発明は、式(I X)の化合物

【0131】

【化16】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR$

10

20

30

40

50

$^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、
p は、0、1、2、3 または 4 であり、
各 q は、独立に、0、1、2 または 3 であり、
各 r は、独立に、0、1、2 または 3 であり、
各 t は、独立に、0、1 または 2 である]、
または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0132】
この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび C_3

p は、0、1、2、3 または 4 であり、

各 q は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

各 r は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

各 t は、独立に、0、1 または 2 である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0132】

この態様の別の実施形態において、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび C_3

10

20

30

40

50

~ C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_rR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてよい。この態様の別の実施形態において、R¹は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される。

【0133】

この態様の別の実施形態において、R¹は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される。具体的な実施形態において、R¹は、水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、R¹は水素である。他の実施形態において、R¹はメチルである。他の実施形態において、R¹はエチルである。他の実施形態において、R¹はシクロプロピルである。

10

【0134】

この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてよい。この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択される。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

20

【0135】

この態様の別の実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、R³およびR⁴の一方は水素であり、他方はメチルである。

30

【0136】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。この態様の別の実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0137】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、Aは、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

40

【0138】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

50

【0139】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0140】

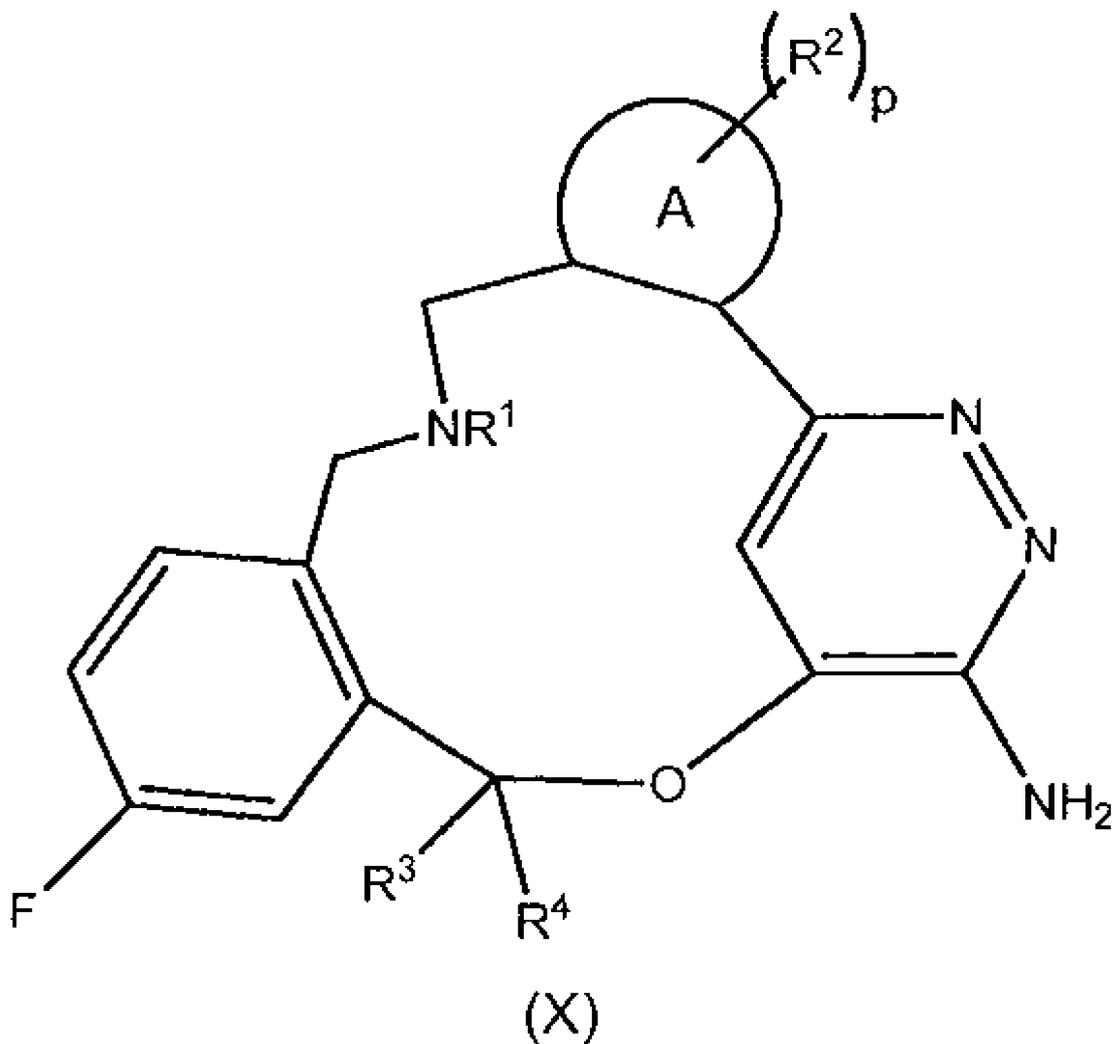
この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択され、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0141】

別の態様において、本発明は、式(X)の化合物

【0142】

【化17】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、

10

20

30

40

50

R¹ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

10

各 R² は、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、-S(O)_tR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NO₂、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷、-CN、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-O(CR⁵R⁶)_qR⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-C(=NR⁷)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸ および -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

20

R³ および R⁴ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

30

各 R⁵ および R⁶ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ および -C(O)NR⁹R¹⁰ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰ または -C(O)NR⁹R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく、

40

各 R⁷ および R⁸ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~

50

C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁹およびR¹⁰は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリールから独立に選択され、

pは、0、1、2、3または4であり、

各qは、独立に、0、1、2または3であり、

各rは、独立に、0、1、2または3であり、

各tは、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0143】

この態様の一実施形態において、R¹は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_rR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、R¹は、水素、C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択される。

【0144】

この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよい。この態様の別の実施形態において、各R²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、-S(O)_rR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷および-CNからなる群から独立に選択される。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからそれぞれ独立に選択される。

【0145】

この態様の別の実施形態において、R³およびR⁴は、水素およびC₁~C₆アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いくつかの実施形態において、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。いくつかのそのような実施形態において、R³およびR⁴のそれぞれは、水素である。他のそのような実施形態において、R³およびR⁴の一方は水素であり、他方はメチルである。

【0146】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。この態様の別の実施形態において、R³およびR⁴は、水素お

10

20

30

40

50

よび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0147】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。この態様の具体的な実施形態において、Aは、上記の式の化合物に好適なものとして指示されている具体的な環からなる群から選択される環である。

【0148】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールから選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

10

【0149】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環である。いくつかのそのような実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0150】

この態様の別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールからなる群から選択される環であり、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ および $-CN$ からなる群から独立に選択される。

20

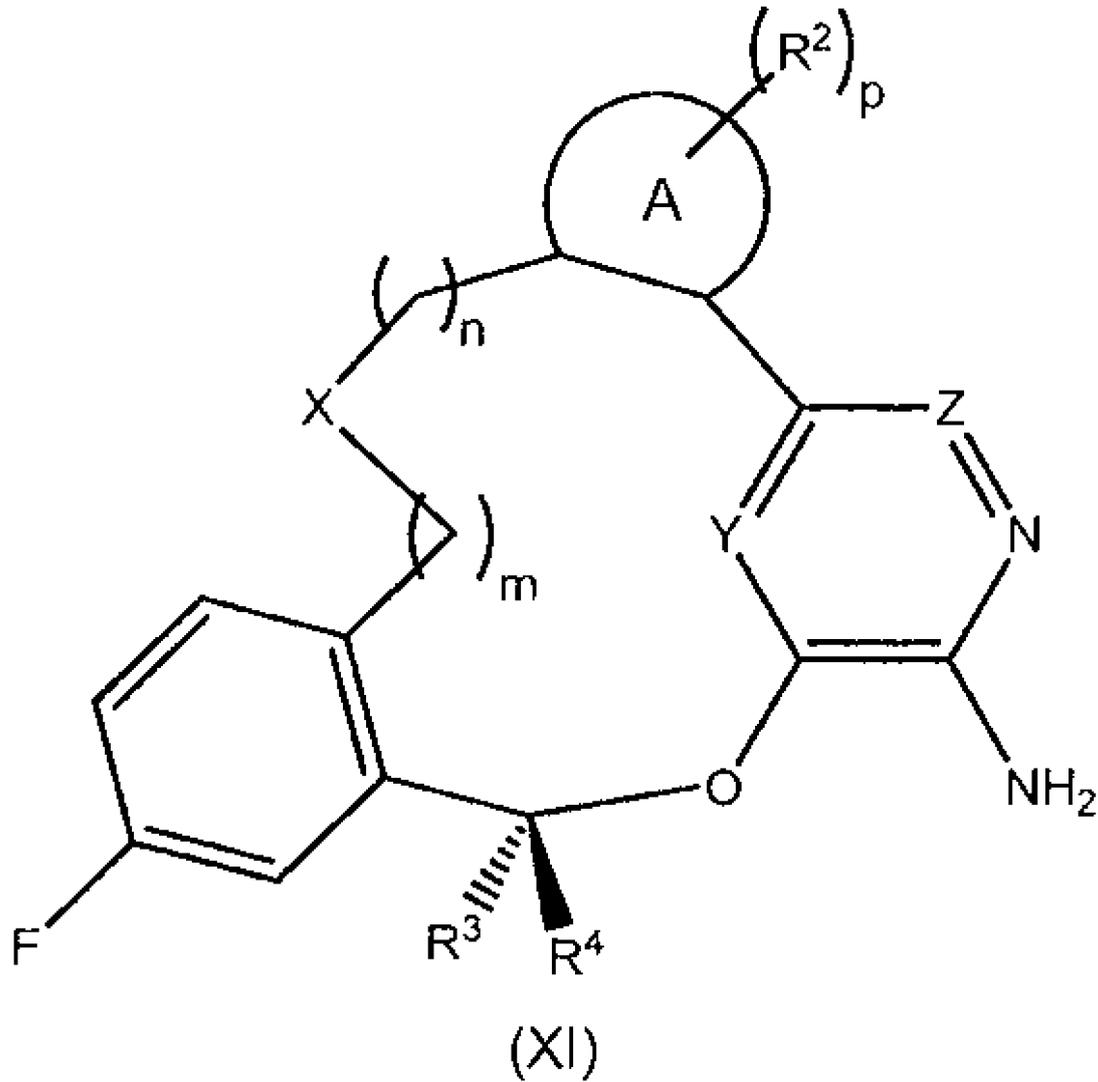
【0151】

別の態様において、本発明は、式(XI)の化合物

【0152】

30

【化18】



[式中、

Xは、 $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ 、 $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ 、 $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ および $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ からなる群から選択され、

YおよびZは、それぞれ独立に、NまたはCHであり、但し、YがNである場合、ZはCHであり、ZがNである場合、YはCHであり、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5

10

20

30

40

50

~ 6 員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールから独立に選択され、

m は、0、1、2 または 3 であり、

n は、0、1、2 または 3 であり、

10

20

30

40

50

p は、0、1、2、3 または 4 であり、
 各 q は、独立に、0、1、2 または 3 であり、
 各 r は、独立に、0、1、2 または 3 であり、
 各 t は、独立に、0、1 または 2 である]、
 または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0153】

式 (I) の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式 (XI) の化合物にも適用可能である。

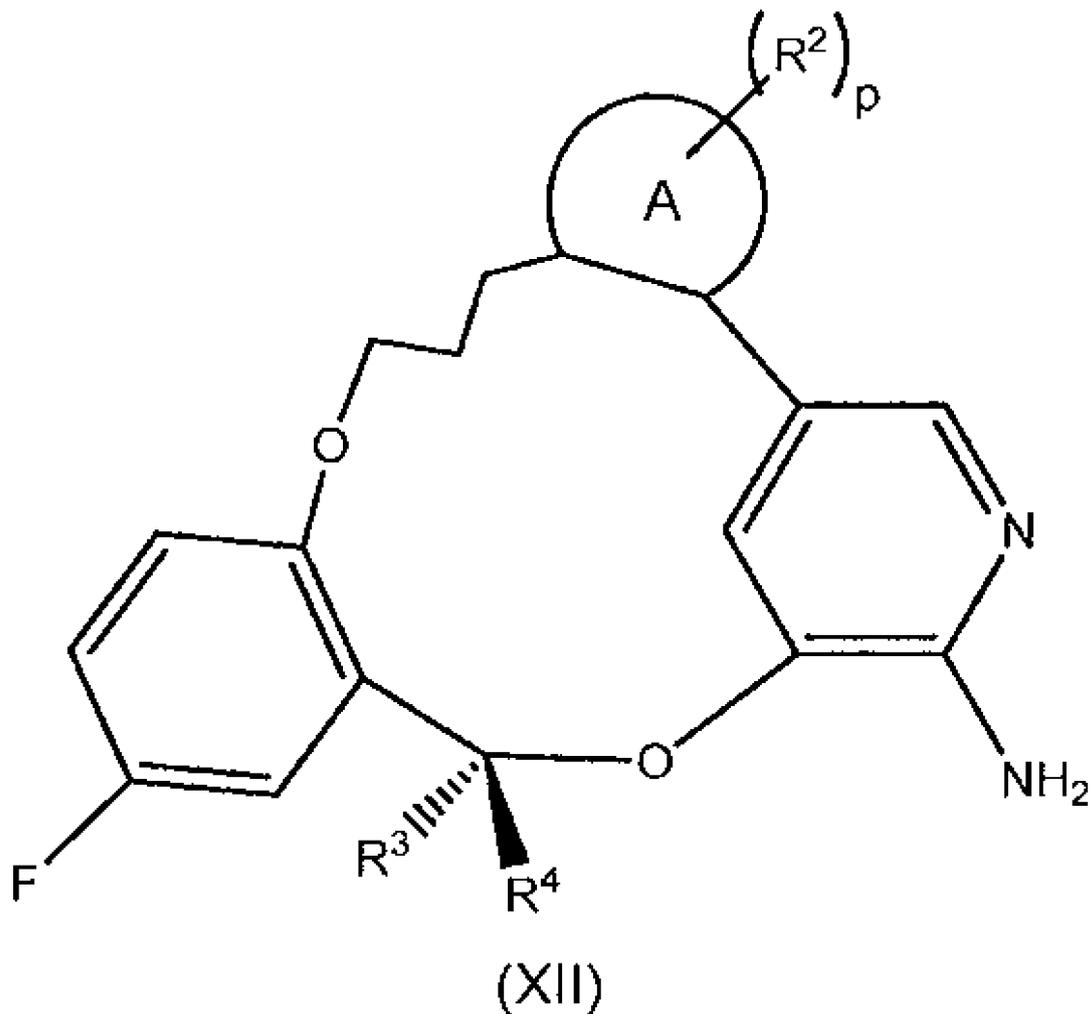
【0154】

別の態様において、本発明は、式 (XII) の化合物

10

【0155】

【化19】



20

30

40

[式中、

A は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択される環であり、
 各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)$

50

6) q NR⁷ R⁸、 $-C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ および $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R³ は、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₃ ~ C₆ シクロアルキルであり、R⁴ は、水素であり、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₃ ~ C₆ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁵ および R⁶ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁷ および R⁸ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁹ および R¹⁰ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3 または 4 であり、

各 q は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

各 r は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

各 t は、独立に、0、1 または 2 である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0156】

式 (II) の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、

10

20

30

40

50

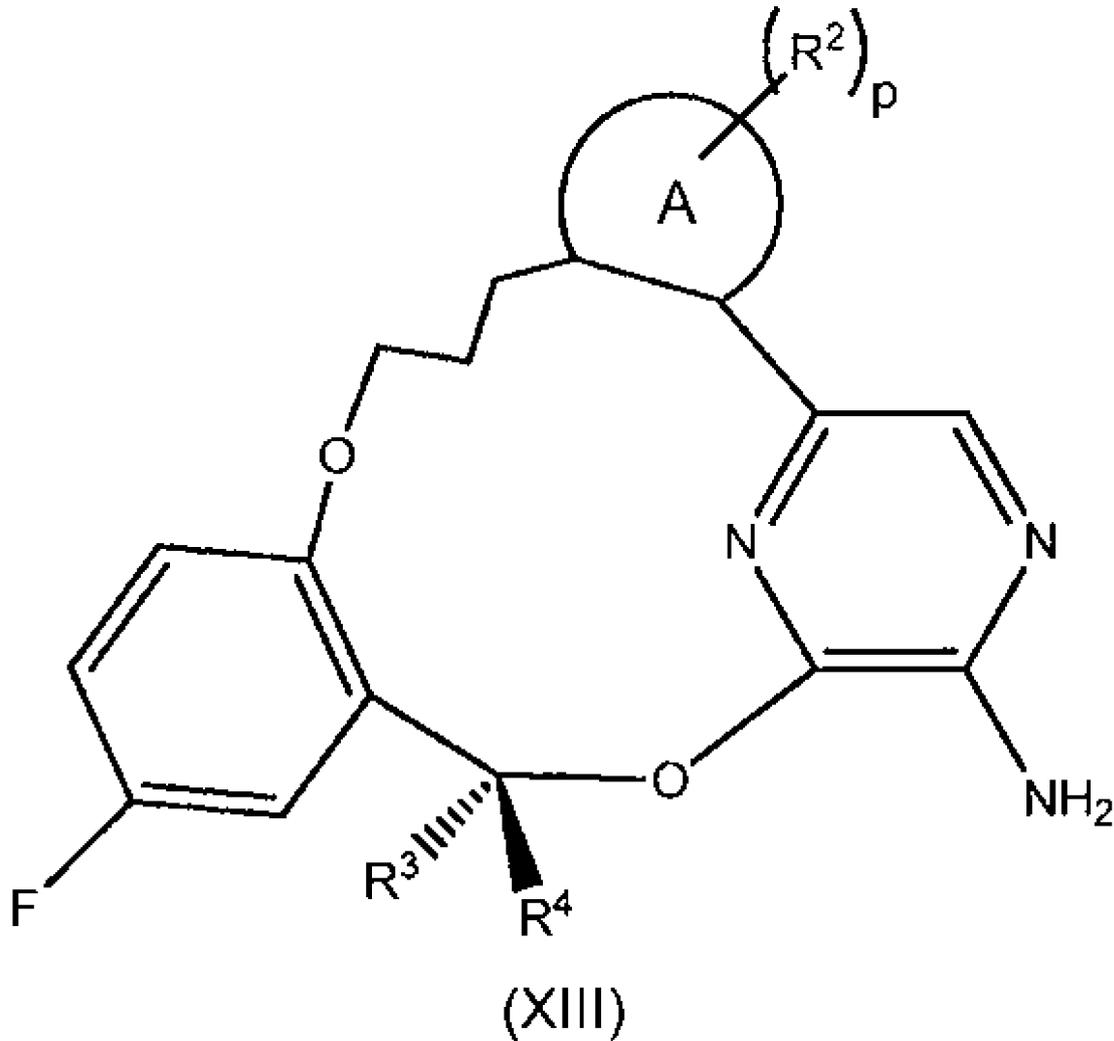
式 (XII) の化合物にも適用可能である。

【0157】

別の態様において、本発明は、式 (XIII) の化合物

【0158】

【化20】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

R³は、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキルであり、R⁴は、水素であり、ここで、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁵およびR⁶は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリール、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰および-C(O)NR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁷およびR⁸は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁹およびR¹⁰は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリールから独立に選択され、

pは、0、1、2、3または4であり、

各qは、独立に、0、1、2または3であり、

各rは、独立に、0、1、2または3であり、

各tは、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0159】

式(III)の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式(XIII)の化合物にも適用可能である。

【0160】

別の態様において、本発明は、式(XIV)の化合物

【0161】

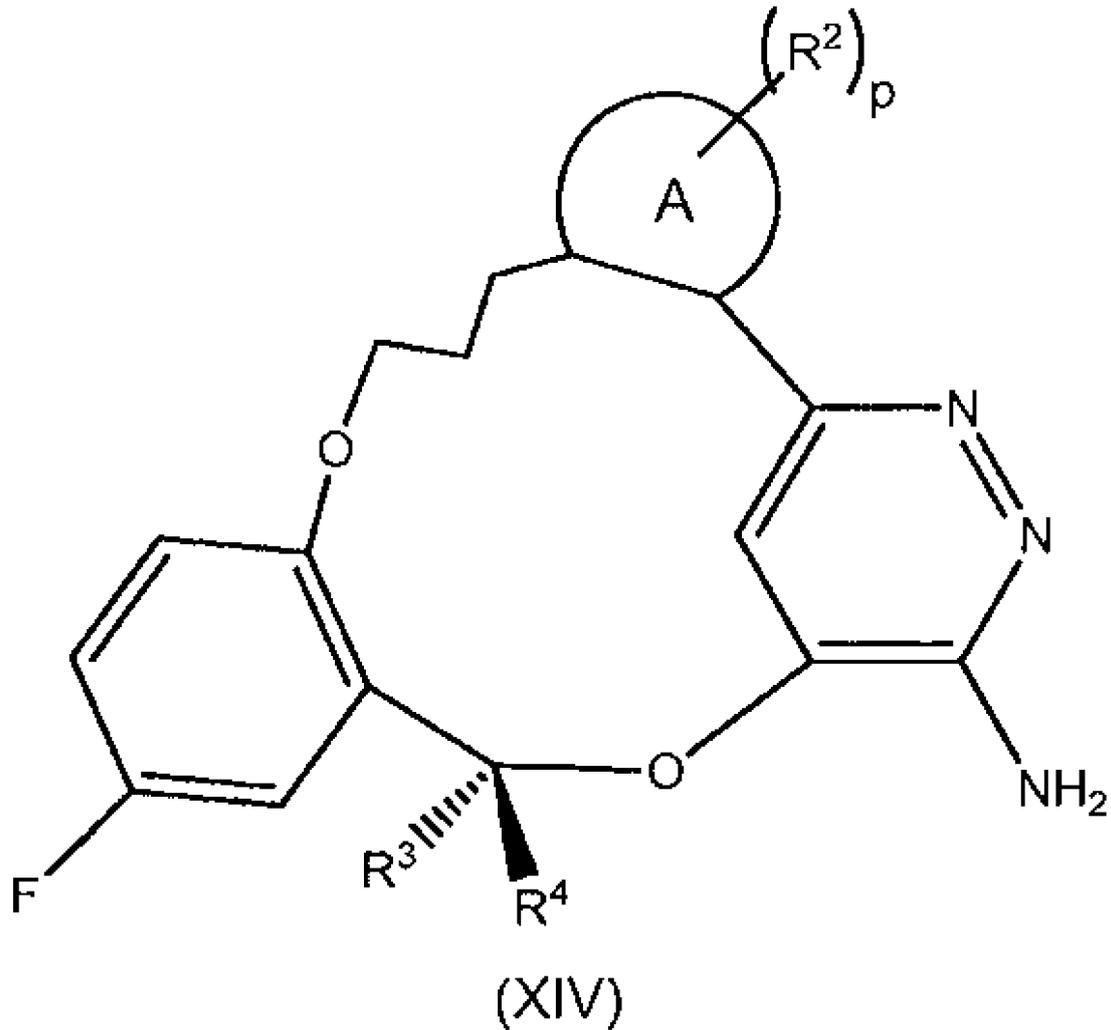
10

20

30

40

【化 2 1】



〔式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアルおよび5～6員のヘテロアリアルから選択される環であり、各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリアル、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選

択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリアル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 O$

10

20

30

40

50

R^9 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

10

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

20

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

30

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0162】

式(IV)の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式(XIV)の化合物にも適用可能である。

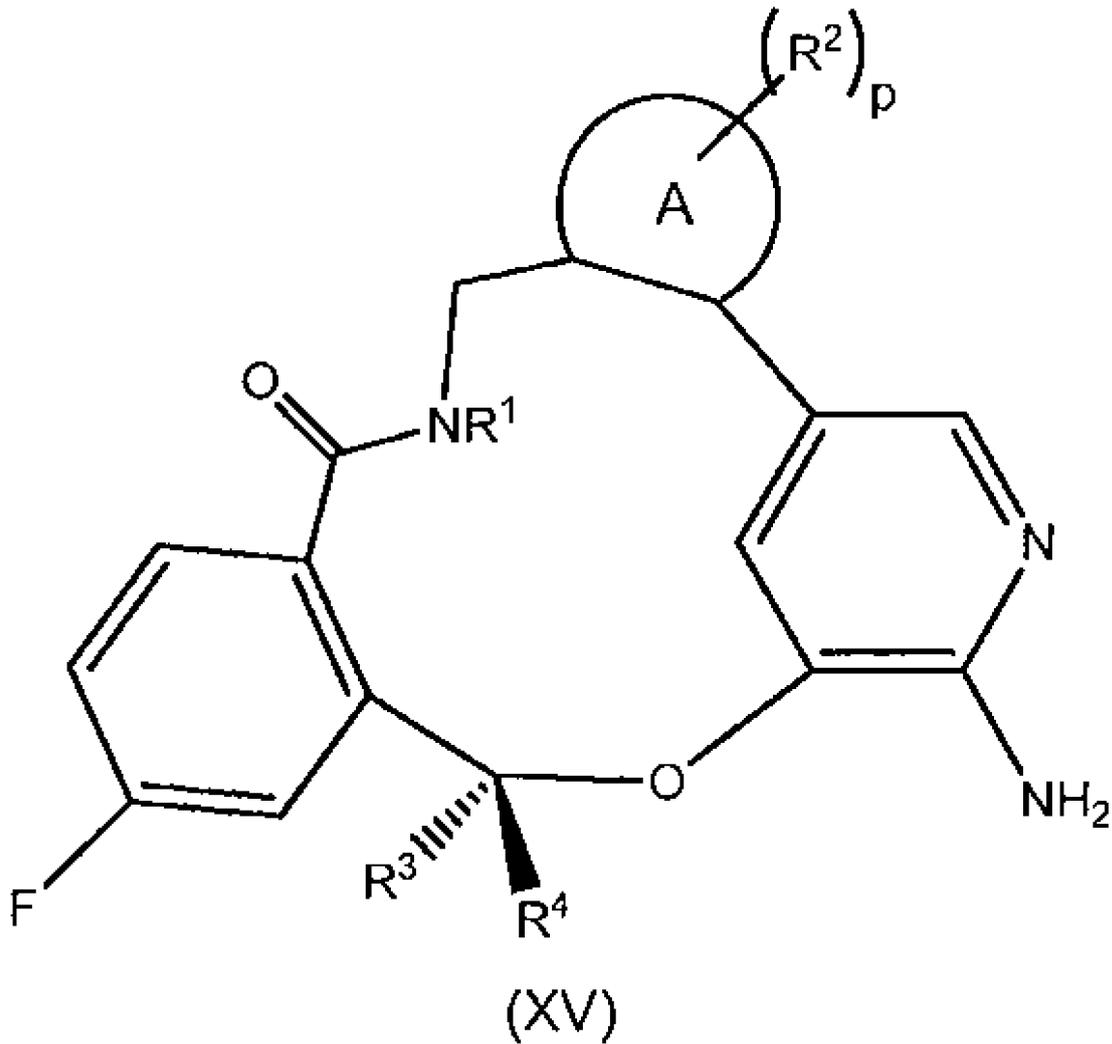
【0163】

別の態様において、本発明は、式(XV)の化合物

40

【0164】

【化 2 2】



[式中、

A は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR$

${}^7S(O)_2R^8$ および $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、 p は、0、1、2、3または4であり、各 q は、独立に、0、1、2または3であり、各 r は、独立に、0、1、2または3であり、各 t は、独立に、0、1または2である]、または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0165】

式(V)の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式(XV)の化合物にも適用可能である。

【0165】

式(V)の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式(XV)の化合物にも適用可能である。

10

20

30

40

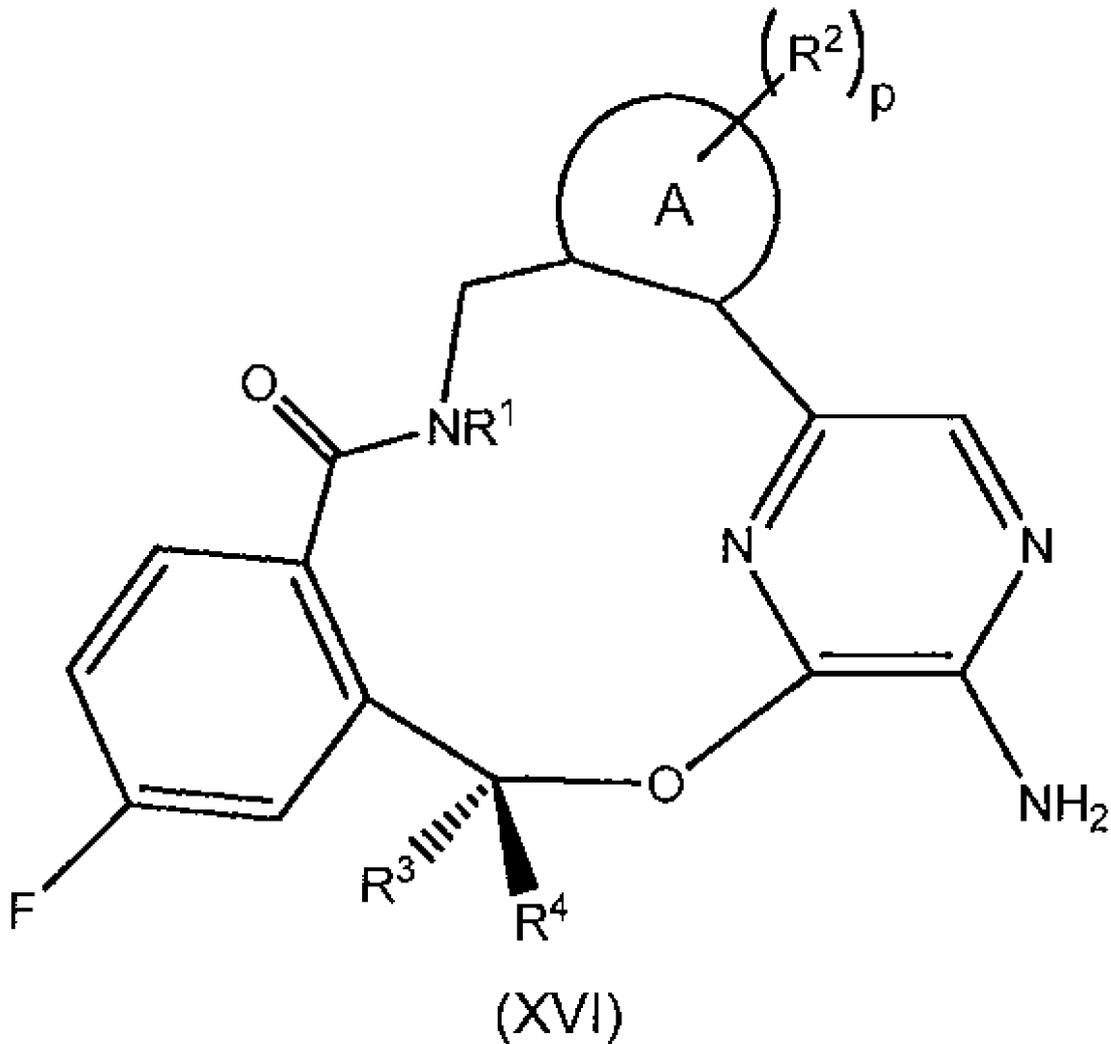
50

【 0 1 6 6 】

別の態様において、本発明は、式 (X V I) の化合物

【 0 1 6 7 】

【 化 2 3 】



[式中、

A は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6$

10

20

30

40

50

$(CR^5R^6)_qR^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5R^6)_qR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ 、 $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ および $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

q は、独立に、0、1、2または3であり、

r は、独立に、0、1、2または3であり、

t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

10

20

30

40

50

【0168】

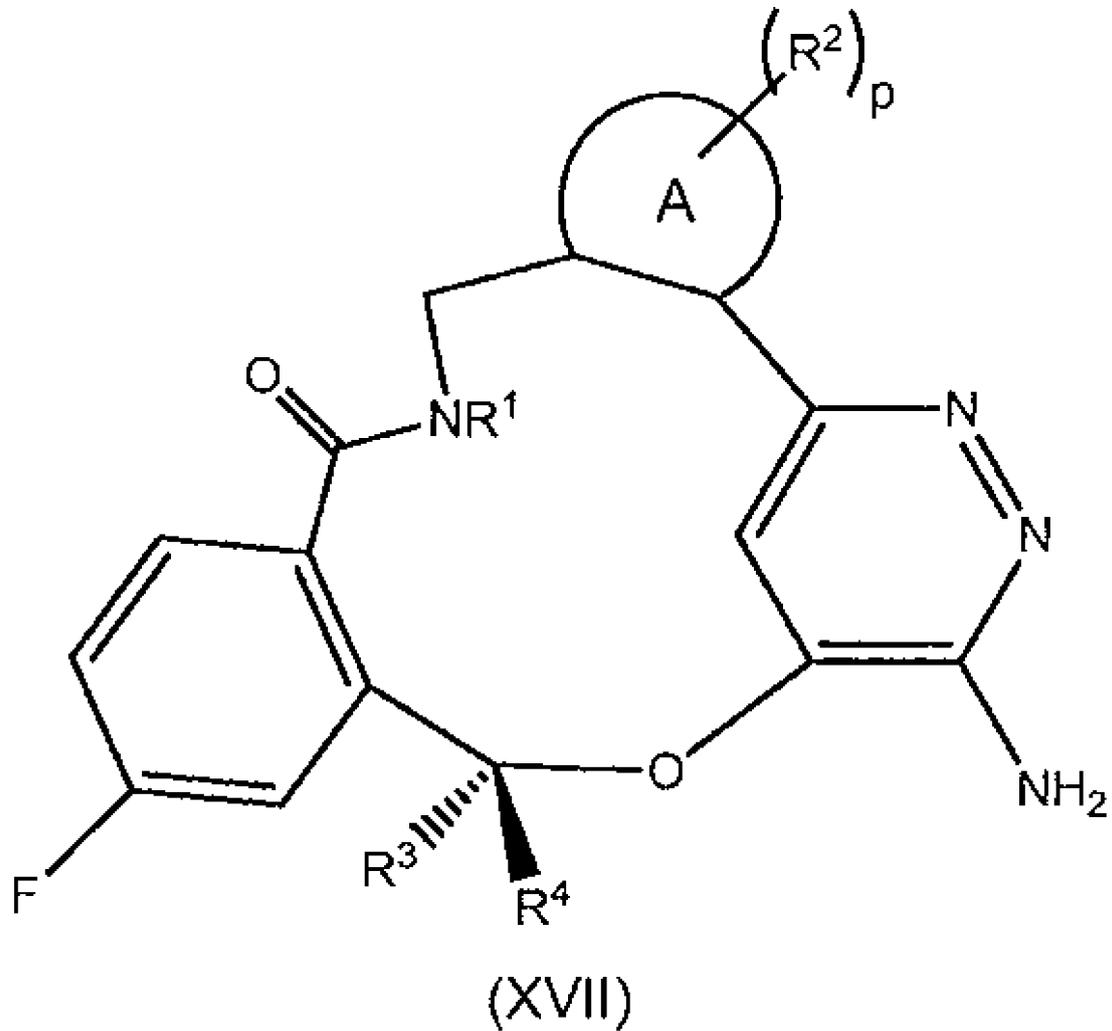
式(VI)の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式(XVI)の化合物にも適用可能である。

【0169】

別の態様において、本発明は、式(XVII)の化合物

【0170】

【化24】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 O$

10

20

30

40

50

R^7 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5R^6)_qR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ 、 $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ および $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

10

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

20

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

30

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

40

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

50

各 t は、独立に、0、1または2である]、
 または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0171】

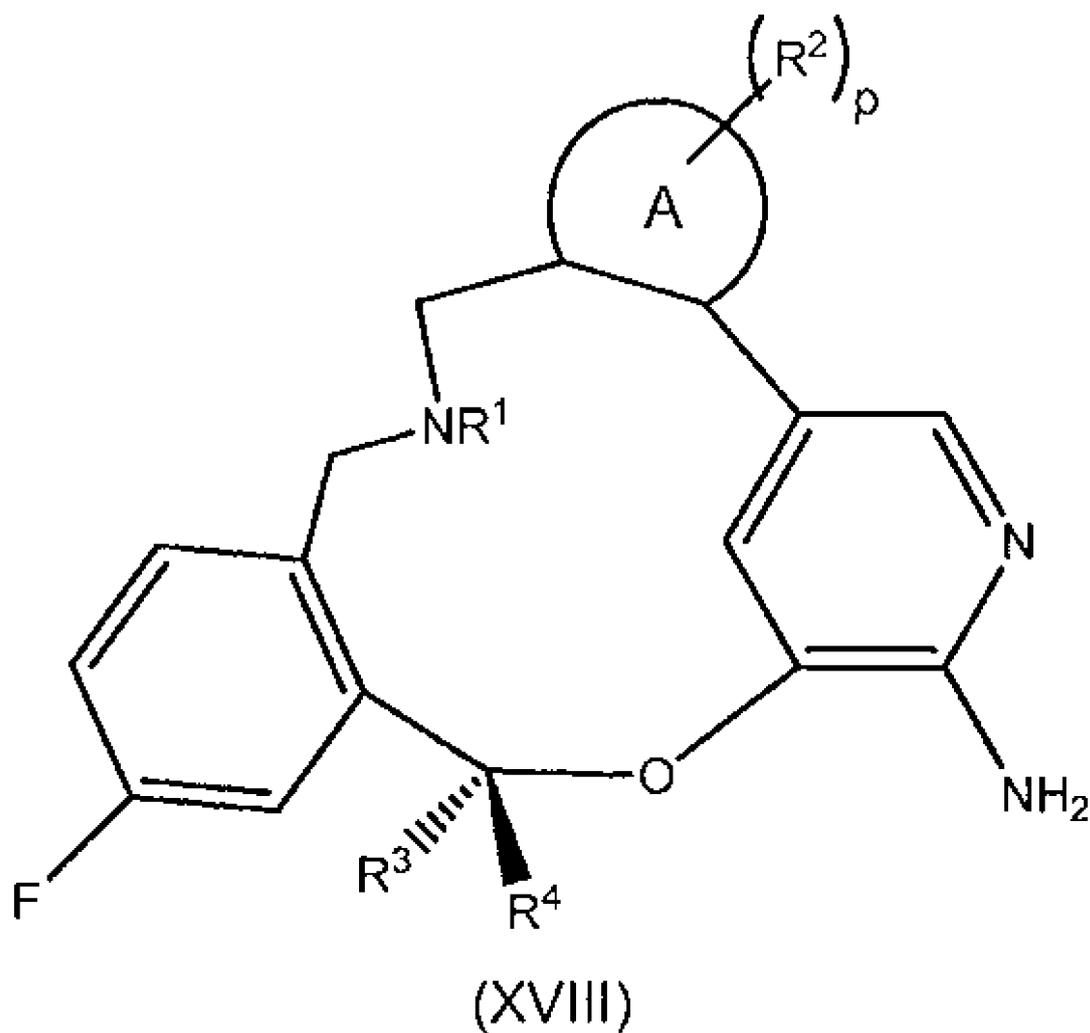
式(VII)の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式(XVII)の化合物にも適用可能である。

【0172】

別の態様において、本発明は、式(XVII)の化合物

【0173】

【化25】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

10

20

30

40

50

p は、0、1、2、3または4であり、
 各 q は、独立に、0、1、2または3であり、
 各 r は、独立に、0、1、2または3であり、
 各 t は、独立に、0、1または2である]、
 または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0174】

式(VIII)の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式(XVIII)の化合物にも適用可能である。

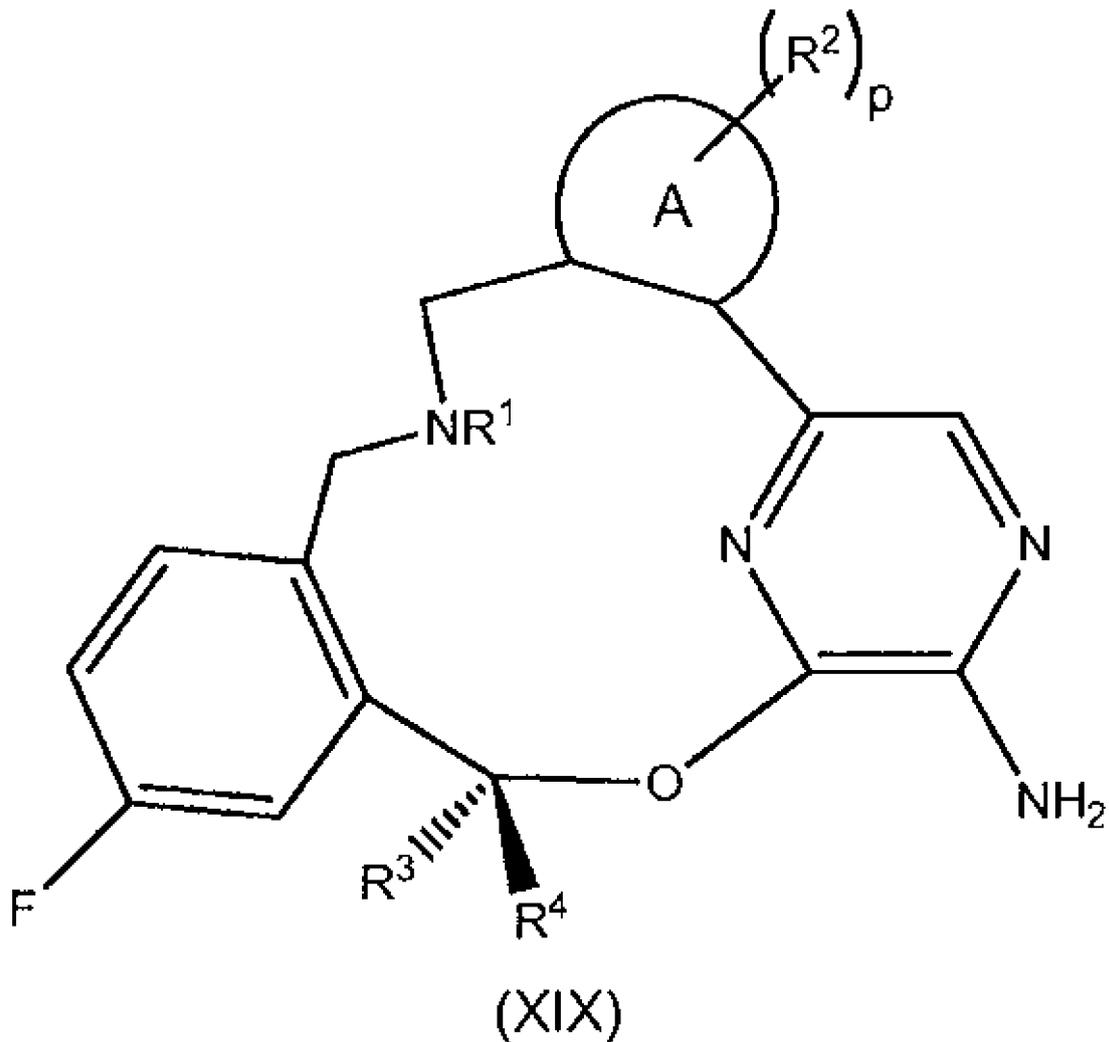
【0175】

別の態様において、本発明は、式(XIX)の化合物

10

【0176】

【化26】



20

30

40

[式中、

A は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C$

50

(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R²は、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリール、-S(O)_tR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NO₂、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷、-CN、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-O(CR⁵R⁶)_qR⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-C(=NR⁷)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸および-(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

R³は、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキルであり、R⁴は、水素であり、ここで、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁵およびR⁶は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリール、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰および-C(O)NR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁷およびR⁸は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3 または 4 であり、

各 q は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

各 r は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

各 t は、独立に、0、1 または 2 である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0177】

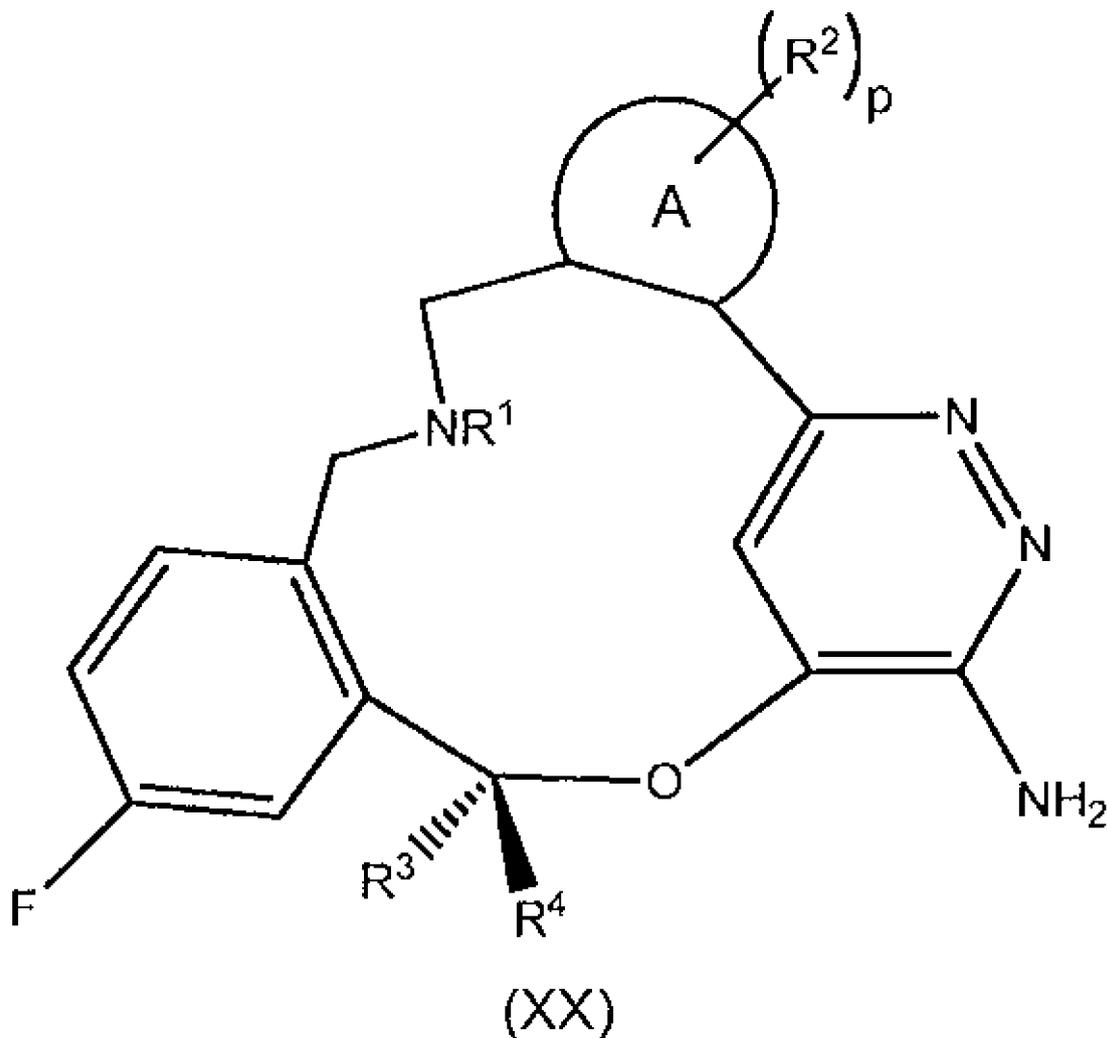
式 (IX) の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式 (XIX) の化合物にも適用可能である。

【0178】

別の態様において、本発明は、式 (XX) の化合物

【0179】

【化27】



[式中、

A は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ ア

10

20

30

40

50

リール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R²は、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、-S(O)_tR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NO₂、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷、-CN、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-O(CR⁵R⁶)_qR⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-C(=NR⁷)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸および-(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

R³は、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキルであり、R⁴は、水素であり、ここで、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁵およびR⁶は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰および-C(O)NR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁷およびR⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁹およびR¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

) R^9 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、
 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$
 0 によって独立に置換されているもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$
 アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂
 環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

10

【0180】

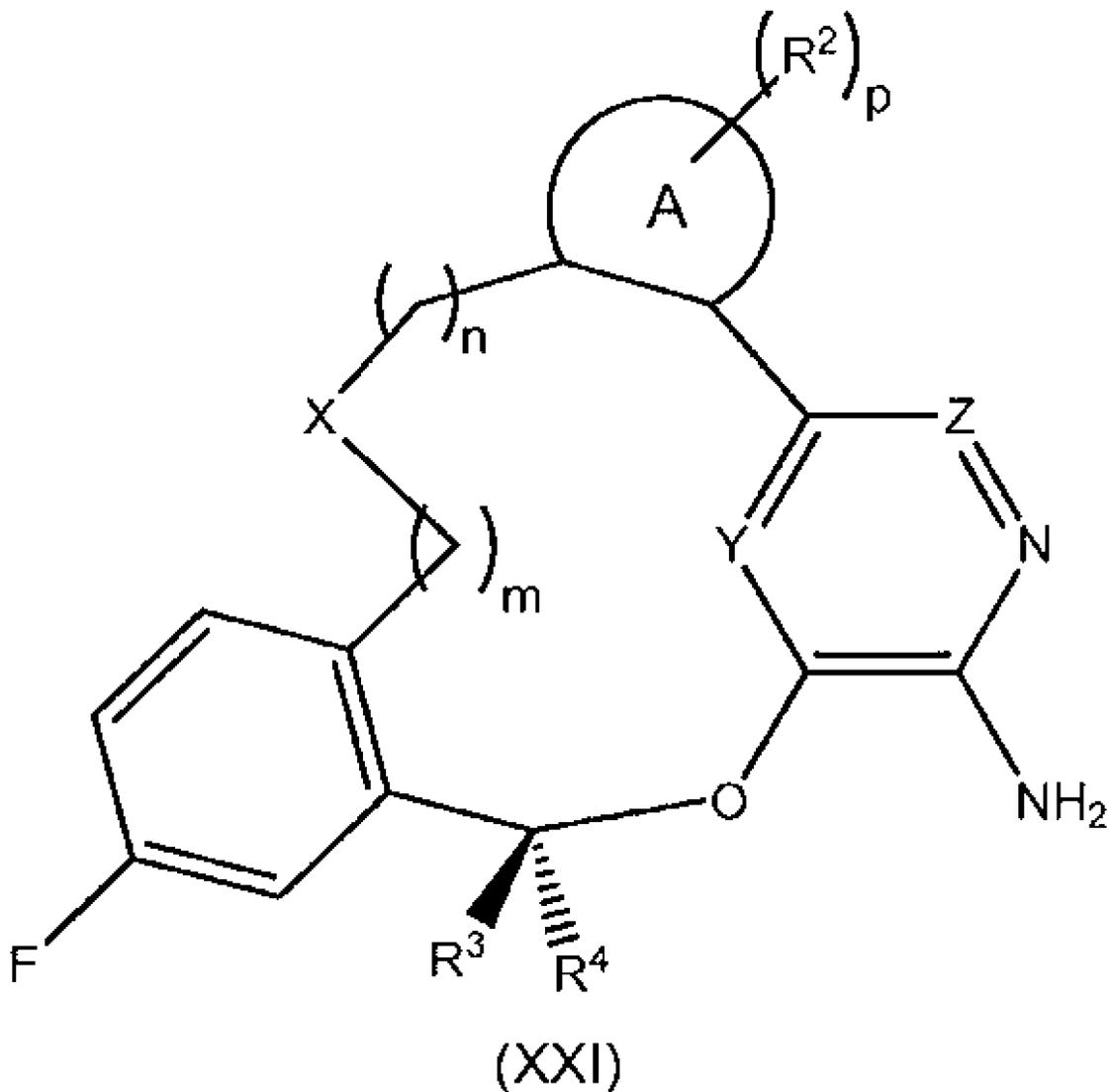
式(X)の化合物に関係するのと同じ本明細書において記述されている実施形態は、式
 (XX)の化合物にも適用可能である。

【0181】

別の態様において、本発明は、式(XXI)の化合物

【0182】

【化28】



20

30

40

(XXI)

[式中、

50

Xは、 $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ 、 $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ 、 $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ および $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ からなる群から選択され、

YおよびZは、それぞれ独立に、NまたはCHであり、但し、YがNである場合、ZはCHであり、ZがNである場合、YはCHであり、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_tR^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5R^6)_qR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ 、 $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ および $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R^{10} 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

m は、0、1、2または3であり、

n は、0、1、2または3であり、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0183】

式(I)および(XI)の化合物に関係する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(XXI)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(XXI)の化合物にも適用可能である。

【0184】

別の態様において、本発明は、式(XXII)の化合物

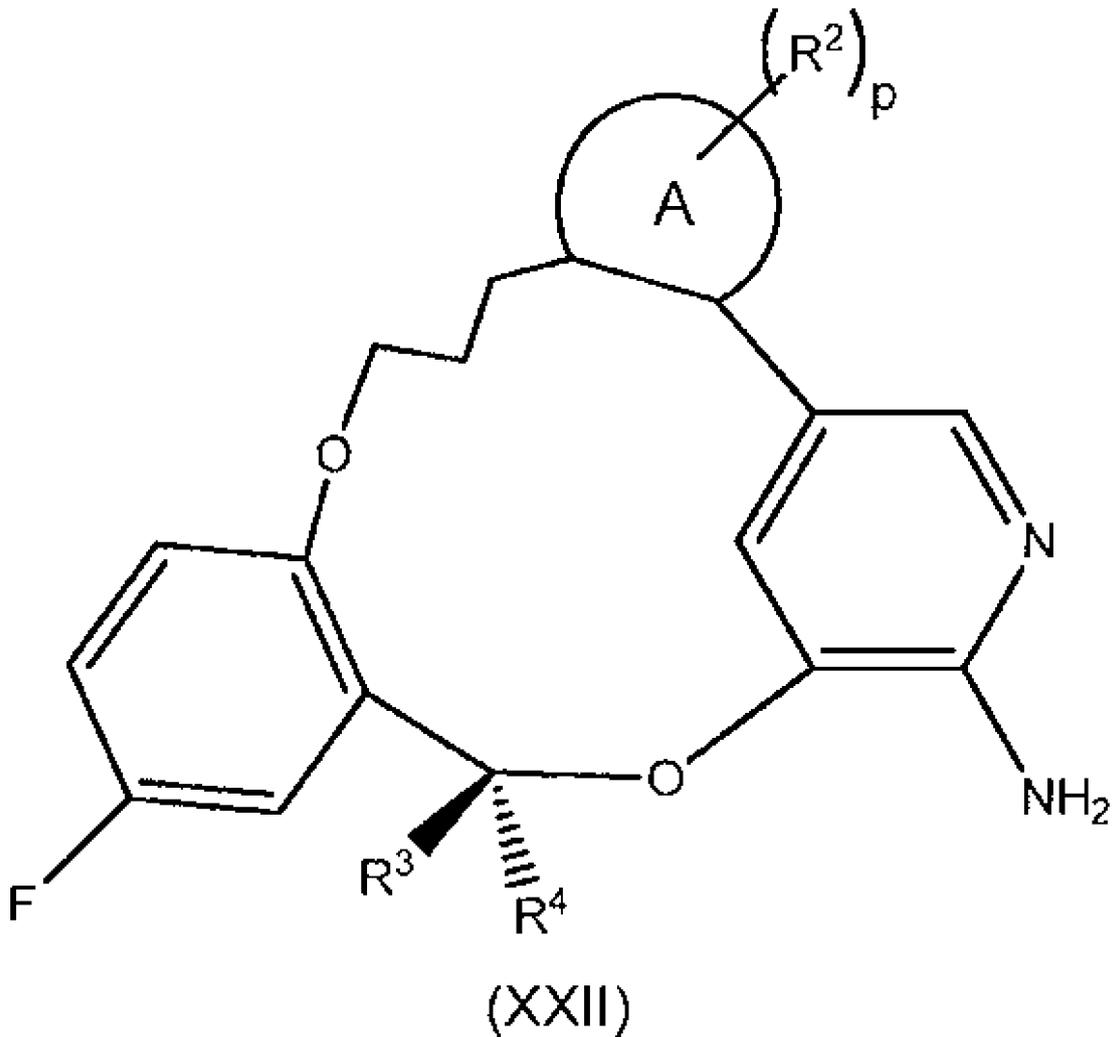
【0185】

10

20

30

【化29】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換

されていてもよく、
各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、
 p は、0、1、2、3または4であり、
各 q は、独立に、0、1、2または3であり、
各 r は、独立に、0、1、2または3であり、
各 t は、独立に、0、1または2である]、
または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0186】
式(I I)および(X I I)の化合物に係する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(X X I I)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(X X I I)の化合物にも適用可能である。

【0187】
別の態様において、本発明は、式(X X I I I)の化合物

【0188】

【0186】
式(I I)および(X I I)の化合物に係する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(X X I I)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(X X I I)の化合物にも適用可能である。

【0187】
別の態様において、本発明は、式(X X I I I)の化合物

【0188】

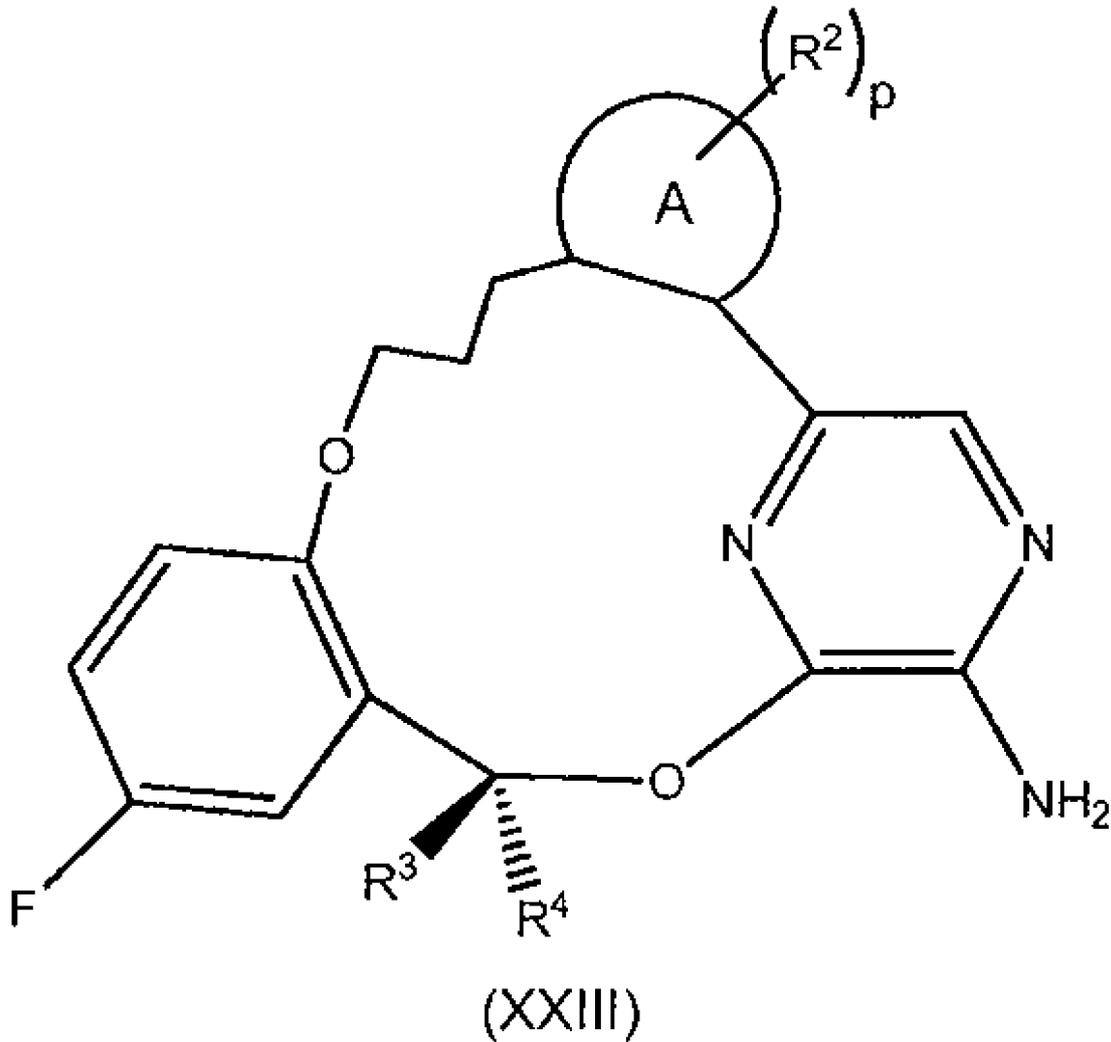
10

20

30

40

【化30】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0189】

式(III)および(XIII)の化合物に関係する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(XIII)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(XIII)の化合物にも適用可能である。

【0190】

別の態様において、本発明は、式(XIV)の化合物

【0191】

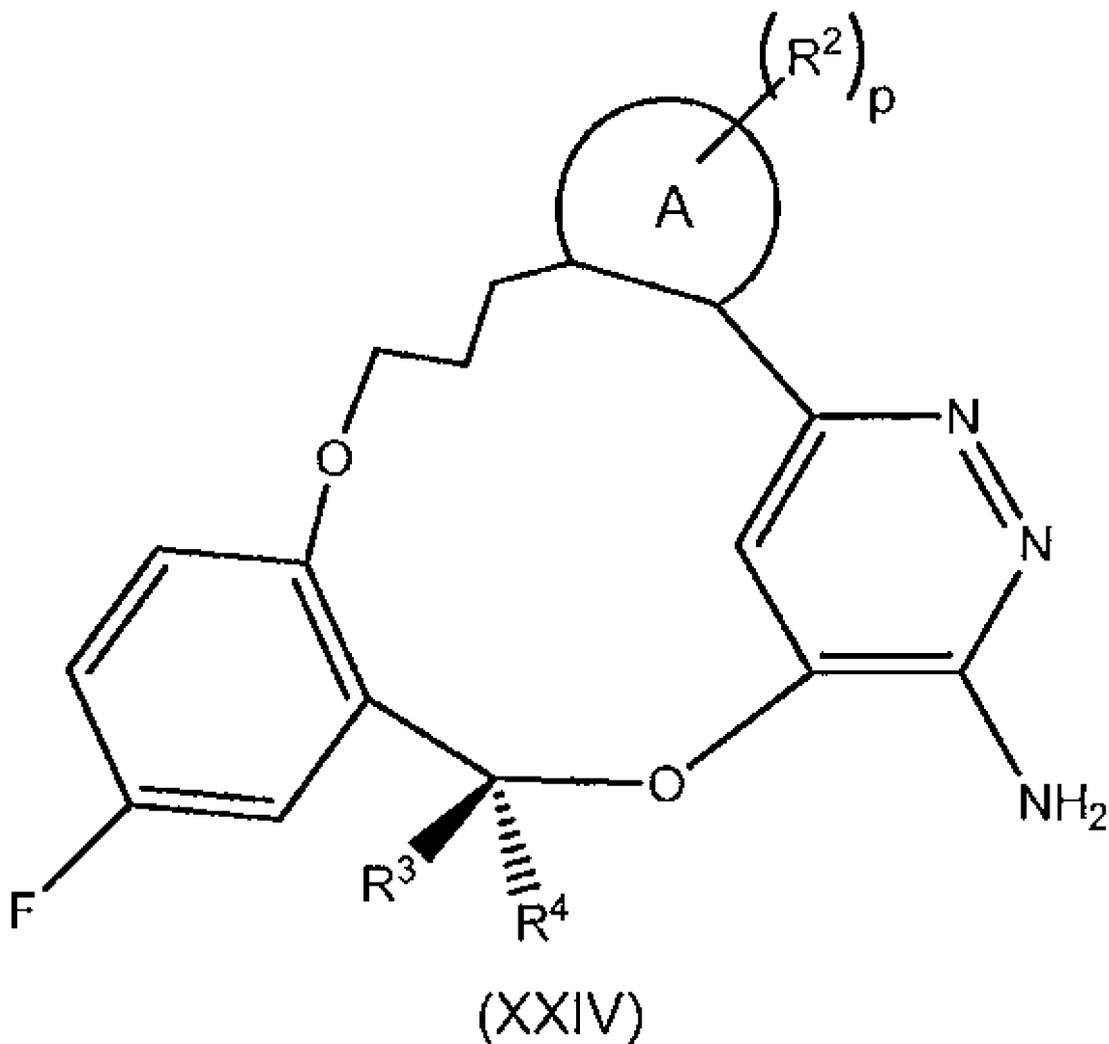
10

20

30

40

【化 3 1】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_r R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0192】

式(IV)および(XIV)の化合物に係する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(XXIV)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(XXIV)の化合物にも適用可能である。

【0193】

別の態様において、本発明は、式(XXV)の化合物

【0194】

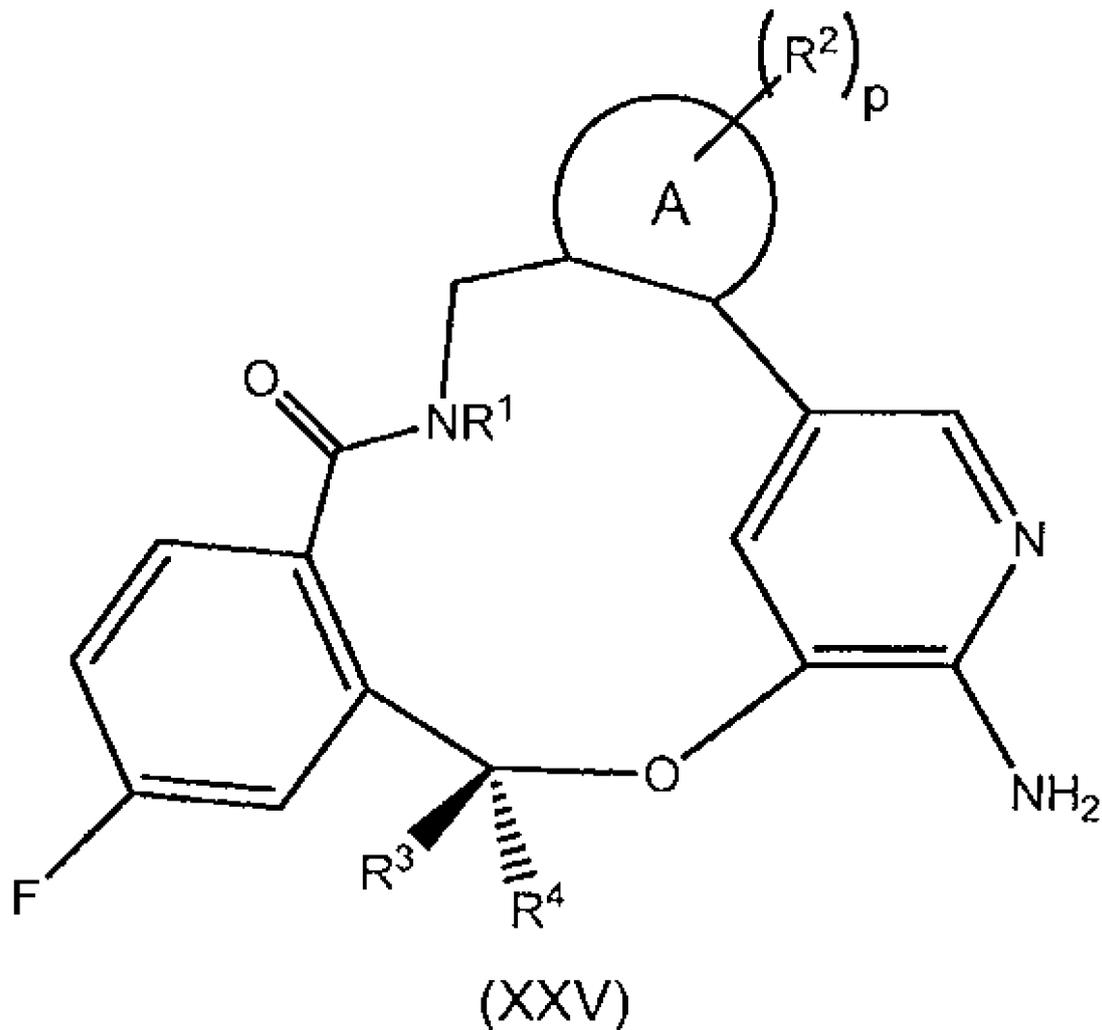
10

20

30

40

【化 3 2】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R$

10

20

30

40

50

6) q NR⁷ R⁸、 $-C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ および $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

R³ は、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₃ ~ C₆ シクロアルキルであり、R⁴ は、水素であり、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₃ ~ C₆ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁵ および R⁶ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁷ および R⁸ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R⁹ および R¹⁰ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₂ アリール、3 ~ 12 員のヘテロ脂環式および 5 ~ 6 員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3 または 4 であり、

各 q は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

各 r は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

各 t は、独立に、0、1 または 2 である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0195】

式 (V) および (XV) の化合物に関係する通りの本明細書において記述されている実

10

20

30

40

50

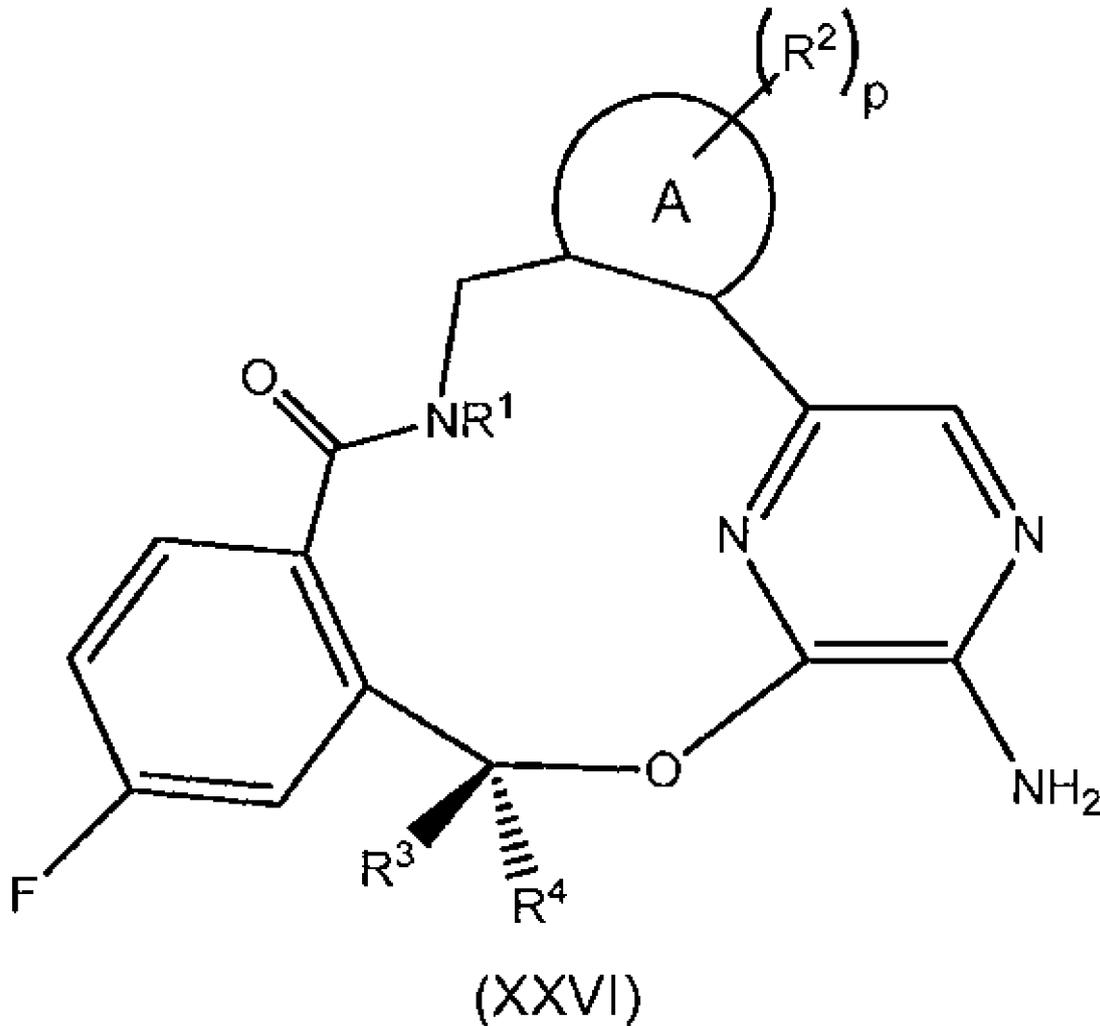
施形態は、式(XV)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(XV)の化合物にも適用可能である。

【0196】

別の態様において、本発明は、式(XXVI)の化合物

【0197】

【化33】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 O$

10

20

30

40

50

R^7 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ 、 $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5R^6)_qR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ 、 $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ および $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

10

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

20

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

30

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_tR^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

40

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

50

各 t は、独立に、0、1または2である]、
 または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0198】

式(VI)および(XVI)の化合物に係する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(XVI)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(XVI)の化合物にも適用可能である。

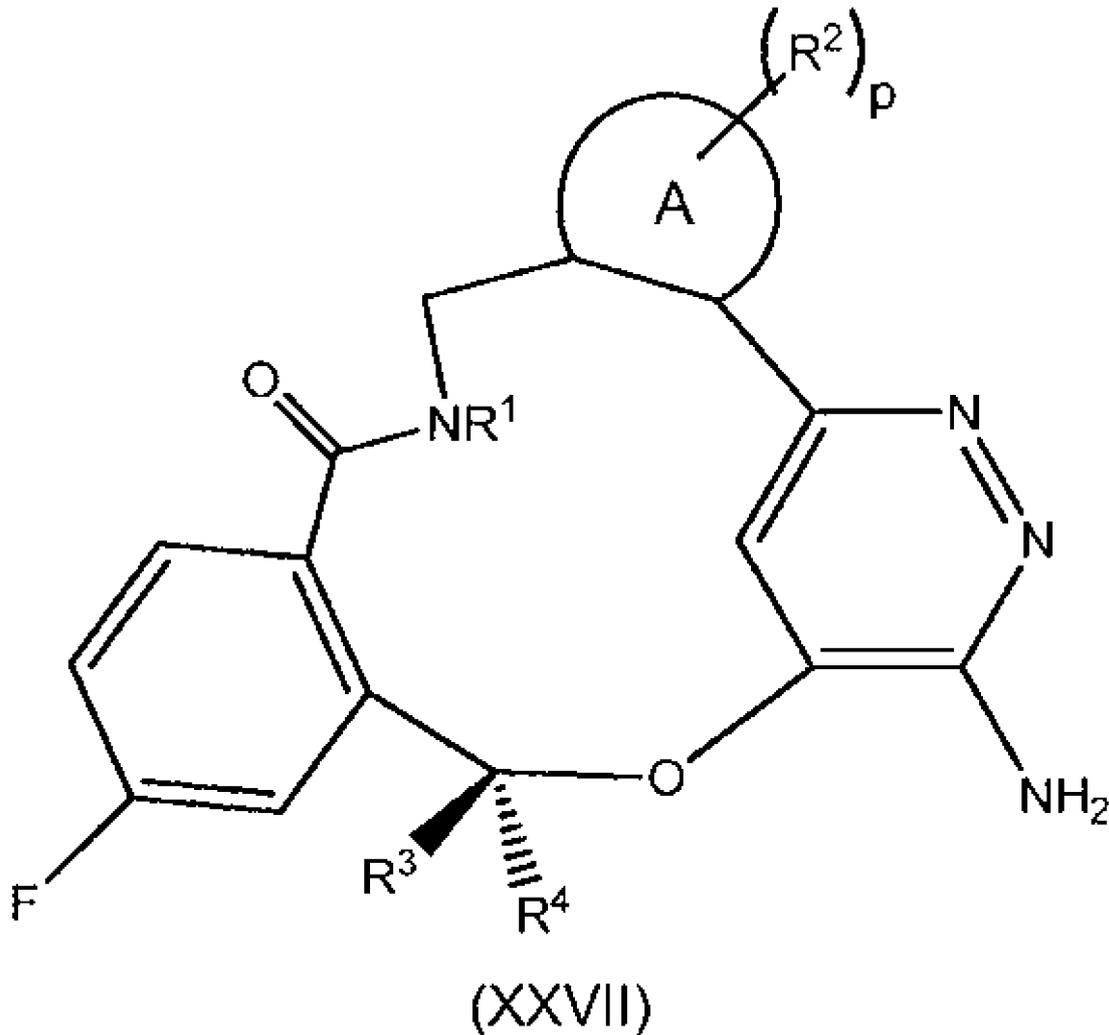
【0199】

別の態様において、本発明は、式(XXVII)の化合物

【0200】

【化34】

10



20

30

[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置

40

50

換されていてもよく、

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選

10

択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

20

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

30

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

40

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

50

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂

環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、
 pは、0、1、2、3または4であり、
 各qは、独立に、0、1、2または3であり、
 各rは、独立に、0、1、2または3であり、
 各tは、独立に、0、1または2である]、
 または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0201】

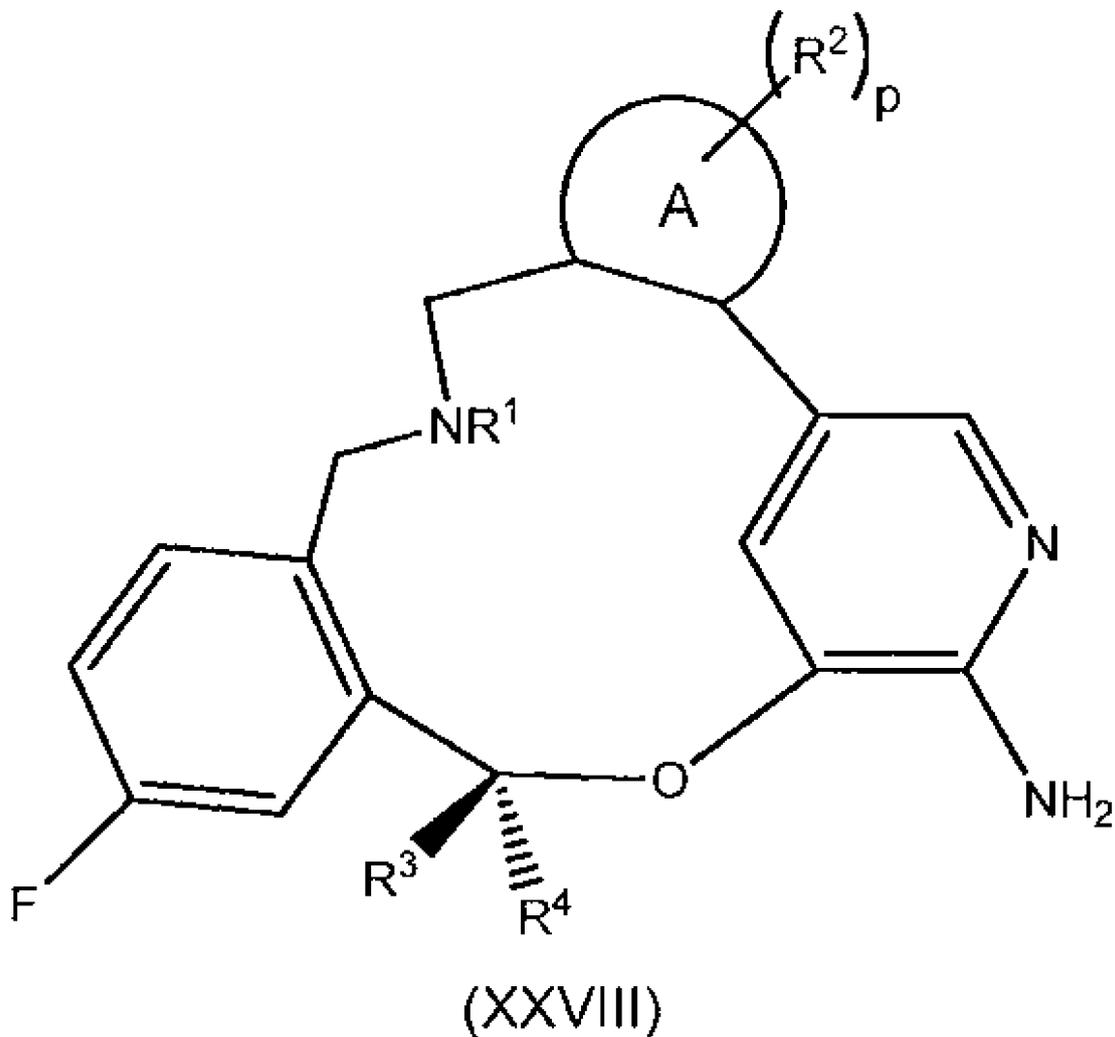
式(VII)および(XVII)の化合物に関する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(XVII)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(XVII)の化合物にも適用可能である。

【0202】

別の態様において、本発明は、式(XXVII)の化合物

【0203】

【化35】



[式中、

Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2$

10

20

30

40

50

OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R²は、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリール、-S(O)_tR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NO₂、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷、-CN、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-O(CR⁵R⁶)_qR⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-C(=NR⁷)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸および-(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

R³は、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキルであり、R⁴は、水素であり、ここで、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁵およびR⁶は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリール、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰および-C(O)NR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁷およびR⁸は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰

10

20

30

40

50

⁰によって独立に置換されていてもよく、
 各R⁹およびR¹⁰は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリールから独立に選択され、
 pは、0、1、2、3または4であり、
 各qは、独立に、0、1、2または3であり、
 各rは、独立に、0、1、2または3であり、
 各tは、独立に、0、1または2である]、
 または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0204】

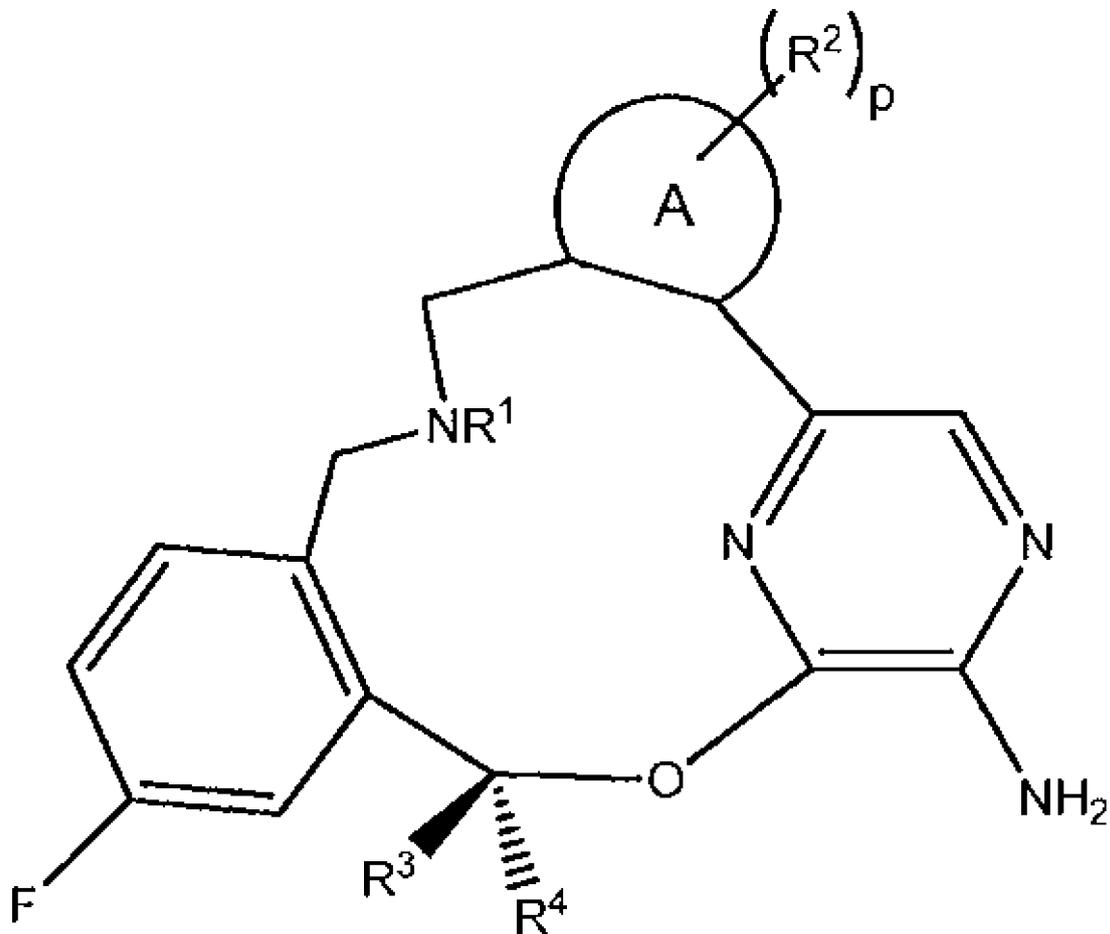
式(VIII)および(XVIII)の化合物に関する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(XVIII)中のR³およびR⁴の定義に適合する程度まで、式(XVIII)の化合物にも適用可能である。

【0205】

別の態様において、本発明は、式(XXIX)の化合物

【0206】

【化36】



(XXIX)

[式中、

Aは、C₆~C₁₂アリールおよび5~6員のヘテロアリールから選択される環であり、
 R¹は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂

10

20

30

40

50

~ C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリーール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリーール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R²は、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリーール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリーール、-S(O)_tR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NO₂、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-OR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷、-O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷、-CN、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-O(CR⁵R⁶)_qR⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷、-(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸、-C(=NR⁷)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸および-(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリーール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリーール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

R³は、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキルであり、R⁴は、水素であり、ここで、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₆シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁵およびR⁶は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリーール、3~12員のヘテロ脂環式、5~6員のヘテロアリーール、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰および-C(O)NR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリーール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリーール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁷およびR⁸は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリーール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリーールからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリーール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリーール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁹およびR¹⁰は、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₆~C₁₂アリーール、3~12員のヘテロ脂環式および5~6員のヘテロアリーール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R^{10} 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ または $-C(O)NR^9R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

各 R^9 および R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

p は、0、1、2、3または4であり、

各 q は、独立に、0、1、2または3であり、

各 r は、独立に、0、1、2または3であり、

各 t は、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0207】

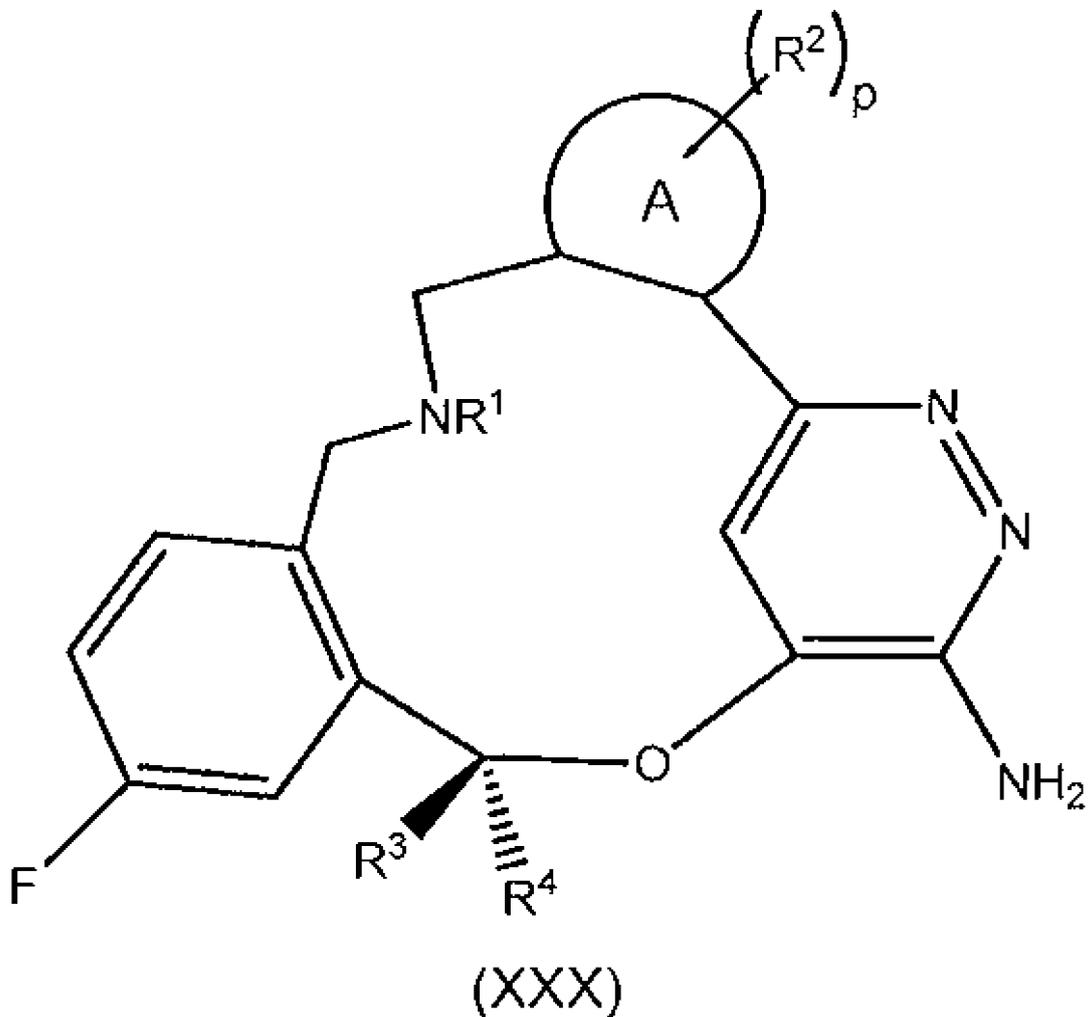
式(I X)および(X I X)の化合物に関する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(X X I X)中の R^3 および R^4 の定義に適合する程度まで、式(X X I X)の化合物にも適用可能である。

【0208】

別の態様において、本発明は、式(X X X)の化合物

【0209】

【化37】



Aは、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～6員のヘテロアリールから選択される環であり、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換

10

各 R^2 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-S(O)_t R^7$ 、 $-S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $-S(O)_2 OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-N(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q OR^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-O(CR^5 R^6)_q R^7$ 、 $-NR^7 C(O)R^8$ 、 $-(CR^5 R^6)_q C(O)OR^7$ 、 $-(CR^5 R^6)_q NR^7 R^8$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 C(O)NR^7 R^8$ 、 $-NR^7 S(O)_2 R^8$ および $-(CR^5 R^6)_q C(O)NR^7 R^8$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

20

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^4 は、水素であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

30

各 R^5 および R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式、5～6員のヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ および $-C(O)NR^9 R^{10}$ からなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_t R^9$ 、 $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^9)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ または $-C(O)NR^9 R^{10}$ によって独立に置換されていてもよく、

40

各 R^7 および R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、3～12員のヘテロ脂環

50

式および5～6員のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリール上の各水素は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-S(O)_tR⁹、-S(O)₂NR⁹R¹⁰、-S(O)₂OR⁹、-NO₂、-OR⁹、-CN、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)OR⁹、-C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰または-C(O)NR⁹R¹⁰によって独立に置換されていてもよく、

各R⁹およびR¹⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₂アリール、3～12員のヘテロ脂環式および5～6員のヘテロアリールから独立に選択され、

pは、0、1、2、3または4であり、

各qは、独立に、0、1、2または3であり、

各rは、独立に、0、1、2または3であり、

各tは、独立に、0、1または2である]、

または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0210】

式(X)および(XX)の化合物に関係する通りの本明細書において記述されている実施形態は、式(XXX)中のR³およびR⁴の定義に適合する程度まで、式(XXX)の化合物にも適用可能である。

【0211】

一実施形態において、本発明は、実施例1から実施例137の化合物からなる群から選択される1つもしくは複数の化合物またはその薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0212】

別の実施形態において、本発明は、

(5R)-8-アミノ-3-フルオロ-5,17-ジメチル-13-(メチルスルホニル)-16,17-ジヒドロ-7,11-(メテノ)ジベンゾ[g,1][1,4,10]オキサジアザシクロテトラデシン-18(5H)-オン;

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-2,10,16-トリメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル;

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-3-メトキシ-10,16-ジメチル-16,17-ジヒドロ-8,4-(メテノ)イソチアゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン;

7-アミノ-12-フルオロ-2,16-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル;

8-アミノ-3-フルオロ-17-メチル-13-(メチルスルホニル)-16,17-ジヒドロ-7,11-(メテノ)ジベンゾ[g,1][1,4,10]オキサジアザシクロテトラデシン-18(5H)-オン;

7-アミノ-12-フルオロ-1,3,16-トリメチル-16,17-ジヒドロ-1H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン;

8-アミノ-3-フルオロ-17-メチル-16,17-ジヒドロ-7,11-(メテノ)ジベンゾ[g,1][1,4,10]オキサジアザシクロテトラデシン-18(5H)-オン;

8-アミノ-3-フルオロ-5,17-ジメチル-16,17-ジヒドロ-7,11-(メテノ)ジベンゾ[g,1][1,4,10]-オキサジアザシクロテトラデシン-18(5H)-オン;

10

20

30

40

50

- 7 - アミノ - 16 - エチル - 12 - フルオロ - 1, 3, 10 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン;
- 7 - アミノ - 16 - シクロプロピル - 12 - フルオロ - 1, 3, 10 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン;
- 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 1, 3, 10, 16 - テトラメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン;
- 7 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 12 - フルオロ - 2, 10, 16 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 2H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン; 10
- 7 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 12 - フルオロ - 1, 10, 16 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン;
- 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 2, 10, 16 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 2H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン;
- 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1, 10, 16 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン; 20
- 7 - アミノ - 10 - エチル - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1, 16 - ジメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン;
- 7 - アミノ - 10 - シクロプロピル - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1, 16 - ジメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン;
- (10R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 12 - フルオロ - 10, 16 - ジメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 3H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [3, 4 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン; 30
- 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 1, 3, 10, 16 - テトラメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (アゼノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン;
- 8 - アミノ - 13 - フルオロ - 4 - メトキシ - 11, 17 - ジメチル - 17, 18 - ジヒドロ - 9, 5 - (アゼノ)ピリド [3, 4 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 16 (11H) - オン;
- 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2, 10, 16 - トリメチル - 15 - オキソ - 10, 15, 16, 17 - テトラヒドロ - 2H - 8, 4 - (アゼノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル;
- (11R) - 8 - アミノ - 13 - フルオロ - 4 - メトキシ - 11, 17 - ジメチル - 17, 18 - ジヒドロ - 9, 5 - (メテノ)ピリド [3, 4 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 16 (11H) - オン; 40
- (5R) - 3 - フルオロ - 5, 17 - ジメチル - 13 - (メチルスルホニル) - 5, 16, 17, 18 - テトラヒドロ - 7, 11 - (メテノ)ジベンゾ [g, l] [1, 4, 10] オキサジアザシクロテトラデシン - 8 - アミン;
- (10R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2, 10, 16 - トリメチル - 10, 15, 16, 17 - テトラヒドロ - 2H - 4, 8 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル;
- 12 - フルオロ - 3 - メチル - 3, 16, 17, 18 - テトラヒドロ - 10H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - e] [1, 12, 9] ベンゾジオキサジアシクロペンタデ 50

シン - 7 - アミン ;

12 - フルオロ - 3 - メチル - 1 , 16 , 17 , 18 - テトラヒドロ - 10 H - 8 , 4 - (メテノ)ピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 12 , 9] ベンゾジオキサザシクロペンタデ

シン - 7 - アミン ;

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2 , 16 , 17 , 18 - テトラヒドロ - 10 H - 8 , 4 - (メテノ)ピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 12 , 9] ベンゾジオキサザシクロペンタデ

シン - 3 - カルボニトリル ;

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 16 , 17 - ジヒドロ - 1 H , 10 H - 8 , 4 - (メテノ)ピラゾロ [3 , 4 - d] [1 , 11 , 8] ベンゾジオキサザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル ; および

(10 R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 3 - プロピル - 16 , 17 - ジヒドロ - 3 H - 8 , 4 - (メテノ) [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - h] [2 , 5 , 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10 H) - オンから選択される化合物、または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【 0 2 1 3 】

別の態様において、本発明は、本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体または添加剤とを含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、2つ以上の薬学的に許容できる担体および/または添加剤を含む。

【 0 2 1 4 】

別の態様において、本発明は、医薬として使用するための、本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩を提供する。一実施形態において、医薬は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療に使用するものである。いくつかの実施形態において、異常な細胞成長はがんである。一実施形態において、医薬は、哺乳動物における、ALKによって媒介される異常な細胞成長の治療に使用するものである。別の実施形態において、医薬は、哺乳動物における、EML4 - ALK融合タンパク質によって媒介される異常な細胞成長の治療に使用するものである。いくつかのそのような実施形態において、EML4 - ALK融合タンパク質は、少なくとも1つの突然変異を有する。一実施形態において、突然変異はL1196Mである。別の実施形態において、突然変異はC1156Yである。

【 0 2 1 5 】

一実施形態において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療に使用するための、本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩を提供する。いくつかの実施形態において、異常な細胞成長はがんである。一実施形態において、異常な細胞成長はALKによって媒介される。別の実施形態において、異常な細胞成長はEML4 - ALK融合タンパク質によって媒介される。いくつかのそのような実施形態において、EML4 - ALK融合タンパク質は少なくとも1つの突然変異を有する。一実施形態において、突然変異はL1196Mである。別の実施形態において、突然変異はC1156Yである。

【 0 2 1 6 】

本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を、単独で、または別の治療剤もしくは苦痛緩和剤と組み合わせて、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、治療的方法および使用も提供する。好ましい実施形態において、哺乳動物はヒトである。他の実施形態において、哺乳動物はイヌまたはネコである。

【 0 2 1 7 】

一態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法であって、哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【 0 2 1 8 】

別の態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法で

10

20

30

40

50

あって、哺乳動物に、ある量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を、ある量の抗腫瘍剤と組み合わせて投与するステップを含み、それらの量は、一緒にして前記異常な細胞成長を治療する上で有効である方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗腫瘍剤は、分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、放射線、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、抗体、細胞毒性物質、抗ホルモン物質および抗アンドロゲン物質からなる群から選択される。

【0219】

一実施形態において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、異常な細胞成長はがんである。一実施形態において、異常な細胞成長はALKによって媒介される。別の実施形態において、異常な細胞成長はEML4-ALK融合タンパク質によって媒介される。いくつかのそのような実施形態において、EML4-ALK融合タンパク質は少なくとも1つの突然変異を有する。一実施形態において、突然変異はL1196Mである。別の実施形態において、突然変異はC1156Yである。

10

【0220】

別の態様において、本発明は、哺乳動物における、ALKによって媒介される障害の治療のための方法であって、哺乳動物に、前記障害を治療するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0221】

本発明の化合物および塩は、野生型ALKおよび/または少なくとも1つの突然変異を有するEML4-ALK融合タンパク質を含むEML4-ALK融合タンパク質を含むALKのある特定の突然変異形態を阻害する。一実施形態において、突然変異はL1196Mである。一実施形態において、突然変異はC1156Yである。

【0222】

一実施形態において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞増殖を治療する方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。いくつかのそのような実施形態において、異常な細胞増殖はがんである。一実施形態において、がんはALKによって媒介される。別の実施形態において、がんはEML4-ALK融合タンパク質によって媒介される。さらなるそのような実施形態において、EML4-ALK融合タンパク質は少なくとも1つの突然変異を有する。1つのそのような実施形態において、突然変異はL1196Mである。別のそのような実施形態において、突然変異はC1156Yである。

30

【0223】

別の態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療に使用するための、本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩を提供する。さらなる態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための、本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

40

【0224】

また別の態様において、本発明は、異常な細胞成長の治療用医薬の調製のための、本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

【0225】

本明細書において記述されている方法および使用のいくつかの実施形態において、異常な細胞成長はがんである。いくつかの実施形態において、がんは、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門部のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌、外

50

陰部癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓または尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、およびそれらの組合せから選択される。

【0226】

別の実施形態において、がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）、扁平上皮細胞癌、ホルモン抵抗性前立腺がん、乳頭状腎細胞癌、結腸直腸腺癌、神経芽細胞腫、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）および胃がんからなる群から選択される。

【0227】

いくつかの実施形態において、本明細書において記述されている方法は、哺乳動物に、ある量の抗がん治療剤または苦痛緩和剤を投与するステップをさらに含み、それらの量は、一緒にして前記異常な細胞成長を治療する上で有効である。いくつかのそのような実施形態において、1つまたは複数の抗がん治療剤は、抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤および抗増殖剤から選択され、それらの量は、一緒にして前記異常な細胞成長を治療する上で有効である。

【0228】

他の実施形態において、本明細書において記述されている使用は、抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤および抗増殖剤から選択される1つまたは複数の物質と組み合わせた、本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩の使用を含む。

【0229】

いくつかの実施形態において、本明細書において記述されている医薬は、抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤および抗増殖剤から選択される1つまたは複数の物質と組み合わせた使用に適応される。

【0230】

本明細書において記述されている本発明の化合物の実施形態のそれぞれを、それが組み合わせられる実施形態と矛盾しない本明細書において記述されている本発明の化合物の1つまたは複数の他の実施形態と組み合わせよう。加えて、本発明について記述している実施形態のそれぞれは、その範囲内に、本発明の化合物の薬学的に許容できる塩を想定するものである。したがって、語句「または薬学的に許容できるその塩」は、本明細書において記述されているすべての化合物の記述に内在する。

【図面の簡単な説明】

【0231】

【図1】実施例1の化合物についての（R）-配置の絶対立体化学を実証する実施例1のX線結晶構造を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0232】

本発明の好ましい実施形態の下記の詳細な説明および本明細書に含まれる実施例を参照することにより、本発明をより容易に理解することができる。本明細書において使用される術語は、具体的な実施形態を記述することのみを目的とするものであり、限定を意図したのではないことを理解されたい。さらに、本明細書において具体的に定義されているのでない限り、本明細書において使用される術語には、関連技術分野において公知の通りのその慣習的な意味が与えられていることを理解されたい。

【0233】

本明細書において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、別段の指示がない限り、複数の参照物を含む。例えば、「a」置換基は、1つまたは複数の置換基を含む。

【0234】

「アルキル」は、指定数の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖基を含む飽和一価脂肪族

10

20

30

40

50

炭化水素ラジカルを指す。アルキル置換基は、典型的には、1から20個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル」）、好ましくは1から12個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル」）、より好ましくは1から8個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」）、または1から6個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」）、または1から4個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」）を含有する。アルキル基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等を含む。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。特に、別段の定めがない限り、アルキル基は、1つまたは複数の、最大でアルキル部分上に存在する水素原子の総数のハロゲンによって置換されてよい。故に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン化アルキル基、例えばトリフルオロメチルまたはジフルオロエチル（すなわち、 CF_3 および $-CH_2CHF_2$ ）を含む。

10

【0235】

本明細書において使用される場合、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖基を表す。これは、該アルキルが置換基を担持するか、または例えば $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルラジカルにおいて、他のラジカルの置換基として出現する場合にも当てはまる。好適な $C_1 \sim C_6$ アルキルラジカルの例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル等である。好適な $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルラジカルの例は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、イソ-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、イソ-ブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシおよび*tert*-ブチルオキシ、*n*-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等である。

20

【0236】

置換されていてもよいものとして本明細書において記述されているアルキル基は、別段の指示がない限り、独立に選択される1つまたは複数の置換基によって置換されてよい。置換基の総数は、そのような置換が化学的に意味を為す程度まで、アルキル部分上の水素原子の総数と等しくてよい。置換されていてもよいアルキル基は、典型的には、1から6個までの任意選択の置換基、時に1から5個の任意選択の置換基、好ましくは1から4個までの任意選択の置換基、またはより好ましくは1から3個までの任意選択の置換基を含有する。

30

【0237】

アルキルに好適な任意選択の置換基は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3~12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5~12員のヘテロアリール、ハロ、 $=O$ （オキソ）、 $=S$ （チオ）、 $=N-CN$ 、 $=N-OR^x$ 、 $=NR^x$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-CO_2R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)OR^x$ 、 $-NR^xSO_2R^y$ 、 $-NR^xSO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ および $-OC(O)NR^xR^y$ を含むがこれらに限定されず、ここで、各 R^x および R^y は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3~12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールもしくは5~12員のヘテロアリールであるが、または R^x および R^y は、それらが結合したN原子と一緒にあって、 O 、 N および S から選択される1、2または3個の追加のヘテロ原子をそれぞれ含有してよい3~12員のヘテロシクリルまたは5~12員のヘテロアリールを形成してよく、各 R^x および R^y は、ハロ、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)NR'_2$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2NR'_2$ 、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ および $-OC(O)NR'_2$ からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、各 R' は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキ

40

50

ル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリールであり、ここで、各前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～12員のヘテロアリールは、本明細書においてさらに定義されている通りに置換されていてもよい。

【0238】

アルキル上の典型的な置換基は、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-O-C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-COOR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、5～12員のヘテロアリールおよび3～12員のヘテロシクリルを含み、ここで、各 R^x および R^y は、独立に、Hもしくは $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、または R^x および R^y は、それらが結合したNと一緒にあって、O、NおよびSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子をそれぞれ含有してよい3～12員のヘテロシクリルもしくは5～12員のヘテロアリール環を形成してよく、ここで、各前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、5～12員のヘテロアリールおよび3～12員のヘテロシクリルは、ハロ、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)および $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)₂ からなる群から独立に選択される1から3個の置換基によって置換されていてもよい。

【0239】

いくつかの実施形態において、アルキルは、1個または複数の置換基によって、好ましくは1から3個の置換基によって置換されていてもよく、該置換基は、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-O-C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-COOR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、5～12員のヘテロアリールおよび3～12員のヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、ここで、各 R^x および R^y は、独立に、Hもしくは $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、または R^x および R^y は、それらが結合したNと一緒にあって、O、NおよびSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子をそれぞれ含有してよい3～12員のヘテロシクリルもしくは5～12員のヘテロアリール環を形成してよく、各前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、5～12員のヘテロアリールおよび3～12員のヘテロシクリルは、ハロ、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)および $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)₂ からなる群から独立に選択される1から3個の置換基によって置換されていてもよい。

【0240】

他の実施形態において、アルキルは、1個または複数の置換基によって、好ましくは、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5～12員のヘテロアリールからなる群から独立に選択される1から3個の置換基によって置換されていてもよく、ここで、各 R^x および R^y は、独立に、Hもしくは $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、または R^x および R^y は、それらが結合したNと一緒にあって、O、NおよびSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子をそれぞれ含有してよい3～12員のヘテロシクリルもしくは5～12員のヘテロアリール環を形成してよく、ここで、各前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)および $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)₂ からなる群から独立に選択される1から3個の置換基によって置換されていてもよい。

【0241】

いくつかの場合において、置換アルキル基は、置換基を参照して具体的に命名されていてよい。例えば、「ハロアルキル」は、1個または複数のハロ置換基によって置換されている指定数の炭素原子を有するアルキル基を指し、典型的には、1～6個の炭素原子および1、2または3個のハロ原子（すなわち、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」）を含有する。故に、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、トリフルオロメチル（ $-CF_3$ ）およびジフルオロメチル（ $-CF_2H$ ）を含む。

【0242】

同様に、「ヒドロキシアルキル」は、1個または複数のヒドロキシ置換基によって置換されている指定数の炭素原子を有するアルキル基を指し、典型的には、1～6個の炭素原子および1、2または3個のヒドロキシ（すなわち、「 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル」）を含有する。故に、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシメチル（ $-CH_2OH$ ）および2-ヒドロキシエチル（ $-CH_2CH_2OH$ ）を含む。

10

【0243】

「アルコキシアルキル」は、1個または複数のアルコキシ置換基によって置換されている指定数の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルコキシアルキル基は、典型的には、アルキル部中に1～6個の炭素原子を含有し、1、2または3個の $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシ置換基によって置換されている。そのような基は、本明細書において時に $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキルとして記述されている。

【0244】

「アミノアルキル」は、そのような基について本明細書においてさらに定義されている通り、1個または複数の置換または非置換アミノ基によって置換されている指定数の炭素原子を有するアルキル基を指す。アミノアルキル基は、典型的には、アルキル部中に1～6個の炭素原子を含有し、1、2または3個のアミノ置換基によって置換されている。故に、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル基は、例えば、アミノメチル（ $-CH_2NH_2$ ）、 N,N -ジメチルアミノ-エチル（ $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ）、3-(N -シクロプロピルアミノ)プロピル（ $-CH_2CH_2CH_2NH-CPr$ ）および N -ピロリジニルエチル（ $-CH_2CH_2-N$ -ピロリジニル）を含む。

20

【0245】

「アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合からなる、本明細書で定義されている通りのアルキル基を指す。典型的には、アルケニル基は、2から20個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル」）、好ましくは2から12個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル」）、より好ましくは2から8個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_8$ アルケニル」）、または2から6個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」）、または2から4個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_4$ アルケニル」）を有する。代表的な例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-、2-または3-ブテニル等を含むがこれらに限定されない。「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」は、1から6個の炭素原子および2つの sp^2 混成炭素原子の間に少なくとも1つの二重結合を含有する直鎖または分枝鎖基を表す。これは、該アルケニルが置換基を担持するか、または例えば $O-(C_1 \sim C_6)$ アルケニルラジカルにおいて、他のラジカルの置換基として出現する場合にも当てはまる。好適な $C_1 \sim C_6$ アルケニルラジカルの例は、 n -プロペニル、イソ-プロペニル、 n -ブテニル、イソ-ブテニル、 n -ペンテニル、 sec -ペンテニル、 n -ヘキセニル、 sec -ヘキセニル等である。アルケニル基は、非置換であってもよいし、またはアルキルに好適なものとして本明細書において記述されている同じ基によって置換されていてもよい。

30

40

【0246】

「アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合からなる、本明細書で定義されている通りのアルキル基を指す。アルキニル基は、2から20個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル」）、好ましくは2から12個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル」）、より好ましくは2から8個の炭素原子（「 $C_2 \sim$

50

「 C_8 アルキニル」)、または2から6個の炭素原子(「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」)、または2から4個の炭素原子(「 $C_2 \sim C_4$ アルキニル」)を有する。代表的な例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-、2-または3-ブチニル等を含むがこれらに限定されない。アルキニル基は、非置換であってもよいし、またはアルキルに好適なものとして本明細書において記述されている同じ基によって置換されていてもよい。「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」は、1から6個の炭素原子および2個のsp混成炭素原子の間に少なくとも1つの三重結合を含有する直鎖または分枝鎖基を表す。これは、該アルキニルが置換基を担持するか、または例えばO-($C_1 \sim C_6$)アルキニルラジカルにおいて、他のラジカルの置換基として出現する場合にも当てはまる。好適な $C_1 \sim C_6$ アルキニルラジカルの例は、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等である。

10

【0247】

「アルキレン」は、本明細書において使用される場合、2つの他の基を一緒に連結することができる指定数の炭素原子を有する二価のヒドロカルビル基を指す。時に、アルキレンは、 $-(CH_2)_n-$ [ここで、nは1~8であり、好ましくはnは1~4である]を指す。定められている場合、アルキレンは他の基によって置換されていてもよく、1または複数度の不飽和(すなわち、アルケニレンまたはアルキニレン部分)または環を含み得る。アルキレンの開放原子価は鎖の反対端にある必要はない。故に、 $-CH(Me)-$ および $-C(Me)_2-$ も、シクロプロパン-1,1-ジイル等の環式基およびエチレン($-CH=CH-$)またはプロピレン($-CH_2-CH=CH-$)等の不飽和基のように、用語「アルキレン」の範囲内に含まれる。アルキレン基が置換されていてもよいとして記述される場合、置換基は、典型的には本明細書において記載されている通りのアルキル基上に存在するものを含む。

20

【0248】

「ヘテロアルキレン」は、アルキレン鎖の1個または複数の不連続な炭素原子が、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ または $-S(O)_q-$ [ここで、RはHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、qは0~2である]によって置きかえられている、上述した通りのアルキレン基を指す。例えば、基 $-O-(CH_2)_{1-4}-$ は、対応するアルキレンの炭素原子の1つがOによって置きかえられている、「 $C_2 \sim C_5$ 」-ヘテロアルキレン基である。

【0249】

「アルコキシ」は、アルキル部が指定数の炭素原子を有する、一価の-O-アルキル基を指す。アルコキシ基は、典型的には、1から8個の炭素原子(「 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ」)、または1から6個の炭素原子(「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」)、または1から4個の炭素原子(「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ」)を含有する。例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 等を含む。そのような基は、本明細書において、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブチルオキシ等とも称されることがある。アルコキシ基は、非置換であってもよいし、アルキル部上で、アルキルに好適なものとして本明細書において記述されている同じ基によって置換されていてもよい。特に、アルコキシ基は、1つまたは複数の、最大でアルキル部上に存在する水素原子の総数のハロ基によって置換されていてもよい。故に、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロゲン化アルコキシ基、例えばトリフルオロメトキシおよび2,2-ジフルオロエトキシ(すなわち、 $-OCF_3$ および $-OCH_2CHF_2$)を含む。

30

40

【0250】

同様に、「チオアルコキシ」は、アルキル部が指定数の炭素原子を有し、アルキル部上で、アルキルに好適なものとして本明細書において記述されている同じ基によって置きかえられていてもよい、一価の-S-アルキル基を指す。例えば、 $C_1 \sim C_4$ チオアルコキシは、 $-SCH_3$ および $-SCH_2CH_3$ を含む。

【0251】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード(F、Cl、Br、I)を指す。好ましくは、ハロはフルオロまたはクロロ(FまたはCl)を指す。

【0252】

50

「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」は、指定数の環原子を含有し、芳香族環中にN、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を環員として含む、周知の芳香族性の特徴を有する単環式または縮合二環式または多環式環系を指す。ヘテロ原子の包含は、5員環および6員環における芳香族性を可能にする。典型的には、ヘテロアリール基は、5から20個の環原子（「5～20員のヘテロアリール」）、好ましくは5から14個の環原子（「5～14員のヘテロアリール」）、より好ましくは5から12個の環原子（「5～12員のヘテロアリール」）または5から6個の環原子（「5～6員のヘテロアリール」）を含有する。ヘテロアリール環は、ヘテロ芳香族環の環原子を介して塩基分子に結合するため、芳香族性は維持される。故に、6員のヘテロアリール環は、環C原子を介して塩基分子に結合することができ、一方、5員のヘテロアリール環は、環CまたはN原子を介して塩基分子に結合することができる。ヘテロアリール基は、非置換であってもよいし、または本明細書においてさらに記述されている通りに置換されていてもよい。本明細書において使用される場合、「5～6員のヘテロアリール」は、N、OおよびSから選択される1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子はCであり、加えて、完全に共役した電子系を有する、5または6個の環原子の単環式基を指す。5または6員のヘテロアリールの隣接する環原子上の置換基は、組み合わせさせて、オキソ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシ、アミノおよびハロゲン等の1個もしくは複数の置換基によって置換されていてもよい縮合した5もしくは6員の炭素環式環、または、オキソ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシ、アミノおよびハロゲン等の1個もしくは複数の置換基によって置換されていてもよいN、OおよびS(O)_p（ここで、pは、0、1または2である）から選択される1、2もしくは3個の環ヘテロ原子を含有する縮合した5もしくは6員のヘテロ環式環を形成することができる。薬学的に許容できるヘテロアリールは、本発明の化合物に結合され、医薬組成物に製剤化され、その後、それを必要とする患者に投与されるために十分安定なものである。

【0253】

O、NおよびSから独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロアリール環の例は、ピロリル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルを含む。好ましい6員のヘテロアリール環は、1または2個の窒素原子を含有する。6員のヘテロアリールの例は、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルである。縮合ヘテロアリール環の例は、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンズイミダゾール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、トリアジン、ナフチリジンおよびカルバゾールを含む。

【0254】

典型的な単環式ヘテロアリール基の例は、

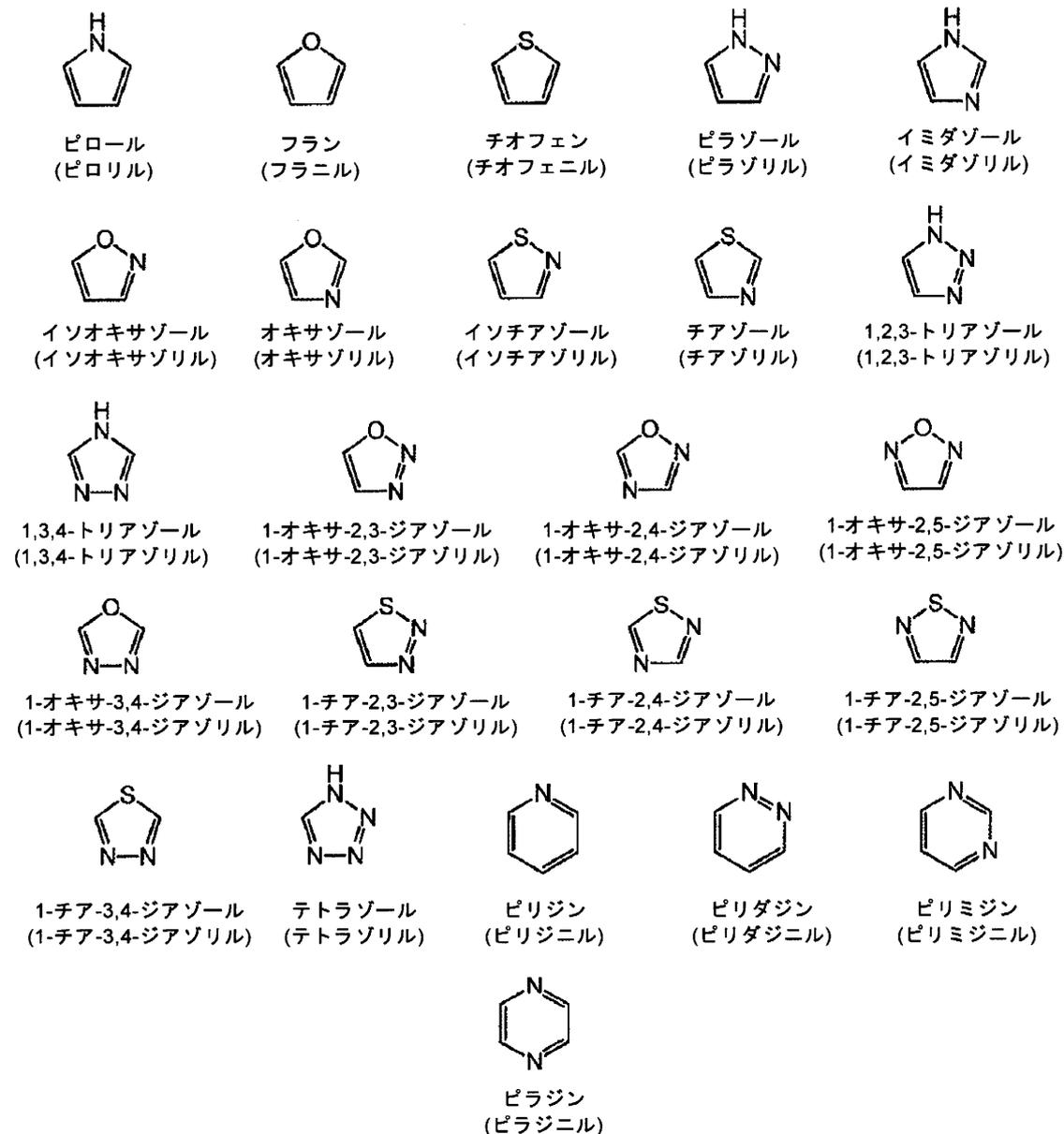
【0255】

10

20

30

【化38】



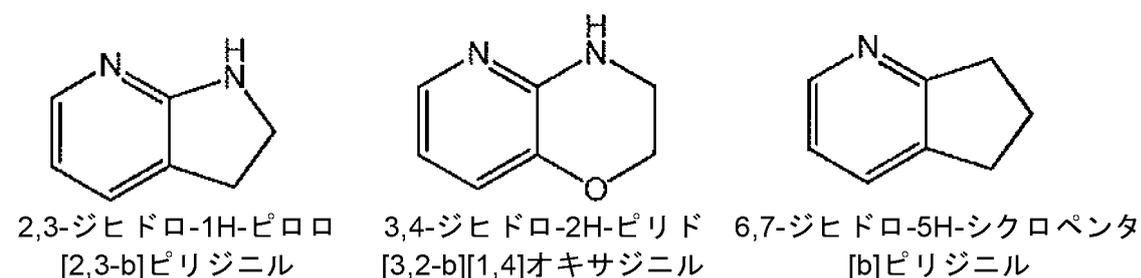
を含むがこれらに限定されない。

【0256】

縮合した複素環式環または炭素環式環を形成する隣接する環原子を有する6員のヘテロアリール基の例は、

【0257】

【化39】



を含むがこれらに限定されない。

10

20

30

40

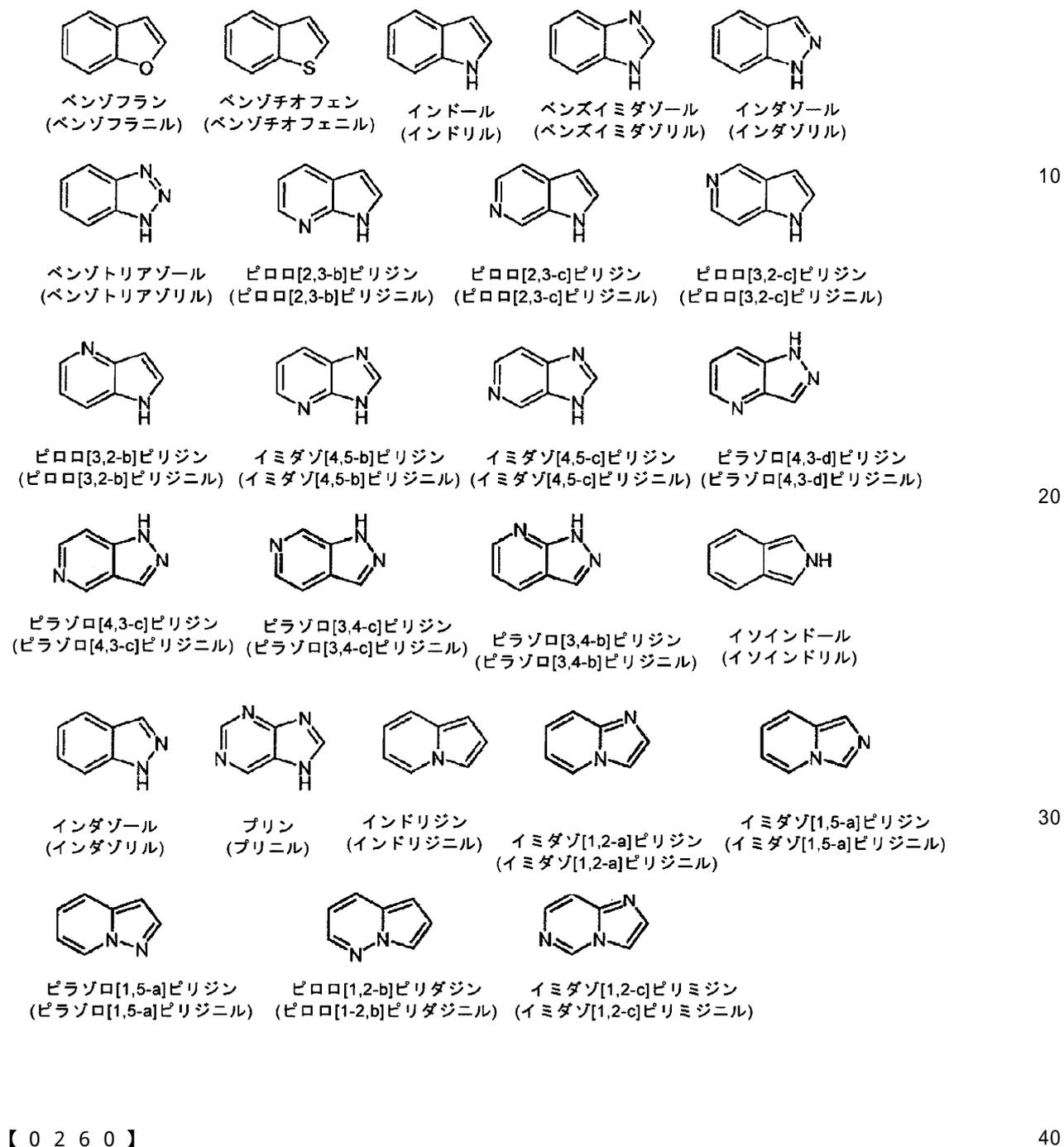
50

【 0 2 5 8 】

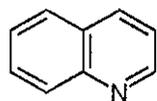
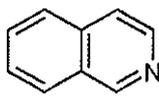
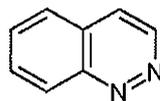
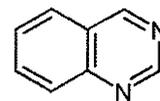
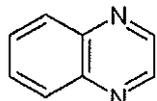
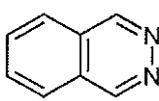
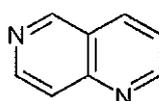
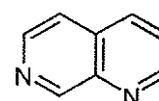
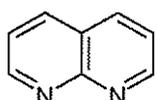
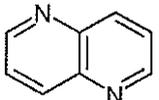
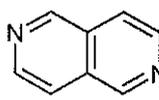
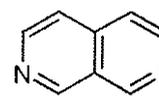
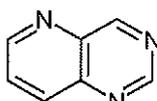
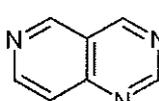
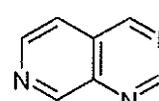
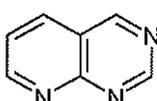
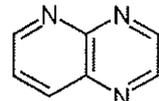
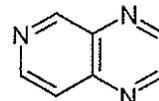
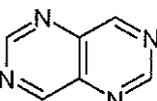
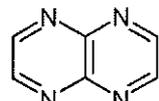
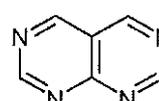
縮合環ヘテロアリアル基の例証的な例は、

【 0 2 5 9 】

【 化 4 0 - 1 】



【化40-2】

キノリン
(キノリニル)イソキノリン
(イソキノリニル)シンノリン
(シンノリニル)キナゾリン
(アザキナゾリン)キノキサリン
(キノキサリニル)フタラジン
(フタラジニル)1,6-ナフチリジン
(1,6-ナフチリジニル)1,7-ナフチリジン
(1,7-ナフチリジニル)1,8-ナフチリジン
(1,8-ナフチリジニル)1,5-ナフチリジン
(1,5-ナフチリジニル)2,6-ナフチリジン
(2,6-ナフチリジニル)2,7-ナフチリジン
(2,7-ナフチリジニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン
(ピリド[3,2-d]ピリミジニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン
(ピリド[4,3-d]ピリミジニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン
(ピリド[3,4-d]ピリミジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン
(ピリド[2,3-d]ピリミジニル)ピリド[2,3-b]ピラジン
(ピリド[2,3-b]ピラジニル)ピリド[3,4-b]ピラジン
(ピリド[3,4-b]ピラジニル)ピリミド[5,4-d]ピリミジン
(ピリミド[5,4-d]ピリミジニル)ピラジノ[2,3-b]ピラジン
(ピラジノ[2,3-b]ピラジニル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン
(ピリミド[4,5-d]ピリミジニル)

を含むがこれらに限定されない。

【0261】

用語「ヘテロ脂環式」、「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、本明細書において、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を環員として含む、指定数の環原子を含有する非芳香族の飽和または部分不飽和環系を指すために交換可能に使用され得、ここで、ヘテロ環式環は、CまたはNであってよい環原子を介して塩基分子と結合している。ヘテロ脂環式環を1つまたは複数の他のヘテロ脂環式または炭素環式環と縮合してよく、該縮合環は、飽和、部分不飽和または芳香族であってよい。好ましくは、ヘテロ脂環式環は、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子、より好ましくは1から2個の環ヘテロ原子を環員として含有し、但し、そのようなヘテロ脂環式環は、2つの連続する酸素原子を含有しない。ヘテロ脂環式基は、非置換であってもよいし、アルキル、アリールまたはヘテロアリールに好適なものとして本明細書において記述されている同じ基によって置換されていてもよい。加えて、環N原子は、アミンに好適な基、例えば、アルキル、アシル、カルバモイル、スルホニル置換基等によって置換されていてもよく、環S原子は、1または2個のオキソ基(すなわち、S(O)_p、ここで、pは、0、1または2である)によって置換されていてもよい。好ましいヘテロ脂環式基は、本明細書における定義に従う3~12員のヘテロ脂環式基を含む。本明細書において使用され

10

20

30

40

50

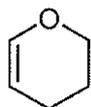
る場合、「3～12員のヘテロ脂環式」は、1、2、3または4個の環原子が、N、OおよびS(O)_p（ここで、pは、0、1、2である）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3から12個の環原子を有する単環式または二環式基を指す。環は、1つまたは複数の二重結合を有してもよい。しかしながら、環は、完全に共役した電子系を有さない。2個の環炭素原子上の置換基は、組み合わせあって、N、OおよびS(O)_p（ここで、pは、0、1または2である）から選択される1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する炭素環式またはヘテロ脂環式のいずれかである5または6員の架橋環を形成することができる。ヘテロ脂環式基は、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、C₁C₆-アルキル等によって置換されていてもよい。

【0262】

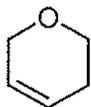
好適な部分不飽和ヘテロ脂環式基の例は、

【0263】

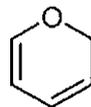
【化41】



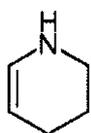
3,4-ジヒドロ-2H-ピラン
(3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル)



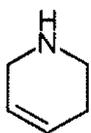
5,6-ジヒドロ-2H-ピラン
(5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル)



2H-ピラン
(2H-ピラニル)



1,2,3,4-テトラヒドロピリジン
(1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル)



1,2,5,6-テトラヒドロピリジン
(1,2,5,6-テトラヒドロピリジニル)

を含むがこれらに限定されない。

【0264】

好適な飽和ヘテロ脂環式基の例は、

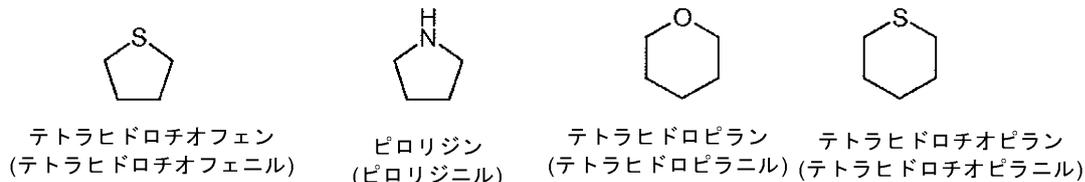
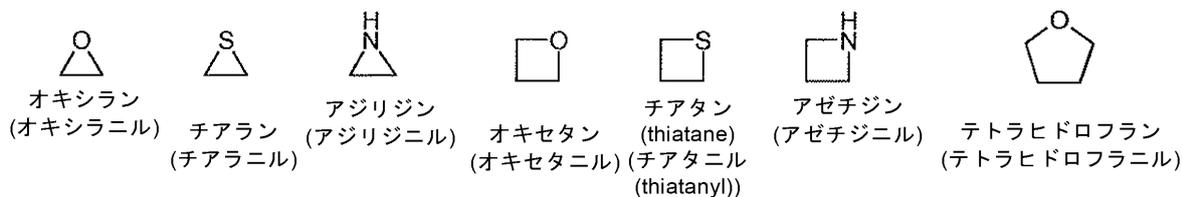
【0265】

10

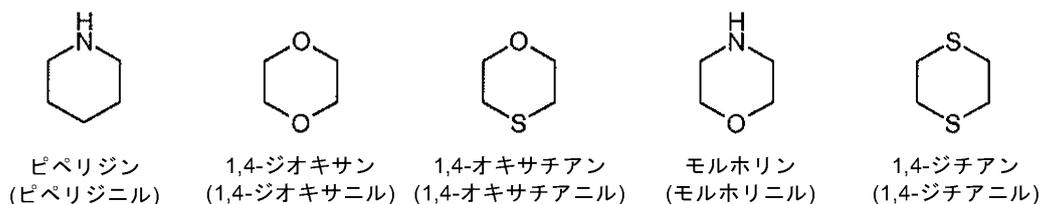
20

30

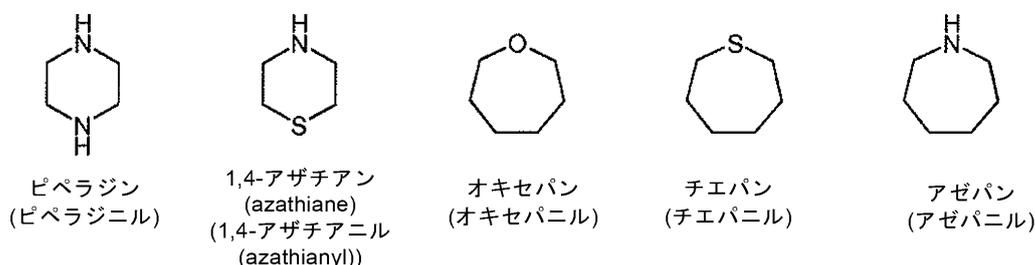
【化42】



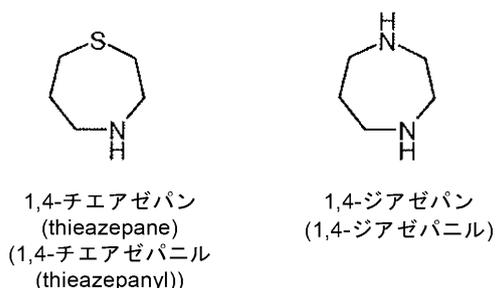
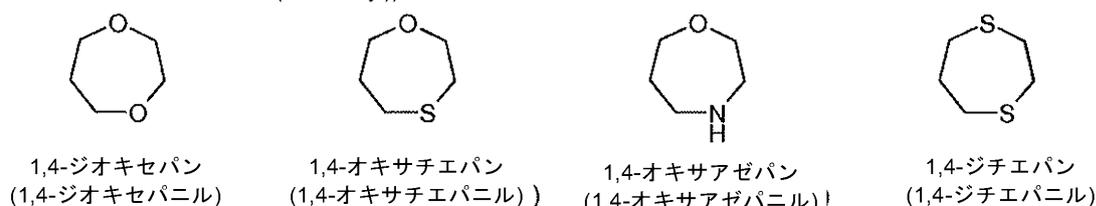
10



20



30



40

を含むがこれらに限定されない。

【0266】

いくつかの実施形態において、ヘテロ脂環式基は、炭素および非炭素ヘテロ原子の両方を含む3～12環員、好ましくは4～6環員を含有する。ある特定の好ましい実施形態において、3～12員のヘテロ脂環式基を含む置換基は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニル環から選択され、そのそれぞれは、そのような置換が化学的に意味を為す程度まで、置換されていてもよい。

【0267】

オキシ基がNもしくはSに結合してニトロもしくはスルホニル基を形成する場合、またはトリアジン、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール等のあ

50

る特定のヘテロ芳香族環の事例を除き、通常、2個を超えるN、OまたはS原子が順次に結合していることはないことが理解される。

【0268】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、所定の長さのアルキレンリンカーを介して塩基分子と結合している所定のサイズのヘテロ環式基を記述するために使用され得る。典型的には、そのような基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンリンカーを介して塩基分子に結合している置換されていてもよい3～12員のヘテロ環を含有する。そのように指示されている場合、そのような基は、アルキレン部上で、アルキル基に好適なものとして本明細書において記述されている同じ基によって、およびヘテロ環式部上で、ヘテロ環式環に好適なものとして記述されている基によって置換されていてもよい。

10

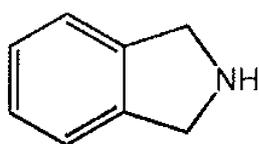
【0269】

本明細書において使用される場合、「 $C_6 \sim C_{12}$ アリール」は、完全に共役した電子系を有する6から12個の炭素原子の全炭素単環式または縮合環多環式基を指す。アリール基の例は、フェニルおよびナフタレニルである。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。 $C_6 \sim C_{12}$ アリールの隣接する環炭素原子上の置換基は、組み合わせあって、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、アミノおよびハロゲン等の1個もしくは複数の置換基によって置換されていてもよい5もしくは6員の炭素環式環、または、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、アミノおよびハロゲン等の1個もしくは複数の置換基によって置換されていてもよいN、OおよびS(O)_p（ここで、pは、0、1または2である）から選択される1、2もしくは3個の環ヘテロ原子を含有する5もしくは6員のヘテロ環式環を形成することができる。アリール基の例は、限定されないが、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルを含む。アリール基は、非置換であってもよいし、または本明細書においてさらに記述されている通りに置換されていてもよい。縮合ヘテロ環式または炭素環式環を形成する2個の環炭素原子を有する $C_6 \sim C_{10}$ アリールの追加の例は、

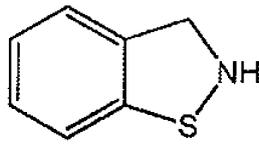
20

【0270】

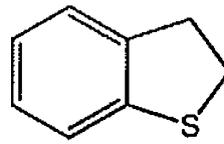
【化43】



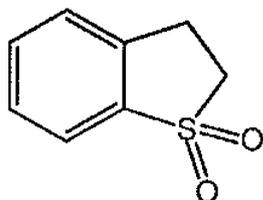
イソインドリニル



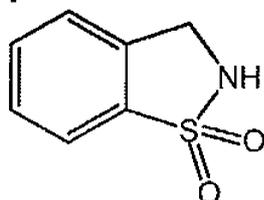
2,3-ジヒドロベンゾ
[d]イソチアゾリル



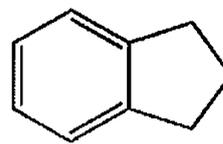
2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル



2,3-ジヒドロベンゾ[b]
チオフェン1,1-ジオキシド



2,3-ジヒドロベンゾ[d]
イソチアゾール1,1-ジオキシド



2,3-ジヒドロ-1H-インデニル

30

40

を含むがこれらに限定されない。

【0271】

置換されていてもよいものとして本明細書において記述されているアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ脂環式部分は、別段の指示がない限り、独立に選択される1個または複数の置換基によって置換されていてもよい。置換基の総数は、そのような置換が化学的に意味を為し、アリールおよびヘテロアリール環の事例においては芳香族性が維持される程度まで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分上の水素原子の総数と等し

50

くてよい。置換されていてもよいアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、典型的には、1から5個までの任意選択の置換基、時に1から4個の任意選択の置換基、好ましくは1から3個の任意選択の置換基、またはより好ましくは1から2個までの任意選択の置換基を含有する。

【0272】

「アリーレン」は、本明細書において使用される場合、核の2個の炭素原子のそれぞれからの水素原子の除去によって芳香族炭化水素から誘導された二価のラジカルを指す。いくつもの実施形態において、アリーレン環は、1, 2 - 二置換または1, 3 - 二置換アリーレンである。アリーレン部分のアリール環は、開放原子価位置上で、そのような置換が指示されている程度まで、アリール環に好適な基で置換されていてもよい。好ましくは、アリーレン環は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリーレン環、例えば1, 2 - フェニレンまたは1, 3 - フェニレン部分である。

10

【0273】

同様に、「ヘテロアリーレン」は、本明細書において使用される場合、核の2個の炭素または窒素原子のそれぞれからの水素原子の除去によってヘテロ芳香族環から誘導された二価のラジカルを指す。いくつもの実施形態において、ヘテロアリーレン環は、1, 2 - 二置換または1, 3 - 二置換ヘテロアリーレンである。ヘテロアリーレン部分のヘテロアリール環は、そのような置換が指示されている程度まで、ヘテロアリール環に好適な基で置換されていてもよい。好ましくは、ヘテロアリーレン環は5 ~ 12員のヘテロアリーレン環、より好ましくは5 ~ 6員のヘテロアリーレン環であり、そのそれぞれは置換されていてもよい。

20

【0274】

アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ脂環式環に好適な任意選択の置換基は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ~ 12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5 ~ 12員のヘテロアリール、ならびに、ハロ、=O、-CN、-C(O)R^x、-CO₂R^x、-C(O)NR^xR^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x、-SO₂NR^xR^y、-NO₂、-NR^xR^y、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(O)NR^xR^y、-NR^xC(O)OR^x、-NR^xSO₂R^y、-NR^xSO₂NR^xR^y、-OR^x、-OC(O)R^xおよび-OC(O)NR^xR^yを含むがこれらに限定されず、ここで、各R^xおよびR^yは、独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ~ 12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールもしくは5 ~ 12員のヘテロアリールであるか、またはR^xおよびR^yは、それらが結合したN原子と一緒にあって、O、NおよびSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子をそれぞれ含有していてもよい3 ~ 12員のヘテロシクリルもしくは5 ~ 12員のヘテロアリールを形成してよく、各R^xおよびR^yは、ハロ、=O、=S、=N-CN、=N-OR[']、=NR[']、-CN、-C(O)R[']、-CO₂R[']、-C(O)NR[']₂、-SR[']、-SOR[']、-SO₂R[']、-SO₂NR[']₂、-NO₂、-NR[']₂、-NR[']C(O)R[']、-NR[']C(O)NR[']₂、-NR[']C(O)OR[']、-NR[']SO₂R[']、-NR[']SO₂NR[']₂、-OR[']、-OC(O)R[']および-OC(O)NR[']₂からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、各R[']は、独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ~ 12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールまたは5 ~ 12員のヘテロアリールであり、各前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ~ 12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールおよび5 ~ 12員のヘテロアリールは、本明細書においてさらに定義されている通りに置換されていてもよい。

30

40

【0275】

典型的な実施形態において、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ脂環式環上での任意選択の置換は、1個または複数の置換基、好ましくは、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、-

50

OH、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-COOR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xSO_2R^y$ 、 $-NR^xSO_2NR^xR^y$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、5～12員のヘテロアリール、 $-O-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-O-(3 \sim 12$ 員のヘテロシクリル)、 $-O-(C_6 \sim C_{12}$ アリール)および $-O-(5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)からなる群から独立に選択される1から3個の置換基を含み、ここで、各 R^x および R^y は、独立に、Hもしくは $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、または R^x および R^y は、それらが結合したNと一緒にあって、O、NおよびSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子をそれぞれ含有してよい3～12員のヘテロシクリルもしくは5～12員のヘテロアリール環を形成してよく、ここで、任意選択の置換基として記述されている、または R^x もしくは R^y の一部である各前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、5～12員のヘテロアリール、 $-O-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-O-(3 \sim 12$ 員のヘテロシクリル)、 $-O-(C_6 \sim C_{12}$ アリール)および $-O-(5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)は、 H 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ およびN-ピロリジニルからなる群から独立に選択される1から3個の置換基によって置換されていてもよい。

【0276】

「シクロアルキル」は、シクロアルキル環の炭素原子を介して塩基分子と結合している単環式、架橋または縮合二環式または多環式環系であってよい、指定数の炭素原子を含有する非芳香族の飽和または部分不飽和炭素環式環系を指す。典型的には、本発明のシクロアルキル基は、3から12個の炭素原子(「 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル」)、好ましくは3から8個の炭素原子(「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル」)を含有する。代表的な例は、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキササン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエン、アダマンタン等を含む。シクロアルキル基は、非置換であっても、アルキルに好適なものとして本明細書において記述されている同じ基によって置換されていてもよい。本明細書において使用される場合、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」は、3から6個の炭素原子の全炭素、単環式または縮合環多環式基を指す。

【0277】

「シクロアルキルアルキル」は、アルキレンリンカー、典型的には $C_1 \sim C_4$ アルキレンを介して塩基分子と結合している、シクロアルキル環、典型的には $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルについて記述するために使用され得る。シクロアルキルアルキル基は、炭素環式環およびリンカー中における炭素原子の総数によって記述され、典型的には、4～12個の炭素原子を含有する(「 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキル」)。故に、シクロプロピルメチル基は C_4 -シクロアルキルアルキル基であり、シクロヘキシルエチルは C_8 -シクロアルキルアルキルである。シクロアルキルアルキル基は、非置換であっても、シクロアルキルおよび/またはアルキレン部上で、アルキル基に好適なものとして本明細書において記述されている同じ基によって置換されていてもよい。

【0278】

「アリールアルキル」基は、アルキレンまたは同様のリンカーを介して塩基分子と連結している本明細書において記載されている通りのアリール基を指す。アリールアルキル基は、環およびリンカー中における炭素原子の総数によって記述される。故に、ベンジル基は C_7 -アリールアルキル基であり、フェニルエチルは C_8 -アリールアルキルである。典型的には、アリールアルキル基は7～16個の炭素原子(「 $C_7 \sim C_{16}$ アリールアル

10

20

30

40

50

キル」)を含有し、ここで、アリール部は6～12個の炭素原子を含有し、アルキレン部は1～4個の炭素原子を含有する。そのような基は、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレン- $C_6 \sim C_{12}$ アリールとして表されることもある。

【0279】

「ヘテロアリールアルキル」は、アルキレンリンカーを介して塩基分子に結合している上述した通りのヘテロアリール基を指し、芳香族部分の少なくとも1個の環原子がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子である点で、「アリールアルキル」とは異なる。ヘテロアリールアルキル基は、本明細書において、時に置換基を除く合わせた環およびリンカー中における非水素原子(すなわち、C、N、SおよびO原子)の総数によって記述されている。故に、例えば、ピリジニルメチルは「 C_7 」-ヘテロアリールアルキルと称されることがある。典型的には、非置換ヘテロアリールアルキル基は、6～20個の非水素原子(C、N、SおよびO原子を含む)を含有し、ここで、ヘテロアリール部は典型的には5～12個の原子を含有し、アルキレン部は典型的には1～4個の炭素原子を含有する。そのような基は、 $-C_1 \sim C_4$ アルキレン-5～12員のヘテロアリールとして表されることもある。

10

【0280】

同様に、「アリールアルコキシ」および「ヘテロアリールアルコキシ」は、ヘテロアルキレンリンカー(すなわち、 $-O-$ アルキレン-)を介して塩基分子に結合しているアリールおよびヘテロアリール基を指し、該基は、合わせた環およびリンカー中における非水素原子(すなわち、C、N、SおよびO原子)の総数によって記述される。故に、 $-O-$ CH₂-フェニルおよび $-O-$ CH₂-ピリジニル基は、それぞれ C_8 -アリールアルコキシおよび C_8 -ヘテロアリールアルコキシ基と称されるであろう。

20

【0281】

アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルコキシ基が置換されていてもよいとして記述される場合、置換基は、基の二価のリンカー部のいずれか上またはアリールもしくはヘテロアリール部上にあつてよい。アルキレンまたはヘテロアルキレン部上に存在していてもよい置換基は、概してアルキルまたはアルコキシ基について上述したものと同じであり、一方、アリールまたはヘテロアリール部上に存在していてもよい置換基は、概してアリールまたはヘテロアリール基について上述したものと同じである。

30

【0282】

「ヒドロキシ」は $-OH$ 基を指す。

【0283】

「アシルオキシ」は、アルキル部が指定数の炭素原子(典型的には $C_1 \sim C_8$ 、好ましくは $C_1 \sim C_6$ または $C_1 \sim C_4$)を有し、アルキルに好適な基によって置換されていてもよい、一価の基 $-OC(O)$ アルキルを指す。故に、 $C_1 \sim C_4$ アシルオキシは、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル置換基、例えば $-OC(O)CH_3$ を含む。

【0284】

「アシルアミノ」は、アルキル部が指定数の炭素原子(典型的には $C_1 \sim C_8$ 、好ましくは $C_1 \sim C_6$ または $C_1 \sim C_4$)を有し、アルキルに好適な基によって置換されていてもよい、一価の基、 $-NHC(O)$ アルキルまたは $-NRC(O)$ アルキルを指す。故に、 $C_1 \sim C_4$ アシルアミノは、 $-NHC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル置換基、例えば $-NHC(O)CH_3$ を含む。

40

【0285】

「アリールオキシ」または「ヘテロアリールオキシ」は、置換されていてもよい $-O-$ アリールまたは $-O-$ ヘテロアリールを指し、各場合において、アリールおよびヘテロアリールは本明細書においてさらに定義されている通りである。

【0286】

「アリールアミノ」または「ヘテロアリールアミノ」は、置換されていてもよい $-NH-$ アリール、 $-NR-$ アリール、 $-NH-$ ヘテロアリールまたは $-NR-$ ヘテロアリール

50

を指し、各場合において、アリーールおよびヘテロアリーールは本明細書においてさらに定義されている通りであり、Rは、アミンに好適な置換基、例えば、アルキル、アシル、カルバモイルまたはスルホニル基等を表す。

【0287】

「シアノ」は - C N 基を指す。

【0288】

「非置換アミノ」は、基 - NH₂ を指す。アミノが置換されているまたは置換されていてもよいとして記述される場合、該用語は、形態 - NR^xR^yの基を含み、ここで、それぞれまたはR^xおよびR^yは、独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アシル、チオアシル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキルアルキル、アリーールアルキルまたはヘテロアリーールアルキルであり、各場合において、指定数の原子を有し、本明細書において記載されている通りに置換されていてもよい。例えば、「アルキルアミノ」は、R^xおよびR^yの一方がアルキル部分であり、他方がHである基 - NR^xR^yを指し、「ジアルキルアミノ」は、R^xおよびR^yの両方がアルキル部分である - NR^xR^yを指し、ここで、該アルキル部分は指定数の炭素原子（例えば、-NH-C₁~C₄アルキルまたは-N(C₁~C₄アルキル)₂）を有する。典型的には、アミン上のアルキル置換基は、1から8個の炭素原子、好ましくは1から6個の炭素原子、またはより好ましくは1から4個の炭素原子を含有する。該用語は、R^xおよびR^yが、それらが結合したN原子と一緒に、3~12員のヘテロシクリルまたは5~12員のヘテロアリーール環を形成し、そのそれぞれは、それ自体がヘテロシクリルまたはヘテロアリーール環について本明細書において記載されている通りに置換されていてもよく、N、OおよびSから選択される1から3個の追加のヘテロ原子を環員として含有し得、但し、そのような環は2個の連続する酸素原子を含有しない形態も含む。

【0289】

「任意選択の (optional)」または「任意選択により (optionally)」は、その後に記述されている事象または状況が起こり得るが必要ではないことを意味し、該記述は、事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含む。

【0290】

用語「置換されていてもよい (optionally substituted)」および「置換または非置換」は、記述されている特定の基が非水素置換基を有し得ないこと（すなわち、非置換）、または該基が1個もしくは複数の非水素置換基を有し得ること（すなわち、置換）を指示するために交換可能に使用され得る。特記されない限り、存在し得る置換基の総数は、そのような置換が化学的に意味を為す程度まで、記述されている基の非置換形態上に存在しているH原子の数と等しい。オキソ (= O) 置換基等、任意選択の置換基が二重結合を介して結合している場合、該基が2つの利用可能な原子価を占有するため、含まれ得る他の置換基の総数は2つ低減される。任意選択の置換基が代替物のリストから独立に選択される場合、選択される基は同じであっても異なってもよい。

【0291】

「医薬組成物」は、活性成分としての本明細書において記述されている化合物の1つもしくは複数、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグと、少なくとも1つの薬学的に許容できる担体または添加剤との混合物を指す。医薬組成物の目的は、哺乳動物への化合物の投与を容易にすることである。

【0292】

一態様において、本発明は、本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体または添加剤とを含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、2つ以上の薬学的に許容できる担体および/または添加剤を含む。

【0293】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも1つの追加の抗がん治療剤または苦痛緩和剤をさらに含む。いくつかのそのような実施形態において、少なくとも1つ

10

20

30

40

50

の追加の薬用または医薬品は、後述する通りの抗がん剤である。いくつかのそのような実施形態において、組合せは、相加的、相加的より大きい、または相乗的抗がん効果を提供する。いくつかのそのような実施形態において、1つまたは複数の追加の抗がん治療剤は、抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤および抗増殖剤からなる群から選択される。

【0294】

一態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法であって、哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【0295】

別の態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法であって、哺乳動物に、ある量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を、ある量の抗腫瘍剤と組み合わせて投与するステップを含み、それらの量は、一緒にして前記異常な細胞成長を治療する上で有効である方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗腫瘍剤は、分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、放射線、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、抗体、細胞毒性物質、抗ホルモン物質および抗アンドロゲン物質からなる群から選択される。

【0296】

本明細書において提供されている方法のいくつかの実施形態において、異常な細胞成長はがんである。いくつかの実施形態において、提供されている方法は、下記の効果の1つまたは複数をもたらす：(1)がん細胞増殖を阻害すること、(2)がん細胞侵襲性を阻害すること、(3)がん細胞のアポトーシスを誘発すること、(4)がん細胞転移を阻害すること、または(5)血管新生を阻害すること。

【0297】

別の態様において、本発明は、哺乳動物における、ALKによってまたはEML4-ALK融合タンパク質によって媒介される障害の治療のための方法であって、哺乳動物に、前記障害を治療するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。いくつかのそのような実施形態において、EML4-ALK融合タンパク質は少なくとも1つの突然変異を有する。

【0298】

用語「哺乳動物」は、本明細書において使用される場合、ヒトまたは哺乳動物として分類される非ヒト動物を指す。より詳細には、哺乳動物という用語は、ヒト、家庭内動物および家畜、ならびに、研究、動物園、スポーツ用およびコンパニオンアニマル、例えば、ウシ、ヒツジ、フェレット、ブタ、ウマ、ウサギ、ヤギ、イヌ、ネコ等を含むがこれらに限定されない、家庭用ペットおよび他の家畜化された動物を含む。いくつかの実施形態において、哺乳動物はヒトである。いくつかの実施形態において、用語「対象」は、ヒトを指すために使用され得る。いくつかの他の実施形態において、哺乳動物はイヌまたはネコである。

【0299】

本発明にとって特に興味深いALK融合タンパク質は、EML4-ALKの突然変異形態である。特に興味深いのは、L1196M突然変異体EML4-ALK融合タンパク質およびC1156Y突然変異体EML4-ALK融合タンパク質を阻害することができる化合物である。

【0300】

本明細書において提供されている化合物、組成物および方法は、循環系、気道、胃腸系、尿生殖路、肝臓、骨、神経系、生殖器系、血液系、口腔、皮膚、副腎、ならびに結合組織および軟組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、目、眼内黒色腫、ならびに付属器、乳房、頭部もしくはノおよび頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎ならびに他の内分泌腺および関連構造のがん、リンパ節の続発性および特定不能の悪性新生物、呼吸および消

10

20

30

40

50

化器系の続発性悪性新生物ならびに他の部位の続発性悪性新生物を含むがこれらに限定されないがんの治療に有用である。

【0301】

より具体的には、本明細書において本発明との関連で使用されるがんの例は、肺がん、好ましくは非小細胞肺癌（NSCLC）、リンパ腫、好ましくは未分化大細胞リンパ腫、神経芽細胞腫、または炎症性筋線維芽腫瘍等の軟組織がんから選択されるがんを含む。

【0302】

別段の指示がない限り、本明細書における発明化合物へのすべての言及は、その塩、溶媒和物、水和物および錯体、ならびにその多形、立体異性体および同位体標識型を含む、その塩の溶媒和物、水和物および錯体への言及を含む。

10

【0303】

本発明の化合物は、例えば、本明細書において提供されている式の1つの化合物の酸付加塩および塩基付加塩等の薬学的に許容できる塩の形態で存在し得る。本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容できる塩」は、親化合物の生物学的効果および特性を保持する塩を指す。語句「薬学的に許容できる塩」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、本明細書において開示されている式の化合物中に存在し得る酸性または塩基性基の塩を含む。

【0304】

例えば、性質が塩基性である本発明の化合物は、種々の無機および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。そのような塩は、哺乳動物への投与のために薬学的に許容できるものでなくてはならないが、多くの場合、最初に、本発明の化合物を薬学的に許容できない塩として反応混合物から単離し、次いで、アルカリ性試薬での処理によって後者を単純に変換して遊離塩基化合物に戻し、その後、後者の遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが実際には望ましい。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、塩基化合物を、実質的に当量の選択された鉱酸または有機酸で、水性溶媒媒質中、またはメタノールもしくはエタノール等の好適な有機溶媒中で処理することによって調製できる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が取得される。所望の酸塩は、適切な鉱酸または有機酸を溶液に添加することにより、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から沈殿させることもできる。

20

【0305】

非毒性酸付加塩を形成するもの等の塩基性化合物の薬学的に許容できる酸付加塩、すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グロクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、pトルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩[すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)]等の薬理学的に許容できるアニオンを含有する塩を調製するために使用され得る酸。

30

【0306】

塩の例は、酢酸塩、アクリル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩（クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩およびメトキシ安息香酸塩等）、重炭酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、ブチン-1,4-二酸塩、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、二塩酸塩、リン酸二水素、エデト酸塩、エジスリエート、エストレート、エシレート、エチルコハク酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタリン酸塩、メタン-スルホン

40

50

酸塩、メチル硫酸塩、リン酸一水素塩、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フタル酸塩、リン酸塩（phosphate）/ニリン酸塩、ポリガラクトコ酸塩、プロパンスルホン酸塩、プロピオン酸塩、プロピオール酸塩、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、亜硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオドード（triethiodode）および吉草酸塩を含むがこれらに限定されない。

【0307】

好適な塩の例証的な例は、グリシンおよびアルギニン等のアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級および第三級アミン、ならびにピペリジン、モルホリンおよびピペラジン等の環状アミンに由来する有機塩、ならびに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムに由来する無機塩を含む。

【0308】

アミノ基等の塩基性部分を含む本発明の化合物は、上記で言及した酸に加えて、種々のアミノ酸と、薬学的に許容できる塩を形成することができる。

【0309】

性質が酸性である本発明の化合物は、種々の薬理的に許容できるカチオンと塩基塩を形成することができる。そのような塩の例は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩を含む。これらの塩は、すべて従来の技術によって調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、本明細書における酸性化合物と非毒性塩基塩を形成するものである。これらの塩は、任意の好適な方法、例えば、アミン（第一級、第二級または第三級）、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物等の無機または有機塩基による遊離酸の処理によって調製できる。これらの塩は、対応する酸性化合物を、所望の薬理的に許容できるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、得られた溶液を好ましくは減圧下で蒸発乾固させることによって調製することもできる。代替として、塩は、酸性化合物の低級アルカノリック（alkanollic）溶液と所望のアルカリ金属アルコキシドとを一緒に混合し、次いで、得られた溶液を前述と同じ方式で蒸発乾固させることによって調製することもできる。いずれの場合も、反応の完全性および所望の最終生成物の最大収率を確実にするために、好ましくは化学量論的分量の試薬が用いられる。

【0310】

性質が酸性である本発明の化合物の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用され得る化学塩基は、そのような化合物と非毒性塩基塩を形成するものである。そのような非毒性塩基塩は、アルカリ金属カチオン（例えば、カリウムおよびナトリウム）およびアルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）等の薬理的に許容できるカチオン、N - メチルグルカミン - （メグルミン）等のアンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、ならびに薬学的に許容できる有機アミンの低級アルカノールアンモニウムおよび他の塩基塩から誘導されるものを含むがこれらに限定されない。

【0311】

酸および塩基のヘミ塩、例えばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩も形成され得る。

【0312】

好適な塩に関する総説については、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、StahlおよびWermuth著（Wiley - VCH, Weinheim, Germany, 2002）を参照されたい。

【0313】

本発明の塩は、当業者に公知の方法によって調製することができる。発明化合物の薬学的に許容できる塩は、化合物の溶液および所望の酸または塩基を適宜一緒に混合すること

10

20

30

40

50

によって容易に調製することができる。塩は、溶液から沈殿し、濾過によって収集することができる、または溶媒の蒸発によって回収することができる。塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで多様であってよい。

【0314】

塩基官能基を有する遊離塩基形態の本発明の化合物は、化学量論的過剰の適切な酸で処理することによって酸付加塩に変換され得ることが、当業者には理解されるであろう。本発明の化合物の酸付加塩は、化学量論的過剰の、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウム等の好適な塩基により、典型的には水性溶媒の存在下、約0 から100 の間の温度で処理することによって、対応する遊離塩基に再変換され得る。遊離塩基形態は、有機溶媒による抽出等の従来的手段によって単離され得る。加えて、本発明の化合物の酸付加塩は、塩の示差溶解度、酸の揮発度もしくは酸性度を活用することによって、または適切に装填されたイオン交換樹脂で処理することによって交換され得る。例えば、交換は、本発明の化合物の塩と、わずかな化学量論的過剰の、出発塩の酸成分より低いpKの酸との反応の影響を受けることがある。この変換は、典型的には、約0 から手順の媒質として使用されている溶媒の沸点の間の温度で行われる。同様の交換は、塩基付加塩と、典型的には遊離塩基形態の仲介を介して可能である。

10

【0315】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩は、下記の方法：

- (i) 本発明の化合物を、所望の酸もしくは塩基と反応させることによって、
 - (ii) 酸もしくは塩基に不安定な保護基を、本発明の化合物の好適な前駆体から除去することによって、または所望の酸もしくは塩基を使用して、好適な環式前駆体、例えばラクトンもしくはラクタムを開環することによって、または
 - (iii) 本発明の化合物の1つの塩を、適切な酸もしくは塩基との反応によって、または好適なイオン交換カラムを利用して別の塩に変換することによって
- の1つまたは複数によって調製することができる。

20

【0316】

3つの反応はすべて、典型的には溶液中で行われる。得られた塩は、凝結し、濾過によって収集することができる、または溶媒の蒸発によって回収することができる。得られた塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで多様であってよい。

30

【0317】

本発明の化合物は、非溶媒和および溶媒和形態の両方で存在し得る。溶媒または水が密接に結合している場合、錯体は、湿度とは無関係に明確な化学量論を有することになる。しかしながら、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物のように溶媒または水の結合が弱い場合、水/溶媒含有量は湿度および乾燥条件に依存することになる。そのような事例では、非化学量論が基準となる。用語「溶媒和物」は、本明細書において、本発明の化合物と、1つまたは複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールとを含む分子錯体を記述するために使用されている。用語「水和物」は、該溶媒が水である場合に用いられる。本発明に従う薬学的に許容できる溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体で置換されていてよい水和物および溶媒和物、例えば、D₂O、d₆-アセトンおよびd₆-DMSOを含む。

40

【0318】

本発明の範囲内には、クラスレート、前述の溶媒和物とは対照的に薬物および宿主が化学量論的または非化学量論的量が存在する薬物-宿主包接錯体等の錯体も含まれる。化学量論的または非化学量論的量があってよい2つ以上の有機および/または無機成分を含有する薬物の錯体も含まれる。得られた錯体は、イオン化、部分イオン化、または非イオン化であってよい。そのような錯体の総説については、Haleblan、J. Pharm. Sci.、1975、64(8)：1269~1288を参照されたく、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0319】

50

以後、本発明の化合物へのすべての言及は、その塩、溶媒和物および錯体への、ならびに、その塩の溶媒和物および錯体への言及を含む。

【0320】

本発明の化合物は、以後定義する通りのすべての多形およびその晶癖、プロドラッグおよびその異性体（光学、幾何および互変異性体を含む）を含む、以上に定義した通りの本発明の化合物、ならびに本発明の同位体標識化合物を含む。

【0321】

本発明は、本明細書において提供されている式の化合物のプロドラッグにも関する。故に、それ自体は薬理活性をほとんどまたは全く有し得ない本発明の化合物のある特定の誘導体は、患者に投与すると、例えば加水分解開裂によって、発明化合物に変換することができる。そのような誘導体を「プロドラッグ」と称する。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、第14巻、ACS Symposium Series (T. Higuchi および W. Stella) ならびに「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987 (E B Roche 編、American Pharmaceutical Association) において見ることができ、それらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0322】

本発明に従うプロドラッグは、例えば、発明化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、「Design of Prodrugs」H Bundgaard 著 (Elsevier、1985) において記述されている通りの「プロ部分」として当業者に公知のある特定の部分で置きかえることによって生成でき、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0323】

本発明に従うプロドラッグのいくつかの非限定的な例は、
 (i) 化合物がカルボン酸官能基 (-COOH) を含有する場合、そのエステル、例えば (C₁~C₈) アルキルによる水素の置きかえ、
 (ii) 化合物がアルコール官能基 (-OH) を含有する場合、そのエーテル、例えば、(C₁~C₆) アルカノイルオキシメチルによる水素の置きかえ、および
 (iii) 化合物が第一級または第二級アミノ官能基 (-NH₂ または -NHR、ここで R = H) を含有する場合、そのアミド、例えば、アミド、カルバメート、ウレア、ホスホネート、スルホネート等の適宜代謝的に不安定な基による、一方または両方の水素の置きかえを含む。

30

【0324】

上述の例および他のプロドラッグ型の例に従う置きかえ基 (replacement groups) のさらなる例は、前述の参考文献において見ることができる。

【0325】

最後に、ある特定の発明化合物は、それ自体が他の発明化合物のプロドラッグとして作用し得る。

40

【0326】

本発明の化合物の代謝産物、すなわち、薬物の投与時にインビボで形成される化合物も本発明の範囲内に含まれる。本発明に従う代謝産物のいくつかの例は、

- (i) 本発明の化合物がメチル基を含有する場合、そのヒドロキシメチル誘導体 (-CH₃ - CH₂OH)、
- (ii) 本発明の化合物がアルコキシ基を含有する場合、そのヒドロキシ誘導体 (-OR - OH)、
- (iii) 本発明の化合物が第三級アミノ基を含有する場合、その第二級アミノ誘導体 (-NR¹R² - NHR¹ または -NHR²)、

50

(i v) 本発明の化合物が第二級アミノ基を含有する場合、その第一級誘導体 (- N H R¹ - N H₂)、
 (v) 本発明の化合物がフェニル部分を含有する場合、そのフェノール誘導体 (- P h - P h O H)、および
 (v i) 本発明の化合物がアミド基を含有する場合、そのカルボン酸誘導体 (- C O N H₂ C O O H)
 を含む。

【 0 3 2 7 】

本明細書において提供されている式の化合物は、不斉炭素原子を有し得る。本発明の化合物の炭素 - 炭素結合は、実線 (

10

【 0 3 2 8 】

【 化 4 4 】



)、実線楔 (

【 0 3 2 9 】

【 化 4 5 】



20

)、または点線楔 (

【 0 3 3 0 】

【 化 4 6 】



) を使用して描写され得る。不斉炭素原子との結合を描写するための実線の使用は、その炭素原子において考えられるすべての立体異性体 (例えば、特定の鏡像異性体、ラセミ混合物等) が含まれることを指示するようになっている。不斉炭素原子との結合を描写するための実線楔または点線楔のいずれかの使用は、示されている立体異性体のみが含まれるようになっていることを指示するようになっている。本発明の化合物は複数の不斉炭素原子を含有し得ることが可能である。それらの化合物において、不斉炭素原子との結合を描写するための実線の使用は、考えられるすべての立体異性体が含まれるようになっていることを指示するようになっている。例えば、別段の定めがない限り、本発明の化合物は、鏡像異性体およびジアステレオマーとして、またはラセミ体およびそれらの混合物として存在し得ることが意図されている。本発明の化合物中の1つまたは複数の不斉炭素原子との結合を描写するための実線の使用、および同じ化合物中の他の不斉炭素原子との結合を描写するための実線楔または点線楔の使用は、ジアステレオマーの混合物が存在することを指示するようになっている。

30

40

【 0 3 3 1 】

1つまたは複数の不斉炭素原子を含有する本発明の化合物は、ラセミ体、鏡像異性体またはジアステレオマー等の2つ以上の立体異性体として存在し得る。本明細書における式の化合物の立体異性体は、複数種の異性を呈する化合物を含む本発明の化合物の、シスおよびトランス異性体、(R) および (S) 鏡像異性体等の光学異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、回転異性体、アトロプ異性体、配座異性体、および互変異性体、ならびにそれらの混合物 (ラセミ体およびジアステレオマー対等) を含み得る。対イオンが光学活性である酸付加もしくは塩基付加塩、例えば d - 乳酸もしくは l - リジン、またはラセミ

50

である該塩、例えば d l - 酒石酸もしくは d l - アルギニンも含まれる。

【 0 3 3 2 】

任意のラセミ体が結晶化する場合、2つの異なる種類の結晶が可能である。第一の種類は、両方の鏡像異性体を含有する1つの均質な形態の結晶が等モル量で生成される、上記で言及したラセミ化合物（真のラセミ体）である。第二の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む2つの形態の結晶が等モル量で生成される、ラセミ混合物または集塊である。

【 0 3 3 3 】

本発明の化合物は、互変異性および構造的異性の現象を呈し得る。例えば、化合物は、エノールおよびイミン形態を含む数種の互変異性形態、ならびにケトおよびエナミン形態、ならびに幾何異性体およびそれらの混合物で存在し得る。すべてのそのような互変異性形態は、本発明の化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中の互変異性セットの混合物として存在する。固体形態においては、通常、1つの互変異性体が優勢である。1つの互変異性体について記述されている場合があっても、本発明は、提供されている式の化合物のすべての互変異性体を含む。

10

【 0 3 3 4 】

加えて、本発明の化合物のいくつかは、アトロプ異性体（例えば、置換ピアリール）を形成し得る。アトロプ異性体は、分子中の単結合周囲での回転が妨げられた際、または大きく減速された際に、分子の他の部分との立体相互作用の結果として出現し、単結合の両端における置換基が非対称な、配座立体異性体である。アトロプ異性体の相互変換は、所定の条件下での分離および単離を可能にするのに十分遅い。熱的ラセミ化に対するエネルギー障壁は、キラル軸を形成する1つまたは複数の結合の自由回転に対する立体障害によって決定することができる。

20

【 0 3 3 5 】

本発明の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何シス/トランス（またはZ/E）異性体が可能である。シス/トランス異性体は、当業者に周知の従来技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶によって分離することができる。

【 0 3 3 6 】

個々の鏡像異性体の調製/単離のための従来技術は、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用するラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割を含む。

30

【 0 3 3 7 】

代替として、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を、好適な光学活性化合物、例えばアルコール、または化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合には酒石酸もしくは1-フェニルエチルアミン等の酸もしくは塩基と反応させてよい。得られたジアステレオマー混合物を、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって分離し、ジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者に周知の手段によって、対応する純粋な鏡像異性体に変換することができる。

【 0 3 3 8 】

本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを使用し、不斉樹脂上で、0から50%まで、典型的には2から20%までのイソプロパノール、および0から5%までのアルキルアミン、典型的には0.1%のジエチルアミンを含有する炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用いて、鏡像異性的に富化された形態で取得することができる。溶離物の濃縮により、富化混合物が得られる。

40

【 0 3 3 9 】

立体異性集合体は、当業者に公知である従来技術によって分離することができ、例えば、「Stereochemistry of Organic Compounds」、E L ElieI 著（Wiley、New York、1994）を参照されたく、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 3 4 0 】

50

「鏡像異性的に純粋な」は、本明細書において使用される場合、単一の鏡像異性体 (enantiomer) として存在し、鏡像体過剰率 (e. e.) の観点から記述される化合物を記述するものである。好ましくは、化合物が鏡像異性体として存在する場合、該鏡像異性体は、約 80% 以上の鏡像体過剰率で、より好ましくは約 90% 以上の鏡像体過剰率で、またさらに好ましくは約 95% 以上の鏡像体過剰率で、またさらに好ましくは約 98% 以上の鏡像体過剰率で、最も好ましくは約 99% 以上の鏡像体過剰率で存在する。同様に、「ジアステレオマー的に純粋」は、本明細書において使用される場合、ジアステレオマーとして存在し、ジアステレオマー過剰率 (diastereomeric excess) (d. e.) の観点から記述される化合物を記述するものである。好ましくは、化合物がジアステレオマーとして存在する場合、該ジアステレオマーは、約 80% 以上の
10
ジアステレオマー過剰率、より好ましくは約 90% 以上のジアステレオマー過剰率、またさらに好ましくは約 95% 以上のジアステレオマー過剰率、またさらに好ましくは約 98% 以上のジアステレオマー過剰率、最も好ましくは約 99% 以上のジアステレオマー過剰率で存在する。

【0341】

本発明は、1個または複数の原子が、自然界において通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置きかえられているという事実を除き、提供されている式の1つにおいて列挙されているもの同一の、同位体標識化合物も含む。

【0342】

本発明の同位体標識化合物は、概して、当業者に公知の従来の技術によってまたは本明細書において記述されているものに類似のプロセスによって、他の場合には用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調製することができる。

【0343】

本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl 等であるがこれらに限定されない、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体を含む。本発明のある特定の同位体標識化合物、例えば ^3H および ^{14}C 等の放射性同位体を組み込んだものは、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち ^3H および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性から特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H 等のより重い同位体による置換は、より優れた代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増大または必要投薬量の低減をもたらす得、故にいくつかの状況において好ましい場合がある。本発明の同位体標識化合物は、概して、非同位体標識試薬を同位体標識試薬で代用することによって、以下のスキームならびに/または実施例および調製で開示されている手順を行うことにより調製できる。本発明に従う薬学的に許容できる溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体で置換されていてよいもの、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOを含む。

【0344】

薬学的使用が意図されている本発明の化合物は、結晶性もしくは非結晶性生成物、またはそれらの混合物として投与され得る。該化合物は、沈殿、結晶化、フリーズドライ、噴霧乾燥または蒸発乾燥等の方法により、例えば、固体プラグ剤、散剤またはフィルム剤として取得することができる。この目的のために、マイクロ波または無線周波数乾燥が使用され得る。

【0345】

治療的方法および使用

本発明はさらに、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を、単独で、または他の治療剤もしくは苦痛緩和剤と組み合わせて投与するステップを含む、治療的方法および使用を提供する。

【0346】

10

20

30

40

50

一態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法であって、哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【0347】

別の態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法であって、哺乳動物に、ある量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を、ある量の抗腫瘍剤と組み合わせて投与するステップを含み、それらの量は、一緒にして前記異常な細胞成長を治療する上で有効である方法を提供する。いくつかのそのような実施形態において、抗腫瘍剤は、分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、放射線、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、抗体、細胞毒性物質、抗ホルモン物質および抗アンドロゲン物質からなる群から選択される。

10

【0348】

本発明の化合物は、式()および(I) ~ (XXX)を含む本明細書において記述されている式のいずれかの化合物、または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0349】

別の態様において、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための方法であって、哺乳動物に、異常な細胞成長を治療する上で有効な量の、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【0350】

20

さらに別の態様において、本発明は、哺乳動物におけるがん細胞増殖を阻害する方法であって、哺乳動物に、細胞増殖を阻害するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【0351】

別の態様において、本発明は、哺乳動物におけるがん細胞侵襲性を阻害する方法であって、哺乳動物に、細胞侵襲性を阻害するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【0352】

別の態様において、本発明は、哺乳動物のがん細胞においてアポトーシスを誘発する方法であって、哺乳動物に、アポトーシスを誘発するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0353】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物においてアポトーシスを誘発する方法であって、哺乳動物に、治療有効量の本明細書において記述されている式の1つの化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【0354】

本明細書において提供されている方法のいくつかの実施形態において、異常な細胞成長はがんであり、ここで、前記がんは、基底細胞がん、髄芽腫がん、肝臓がん、横紋筋肉腫、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門部のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、頸部癌、膣癌、外陰部癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性もしくは急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、または前述のがんの1つもしくは複数の組合せからなる群から選択される。

40

【0355】

本発明の化合物、それらの薬学的に許容できる塩および/もしくは誘導形態またはその組成物は、価値ある薬学的活性化合物であり、ALK受容体および/もしくはALK融合タンパク質、例えばEML4-ALKが関与する、またはALK活性の阻害が利益を誘発

50

し得る多数の障害、特にがんの療法に好適である。

【0356】

本発明のさらなる態様は、医薬として使用するための、特に、がん等、ALKおよび/またはALK融合タンパク質、例えばEML4-ALK活性の障害が利益を誘発し得る疾患の治療において使用するための、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩、誘導形態もしくは組成物に関する。

【0357】

本発明のまたさらなる態様は、ALK媒介性疾患および/または状態、特に上記に挙げた疾患および/または状態の治療用のALK阻害活性を有する薬物の製造のための、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩、誘導形態もしくは組成物の使用にも関する。

10

【0358】

本発明の別の態様は、EML4-ALK媒介性疾患および/または状態、特に上記に挙げた疾患および/または状態の治療用のEML4-ALK阻害活性を有する薬物の製造のための、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩、誘導形態もしくは組成物の使用にも関する。

【0359】

本発明の化合物、それらの薬学的に許容できる塩および/もしくは誘導形態またはその組成物は、価値ある薬学的活性化合物であり、急性疼痛；慢性疼痛；神経因性疼痛；炎症性疼痛（例えば、骨関節炎疼痛、関節リウマチ疼痛を含む）；内臓疼痛；術後疼痛を含む侵害受容性疼痛；ならびに、がん疼痛、背部および口腔顔面疼痛を含む、内臓、胃腸管、頭蓋構造、筋骨格系、脊椎、泌尿生殖器系、心血管系およびCNSが関与する混合型疼痛を含む疼痛の治療に好適である。

20

【0360】

本発明のさらなる態様は、医薬として使用するための、特に、急性疼痛；慢性疼痛；神経因性疼痛；炎症性疼痛（例えば、骨関節炎疼痛、関節リウマチ疼痛を含む）；内臓疼痛；術後疼痛を含む侵害受容性疼痛；ならびに、がん疼痛、背部および口腔顔面疼痛を含む、内臓、胃腸管、頭蓋構造、筋骨格系、脊椎、泌尿生殖器系、心血管系およびCNSが関与する混合型疼痛を含む疼痛の治療において使用するための、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩、誘導形態もしくは組成物に関する。

30

【0361】

本発明のまたさらなる態様は、上記に挙げた疾患および/または状態の治療用薬物の製造のための、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩、誘導形態もしくは組成物の使用にも関する。

【0362】

結果として、本発明は、ヒトを含む哺乳動物を、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩、誘導形態もしくは医薬組成物で治療する方法を提供する。より正確には、本発明は、ヒトを含む哺乳動物におけるALK媒介性がん、特に、上記に挙げたがんの治療のための方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容できる塩および/もしくは誘導形態、またはその医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0363】

特に興味深い本発明の別の実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける、肺がんの治療のための方法であって、前記ヒトに、ある量の本発明の化合物を、カペシタビン、ペバシズマブ、ゲムシタビン、ドセタキセル、パクリタキセル、プレメトレキセドニナトリウム、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ピノレルビン、イリノテカン、エトポシド、ピンプラスチンおよびカルボプラチンからなる群から選択される1つまたは複数（好ましくは1から3つ）の抗がん剤と組み合わせ投与するステップを含み、活性剤の量は、併用抗がん剤の量と一緒にして肺がんを治療する上で有効である方法に関する。

【0364】

50

好ましくは、本発明の化合物は、選択的 A L K 阻害剤である。好ましくは、本発明の化合物は、E M L 4 - A L K 突然変異体 L 1 1 9 6 M の選択的阻害剤である。好ましくは、本発明の化合物は、E M L 4 - A L K 突然変異体 C 1 1 5 6 Y の選択的阻害剤である。

【 0 3 6 5 】

用語「治療有効量」は、本明細書において使用される場合、治療されている障害の症状の 1 つまたは複数がある程度和らげる、投与されている化合物の量を指す。がんの治療に関連して、治療有効量は、(1) 腫瘍のサイズを低減する、(2) 腫瘍転移を阻害する(すなわち、ある程度減速させる、好ましくは停止させる)、(3) 腫瘍成長もしくは腫瘍侵襲性がある程度阻害する(すなわち、ある程度減速させる、好ましくは停止させる)、ならびに / または (4) がんに関連する 1 つもしくは複数の兆候もしくは症状がある程度和らげる(または好ましくは排除する)という効果を有する量を指す。

10

【 0 3 6 6 】

用語「治療すること」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、そのような用語が当てはまる障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の 1 つもしくは複数の症状を、逆転させること、緩和すること、その進行を阻害すること、または予防することを意味する。用語「治療」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、「治療すること」がすぐ上で定義された通りの治療する行為を指す。用語「治療すること」は、哺乳動物のアジュバントおよびネオアジュバント治療も含む。

【 0 3 6 7 】

用語「異常な細胞成長」および「過剰増殖性障害」は、本願において交換可能に使用される。

20

【 0 3 6 8 】

「異常な細胞成長」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、正常な調節機構とは無関係な細胞成長(例えば、接触阻害の喪失)を指す。異常な細胞成長は、良性(非がん性)または悪性(がん性)であってよい。これは、(1) A L K または A L K 融合タンパク質、例えば E M L 4 - A L K を発現させることによって増殖する腫瘍細胞(腫瘍)、(2) A L K または A L K 融合タンパク質が出現する他の増殖性疾患の良性および悪性細胞、(3) 異常な A L K または A L K 融合タンパク質活性化によって増殖する任意の腫瘍、ならびに(4) 異常な A L K または A L K 融合タンパク質活性化が出現する他の増殖性疾患の良性および悪性細胞の、異常な成長を含む。

30

【 0 3 6 9 】

本明細書において使用される場合、「がん」は、それらを形成する細胞の種類に因りて命名された固形腫瘍、血液、骨髄またはリンパ系のがんを含む、異常な細胞成長によって引き起こされる任意の悪性および / または侵襲性の成長または腫瘍を指す。固形腫瘍の例は、肉腫および癌腫を含むがこれらに限定されない。血液のがんの例は、白血病、リンパ腫および骨髄腫を含むがこれらに限定されない。用語「がん」は、体内の特異的部位を起源とする原発性がん、それが始まった場所から体の他の部分へ広がった転移性がん、寛解後の最初の原発性がんからの再発、および、後のものとは種類が異なる過去のがんの履歴を持つ人物における新しい原発性がんである二次原発性がんを含むがこれらに限定されない。

40

【 0 3 7 0 】

本発明の化合物は、A L K を阻害し、故に、いずれも、哺乳動物、特にヒトにおける抗増殖剤(例えば、がん)または抗腫瘍剤(例えば、固形腫瘍に対する効果)としての治療的使用に適応する。特に、本発明の化合物は、悪性および良性両方の異常な細胞成長を含む様々なヒト過剰増殖性障害の予防および治療において有用である。

【 0 3 7 1 】

本明細書において提供される化合物、組成物および方法は、以下のがんを含むがこれらに限定されないがんの治療に有用である：

循環系、例えば、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)、縦隔および胸膜、ならびに他の胸腔内器官、

50

血管腫瘍および腫瘍関連維管束組織；

気道、例えば、鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺〔小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、歯槽（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫等〕；

胃腸系、例えば、食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（stomach）（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃（gastric）、膵臓（導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ（Kaposi's）肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経繊維腫、繊維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；

尿生殖路、例えば、腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および/または尿道（扁平上皮細胞癌、移行細胞癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛腫、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；

肝臓、例えば、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍（褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、島細胞腫およびグルカゴノーマ等）；

骨、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球、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、悪性巨細胞腫瘍癌、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨性外骨症）、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；

神経系、例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭蓋骨がん（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）、脳腫瘍（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経繊維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；

生殖器系、例えば、婦人科、子宮（子宮内膜癌）、頸部（子宮頸癌、前腫瘍性子宮頸部形成異常）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、分類不能癌〕、顆粒莢膜細胞腫、セルトリライディック細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位；

血液系、例えば、血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；

口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口腔底部、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、および唾液腺の他の部分、へんとう腺、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔および咽頭内の他の部位；

皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、黒子型異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫およびケロイド；

副腎：神経芽細胞腫；ならびに

結合組織および軟組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、目、眼内黒色腫、ならびに付属器、乳房、頭部もしくは/および頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎ならびに他の内分泌腺および関連構造、リンパ節の続発性および特定不能の悪性新生物、呼吸および消化器系の続発性悪性新生物ならびに他の部位の続発性悪性新生物。

【0372】

より具体的には、本明細書において本発明との関連で使用される場合のがんの例は、肺がん（NSCLCおよびSCLC）、頭頸部がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛門部のがん、胃がん、乳がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（C

10

20

30

40

50

NS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキン(non-Hodgkins's)リンパ腫、脊髄軸腫瘍から選択されるがん、または前述のがんの1つもしくは複数の組合せを含む。

【0373】

なお一層具体的には、本明細書において本発明との関連で使用される場合のがんの例は、肺がん(NSCLCおよびSCLC)、乳がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛門部のがんから選択されるがん、または前述のがんの1つもしくは複数の組合せを含む。

【0374】

本発明の一実施形態において、非がん性状態は、皮膚の良性過形成(例えば乾癬)および前立腺の良性過形成(例えばBPH)等の過形成状態を含む。

10

【0375】

別の態様において、本発明は、細胞増殖を阻害するための方法であって、細胞を、細胞の増殖を阻害するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0376】

別の態様において、本発明は、細胞アポトーシスを誘発するための方法であって、細胞を、細胞のアポトーシスを誘発するために有効な量の本明細書において記述されている化合物と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0377】

「接触させること」は、本発明の化合物または薬学的に許容できる塩およびALKを表現している細胞を、化合物が直接的にまたは間接的にいずれかでALKの活性に影響を及ぼし得るような方式と一緒にすることを指す。接触は、インビトロで(すなわち、例えば、限定されないが、試験管または培養培地中等の人工環境で)またはインビボで(すなわち、限定されないが、マウス、ラットまたはウサギ等の生命有機体内で)、遂行され得る。

20

【0378】

いくつかの実施形態において、細胞は、がん細胞株等の細胞株内にある。他の実施形態において、細胞は組織または腫瘍内にあり、該組織または腫瘍は、ヒトを含む哺乳動物の体内にあってよい。

【0379】

剤形およびレジメン

30

本発明の化合物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって達成することができる。これらの方法は、経口ルート、十二指腸内ルート、非経口注射(静脈内、皮下、筋肉内、血管内または注入を含む)、局所および経直腸投与を含む。

【0380】

投薬レジメンは、最適な所望の応答を提供するように調整することができる。例えば、単回ポータルを投与してもよく、数回の分割用量を経時的に投与してもよく、または治療状況の緊急事態によって指示されている通りに用量を比例的に低減または増大させてもよい。投与の容易性および投薬量の均一性のために、非経口組成物を用量単位形態で製剤化することはとりわけ有利である。用量単位形態は、本明細書において使用される場合、治療される哺乳類哺乳動物のための単位投薬量として適した物理的に不連続な単位を指し、各単位は、所望の治療効果を生成するように算出された所定分量の活性化化合物を、所要の医薬担体と一緒に含有する。本発明の用量単位形態の仕様は、(a)化学療法剤の独自の特徴および実現される特定の治療効果または予防効果、ならびに(b)個体における感受性の治療のためにそのような活性化化合物を化合物化する技術分野に固有の制限によって決定づけられ、それらに直接的に依存する。

40

【0381】

故に、当業者であれば、本明細書において提供されている開示に基づき、治療技術分野において周知の方法に従って用量および投薬レジメンが調整されることが分かるであろう。すなわち、最大耐量を容易に確立することができ、各作用物質を投与する一次的な要求

50

によって検出可能な治療的利益を患者に提供することができるのと同様に、検出可能な治療的利益を患者に提供する有効量も決定することができる。したがって、ある特定の用量および投与レジメンが本明細書において例示されているが、これらの例は、本発明を実践する際に患者に提供され得る用量および投与レジメンを何ら限定するものではない。

【0382】

用量値は、緩和すべき状態の種類および重症度によって変動し得、単回または複数回用量を含み得ることに留意されたい。任意の特定の哺乳動物について、個々の必要性および組成物の投与を管理または監督する人物の専門的判定に従って特定の投薬レジメンを経時的に調整すべきであること、ならびに、本明細書において明記されている投薬量範囲は例示的なものに過ぎず、特許請求されている組成物の範囲および実践を限定することを意図しないことをさらに理解されたい。例えば、用量は、毒性効果および/または検査値等の臨床効果を含み得る薬物動態または薬力学的パラメータに基づいて調整することができる。故に、本発明は、当業者によって決定される通りの患者内の用量漸増を網羅する。化学療法剤の投与のための適切な投薬量およびレジメンを決定することは、関連技術分野において周知であり、本明細書において開示されている教示を提供すれば、網羅されていることが当業者に理解されるであろう。

10

【0383】

投与される本発明の化合物の量は、治療されている哺乳動物、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の体内動態および処方医師の裁量に依存することになる。しかしながら、有効な投薬量は、単回用量または分割用量で、1日当たり体重1kgにつき約0.001から約100mg、好ましくは約1から約35mg/kg/日の範囲内である。70kgのヒトについては、これは、約0.05から約7g/日、好ましくは約0.1から約2.5g/日の量となるであろう。いくつかの場合において、前述の範囲の下限未満の投薬量レベルで十分なことがあり、一方、他の事例では、いかなる有害な副作用も引き起こすことなくさらに大きい用量を用いることができ、但し、そのようなより大きい用量は、1日を通しての投与のために最初に数回の小さい用量に分割される。

20

【0384】

製剤および投与ルート

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容できる担体」は、有機体に重大な刺激を引き起こさず、投与される化合物の生物活性および特性を抑止しない、担体または賦形剤を指す。

30

【0385】

薬学的に許容できる担体は、任意の従来医薬担体または添加剤を含み得る。担体および/または添加剤の選択は、特定の投与モード、溶解度および安定性に対する添加剤の影響、ならびに剤形の性質等の要因にかなりの程度まで依存することになる。

【0386】

好適な医薬担体は、不活性賦形剤または充填剤、水および種々の有機溶媒（水和物および溶媒和物等）を含む。医薬組成物は、所望ならば、香味剤、結合剤、添加剤等の追加の構成要素を含有し得る。故に、経口投与では、クエン酸等の種々の添加剤を、デンプン、アルギン酸およびある特定の複合ケイ酸塩等の種々の崩壊剤、ならびにスクロース、ゼラチンおよびアカシア等の結合剤と一緒に含有する錠剤が用いられ得る。添加剤の例は、限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖および各種のデンプン、セルロース誘導體、ゼラチン、植物油ならびにポリエチレングリコールを含む。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルク等の平滑剤が、多くの場合、錠剤化目的のために有用である。同様の種類の固体組成物は、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤においても用いられ得る。したがって、材料の非限定的な例は、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールを含む。水性懸濁液またはエリキシル剤が経口投与用に所望される場合、その中の活性化化合物は、種々の甘味もしくは香味剤、着色物質または染料、所望ならば、乳化剤または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンまたはそれらの組合せ等の賦形剤と一緒に組み合わせられ

40

50

てよい。

【0387】

医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、持続放出製剤、液剤、懸濁剤として経口投与に、滅菌溶液、懸濁剤もしくは乳剤として非経口注射に、軟膏剤もしくはクリーム剤として局所投与に、または坐剤として直腸内投与に好適な形態であってよい。

【0388】

例示的な非経口投与形態は、滅菌水溶液中の活性化合物の溶液または懸濁液、例えばプロピレングリコール水溶液またはデキストロス溶液を含む。そのような剤形は、所望ならば好適に緩衝化されていてよい。

【0389】

医薬組成物は、正確な投薬量の単回投与に好適な単位剤形であってよい。

【0390】

本発明の化合物の送達に好適な医薬組成物およびそれらの調製のための方法は、当業者には容易に明らかとなるであろう。そのような組成物およびそれらの調製のための方法は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Science」、第19版(Mack Publishing Company、1995)において見ることができ、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0391】

本発明の化合物は、経口的に投与され得る。経口投与には、化合物が胃腸管に入るような嚥下が関与し得、または化合物が口から血流に直接入る口腔もしくは舌下投与を用いてもよい。

【0392】

経口投与に好適な製剤は、錠剤等の固体制剤、粒子、液体または粉末を含有するカプセル剤、ロゼンジ剤(液体充填剤を含む)、チュアブル錠、マルチおよびナノ粒子、ゲル剤、固体液剤、リポソーム剤、フィルム剤(粘膜接着剤を含む)、オビュール剤、スプレー剤ならびに液体製剤を含む。

【0393】

液体製剤は、懸濁剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。そのような製剤は、軟または硬カプセル剤中の充填剤として用いられ得、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロースまたは好適な油と、1つまたは複数の乳化剤および/または懸濁化剤とを含む。液体製剤は、例えばサシェからの固体の再構成によって調製することもできる。

【0394】

本発明の化合物は、Expert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981~986、LiangおよびChen著(2001)において記述されているもの等、速溶性、速崩壊性の剤形で使用することもでき、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0395】

錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は剤形の1wt%から80wt%まで、より典型的には剤形の5wt%から60wt%までを占め得る。薬物に加えて、錠剤は概して、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例は、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムを含む。概して、崩壊剤は、剤形の1wt%から25wt%まで、好ましくは5wt%から20wt%までを構成することになる。

【0396】

結合剤は概して、錠剤製剤に粘着性の品質を付与するために使用される。好適な結合剤は、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ガム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースならびに

10

20

30

40

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。錠剤は、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥した一水和物、無水物等）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプンおよびリン酸水素カルシウム二水和物等の賦形剤も含有し得る。

【0397】

錠剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80等の表面活性剤、ならびに二酸化ケイ素およびタルク等の流動促進剤も場合により含み得る。存在する場合、表面活性剤は、典型的には錠剤の0.2wt%から5wt%までの量であり、流動促進剤は、典型的には錠剤の0.2wt%から1wt%までの量である。

【0398】

錠剤は概して、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物等の滑沢剤も含有する。滑沢剤は概して、錠剤の0.25wt%から10wt%まで、好ましくは0.5wt%から3wt%までの量で存在する。

【0399】

他の従来構成要素は、酸化防止剤、着色剤、香味剤、保存剤および矯味剤を含む。

【0400】

例示的な錠剤は、最大約80wt%の薬物、約10wt%から約90wt%までの結合剤、約0wt%から約85wt%までの賦形剤、約2wt%から約10wt%までの崩壊剤、および約0.25wt%から約10wt%までの滑沢剤を含有する。

【0401】

錠剤混和物を、直接またはローラーによって圧縮して、錠剤を形成することができる。錠剤混和物または混和物の一部は、代替として、湿式、乾式もしくは熔融顆粒化、熔融凝固または押出した後で錠剤化してもよい。最終製剤は、1つまたは複数の層を含んでよく、コーティングされていてもコーティングされていなくてもよく、またはカプセル化されていてもよい。

【0402】

錠剤の製剤化については、「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1」、H. LiebermanおよびL. Lachman著、Marcel Dekker、N.Y.、N.Y.、1980 (ISBN 0-8247-6918-X)において詳細に論じられており、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0403】

経口投与用の固体制剤は、即時および/または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

【0404】

好適な調節放出製剤は、米国特許第6,106,864号において記述されている。高エネルギー分散ならびに浸透性および被覆粒子等の他の好適な放出テクノロジーの詳細は、Vermaら、Pharmaceutical Technology On-line、25(2)、1~14(2001)において見ることができる。制御放出を実現するためのチューインガムの使用は、WO00/35298において記述されている。これらの参考文献の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0405】

非経口投与

本発明の化合物は、血流中、筋肉中または内臓器官中に直接投与されてもよい。非経口投与に好適な手段は、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下を含む。非経口投与に好適なデバイスは、針（顕微針を含む）注射器、無針注射器および注入技術を含む。

【0406】

10

20

30

40

50

非経口製剤は、典型的には、塩、炭水化物および緩衝剤等の添加剤を（好ましくは3から9までのpHまで）含有し得る水溶液であるが、いくつかの用途では、滅菌非水溶液として、または滅菌ピロジェンフリー水等の好適なビヒクルと併せて使用するための乾燥形態として、より好適に製剤化することができる。

【0407】

滅菌条件下における、例えば凍結乾燥による非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な薬学技術を使用して容易に遂行することができる。

【0408】

非経口溶液の調製において使用される本発明の化合物の溶解度は、溶解度増強剤の組み込み等、適切な製剤化技術の使用によって増大させることができる。

10

【0409】

非経口投与用の製剤は、即時および/または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を含む。故に、本発明の化合物は、活性化化合物の調節放出を提供する埋め込みデポー剤としての投与のために、固体、半固体または揺変性液体として製剤化することができる。そのような製剤の例は、薬物コーティングしたステントおよびPGLAマイクロスフィアを含む。

【0410】

本発明の化合物は、皮膚または粘膜に局所的に、すなわち、真皮にまたは経皮的に投与することもできる。この目的のための典型的な製剤は、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、撒布剤、包帯剤、フォーム剤、フィルム剤、皮膚パッチ剤、ウエハー剤、移植片、スポンジ、繊維、絆創膏およびマイクロ乳剤を含む。リポソーム剤を使用してもよい。典型的な担体は、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールを含む。浸透促進剤を組み込んでよく、例えば、J Pharm Sci、88(10)、955~958、FinninおよびMorgan著(1999年10月)を参照されたい。局所投与の他の手段は、エレクトロポレーション、イオントフォーシス、フォノフォーシス、ソノフォーシスおよび顕微針または無針（例えば、Powderject(商標)、Bioject(商標)等）注射による送達を含む。これらの参考文献の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

30

【0411】

局所投与用の製剤は、即時および/または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

【0412】

本発明の化合物は、鼻腔内にまたは吸入によって、典型的には、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末（単独で、例えばラクトースとの乾式混和物中の混合物として、または例えばホスファチジルコリン等のリン脂質と混合された混合成分粒子としてのいずれか）の形態で、または、加圧コンテナ、ポンプ、スプレー、噴霧器（好ましくは、電気流体力学を使用して霧状ミストを生成する噴霧器）もしくはネブライザーからエアゾールスプレーとして、

40

【0413】

加圧コンテナ、ポンプ、スプレー、噴霧器またはネブライザーは、例えば、エタノール、水性エタノール、または活性物の分散、可溶化もしくは延長放出のための好適な代替剤、溶媒としての推進剤、およびソルビタントリオレート、オレイン酸またはオリゴ乳酸等の任意選択の界面活性剤を含む、本発明の化合物の溶液または懸濁液を含有する。

【0414】

50

乾燥粉末または懸濁液製剤における使用前に、薬物製品は、吸入による送達に好適なサイズ（典型的には5ミクロン未満）に微粉化される。これは、スパイラルジェットミル、流動床ジェットミル、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化または噴霧乾燥等の任意の適切な破碎方法によって実現することができる。

【0415】

吸入器または注入器において使用するための、カプセル剤（例えば、ゼラチンまたはH P M C製のもの）、プリスターおよびカートリッジは、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプン等の好適な散剤基剤、およびL-ロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウム等の性能調節剤の混合粉体を含むように製剤化することができる。ラクトースは、無水であって一水和物の形態であってもよく、好ましくは後者である。他の好適な添加剤は、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースを含む。

10

【0416】

電気流体力学を使用して霧状ミストを生成する噴霧器において使用するための好適な溶液製剤は、作動毎に1 μgから20 mgまでの本発明の化合物を含むし得、作動体積は1 μLから100 μLまで変動し得る。典型的な製剤は、本発明の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含む。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替的な溶媒は、グリセロールおよびポリエチレングリコールを含む。

【0417】

メントールおよびレボメントール等の好適な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウム等の甘味料を、吸入/鼻腔内投与が意図されている本発明の製剤に添加してよい。

20

【0418】

吸入/鼻腔内投与用の製剤は、例えば、ポリ(DL-乳酸-コグリコール酸(PGLA))を使用して、即時および/または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

【0419】

乾燥粉末吸入器およびエアゾールの事例において、投薬量単位は、計量された量を送達する弁を使って決定される。本発明に従う単位は、典型的には、所望量(mount)の本発明の化合物を含む計量用量または「パフ」を投与するように整えられる。総日用量は、単回用量で、または、さらに通例は、1日を通しての分割用量として投与され得る。

30

【0420】

本発明の化合物は、経直腸的または経膈的に、例えば、坐剤、ペッサリーまたはかん腸剤の形態で投与することができる。ココアバターが慣習的な坐剤基剤であるが、種々の代替物を適宜使用してよい。

【0421】

経直腸/経膈投与用の製剤は、即時および/または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

40

【0422】

本発明の化合物を、典型的には、等張のpH調整した滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁液または溶液の滴の形態で、目または耳に直接投与してもよい。眼および耳内投与に好適な他の製剤は、軟膏剤、生物分解性（例えば、吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）および非生物分解性（例えばシリコン）移植片、ウエハー剤、レンズおよび微粒子、またはニオソームもしくはリポソーム等の小胞系を含む。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース性ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー

50

、例えばジェラン (g e l a n) ガム等のポリマーを、塩化ベンザルコニウム等の保存剤と一緒に組み込んでよい。そのような製剤は、イオントフォーシスによって送達することもできる。

【 0 4 2 3 】

眼 / 耳内投与は、即時および / または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出またはプログラム放出を含む。

【 0 4 2 4 】

他のテクノロジー

本発明の化合物は、前述の投与モードのいずれかでの使用のための、該化合物の溶解度、溶解速度、矯味性、バイオアベイラビリティおよび / または安定性を改善するために、シクロデキストリンおよびその好適な誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマー等の可溶性の高分子実体と組み合わせることができる。

【 0 4 2 5 】

薬物 - シクロデキストリン錯体は、例えば、ほとんどの剤形および投与ルートに概して有用であることが分かっている。包接および非包接錯体の両方を使用することができる。薬物との直接錯体形成の代替として、シクロデキストリンを補助添加物として、すなわち、担体、賦形剤または可溶化剤として使用してよい。これらの目的のために最もよく使用されるのは、アルファ - 、ベータ - およびガンマ - シクロデキストリンであり、その例は、PCT公開第WO91/11172号、同第WO94/02518号および同第WO98/55148号において見ることができ、それらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 4 2 6 】

投薬量

投与される活性化化合物の量は、治療されている哺乳動物、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の体内動態および処方医師の裁量に依存して決まることになる。しかしながら、有効な投薬量は、典型的には、単回用量または分割用量で、1日当たり体重1kgにつき約0.001から約100mg、好ましくは約0.01から約35mg/kg/日の範囲内である。70kgのヒトについては、これは約0.07から約7000mg/日、好ましくは約0.7から約2500mg/日の量になるであろう。いくつかの場合において、前述の範囲の下限未満の投薬量レベルで十分なことがあり、一方、他の事例では、いかなる有害な副作用も引き起こすことなくさらに大きい用量を使用することができ、そのような大きい用量は、典型的には、1日を通しての投与のために数回の小さい用量に分割される。総日用量は、単回または分割用量で投与され得、医師の裁量で、本明細書において記されている典型的な範囲外となることがある。これらの投薬量は、約65kgから70kgの体重を有する平均的なヒト対象に基づくものである。医師ならば、乳児および高齢者等、その体重がこの範囲外である対象の用量を容易に決定することができるであろう。

【 0 4 2 7 】

例えば、特定の疾患または状態を治療することを目的とした活性化化合物の組合せを投与することが望ましいことがあるという理由で、少なくとも1つが本発明に従う化合物を含有する2つ以上の医薬組成物を、組成物の共投与に好適なキットの形態で好都合に組み合わせるとは、本発明の範囲内である。故に、本発明のキットは、少なくとも1つが本発明の化合物を含有する2つ以上の別個の医薬組成物、およびコンテナ、分割されたボトルまたは分割されたホイル小包等の、前記組成物を別個に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤等を包装するために使用される家庭用ブリスターパックである。

【 0 4 2 8 】

本発明のキットは、異なる剤形、例えば経口および非経口剤形を投与するため、別個の組成物を異なる投薬間隔で投与するため、または別個の組成物を互いに対して滴定するた

10

20

30

40

50

めに、特に好適である。服薬遵守を補助するために、キットは、典型的には、投与指示書を含み、記憶補助を備えていてよい。

【0429】

併用療法

本明細書において使用される場合、用語「併用療法」は、少なくとも1つの追加の医薬品または薬用剤（例えば、抗がん剤）と、順次にまたは同時にのいずれかで一緒にした本発明の化合物の投与を指す。

【0430】

上記で注記した通り、本発明の化合物は、後述する1つまたは複数の追加の複数の追加の抗がん剤と組み合わせて使用することができる。併用療法が使用される場合、1つまたは複数の追加の抗がん剤は、本発明の化合物と順次にまたは同時に投与され得る。一実施形態において、追加の抗がん剤は、本発明の化合物の投与の前に哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。別の実施形態において、追加の抗がん剤は、本発明の化合物の投与の後に哺乳動物に投与される。別の実施形態において、追加の抗がん剤は、本発明の化合物の投与と同時に哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。

10

【0431】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物における異常な細胞成長の治療のための医薬組成物であって、ある量の、上記で定義した通りの本発明の化合物（前記化合物の水和物、溶媒和物および多形または薬学的に許容できるその塩を含む）を、抗血管新生剤およびシグナル伝達阻害剤からなる群から選択される1つまたは複数（好ましくは1から3つ）の抗がん剤ならびに薬学的に許容できる担体と組み合わせて含み、活性剤および併用抗がん剤の量は、全体として捉えた場合に、前記異常な細胞成長を治療するための治療有効量である、医薬組成物にも関する。

20

【0432】

本発明の一実施形態において、本発明の化合物および本明細書において記述されている医薬組成物と併せて使用される抗がん剤は、抗血管新生剤（例えば、腫瘍が新しい血管を発達させるのを停止する作用物質）である。抗血管新生剤の例は、例えば、VEGF阻害剤、VEGFR阻害剤、TIE-2阻害剤、PDGFR阻害剤、アンジオポエチン（angiopoietin）阻害剤、PKC阻害剤、COX-2（シクロオキシゲナーゼII）阻害剤、インテグリン（アルファ-v/ベータ-3）、MMP-2（マトリックスメタロプロテアーゼ2）阻害剤およびMMP-9（マトリックスメタロプロテアーゼ9）阻害剤を含む。

30

【0433】

好ましい抗血管新生剤は、スニチニブ（Sunitinib（商標））、ベバシズマブ（Avasitinib（商標））、アクシチニブ（AG13736）、SU14813（Pfizer）およびAG13958（Pfizer）を含む。

【0434】

追加の抗血管新生剤は、パタラニブ（CGP79787）、ソラフェニブ（Nexavar（商標））、ペガプタニブオクタナトリウム（Macugen（商標））、バンドタニブ（Zactima（商標））、PF-0337210（Pfizer）、SU14843（Pfizer）、AZD2171（AstraZeneca）、ラニビズマブ（Lucentis（商標））、Neovastat（商標）（AE941）、テトラチオモリブデータ（tetrathiomolybdata）（Coproxa（商標））、AMG706（Amgen）、VEGFトラップ（AVE0005）、CEP7055（Sanofi-Aventis）、XL880（Exelixis）、テラチニブ（BAY57-9352）およびCP-868,596（Pfizer）を含む。

40

【0435】

他の抗血管新生剤は、エンザスタウリン（LY317615）、ミドスタウリン（CGP41251）、ペリホシン（KRX0401）、テプレノン（Selbex（商標））およびUCN01（協和発酵工業株式会社）を含む。

50

【0436】

本発明の化合物および本明細書において記述されている医薬組成物と併せて使用され得る抗血管新生剤の他の例は、セレコキシブ(Celebrex(商標))、パレコキシブ(Dynastat(商標))、デラコキシブ(SC59046)、ルミラコキシブ(Preige(商標))、バルデコキシブ(Bextra(商標))、ロフェコキシブ(Vioxx(商標))、イグラチモド(Careram(商標))、IP751(Invendus)、SC-58125(Pharmacia)およびエトリコキシブ(Arcoxia(商標))を含む。

【0437】

他の抗血管新生剤は、エクシスリンド(Aptosyn(商標))、サルサラート(Amigestic(商標))、ジフルニサル(Dolobid(商標))、イブプロフェン(Motrin(商標))、ケトプロフェン(Orudis(商標))、ナブメトン(Relafen(商標))、ピロキシカム(Feldene(商標))、ナプロキセン(Aleve(商標))、Naprosyn(商標))、ジクロフェナク(Voltaren(商標))、インドメタシン(Indocin(商標))、スリンダク(Clinoril(商標))、トルメチン(Tolectin(商標))、エトドラク(Lodine(商標))、ケトロラック(Toradol(商標))およびオキサプロジン(Daypro(商標))を含む。

10

【0438】

他の抗血管新生剤は、ABT510(Abbott)、アパタスタット(TMI005)、AZD8955(AstraZeneca)、インシクリニド(Metastat(商標))およびPCK3145(Procyon)を含む。

20

【0439】

他の抗血管新生剤は、アシトレチン(Neotigason(商標))、プリチデブシン(aplidine(商標))、シレングチド(EMD121974)、コンプレタスタチンA4(CA4P)、フェンレチニド(4HPR)、ハロフジノン(Tempostatin(商標))、Panzem(商標)(2-メトキシエストラジオール)、PF-03446962(Pfizer)、レピマスタット(BMS275291)、カツマキソマブ(Removab(商標))、レナリドマイド(Revlimid(商標))、スクアラミン(EVIZON(商標))、サリドマイド(Thalomid(商標))、Ukrain(商標)(NSC631570)、Vitaxin(商標)(MEDI522)およびゾレドロン酸(Zometax(商標))を含む。

30

【0440】

別の実施形態において、抗がん剤は、いわゆるシグナル伝達阻害剤(例えば、細胞内において伝えられる細胞成長、分化および生存の基本的なプロセスを左右する分子を調節する手段を阻害すること)である。シグナル伝達阻害剤は、低分子、抗体およびアンチセンス分子を含む。シグナル伝達阻害剤は、例えば、キナーゼ阻害剤(例えば、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤)および細胞周期阻害剤を含む。より具体的には、シグナル伝達阻害剤は、例えば、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、EGF阻害剤、ErbB-1(EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R阻害剤、MEK、c-Kit阻害剤、FLT-3阻害剤、K-Ras阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、JAK阻害剤、STAT阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤、Akt阻害剤、mTOR阻害剤、P70S6キナーゼ阻害剤、WNT経路の阻害剤およびいわゆる多重標的キナーゼ阻害剤を含む。

40

【0441】

好ましいシグナル伝達阻害剤は、ゲフィチニブ(Iressa(商標))、セツキシマブ(Erbibitux(商標))、エルロチニブ(Tarceva(商標))、トラスツズマブ(Herceptin(商標))、スニチニブ(Sutent(商標))、イマチニブ(Gleevec(商標))およびPD325901(Pfizer)を含む。

【0442】

50

本発明の化合物および本明細書において記述されている医薬組成物と併せて使用され得るシグナル伝達阻害剤の追加の例は、BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb)、ロナファーニブ (Sarasar (商標))、ペリトレキソール (AG 2037)、マツズマブ (EMD 7200)、ニモツズマブ (TheraCIM h-R3 (商標))、パニツムマブ (Vectibix (商標))、バンデタニブ (Zactima (商標))、パゾパニブ (SB 786034)、ALT 110 (Alteris Therapeutics)、BI BW 2992 (Boehringer Ingelheim) および Cervene (商標) (TP 38) を含む。

【0443】

シグナル伝達阻害剤の他の例は、PF - 2341066 (Pfizer)、PF - 299804 (Pfizer)、カネルチニブ (CI 1033)、パーツズマブ (Omnitarg (商標))、ラパチニブ (Tykerb (商標))、ペリチニブ (EKB 569)、ミルテホシン (Miltefosin (商標))、BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb)、ラブロイセル - T (Neuvengé (商標))、NeuVax (商標) (E75 がんワクチン)、Osidem (商標) (IDM1)、ムブリチニブ (TAK - 165)、CP - 724, 714 (Pfizer)、パニツムマブ (Vectibix (商標))、ラパチニブ (Tykerb (商標))、PF - 299804 (Pfizer)、ペリチニブ (EKB 569) および パーツズマブ (Omnitarg (商標)) を含む。

【0444】

シグナル伝達阻害剤の他の例は、ARRY 142886 (Array Biopharm)、エベロリムス (Certican (商標))、ゾタロリムス (Endeavor (商標))、テムシロリムス (Torisel (商標))、AP 23573 (ARIAD) および VX 680 (Vertex) を含む。

【0445】

加えて、他のシグナル伝達阻害剤は、XL 647 (Exelixis)、ソラフェニブ (Nexavar (商標))、LE - AON (Georgetown University) および GI - 4000 (Globelimmune) を含む。

【0446】

他のシグナル伝達阻害剤は、ABT 751 (Abbott)、アルボシジブ (フラボピリドール)、BMS 387032 (Bristol Myers)、EM 1421 (Erimos)、インジスラム (E7070)、セリシクリブ (CYC 200)、BIO 112 (Onc Bio)、BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb)、PD 0332991 (Pfizer) および AG 024322 (Pfizer) を含む。

【0447】

本発明は、古典的な抗腫瘍剤と一緒にした本発明の化合物の使用を企図している。古典的な抗腫瘍剤は、ホルモン、抗ホルモン、アンドロゲンアゴニスト、アンドロゲンアンタゴニストおよび抗エストロゲン治療剤等のホルモンモジュレーター、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤、遺伝子サイレンシング剤または遺伝子活性化剤、リボヌクレアーゼ、プロテオソミクス (proteosomics)、トポイソメラーゼ I 阻害剤、カンプトテシン誘導体、トポイソメラーゼ II 阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ - 1 (PARP - 1) 阻害剤、マイクロチューブリン阻害剤、抗生物質、植物由来の紡錘体阻害剤、白金配位化合物、遺伝子治療剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、血管標的剤 (VTA)、ならびにスタチンを含むがこれらに限定されない。

【0448】

1 つまたは複数の他の作用物質を加えてもよい本発明の化合物との併用療法において使用される古典的な抗腫瘍剤の例は、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等のグルココルチコイド、およびメドロキシプロ

10

20

30

40

50

ゲステロン等のプロゲスチン、酢酸メゲストロール (Megace)、ミフェプリストン (RU-486)、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM; タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、アフィモキシフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、フィスフェミペン (fisfemifene)、オルメロキシフェン、オスベミフェン、テスマリフェン、トレミフェン、トリロスタンおよびCHF4227 (Cheisi) 等)、選択的エストロゲン受容体抑制薬 (SERD; フルベストラント等)、エキセメスタン (アロマシン)、アナストロゾール (アリミデックス)、アタメスタン、ファドロゾール、レトロゾール (フェマール); ブセレリン (スプレファクト)、ゴセレリン (ゾラデックス)、リュープロレリン (ルプロン) およびトリプトレリン (トレルスター) 等のゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH; 一般に黄体形成ホルモン放出ホルモン [LHRH] とともに称される) アゴニスト、アバレリックス (プレナキシス)、ピカルタミド (カソデックス)、シプロテロン、フルタミド (エウレキシン)、メゲストロール、ニルタミド (ニランドロン)、およびオサテロン、デュタステライド、エプリステライド、フィナステリド、ノコギリヤシ (Serenoa repens)、PHL00801、アバレリックス、ゴセレリン、リュープロレリン、トリプトレリン、ピカルタミド、タモキシフェン、エキセメスタン、アナストロゾール、ファドロゾール、フォルメスタン、レトロゾール、ならびにこれらの組合せを含むがこれらに限定されない。

【0449】

本発明の化合物と組み合わせて使用される古典的な抗腫瘍剤の他の例は、ヒドロキサミン酸サブエロルアニリド (suberolanilide) (SAHA, Merck Inc. / Aton Pharmaceuticals)、デブシペプチド (FR901228 または FK228)、G2M-777、MS-275、ピバロイルオキシメチルブチレートおよび PXD-101; オンコナーゼ (ランピルナーゼ)、PS-341 (MLN-341)、ベルケード (ボルテゾミブ)、9-アミノカンプトテシン、ベロテカン、BN-80915 (Roche)、カンプトテシン、ジフロモテカン、エドテカリン、エキサテカン (第一三共株式会社)、ギマテカン、10-ヒドロキシカンプトテシン、イリノテカン HCl (カンプトサル)、ルートテカン、オラセチン (ルビテカン、Supergen)、SN-38、トポテカン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、SN-38、エドテカリン、トポテカン、アクラルピシン、アドリアマイシン、アモナファイド、アムルピシン、アナマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エルサミトルシン、エピルピシン、エトボシド、イダルピシン、ガラルピシン、ヒドロキシカルバミド、ネモルピシン、ノバントロン (ミトキサントロン)、ピラルピシン、ピクサントロン、プロカルバジン、レベッカマイシン、ソブゾキサン、タフルボシド、バルルピシン、ザインカード (デクスラゾキサン)、ナイトロジェンマスタード N-オキシド、シクロフォスファミド、AMD-473、アルトレタミン、AP-5280、アパジコン、プロスタリシン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジン、エストラムスチン、ホテムスチン、グルフォスファミド、イホスファミド、KW-2170、ロムスチン、マホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、マイトマイシン C、ミトキサントロン (mitoxatrone)、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロマイド、チオテパ、およびシスプラチン、パラプラチン (カルボプラチン)、エブタプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、エロキサチン (オキサリプラチン、Sanofi)、ストレプトゾシン、サトルプラチン (satraplatin) 等の白金配位アルキル化合物、ならびにこれらの組合せを含むがこれらに限定されない。

【0450】

本発明は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤 (メトトレキサートおよびニュートレキシン (グルクロン酸トリメトレセート) 等)、プリンアンタゴニスト (6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、6-チオグアニン、クラドリピン、クロファラビン (クロラル)、フルダラビン、ネララビンおよびラルチトレキセド等)、ピリミジンアンタゴニスト (5-フルオロウラシル (5-FU)、アリムタ (プレメトレキセド二ナトリウ

10

20

30

40

50

ム、LY231514、MTA)、カペシタピン(Xeloda(商標))、シトシンアラビノシド、Gemzar(商標)(ゲムシタピン、Eli Lilly)、テガフル(UTF OrzelおよびUforal、テガフル、ギメスタットおよびオトスタット(otostat)のTS-1組合せを含む)、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラピン(オクホスファート、ホスフェートステアレート、持続放出およびリポソーム形態を含む)、エノシタピン、5-アザシチジン(ビダーザ)、デシタピンおよびエチニルシチジン等)、ならびにエフロルニチン、ヒドロキシ尿素、ロイコボリン、ノラトレキシド(チミタク)、トリアピン、トリメトレキサート、N-(5-[N-(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]-2-テノイル)-L-グルタミン酸、AG-014699(Pfizer Inc.)、ABT-472(Abbott Laboratories)、INO-1001(Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687(KuDOS Pharmaceuticals)およびGPI18180(Guilford Pharm Inc)等の他の代謝拮抗物質、ならびにこれらの組合せと一緒にした、本発明の化合物の使用も企図している。

10

【0451】

1つまたは複数の他の作用物質を加えてもよい本発明の化合物との併用療法において使用される古典的な抗腫瘍細胞毒性剤の他の例は、アブラキサ(Abraxis Bio Science, Inc.)、バタブリン(Amgen)、EPO906(Novartis)、ピンフルニン(Bristol-Myers Squibb Company)、アクチノマイシンD、プレオマイシン、マイトマイシンC、ネオカルチノスタチン(チノスタチン)、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン(ナベルピン)、ドセタキセル(タキソテール)、オルタタキセル、パクリタキセル(タクサオプレキシ、DHA/パシルタキセル(paciltaxel)共役体を含む)、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン(エロキサチン)、サトラプラチン、カンプトサル、カペシタピン(ゼローダ)、オキサリプラチン(エロキサチン)、タキソテールアリトレチノイン、カンフォスファミド(Telcyta(商標))、DMXAA(Antisoma)、イバンドロン酸、L-アスパラギナーゼ、ペグアスパラガーゼ(Oncaspar(商標))、エファプロキシラル(Efaproxyn(商標)-放射線療法)、ベキサロテン(Targretin(商標))、テスミリフェン(DPPE-細胞毒性物質の効能を強化する)、Theratope(商標)(Biomira)、トレチノイン(Vesanoide(商標))、チラパザミン(Trizaone(商標))、モテクサフィンガドリニウム(Xcytrin(商標))Cotara(商標)(mAb)、およびNBI-3001(Protox Therapeutics)、ポリグルタメート化パクリタキセル(Xyotax(商標))ならびにこれらの組合せを含むがこれらに限定されない。

20

30

【0452】

1つまたは複数の他の作用物質を加えてもよい本発明の化合物との併用療法において使用される古典的な抗腫瘍剤のさらなる例は、アドベキシン(ING201)、TNFエレード(TNFerade)(GeneVec、放射線治療に反応してTNFアルファを発現する化合物)、RB94(ベイラー医科大学(Baylor College of Medicine))、ジェナセンス(オブリメルセン、Genta)、コンプレタスタチンA4P(CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、アトルバスタチン(リピトール、Pfizer Inc.)、プロバスタチン(Provastatin)(ブラバコール、Bristol-Myers Squibb)、ロバスタチン(メバコール、Merck Inc.)、シンバスタチン(ゾコール、Merck Inc.)、フルバスタチン(レスコール、Novartis)、セリバスタチン(バイコール、Bayer)、ロスバスタチン(クレストール、AstraZeneca)、ロボスタチン(Lovostatin)、ナイアシン(アドビコール、Kos Pharmaceuticals)、カデュエット、リピトール、トルセトラピ

40

50

ブ、ならびにこれらの組合せを含むがこれらに限定されない。

【0453】

特に興味深い本発明の別の実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける乳がんの治療のための方法であって、前記ヒトに、ある量の本発明の化合物を、トラスツズマブ、タモキシフェン、ドセタキセル、パクリタキセル、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン、エキセメスタン、レトロゾールおよびアナストロゾールからなる群から選択される1つまたは複数（好ましくは1から3つ）の抗がん剤と組み合わせて投与するステップを含む方法に関する。

【0454】

一実施形態において、本発明は、ある量の本発明の化合物を、1つまたは複数（好ましくは1から3つ）の抗がん剤と組み合わせて投与することによって、そのような治療を必要とするヒト等の哺乳動物における結腸直腸がんを治療する方法を提供する。特定の抗がん剤の例は、FOLFFOX、5-フルオロウラシル（5-FU）またはカペシタビン（ゼローダ）、ロイコボリンおよびオキサリプラチン（エロキサチン）の組合せ等、アジュバント化学療法において典型的に使用されるものを含む。特定の抗がん剤のさらなる例は、ペバシズマブ（アバスチン）と組み合わせたFOLFFOXまたはFOLFFOX；ならびにFOLFIRI、5-FUまたはカペシタビン、ロイコボリンおよびイリノテカン（カンプトサル）の組合せ等、転移疾患の化学療法において典型的に使用されるものを含む。さらなる例は、17-DMAG、ABX-EFR、AMG-706、AMT-2003、ANX-510（CoFactor）、アブリジン（プリチデプシン、アブリジン）、アロプラチン、アクシチニブ（AG-13736）、AZD-0530、AZD-2171、カルメット-ゲラン桿菌（*Bacillus Calmette-Guérin*）（BCG）、ペバシズマブ（アバスチン）、BIO-117、BIO-145、BMS-184476、BMS-275183、BMS-528664、ボルテゾミブ（ベルケード）、C-1311（Symalex）、カンツズマブメルタンシン、カペシタビン（ゼローダ）、セツキシマブ（エルピタックス）、クロファラビン（クロファレックス）、CMD-193、コンプレタスタチン、コタラ、CT-2106、CV-247、デシタビン（ダコジェン）、E-7070、E-7820、エドテカリン、EMD-273066、エンザスタウリン（LY-317615）エポチロンB（EPO-906）、エルロチニブ（タルセバ）、フラボピリドール（flavopyridol）、GCAN-101、ゲフィチニブ（イレッサ）、huA33、huC242-DM4、イマチニブ（グリーベック）、インジスラム、ING-1、イリノテカン（CPT-11、カンプトサル）ISIS2503、イクサベピロン、ラパチニブ（タイケルブ）、マパツムマブ（HGS-ETR1）、MBT-0206、MEDI-522（アブレグリン（Abreglin））、マイトマイシン、MK-0457（VX-680）、MLN-8054、NB-1011、NGR-TNF、NV-1020、オブリメルセン（ジェナセンス、G3139）、オンコベックス、ONYX015（CI-1042）、オキサリプラチン（エロキサチン）、パニツムマブ（ABX-EGF、ベクティビックス）、ペリチニブ（EKB-569）、ペメトレキセド（アリムタ）、PD-325901、PF-0337210、PF-2341066、RAD-001（エベロリムス）、RAV-12、レスベラトロール、レキシニ-G、S-1（TS-1）、セリシクリブ、SN-38リポソーム、スチボグルコン酸ナトリウム（SSG）、ソラフェニブ（ネクサパール）、SU-14813、スニチニブ（スーテント）、テムシロリムス（CCI779）、テトラチオモリブデート、サロマイド（thalomide）、TLK-286（テルサイタ）、トポテカン（ハイカムチン）、トラベクテジン（ヨンデリス）、パタラニブ（PTK-787）、ポリノスタット（SAHA、ゾリンザ）、WX-UK1およびZYC300を含み、ここで、活性剤の量は、併用抗がん剤の量と一緒にして、結腸直腸がんを治療する上で有効である。

【0455】

特に興味深い本発明の別の実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける腎細胞癌の治療のための方法であって、前記ヒトに、ある量の本発明の化合物を、アクシチニ

10

20

30

40

50

ブ (AG13736)、カペシタピン (ゼローダ)、インターフェロンアルファ、インターロイキン - 2、ペバシズマブ (アバステン)、ゲムシタピン (ジェムザール)、サリドマイド、セツキシマブ (エルピタックス)、パタラニブ (PTK-787)、スニチニブ (Sutent (商標))、AG-13736、SU-11248、タルセバ、イレッサ、ラパチニブおよびグリーベックからなる群から選択される1つまたは複数 (好ましくは1から3つ) の抗がん剤と組み合わせて投与するステップを含み、ここで、活性剤の量は、併用抗がん剤の量と一緒にして、腎細胞癌を治療する上で有効である方法に関する。

【0456】

特に興味深い本発明の別の実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける黒色腫の治療のための方法であって、前記ヒトに、ある量の本発明の化合物を、インターフェロンアルファ、インターロイキン - 2、テモゾロマイド (テモダール)、ドセタキセル (タキソテル)、パクリタキセル、ダカルバジン (DTIC)、カルムスチン (BCNUとしても公知である)、シスプラチン、ピンブラスチン、タモキシフェン、PD-325,901、アクシチニブ (AG13736)、ペバシズマブ (アバステン)、サリドマイド、ソラファニブ (sorafanib)、パタラニブ (PTK-787)、スニチニブ (Sutent (商標))、CpG-7909、AG-13736、イレッサ、ラパチニブおよびグリーベックからなる群から選択される1つまたは複数 (好ましくは1から3つ) の抗がん剤と組み合わせて投与するステップを含み、ここで、活性剤の量は、併用抗がん剤の量と一緒にして、黒色腫を治療する上で有効である方法に関する。

【0457】

特に興味深い本発明の別の実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける肺がんの治療のための方法であって、前記ヒトに、ある量の本発明の化合物を、カペシタピン (ゼローダ)、アクシチニブ (AG13736)、ペバシズマブ (アバステン)、ゲムシタピン (ジェムザール)、ドセタキセル (タキソテル)、パクリタキセル、プレメトレキセド二ナトリウム (アリムタ)、タルセバ、イレッサ、ピノレルピン、イリノテカン、エトポシド、ピンブラスチン、スニチニブ (Sutent (商標)) およびパラプラチン (カルボプラチン) からなる群から選択される1つまたは複数 (好ましくは1から3つ) の抗がん剤と組み合わせて投与するステップを含み、ここで、活性剤の量は、併用抗がん剤の量と一緒にして、肺がんを治療する上で有効である方法に関する。

【0458】

本発明の別の態様によれば、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩、誘導形態もしくは組成物を、中枢神経系疾患、がんおよびがんの治療等の何らかの特に望ましい治療的最終結果を取得するために患者に共投与される1つまたは複数の追加の治療剤との組合せとして投与することもできる。第二およびさらなる追加の治療剤は、式(1)の化合物または薬学的に許容できるその塩、誘導形態もしくは組成物であってもよいし、または異なるクラスの治療剤から選択されてもよい。

【0459】

本明細書において使用される場合、本発明の化合物および1つまたは複数の他の治療剤に言及する用語「共投与」、「共投与される」および「と組み合わせて」は、下記を意味し、指し、含むことが意図されている：

i . 治療を必要としている患者への、本発明の化合物および治療剤のそのような組合せの同時投与 (そのような成分が、前記成分を実質的に同時に前記患者に放出する単一剤形中に一緒に製剤化される場合)、

ii . 治療を必要としている患者への、本発明の化合物および治療剤のそのような組合せの実質的 simultaneous 投与 (そのような成分が、前記患者によって実質的に同時に摂取される別個の剤形中に互いに別々に製剤化され、このとき、前記成分は、実質的に同時に前記患者に放出される場合)、

iii . 治療を必要としている患者への、本発明の化合物および治療剤のそのような組合せの順次投与 (そのような成分が、各投与の間にかかなりの時間間隔において前記患者によって連続した時間に摂取される別個の剤形中に互いに別々に製剤化され、このとき、前記

10

20

30

40

50

成分は、実質的に異なる時間に前記患者に放出される場合)、ならびに i v . 治療を必要としている患者への、本発明の化合物および治療剤のそのような組合せの順次投与(そのような成分が、前記成分を制御方式で放出する単一剤形中に一緒に製剤化され、このとき、これらは、前記患者によって同時および/もしくは異なる時に、同時発生的に、連続的にかつ/または重複的に(overlappingly)投与され、ここで、各部は、同じまたは異なるルートのいずれかによって投与され得る場合)。

【0460】

合成方法

本発明の化合物は、本明細書においてさらに記述され例証される通り、様々な合成方法によって調製することができる。下記の一般的な合成方法は代表的なものであり、限定を意図するものではないことが、当業者には理解されよう。

10

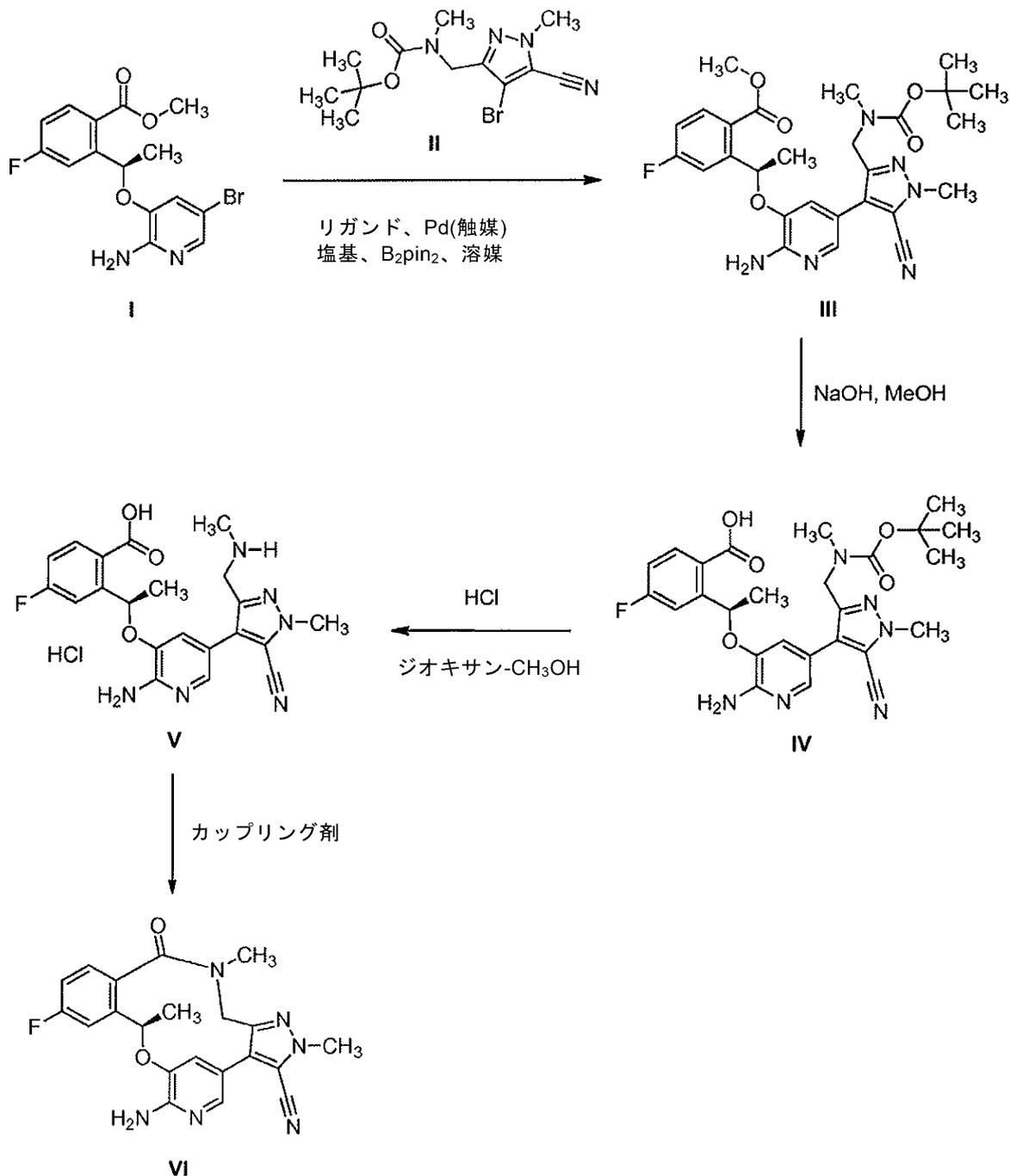
【0461】

方法 A

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 V I によって表される一般構造の化合物は、方法 A によって調製される。

【0462】

【化47】



10

20

30

【0463】

ハロゲン化アリール (I) を、鈴木カップリング条件を使用してハロゲン化アリール (II) とカップリングしてよく、ここで、インサイチュで生成されたボロン酸がハロゲン化アリールと反応して、化合物 (III) を得る。化合物 (III) のエステル基を、水酸化ナトリウム等の適切な塩基を使用して加水分解して、化合物 (IV) を提供することができる。最後に、ラクタムの形成を、HATU等の適切なカップリング試薬を使用することによって実現して、化合物 (VI) を産出することができる。

40

【0464】

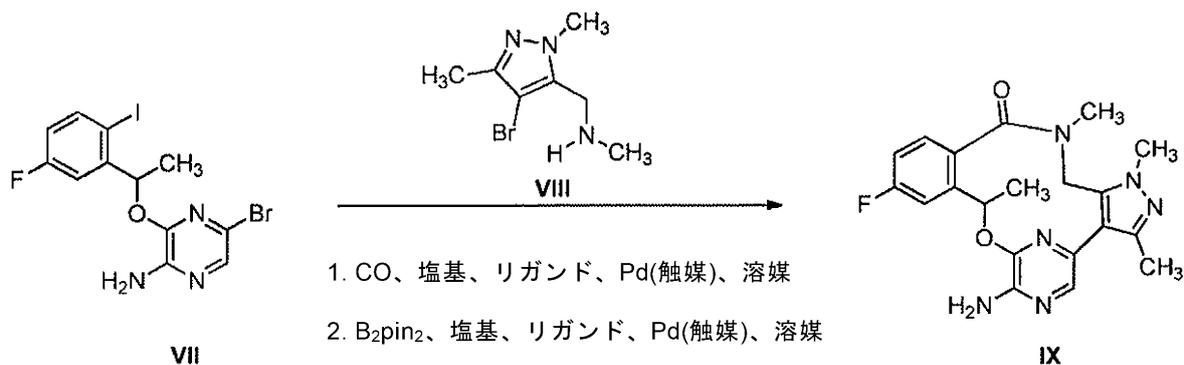
方法 B

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (IX) によって表される一般構造の化合物は、方法 B によって調製される。

【0465】

50

【化48】



10

【0466】

2ステップシーケンスの第一のステップにおいて、ジハロゲン化アリアル(VII)の位置選択的カルボアミド化は、一酸化炭素ならびに適切なパラジウム触媒および塩基の存在下、アミン(VIII)を用いて遂行することができる。第二のステップにおいて、粗アミドの鈴木カップリングを、ジボロンピナコールエステルならびに適切なパラジウム触媒および塩基を使用して遂行して、大環(IX)を提供することができる。

【0467】

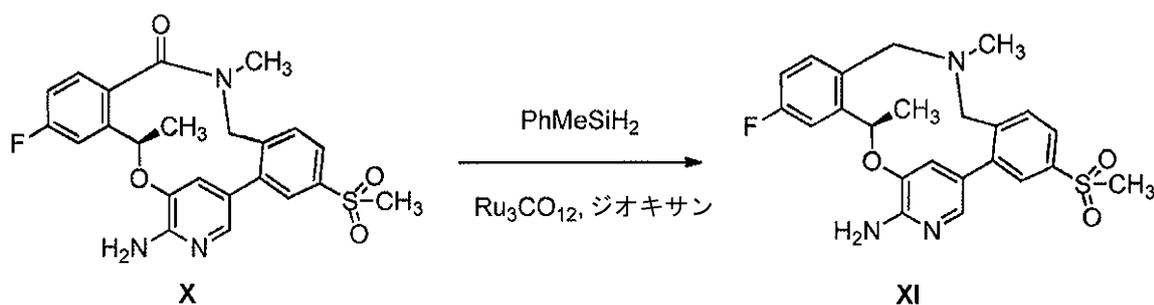
方法C

一般的な合成プロセスにおいて、化合物(XI)によって表される一般構造の化合物は、方法Cによって調製される。

20

【0468】

【化49】



30

【0469】

アミド(X)を、ルテニウム触媒の存在下、PhMeSiH₂等の適切な還元試薬によって還元して、化合物(XI)を得る。

【0470】

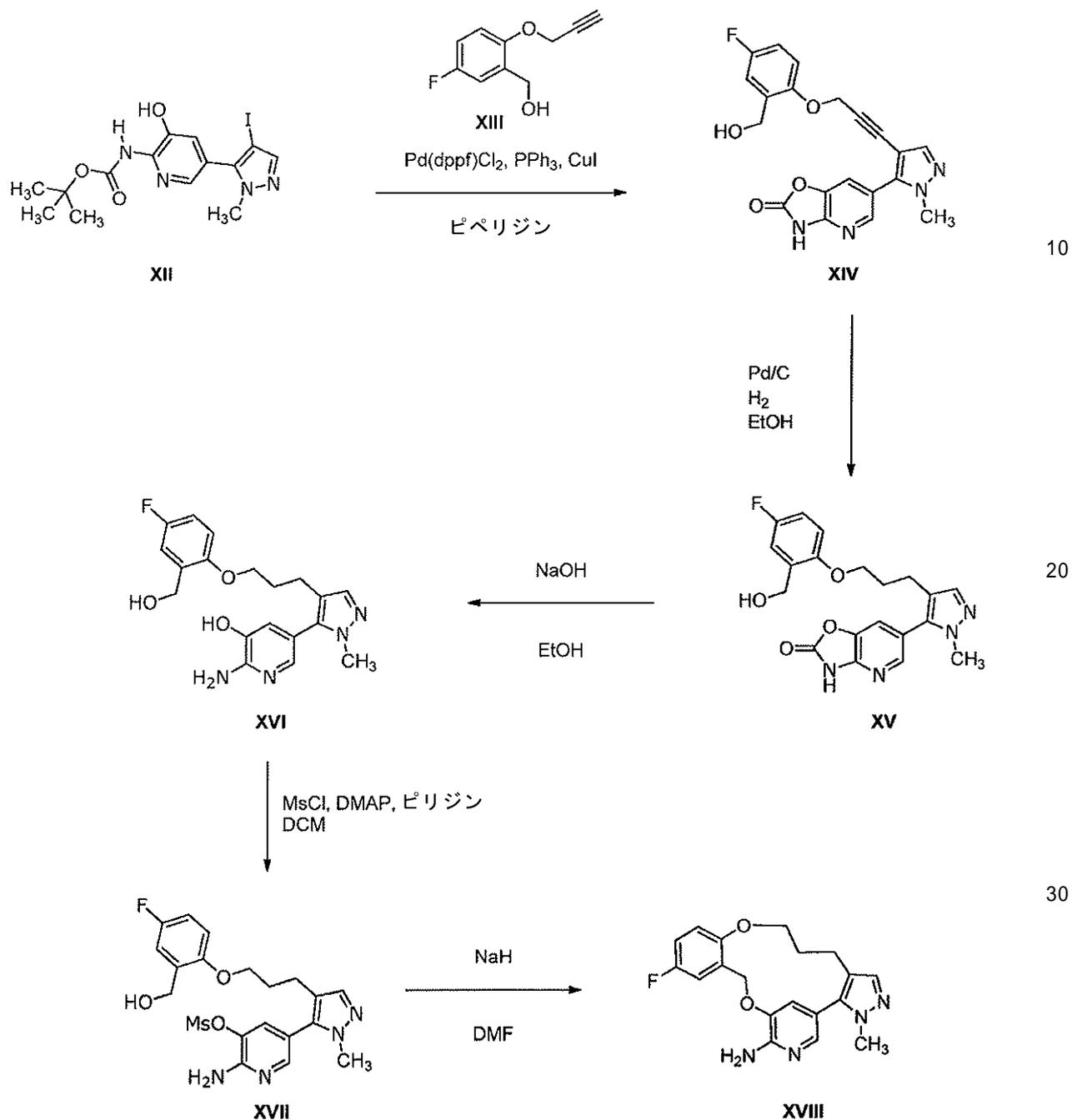
方法D

一般的な合成プロセスにおいて、化合物(XII)によって表される一般構造の化合物は、方法Dによって調製される。

40

【0471】

【化50】



【0472】

ハロゲン化アリール (XII) とアルキン (XIII) との間の菌頭クロスカップリングを、適切なパラジウムおよび銅触媒ならびに塩基の存在下で遂行して、化合物 (XIV) を提供した。アルキン (XIV) を、水素雰囲気中、適切なパラジウム触媒の存在下で還元して、化合物 (XV) を提供することができる。化合物 (XV) を、水酸化ナトリウム等の好適な塩基を使用して脱保護して、化合物 (XVI) を提供することができる。化合物 (XVI) のヒドロキシル基を、反応剤に変換し、続いてフェノキシドによる分子内 (intramolecular) 置換によって大環 (XVII) を生成することができる。このように、化合物 (XVI) を、塩基の存在下、塩化メシルで処理して、化合物 (XVII) を提供することができる。化合物 (XVII) への水素化ナトリウム等の好適な塩基の添加により、大環 (XVIII) を提供する。

【0473】

10

20

30

40

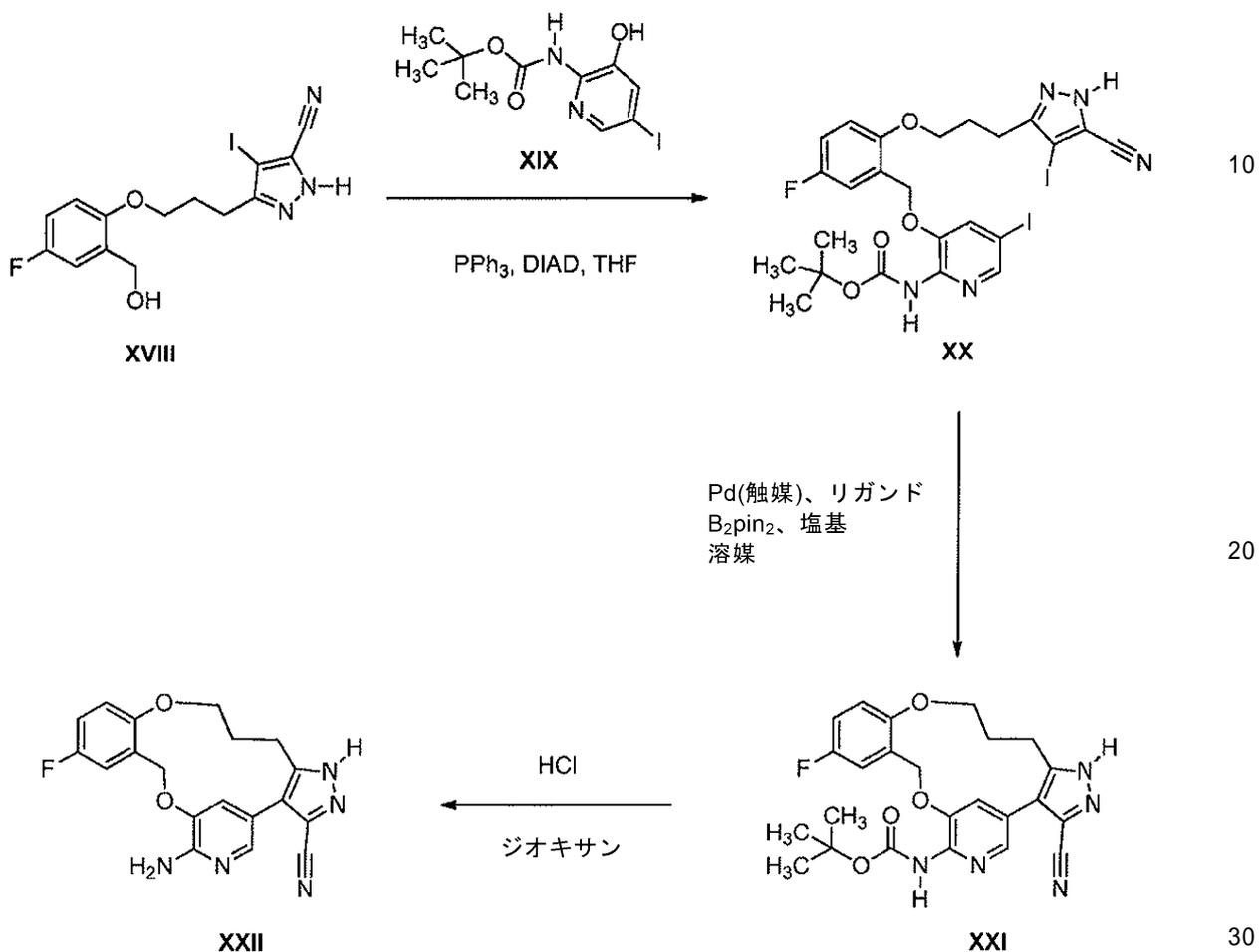
50

方法 E

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (X X I) によって表される一般構造の化合物は、方法 E によって調製される。

【 0 4 7 4 】

【 化 5 1 】



【 0 4 7 5 】

フェノール (X I X) を、光延条件を使用して化合物 (X V I I I) とカップリングして、化合物 (X X) を提供することができる。第二のステップにおいて、化合物 (X X) の分子内鈴木カップリングを、ジボロンピナコールエステルならびに適切なパラジウム触媒および塩基を使用して遂行して、大環 (X X I) を提供することができる。化合物 (X X I) の BOC 保護基を、H C I を使用して除去して、化合物 (X X I I) を提供することができる。

【 0 4 7 6 】

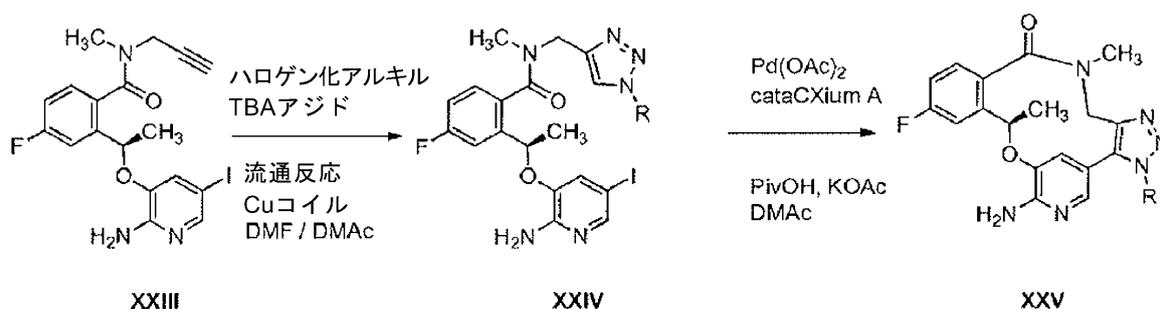
方法 F

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (X X V) によって表される一般構造の化合物は、方法 F によって調製される。

【 0 4 7 7 】

40

【化52】



10

【0478】

ハロゲン化アルキルをアルキルアジドに変換し、続いてアルキン (XXIII) および銅の添加によって、化合物 (XXIV) を提供することができる。1,4-二置換トリアゾール (XXIV) をパラジウム触媒で処理して、大環 (XXV) を提供することができる。

【0479】

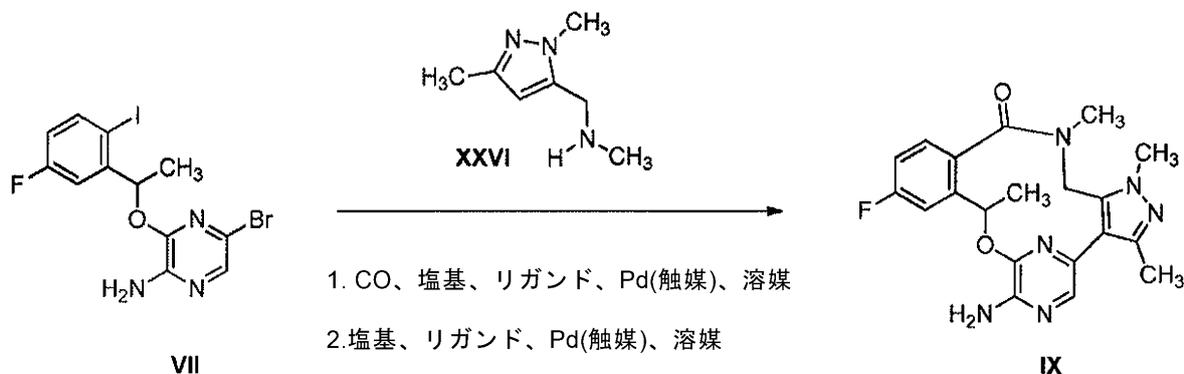
方法G

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (IX) によって表される一般構造の化合物は、方法Gによって調製される。

【0480】

【化53】

20



30

【0481】

2ステップシーケンスの第一のステップにおいて、ジハロゲン化アリール (VII) の位置選択的カルボアミド化は、一酸化炭素ならびに適切なパラジウム触媒および塩基の存在下、アミン (XXVI) を用いて遂行することができる。第二のステップにおいて、アミド (粗製または精製いずれか) 上でのC-H活性化反応を、適切なパラジウム触媒および塩基を使用して遂行して、大環 (IX) を提供することができる。

【0482】

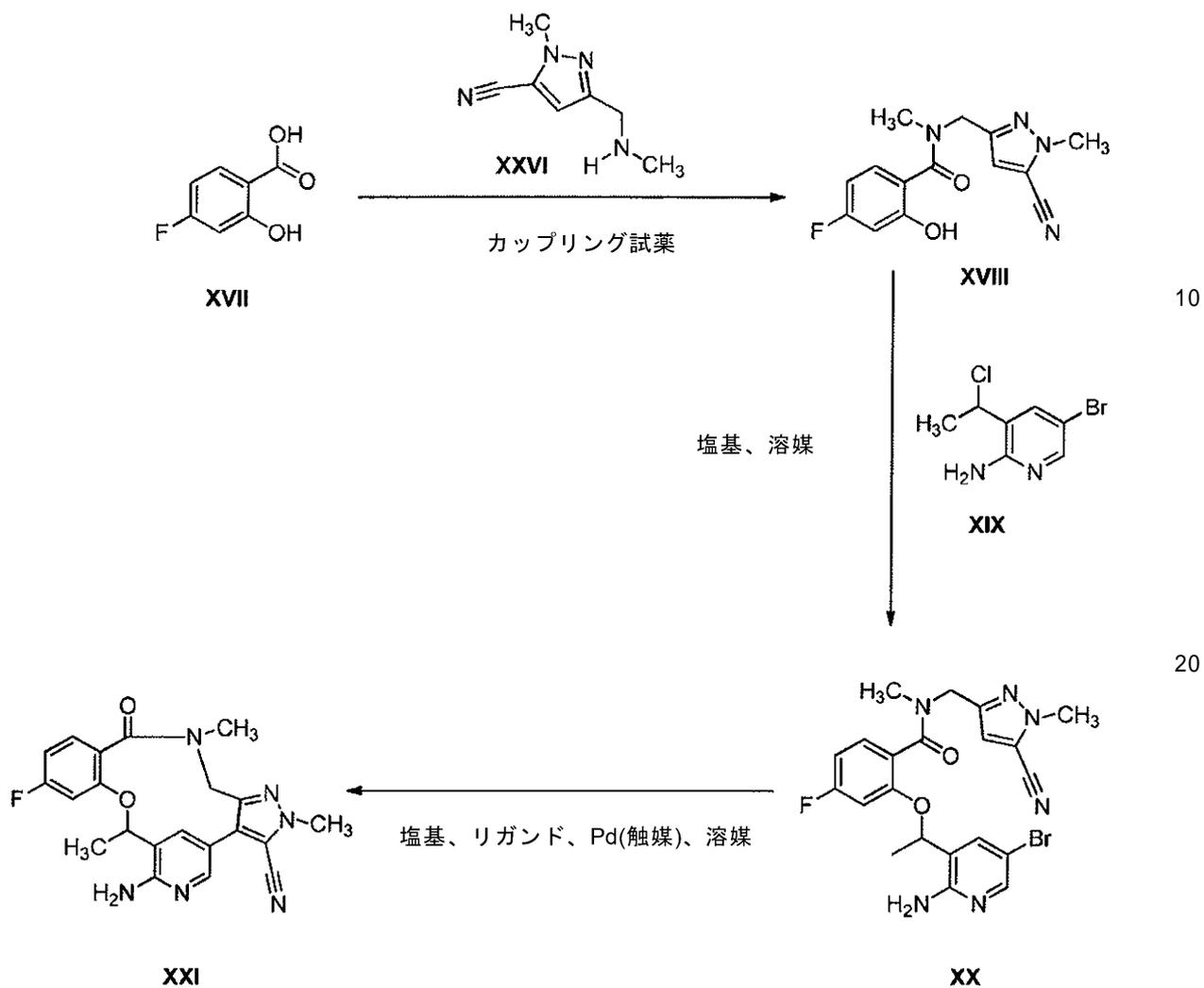
方法H

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (IX) によって表される一般構造の化合物は、方法Hによって調製される。

【0483】

40

【化54】



【0484】

3ステップシーケンスの第一において、酸(XVII)およびアミン(XXVI)のアミド結合形成を、HATU等の好適なカップリング剤を使用して遂行して、化合物(XVIII)を提供することができる。化合物(XX)を取得するための(XVIII)の化合物(XIX)による求核置換は、炭酸カリウム等の好適な塩基の存在下で起こり得る。最終ステップにおいて、アミド(XX)上でのC-H活性化反応を、適切なパラジウム触媒および塩基を使用して遂行して、大環(XXI)を提供することができる。

【0485】

方法I

一般的な合成プロセスにおいて、化合物(XXVI)によって表される一般構造の化合物は、方法Iによって調製される。

【0486】

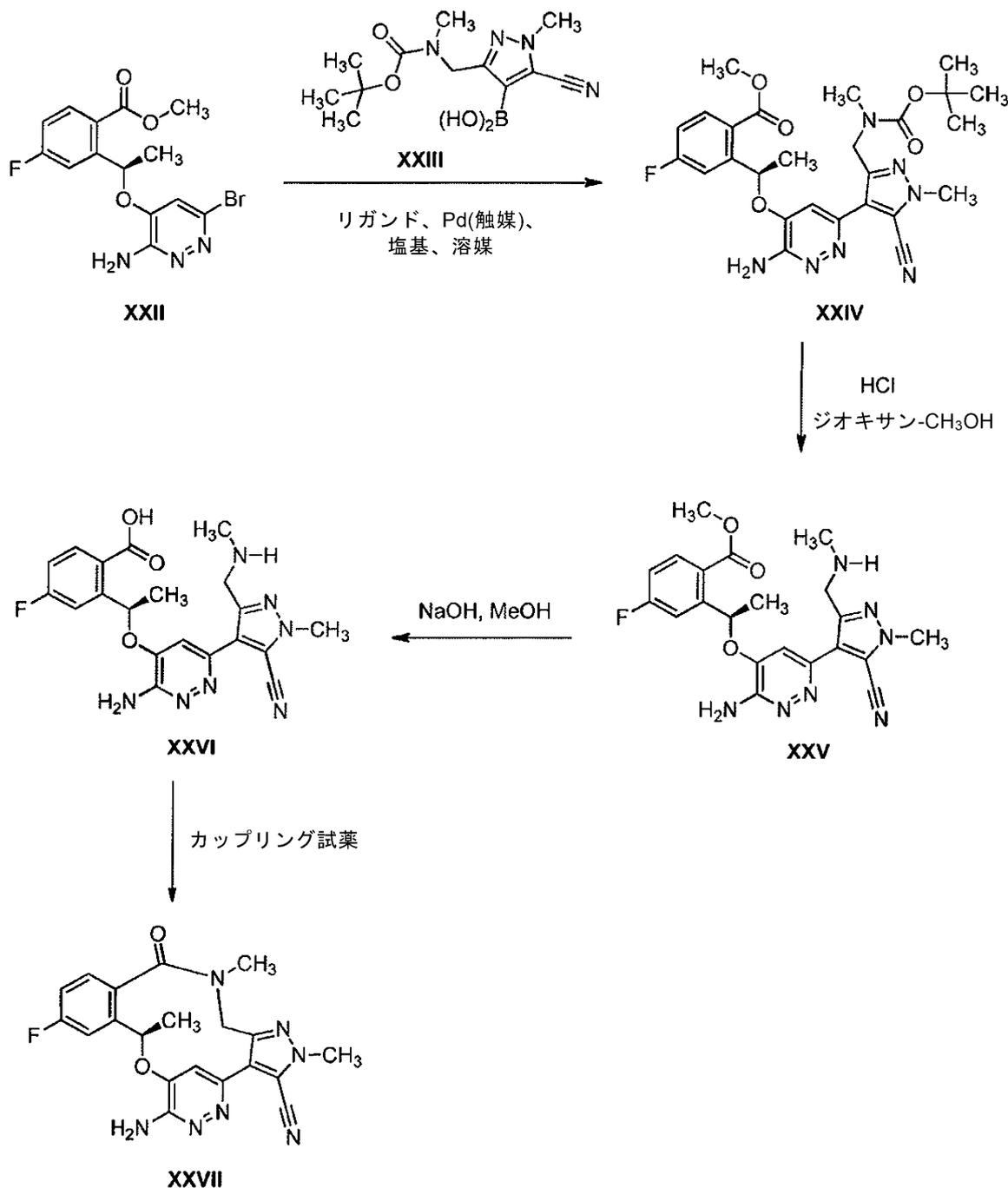
10

20

30

40

【化55】



10

20

30

【0487】

ハロゲン化アリール (XXII) を、鈴木カップリング条件を使用してボロン酸 (XXIII) とカップリングして、化合物 (XXIV) を得ることができる。BOC保護基を、HClまたはTFAを使用して除去して、化合物 (XXV) を産出することができ、化合物 (XXV) のエステル基を、水酸化ナトリウム等の適切な塩基を使用して加水分解して、化合物 (XXVI) を提供することができる。最後に、ラクタムの形成を、HATU等の適切なカップリング試薬を使用することによって実現して、化合物 (XXVII) を産出することができる。

40

【0488】

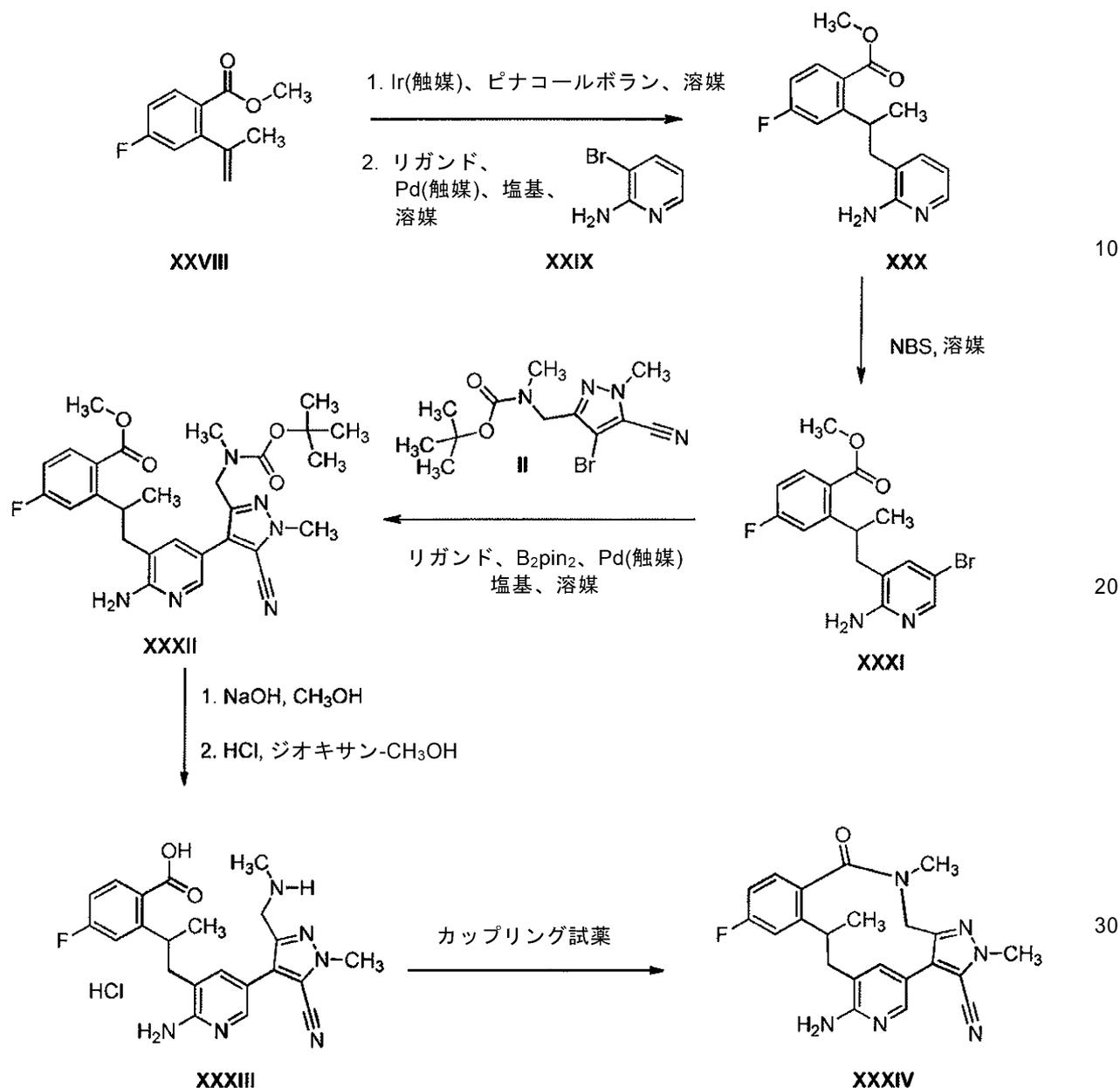
方法J

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (XXXIV) によって表される一般構造の化合物は、方法Jによって調製される。

50

【 0 4 8 9 】

【 化 5 6 】



【 0 4 9 0 】

アルケン(XXXVII)の位置選択的ヒドロホウ素化は、ピナコールボランおよび好適な触媒を使用して実現することができる。形成されたボロネート種を、鈴木カップリング条件を使用してハロゲン化アリール(XXXIX)と直接カップリングして、化合物(XXX)を得ることができる。化合物(XXX)の位置選択的ハロゲン化を、NBS等の試薬を使用して遂行して、化合物(XXXI)を得ることができる。ハロゲン化アリール(XXXI)を、鈴木カップリング条件を使用してハロゲン化アリール(II)とカップリングすることができ、ここで、インサイチュで生成されたボロン酸がハロゲン化アリールと反応して、化合物(XXXII)を得る。化合物(XXXII)のエステル基を、水酸化ナトリウム等の適切な塩基を使用して加水分解することができ、次いで、精製することなく、BOC保護基を、HClまたはTFAを使用して除去して、化合物(XXXIII)を産出することができる。最後に、ラクタムの形成を、HATU等の適切なカップリング試薬を使用することによって実現して、化合物(XXXIV)を産出することができる。

40

【 0 4 9 1 】

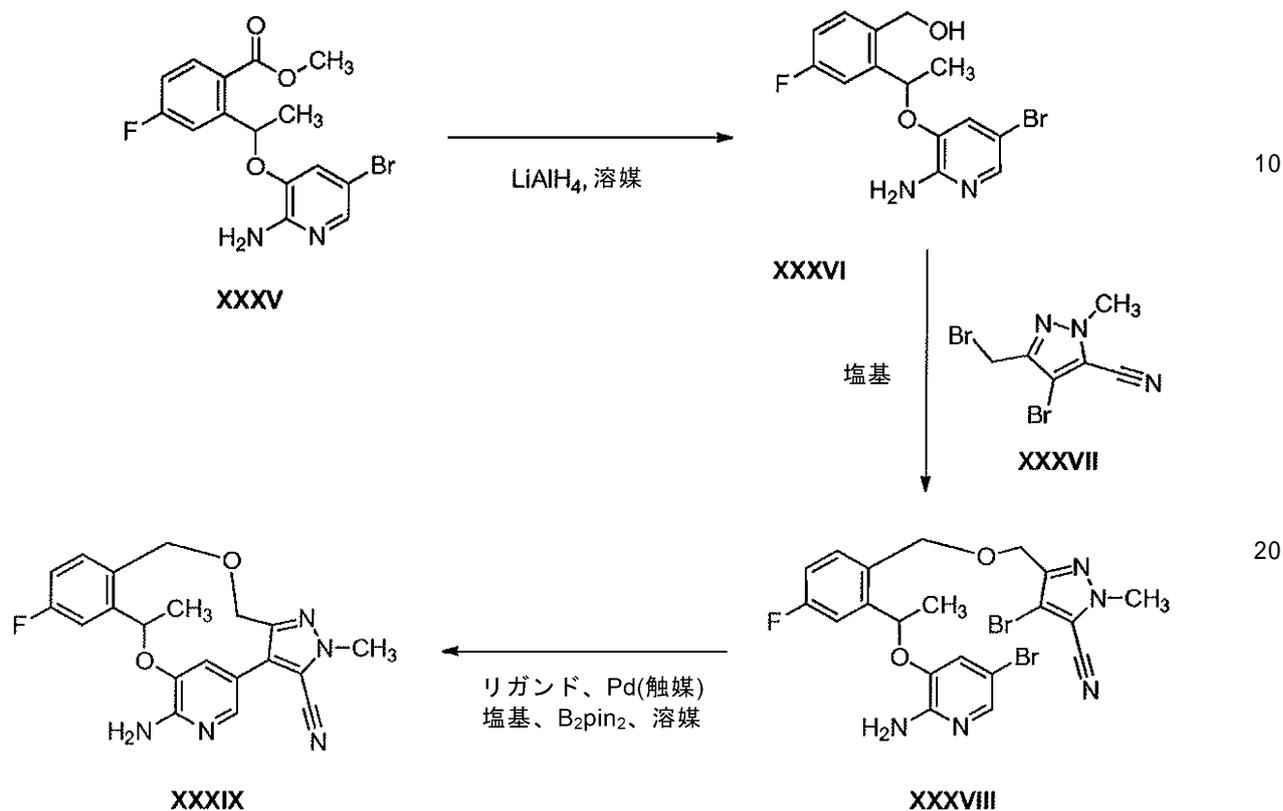
50

方法 K

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (XXXIX) によって表される一般構造の化合物は、方法 K によって調製される。

【 0 4 9 2 】

【 化 5 7 】



【 0 4 9 3 】

エステル (XXXV) からアルコール (XXXVI) への還元は、LAH等の還元剤を用いて遂行することができる。アルコール (XXXVI) とハロゲン化アリール (XXXVII) との間のエーテル結合形成は、NaH等の塩基によって媒介されて起こり得る。ジハロゲン化アリール (XXXVII) を、鈴木カップリング条件を使用して分子内方式でカップリングすることができ、ここで、分子中の一方のハロゲン化物で生成された、インサイチュで生成されたボロン酸が、他方のハロゲン化物と反応して、化合物 (XXXIX) を得る。

【 0 4 9 4 】

方法 L

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (XLV) によって表される一般構造の化合物は、方法 L によって調製される。

【 0 4 9 5 】

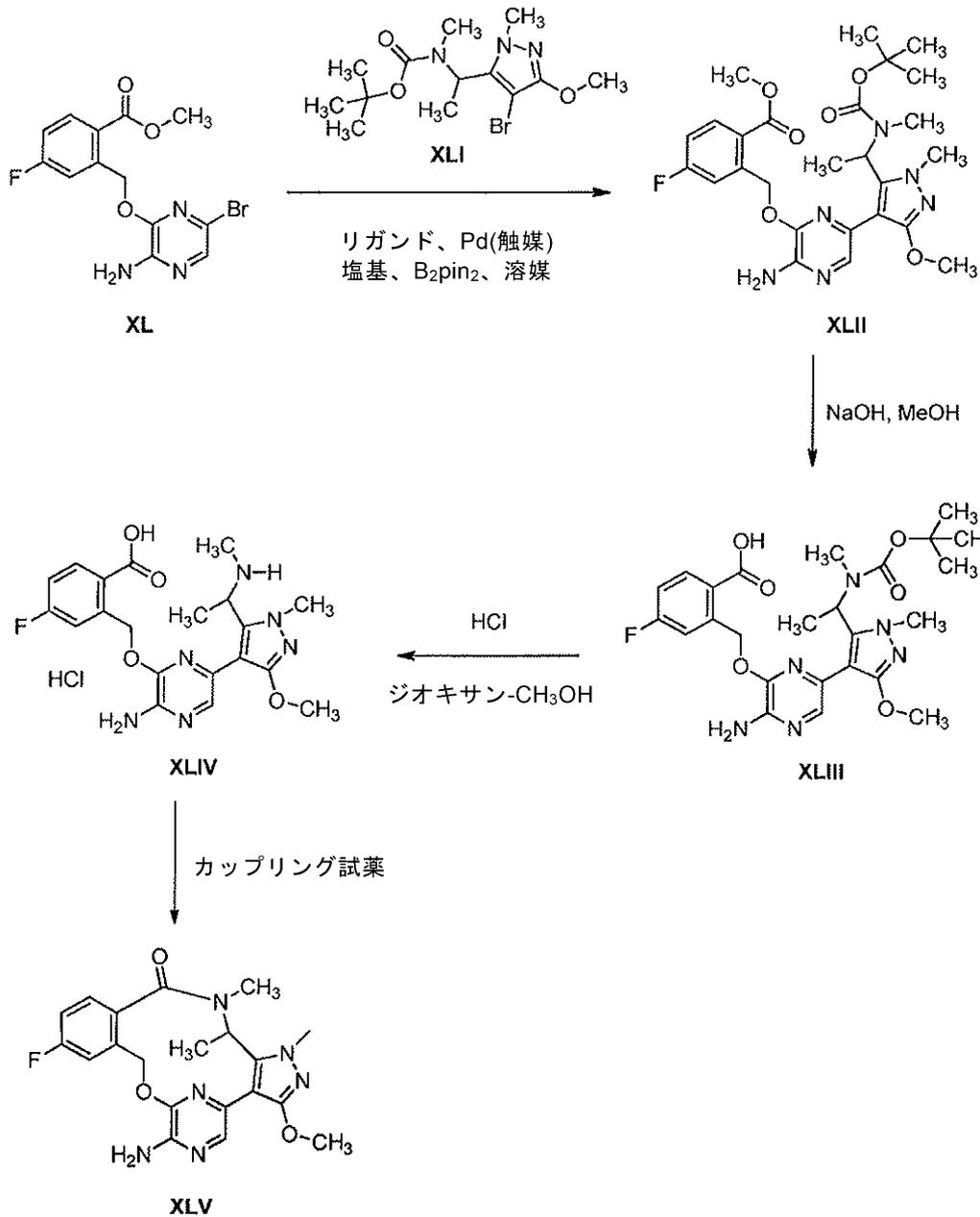
10

20

30

40

【化58】



10

20

30

【0496】

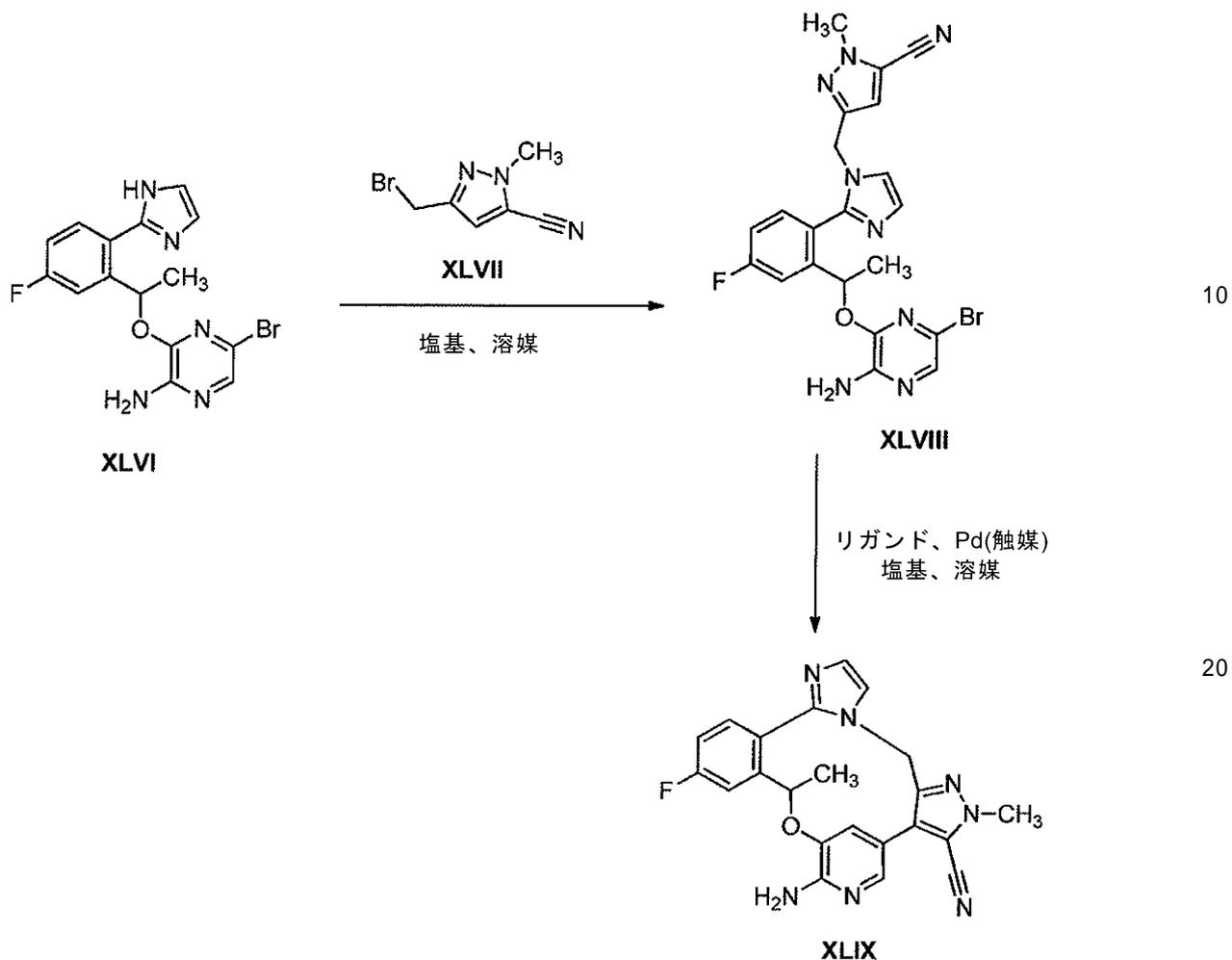
方法M

一般的な合成プロセスにおいて、化合物(XLIX)によって表される一般構造の化合物は、方法Mによって調製される。

【0497】

40

【化59】



【0498】

対称的なイミダゾール (XLVI) は、 K_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、ベンジル型ハロゲン化物 (XLVII) を用いてアルキル化することができる。最終ステップにおいて、アミド (XLVIII) 上での C-H 活性化反応を、適切なパラジウム触媒および塩基を使用して遂行して、大環 (XLIX) を提供することができる。

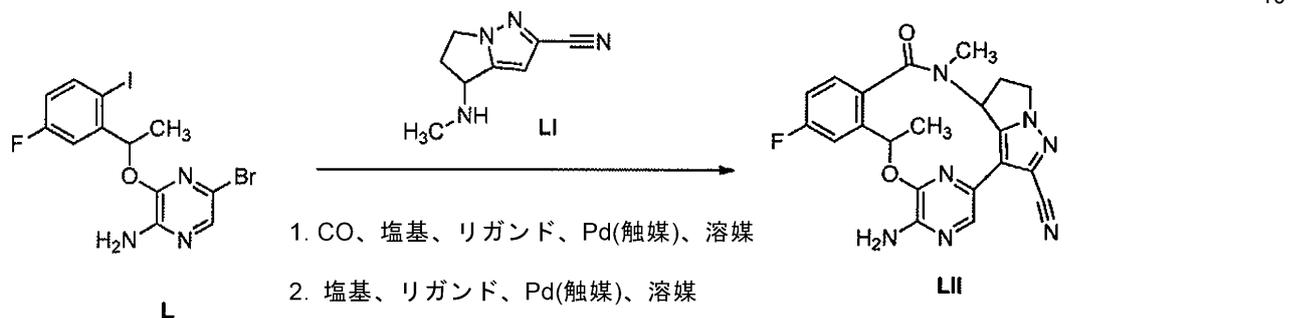
【0499】

方法 N

一般的な合成プロセスにおいて、化合物 (LII) によって表される一般構造の化合物は、方法 N によって調製される。

【0500】

【化60】



【0501】

10

20

30

40

50

2ステップシーケンスの第一のステップにおいて、ジハロゲン化アリール(L)の位置選択的カルボアミド化は、一酸化炭素ならびに適切なパラジウム触媒および塩基の存在下、二環式アミン(LII)を用いて遂行することができる。第二のステップにおいて、アミド(粗製または精製いずれか)上でのC-H活性化反応を、適切なパラジウム触媒および塩基を使用して遂行して、大環(LIII)を提供することができる。

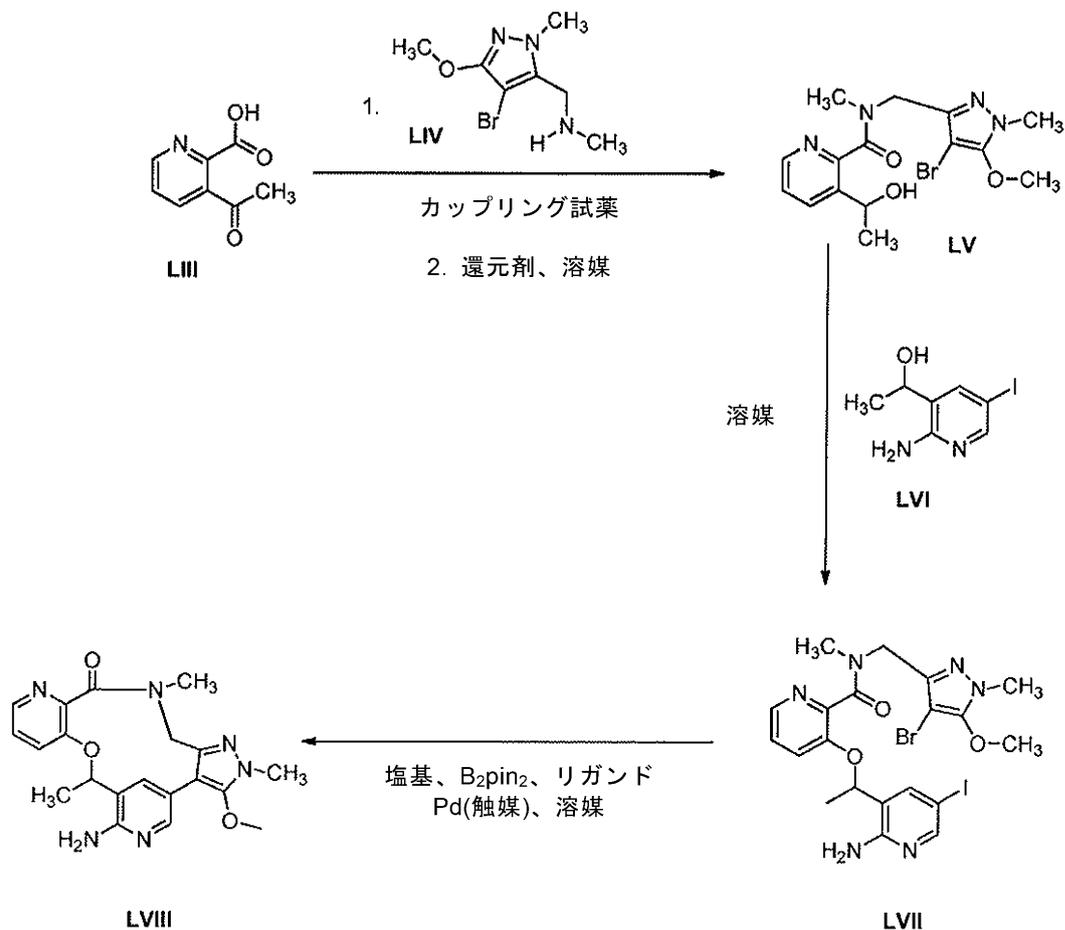
【0502】

方法O

一般的な合成プロセスにおいて、化合物(LV)によって表される一般構造の化合物は、方法Nによって調製される。

【0503】

【化61】



【0504】

酸(LIIII)とアミン(LIV)との間のアミド結合形成を、HATU等の好適なカップリング剤を使用して遂行することができる。その後のアセトフェノン官能基からアルコール(LV)への還元は、 $NaBH_4$ 等の試薬を使用して遂行することができる。(LV)とアルコール(LVI)との間のエーテル結合形成を、光延反応等の方法論を使用して遂行して、化合物(LVII)を得ることができる。ジハロゲン化アリール(LVII)を、鈴木カップリング条件を使用して分子内方式でカップリングすることができ、ここで、分子中の一方のハロゲン化物で生成された、インサイチュで生成されたボロン酸が、他方のハロゲン化物と反応して、化合物(LVIIII)を得る。

【0505】

本発明の化合物の調製の上述したプロセスのステップのいくつかについて、反応することが望まれない潜在的な反応性官能基を保護すること、およびその結果として前記保護基を開裂することが必要な場合がある。そのような場合において、任意の適合する保護ラジカルが使用され得る。特に、T.W.GREENE(Protective Group

10

20

30

40

50

s in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication, 1981) によって、または P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994) によって記述されているもの等の保護および脱保護の方法が使用され得る。

【0506】

前述の方法において使用される新規出発材料の上記反応および調製はすべて従来のものであり、それらの性能または調製に適切な試薬および反応条件ならびに所望生成物を単離するための手順は、先例文献ならびにそれに関する実施例および調製を参照して当業者に周知となるであろう。本発明の化合物およびその調製のための中間体は、例えば結晶化またはクロマトグラフィー等、種々の周知の方法によって精製することができる。

10

【実施例】

【0507】

この後の調製および実施例は、本発明を例証するものであるが、本発明を限定するものではない。すべての出発材料は、市販されているか、または文献において記述されている。すべての温度は である。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merck シリカゲル 60 (9385) を使用して行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Merck シリカゲル 60 プレート (5729) 上で行った。「R_f」は、TLC プレート上で化合物が移動した距離を溶媒先端が移動した距離で割ったものを表す。融点は、Gallenkamp MPD 350 装置を使用して決定し、較正していない。NMR は、Varian ユニティーイノーバ (Unity Inova) 400 MHz NMR 分光計または Varian マーキュリー (Mercury) 400 MHz NMR 分光計を使用して行った。質量分析は、Finnigan ナビゲーター (Navigator) 単一四重極型エレクトロスプレー質量分析計または Finnigan aQa APC I 質量分析計を使用して行った。

20

【0508】

化合物を先の調製または実施例について記述した方式で調製したと述べられている場合、当業者であれば、反応時間、試薬の当量数および反応温度は各特定反応ごとに調節される可能性があること、ならびに、それにもかかわらず異なるワークアップまたは精製条件を用いることが必要なまたは望ましい場合があることが分かるであろう。

【0509】

本発明を下記の非限定的な実施例によって例証し、その中で、下記の略語および定義を使用する。

30

「Et」はエチルを意味し、「Ac」はアセチルを意味し、「Me」はメチルを意味し、「Ph」はフェニルを意味し、「Boc」、「BOC」、「t-Boc」または「t-BOC」は tert-ブトキシカルボニルを意味し、「EtOAc」は酢酸エチルを意味し、「TEA」、「NEt₃」または「Et₃N」はトリエチルアミンを意味し、「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「MeTHF」はメチルテトラヒドロフランを意味し、「MeOH」はメタノールを意味し、「DMSO」はジメチルスルホキシドを意味し、「CDCl₃」は重水素化クロロホルムを意味し、「TBME」または「MTBE」はメチル t-ブチルエーテルを意味し、「DMF」はジメチルホルムアミドを意味し、「DMAP」は 4-ジメチルアミノピリジン を意味し、「dppf」はジフェニルホスフィノフェロセンを意味し、「DME」はエチレングリコールジメチルエーテルを意味し、「TLC」は薄層クロマトグラフィーを意味し、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィーを意味し、「h」、「hr」または「hrs」は時間を意味し、「min.」または「mins.」は分を意味し、「DCM」または「CH₂Cl₂」は塩化メチレンを意味し、「Et₂O」はジエチルエーテルを意味し、「LC-MS」または「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析を意味し、「MS」は質量分析を意味し、「rt」または「RT」は室温を意味し、「NBS」は N-ブロモコハク酸イミドを意味し、「MeCN」または「CH₃CN」はアセトニトリルを意味し、「ブライン」は飽和塩化ナトリウム水溶液を意味し、「HATU」は 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1

40

50

、1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ - ホスフェートを意味し、「APCI」は大気圧化学イオン化を意味し、「CD₃OD」は重水素化メタノールを意味し、「(CD₃)₂SO」は重水素化ジメチルスルホキシドを意味し、「 δ 」は化学シフトを意味し、「d」は二重線を意味し、「DAD」はダイオードアレイ検出器を意味し、「g」はグラムを意味し、「ESCI」はエレクトロスプレー化学イオン化を意味し、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィーを意味し、「LRMS」は低分解能質量スペクトルを意味し、「M」はモル濃度を意味し、「m」は多重線を意味し、「mg」または「mgs」はミリグラムを意味し、「MHz」はメガヘルツを意味し、「mL」はミリリットルを意味し、「 μ L」はマイクロリットルを意味し、「mmol」はミリモルを意味し、「mol」はモルを意味し、「NMR」は核磁気共鳴を意味し、「q」は四重線を意味し、「Rt」は保持時間を意味し、「s」は一重線を意味し、「t」は三重線を意味し、「TFA」はトリフルオロ酢酸を意味し、「SFC」は超臨界 (supercritical) 流体クロマトグラフィーを意味し、「MeMgBr」は臭化メチルマグネシウムを意味し、「DMSO-d₆」は重水素化 (deuterated) ジメチルスルホキシドを意味し、「DiBAL」または「DIBAL-H」は水素化ジイソブチルアルミニウムを意味し、「CH₃I」はヨウ化メチルを意味し、「ppm」はパー・パー・ミリオンを意味し、「mCPBA」はメタ - クロロ過安息香酸を意味し、「DIPC1」は - クロロジソピノカンフェニルボラン (chlorodisopinocampheylborane) (DIP-Chloride (登録商標)) を意味し、「N₂」は窒素ガスを意味し、「MeI」はヨウ化メチルを意味し、「NBS」はN - ブロモコハク酸イミドを意味し、「NIS」はN - ヨードコハク酸イミドを意味し、「DIAD」はアゾジカルボン酸ジイソプロピルを意味し、「DCE」は1, 2 - ジクロロエタンを意味し、「HOBT」はヒドロキシベンゾトリアゾールを意味し、「EDC1」は1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドを意味し、「CDI」は1, 1' - カルボニルジイミダゾールを意味し、「DMS」は硫化ジメチルを意味し、「DIEA」、「DIPEA」または「ヒューニツヒ塩基」はN, N - ジイソプロピルエチルアミンを意味し、「MSC1」は塩化メタンスルホニルを意味し、「AIBN」はアゾビスイソブチロニトリルを意味し、「cataCXium」はジ (1 - アダマンチル) - n - ブチルホスフィンを意味し、「HATU」は2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し、「AgOTf」はトリフルオロメタンスルホン酸銀塩を意味し、「TFAA」はトリフルオロ酢酸を意味し、「SCXカートリッジ」は強カチオン交換カラムカートリッジを意味し、「DMAc」はジメチルアセトアミドを意味する。

【0510】

合成中間体の調製

(R) - メチル2 - (1 - ((2 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) - 4 - フルオロベンゾエート (7) の調製

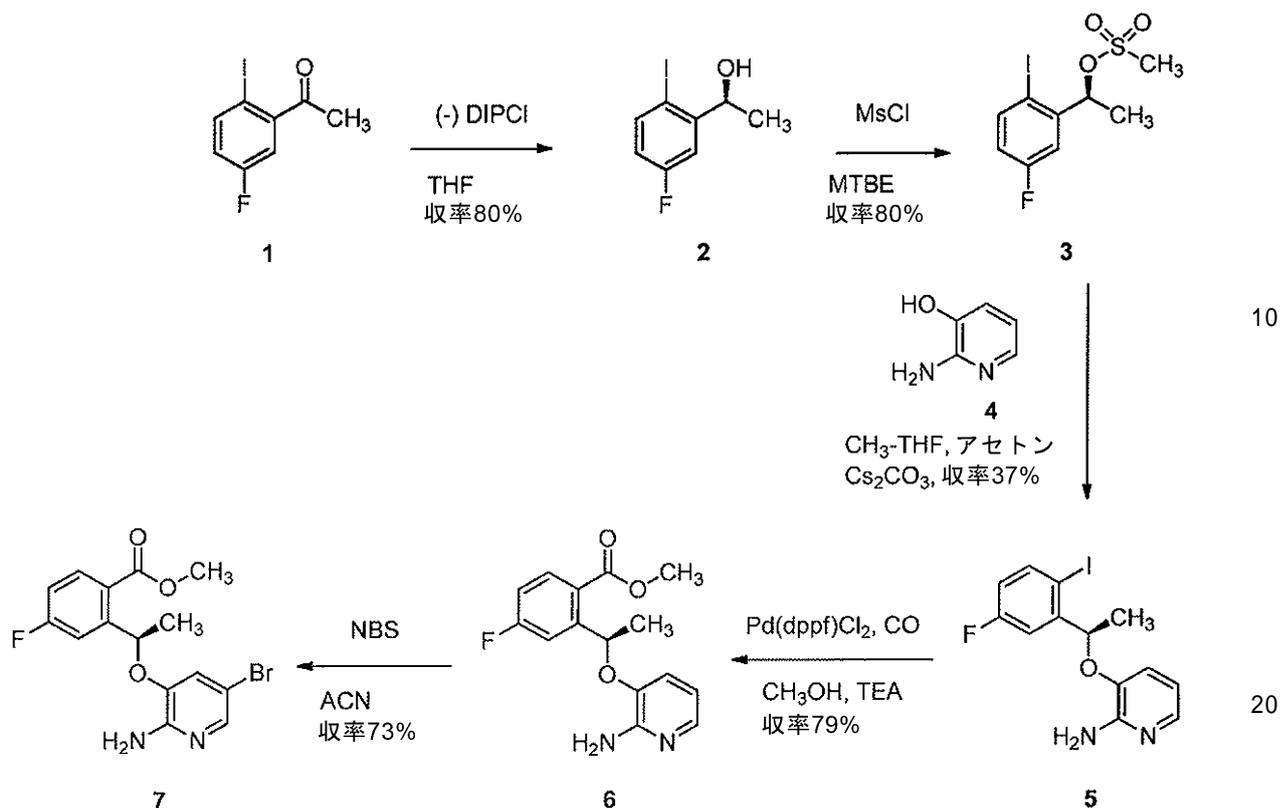
【0511】

10

20

30

【化62】



ステップ1:

THF (100 ml) 中の (-)-DIPCl (5.71 g, 17.8 mmol) の溶液を、-20 ~ -30 °C に冷却した。次いで、THF (100 ml) 中の化合物 1 (3.13 g, 11.9 mmol) の溶液を添加漏斗によって滴下添加した (30 分間添加)。反応物を放置して室温まで加温させた。2 時間後、反応物を -30 °C に冷却し、追加の (-)-DIPCl (3.80 g, 11.9 mmol) を添加した。30 分後、反応物を室温に加温させ、1 時間後、溶媒を真空で除去して、残留物を MTBE (200 ml) に再溶解した。エタノール / THF (15 ml / 30 ml) 中のジエタノールアミン (3.1 g, 29.6 mmol) の溶液を氷浴下で添加漏斗によって反応混合物に添加した。白色沈殿物の形成が観察された。懸濁液を 2 時間加熱還流し、次いで室温に冷却し、濾過して、母液を真空濃縮した。残留物をヘプタン / EtOAc (7 : 3, 200 ml) に懸濁させ、再度濾過した。液体を濃縮した後、固体が観察されなくなるまでこの手順を繰り返した。最終黄色油をカラムクロマトグラフィー (溶出液: シクロヘキサン / EtOAc - 99 : 1 から 96 : 4) によって精製した。得られた無色油をヘプタンからの再結晶によってさらに精製して、アルコール化合物 2 (2.5 g, 収率 80%、純度 99% および 96% ee) を白色結晶として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.73 (dd, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.74 (ddd, 1 H), 4.99 - 5.04 (m, 1 H), 2.01 (d, 1 H), 1.44 (d, 3 H)。LCMS-ES: イオン化せず、純度 99%。キラル GC (カラム CP-Chirasil-DexnCB): 96% ee; 保持時間 (副) 17.7 分 および 保持時間 (主) 19.4 分。

30
40

【0512】

ステップ2:

MTBE (350 mL) 中の化合物 2 (2.2 g, 8.3 mmol) の溶液を氷浴下で冷却し、トリエチルアミン (23 mL, 16.6 mmol)、続いて塩化メシル (9.6 mL, 12.4 mmol) を滴下添加した。次いで、反応物を室温に加温し、3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を EtOAc で洗浄した。母液を真空濃縮して、化合物 3 (3.5

50

g、収率80%)を淡黄色油として得た。この材料をさらに精製することなく以下のステップに持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.78 (dd, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 6.82 (ddd, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 1.64 (d, 3 H). LCMS-ES イオン化せず。

【0513】

ステップ3:

CH₃-THF (600 mL) およびアセトン (300 mL) 中のCS₂CO₃ (65 g、201 mmol) および化合物4 (13.3 g、121 mmol) の懸濁液を室温で30分間攪拌し、次いで40 で加熱した後、CH₃-THF (300 mL) 中の化合物3 (34.4 g、80 mmol) の溶液を添加漏斗によって滴下添加した。得られた混合物を75~80 で24時間攪拌したまま放置した。次いで、反応物をMTBEと共にセライトに通して濾過し、溶媒を真空で除去し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これをシクロヘキサン/EtOAc (9:1から1:1) で溶出して、化合物5 (14.3 g、収率39%、90% ee) を白色固体として得た。次いで、固体をヘプタン/EtOAc から再結晶させて、化合物5 (10.8 g、収率37%、95% ee) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 (dd, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.75 (ddd, 1 H), 6.44 - 6.51 (m, 2 H), 5.34 - 5.39 (m, 1 H), 4.73 (br s, 2 H), 1.61 (d, 3 H). LCMS-ES m/z 359 [M+H]⁺. HPLC (キラルパックIC 4.6 x 250 mm): 95% ee; 保持時間(副) 10.4分; 保持時間(主) 14.7分; 溶出液: 0.2% DEAを加えたヘプタン 80%/IPA 20%, 0.7 mL/分。

【0514】

ステップ4:

化合物5 (20 g、57 mmol) をメタノール (300 mL) に溶解し、トリエチルアミン (15.4 mL、113 mmol) およびPdCl₂(dppf) (4.1 g、5.7 mmol) で順次処理した。この混合物を、100 psiの一酸化炭素雰囲気下、100 で16時間加熱した。LCMSは、出発材料の消費を示した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を蒸発させて褐色油を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをシクロヘキサン中50%から75%酢酸エチルで溶出して、純粋な生成物6を赤レンガ色の固体 (13.0 g、収率79%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.65 (d, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.75 (br s, 2 H), 6.32 (q, 1 H), 6.42 (dd, 1 H), 6.61 (dd, 1 H), 7.00 (ddd, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 8.03 (dd, 1 H). LCMS ES m/z 291 [M+H]⁺.

【0515】

ステップ5:

化合物6 (13.0 g、45 mmol) をアセトニトリル (195 mL) に溶解し、氷水浴中で10 未満に冷却した。確実に内部温度が10 を超えて上昇しないように内部温度をモニターしながら、NBS (7.9 g、45 mmol) を、冷却した反応混合物にアセトニトリル (195 mL) 中溶液として滴下添加した。添加が完了した後、混合物を15分間攪拌した。TLC (1:1 シクロヘキサン/酢酸エチル) は、出発材料の消費を示した。反応混合物を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (400 mL) に再溶解し、2 M NaOH水溶液 (2 x 300 mL) および10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (300 mL) で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させて赤色油 (17.6 g) を得た。粗生成物をシリカゲルで精製し、これをシクロヘキサン中10%から50%酢酸エチルで溶出して、化合物7 (12.0 g、収率73%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.65 (d, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.74 - 4.81 (br s, 2 H), 6.33 (q, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 7.03 (ddd, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H). LCMS ES m/z 369/371 [M+H]⁺. キラルパックAD-H (4.6 x 100 mm、5ミクロン) カラムを、120バールのCO₂中、10% MeOH (0.1% DEA) で溶出し

10

20

30

40

50

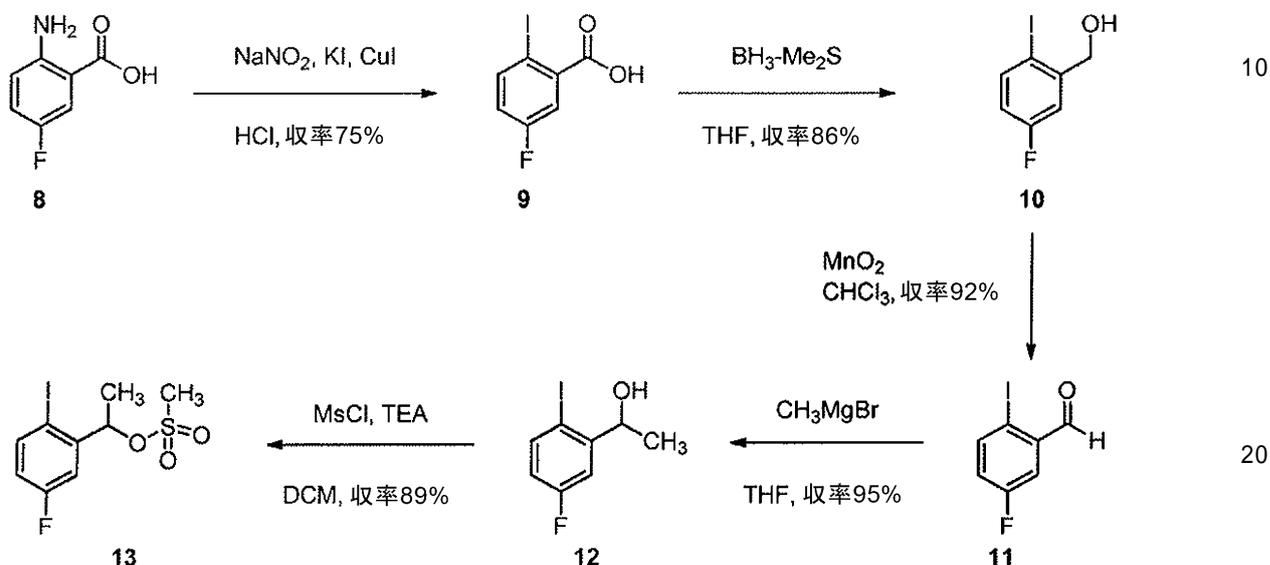
た。5.0 mL / 分の流速により、副異性体保持時間 0.6 分および主異性体保持時間 0.8 分 (99% ee) を得た。旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -92.4$ deg (c=1.5, MeOH)。

【0516】

1 - (5 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル) エチルメタンサルホネート (11) の調製

【0517】

【化63】



ステップ 1 :

2 N HCl 溶液 (350 mL) 中の化合物 8 (25 g, 0.162 mol) の溶液に、H₂O (150 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (11.2 g, 0.16 mol) の溶液を、温度を 0 ~ 5 の間に維持しながら滴下添加した。添加が完了した後、混合物を 0 ~ 5 で 90 分間撹拌した。次いで、混合物を、H₂O (150 mL) 中のヨウ化カリウム (53 g, 0.32 mol) およびヨウ化銅 (I) (15.2 g, 0.081 mol) の溶液に、温度を約 5 に維持しながら滴下添加した。添加が完了した後、混合物を室温で 18 時間撹拌し、その後、TLC (EtOAc) は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、ケーキを乾燥させた。残留物を MTBE (500 mL) で希釈し、20 分間還流させ、濾過した。濾液を濃縮して、化合物 9 を黄色固体 (30 g, 収率 75%) として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.04 - 8.00 (m, 1 H), 7.59 - 7.56 (m, 1 H), 7.08 - 7.03 (m, 1 H)。

30

【0518】

ステップ 2 :

無水 THF (500 mL) 中の化合物 9 (67 g, 0.26 mol) の溶液に、乾燥 THF (150 mL) 中の BH₃ · SMe₂ (50.9 mL, 0.51 mol, 1.0 M) の溶液を N₂ 下 0 で滴下添加した。添加が完了した後、混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次いで 2 時間還流させた。TLC (石油エーテル / EtOAc 1 / 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) でクエンチした。揮発物を真空で除去し、残留物を EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して残留物を得て、これを石油エーテル : EtOAc (50 / 1 から 25 / 1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、化合物 10 を白色固体 (55 g, 収率 86%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.69 - 7.66 (m, 1 H), 7.20 - 7.17 (m, 1 H), 6.72 - 6.67 (m, 1 H), 4.57 (d, 2 H), 1.98 (t, 1 H)。

40

【0519】

ステップ 3 :

CHCl_3 (500 mL) 中の化合物 10 (55 g、221 mmol) の混合物に、 MnO_2 (115 g、1.33 mol) を添加し、混合物を 18 時間還流させた。TLC (石油エーテル : EtOAc = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、化合物 11 を黄色固体 (50 g、収率 97%) として得た。

【0520】

ステップ 4 :

無水 THF (500 mL) 中の化合物 11 (50 g、200 mmol) の溶液に、 CH_3MgBr (200 mL、600 mmol、ジエチルエーテル中 3 M) を N_2 下 -60 で滴下添加した。添加が完了したら、混合物を室温に加温し、さらに 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : EtOAc 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (300 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮して、化合物 12 を黄色固体 (50 g、収率 95%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.69 - 7.64 (m, 1 H), 7.27 - 7.24 (m, 1 H), 6.71 - 6.65 (m, 1 H), 4.96 - 4.94 (m, 1 H), 1.38 (d, 3 H).

【0521】

ステップ 5 :

乾燥 DCM (1 L) 中の化合物 12 (57 g、0.213 mol) および TEA (38.5 mL、0.277 mol) の攪拌溶液に、MsCl (35.7 g、0.213 mol) を、温度を 0 に維持しながら滴下添加した。添加が完了した後、反応混合物をこの温度で 30 分間攪拌し、次いで、混合物を加温させ、室温で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、1 N HCl (200 mL \times 3)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL \times 3) およびブライン (100 mL \times 3) で順次に洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮して、化合物 13 を黄色油 (65 g、収率 89%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.79 (1 H, dd), 7.24 (1 H, dd), 6.82 (1 H, td), 5.88 (1 H, q), 2.92 (3 H, s), 1.64 (3 H, d).

【0522】

メチル 2 - (1 - ((2 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) - 4 - フルオロベンゾエート (16) の調製

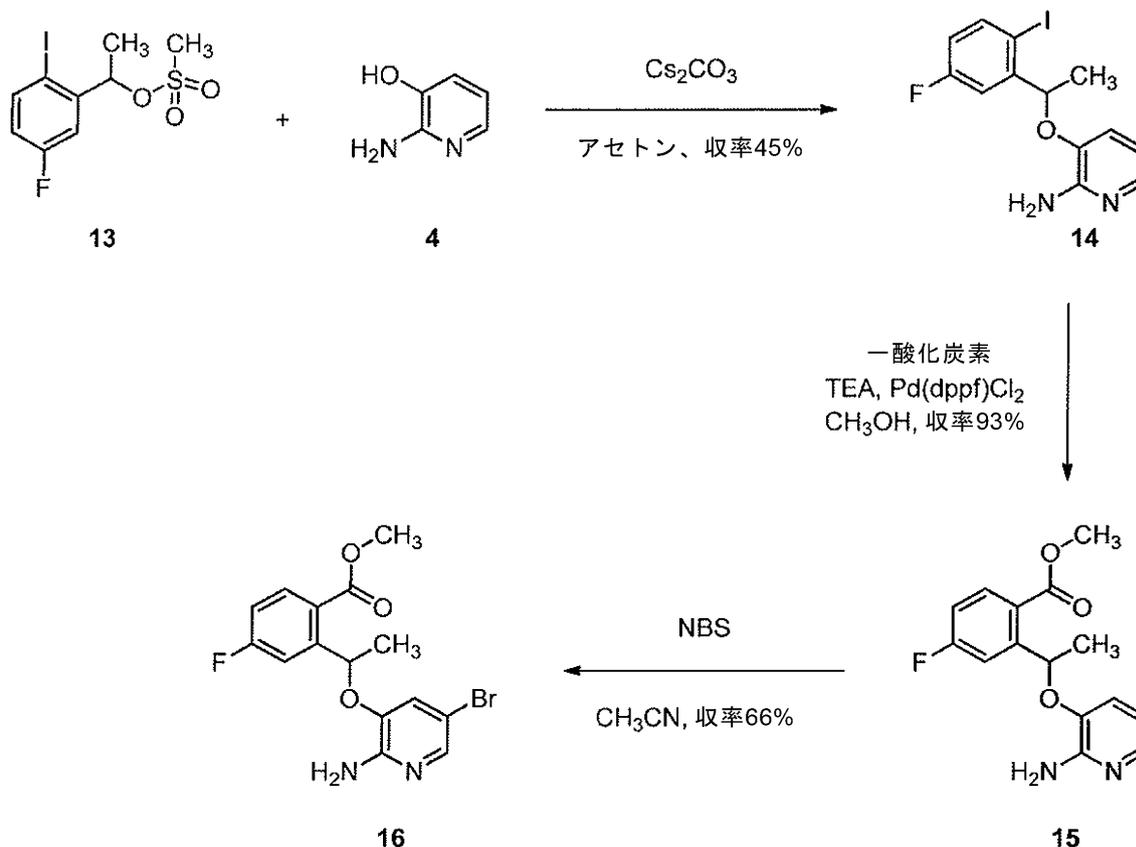
【0523】

10

20

30

【化64】



ステップ1：

アセトン(1L)中の化合物13(57g、0.16mol)および化合物4(18.1g、0.16mol)の攪拌懸濁液に、Cs₂CO₃(70g、0.21mol)を室温で少しずつ添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで45℃で18時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=3:1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して残留物を生成し、これを石油エーテル/EtOAc(10:1から3:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物14を褐色固体(47g、収率65%)として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.71 - 6.68

(m, 1H), 6.44 - 6.37 (m, 2H), 5.32 - 5.27 (m, 1H), 4.68 (br s, 2H), 1.54 (d, 3H).

【0524】

ステップ2：

化合物6についてのステップ4に記載の手順を用いて、化合物15(35.5g、収率93%)を調製した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 7.77 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 6.75 (1H, td), 6.51 - 6.44 (2H, m), 5.36 (1H, q), 4.75 (2H, br s), 1.61 (3H, d).

【0525】

ステップ3：

化合物7についてのステップ5に記載の手順を用いて、化合物16(29g、収率66%)を調製した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 8.06 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.03 (1H, td), 6.75

(1H, d), 6.33 (1H, q), 4.76 (2H, br s), 3.96 (3H, s), 1.65 (3H, d).

LCMS m/z 181 (エーテル結合の開裂によるスチレンフラグメント).

【0526】

10

20

30

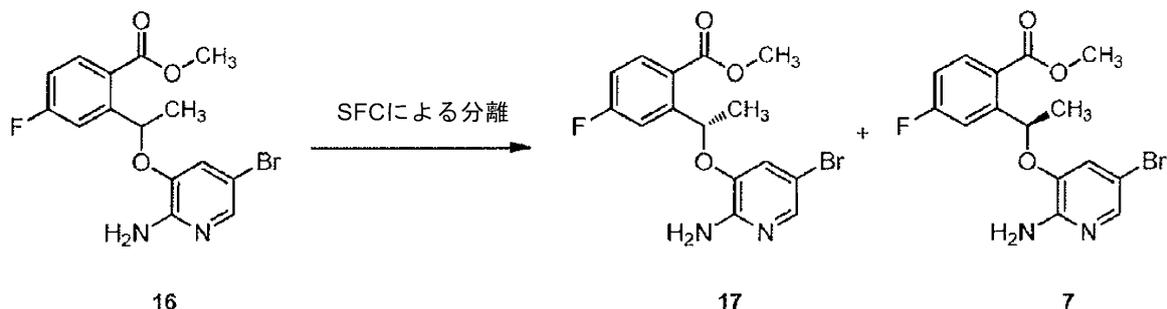
40

50

(S)-メチル2-(1-((2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロベンゾエート(17)および(R)-メチル2-(1-((2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロベンゾエート(7)の調製

【0527】

【化65】



10

化合物16(2.4g)をSFCによって分割して、化合物17(ピーク1)(10.6g、収率88%)および化合物7(ピーク2)(10.2g、収率85%)を黄色固体として得た。キラルパックAD-H(250×4.6mm I.D.、粒径5ミクロン)カラムを、CO₂中2.3mL/分の流速で、5%から40%エタノール(0.05%DEA)で溶出して、4.1分のピーク1保持時間および5.8分のピーク2保持時間を得た

20

化合物17(ピーク1): 99%ee. ¹H

NMR(400MHz, CDCl₃) 7.99(dd, 1H), 7.60

(d, 1H), 7.18(t, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 6.68(d, 1H), 6.28-6.24(dd, 1H), 4.69(s, 2H), 3.89(s, 3H), 1.58(d, 3H). LCMS m/z 369/371 [M+H]⁺.

[α]_D = +108.0 deg (c=0.5, MeOH).

化合物7(ピーク2): 100%ee. ¹H

NMR(400MHz, CDCl₃) 7.99(dd, 1H), 7.60

(d, 1H), 7.18(t, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.68(d, 1H), 6.24(dd, 1H), 4.69(s, 2H), 3.89(s, 3H), 1.58(d, 3H). LCMS m/z 369/371 [M+H]⁺.

30

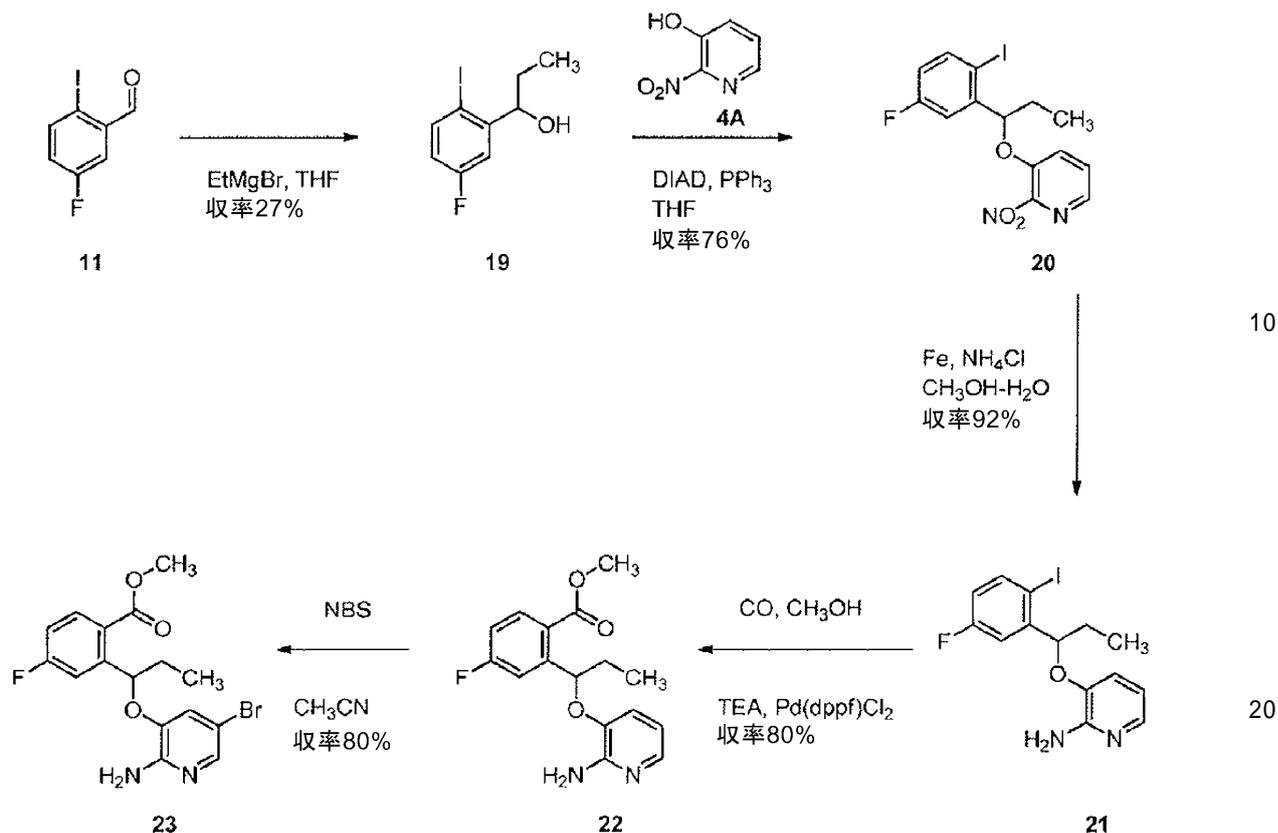
[α]_D = -100.0 deg (c=0.5, MeOH).

【0528】

メチル2-(1-((2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロベンゾエート(23)の調製

【0529】

【化66】



ステップ1:

乾燥THF(400mL)中の化合物11(40g、0.16mol)の溶液に、EtMgBr(320mL、THF中1M)を0で滴下添加した。添加後、得られた混合物をこの温度で2時間撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=10:1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を0の飽和NH₄Cl(200mL)でクエンチし、混合物をEtOAc(300mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(500mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をBiotage(石油エーテル/EtOAc 20:1から10:1)によって精製して、化合物19を薄黄色油(12g、収率27%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.67 - 7.64 (m, 1 H), 7.20 - 7.17 (m, 1 H), 6.66 (t, 1 H), 4.72 - 4.70 (m, 1 H), 2.20 (s, 1 H), 1.77 - 1.69 (m, 1 H), 1.61 - 1.52 (m, 1 H), 0.98 (t, 3 H).

【0530】

ステップ2:

無水THF(200mL)中の化合物19(11g、0.039mol)、化合物4A(5.5g、0.039mol)およびPPh₃(14g、0.055mol)の撹拌溶液に、DIAD(11g、0.055mol)を0で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で16時間撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc 10:1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 10:1から3:1)によって精製して、化合物20(12g、収率76%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.11 (d, 1 H), 7.83 - 7.81 (m, 1 H), 7.47 - 7.42 (m, 1 H), 7.22 - 7.19 (m, 1 H), 7.09 - 7.07 (m, 1 H), 6.85 - 6.82 (m, 1 H), 5.36 - 5.32 (m, 1 H), 1.88 - 1.85 (m, 1 H), 1.09 (t, 3 H).

【0531】

ステップ3:

メタノール(100mL)および飽和NH₄Cl水溶液(100mL)中の化合物20

10

20

30

40

50

(12 g、0.029 mol) および Fe (10 g、0.18 mol) の懸濁液を、80 で2時間攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して水溶液を得、これをEtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、化合物21を淡褐色固体 (10 g、収率92%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.96 - 7.93 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.59 - 6.57 (m, 1 H), 6.41 - 6.40 (m, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 5.24 (t, 1 H), 1.96 - 1.85 (m, 2 H), 1.08 (t, 3 H).

【0532】

ステップ4:

メタノール (250 mL) 中の化合物21 (10 g、0.027 mol)、Pd (dppf)Cl₂ (2.6 g、0.0027 mol) およびTEA (10 mL、0.08 mol) の混合物を、CO (2 MPa) 下100 で16時間密閉した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 5:1から2:1) によって精製して、化合物22を淡黄色固体 (6.5 g、収率80%) として得た。

【0533】

ステップ5:

CH₃CN (50 mL) 中の化合物22 (6.5 g、0.02 mol) の攪拌溶液に、CH₃CN (40 mL) 中のNBS (3.8 g、0.02 mol) の溶液を0 で30分間滴下添加した。添加後、反応混合物をこの温度で30分間攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 1:1) は、反応が完了したことを示した。混合物をEtOAc (200 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc (10:1から3:1) で溶出して、化合物23を淡黄色固体 (5.8 g、収率76%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 - 7.98 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.96 - 6.94 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.09 - 6.06 (m, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.88 - 1.82 (m, 2 H), 1.02 - 0.96 (m, 3 H). LCMS m/z 383/385 [M+H]⁺.

【0534】

メチル2 - (((2 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 3 - イル) オキシ) (シクロプロピル) メチル) - 4 - フルオロベンゾエート (28) の調製

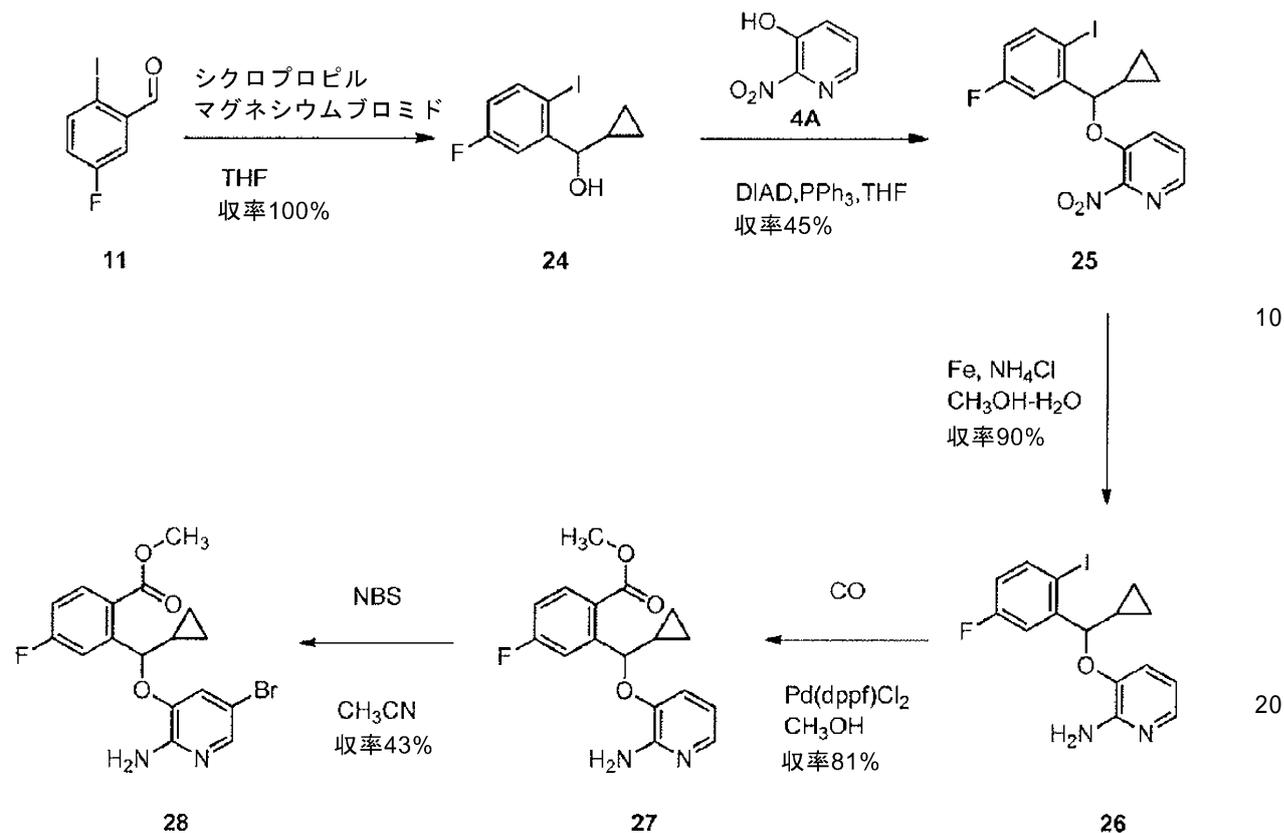
【0535】

10

20

30

【化67】



ステップ 1 :

化合物 23 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 24 を薄黄色油 (2.9 g、収率 100%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.68 (dt, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 6.68 (dt, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.10 - 4.00 (m, 1 H), 1.97 (s, 1 H), 1.20 - 1.11 (m, 1 H), 0.56 - 0.36 (m, 4 H).

【0536】

ステップ 2 :

化合物 23 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 25 を黄色固体 (1.8 g、収率 44%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (d, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.32 - 7.29 (m, 1 H), 7.16 - 7.07 (m, 2 H), 6.76 - 6.68 (m, 1 H), 5.22 (d, 1 H), 1.38 - 1.19 (m, 1 H), 0.71 - 0.56 (m, 4 H).

【0537】

ステップ 3 :

化合物 23 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 26 を淡褐色固体 (1.5 g、収率 90%) として調製した。

【0538】

ステップ 4 :

化合物 23 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 27 を黄色固体 (1.0 g、収率 81%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (q, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 7.03 - 6.99 (m, 1 H), 6.74 - 6.72 (m, 1 H), 6.44 - 6.40 (m, 1 H), 6.04 (d, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 1.35 - 1.28 (m, 1 H), 0.62 - 0.52 (m, 4 H).

【0539】

ステップ 5 :

化合物 23 についてのステップ 5 に記載の手順を用いて、化合物 28 を淡黄色固体 (5.3 g、収率 43%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 - 7.98 (m, 1

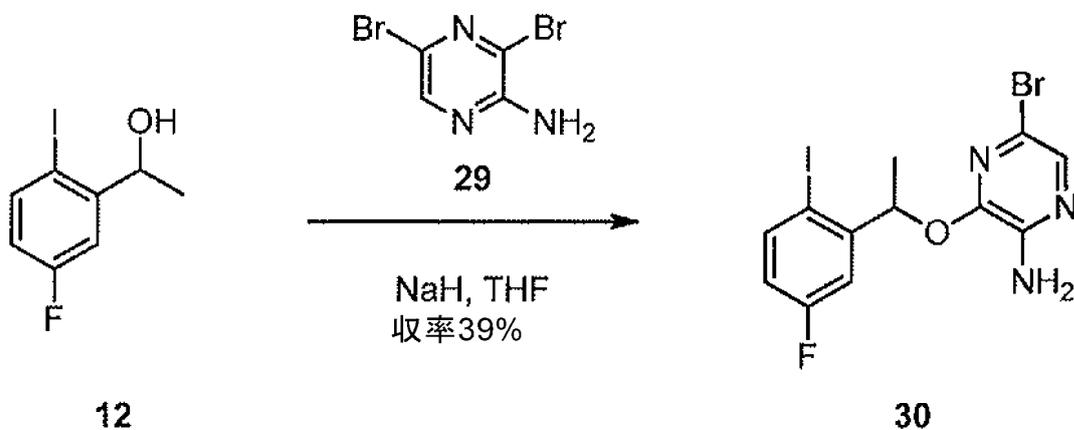
H), 7.49 - 7.45 (m, 2 H), 7.16 - 7.11 (m, 1 H),
6.99 (d, 1 H), 5.90 (q, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 1.42 - 1.41 (m, 1 H), 0.69 - 0.68
(m, 1 H), 0.56 - 0.49 (m, 3 H). LCMS m/z 395/397 [M+H]⁺.

【0540】

5 - ブロモ - 3 - (1 - (5 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル) エトキシ) ピラジン - 2
- アミン (30) の調製

【0541】

【化68】



10

20

無水THF (350 mL) 中の化合物 12 (17.8 g、67.9 mmol) の溶液に、NaH (2.7 g、67.9 mmol、油中60%) を窒素下0 で添加した。混合物をさらに30分間攪拌した。無水THF (150 mL) 中の化合物 29 (17.1 g、67.9 mmol) の溶液を、上記混合物に0 で添加し、混合物を18時間還流させた。LCMSは、出発アルコールの90%が消費されたことを示した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をH₂O (100 mL) およびEtOAc (100 mL) の混合物で希釈した。混合物を濾過し、有機層を除去し、水層をEtOAc (100 mL × 3) でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残留物を得、これを、石油エーテル : EtOAc (30 / 1 から 20 / 1) で溶出するシリカゲルカラムによって精製して、化合物 30 を黄色固体 (11.5 g、収率 39%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.69 - 7.73 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 6.10 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.81 (br s, 2 H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LCMS m/z 438/440 [M+H]⁺.

30

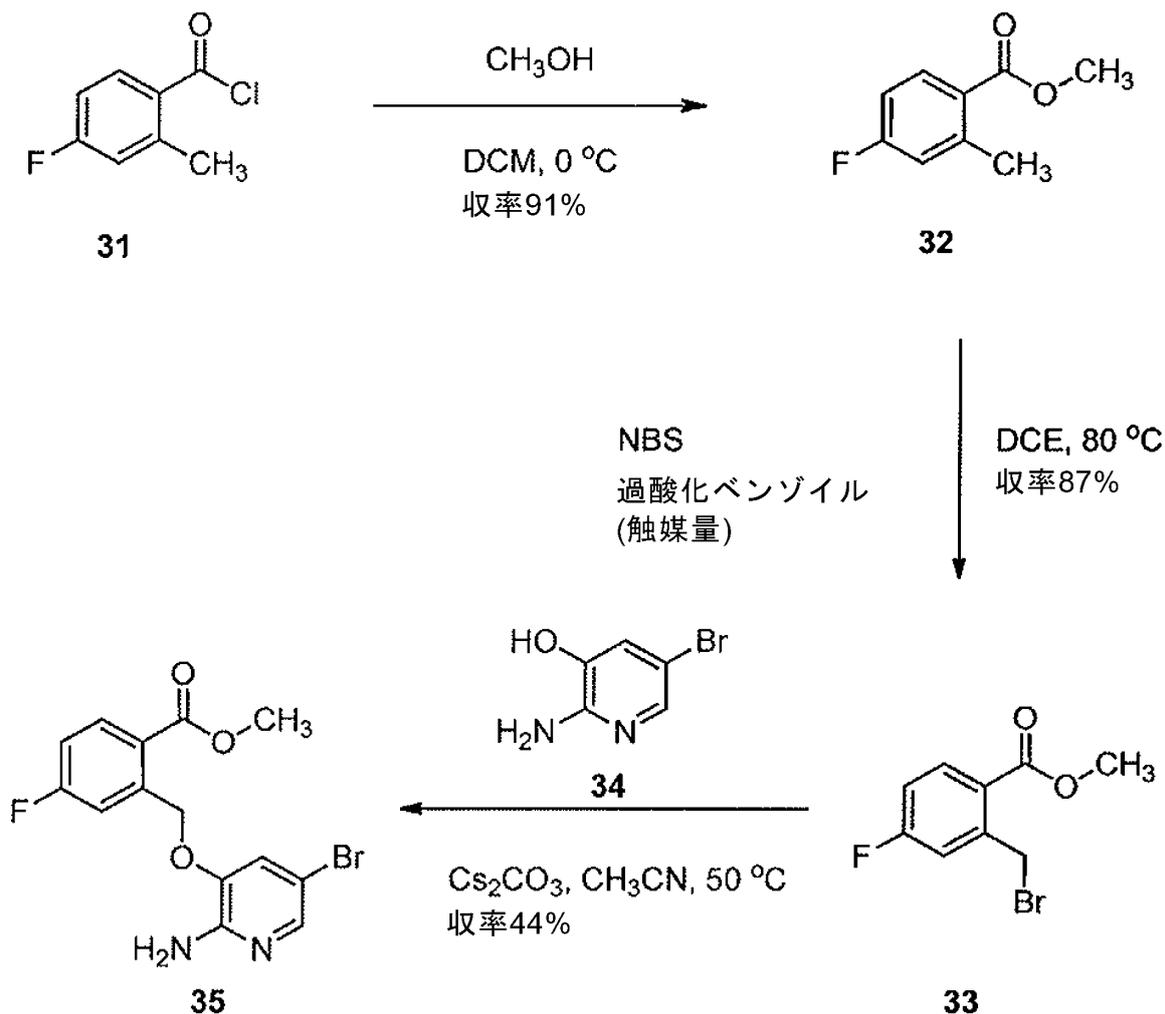
【0542】

メチル 2 - ((2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 3 - イル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロベンゾエート (35) の調製

【0543】

40

【化69】



ステップ1：

DCM (300 mL) 中の化合物 31 (24.3 g、141 mmol) の氷冷溶液に、メタノール (100 mL) を 20 分間かけて滴下添加した。次いで、反応混合物を室温に加温させ、室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を真空濃縮し、残留物を DCM (200 mL) に溶解し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) で洗浄した。次いで、有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、化合物 32 を無色油 (19.5 g、収率 91%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.95 (1 H, m), 6.95 - 6.85 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 2.60 (3 H, s). LCMS ES イオン化せず。

【0544】

ステップ2：

DCE (100 mL) 中の化合物 32 (6.3 g、41.4 mmol) の溶液に、NBS (8.1 g、46 mmol)、続いて触媒量の過酸化ベンゾイル (200 mg、0.82 mmol) を添加した。次いで、反応物を 80 °C で 8 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、沈殿した固体を濾過によって除去し、MTBE で洗浄した。濾液を真空濃縮し、残留物を 2 N NaOH (150 mL) と MTBE (150 mL) とに分配した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 33 (8.9 g、収率 87%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.05 (1 H, m), 7.20 (1 H, m), 7.10 (1 H, m), 4.90 (2 H, s), 3.95 (3 H, s).

【0545】

ステップ 3 :

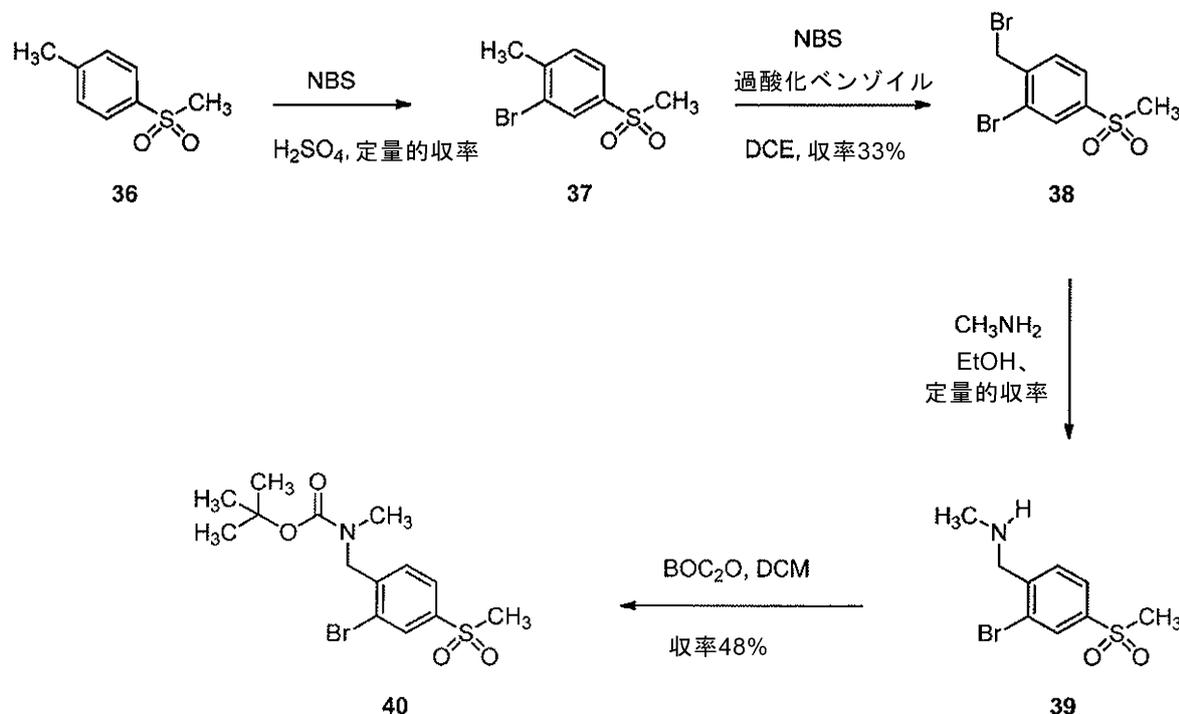
室温のアセトニトリル (150 mL) 中の化合物 33 (15.0 g、61 mmol) に、化合物 34 (10.9 g、58 mmol)、続いて炭酸セシウム (23 g、69 mmol) を添加した。次いで、混合物を 50 で 5 時間加熱した後、室温に冷却した。次いで、混合物を真空濃縮してアセトニトリルの約 80% を除去した後、残留物を水 (400 mL) と酢酸エチル (400 mL) とに分配した。2 層を分離し、水層を酢酸エチル (400 mL) で再抽出した。次いで、合わせた有機物を真空濃縮して、暗褐色固体を得た。(なお、水層は依然として非常に濃い暗色であり、不溶性固体を含有していた。有機溶媒に対する生成物の溶解性の不足により収率が損なわれた可能性が高い。) 次いで、固体残留物を MTBE (300 mL) 中で 20 分間スラリー化し、化合物 35 を暗灰色固体 (11.5 g、収率 52% として収集した。次いで、この生成物を、酢酸エチルおよびシクロヘキサン (33% EtOAc から非希釈 EtOAc) で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、化合物 35 (9.5 g、収率 44%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.35 (1 H, m), 7.10 (1 H, m), 7.05 (1 H, s), 5.50 (2 H, s), 4.75 (1 H, br s), 3.90 (3 H, s). LCMS ES m/z 355/357 [M+H]⁺.

【0546】

tert-ブチル 2-ブロモ-4-(メチルスルホニル)ベンジル(メチル)カルバメート (40) の調製

【0547】

【化70】



ステップ 1 :

NBS (12.0 g、68 mmol) および化合物 36 (10.0 g、58 mmol) の攪拌混合物に、濃硫酸 (50 mL) を添加した。溶液は、最初は緑色に変化し、その後は淡黄色のままであった。溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を氷 (400 mL) 上に慎重に注ぎ、次いで酢酸エチル (500 mL) で抽出した。有機層を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 × 300 mL) で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、化合物 37 を白色固体 (14.7 g、定量的収率) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.48 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.10

(d, 1 H).

【0548】

ステップ2:

化合物37 (10.0 g, 40 mmol) を1, 2-ジクロロエタン (250 mL) に溶解し、続いてNBS (7.1 g, 40 mmol) および過酸化ベンゾイル (970 mg, 4.0 mmol) を少量ずつ添加した。85 °C で2時間攪拌した後、TLC (8:2 シクロヘキサン/酢酸エチル) は、出発材料がほぼ消費され、二臭素化した材料の副次スポットが出現していることを示した。混合物を冷却させ、ジクロロメタンで500 mLに希釈し、水 (2 × 250 mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させて黄色油を得た。この粘性油を氷浴中で冷却し、固体を得た。ジエチルエーテルによる固体の粉碎によって、化合物38 (4.4 g, 収率33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.05 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 8.15 (d, 1 H). LCMS ES 化合物11の非イオン化が明らか。

10

【0549】

ステップ3:

化合物38 (4.3 g, 13 mmol) をメチルアミン溶液 (エタノール中33%溶液、100 mL) に溶解し、室温で16時間攪拌した。TLC (酢酸エチル) およびLCMSは、出発材料の消費、および生成物についての主要ピークを示した。混合物を蒸発させて、化合物39を白色固体 (3.7 g, 定量的収率) として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 2.49 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 8.16 (d, 1 H). LCMS m/z 278/280 [M+H]⁺.

20

【0550】

ステップ4:

化合物39 (3.7 g, 13 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、混合物を0 °C に冷却した。ジクロロメタン (35 mL) 中の二炭酸ジ-tert-ブチル (3.5 g, 16 mmol) の溶液を滴下添加した。氷浴を除去し、混合物を室温で18時間攪拌した。LCMSおよびTLC (1:1 シクロヘキサン/酢酸エチル) が化合物12の消費を示したので、反応物をジクロロメタンで150 mLに希釈し、水 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて淡黄色油を得た。粗生成物をシリカゲルで精製し、これをシクロヘキサン中10%から20%酢酸エチルの勾配で溶出して、化合物40 (2.4 g, 収率48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 1.36 - 1.52 (br, 9 H, t-Bu回転異性体), 2.95 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 4.58 (s, 2 H), 7.40 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H). LCMS ES m/z 378/380 [M+H]⁺.

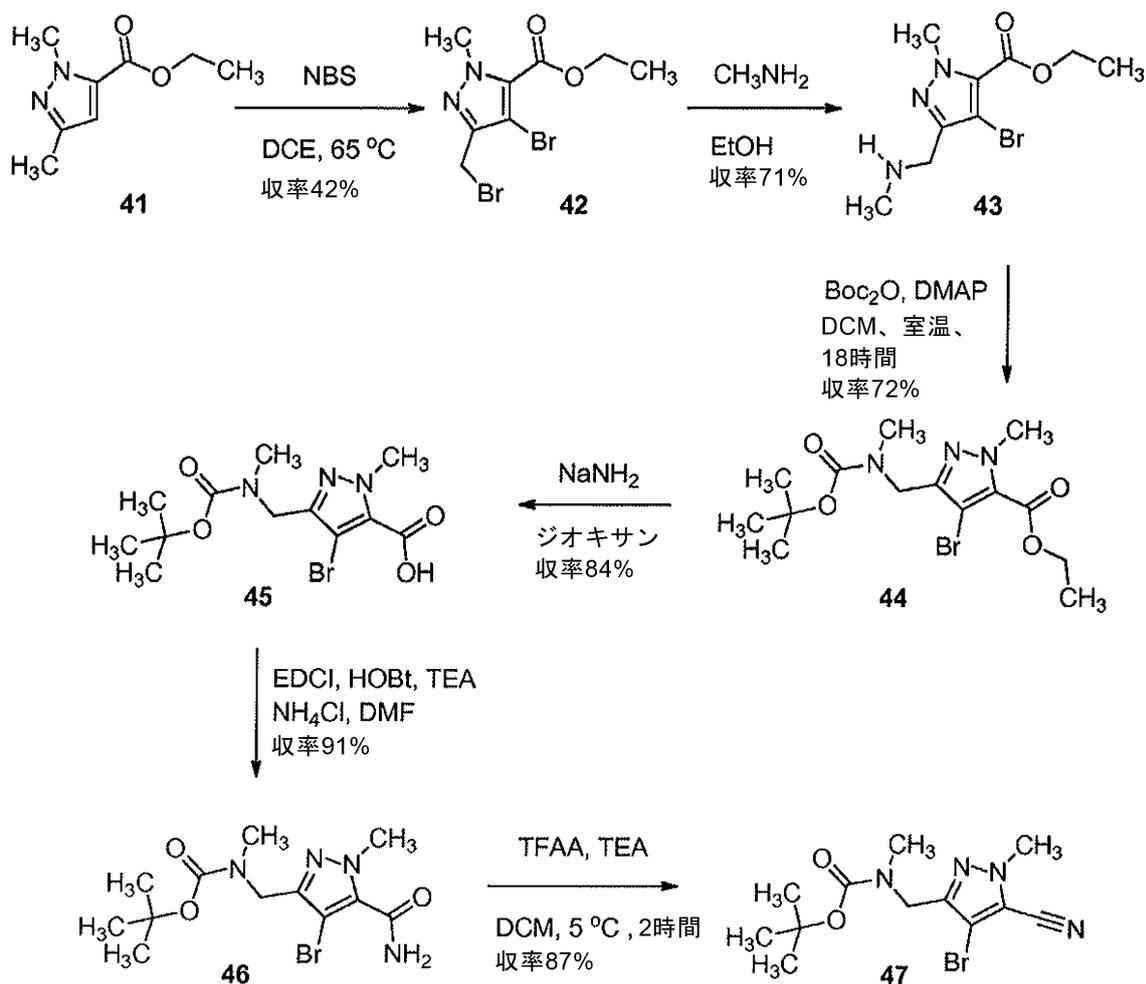
30

【0551】

tert-ブチル ((4-プロモ-5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル) - (メチル)カルバメート (47) の調製

【0552】

【化71】



ステップ 1 :

化合物 40 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 42 (4.1 g、収率 42%) を調製した。TLC (EtOAc/シクロヘキサン; 1:10; KMnO_4):

Rf 約 0.3. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.47 (s, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H).

LCMS ES m/z 324/326/328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0553】

ステップ 2 :

化合物 40 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 43 (1.8 g、収率 71%) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.39 (q, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 4.05 (s, 2 H), 2.62 (d, 3 H), 1.41

(t, 3 H). LCMS ES m/z 276/278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0554】

ステップ 3 :

化合物 40 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 44 (1.8 g、収率 72%) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.48 - 4.44 (m, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 2.82 - 2.79 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.41 (t, 3 H). LCMS ES m/z 376/378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ および 276/278 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$.

【0555】

ステップ 4 :

化合物 44 (4 g、11 mmol) をジオキサン (43 mL) に溶解した。ナトリウム

10

20

30

40

50

アミド (1 g、27 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 100 で 24 時間撹拌した。この時間の後、溶媒を減圧下で除去して白色固体を得た。材料を EtOAc (100 mL) に懸濁させ、5% クエン酸溶液 (100 mL) で洗浄した。有機相を分離し、水 (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去して、化合物 45 を黄色ガム状物 (3.1 g、収率 84%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.27 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H).

LCMS ES m/z 348/350 [M+H]⁺ および 248/250

[M-BOC]⁺.

【0556】

ステップ 5 :

化合物 45 (3 g、8.6 mmol) を DMF (43 mL、0.2 M) に溶解した。HOBt (1.2 g、8.6 mmol)、続いて塩化アンモニウム (0.9 g、17.2 mmol) を添加した。次いで、EDCI (2.5 g、13 mmol)、続いて TEA (2.4 mL、17 mmol) を添加した。反応混合物を室温で撹拌した。18 時間後、溶媒を減圧下で除去して黄色油 (8.0 g) を得た。残留物を EtOAc (75 mL) に溶解した。有機相を、NaHCO₃ (飽和溶液、70 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空で除去して、化合物 46 を暗黄色油 (2.7 g、収率 91%) として得た。この材料をさらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.74 (br s, 1 H), 5.95 (br s, 1 H), 4.49 (br s, 2 H), 4.16 (s, 3

H), 2.81 (br s, 3 H), 1.47 (s, 9 H). LCMS ES m/z 347/349 [M+H]⁺ および 247/249 [M-BOC]⁺.

【0557】

ステップ 6 :

化合物 46 (2.7 g、7.9 mmol) を DCM (80 mL、0.1 M) に溶解した。次いで、TEA (3.3 mL、23.8 mmol) を添加し、反応混合物を -5 まで冷却した。DCM (15 mL) 中無水トリフルオロ酢酸 (2.2 mL、15.8 mmol) を 30 分間かけて滴下添加した。添加後、反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。この時間の後、溶媒を減圧下で除去して暗黄色油を得た。残留物を DCM (100 mL) に希釈し、5% クエン酸、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去して、暗黄色油 (2.6 g) を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィーによって精製して、化合物 47 を黄色油 (2.3 g、収率 87%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.46 (br s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.83 (br s, 3 H), 1.47 (s, 9

H). LCMS ES m/z 331/329 [M+H]⁺ および 229/231

[M-BOC]⁺ がベースイオン。

【0558】

tert-ブチル ((4-プロモ-5-メトキシイソチアゾール-3-イル)メチル)(メチル)カルバメート (52) の調製

【0559】

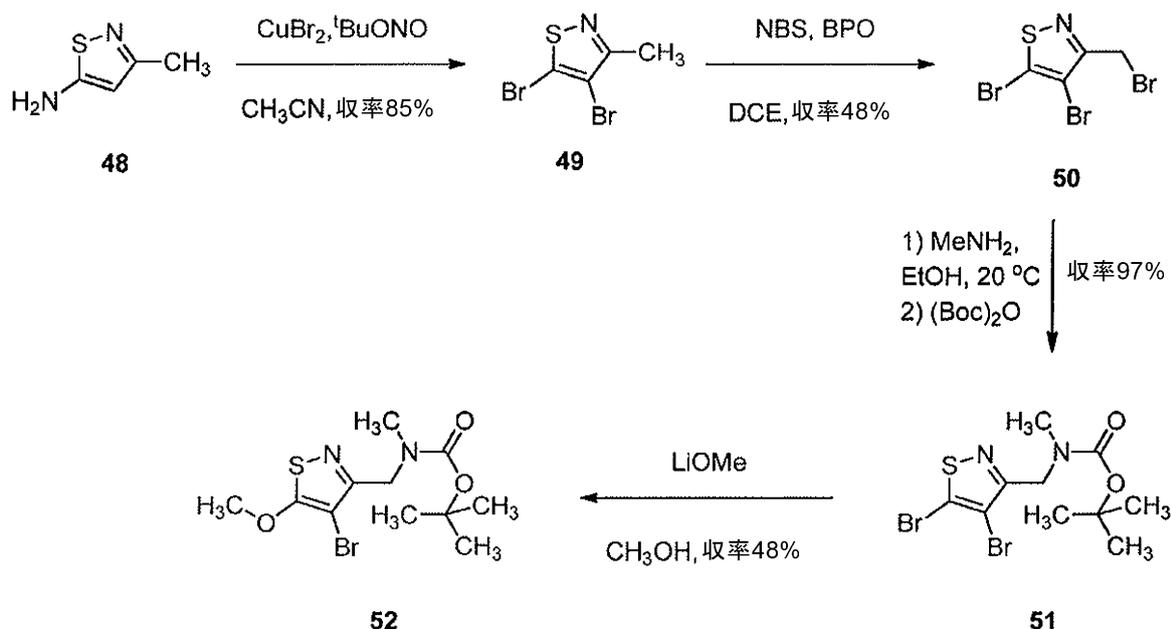
10

20

30

40

【化72】



ステップ1：

亜硝酸tert-ブチル(47.4g、0.46mol)を、CuBr₂(103g、0.46mol)およびCH₃CN(900mL)の攪拌混合物に0で2分間かけてゆっくり添加した。5分間攪拌した後、化合物48(35g、0.23mol)のHCl塩を20分間かけて固体として分割添加した。添加中に10のわずかな発熱が認められたが、化合物48の添加完了と同時に急速におさまった。化合物48の添加完了後、反応物を20分間かけてゆっくり室温に加温しながら攪拌した。HCl(水溶液、1M、2.5L)を攪拌しながらゆっくり添加した(若干発泡し、NO₂ガスが放出された)。混合物をジエチルエーテル(2×800mL)中に抽出した。合わせた有機物を、HCl(水溶液、1M、2×1L)、次いでブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、化合物49を黄色/橙色固体(45g、収率76%)として得た。TLC: R_f = 0.75 (ヘプタン中10% EtOAc)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.46 (s, 3 H)。LCMS ES イオン化が検出されず。

【0560】

ステップ2：

DCE(400mL)中の化合物49(45g、175mmol)、NBS(47g、265mmol)および過酸化ジベンゾイル(H₂O中70%、9.7g、40mmol)の混合物を、12時間攪拌還流した。TLC(ヘプタン中10%DCM)は、約50%出発材料(R_f = 0.50)および50%生成物(R_f = 0.55)を示した。追加分量のNBS(10g、56mmol)を添加し、反応物を6時間攪拌還流した。冷却後、混合物を濾過してコハク酸イミドを除去し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン中5%EtOAcで溶出して、出発材料49と生成物50とジプロモメチル副生物とからなり、それぞれの比がおおよそ1:2.7:1である50gの分離不能な混合物を得た。化合物50は収率48%で得られた。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6.77 (s, 1 H, ジプロモメチル副生物に対応); 4.59 (s, 2 H, 化合物31に対応); 2.55 (s, 3 H, 出発材料30に対応)。LCMS ES イオン化せず。

【0561】

ステップ3：

THF(20mL)中のステップ2から得られた混合物(50g、純粋な化合物31を

10

20

30

40

50

2.8 g、8.3 mmol 含有すると算出された)の溶液を、追加の EtOH (200 mL) で希釈した CH₃NH₂ (EtOH 中 33%、200 mL、2.1 mol) の溶液に、0 で 10 分間かけてゆっくり添加した。添加完了後、反応物を 0 で 25 分間攪拌した。次いで、反応物を約 300 mL の体積まで真空濃縮した。エタノール (150 mL) を添加し、混合物を約 300 mL の体積まで再度濃縮した。次いで、得られた溶液を 0 に冷却し、(BOC)₂O (33 g、150 mmol) を 5 分間かけて分割添加した (CO₂ 発生)。添加完了後、混合物を 20 で終夜攪拌させておいた。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン中 10% EtOAc で溶出して、化合物 51 をクリーム色固体 (32 g、収率 97%) として得た。TLC (R_f = 0.30, ヘプタン中 10% EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.50 - 4.60 (m, 2 H), 2.90 - 2.99 (m, 3 H), 1.35 - 1.55 (m, 9 H). LCMS ES m/z 287 ES [M-Boc]⁺.

10

【0562】

ステップ 4:

リチウム (40 mg、5.7 mmol) をメタノール (6 mL) に、還流冷却器を取り付けた反応フラスコ中で攪拌しながら、慎重に添加した。リチウムが溶解した後、メタノール (2 mL) に溶解した化合物 51 (350 mg、0.91 mmol) を一度に添加し、得られた溶液を 60 で 20 時間攪拌した。TLC (ヘプタン中 10% EtOAc) は、新たな主要スポット (R_f = 0.20) と共に、約 20% 化合物 51 (R_f = 0.30) および痕跡量の他の 2 つの生成物 (R_f = 0.25 およびベースライン) を示した。冷却後、反応物 (懸濁液を含む) を水 (30 mL) に添加し、混合物を EtOAc (20 mL) 中に抽出した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン中 10% EtOAc で溶出して、化合物 52 を淡黄色油 (150 mg、収率 48%) として得た。TLC: R_f = 0.20 (ヘプタン中 10% EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.40 - 4.55 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.85 - 2.95 (m, 3 H), 1.40 - 1.50 (m, 9 H). LCMS ES m/z 237/239 [M - Boc]⁺.

20

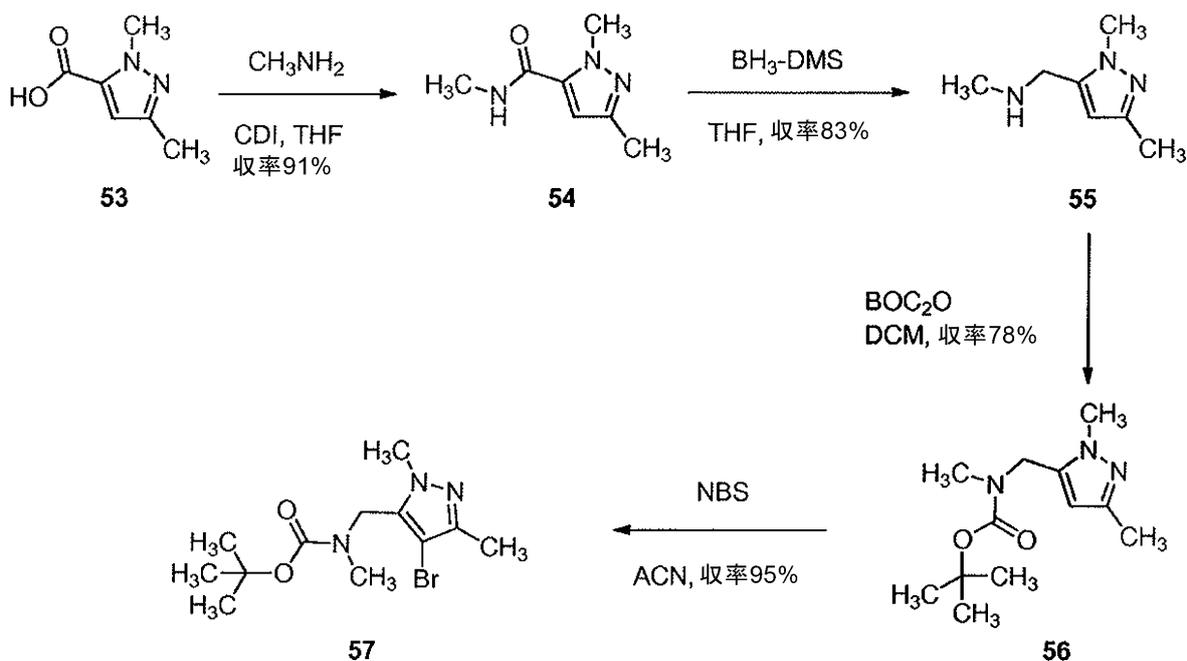
【0563】

tert-ブチル ((4-プロモ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)カルバメート (57) の調製

30

【0564】

【化73】



ステップ1：

CDI (2.8 g、17 mmol) を、THF (25 mL) 中の化合物 53 (2.0 g、14 mmol) の懸濁液に 20 で添加した。次いで、混合物を 30 分間攪拌しながら 50 に加温した (ガス発生)。次いで、混合物を -10 に冷却し、MeNH₂ (THF 中 2 M、20 mL、40.0 mmol) を一度に添加した。氷浴を除去し、反応物を室温で 60 分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを 100% EtOAc で溶出して、化合物 54 (2.0 g、収率 91%) を透明油として得た。TLC: R_f = 0.60 (100% EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.23 (s, 3 H), 2.93 (d, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 6.00 (br s, 1 H), 6.12 (s, 1 H). LCMS ES m/z 154 [M+H]⁺.

【0565】

ステップ2：

BH₃ · DMS (8.0 g、105 mmol) を、-5 の THF 中の化合物 54 (2.0 g、13.0 mmol) の溶液にゆっくり添加した。添加完了後、混合物を 50 で 3 時間攪拌した後、冷却し、室温で終夜攪拌した。次いで、反応物を 0 に冷却し、6 M HCl (30 mL) をゆっくり添加した (発泡が生じた)。添加完了後、混合物を 70 で 30 分間攪拌した後、0 に冷却し、NaOH (30% 水溶液) で pH 13 (pH 試験紙) に塩基性化した。混合物を減圧下で濃縮して THF を除去し、次いで、DCM (5 × 40 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて化合物 55 (1.5 g、収率 83%) を得た。TLC: R_f = 0.20 (98% EtOAc および MeOH 中 2% 7 M NH₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

2.20 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 5.91 (s, 1 H).

【0566】

ステップ3：

DCM (30 mL) 中の化合物 55 (1.5 g、10.7 mmol) の溶液に、(BOC)₂O (3.27 g、15 mmol) を添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをシクロヘキサン中 30 ~ 50% EtOAc で溶出して、化合物 56 (2.0 g、収率 78%) を無色油として得た。TLC: R_f = 0.50 (1:1 EtOAc/シクロヘキサン). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.48 (s, 9 H), 2.20

(s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 5.94 (s, 1 H).

【0567】

ステップ4:

化合物56 (2.1 g, 8.8 mmol) をアセトニトリル (31 mL) に溶解し、重炭酸ナトリウム (0.88 g, 10 mmol) を添加し、混合物を0 に冷却した。NBS (1.6 g, 9.2 mmol) を添加し、反応混合物を約5 で1時間攪拌した。LCMSは、化合物56の消費を示した。反応混合物を室温に加温し、濾過し、真空下で濃縮して、黄色油を得た。MTBEを添加し、白色固体が観察されて、これを濾過した。母液を濃縮し、MTBEを再度添加した。形成された白色固体を濾過し、母液を、希釈したチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、次いでブラインで洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、化合物57を白色固体 (2.7 g, 収率95%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.50 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.45

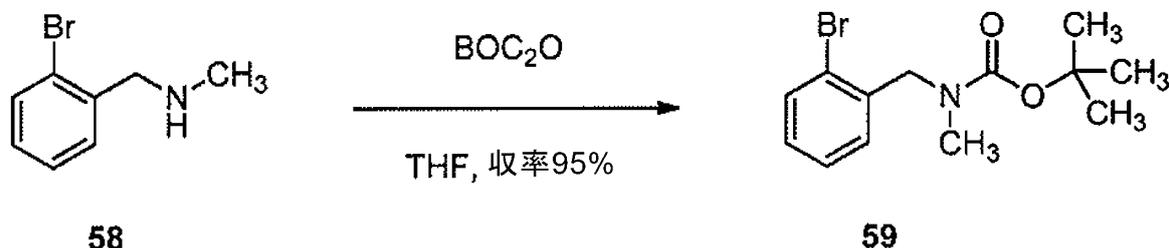
(s, 9 H). LCMS ES m/z 318/320 [M+H]⁺.

【0568】

tert-ブチル2-ブロモベンジル(メチル)カルバメート(59)の調製

【0569】

【化74】



THF (40 mL) 中の化合物58 (2.0 g, 10.0 mmol) およびBoc₂O (2.29 g, 10.5 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌した。次いで、混合物を真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン中10% EtOAcで溶出して、化合物59を無色油 (2.8 g, 収率95%) として生成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.54 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 4.53 (br d, 2 H), 2.87 (br s, 3 H), 1.46 (br d, 9 H).

【0570】

tert-ブチル((4-プロモ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-(シクロプロピル)カルバメート(63)の調製

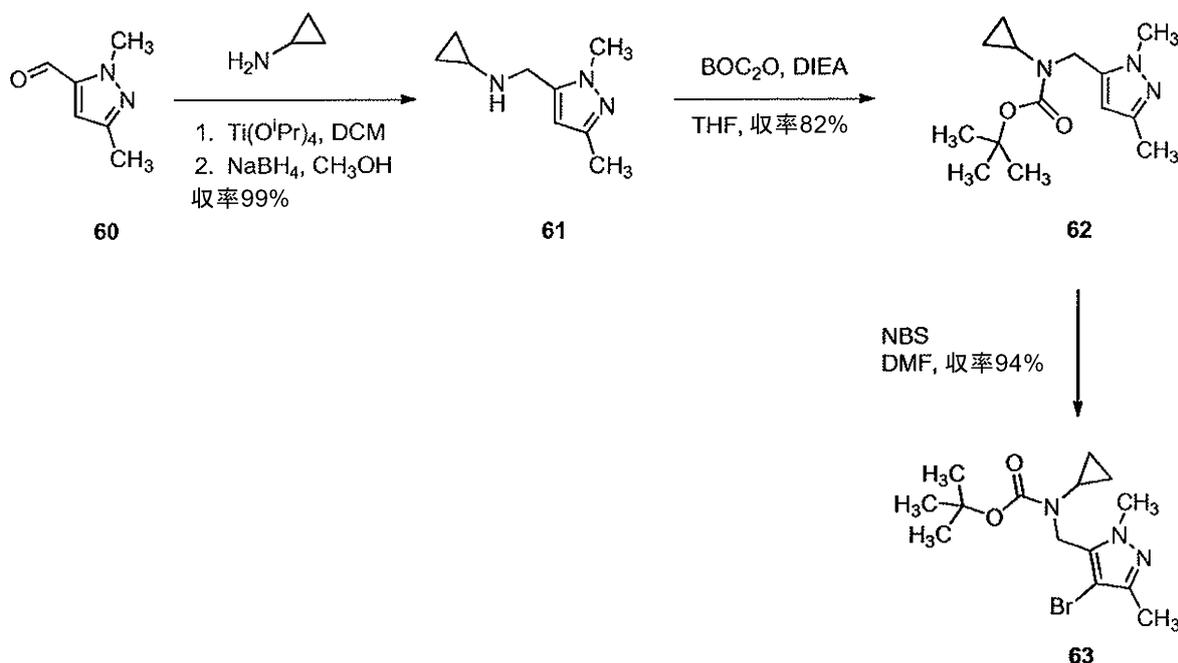
【0571】

10

20

30

【化75】



ステップ1:

DCM (80 mL) 中の化合物 60 (1.00 g、8.06 mmol) の溶液に、シクロプロピルアミン (0.850 mL、12 mmol)、次いで $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (4.7 mL、16 mmol) を添加した。溶液を室温で終夜攪拌し、次いで、 MeOH (20 mL)、続いて NaBH_4 (610 mg、16 mmol) を分割添加した (ガスが発生した)。反応物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、白色固体を形成した。混合物をセライトに通して濾過し、次いで、母液を EtOAc (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して化合物 61 (1.38 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 5.88 (s, 1 H), 3.68 - 3.66 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.57 (br. s., 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.06 - 2.01 (m, 1 H), 0.40 - 0.30 (m, 2 H), 0.25 - 0.18 (m, 2 H).

【0572】

ステップ2:

THF (27 mL) 中の化合物 61 (1.33 g、8.06 mmol)、DIEA (2.81 mL、16.1 mmol) および Boc_2O (2.64 g、12.1 mL) の溶液を室温で2日間攪拌した。溶液を濃縮し、ヘプタン/ EtOAc (0~50%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 62 (2ステップにわたって 1.75 g、収率82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 5.85 (s, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 2.36 (br s, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 0.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 0.61 (br s, 2 H).

【0573】

ステップ3:

DMF (44 mL) 中の化合物 62 (1.75 g、6.60 mmol) の溶液に、NBS (1.2 g、6.6 mmol) を添加した。1時間後、溶液を EtOAc で希釈し、50% 飽和 Na_2CO_3 (2x) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、化合物 63 を黄色ガム状物 (2.14 g、収率94%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 4.45 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.23 - 2.14 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 0.70 - 0.52 (m, 4 H).

【0574】

10

20

30

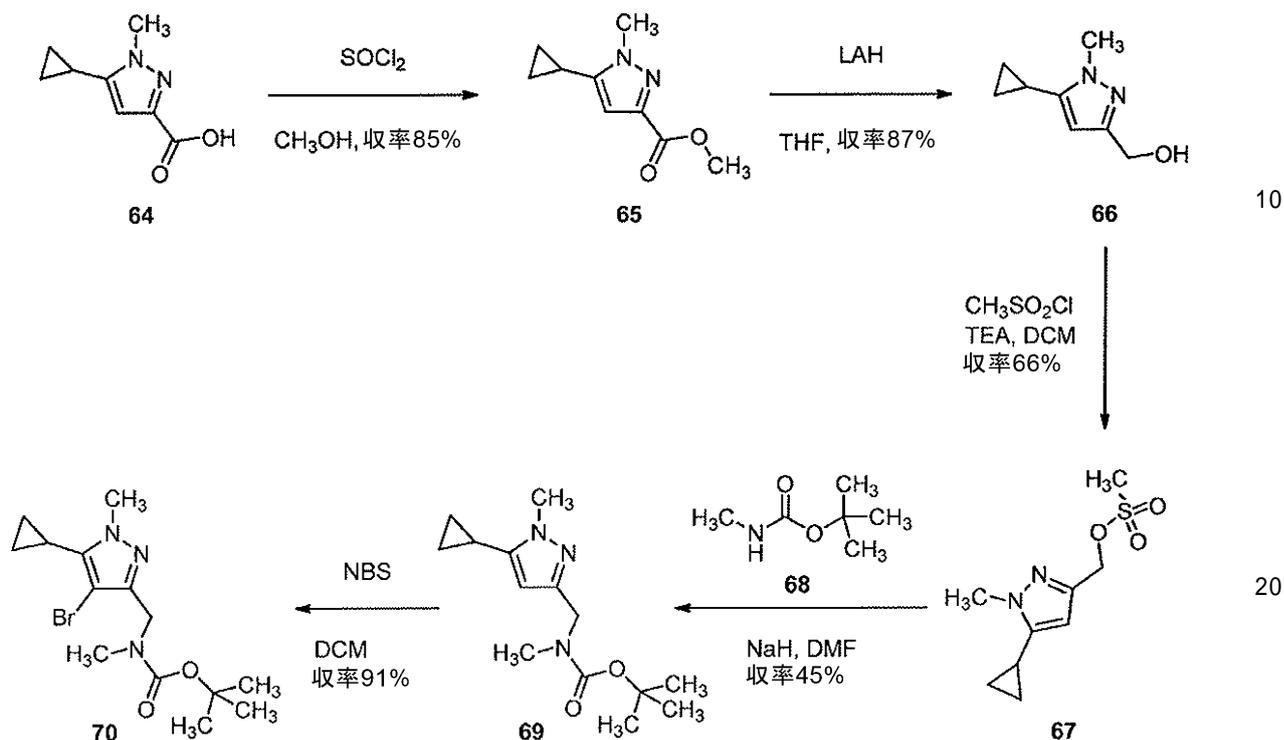
40

50

tert-ブチル((4-プロモ-5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-(メチル)カルバメート(70)の調製

【0575】

【化76】



ステップ 1 :

乾燥メタノール(100 mL)中の化合物64(2.9 g、17.4 mmol)の溶液に、SOCl₂(20 mL)を0 で滴下添加した。添加後、反応溶液を室温で48時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン/メタノール 10/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を得、これをEtOAc(200 mL)で溶解した。有機層を、飽和NaHCO₃(100 mL x 3)、ブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、化合物65を淡黄色油(2.7 g、収率85%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 6.63 (s, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 4.12 (s, 3 H), 1.99 - 1.92 (m, 1 H), 1.27 - 1.23 (m, 2 H), 0.94 - 0.91 (m, 2 H).

30

【0576】

ステップ 2 :

乾燥THF(40 mL)中のLiAlH₄(0.85 g、22.5 mmol)の混合物に、THF(10 mL)中の化合物65(2.7 g、15 mmol)を-10~0 で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc 1/1)は、反応混合が完成したことを示した。反応物を20%NaOH水溶液(4 mL)でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc(3/1)で溶出して、化合物66を白色固体(2.3 g、収率87%)として得た。

40

【0577】

ステップ 3 :

乾燥DCM(100 mL)中の化合物66(2.5 g、16.4 mmol)およびEt₃N(2.48 g、24.6 mmol)の溶液に、MsCl(2.13 g、18.1 mmol)を0 で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で3時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc 3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水

50

(100 mL × 3)、飽和 NaHCO₃ (100 mL × 3)、ブライン (100 mL) で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮し、化合物 67 を赤色油 (2.5 g、収率 66%) として得た。

【0578】

ステップ 4 :

乾燥 DMF (40 mL) 中の化合物 68 (2.8 g、21.3 mmol) の溶液に、NaH (油中 60%、0.96 g、121 mmol) を 0 で少量ずつ添加した。添加後、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、DMF (10 mL) 中の化合物 67 (2.5 g、10.8 mmol) を、アニオンに 0 で滴下添加した。次いで、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc 3/1) によって化合物 67 は全く検出されなかった。反応混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ入れた。次いで、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (100 mL) で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc (3/1) で溶出して、化合物 69 をオフホワイトの固体 (1.3 g、収率 45%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.32 (d, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 1.62 -

1.54 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 0.96-0.94 (m, 2 H), 0.64 - 0.63 (m, 2 H).

【0579】

ステップ 5 :

DCM (50 mL) 中の化合物 69 (1.2 g、4.14 mmol) の溶液に、NBS (0.77 g、4.35 mmol) を 0 で漸増的に添加した。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc 3/1) によって化合物 69 は全く検出されなかった。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ (50 mL × 3)、ブライン (100 mL) で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc (4/1) で溶出して、化合物 70 を淡黄色油 (1.3 g、収率 91%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.35 - 4.33 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 1.62 - 1.54 (m,

1 H), 1.41 (s, 9 H), 0.96 - 0.94 (m, 2 H), 0.80 - 0.78 (m, 2 H).

【0580】

tert-ブチル ((4-プロモ-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)(メチル)カルバメート(76)の調製

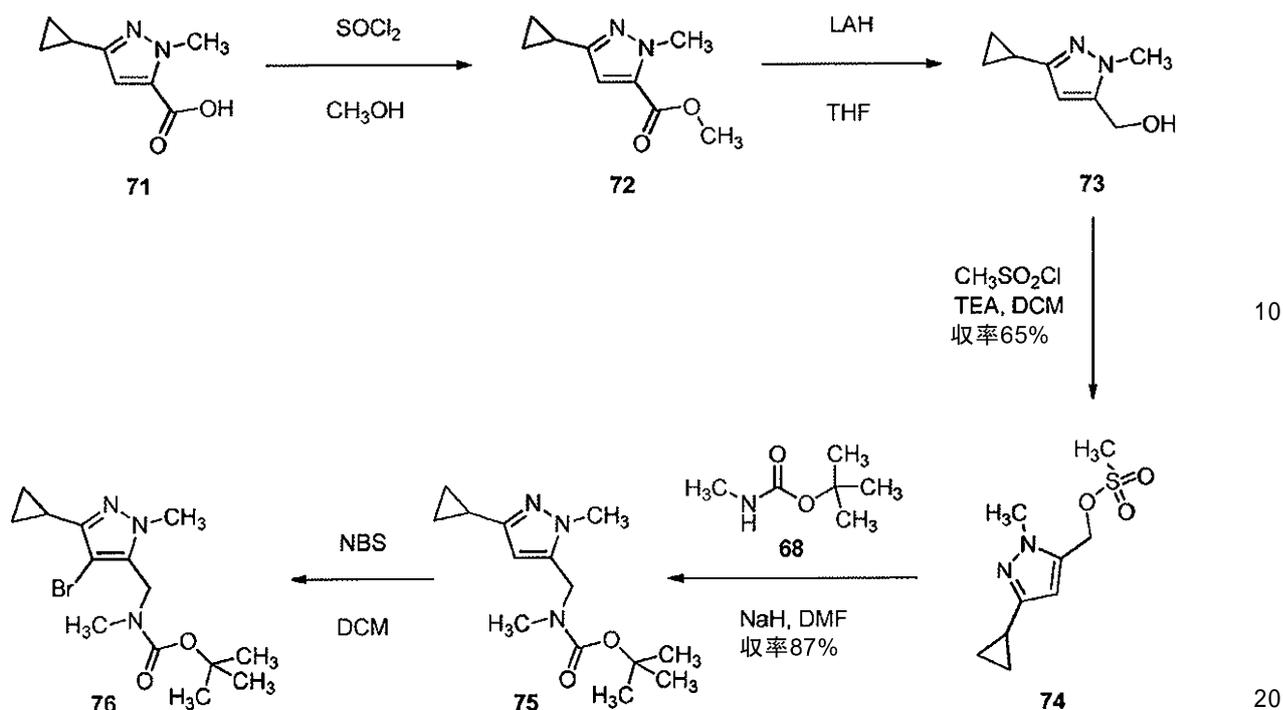
【0581】

10

20

30

【化77】



ステップ 1 :

化合物 70 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 72 を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.43 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 1.83 - 1.81 (m, 1 H), 0.87 - 0.83 (m, 2 H), 0.65 - 0.62 (m, 2 H).

【0582】

ステップ 2 :

化合物 70 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 73 を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.87 - 5.77 (d, 1 H), 4.53 (s, 3 H), 3.74 - 3.71 (t, 3 H), 1.83 - 1.77 (m, 3 H), 1.60 (s, 1 H), 0.84 - 0.80 (m, 2 H), 0.61 - 0.57 (m, 2 H).

【0583】

ステップ 3 :

化合物 70 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 74 (1.7 g、収率 65%) を調製した。

【0584】

ステップ 4 :

化合物 70 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 75 (1.6 g、収率 87%) を調製した。

【0585】

ステップ 5 :

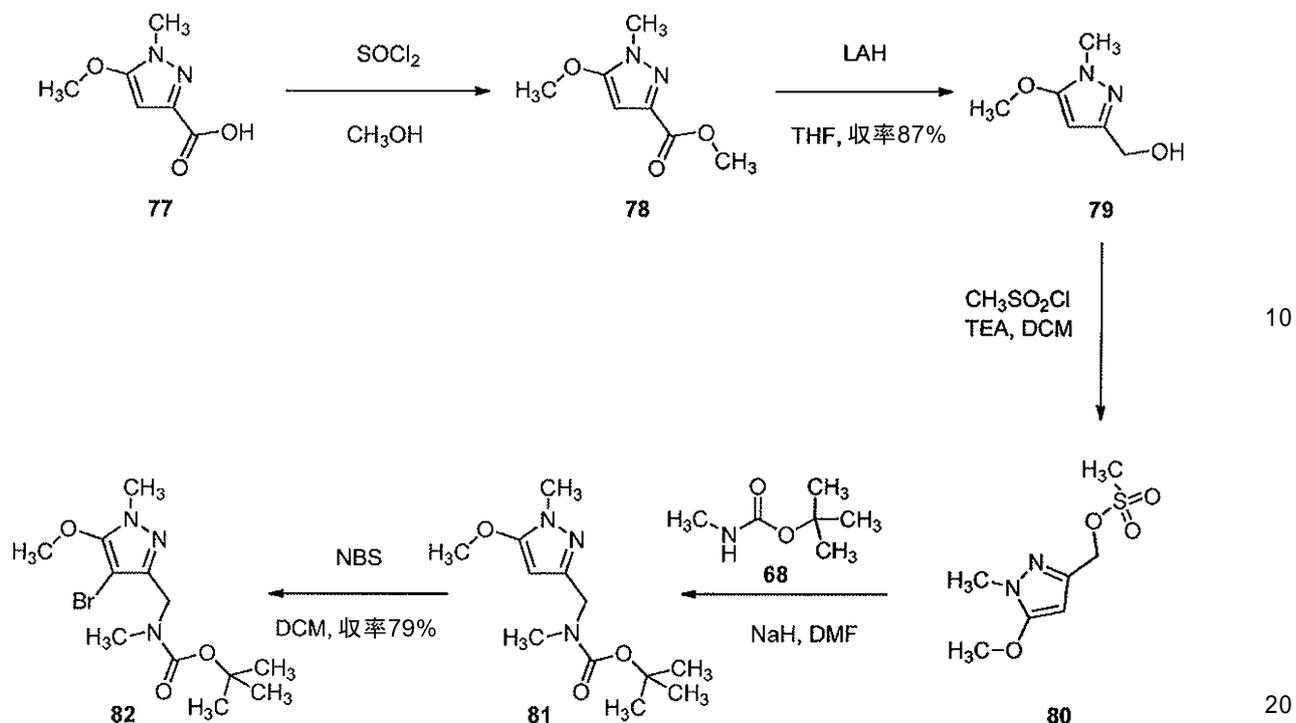
化合物 70 についてのステップ 5 に記載の手順を用いて、化合物 76 を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.43 (s, 2 H), 4.06 - 4.04 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.77 - 1.76 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 0.83 - 0.79 (m, 4 H).

【0586】

tert-ブチル((4-ブromo-5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)(メチル)カルバメート(82)の調製

【0587】

【化 7 8】



ステップ 1 :

化合物 7 0 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 7 8 を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.08 (s, 1 H), 3.94 - 3.92 (m, 6 H), 3.75 - 3.72 (m, 3 H).

【 0 5 8 8】

ステップ 2 :

化合物 7 0 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 7 9 (0.6 g、収率 87%) を調製した。

【 0 5 8 9】

ステップ 3 :

化合物 7 0 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 8 0 を調製した。

【 0 5 9 0】

ステップ 4 :

化合物 7 0 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 8 1 を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.47 (s, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H).

【 0 5 9 1】

ステップ 5 :

化合物 7 0 についてのステップ 5 に記載の手順を用いて、化合物 8 2 (3.9 g、収率 79%) を調製した。LCMS m/z 333 [M+H]⁺.

【 0 5 9 2】

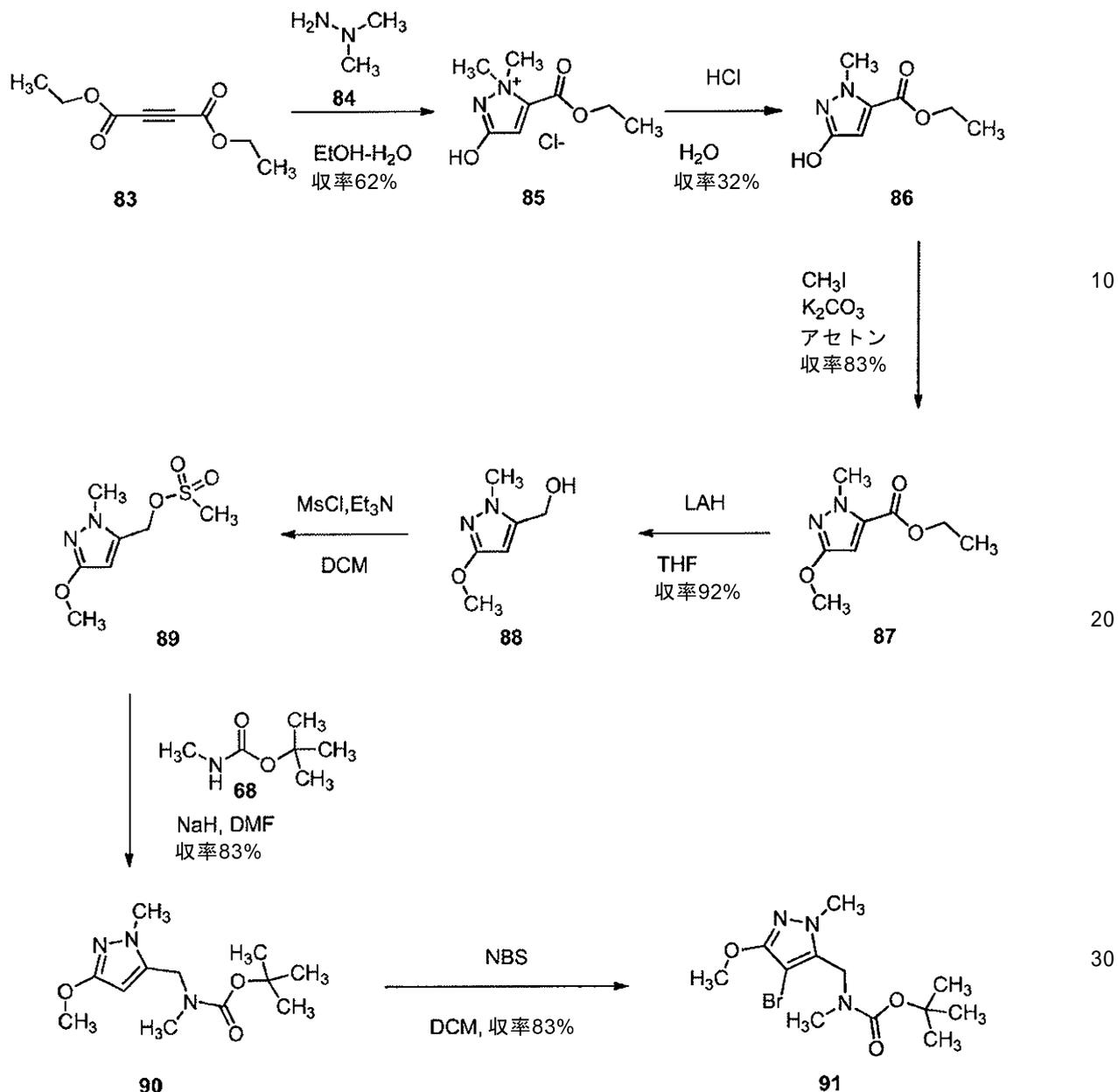
t e r t - プチル ((4 - プロモ - 3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)メチル) (メチル) - カルバメート (9 1) の調製

【 0 5 9 3】

30

40

【化79】



ステップ1:

1 : 1 EtOH / H₂O (120 mL) 中の化合物 83 (10.7 mL、0.067 mol) の混合物に、1 : 1 EtOH / H₂O (40 mL) 中の化合物 84 (7.72 g、0.08 mol) および NaOH (3.2 g、0.08 mol) の溶液を 0 でゆっくり添加した。溶液を 0 で 30 分間攪拌し、1 時間かけて室温に加熱した。混合物を濃縮し、残留物を水 (100 mL) と EtOAc (100 mL) とに分配した。水層を濃縮して、化合物 85 を褐色油 (7.6 g、収率 62%) として得た。

【0594】

ステップ2:

1 N HCl (75 mL) 中の化合物 85 (7.6 g、41 mmol) の混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を DCM (50 mL) で抽出し、水層を濃縮して、残留物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル / EtOAc (6 : 1) で溶出して、化合物 86 を白色固体 (2.2 g、収率 32%) として得た。

【0595】

ステップ3:

化合物 86 (1.6 g、9.1 mmol)、 K_2CO_3 (3.7 g、27.5 mmol) およびヨウ化メチル (6.5 g、46 mmol) の混合物を 3 時間加熱還流した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 6:1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して残留物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc (20:1) で溶出して、化合物 87 を黄色油 (1.4 g、収率 83%) として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 6.18 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 1.36 (t, 3 H).

【0596】

ステップ 4:

化合物 70 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 88 (1.0 g、収率 92%) を調製した。

【0597】

ステップ 5:

化合物 70 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 89 を調製した。

【0598】

ステップ 6:

化合物 70 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 90 (1.5 g、収率 83%) を調製した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5.57 (s, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H).

【0599】

ステップ 7:

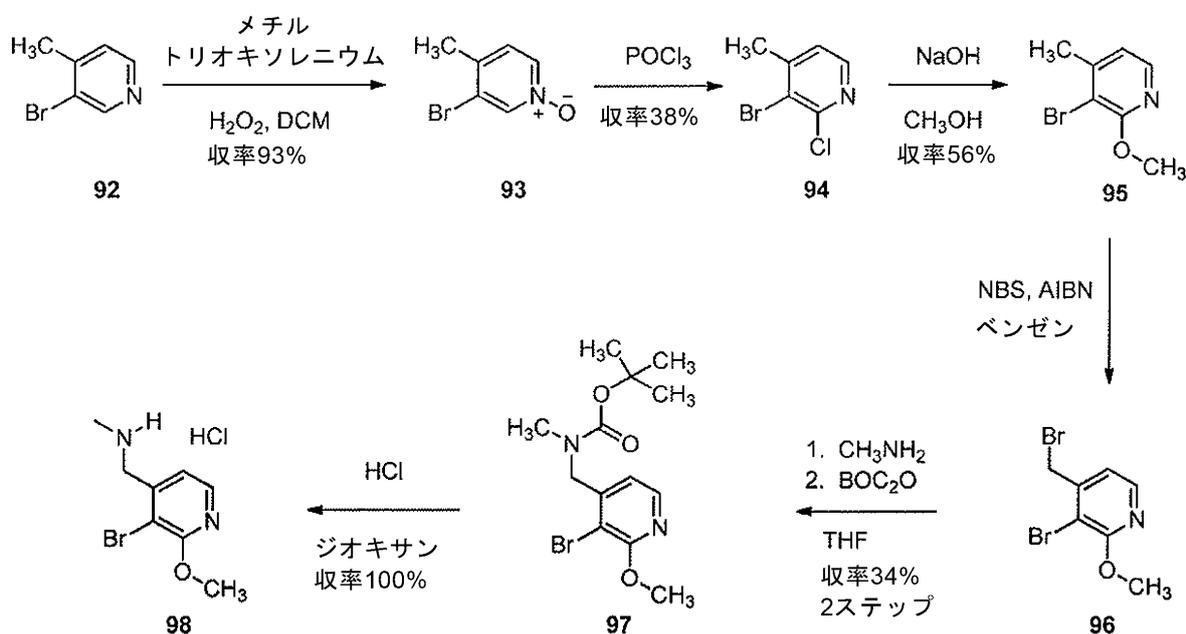
化合物 70 についてのステップ 5 に記載の手順を用いて、化合物 91 (1.3 g、収率 83%) を調製した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 4.47 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H). LCMS m/z 335 $[M+H]^+$.

【0600】

1-(3-プロモ-2-メトキシピリジン-4-イル)-N-メチルメタンアミン (98) の調製

【0601】

【化80】



ステップ 1:

10

20

30

40

50

DCM (15 mL) 中の化合物 92 (5.0 g、29 mmol) の溶液に、メチルトリオキソレニウム (73 mg、0.29 mmol)、続いて H₂O₂ (水中 50%、3.6 mL、58 mmol) を添加した。黄色二相混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (2×) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 93 を白色固体 (5.1 g、収率 93%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.53 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.35 - 2.27 (m, 3 H).

【0602】

ステップ 2:

化合物 93 (4.0 g、21 mmol) を、非希釈 POCl₃ に (14 mL) に 0 で分割添加し、スラリーをもたらした。氷浴を除去し、反応混合物を 70 で終夜加熱した。POCl₃ の大部分を真空で除去した。氷を残留物にゆっくり添加し、続いて 1N Na₂CO₃ を慎重に添加した。CO₂ の放出が完了したら、溶液を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン/EtOAc (0~20%) で溶出して、化合物 94 を白色固体 (1.65 g、収率 38%) として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 2.48 - 2.38 (m, 3 H).

【0603】

ステップ 3:

密閉管中、NaOMe (MeOH 中 25%、3.1 mL、13 mmol) を、MeOH (17 mL) 中の化合物 94 (1.8 g、8.7 mmol) の溶液に添加した。反応物を 75 で 3 日間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン/EtOAc (0~15%) で溶出して、化合物 95 を透明油 (991 mg、収率 56%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.00 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).

【0604】

ステップ 4:

ベンゼン (33 mL) 中の化合物 95 (990 mg、4.9 mmol) の溶液に、NBS (870 mg、4.9 mmol)、続いて AIBN (40 mg、0.25 mmol) を添加した。混合物を 80 の油浴中に入れた。6 時間後、反応物を EtOAc で希釈し、1M Na₂CO₃ およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ヘプタン/EtOAc (0~10%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 96 を油 (669 mg、NMR により純度 70%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H).

【0605】

ステップ 5:

THF (12 mL) 中の化合物 96 (665 mg、純度 70%) の溶液に、メチルアミン (THF 中 2M、3.5 mL、6.9 mmol) を添加した。2 時間後、Boc₂O (1.5 g、6.9 mmol) を添加した。さらに 2 時間後、反応物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄して、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン/EtOAc (0~20%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 97 を透明ガム状物 (2 ステップにわたって 552 mg、34

10

20

30

40

50

%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.13 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 6.71 (br s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 1.56 - 1.16 (m, 9 H).

【0606】

ステップ6:

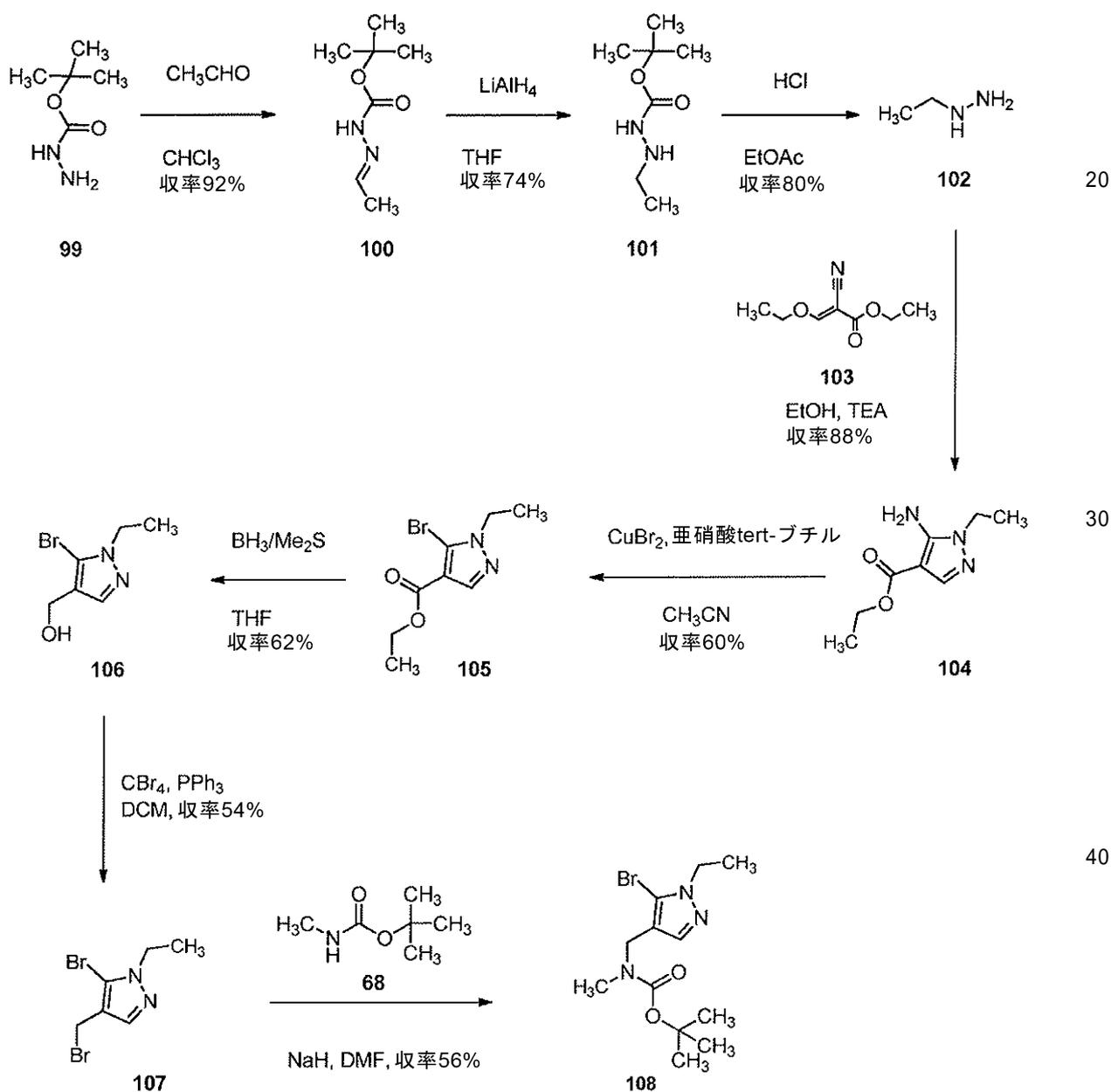
DCM (8.0 mL) 中の化合物97 (530 mg, 1.6 mmol) の冷却 (0) 溶液に、HCl (ジオキサン中4 N、8 mL) を添加した。氷浴を除去すると、白色沈殿物が形成された。LCMSにより完了したと認められたら、混合物を濃縮して、化合物98を白色固体 (定量的) として得た。

【0607】

tert-ブチル ((5-プロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル) (メチル)カルバメート (108) の調製

【0608】

【化81】



ステップ1:

CHCl₃ (1.4 L) 中の化合物99 (145 g, 1.1 mol) の攪拌溶液に、MeCHO (水中40%、500 g, 4.5 mol) を室温で滴下添加した。添加後、反応

10

20

30

40

50

物を室温で24時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc = 1/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して、化合物100を薄黄色油(160g、収率92%)として得た。

【0609】

ステップ2:

乾燥THF(1L)中のLiAlH₄(22.5g、0.505mol)の攪拌懸濁液に、化合物100(80g、0.505mol)の溶液を-10℃で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc = 3/1)は、反応混合が完成したことを示した。反応混合物を0℃未満の飽和NH₄Cl(100mL)でクエンチし、EtOAc(500mL)を上記反応物に注ぎ入れ、10分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をブライン(100mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル上石油エーテル/EtOAc 20/1~10/1)によって精製し、化合物101を無色油(60g、収率74%)として得た。

10

【0610】

ステップ3:

EtOAc(100mL)中の化合物101(60g、0.375mol)の攪拌溶液に、EtOAc(200mL)中4N HClを0℃で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で10時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc = 3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、ケーキを収集し、減圧下で乾燥させて、化合物102を白色固体(40g、収率80%)として得た。

20

【0611】

ステップ4:

EtOH(500mL)中の化合物102(40g、0.3mol)および化合物103(56g、0.33mol)およびTEA(105mL、0.76mol)の混合物を24時間還流させた。TLC(石油エーテル/EtOAc = 3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して残留物を得、これをEtOAc(500mL)で希釈した。溶液をブライン(100mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc(10/1~3/1)で溶出して、化合物104を白色固体(48g、収率88%)として得た。

30

【0612】

ステップ5:

CH₃CN(1L)中の亜硝酸tert-ブチル(35mL、0.31mol)およびCuBr₂(56.3g、0.252mol)の攪拌溶液に、化合物104(38g、0.21mol)の溶液を0℃で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で3時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc = 3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を6N HCl水溶液(400mL)に注ぎ入れ、DCM(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc(20/1~1/1)で溶出して、化合物105を薄黄色油(35g、収率60%)として得た。

40

【0613】

ステップ6:

乾燥THF(200mL)中の化合物105(20g、81mmol)の攪拌溶液に、BH₃/Me₂S(1N、81mL、0.81mol)を0℃で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後4時間還流させた。TLC(石油エーテル/EtOAc = 3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を0℃の飽和NH₄Cl水溶液(100mL)でクエンチした。混合物を濾過し、濾液をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL×3)で洗浄し、Na₂SO

50

4で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc(6/1~3/1)で溶出して、化合物106を薄黄色油(10g、収率62%)として得た。

【0614】

ステップ7:

乾燥DCM(200mL)中の化合物106(10g、48.8mmol)およびPPH₃(15.4g、58.5mmol)の攪拌溶液に、DCM中のCBr₄(19.3g、58.8mmol)の溶液を0で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で24時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル/EtOAc(50/1~10/1)で溶出して、化合物107を白色固体(7.0g、収率54%)として得た。

10

【0615】

ステップ8:

化合物70についてのステップ4に記載の手順を用いて、化合物108を無色油(4.8g、収率56%)として調製した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 7.53(s, 1H), 4.28-4.25(m, 2H), 4.23(d, 2H), 2.83(s, 3H), 1.50(s, 9H), 1.44-1.38(m, 3H). LCMS m/z 318/320 [M+H]⁺.

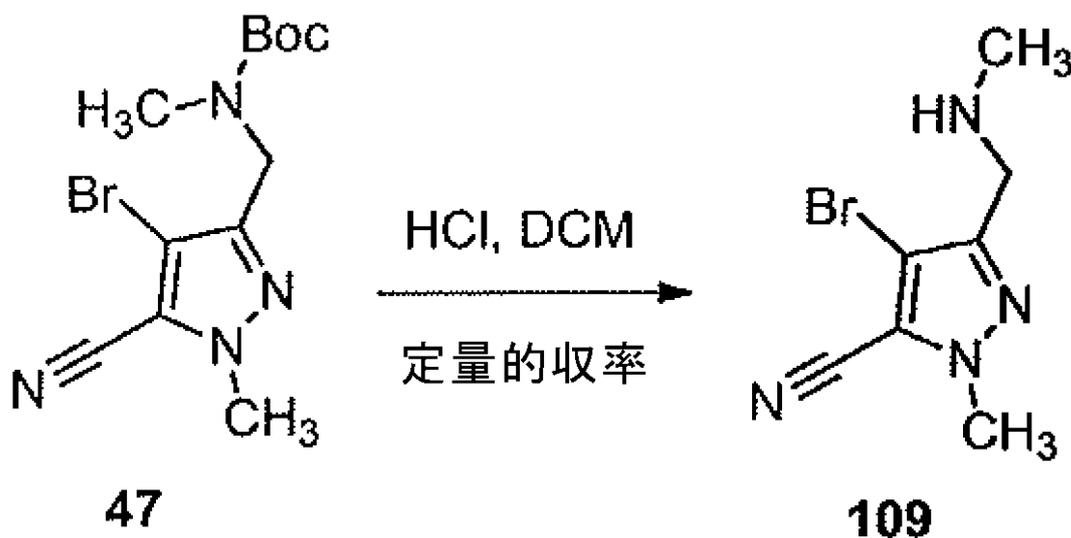
【0616】

4-プロモ-1-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(109)の調製

20

【0617】

【化82】



30

0のDCM(15mL)中の化合物47(1.0g、3.0mmol)の溶液に、ジオキサン中4N HCl(3.8mL、15mmol)を添加した。室温で3時間攪拌させ、次いで真空下で濃縮して、化合物109(810mg、定量的)を白色固体として得た。

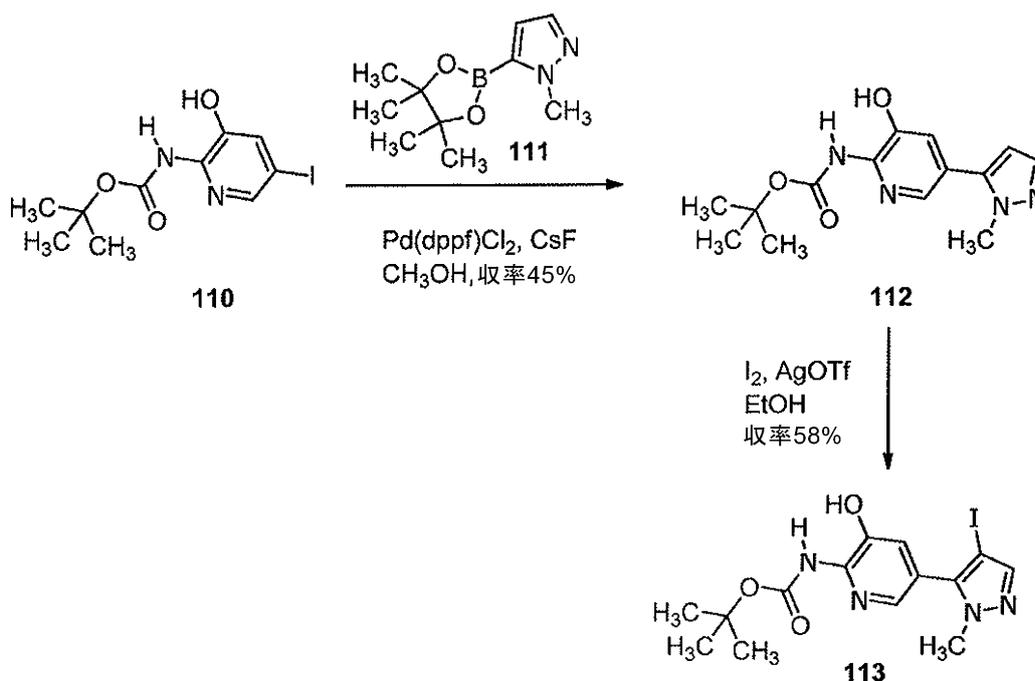
40

【0618】

tert-ブチル(3-ヒドロキシ-5-(4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(113)の調製

【0619】

【化 8 3】



10

20

ステップ 1 :

MeOH中の化合物110および化合物111の混合物に、水中2M CsFを添加した。混合物に窒素を5分間吹き込んで発泡させ、次いで1:1でCH₂Cl₂を加えたPdCl₂dppfを添加した。反応物を60℃で終夜加熱し、次いでEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ヘプタン/EtOAc(0~75%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望生成物を含有する画分を濃縮し、DCM/Et₂Oを用いて生成物を析出させ、化合物112(960mg、収率45%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

1.46 (s, 9 H) 3.85 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 10.12 (s, 1 H).

30

【0620】

ステップ 2 :

EtOH(30mL)中の化合物112(960mg、3.3mmol)およびAgOTf(850mg、3.3mmol)の混合物に、I₂(EtOH中0.25M、13mL、3.31mmol)の溶液を添加した。1時間後、追加のAgOTf(425mg、1.66mmol)およびI₂(EtOH中0.25M、6.6mL、1.66mmol)を添加した。LCMSが反応が完了したことを示したら、混合物を濾過し、母液をEtOAcで希釈し、1N Na₂CO₃、飽和Na₂S₂O₃/水、およびブラインで洗浄した。合わせた水層を4N HClで中和し、DCM(2×)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュ

40

クロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン/EtOAc(0~100%)で溶出して、化合物113をクリーム色固体(800mg、収率58%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

1.47 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1

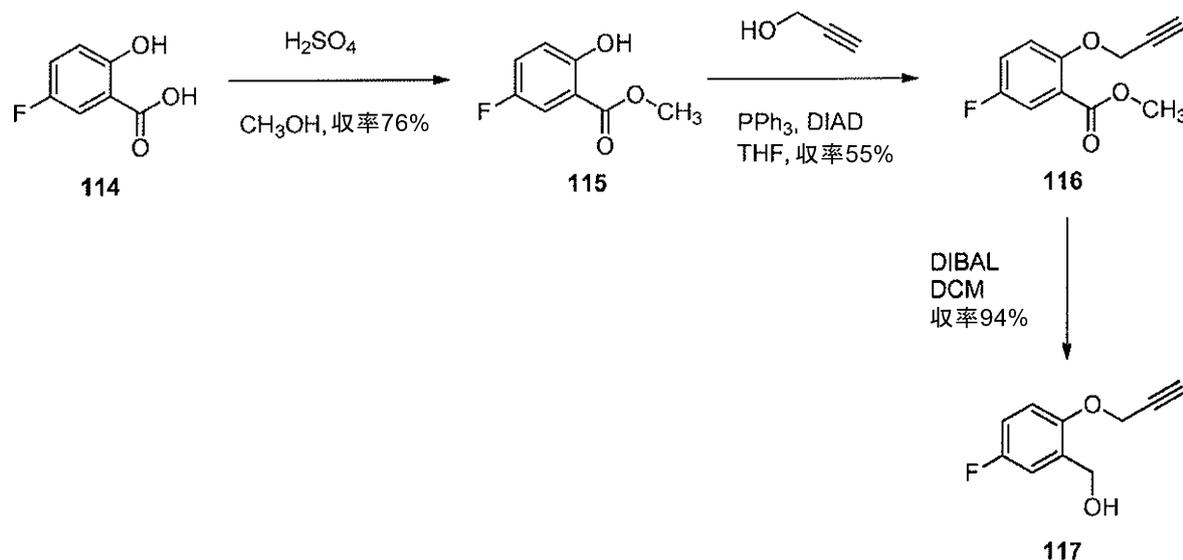
H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.28 (br s, 1 H).

【0621】

(5-フルオロ-2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)フェニル)メタノール(117)の調製

【0622】

【化84】



ステップ 1 :

メタノール (32 mL) 中の化合物 114 (2.5 g、16 mmol) の溶液に、硫酸 (2.0 mL、21 mmol) を添加した。溶液を終夜加熱還流し、室温に冷却し、濃縮した。残留物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO₃ (3 ×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、化合物 115 をクリーム色固体 (2.1 g、収率 76%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.89 (s, 3 H), 7.01 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1 H), 7.40 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 10.28 (s, 1H).

【0623】

ステップ 2 :

THF (31 mL) 中の化合物 115 (2.1 g、12 mmol)、プロパルギルアルコール (830 μL、14 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (4.8 g、18 mmol) の溶液に、TEA (1.7 mL、12 mmol)、続いて DIAD (3.7 mL、18 mmol) を添加した。溶液を室温で終夜攪拌し、濃縮した。残留物を、ヘプタン/EtOAc (0 ~ 30%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 116 を針状固体 (1.4 g、収率 55%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.51 - 3.64 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.86 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 7.25 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.38 - 7.55 (m, 2 H).

【0624】

ステップ 3 :

DCM (34 mL) 中の化合物 116 (1.4 g、6.7 mmol) の冷却 (-78) 溶液に、DiBAL (ヘキサン中 1 M、18.5 mL、18.5 mmol) をシリンジポンプによって約 1 mL / 分で滴下添加した。反応物を -78 の MeOH (10 mL) でクエンチした。ドライアイス浴を除去し、次いで飽和酒石酸ナトリウムカリウム (40 mL) を添加し、反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 117 を透明油 (1.1 g、収率 94%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.55 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.79 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 5.20 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 2 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H).

【0625】

(2 - (ブタ - 3 - イン - 1 - イルオキシ) - 5 - フルオロフェニル) メタノール (120) の調製

10

20

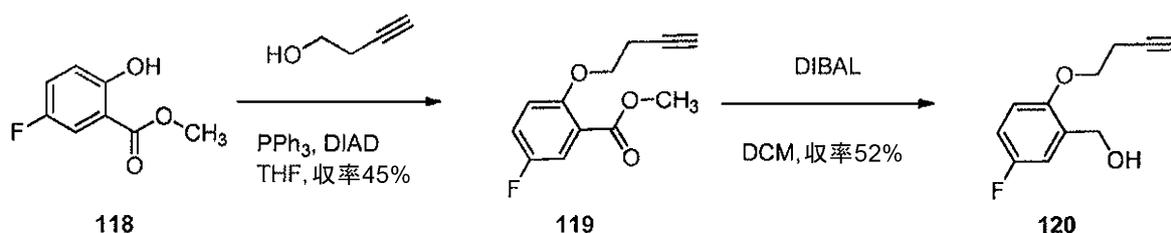
30

40

50

【0626】

【化85】



ステップ 1 :

化合物 117 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 119 (13 g、収率 45%) を調製した。

【0627】

ステップ 2 :

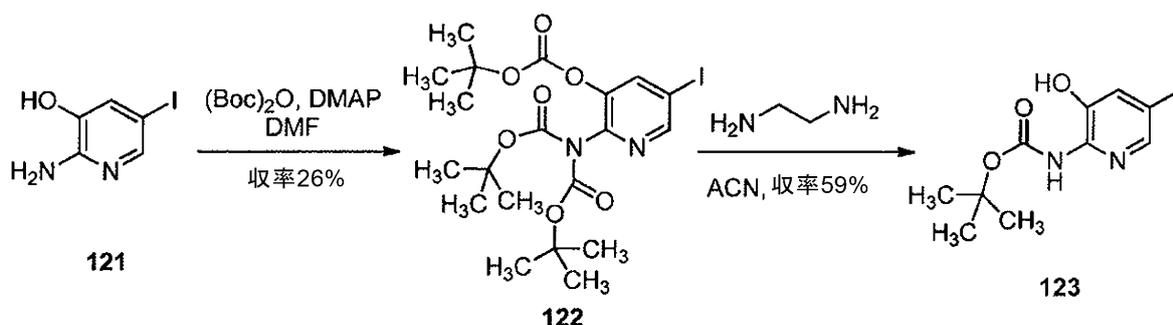
化合物 117 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 120 (13 g、収率 52%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.20 - 7.17 (m, 1 H), 7.05 - 6.96 (m, 2 H), 5.20 (t, 1 H), 4.54 (t, 2 H), 4.08 (t, 2 H), 2.90 (t, 1 H), 2.66 - 2.62 (m, 2 H). LCMS m/z 176 [M - OH]⁺.

【0628】

(3-ヒドロキシ-5-ヨード-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (123) の調製

【0629】

【化86】



ステップ 1 :

DMF (7.5 mL) 中の 2-アミノ-5-ヨードピリジン-3-オール化合物 121 (623 mg、2.64 mmol)、4-ジメタミノピリジン (64.5 mg、0.528 mmol)、および二炭酸ジ-tert-ブチル (1.73 g、7.92 mmol) の混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和重炭酸水溶液 (2x)、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物を、0~35% EtOAc / ヘプタンへの勾配を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィー (ISCO 40 g カートリッジ) によって精製し、化合物 122 (372 mg、26.3%) をガム状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.62 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 1.48 (2, 9H), 1.39 (s, 18 H)

【0630】

ステップ 2 :

アセトニトリル (1 mL) 中の化合物 122 (106 mg、0.98 mmol) および N,N-ジエチレンジアミン (30.6 μL、0.218 mmol) の混合物を、室温で 5 時間撹拌した。出発材料は、LCMS により依然として明白に認められた。N,N-ジエチレンジアミン (28 μL、0.198 mmol) をさらに添加した。室温でさらに

10

20

30

40

50

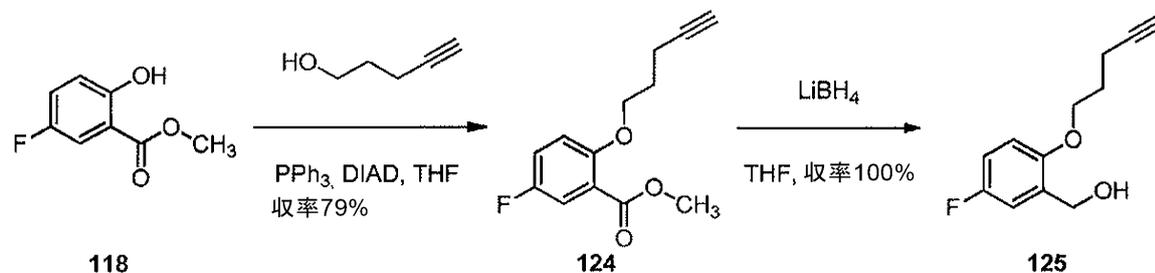
1時間攪拌した後、LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮乾固し、残留物を、0～50%ジクロロメタン/ヘプタンの勾配を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物123を59%の収率で白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.29 (br. s., 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.00 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H).

【0631】

(5-フルオロ-2-(ペント-4-イン-1-イルオキシ)フェニル)メタノール(125)の調製

【0632】

【化87】



ステップ1:

化合物117についてのステップ2に記載の手順を用いて、化合物124(10.0g、収率79%)を調製した。

【0633】

ステップ2:

乾燥THF(180mL)中の化合物124(9.0g、38.1mmol)の攪拌溶液に、LiBH₄(2.1g、95.2mmol)を窒素下で分割添加した。添加後、混合物を50で5時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=6:1)は、反応が完了したことを示した。混合物を0に冷却し、水(50mL)を滴下添加した。水層をEtOAc(150mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(150mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残留物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=15:1)によって精製し、化合物125を黄色油(9.0g、収率100%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.22 - 7.19 (m, 1 H), 7.08 - 6.98 (m, 2 H), 5.23 (t, 1 H), 4.55 (t, 2 H), 4.08 (t, 2 H), 2.88 (t, 1 H), 2.40 - 2.38 (m, 2 H), 1.97 - 1.91 (m, 2 H). LCMS m/z 191 [M - OH]⁺.

【0634】

5-プロモ-3-[1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピラジン-2-アミン(30)の5-プロモ-3-[(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピラジン-2-アミン(126)および5-プロモ-3-[(1S)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピラジン-2-アミン(127)へのSFC分離

【0635】

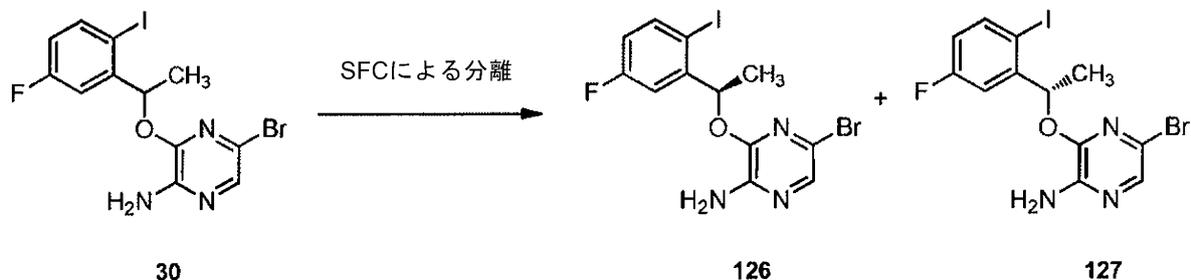
10

20

30

40

【化 8 8】



化合物 30 (18 g) を SFC によって分割し、化合物 126 (ピーク 1) (7.75 g、86%) および化合物 127 (ピーク 2) (7.72 g、85%) を黄色固体として得た。キラルパック AD-H (250 × 4.6 mm I.D.、粒径 5 ミクロン) カラムを、140 パールの CO₂ 中 3 mL / 分の流速で、15% メタノールで溶出して、3.76 分のピーク 1 保持時間および 4.51 分のピーク 2 保持時間を得た。

化合物 126 (ピーク 1) : 99%ee. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.87 (dd, J = 5.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.61 - 7.54 (m, 2 H), 6.98 (dt, J = 3.0, 8.6 Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.18 - 6.04 (m, 1 H), 1.53 (d, J = 6.3 Hz, 1 H). LCMS m/z 437/439

[M+H]⁺.

化合物 127 (ピーク 2) : >98%ee. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.86 (dd, J = 5.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 2 H), 6.97 (dt, J = 3.1, 8.5 Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.17 - 6.04 (m, 1 H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). LCMS m/z 437/439

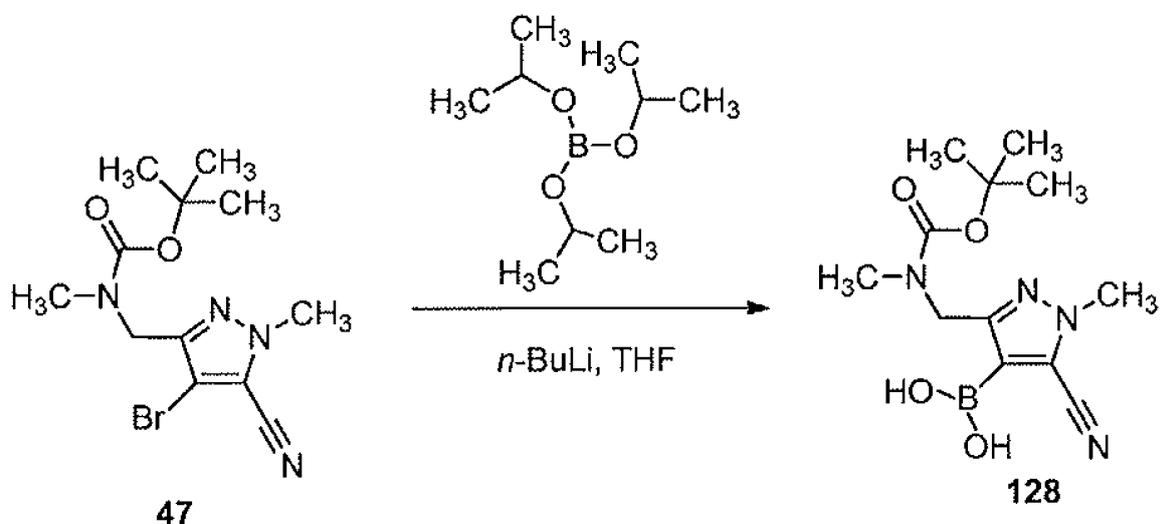
[M+H]⁺.

【0636】

(3 - { [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } - 5 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸 (128) の調製

【0637】

【化 8 9】



- 78 の無水 THF (30 mL) 中の化合物 47 (800 mg、2.43 mmol) の溶液に、n-BuLi (1.2 mL、ヘキサン中 2.5 M、3.2 mmol) をシリンジによって滴下添加した。混合物は色が橙色になり、これを - 78 で 30 分間攪拌した。THF (5 mL) 中のホウ酸トリイソプロピル (0.85 mL、3.64 mmol) の溶液を、添加漏斗によって滴下添加した。得られた混合物を - 78 で 30 分間攪拌した

10

20

30

40

50

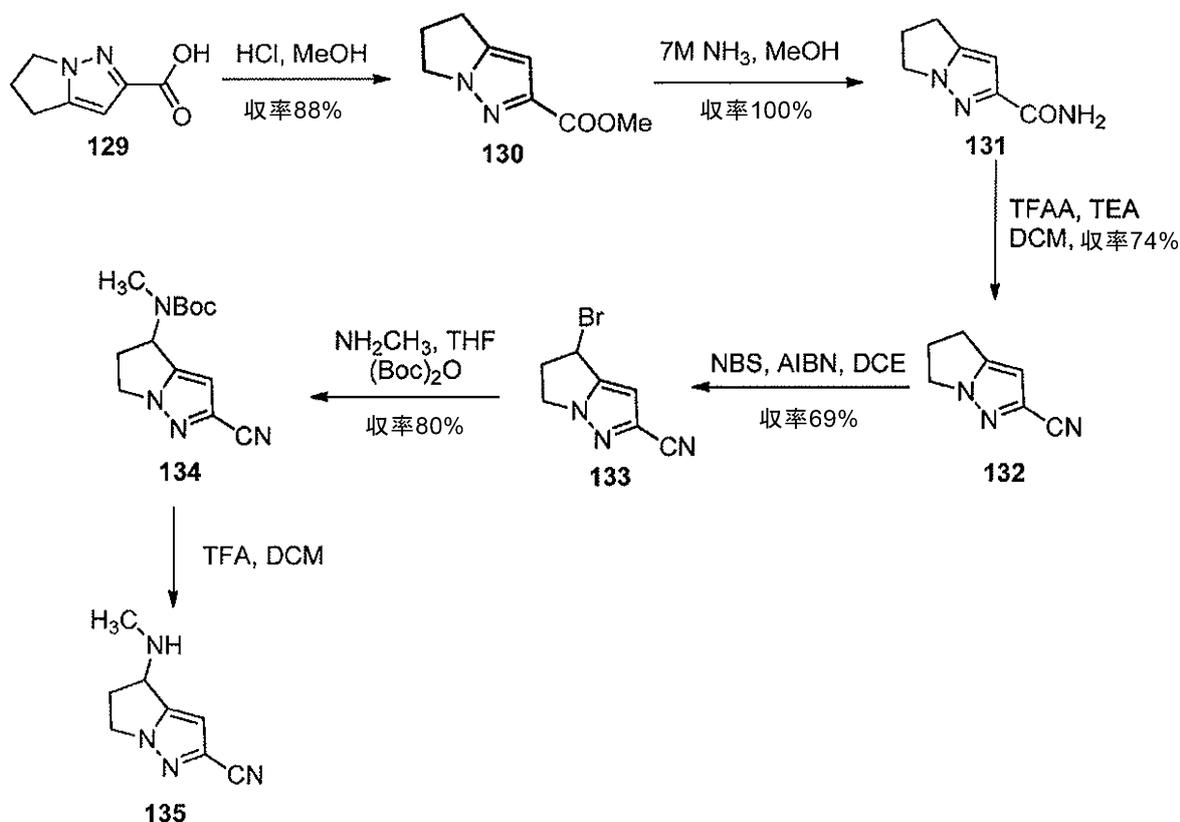
。1 N HCl (6 mL) を滴下添加し、冷却浴を除去した。混合物を室温に加温させた。混合物を EtOAc / ブラインに分配し、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、最小体積に減少させて 738 mg の残留物を得、これを MeOH (17.2 mL) に溶かし、化合物 128 の 0.14 M 溶液を提供して、これをさらに精製することなく使用した。

【0638】

4 - (メチルアミノ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール - 2 - カルボニトリル (135) の調製

【0639】

【化90】



ステップ 1 :

MeOH (10 mL) 中の化合物 129 (284 mg、1.87 mmol) の溶液を、4 滴の濃 HCl で処理した。反応物を 50 °C で 24 時間加熱した。反応物を濃縮し、EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液とに分配した。反応物を EtOAc で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、化合物 130 (273 mg、88%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS ES m/z 167 [M+H]⁺。

【0640】

ステップ 2 :

MeOH 中 7 M NH₃ (5 mL) 中の化合物 130 (273 mg、1.64 mmol) の混合物を、密閉管中 80 °C で 20 時間加熱した。反応物を濃縮してオフホワイトの固体を得、これを MeOH 中 7 M NH₃ (5 mL) に再溶解し、さらに 60 時間加熱した。反応物を濃縮して、化合物 131 (276 mg、100%) を褐色を帯びた固体として得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS ES m/z 152 [M+H]⁺。

【0641】

ステップ 3 :

DCM (10 mL) 中の化合物 131 (248 mg、1.64 mmol) の懸濁液に、TEA (0.686 mL、4.92 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 °C に冷却

10

20

30

40

50

し、TFAA (0.456 mL、3.28 mmol) を添加した。1.5 時間後、LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [1,2-b]ピラゾール-2-カルボニトリルである化合物 132 (168 mg、74%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.70 (s, 1 H) 4.13 - 4.21 (m, 2 H) 2.89 (t, J = 7.33 Hz, 2 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H).

【0642】

ステップ 4 :

化合物 132 (165 mg、1.24 mmol)、NBS (451 mg、2.51 mmol) および AIBN (10.2 mg、0.062 mmol) を、DCE (8 mL) 中で合わせ、反応物を 85 °C で 60 時間加熱した。反応物を濃縮して、クリーム色固体を得た。水 (10 mL) を添加し、水性物を EtOAc (2 x) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 30% EtOAc / ヘプタン) によって精製し、化合物 133 (182 mg、69%) を濃橙色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.59 (s, 1 H) 5.35 (dd, J = 6.82, 1.77 Hz, 1 H) 4.35 - 4.46 (m, 1 H) 4.21 - 4.29 (m, 1 H) 3.28 (ddt, J = 14.81, 8.32, 8.32 Hz, 1 H) 2.95 (ddt, J = 14.59, 6.76, 1.96 Hz, 1 H).

【0643】

ステップ 5 :

THF (8 mL) 中の化合物 133 (182 mg、0.858 mmol) の冷却溶液に、THF 中 2 M NH₂CH₃ (1.27 mL) を添加した。混合物を 50 °C で 14 時間撹拌した。LCMS は、約 50% の完了を示す。THF 中 2 M NH₂CH₃ をさらに 4 mL 添加し、得られた混合物を 50 °C で 16 時間加熱した。反応物を冷却させ、(BOC)₂O (281 mg、1.29 mmol) を添加し、反応物を室温で 18 時間撹拌した。反応物を濃縮し、水と EtOAc とに分配した。有機相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して褐色残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 134 (180 mg、80%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.44 (d, J = 0.76 Hz, 1 H) 5.53 - 5.82 (m, 1 H) 4.33 (ddd, J = 11.68, 9.28, 4.55 Hz, 1 H) 4.13 (ddd, J = 11.75, 8.72, 6.82 Hz, 1 H) 2.98 (dtd, J = 13.58, 8.94, 4.67 Hz, 1 H) 2.64 (br. s., 3 H) 2.49 (d, J = 5.56 Hz, 1 H) 1.43 (s, 9 H). LCMS ES m/z 263 [M+H]⁺.

【0644】

ステップ 6 :

DCM (2 mL) 中の化合物 134 (180 mg、0.686 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を添加した。1 時間後、反応が完了した。これを濃縮して、化合物 135 (237 mg) を濃黄色油として得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS ES m/z 163 [M+H]⁺.

【0645】

1-メチル-3-((メチルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (137) の調製

【0646】

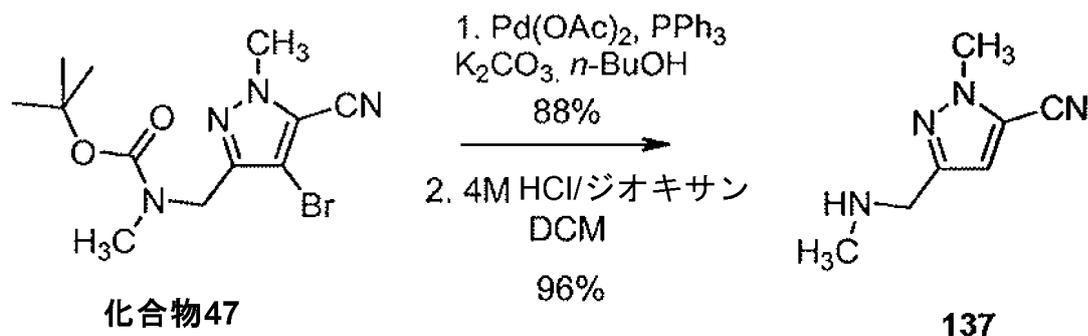
10

20

30

40

【化91】



10

ステップ1:

n-ブタノール(1.20L)中の化合物47(118g、358mmol)の懸濁液を脱気し、窒素下に置いた。次いで、K₂CO₃(99.0g、716mmol)、トリフェニルホスフィン(18.7g、71.3mmol)および酢酸パラジウム(II)(4.00g、17.8mmol)を添加し、混合物を4時間加熱し、1時間後80℃になり、3時間後還流に達した。混合物を室温に冷却させ、次いでEtOAc(1L)で希釈し、水(1L)およびブライン(1L)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。終夜静置すると、少量の沈殿物を得たので、混合物を濾過し、次いで真空濃縮して、117.4gの褐色油を得た。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(10~30% EtOAc/ヘプタン)による精製により、Boc保護中間化合物137Aを黄色油(74.8g、83.5%)として得た。不純画分を合わせ、5.98gの黄色油を得、これを、10% EtOAcから純粋EtOAcに極性をあげていくヘプタン中EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって、さらに精製した。これにより、さらに3.92gの化合物137Aを黄色油(4.4%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.68 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.47 (s,

20

9H). LCMS ES m/z 251 [M+H]⁺.

【0647】

ステップ2:

ジクロロメタン(400mL)中の化合物137(78.7g、314mmol)の溶液を窒素下0℃に冷却し、ジオキサン中のHClの4M溶液(400mL、1.6mol)を5分間かけて添加した。0℃で30分間撹拌した後、混合物を室温に加熱させ、さらに3時間撹拌した。反応混合物を濃縮しておよそ150mLとし、冷却し、濾過して、TBME(100mL)で洗浄した。残留物を空気乾燥し、化合物137を無色結晶性固体(56.12g、96%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.50 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). LCMS ES m/z 151 [M+H]⁺.

30

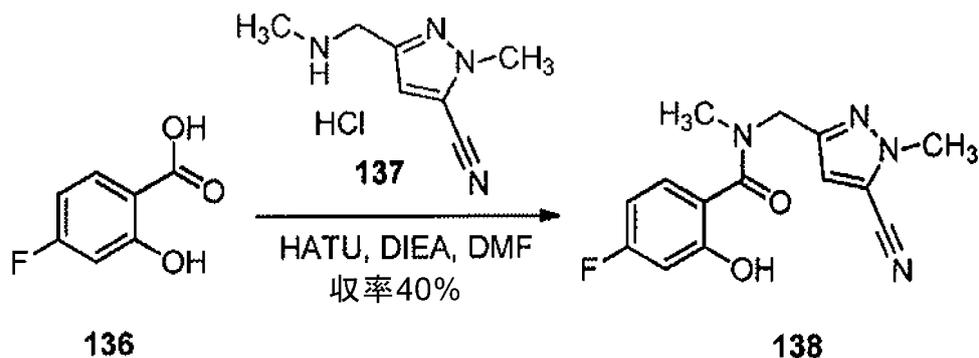
【0648】

N-[(5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド(138)の調製

40

【0649】

【化92】



10

DMF (21 mL) 中の 4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸 136 (500 mg、3.2 mmol)、(5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-メチルメタンアミニウムクロリド 137 (600 mg、3.2 mmol) および HATU (1.4 g、3.5 mmol) の溶液に、DIEA (2.8 mL、16 mmol) を添加した。室温で 14 時間攪拌した後、溶液を濃縮し、ヘプタン/酢酸エチル (0 ~ 75%) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 138 (370 mg、40%) を半固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) 10.08 (s, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.70 - 6.59 (m, 2 H) 4.52 (s, 2 H) 3.98 (d, J = 0.8 Hz, 3 H) 2.86 (s, 3 H). LCMS APCI m/z 298 [M+H]⁺.

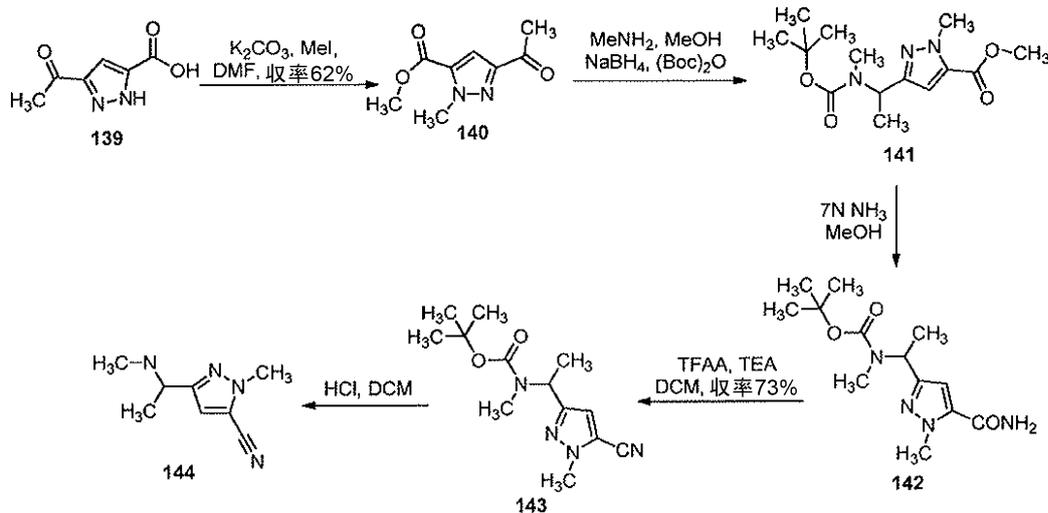
20

【0650】

1-メチル-3-[1-(メチルアミノ)エチル]-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (144) の調製

【0651】

【化93】



30

40

ステップ 1 :

DMF (5 mL) 中の化合物 139 (200 mg、1.3 mmol)、炭酸カリウム (450 mg、3.26 mmol) の攪拌懸濁液に、ヨウ化メチル (456 mg、3.21 mmol) を室温で一滴ずつ添加した。容器を密封し、混合物を 50 °C で 1 時間加熱した。LCMS は、出発材料の完全消費および約 3 : 1 の比の 2 つの生成物を示した。混合物を EtOAc / ブラインに分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を水 (2 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、最小体積に減少させた。残留物を、10 ~ 75% EtOAc / ヘプタンの勾配を溶出液として用いるシリカゲルで

50

のカラムクロマトグラフィーによって精製した。2種の異性体を単離し、主異性体は白色固体としての化合物140(146mg白色固体、62%)であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 (s, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H). 副生位置異性体 (49 mg, 21%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 (s, 1 H) 4.24 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H).

【0652】

ステップ2:

メタノール(50mL)中の化合物140(1.13g、6.2mmol)の溶液に、メチルアミン溶液(3.8mL、THF中2M、7.6mmol)を添加した。室温で20時間攪拌させた。反応混合物にNaBH₄(235mg、6.21mmol)を添加した。初めは激しいガスの発生が観察されたが、約30分後には止まった。LCMSは、アミンへの完全な変換を示した。得られた混合物に(Boc)₂O(2g、9.1mmol)を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮乾固した。残留物を、10~75% EtOAc / nヘプタンの勾配を溶出液として用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、化合物141(1.6g、純度約85%)を油として得た。この材料をさらに精製することなく次のステップに直接持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) 6.67 (s, 1 H) 5.26 (q, J = 7.05 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 1.43 (d, J = 7.30 Hz, 12 H).

【0653】

ステップ3:

化合物141(1.6g、5.4mmol)を、メタノール中7Mアンモニア(20mL)に溶解した。容器を密封し、混合物を50 °Cで5日間加熱した。LCMSは、所望生成物への完全な変換を示した。混合物を濃縮して、化合物142(1.496g純度約85%)をゴム状物として得た。この材料をさらに精製することなく次のステップに直接持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) 7.38 (br. s., 2 H) 6.69 (s, 1 H) 5.26 (q, J=6.97 Hz, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 1.44 (s, 9 H) 1.41 (d, J=7.05 Hz, 3 H).

【0654】

ステップ4:

ジクロロメタン(20mL)中の化合物142(1.496g、5.3mmol)の懸濁液に、トリエチルアミン(2.2mL、15.9mmol)を添加した。得られた懸濁液を-10 °Cに冷却し、ジクロロメタン(10mL)中の無水トリフルオロ酢酸(1.5mL、10.6mmol)の溶液を20分間かけて滴下添加した。添加が完了した後、反応混合物を0 °Cで1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンとNaHCO₃水溶液とに分配した。水層をジクロロメタン(2x)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して暗黄色油を得た。残留物を、10~75% EtOAc / nヘプタンの勾配を溶出液として用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を濃縮して、化合物143(1.026g、73%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) 6.90 (s, 1 H) 5.27 (q, J=7.13 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 1.37 - 1.51 (m, 12 H).

【0655】

ステップ5:

ジクロロメタン(4.5mL)中の化合物143(300mg、1.14mmol)の溶液に、ジオキサン中のHClの溶液(4M、4.5mL)を添加した。室温で1時間攪拌した後、得られた溶液を最小体積に減少させた。残留物をトルエンから濃縮して、真空オーブン内で50 °Cで1.5時間乾燥させて、化合物144(228mg、定量的)を白色固体として得た。材料を精製することなく次のステップに直接持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) 9.39 (br. s., 2 H) 7.30 (s, 1 H) 4.42 (q, J=6.88 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 1.59 (d,

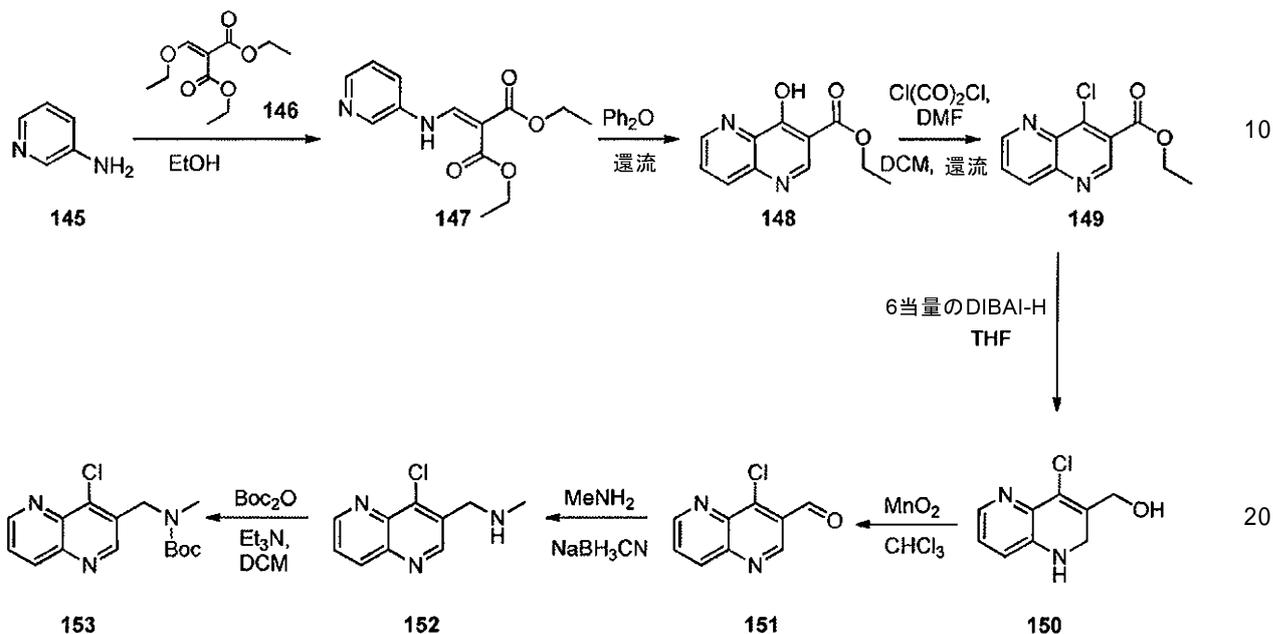
J=6.80 Hz, 3 H).

【0656】

tert-ブチル[(4-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)メチル]メチルカルバメート(153)の調製

【0657】

【化94】



ステップ 1 :

EtOH (300 mL) 中の化合物 145 (35 g、0.372 mol) および化合物 146 (96.5 g、0.447 mol) の混合物を終夜還流させた。TLC (PE/EtOAc 1/1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して、残留物を得た。石油エーテル (200 mL) を添加し、次いで室温で 30 分間攪拌した。混合物を濾過して、化合物 147 (95 g、97%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.03-11.00 (d, 1H), 8.50-8.41 (m, 3H), 7.49-7.47 (d, 1H)

7.34-7.30 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 4H), 1.62-1.18 (m, 6H).

【0658】

ステップ 2 :

Ph₂O (200 mL) の還流溶媒に、化合物 147 (30 g、0.113 mol) を少しずつ添加した。添加後、得られた混合物を 250 ~ 260 の間で 30 分間攪拌した。TLC (PE/EtOAc 1/1) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を室温に冷却し、次いで EtOAc (200 mL) に注ぎ入れた。混合物を濾過し、ウェットケーキを EtOH (50 mL)、EtOAc (50 mL) および石油エーテル (50 mL) で洗浄し、化合物 148 (11 g、45%) を褐色固体として得た。

【0659】

ステップ 3 :

DCM (200 mL) 中の化合物 148 (12 g、55 mmol) および DMF (5 mL) の懸濁液に、塩化オキサリル (20 mL) を 0 未満で滴下添加した。添加後、得られた混合物を 3 時間還流させた。TLC (PE/EtOAc 3/1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水に慎重に注ぎ入れた。混合物を真空濃縮して、DCM を除去した。混合物を MTBE (500 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、PE/EtOAc 5/1) によって精製して、化合物 149 (6 g、46%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

9.26 (s, 1H), 9.17-9.16 (d, 1H), 8.49-8.16 (d, 1H), 7.81-7.78 (t, 1H), 4.56-4.51 (q, 2H), 1.50-1.47 (m, 3H).

【0660】

ステップ4:

乾燥THF (100 mL)中の化合物149 (4 g, 16.9 mmol)の溶液に、DIHAL-H (101.4 mL, 101.4 mmol, トルエン中1M)を0 未満で滴下添加した。添加後、得られた混合物をこの温度で3時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc 1/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を0 未満の飽和Na₂SO₄水溶液 (100 mL)でクエンチし、この温度で30分間、次いで室温で30分間攪拌した。混合物を濾過した。ウェットケーキをEtOAc (100 mL × 5)で洗浄した。合わせた濾液をブライン (100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをDCM (10 mL)からの結晶化によって精製して、化合物150 (2.5 g, 75.1%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96-7.95 (d, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.75-6.68 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79-3.71 (brs, 1H), 1.70-1.63 (brs, 1H)

10

【0661】

ステップ5:

CHCl₃ (100 mL)中の化合物150 (2.5 g, 12.7 mmol)およびMnO₂ (10 g, 115 mmol)の混合物を終夜還流させた。TLC (PE/EtOAc 1/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、ウェットケーキをDCM (20 mL × 5)で洗浄した。合わせた濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、化合物151 (2.1 g, 86%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.80 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.19-9.11 (m, 1H), 8.51-8.44 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H).

20

【0662】

ステップ6:

メタノール (50 mL)中の化合物151 (2.7 g, 14.02 mmol)、MeNH₂·HCl (1.9 g, 28.04 mmol)、MgSO₄ (5 g)およびEt₃N (2.83 g, 158.04 mmol)の混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、NaBH₃CN (2.5 g, 42.06 mmol)を上記混合物に添加し、次いで室温で4時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc 1/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して粗化合物152を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.11-9.10 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).

30

【0663】

ステップ7:

DCM (100 mL)中の粗化合物152 (約14.02 mmol)および(Boc)₂O (6.1 g, 28.06 mmol)の溶液に、Et₃N (2.86 g, 28.04 mmol)を室温で終夜滴下添加した。添加後、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc 3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc 3/1, Rf, 0.15)によって精製して、化合物153 (2ステップにわたって1.7 g, 36%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.10-9.09 (d, 1H), 8.88-8.86 (d, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 4.87-4.83 (d, 2H), 2.99-2.93 (d, 3H), 1.51-1.47 (d, 9H). LCMS m/z 308 [M+H]⁺.

40

【0664】

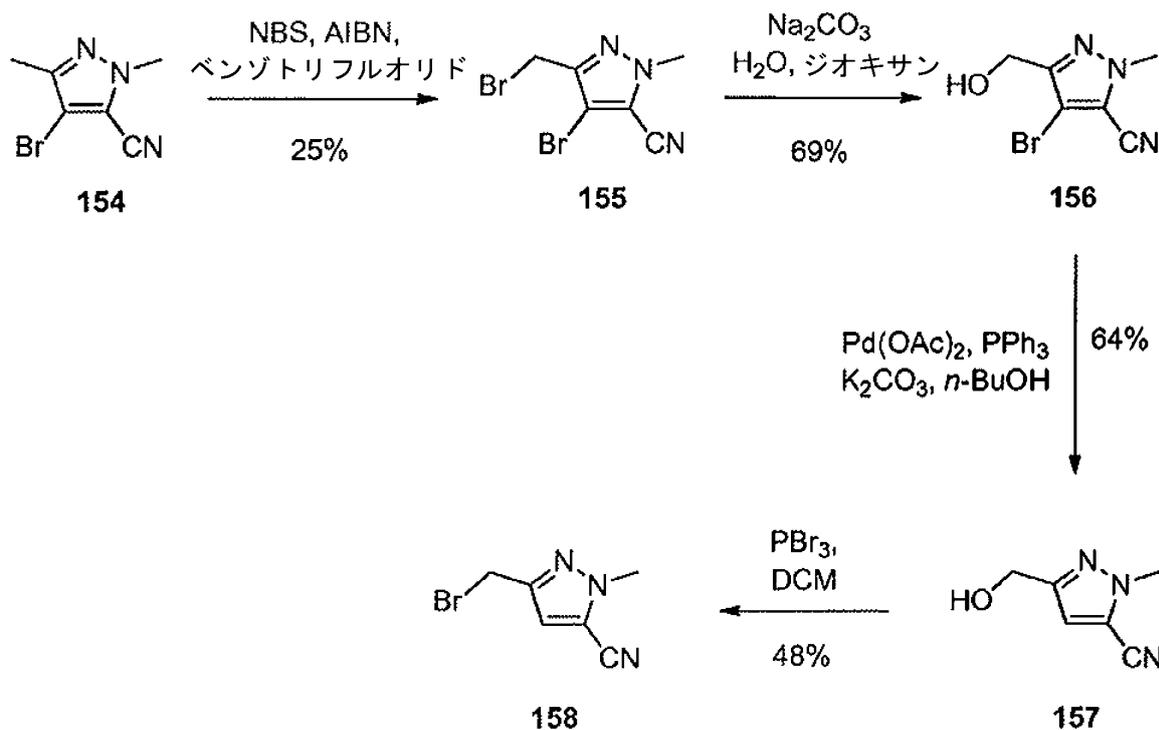
3-(プロモメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (158)

50

の調製

【0665】

【化95】



10

20

ステップ 1 :

化合物 154 (25.0 g、124.9 mmol) をベンゾトリフルオリド (300 mL) に溶解し、NBS (31.1 g、174.9 mmol) および AIBN (0.25 g、1.53 mmol) を 45 で添加した。次いで、温度を 80 に上昇させ、1 時間加熱した。追加の AIBN (0.25 g、1.53 mmol) を添加し、加熱を終夜続けた。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で除去して、黄色ガム状物を得た。ガム状物を DCM (300 mL) に溶かし、濾過によって残りの固体を除去した。濾液を濃縮し、冷 MeOH をこの黄色油に添加した。0 で 2 時間静置後、結果として生じた無色固体を濾過によって収集し、冷 MeOH (2 × 20 mL) で洗浄した。次いで、固体をメチルシクロヘキサンから再結晶させて、化合物 155 を無色固体 (9.4 g、収率 25%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.42 (s, 2H), 4.05 (s, 3H).

30

【0666】

ステップ 2 :

化合物 155 (16.0 g、57.36 mmol) をジオキサン (200 mL) に溶解し、H₂O (200 mL) 中の Na₂CO₃ (30.4 g、286.8 mmol) の溶液を添加し、二相混合物を 60 で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジオキサンを真空下で除去した。残留物を DCM (150 mL) とブライン (100 mL) とに分配し、相を分離した。水相を DCM (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して黄色油を得た。粗油を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1 : 3 EtOAc : ヘプタンから 1 : 1 EtOAc : ヘプタン) によって精製して、化合物 156 を無色固体 (8.60 g、収率 69%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H).

40

【0667】

ステップ 3 :

化合物 156 (8.60 g、39.81 mmol) を n-ブタノール (90 mL) に溶

50

解し、 PPh_3 (2.09 g、7.97 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (440 mg、1.96 mmol) および K_2CO_3 (11.0 g、79.6 mmol) を添加し、反応混合物を 4 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、黄色油を得た。粗油を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1:1 EtOAc :ヘプタン) によって精製して、化合物 157 を無色固体 (3.49 g、64%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.99 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H).

【0668】

ステップ 4 :

化合物 157 (3.47 g、25.30 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、0 に冷却した。 PBr_3 (3.12 mL、32.89 mmol) を滴下添加して白色懸濁液を得、これを室温で終夜撹拌した。淡黄色ガム状物を含有する結果として生じた溶液を、 DCM (30 mL) で希釈し、 H_2O (20 mL) を慎重に添加することによってクエンチし、飽和 NaHCO_3 溶液で中和した。相を分離し、水相を DCM (2 × 60 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して黄色油を得た。粗油を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1:1 DCM :ヘプタン) によって精製して、化合物 158 を無色油 (2.43 g、収率 48%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.82 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

【0669】

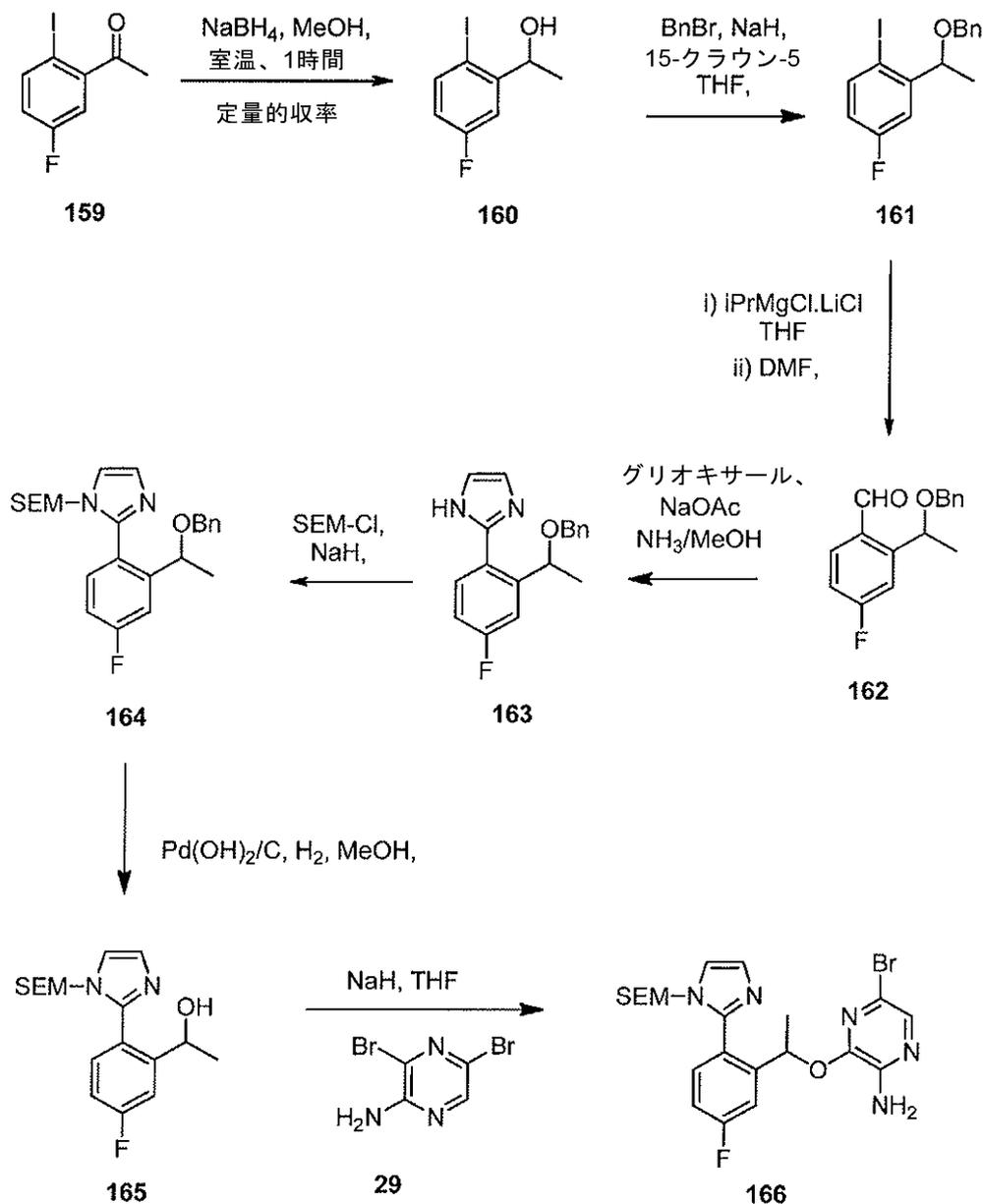
5 - プロモ - 3 - { 1 - [5 - フルオロ - 2 - (1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル] エトキシ } ピラジン - 2 - アミン (166) の調製

【0670】

10

20

【化96】



10

20

30

ステップ1:

NaBH₄の分割添加用にそれぞれ50gの2つのバッチで反応を行った)。THF (800 mL) およびMeOH (400 mL) 中の化合物159 (100 g、379 mmol) の冷却 (氷浴) 溶液に、NaBH₄ (28.7 g、757 mmol) を2時間にわたって分割 (2gずつ) 添加した (激しいガス発生が観察された)。反応物を室温で3時間攪拌した。TLC分析は、完了を示した。反応物をNH₄Cl水溶液 (300 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (500 mL) で抽出し、有機物を分離し、NH₄Cl (300 mL)、水 (1 x 300 mL)、次いでブライン (1 x 400 mL) で再度洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して、化合物160 (104.1 g、定量的) を淡黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

40

【0671】

ステップ2:

THF (300 mL) 中の化合物160 (119.7 g、450 mmol) の溶液を、

50

THF (500 mL) 中の NaH (60 重量%、19.8 g、495 mmol) の氷冷懸濁液に、添加漏斗によって添加した (添加時間 - 約 1 時間)。15 - クラウン - 5 r (13.3 mL、67.5 mmol) を添加し、反応物を室温に加温させた。2 時間後、THF (300 mL) 中の BnBr (51 mL、427 mmol) の溶液を添加した (約 20 分、約 40 °C までの小さな発熱が観察された)。反応混合物を室温で終夜攪拌したまま放置し、次いで NH₄Cl (200 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、有機物を分離し、次いで、NH₄Cl (200 mL)、水 (300 mL)、次いでブライン (2 x 300 mL) で再度洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して、橙色油を得、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン/EtOAc - 99:1 から 8:2) によって精製して、化合物 161 (144.3 g、90%) を無色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.87 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 6H), 7.00 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 4.63 (qd, J = 6.4, 1.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0672】

ステップ 3:

THF (500 mL) 中の化合物 161 (50 g、140 mmol) の溶液を -45 °C (内部温度) に冷却した。反応内部温度を -40 °C から -50 °C の間に保ちながら、i-PrMgCl・LiCl (THF 中 1.3 M、121 mL、160 mmol) の溶液を添加漏斗によって添加した (約 20 分の添加期間)。1 時間攪拌した後、白色懸濁液が形成された。さらに 1 時間後、THF (100 mL) 中の DMF (15.5 mL、201 mmol) の溶液を添加した (約 30 分の添加)。得られた透明な反応混合物を室温にゆっくり加温させた。16 時間後、反応物を EtOAc (200 mL) で希釈し、NH₄Cl (3 x 300 mL)、次いでブライン (2 x 400 mL) で洗浄した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空で除去して、2 - (1 - (ベンジルオキシ)エチル) - 4 - フルオロベンズアルデヒド化合物 162 (37.9 g、定量的) を淡黄色油として得、これをさらに精製することなく下記のステップにおいて使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.19 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.16 (m, 8H), 5.61 - 5.38 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0673】

ステップ 4:

グリオキサール (88.2 mL、771.6 mL)、続いて NaOAc (95.5 g、701.5 mmol) を、MeOH (100 mL) 中の化合物 162 (38.22 g、140.3 mmol) の冷却 (氷浴) 溶液に添加した。5 分間攪拌した後、MeOH 中 7 N NH₃ 溶液 (425 mL) を添加し、得られた混合物を 0 °C でさらに 10 分間攪拌した後、オートクレーブ内に密封し、120 °C で 5 時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、溶媒を真空で除去して黒色ペーストを得、これを DCM (600 mL) に再溶解し、次いで、1:1 NH₄Cl / 1 M HCl 水溶液 (2 x 500 mL)、次いでブライン (1 x 500 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空で除去し、残留物 (セライトに吸着させた) をカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン/EtOAc - 9:1 から 1:1) によって精製した。単離された褐色固体を、最少量の EtOAc 中でスラリーにし、続いて濾過することによってさらに精製した。真空乾燥後、化合物 163 (16.2 g、39%) をオフホワイトの固体として単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 8H), 5.47 (s, 1H), 4.43 - 4.12 (m, 2H), 1.40 (d, J = 5.1 Hz, 3H).
LCMS ES m/z 297 [M+H]⁺.

【0674】

ステップ 5:

NaH (60 重量%、2.23 g、55.7 mmol) を、THF (250 mL) 中の化

10

20

30

40

50

合物 163 (14 g、47.2 mmol) の冷却 (氷浴) 溶液に分割添加した。混合物を 30 分間攪拌した後、SEM-Cl (9.28 mL、55.7 mmol) を滴下添加した。得られた混合物を室温に加温させた。6 時間後、反応物を氷浴下に置き、次いで水 (150 mL) をゆっくり添加することによってクエンチし、次いで EtOAc で希釈した。相を分離し、水層を EtOAc (2 × 100 mL) で再度抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン/EtOAc - 7:3 から 1:1) によって精製して、化合物 164 (32 g、70%) を黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.36-7.49 (m, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 7H), 7.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 - 5.05 (m, 2H), 4.57 (qd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.12 (m, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 - 0.63 (m, 2H), -0.08 (s, 9H). LCMS APCI m/z 427 [M+H]⁺.

【0675】

ステップ 6:

MeOH (375 mL) 中の化合物 164 (24 g、56.3 mmol) の攪拌溶液に、20 重量%の Pd(OH)₂/C (5 g) を添加し、得られた混合物を H₂ (30 psi) の雰囲気下で 50 で 6 時間加熱し、次いで 16 時間室温にした。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を MeOH で洗浄した。母液を真空濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン/EtOAc - 3:1 から 1:1) によって精製して、化合物 165 (18.19 g、96%) を淡黄色油として得た。この材料をさらに精製することなく下記のステップに持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 - 0.73 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). LCMS APCI m/z 337 [M+H]⁺.

【0676】

ステップ 7:

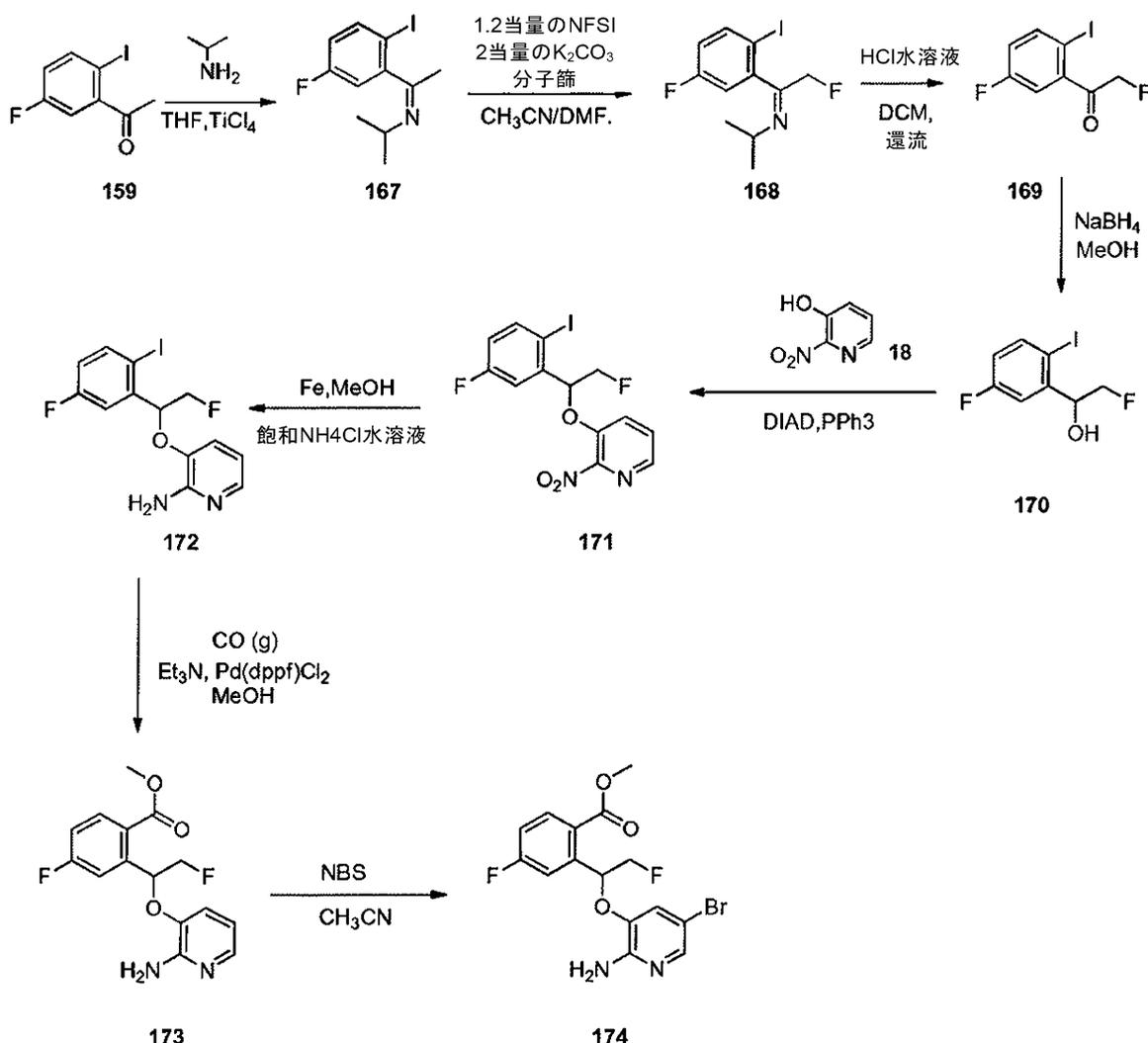
THF (200 mL) 中の化合物 165 (18.19 g、54.06) の溶液を氷浴下で冷却した後、NaH (60 重量%、2.59 g、64.87 mmol) を (3 回に分けて) 添加した。30 分間攪拌した後、反応物を室温に加温させた。THF (50 mL) 中の化合物 29 (16.4 g、64.87 mmol) の溶液を、添加漏斗によって添加した。反応混合物を 60 で 16 時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、次いで水 (2 × 300 mL) で洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して粗暗色固体を得た。これらをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン/EtOAc - 9:1 から 1:1) によって精製して、化合物 166 (19.36 g、70%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 3H), 7.29 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.08 - 5.89 (m, 1H), 5.32 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (ddd, J = 10.1, 6.2, 2.5 Hz, 2H), -0.00 (s, 9H). LCMS APCI m/z 508/509 [M+H]⁺.

【0677】

メチル 2 - { 1 - [(2 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 3 - イル) オキシ] - 2 - フルオロエチル } - 4 - フルオロベンゾエート (174) の調製

【0678】

【化97】



10

20

30

ステップ1:

乾燥THF(500mL)中の化合物159(40g、0.153mol)およびイソプロピルアミン(36.2g、0.613mol)の溶液に、TiCl₄(10mL)を0で滴下添加した。添加後、混合物を室温で2時間撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc 10/1)は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過した。濾液を0.5M NaOH溶液(500mL)に注ぎ入れた。有機層を分離し、水層をEtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物167(43g、93.5%)を黄色油として得た。

【0679】

ステップ2:

乾燥CH₃CN/DMF(250mL/50mL)中のNFSI(25g、79.4mmol)、K₂CO₃(18.4g、132.4mmol)および4分子篩(25g)の混合物を、窒素下0で15分間撹拌した。化合物167(20g、66.2mmol)を混合物に添加した。添加後、反応混合物を室温で2日間撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=10:1)は、化合物167の90%が消費されたことを示した。Et₃N(5mL)を反応混合物に0で添加し、混合物をさらに15分間撹拌した。混合物を濾過した。濾液を0.5M NaOH溶液(300mL)に注いだ。有機層を分離し、水層をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物168(20g、95

40

50

%)を褐色油として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

【0680】

ステップ3:

CH₂Cl₂/H₂O(250mL/200mL)中の化合物168(27.8g、86.3mmol)の溶液に、濃HCl(50mL)を添加した。添加後、混合物を1時間還流させた。TLC(石油エーテル:EtOAc=50:1)は、反応が完了したことを示した。混合物を室温に冷却した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCによって精製して、化合物169(13g、54%)を黄色固体として得た。

10

【0681】

ステップ4:

MeOH(100mL)中の化合物169(13g、45.9mmol)の溶液に、NaBH₄(3.4g、91.9mmol)を0で少しずつ添加した。添加後、混合物を室温で2時間撹拌した。TLC(石油エーテル:EtOAc=10:1)は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮した。残留物をH₂O(100mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物170(13g、100%)を黄色油として得た。

20

【0682】

ステップ5:

無水THF(80mL)中の化合物170(4.5g、15.8mmol)、化合物18(2.23g、15.8mmol)およびPPh₃(5.59g、22mmol)の撹拌溶液に、DIAD(4.4g、0.22mmol)を0で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で2時間撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=3:1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=20:1から10:1)によって精製して、化合物171(5g、78%)を黄色固体として得た。

【0683】

ステップ6:

MeOH(80mL)および飽和NH₄Cl水溶液(80mL)中の化合物171(6g、14.7mmol)およびFe(3.3g、59mmol)の懸濁液を2時間還流させた。TLC(石油エーテル/EtOAc=2:1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して水溶液を得、これをEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を、石油エーテル/EtOAc=6/1~3/1で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物172(5g、91%)を黄色固体として得た。

30

【0684】

ステップ7:

メタノール(100mL)中の化合物172(5g、13.3mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.15g、1.33mmol)およびTEA(2.65g、26.5mmol)の混合物を、100のCO(4パール)下に16時間密封した。TLC(石油エーテル/EtOAc=1:1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して残留物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=8:1から6:1)によって精製して、化合物173(3.5g、84%)を淡褐色固体として得た。

40

【0685】

ステップ8:

CH₃CN(50mL)中の化合物173(3.5g、11.3mmol)の撹拌溶液

50

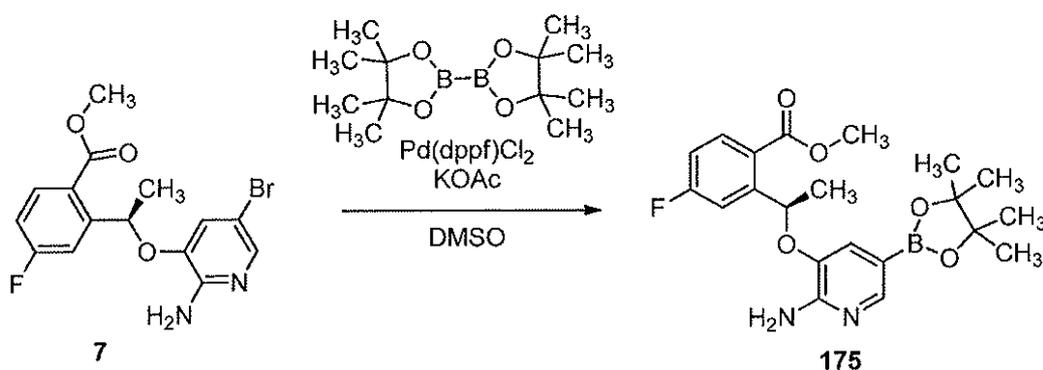
に、 CH_3CN (30 mL) 中の NBS (2 g、11.3 mmol) の溶液を 0 で滴下添加した。添加後、反応混合物をこの温度で 30 分間攪拌した。TLC (石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 1:1$) は、反応が完了したことを示した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 3:1$) によって精製して、化合物 174 (3.5 g、79%) を淡褐色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.17-8.22 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37-7.40 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.45-6.51 (m, 1H), 4.85-4.9 (s, 2H), 4.59-4.76 (m, 2H), 4.01 (s, 3H). LCMS m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0686】

メチル 2 - [(1R) - 1 - { [2 - アミノ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] オキシ } エチル] - 4 - フルオロベンゾエート (175) の調製

【0687】

【化98】



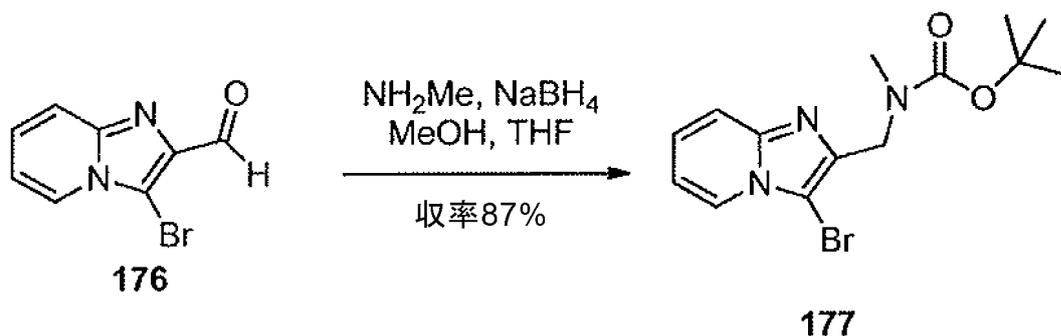
実施例 45 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 175 を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) 7.94 (dd, $J = 8.80, 5.87$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.68 (dd, $J = 10.56, 2.35$ Hz, 1 H), 7.25 (td, $J = 8.36, 2.64$ Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.36 (s, 2 H), 6.26 (q, $J = 6.46$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.57 (d, $J = 5.87$ Hz, 3 H), 1.21 (d, $J = 5.87$ Hz, 12 H).

【0688】

tert - ブチル [(3 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] メチルカルバメート (177) の調製

【0689】

【化99】



MeOH (20 mL) 中の化合物 176 (0.5 g、2.22 mmol) の溶液に、メ

チルアミン溶液 (THF 中 2 M、1.33 mL、2.67 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に NaBH_4 (84 mg、2.22 mmol) を添加した。激しいガスの発生が観察された。ガスの発生は、30 分後に止まった。LCMS は、アミンへの完全な変換を示した。二炭酸ジ-tert-ブチル (735 mg、3.33 mmol) を添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。LCMS は、所望生成物への完全な変換を示した。溶液を濃縮し、残留物を、10~75% EtOAc/ヘプタンの勾配を溶出液として用いる Biotage (40+S カートリッジ) によって精製して、化合物 177 (654 mg、86.5%) を油として得た。HNMR を 80 で測定した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.21 - 8.44 (m, 1 H), 7.50 - 7.64 (m, 1 H), 7.27 - 7.43 (m, 1 H), 6.96 - 7.14 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 1.42 (s, 8 H).

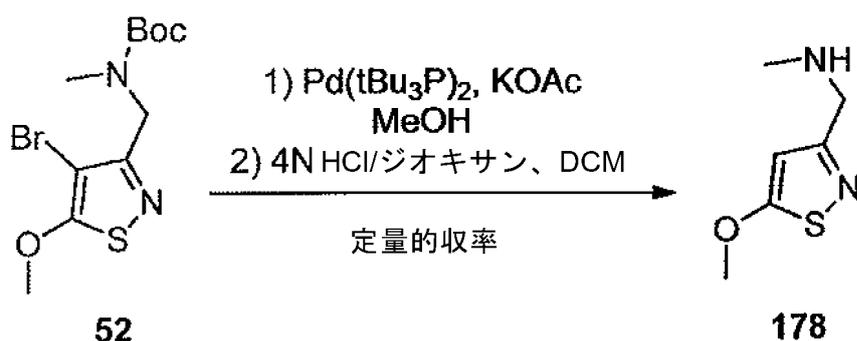
10

【0690】

1-(5-メトキシ-1,2-チアゾール-3-イル)-N-メチルメタンアミン(178)の調製

【0691】

【化100】



20

密封した 20 mL のマイクロ波バイアル内で、MeOH (5 mL) 中の化合物 52 (340 mg、1.01 mmol)、KOAc (297 mg、3.02 mmol) および $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (52.7 mg、0.101 mmol) の溶液を、マイクロ波中 100 で 45 分間加熱した。EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を DCM (2.50 mL) に溶解し、次いでジオキサソラン中 4N HCl (2.52 mL、10.1 mmol) を添加した。反応物を室温で攪拌し、真空下で濃縮して、化合物 178 (196 mg、定量的) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 9.46 (br. s., 2 H), 6.92 (s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H).

30

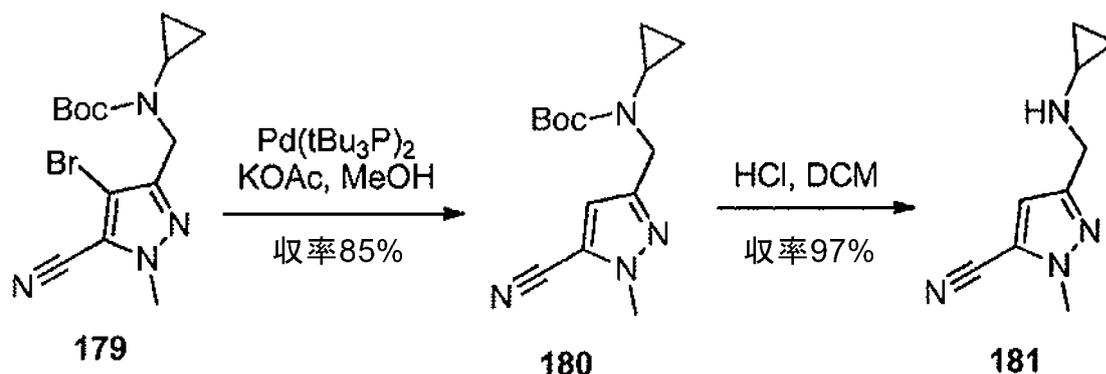
【0692】

3-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(181)の調製

【0693】

40

【化101】



10

ステップ1:

脱気MeOH中の化合物179(1.50g、4.22mmol)の溶液に、KOAc(1.24g、3.00mmol)およびPd(tBu₃P)₂(220mg、0.10mmol)を添加した。マイクロ波中120℃に1時間加熱した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(0~40%EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物180(990mg、85%)を透明油として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 6.91(s, 1H), 4.31(s, 2H), 3.96(s, 3H), 2.49-2.43(m, 1H),

20

1.39(s, 9H), 0.72-0.53(m, 4H)

【0694】

ステップ2:

DCM(9mL)中の化合物180(990mg、3.58mmol)の溶液に、ジオキサン中4N HCl(8.96mL、35.8mmol)を添加した。懸濁液を室温で2時間攪拌し、次いで反応混合物を真空下で濃縮して、化合物181(739mg、97%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.72(br. s., 2H), 7.33(s, 1H), 4.22(s, 2H), 4.03(s, 3H), 2.66(tt, J = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 0.95-0.83(m, 2H), 0.77-0.66(m, 2H).

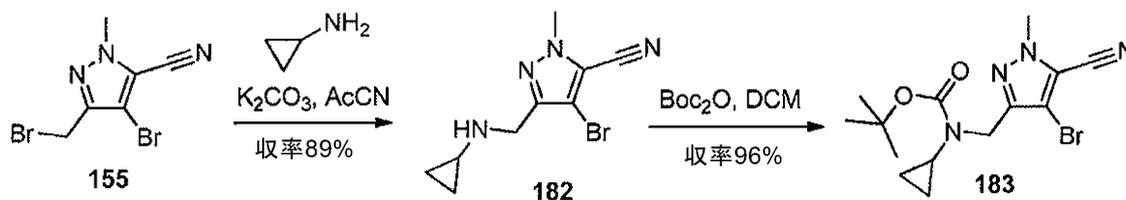
30

【0695】

tert-ブチル[(4-ブロモ-5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]シクロプロピル-カルバメートの(183)の調製

【0696】

【化102】



40

ステップ1:

シクロプロピルアミン(31.07g、544mmol)をアセトニトリル(30mL)に希釈し、次いで炭酸カリウム(8.4g、61mmol)、続いてアセトニトリル(30mL)中に溶解させた化合物155(8.5g、279mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物にEtOAc(400mL)および水(80mL)を添加した。相を分離し、次いで有機相を蒸発させて、過剰のシクロプロピルアミンを除去した。粗化合物に、EtOAc(400mL)およびHCl 1Mの水溶液(80mL)を添加した。水相をNaOH 1Mの水溶液でpH7にし、EtOAc(3x400mL)で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、化合物182を淡黄色固体(6.95g、収率89%)として得た。¹H NMR

50

(400 MHz, DMSO-d6) 3.99 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.05 (tt, 1H, J = 6.65, 3.53 Hz), 0.34 (td, 2H, J = 4.06, 6.43 Hz), 0.23 - 0.19 (m, 2H), [M+H]⁺ = 257.06 - 258.14 (1/1)
【0697】

ステップ2:

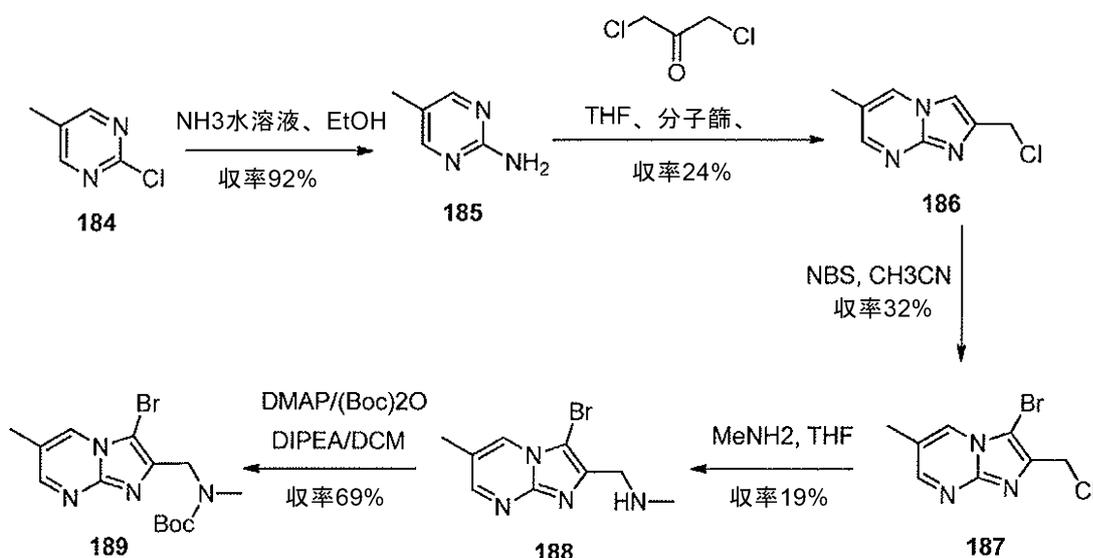
化合物182 (6.95 g, 27.2 mmol, 1当量) をジクロロメタン (90 ml, 0.3 M) に溶解し、次いでBoc無水物 (5.94 g, 27.2 mmol, 1 eq.) を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で60時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。粗材料をより小規模な反応物 (792 mg) と合わせ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物183を白色固体 (10.29 g, 収率96%、LCMSにより純度97%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 4.35 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.42 (tt, J = 6.6, 4.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 8H), 0.63 (ddt, J = 5.1, 3.4, 2.1 Hz, 4H). [M+H-Boc] = 255.01 - 256.99 (1/1).

【0698】

tert-ブチル ((3-プロモ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル) (メチル) -カルバメート (189) の調製

【0699】

【化103】



ステップ1:

IMS (100 mL) 中の化合物184 (10.0 g, 77.79 mmol) の溶液に、アンモニア水溶液 (35%, 100 mL) を添加した。反応混合物を密封したボンベに移し、200 で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、濃縮して溶媒の大部分を除去し、水 (25 mL) を添加した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、所望の化合物185をオフホワイトの固体 (7.85 g, 収率92%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.06 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.03 (s, 3H). LCMS m/z 110 [M+H]⁺.

【0700】

ステップ2:

1 g および 9.36 g の化合物185を用いる2つのバッチにおいて反応を行い、両方のバッチから得られた粗材料を合わせて精製した。乾燥THF (250 mL) 中の化合物185 (9.36 g, 85.82 mmol) のスラリーに、ジクロロアセトン (21.80 g, 171.64 mmol) および4分子篩 (25 g) を添加した。反応混合物を90 で3日間加熱し、次いで反応混合物を濃縮し、得られた残留物を水 (200 mL) に溶解した。溶液を固体K₂CO₃ (10 g) で処理し、10分間攪拌した後、酢酸エチル

(3 × 400 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、濃縮して、粗生成物を濃褐色油として得た。水相を DCM (500 mL) による液-液抽出に供し、結果として得られた生成物を、酢酸エチル抽出から得られた粗油と合わせて精製した。DCM 中 0.5% ~ 1% MeOH を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、化合物 186 をオフホワイトの固体 (4.2 g、収率 24%) として与えた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 1.1 Hz, 3H). LCMS m/z 182 [M+H]⁺.

【0701】

ステップ 3 :

2.0 g および 2.2 g の化合物 186 を用いる 2 つのバッチにおいて反応を行い、両方のバッチから得られた粗材料を合わせて精製した。アセトニトリル (30 mL) 中の化合物 186 (2.0 g、11.01 mmol) の溶液に、NBS (2.14 g、12.0 mmol) を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去し、合わせた粗生成物を EtOAc (100 mL) に溶解した。沈殿した固体を濾過によって除去し、濾液を蒸発させて、粗生成物を薄黄色ガム状物として得た。DCM 中 0.5% MeOH を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる粗製品の精製により、純粋な化合物 187 をオフホワイトの固体 (1.9 g、収率 32%) として与えた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). LCMS m/z 260/262 [M+H]⁺.

【0702】

ステップ 4 :

60 °C で加熱した THF (20 mL) 中の化合物 187 (1.68 g、6.45 mmol) の懸濁液に、THF 中のメチルアミンの溶液 (2 M、53.2 mL、96.75 mmol) を、シリンジポンプを用いて 30 分間かけてゆっくり添加した。添加が完了したら、反応物を 60 °C で 4 時間加熱した。反応混合物の濃縮後に得られた粗生成物を、DCM 中 10% MeOH を 0.1% の 35% アンモニア水溶液と共に用いるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた生成物が不所望な二量体を少量含有していることが判明したので、CH₃CN/H₂O の溶媒勾配を用いる逆相によってさらに精製した。こうして得られた生成物は痕跡量の不純物で汚染されていて、これを、DCM 中 4% MeOH (7 N アンモニア含有) を用いるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって再度精製し、化合物 188 を黄色固体 (254 mg、収率 15%) として与えた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.89 - 8.22 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.45 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H). LCMS m/z 255/257 [M+H]⁺.

【0703】

ステップ 5 :

DCM (4 mL) 中の化合物 188 (250 mg、0.980 mmol)、DIEA (0.512 mL、2.94 mmol) および DMA P (23.9 mg、0.196 mmol) の溶液に、(Boc)₂O (856 mg、3.92 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。これを濃縮し、0% ~ 75% EtOAc / ヘプタンを用いる ISCO (24 g) によって精製して、化合物 189 をガム状物 (241 mg、収率 69%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.85 (br. s., 3H), 2.37 (s, 3H), 1.39 (d, J=15.9 Hz, 9H). LCMS m/z 355/357 [M+H]⁺.

【0704】

1 - [1 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N - メチルメタンアミン (195) の調製

【0705】

10

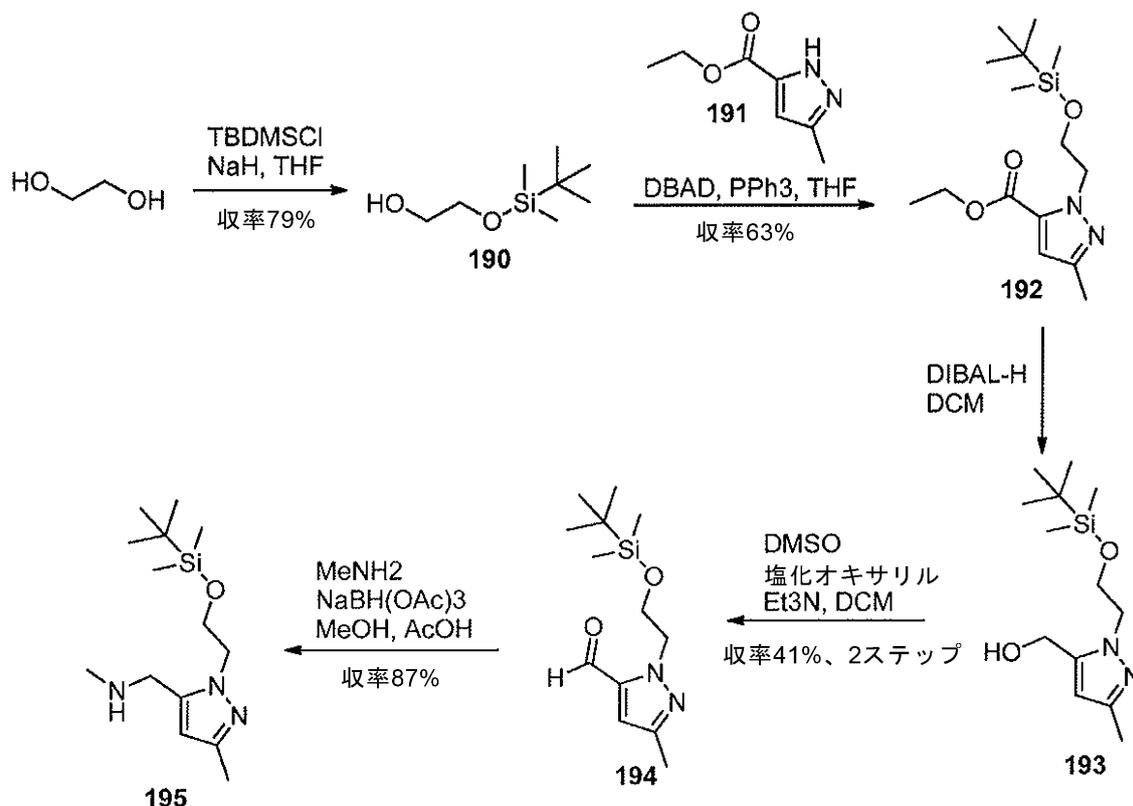
20

30

40

50

【化104】



ステップ1:

0 (氷/水浴)の不活性雰囲気下で、NaH(鉱油中60%、6.44g、0.161mol)(内部温度=4)の懸濁液に、エチレングリコール(10.0g、0.161mol)を添加した。添加後の内部温度は6であった。反応物を、氷/水浴(内部温度=4)中で45分間撹拌した。tert-ブチルクロロジメチルシラン(29.121g、0.161mol)を、温度を10未満に保ちながら15分間かけて分割添加した。tert-ブチルクロロジメチルシランの添加後、反応混合物を室温に加温させ、2.5時間撹拌した。次いで、反応物を、飽和NaHCO₃溶液(250mL)および水(100mL)の添加によってクエンチした。混合物をTBME(250mL×2)で抽出し、合わせた有機物をブライン(250mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減量乾固させて黄色油を得た。粗製物を、ヘプタン/EtOAc(勾配溶出95/5、次いで9/1、8/2、7/3)を用いるシリカパッド上での濾過によって精製した。適正な画分を合わせ、減量乾固させて、化合物190を無色油(22.5g、79%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 2.00 (t, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.62-3.64 (m, 2H).

【0706】

ステップ2:

0に冷却したTHF(400mL)中の化合物191(20.00g、129.7mmol)、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタノール190(27.45g、155.7mmol)およびトリフェニルホスフィン(40.83g、155.7mmol)の溶液に、THF(200mL)中のDBAD(35.85g、155.7mmol)の溶液を、不活性雰囲気下で1時間かけて滴下添加した。室温で3時間撹拌した後、0.1当量の2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタノール(2.2g、12.48mmol)を添加した。反応混合物をさらに18時間撹拌し、次いで濃縮した。得られた黄色油をヘプタン(1L)で粉碎して、白色固体を形成し、これを濾過によって除去した。濾液を濃縮し、油状残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ

、ヘプタン中2%から6% EtOAc) によって精製して、化合物192を淡黄色油(25.47g、63%)として生成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.11 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.33 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.63 (t, 2H), 6.57 (s, 1H), [MH]⁺ 313.

【0707】

ステップ3:

-78 に冷却したDCM(600mL)中の化合物192(24.8g、79.4mmol)の溶液に、DIHAL-H(DCM中1M溶液、250mL、250mmol)を、不活性雰囲気下で滴下添加した。-78 で1時間攪拌した後、反応混合物をメタノール(60mL)でクエンチし、次いで室温に加温した。水およびブラインを添加すると、灰色沈殿物が形成された。両方の相の可視化が難しかったので、抽出を行う試みは成功しなかった。次いで、反応混合物をセライト越しに濾過し、多量のDCM(4L)で洗浄した。水層を分離し、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、化合物193を油(20g)として得、これをそのまま次のステップにおいて使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.04 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.55 (d, 2H), 5.97 (s, 1H), [MH]⁺ 271.

【0708】

ステップ4:

-78 に冷却したDCM(188mL)中の塩化オキサリル(8.70mL、103mmol)の溶液に、DCM(75mL)中のDMSO(14.4mL、205mmol)の溶液を、不活性雰囲気下で30分間かけて添加した。反応混合物を-78 で30分間攪拌し、次いでDCM(188mL)中の化合物193(20g)の溶液を滴下添加した。反応混合物を-78 で1.25時間攪拌し、続いてトリエチルアミン(66.0mL、474mmol)を滴下添加した。反応物を室温に加温し、水(600mL)を添加した。相を分離し、水層をDCM(3×500mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。得られた油状残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中0%から2% EtOAc)によって精製して、化合物194を淡黄色油(2ステップにわたって8.75g、41%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.11 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.63 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), [MH]⁺ 269.

【0709】

ステップ5:

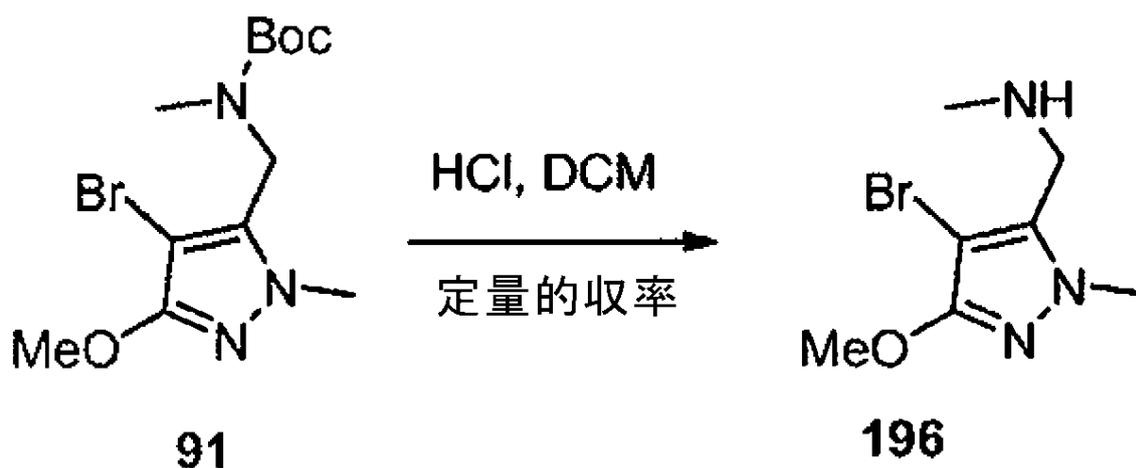
メタノール(280mL)中の化合物194(11.15g、41.54mmol)およびメチルアミン(EtOH中33% w/w、14.77g、157.22mmol)の溶液に、酢酸(2.50mL、41.54mmol)を不活性雰囲気下で滴下添加した。反応混合物を室温で1.3時間攪拌し、0 に冷却し、NaBH(OAc)₃(13.2g、62.31mmol)で処理し、次いで室温で18時間攪拌した。この時間の後、若干のアミン(3.90mg、41.92mmol)を添加し、続いてNaBH(OAc)₃(8.80g、41.5mmol)を30分後に添加した。反応混合物をさらに40分間攪拌し、濃縮し、EtOAc(375mL)に溶かし、飽和NaHCO₃水溶液(275mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。得られた油状残留物を、カラムクロマトグラフィー(中和シリカ、DCM中0%から6% 7N NH₃/MeOH)によって精製して、化合物195(10.3g、87%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.10 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.60 (br, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 5.88 (s, 1H), [MH]⁺ 284.

【0710】

1-(4-プロモ-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-メチルメタンアミン(196)の調製

【0711】

【化105】



10

DCM (10 ml) 中の化合物 91 (1613 mg、4.826 mmol) の溶液に、ジオキサン中 4N HCl (10 ml) を添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌させ、次いで反応混合物を濃縮して、化合物 196 (1357 mg、104%) を黄色固体として得た。

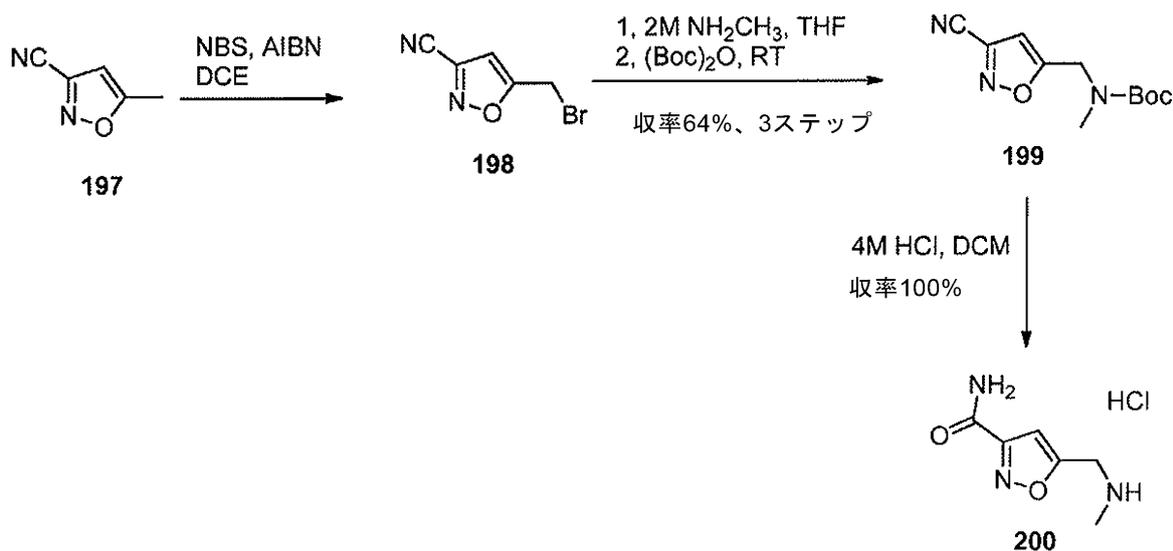
20

【0712】

5 - ((メチルアミノ)メチル)イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (200) の調製

【0713】

【化106】



30

40

ステップ 1 :

DCE (30 mL) 中の化合物 197 (800 mg、7.40 mmol) の溶液に、NBS (2.79 g、15.5 mmol) および AIBN (60.8 mg、0.375 mmol) を添加した。反応物を 85 °C で終夜攪拌した。濃縮してクリーム色固体を得た。水 (20 mL) を添加し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、化合物 198 (1.44 g、2.90 mmol) をオフホワイトの半固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに持ち込んだ。

【0714】

50

ステップ 2 :

0 に冷却した THF (15 mL) 中の化合物 198 (1.44 g、2.90 mmol) の溶液に、THF 中 2 M NH₂CH₃ (4.36 mL、8.73 mmol) を添加した。混合物を 0 で 2.5 時間攪拌した。(Boc)₂O (635 mg、2.91 mmol) を添加した。室温で終夜放置した。LCMS は、新しいピークおよび出発材料を示す。380 mg の (Boc)₂O を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。LCMS は、新しいピークが増大していたことを示す。さらに 2 時間後、LCMS によっては、何の進展も検出されなかった。283 mg の (Boc)₂O を添加した。これを室温で終夜攪拌した。溶媒を真空で除去し、反応物を水と EtOAc とに分配した (50 mL / 50 mL)。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。これを、0 ~ 40 % EtOAc / ヘプタンを用いる ISCO によって精製して、化合物 199 を無色油 (445 mg、収率 64 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47 (br. s., 9 H) 2.98 (s, 3 H) 4.60 (br. s., 2 H) 6.56 (br. s., 1 H).

10

【0715】

ステップ 3 :

DCM (5 mL) 中の化合物 199 (445 mg、1.88 mmol) の溶液に、ジオキサン中 4 M HCl (5 mL) を滴下添加した。LCMS によれば、2 時間後反応が完了した。これを濃縮し、真空オーブンで 60 で終夜乾燥させて、化合物 200 HCl 塩を白色固体 (333 mg、収率 100 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.59 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 9.77 (br. s., 2 H). LCMS m/z 156 [M+H]⁺.

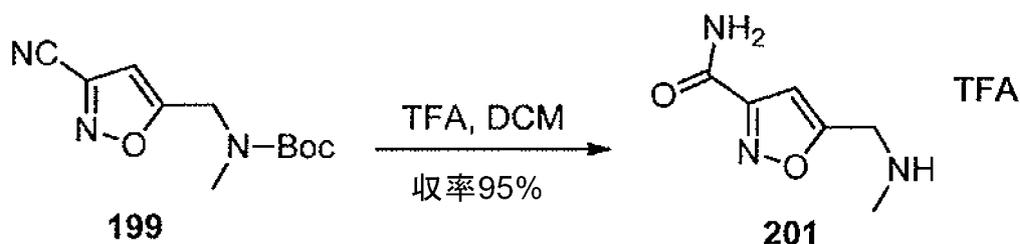
20

【0716】

5 - [(メチルアミノ)メチル] - 1, 2 - オキサゾール - 3 - カルボニトリル (201) の調製

【0717】

【化107】



30

DCM (3 mL) 中の化合物 199 (850 mg、2.90 mmol) の溶液に、TFA (3 mL、38.9 mmol) を滴下添加した。LCMS によれば、1.5 時間後反応が完了した。これを濃縮し、真空オーブンで 60 で終夜乾燥させて、化合物 201 を褐色ガム状物 (686 mg、収率 95 %) として得た。

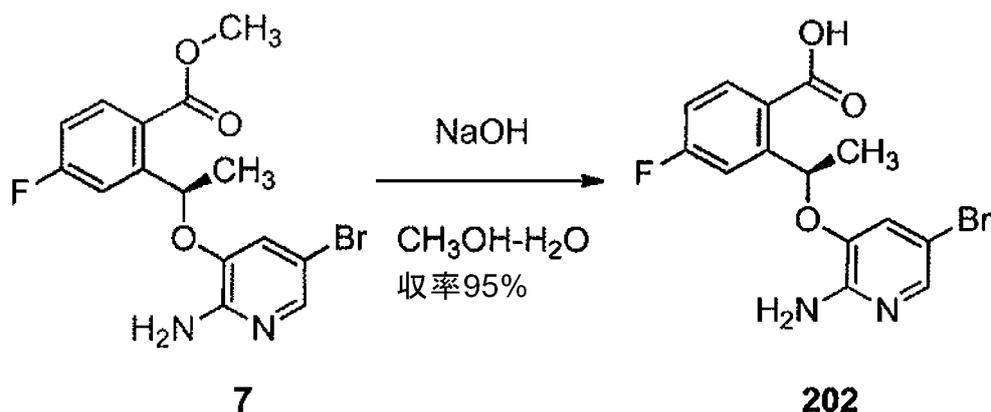
【0718】

2 - {(1R) - 1 - [(2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 3 - イル) オキシ] エチル} - 4 - フルオロ安息香酸 (202) の調製

【0719】

40

【化108】



10

実施例41についてのステップ2に記載の手順を用いて、化合物202(731mg、95%)を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.43 (br. s., 1 H) 7.97 (dd, J=8.59, 6.06 Hz, 1 H) 7.47 - 7.64 (m, 2 H) 7.18 - 7.30 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.20 - 6.48 (m, 3 H) 1.58 (d, J=6.32 Hz, 3 H).

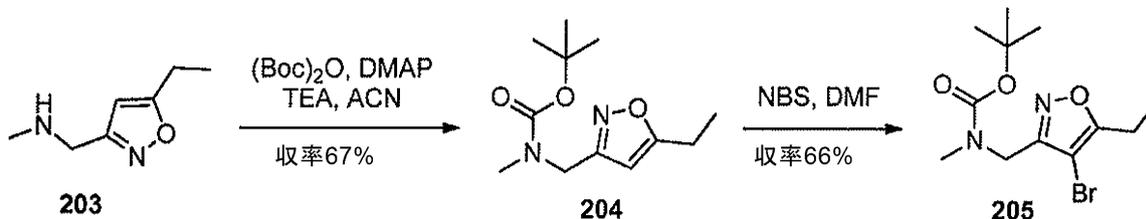
【0720】

tert-ブチル[(4-ブロモ-5-エチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]メチルカルバメート(205)の調製

20

【0721】

【化109】



30

ステップ1:

0のACN(50mL)中の化合物203(1.81g、12.9mmol)、TEA(9.10mL、64.6mmol)およびDMAP(0.315g、2.58mmol)の懸濁液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.38g、15.5mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌させた。水およびEtOAcを反応混合物に添加した。水層を2×EtOAcによって抽出した。有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(2から30%EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物204(2.09g、67%)を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 1.28 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.47 (br.

40

s., 9 H) 2.77 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 6.04 (s, 1 H).

【0722】

ステップ2:

DMF(2.2mL)中の化合物204(500mg、2.08mmol)の溶液に、N-プロモコハク酸イミド(444mg、2.50mmol)を添加した。反応混合物を60に1時間加熱した。EtOAc(22mL)を反応混合物に添加し、次いで水(1×22mL)およびブライン(22mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(3%から30%EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物205(441mg、66%)を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 1.28 (t, J=7.71 Hz, 3 H)

50

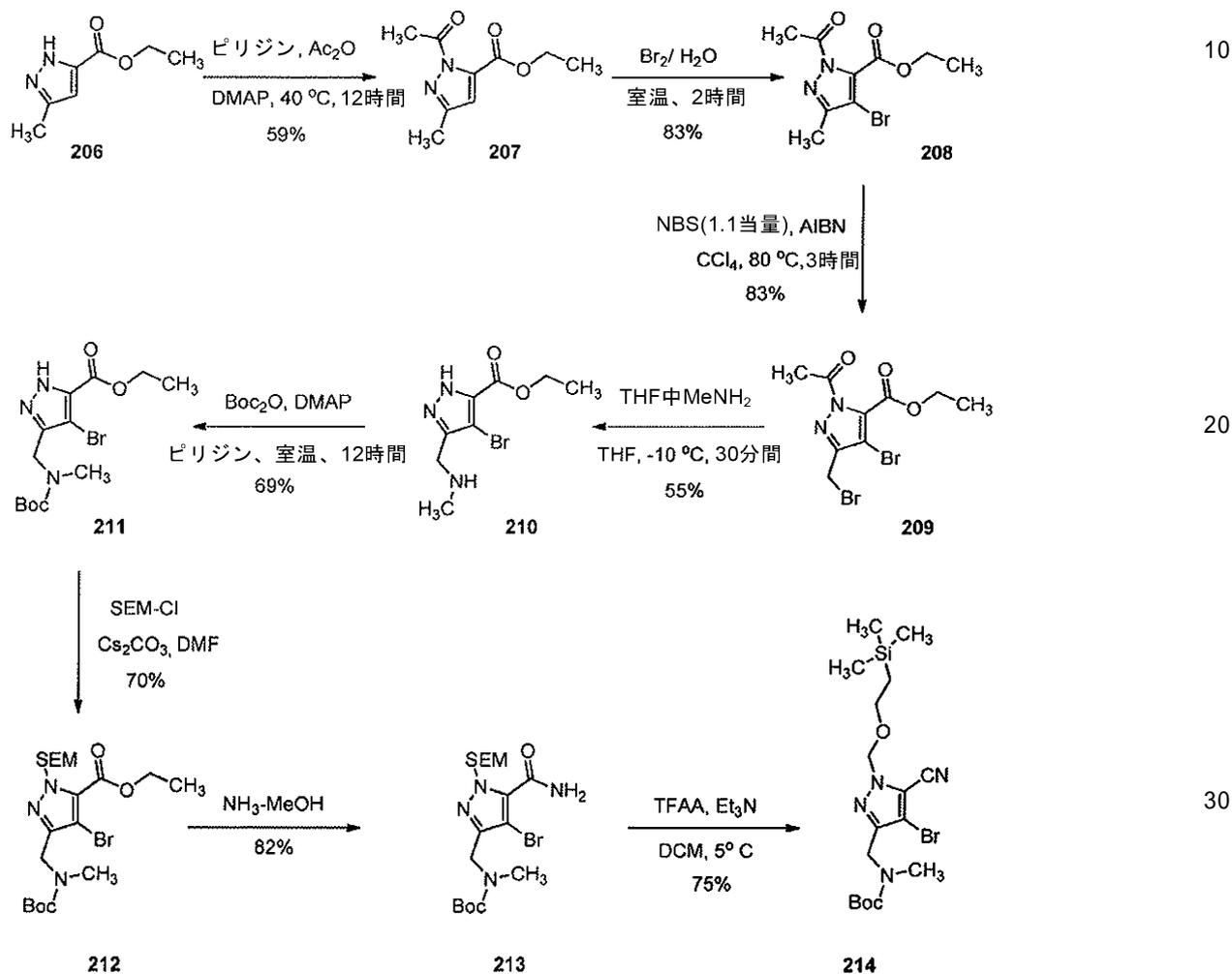
1.48 (s, 4 H) 1.43 (s, 5 H) 2.82 (q, J=7.66 Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 4.50 (s, 2 H).

【0723】

tert-ブチル((4-ブromo-5-シアノ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)カルバメート(化合物214)の合成

【0724】

【化110】



ステップ 1 :

ピリジン(800 mL)中の化合物206(120 g、0.779 mol)の溶液に、Ac₂O(400 mL)、次いで触媒量のDMAP(13 g、0.106 mol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=3:1)は、反応が完了したことを示した。混合物を真空濃縮して残留物を得、これをCH₂Cl₂(1 L)とH₂O(200 mL)とに分配した。有機層を分離し、ブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10:1)によって精製して、化合物207(90 g、59%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 6.57 (s, 1H), 4.40-4.35 (q, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (s, 3H),

1.39-1.35 (t, 3H)

【0725】

ステップ 2 :

H₂O(1.5 L)中の化合物207(50 g、0.255 mol)の懸濁液に、Br

40

30

50

2 (44 g, 0.281 mol) を室温で滴下添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 5 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物をEtOAc (500 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液 (200 mL)、H₂O (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、粗生成物を得、これを石油エーテル/EtOAc (5 : 1, 120 mL) からの再結晶によって精製して、化合物208 (58 g, 83%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.47-4.42 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.44-1.40 (t, 3H)

【0726】

ステップ3 :

CCl₄ (800 mL) 中の化合物208 (56 g, 0.204 mol) の懸濁液に、NBS (40 g, 0.225 mol) およびAIBN (9.6 g) を、窒素雰囲気下室温で添加した。得られた混合物を3時間加熱還流した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を室温に冷却し、次いで濾過し、固体をCH₂Cl₂ (200 mL) で洗浄した。濾液を飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL × 2)、H₂O (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、粗生成物を得、これを石油エーテル/EtOAc (5 : 1, 120 mL) から再結晶させて、化合物209 (60 g, 83%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.88 (s, 2H), 4.48-4.42 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.45-1.41 (t, 3H)

【0727】

ステップ4 :

THF (300 mL) 中の化合物209 (59 g, 0.167 mol) の溶液に、THF中CH₃NH₂ (2N, 419 mL, 0.835 mol) を -10 °C で滴下添加した。得られた混合物を -10 °C で30分間攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を25 °C で20分間真空濃縮し、次いでより高い温度で真空濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 100 : 1 ~ 20 : 1, CH₂Cl₂/MeOH = 10 : 1 においてR_f = 0.3) によって精製して、化合物210 (24 g, 55%) を黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90-7.55 (br, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.29 (s, 0.62H, 残留CH₂Cl₂), 4.36-4.31 (q, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.49 (s, 1.56H, 残留MeOH), 2.68 (s, 3H), 1.37-1.24 (t, 3H).

【0728】

ステップ5 :

ピリジン (300 mL) 中の化合物210 (24 g, 0.092 mol) の溶液に、DMAP (5.66 g, 0.046 mol) およびBoc₂O (29.81 g, 0.138 mol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10 : 1 ~ 2 : 1) によって精製して、化合物211 (23 g, 69%) を黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.44-4.38 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.25-1.24 (t, 3H)

【0729】

ステップ6 :

無水DMF (400 mL) 中の化合物211 (23 g, 0.0637 mol) の懸濁液に、Cs₂CO₃ (46.8 g, 0.14 mol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。30分後、SEM-Cl (24.39 g, 0.146 mol) を混合物に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物をEtOAc (1 L) およびブライン (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、H₂O (200 mL × 2)、

10

20

30

40

50

ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 10 : 1) によって精製して、化合物 212 (22 g、70%) を黄色油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.90-5.76 (s, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.47-4.40 (q, 2H), 3.55-3.51

(m, 2H), 2.95-2.76 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.43-1.39 (t, 3H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0-0.05 (m, 9H).

【0730】

ステップ 7 :

NH_3 - MeOH (5 N、350 mL) 中の化合物 212 (22 g、0.0448 mol) の溶液を、密閉管中 60 で 12 時間加熱した。TLC (石油エーテル/ EtOAc = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を真空濃縮して残留物を得、これを CH_2Cl_2 (200 mL) とクエン酸 (2 N、30 mL) とに分配した。有機層を分離し、 NaHCO_3 水溶液 (2 N、30 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、化合物 213 (17 g、82%) を黄色油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.89 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0 (s, 9H)

【0731】

ステップ 8 :

無水 CH_2Cl_2 (250 mL) 中の化合物 213 (16 g、0.0346 mol) の溶液に、 Et_3N (14.4 mL、0.104 mol)、次いで TFAA (9.6 mL) を 0 で添加した。得られた混合物を 0 で 2 時間撹拌した。TLC (石油エーテル/ EtOAc = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を真空濃縮して粗生成物を得、これを CH_2Cl_2 (150 mL) とクエン酸 (40 mL、2 N) とに分配した。有機層を分離し、 NaHCO_3 水溶液 (2 N、50 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 50 : 1) によって精製して、化合物 214 (11.5 g、74.8%) を黄色油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.52 (s, 2H), 4.61-4.42 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0 (s, 9H). LC-MS m/z 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0732】

tert - ブチル { [4 - プロモ - 5 - シアノ - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] メチル } メチルカルバメート (225) の調製

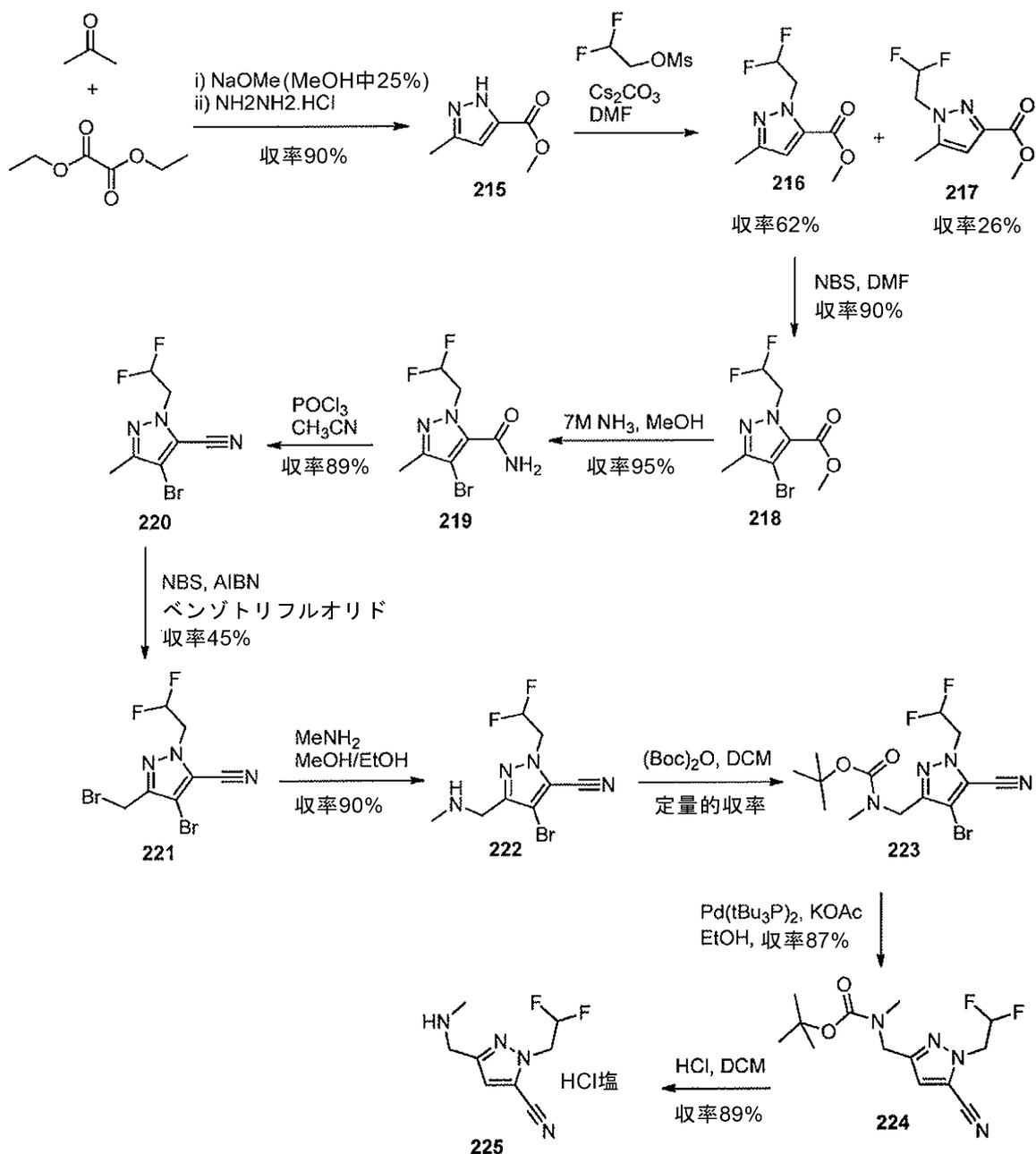
【0733】

10

20

30

【化 1 1 1】



ステップ 1 :

オーバーヘッド攪拌機を備えた5リットルのフラスコに、 NaOMe 溶液 (MeOH中25%、500 mL、2.31 mol) を N_2 雰囲気下で添加した。これに、MeOH (1.50 L)、続いてアセトン (168 mL、2.31 mol) 中のしゅう酸ジエチル (337 g、2.31 mol) の溶液を、50分間かけてゆっくり添加した (35分後、反応物が凝固してきたのでさらに500 mLのMeOHを添加した)。添加を完了すると、濃い淡黄色反応混合物を N_2 下室温で2日間放置した。次いで、反応物を攪拌しながら0°Cに冷却し、内部反応温度を20°C未満に維持しながら、37%濃HCl水溶液 (190 mL、2.31 mol) をゆっくり添加し、続いてヒドラジーン水和物 (112 mL、2.31 mol) を60分間かけてゆっくり添加した。次いで、反応物を室温で終夜攪拌した。次いで、反応物をセライトに通して濾過し、パッドをMeOH (200 mL) で洗浄した。溶媒を除去し、非常に低体積として、残留物をEtOAc (2.5 L) と水/ブライン (2.0 L、1:1) とに分配した。有機相を収集し、水相を追加のEtOAc (500 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン1.0 Lで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させ、化合物215 (226 g、70%) をクリーム色固体として得

10

20

30

40

50

た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 11.64 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), $[\text{MH}]^+$ 140.99.

【0734】

ステップ2:

DMF (150 mL) 中の化合物215 (30.8 g, 0.22 mol)、2,2-ジフルオロエチルメタンスルホネート (38.0 g, 0.24 mol) および Cs_2CO_3 (94.3 g, 0.29 mol) の混合物を、80 で3.5時間攪拌した。冷却後、反応物を EtOAc (200 mL) および水 (800 mL) で希釈した。有機物を収集し、水性物を EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機物を、水 (500 mL)、ブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中20%から50% EtOAc) による精製により、化合物216 (28 g, 62%) および化合物217 (12 g, 26%) を得た。

化合物216: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 6.64 (s, 1H), 6.09 (tt, $J = 55.9$, 4.5 Hz, 1H), 4.87 (td, $J = 13.1$, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

化合物217: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 6.55 (s, 1H), 6.09 (tt, $J = 55.5$, 4.5

Hz, 1H), 4.41 (td, $J = 13.1$, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), $[\text{MH}]^+$ 205.06.

【0735】

ステップ3:

NBS (32.0 g, 180 mmol) を、DMF (100 mL) 中の化合物216 (35.0 g, 172 mmol) の溶液に添加し、20 で20時間攪拌した。水 (200 mL) および2% NaHSO_4 水溶液 (150 mL) を添加し、混合物を、10分間攪拌し、次いで EtOAc / ヘプタン (2:1, 400 mL) 中に抽出した。有機層を分離し、ブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させて、化合物218 (41 g, 90%) を油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) 6.36 (tt, $J = 55.0$, 3.8 Hz, 1H), 4.90 (td, $J = 14.6$, 3.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), $[\text{MH}]^+$ 283および285 (100%).

【0736】

ステップ4:

化合物218 (41 g, 0.145 mol) および MeOH 中7M NH_3 (500 mL) の混合物を25 で5日間攪拌した。次いで、反応混合物を蒸発させて、化合物219 (37 g, 95%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.31 (tt, $J = 55.1$, 3.7 Hz, 1H), 4.74 (td, $J = 15.0$, 3.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), $[\text{MH}]^+$ 268および270 (100%).

【0737】

ステップ5:

POCl₃ (74 g, 0.483 mol) を、アセトニトリル (250 mL) 中の化合物219 (37 g, 0.138 mol) の溶液に25 で添加した。次いで、反応物を6時間攪拌還流した。冷却後、反応物を水 (1000 mL) にゆっくり注ぎ入れ、その間、必要に応じて水性物に氷を添加することで混合物を40 未満に保つことによって、発熱を制御した。5分間攪拌して、さらなる発熱は認められず、その後、混合物を EtOAc / ヘプタン (1:1, 500 mL) 中に抽出した。有機層を分離し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させて、化合物220 (27 g, 78%) を薄褐色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) 6.43 (tt, $J = 53.9$, 2.9 Hz, 1H), 4.81 (td, $J = 15.9$, 2.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H).

【0738】

ステップ6:

ベンゾトリフルオリド(200 mL)中の化合物220(15 g、60 mmol)、NBS(14.95 g、84 mmol)およびAIBN(492 mg、3.0 mmol)の混合物を80 で12時間攪拌した。冷却後、混合物をシリカゲルの浅いパッドに通して濾過し、濾過ケーキをトルエン(20 mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、化合物221(9.0 g、収率45%)を淡黄色油として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 6.72 - 6.21 (m, 1H), 5.03 - 4.72 (m, 2H), 4.64 (s, 2H).

【0739】

ステップ7:

EtOH(50 mL)中の化合物221(18 g、27.4 mmol)の溶液を、追加のEtOH(50 mL)中のMeNH₂(MeOH中40%、56 mL、0.55 mol)の溶液に0 で15分間かけてゆっくり添加した。添加完了後、反応物を0 で2時間攪拌した。次いで、混合物を真空下で約50 mLの体積まで濃縮した。EtOH(50 mL)を添加し、混合物を真空下で約40 mLの体積まで再度濃縮した。1M HCl水溶液(90 mL)、続いてTBME(150 mL)を添加し、混合物を5分間激しく攪拌した。水層を収集し、TBME(100 mL)でもう一度洗浄した。水層を収集し、濃NH₃水溶液を用いて約pH 12~13(pH試験紙)に塩基性化した。得られた混合物をDCM(3×150 mL)中に抽出した。有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて、化合物222(6.8 g、90%)を淡褐色油として得、これを静置すると凝固した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 6.44 (tt, J = 53.8, 2.8 Hz, 1H), 4.84 (td, J = 15.9, 2.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), [MH]⁺ 279.0および281.0 (60%).

【0740】

ステップ8:

二炭酸ジ-tert-ブチル(5.6 g、25.6 mmol)を、DCM(100 mL)中の化合物222(6.8 g、24.4 mmol)の溶液に、20 で5分間かけて分割添加(固体)した。次いで、混合物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中20% EtOAc)によって精製して、化合物223(9.24 g、定量的)を油として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 6.44 (tt, J = 53.7, 2.7 Hz, 1H), 4.86 (td, J = 16.0, 2.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.47 - 1.28 (m, 9H), [MH-Boc]⁺ 268および270 (40%).

【0741】

ステップ9:

Pd(t-Bu₃P)₂(240 mg)を、化合物223(1.80 g、4.75 mmol)、KOAc(1.39 g、14.3 mmol)および脱気IMS(95% EtOH、18.0 mL)の混合物に、一度に添加した。次いで、混合物を、マイクロ波照射下(120)で60分間攪拌した。冷却後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘプタン中30% EtOAc)によって精製して、化合物224(1.25 g、87%)を油として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 7.08 (s, 1H), 6.42 (tt, J = 54.0, 2.9 Hz, 1H), 4.80 (td, J = 15.8, 2.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), [MH-Boc]⁺ 201.06.

【0742】

ステップ10:

HCl(ジオキサン中4M、5.0 mL)を化合物224(1.40 g、4.66 mmol)の溶液に添加し、混合物を25 で終夜攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAc(10 mL)でスラリー化し、濾過によって収集した。化合物225(980 mg、89%)を塩酸塩(クリーム色固体)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 9.47 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.46 (tt, J = 53.8, 2.8 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 16.0, 2.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), [MH]⁺ 201.11.

10

20

30

40

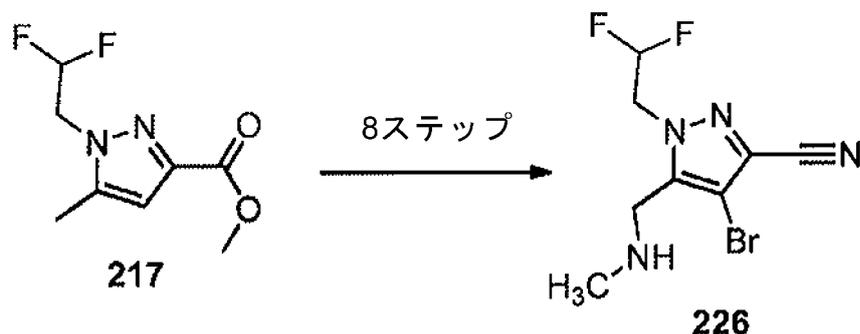
50

【0743】

tert-ブチル{[4-ブロモ-5-シアノ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバメート(226)の調製

【0744】

【化112】



10

化合物225についてのステップ3~10に記載の手順を用いて、化合物226(収率30%)を調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.57(s, 2H), 7.30(s, 1H), 6.47(tt, J = 54.2, 3.4 Hz, 1H), 4.96

(td, J = 15.2, 3.4 Hz, 2H), 4.36(s, 2H), 2.59(s, 3H), [MH + CH₃CN]⁺ 242.04.

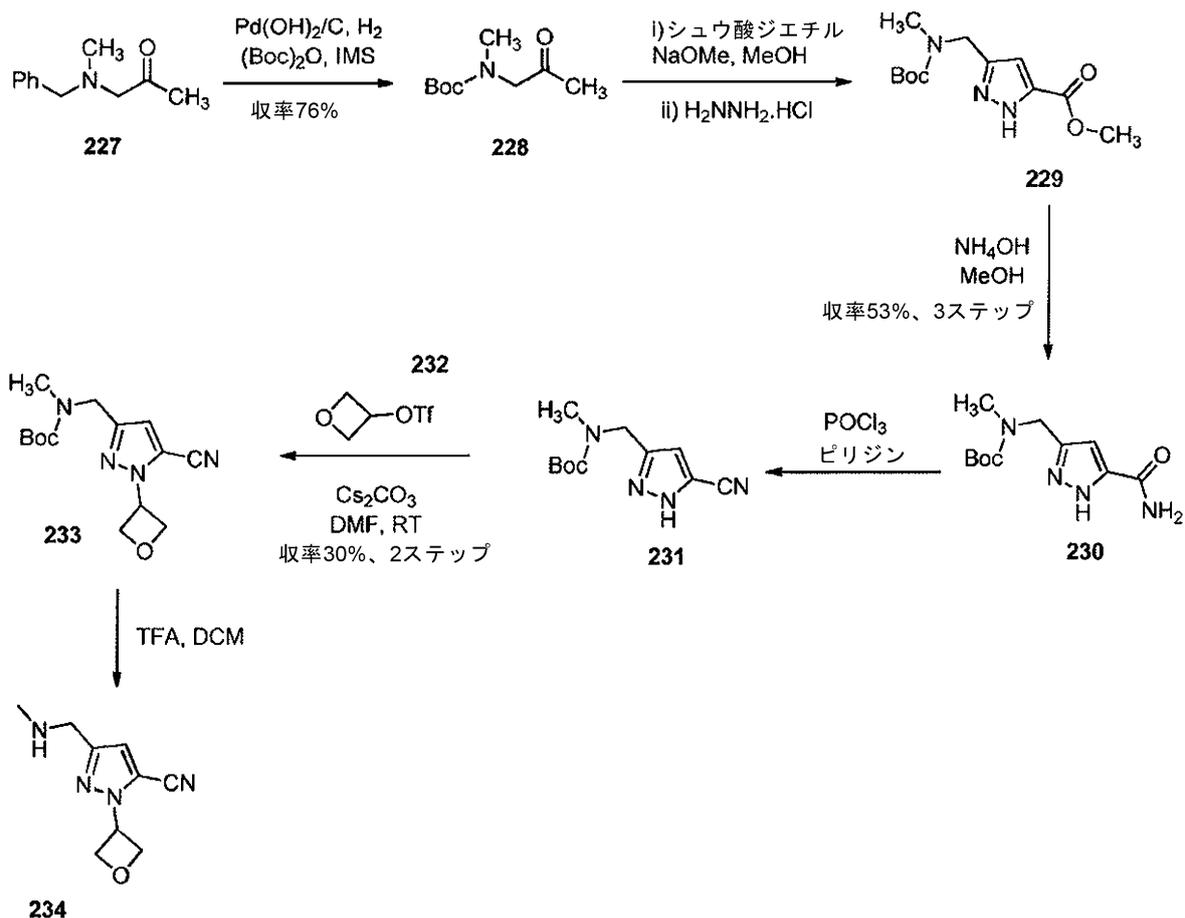
20

【0745】

tert-ブチル((5-シアノ-1-オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル(メチル)カルバメート(化合物234)の合成

【0746】

【化113】



30

40

50

ステップ 1 :

化合物 227 (45.3 g, 0.256 mol) を IMS (475 mL) に溶解し、(Boc)₂O (58.6 g, 0.269 mol) および Pd(OH)₂/C (4.0 g, 9 重量%) を添加した。次いで、反応混合物を水素雰囲気 (50 psi) 下室温で 3 時間攪拌した後、50 度さらに 2 時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をセライトに通して濾過し、追加の IMS で溶出し、濾液を濃縮して褐色油を得た。粗材料の大部分 (43.2 g) をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 10% から 30% EtOAc) によって精製して、化合物 228 を黄色油 (29.5 g, 収率 76%、¹H NMR により純度 > 95%) として得た。¹H NMR は、約 1 : 1.1 の互変異性体の混合物を示す。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

【0747】

ステップ 2 :

MeOH 中の 5.4 M NaOMe の溶液 (29.2 mL, 0.157 mol) を、さらなる MeOH (150 mL) で希釈し、窒素下室温で攪拌した。MeOH (40 mL) 中の化合物 228 (29.5 g, 0.157 mol) および シュウ酸ジエチル (21.3 mL, 0.157 mol) の溶液を、滴下漏斗から 10 分間かけて添加し、結果として生じた黄色反応混合物を 50 度 に加熱した。3 時間後、追加の シュウ酸ジエチル (2 mL, 0.015 mol) および NaOMe 溶液 (2 mL, 0.011 mol) を添加し、加熱をさらに 30 分間続けた。反応物を 5 ~ 10 度 に冷却し、温度をこの範囲内に維持しながら、ヒドラジン塩酸塩 (10.7 g, 0.157 mol) を 10 分間かけて少しずつ添加した。次いで、反応物を放置して室温に加熱させ、60 時間攪拌した。H₂O (200 mL) および ブライン (100 mL) を反応混合物に添加した後、EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、化合物 229 を黄色油として得、これを精製することなく使用した (43.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.72 (s, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LC-MS ES m/z 268 [M+H]⁺.

【0748】

ステップ 3 :

化合物 229 (21.1 g, 78.3 mmol) を MeOH (60 mL) に溶解し、33% NH₃ 水溶液 (100 mL) を添加した後、反応溶液を室温で終夜攪拌した。ちょうど沈殿物が形成され始めるまで、MeOH の体積を真空下で減少させた。混合物を放置して結晶化させ、沈殿物を濾過によって収集し、H₂O (2 x 30 mL) で洗浄し、真空オーブン内で完全に乾燥させて (40 度、終夜)、化合物 230 の互変異性混合物 (約 1 : 1) をオフホワイトの固体 (2 ステップにわたって 10.4 g, 収率 53%) として得た。¹H NMR は、約 1 : 1.2 の互変異性体の混合物を示す。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.27 (s, 1H), 13.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.41 (s, 18H). LC-MS ES m/z 252 [M+H]⁺.

【0749】

ステップ 4 :

氷/H₂O 冷却浴を使用して温度を 15 度 付近に維持しながら、化合物 230 (10.5 g, 41.3 mmol) をピリジン (105 mL) に溶解し、POCl₃ (9.6 mL, 103.2 mmol) を滴下漏斗から ゆっくり 添加した。反応混合物を 90 分間攪拌し、その間に反応混合物は黄色になり、次いで暗めの褐色になった。次いで、氷の添加によって温度を 30 度 付近に維持しながら、混合物を H₂O (250 mL) に少しずつ注ぎ入れた。加水分解したら、混合物を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (150 mL) で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させ、

濃縮した。残留物をトルエン (3 × 100 mL) 次いでヘプタン (3 × 100 mL) と共沸させて残留ピリジンを除去して、化合物 231 を褐色ガム状物として得、これを精製することなく使用した (9.1 g、¹H NMR により純度 > 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.56 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS ES m/z 235 [M+H]⁺.

【0750】

ステップ 5 :

粗化合物 231 (9.1 g) を窒素下で DMF (85 mL) に溶解し、Cs₂CO₃ (37.6 g) を添加した。次いで、DMF (15 mL) 中のオキセタン - 3 - イルトリフルオロメタンスルホネート 232 (9.5 g) の溶液を、温度を 15 ~ 20 の間に維持しながら、滴下漏斗からゆっくり添加した。添加完了後、反応混合物を 90 分間攪拌した後、H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して褐色残留物を得た。粗材料をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 2 EtOAc ; ヘプタン、次いで 1 : 1 EtOAc : ヘプタン) によって精製して、化合物 233 を黄色油 (2 ステップにわたって 4.00 g、収率 30%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.14 - 6.89 (m, 1H), 5.71 (tt, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 4.96 (t, J =

7.2 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.47 - 1.34 (m, 9H). さらなる溶出によって、ピラゾール位置異性体を無色固体 (2 ステップにわたって 3.28 g、収率 25%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.93 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

【0751】

ステップ 6 :

化合物 233 (0.50 g、1.71 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、窒素下氷水浴中で冷却した。次いで、TFA (5 mL) を添加して、反応混合物を 2 時間攪拌し、その間に反応混合物は室温に暖まった。反応物を濃縮し、DCM (2 × 10 mL)、次いでトルエン (2 × 10 mL) と共蒸発させることによって、残留物から残留 TFA を除去した。化合物 234 の TFA 塩を黄色ガム状物 (0.85 g) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.00 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.78 (tt, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.2 Hz, 3H).

【0752】

3 - [(メチルアミノ)メチル] - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (1 : 1) (239) の調製

【0753】

10

20

30

【0756】

ステップ4:

DCM (50 mL) 中の無水トリフルオロ酢酸の溶液を、DCM (50 mL) 中の化合物 237 (4.90 g、16.55 mmol) および Et₃N (5.10 g、50.0 mmol) の溶液に、0 で10分間かけてゆっくり添加した。反応物を0 で60分間攪拌した後、水 (100 mL) を添加し、10分間攪拌した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中20% EtOAc) によって精製し、化合物 238 (3.95 g、86%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.95 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.72 (七重線, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.43 - 1.34 (m, 9H), [MH-Boc]⁺ 179.14.

10

【0757】

ステップ5:

HCl (ジオキサン中4M、5.0 mL) を、CH₃CN中の化合物 238 (3.90 g、14.0 mmol) の溶液に添加し、50 で60分間攪拌した。冷却後、反応物を濃縮し、次いでEtOAc (35 mL) を添加し、混合物を濾過して、化合物 239 (2.20 g、88%) を白色固体として収集した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.49 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.79 (七重線, J = 6.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 6H), [MH]⁺ 179.14.

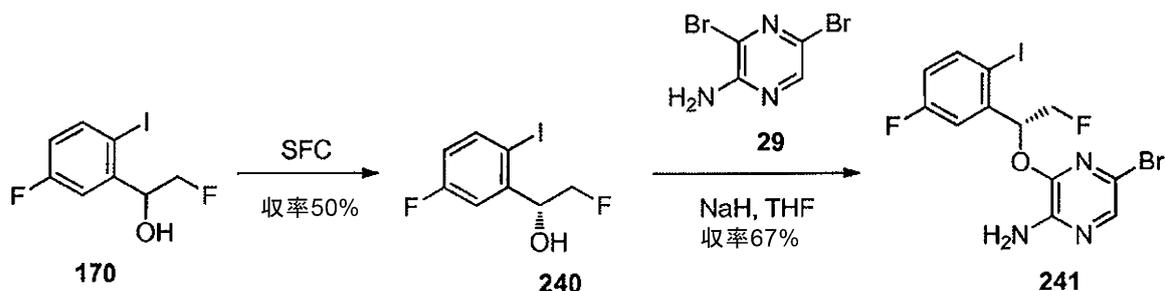
20

【0758】

5 - ブロモ - 3 - [(1 R) - 2 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル) エトキシ] ピラジン - 2 - アミン (2 4 1) の調製

【0759】

【化115】



30

ステップ1:

化合物 170 を分取 SFC によって分離し、純粋な化合物 240 (4 g、50%) を黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.75-7.78 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 1H), 2.652-2.658 (s, 1H).

【0760】

ステップ2:

無水 THF (100 mL) 中の化合物 240 (3 g、10.6 mmol) の溶液に、NaH (464 mg、11.6 mmol、油中60%) を N₂ 下 0 で添加し、混合物をさらに30分間攪拌した。乾燥 THF (10 mL) 中の化合物 12 (2.141 g、8.5 mmol) の溶液を上記混合物に0 で添加し、混合物を10時間還流させた。THF を減圧下で除去し、残留物を H₂O (100 mL) / EtOAc (100 mL) で希釈した。混合物を濾過し、濾液を EtOAc (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して残留物を得、これを、石油エーテル : EtOAc = 60 / 1 から 10 / 1 で溶出するシリカゲルカラムによって精製して、化合物 241 (2.6 g、67%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400

50

MHz, CDCl_3):

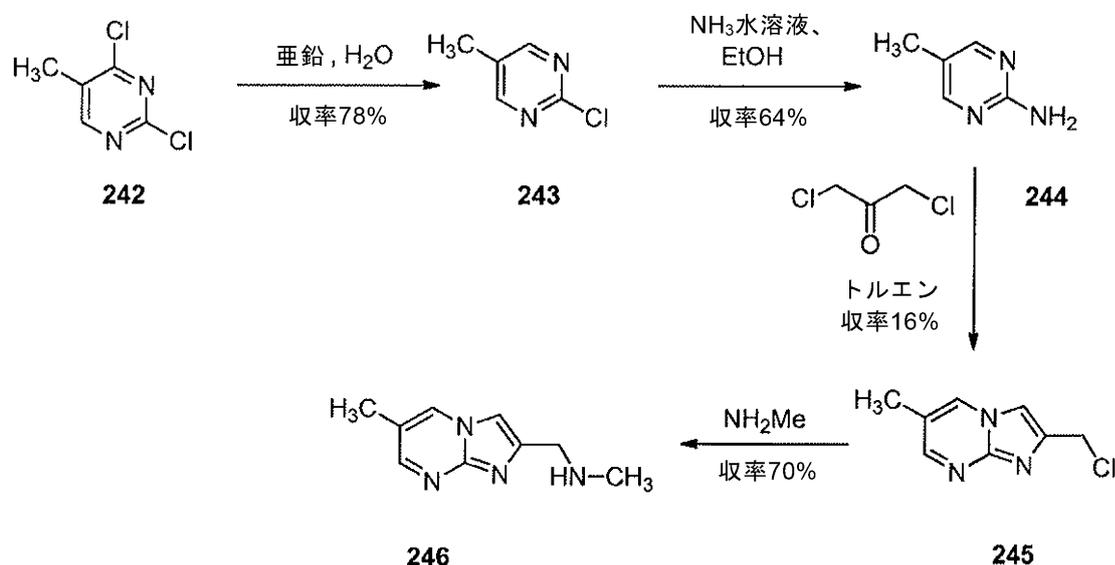
7.81-7.84 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H),
6.79-6.84 (t, 1H), 6.35-6.42 (q, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.59-4.81 (m, 2H), $[\text{M}+\text{H}]^+$
457.8.

【0761】

N-メチル-1-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メタンアミン(化合物246)の合成

【0762】

【化116】



ステップ1:

水(500 mL)中の化合物242(50.0 g、307 mmol)および新たに活性化
化した(酸洗浄した)Zn(59.8 g、920 mmol)の懸濁液を、3時間加熱還流
した。TLCは、SMの消費を示した。反応混合物を、室温に冷却し、セライトのパッド
に通して濾過し、 CH_2Cl_2 (500 mL)ですすいだ。濾液相を分離し、有機相をブ
ライン(300 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で慎重に濃縮して、
化合物243をベージュ色の粉末(30.6 g、収率78%、 ^1H NMRにより純
度95%)として得た。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.63 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 2.2
7 (t, $J = 0.8$ Hz, 3H).

30

【0763】

ステップ2:

化合物243(30.6 g、239 mmol)をエタノール(300 mL)およびアン
モニア水溶液(35%、300 mL)に溶解した。溶液を反応ポンベの中にセットし、2
00 で6時間加熱し、室温で冷却し、次いで、この温度で72時間開けたままにしてお
いた。エタノールは蒸発し、アンモニア水溶液を再度添加した(35%、200 mL)。
溶液を200 で22時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を真空下で濃縮し、次
いで水(50 mL)を添加し、得られた懸濁液を濾過した。得られたベージュ色の粉末を
真空オーブン内で20時間乾燥させて、純粋な化合物244(16.7 g、収率64%、
 ^1H NMRにより純度>95%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.07 (s, 2H
) , 6.33 (s, 2H), 2.03 (s, 3H). LC-MS m/z 109 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【0764】

ステップ3:

化合物244(5.0 g、45.9 mmol)およびジクロロアセトン(29.1 g、
229.3 mmol)を、トルエン(1 L)と混合した。フラスコにディーンスターク装
置を装着し、混合物を155 で1時間加熱した(ディーンスタークの頂部で還流トルエ
50

ンが観察された直後から)。反応物を室温に冷却し、 CH_2Cl_2 (500 mL) およびシリカを添加した。得られた混合物を直接カラムクロマトグラフィーの頂部に乗せ、この方法により精製した(溶出液 CH_2Cl_2 / MeOH 100 : 0から80 : 20)。化合物245を含有する画分を合わせ、真空下で濃縮し、SCX-2カラムによって精製した。予期された化合物245を含有する画分を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶出液 CH_2Cl_2 / MeOH 100 : 0から95 : 5)によって再度精製して、予期された化合物245を淡黄色油(1.4 g、収率16%、LC-MSにより純度95%)として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.76 (dq, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H). LC-MS m/z 182/184 [M+H]⁺.

【0765】

ステップ4:

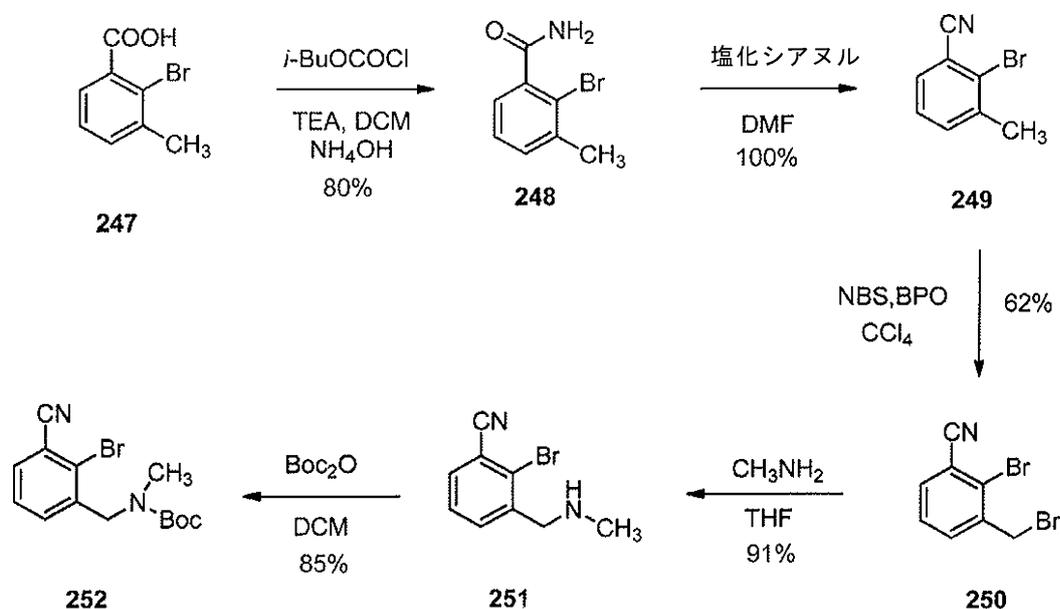
化合物245 (1.4 g、7.7 mmol) を CH_2Cl_2 (70 mL) に溶解し、この溶液を、MeOH / THF中のN-メチルアミンの溶液(2 M、145 mL、MeOH / THF = 1 : 4) に添加した。フラスコを密封し、黄色溶液を室温で24時間撹拌した。TLCは、SMの消費を示した。溶液にジオキサン中のHClの溶液(1 mL、4 M) を滴下添加した。混合物を濃縮し、次いで CH_2Cl_2 (10 mL) を添加した。得られた懸濁液を濾過して、予期されたアミンおよびN-メチルアミン両方の塩酸塩を含有するベージュ色の固体を得た。固体をMeOH (150 mL) に溶解し、アンバーリストA-26 (40 mL) を添加した。混合物を真空濃縮し、次いで濾過した。濾液を濃縮して、化合物246 (500 mg、収率37%、LC-MSにより純度99%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.73 (dq, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H). LC-MS m/z 177 [M+H]⁺.

【0766】

tert-ブチル-2-ブロモ-3-シアノベンジル(メチル)カルバメート(化合物252)の調製

【0767】

【化117】



ステップ1:

CH_2Cl_2 (100 mL) 中の化合物247 (15 g、69.8 mmol) の溶液に、TEA (7.76 g、76.7 mmol) およびクロロギ酸イソブチル (10.4 g、7

10

20

30

40

50

6.7 mmol) を 0 で添加した。添加後、混合物を 0 で 30 分間攪拌し、TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。次いで、NH₃ · H₂O (27.9 g、0.28 mol、H₂O 中 35%) を混合物に 0 で添加した。得られた混合物をこの温度で 30 分間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 8 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (200 mL) に注ぎ入れた。固体を濾過し、ウェットケーキを H₂O (50 mL) で洗浄し、乾燥させて、化合物 248 (12 g、80%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.70 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

【0768】

ステップ 2 :

DMF (100 mL) 中の化合物 248 (12 g、56.1 mmol) の溶液に、DMF (50 mL) 中の塩化シアヌル (15.47 g、84.1 mol) の溶液を、窒素雰囲気下 0 で添加した。添加後、混合物を室温で終夜攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (500 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (200 mL × 2)、ブライン (200 mL × 4) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、化合物 249 (11 g、100%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.51-7.45 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)

【0769】

ステップ 3 :

CCl₄ (150 mL) 中の化合物 249 (11 g、56.1 mmol)、NBS (10 g、56.1 mmol) および BPO (81 mg、0.34 mmol) の混合物を、終夜加熱還流した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 : 1) によって精製して、化合物 250 (9.6 g、62%) を白色固体として生成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.69-7.67 (d, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.45-7.41 (t, 1H), 4.61 (s, 2H)

【0770】

ステップ 4 :

THF (100 mL) 中の化合物 250 (11.9 g、43.3 mmol) の溶液に、メチルアミンの溶液 (THF 中 2 M、215 mL、0.43 mol) を、窒素雰囲気下 -10 ~ 0 で添加した。添加後、混合物を室温に加温させ、2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、化合物 251 (8.9 g、91%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.67-7.65 (d, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.43-7.39 (t, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

【0771】

ステップ 5 :

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の化合物 251 (8.7 g、38.6 mmol) の溶液に、TEA (11.7 g、0.11 mol) および Boc₂O (8.9 g、40.5 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 40 : 1) によって精製して、化合物 252 (10.71 g、85%) を無色ガム状物として生成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.58 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 4.56-4.50 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 3H), 1.52-1.40 (m, 9H). MS m/z 347 [M+Na]⁺.

10

20

30

40

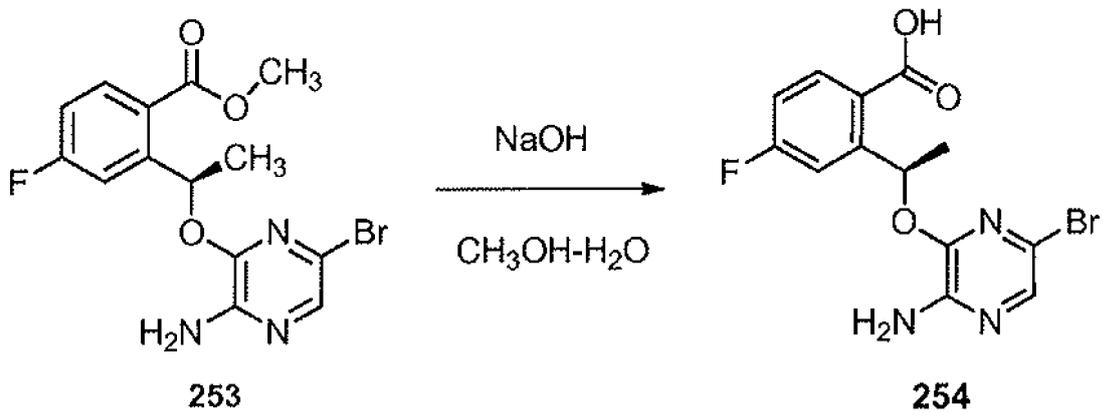
50

【 0 7 7 2 】

2 - { (1 R) - 1 - [(3 - アミノ - 6 - プロモピラジン - 2 - イル) オキシ] エチル } - 4 - フルオロ安息香酸 (2 5 4) の調製

【 0 7 7 3 】

【 化 1 1 8 】



10

実施例 4 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 2 5 4 (0 . 5 6 g 、
収率 8 9 %) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.92 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H),
7.52 (s, 1H), 7.19 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), [MH]⁺ 356.03 (8%) および 357.95 (8%) .

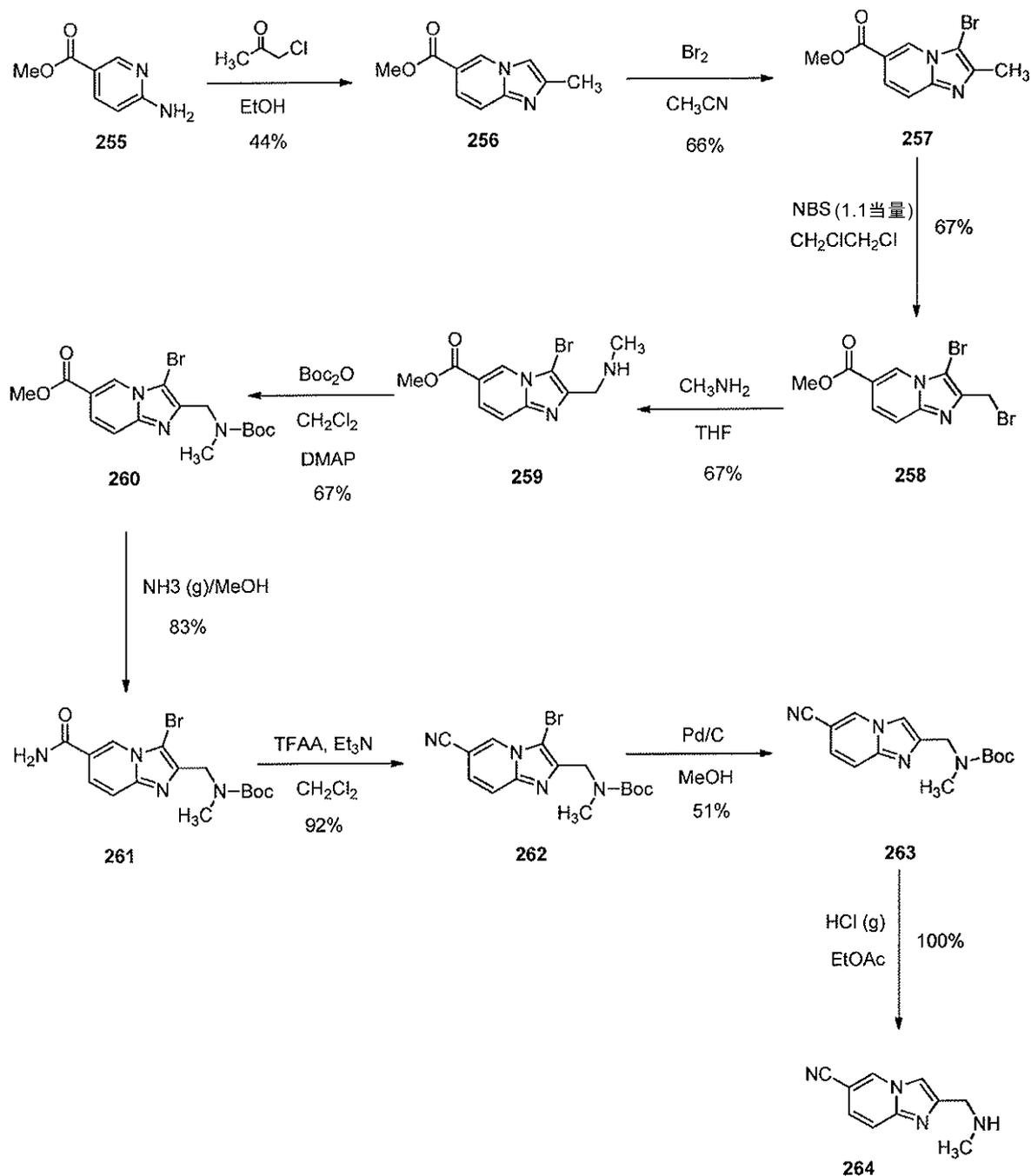
20

【 0 7 7 4 】

2 - ((メチルアミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2 6 4) の調製

【 0 7 7 5 】

【化 1 1 9】



10

20

30

ステップ 1 :

EtOH (150 mL) 中の化合物 255 (50 g、0.329 mmol) および 1-クロロプロパン-2-オン (448.4 g、4.87 mol) の混合物を、24 時間加熱還流した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) は、化合物 255 の約半分が残っていることを示した。さらに 12 時間還流後、変化は観測されなかった。混合物を真空濃縮して残留物を得、これを CH₂Cl₂ (200 mL) に溶解し、NaHCO₃ 水溶液 (2 N、50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 256 (18 g、44%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.82 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.81-7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.47 (s, 1H)

40

【 0 7 7 6】

50

ステップ 2 :

CH₃CN (400 mL) 中の化合物 256 (16 g、0.089 mol) の溶液に、Br₂ (15.62 g、0.098 mol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC (EtOAc) は、反応が完了したことを示した。混合物を CH₂Cl₂ (500 mL) で希釈し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/CH₂Cl₂ = 2 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 257 (15 g、66%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.02 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

10

【0777】

ステップ 3 :

CH₂ClCH₂Cl (375 mL) 中の化合物 257 (16 g、0.0625 mol) および NBS (9.95 g、0.05625 mol) の混合物に、AIBN (1.025 g、0.00625 mol) を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を 2 時間加熱還流した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) は、化合物 257 の大部分が消費されたことを示した。混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 4 : 1 ~ 1 : 1) によって精製し、次いで、石油エーテル/EtOAc (5 : 1、30 mL) から再結晶させて、化合物 258 (14 g、67%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.85-8.75 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

20

【0778】

ステップ 4 :

無水 THF (200 mL) 中の化合物 258 (14 g、41.92 mmol) の溶液に、THF 中メチルアミン (520 mL、1.048 mol、THF 中 2 M) を 1 分間かけて添加した。得られた混合物を、0 で 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) は、化合物 258 の大部分が消費されたことを示した。混合物を、25 で 20 分間、次いでより高温で真空濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1 ~ CH₂Cl₂/MeOH = 50 : 1) によって精製して、化合物 259 (8.4 g、67%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.85 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.18-4.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)

30

【0779】

ステップ 5 :

CH₂Cl₂ (250 mL) 中の化合物 259 (8.4 g、28.28 mmol) の懸濁液に、Boc₂O (12.5 g、56.56 mmol) および DMA P (3.47 g、28.28 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 20 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、化合物 260 (7.5 g、67%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.86 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

40

【0780】

ステップ 6 :

50

3 × 1 g のバッチにおいて反応を行った。NH₃ (g) / MeOH (7 N、70 mL) 中の化合物 260 (1 g、2.519 mmol) の溶液を密封し、80 °C で 12 時間加熱した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応物を合わせ、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 261 (2.4 g、83%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.90 (s, 1H), 7.90-7.82

(m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)

【0781】

ステップ 7 :

無水 CH₂Cl₂ (50 mL) 中の化合物 261 (2.4 g、6.28 mmol) の溶液に、Et₃N (2.6 mL、18.85 mmol) を添加し、次いで TFAA (1.73 mL、12.57 mmol) を 0 °C で滴下方式で添加した。得られた混合物を 0 °C で 2 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を真空濃縮して残留物を得、これを CH₂Cl₂ (100 mL) とブライン (20 mL) とに分配した。有機層を分離し、クエン酸 (1 N、10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 262 (2.1 g、92%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.55 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LCMS m/z 308 [M-55]⁺.

【0782】

ステップ 8 :

MeOH (80 mL) 中の化合物 262 (0.45 g、1.23 mmol) の溶液に、Pd/C (150 mg) を室温で添加した。得られた混合物を H₂ で 3 回パージし、H₂ (15 psi) の圧力下、室温で 2 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、MeOH (30 mL) で洗浄した。濾液を真空濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) によって精製して、化合物 263 (0.18 g、51%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.52 (s, 1H), 7.64-7.50

(m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

【0783】

ステップ 9 :

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の化合物 263 (0.18 g、0.627 mmol) の溶液に、HCl (g) / EtOAc (7 N、20 mL) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 12 時間撹拌した。混合物を真空濃縮して、化合物 264 (0.15 g、100%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.48 (s, 1H), 8.48 (s,

1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.85 (s, 3H)

【0784】

3 - ((メチルアミノ)メチル)イソキサゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 272) の調製

【0785】

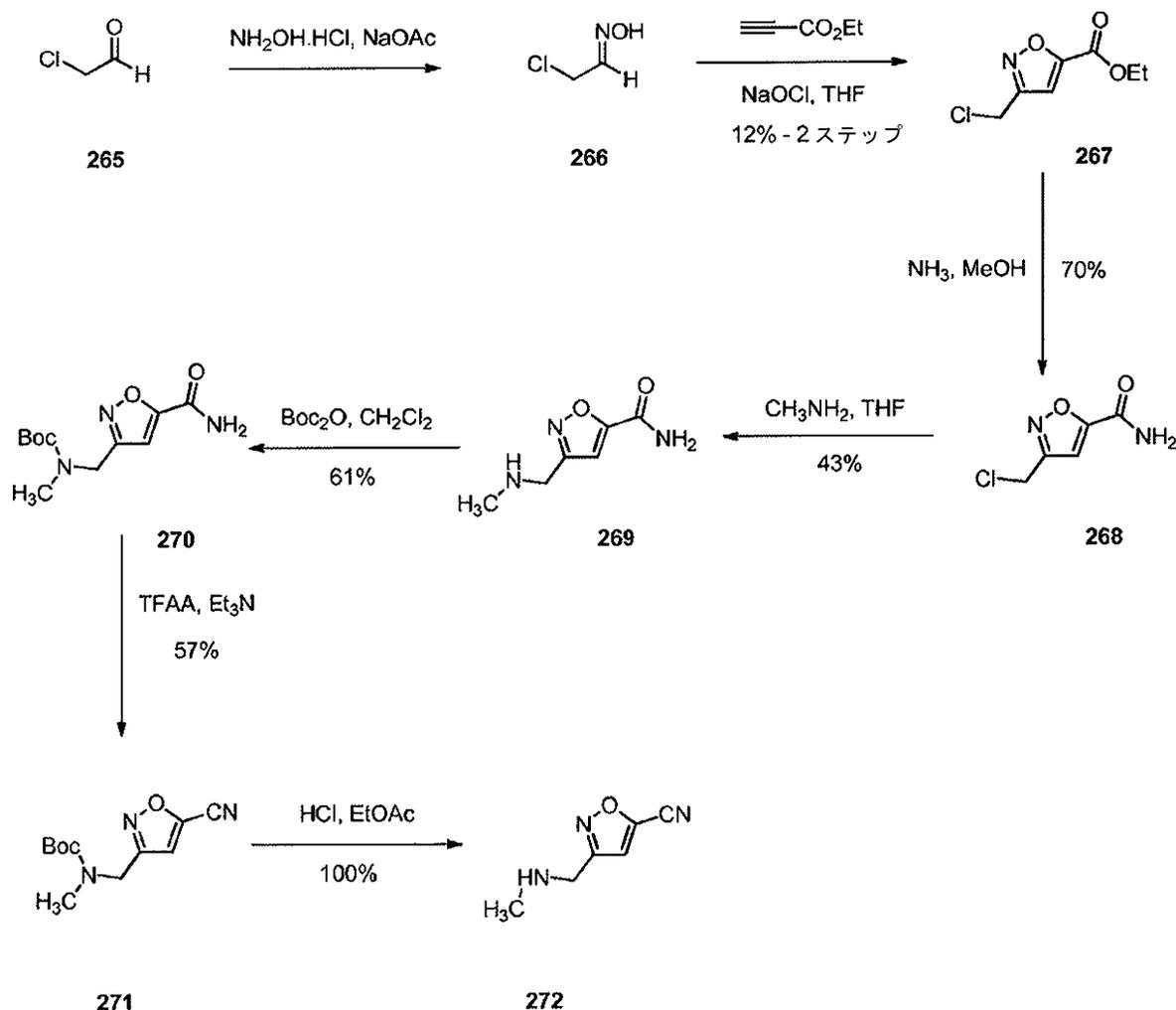
10

20

30

40

【化120】



ステップ 1 :

H_2O (830 mL) 中の化合物 265 (52 g、0.64 mol) の攪拌溶液に、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (50 g、0.71 mol) および NaOAc (59 g、0.71 mol) を室温で添加した。添加後、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、溶液を MTBE (2 × 500 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (200 mL × 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗化合物 266 (40 g) を薄黄色油として得、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0786】

ステップ 2 :

THF (150 mL) 中の化合物 266 (40 g、0.437 mol) の攪拌溶液に、プロピオール酸エチル (50 mL、0.5 mol) を 0 で滴下添加した。 NaOCl (10%、1.5 L) を上記混合物に 0 で滴下添加した。添加後、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮して THF を除去し、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (Rf 約 0.5、石油エーテル / EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、化合物 267 (11 g、12.2%) を薄黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.05 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 11.46-1.43 (t, 3H).

【0787】

ステップ 3 :

MeOH 中の NH_3 (g) の攪拌溶液 (12 N、100 mL) に、化合物 267 (11

10

20

30

40

50

g、0.058 mol) を 0 で添加した。添加後、混合物を室温で 10 分間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (Rf = 0.2、石油エーテル / EtOAc = 1 : 1 ~ 2 : 1) によって精製して、化合物 268 (6.5 g、70%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.06 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.63 (s, 2H),

【0788】

ステップ 4 :

3 × 2 g のバッチにおいて、この反応を行った。化合物 268 (2 g、13 mmol) およびメチルアミン (THF 中 2 M、15 mL) の混合物を、密閉容器中で 110 で 18 時間加熱した。TLC (EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応物を合わせ、濾過し、濾液を濃縮して、粗化合物 269 (2.5 g、43%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.00 (s, 1H), 3.89-3.88 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)

10

【0789】

ステップ 5 :

乾燥 THF (30 mL) 中の化合物 269 (2.5 g、16 mmol) および Boc₂O (5.2 g、24 mmol) の攪拌溶液に、TEA (3.2 g、32 mmol) を 0 で添加した。添加後、混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (Rf = 0.46、石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) によって精製して、化合物 270 (2.5 g、61%) を黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.96 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.89-2.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

20

【0790】

ステップ 6 :

乾燥 DCM (30 mL) 中の化合物 270 (2.5 g、10 mmol) および TEA (4.2 mL、30 mmol) の攪拌溶液に、TFAA (4.32 g、20 mmol) を、窒素雰囲気下 0 で添加した。添加後、混合物を 0 で 12 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (Rf = 0.4、石油エーテル / EtOAc = 10 : 1) によって精製して、化合物 271 (1.3 g、56.5%) を薄黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.96 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

30

【0791】

ステップ 7 :

EtOAc (2 mL) 中の化合物 271 (1.3 g、5.5 mmol) の攪拌溶液に、HCl (g) / EtOAc (6 N、10 mL) を室温で添加した。添加後、混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、化合物 272 (1 g、100%) を塩酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.72 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

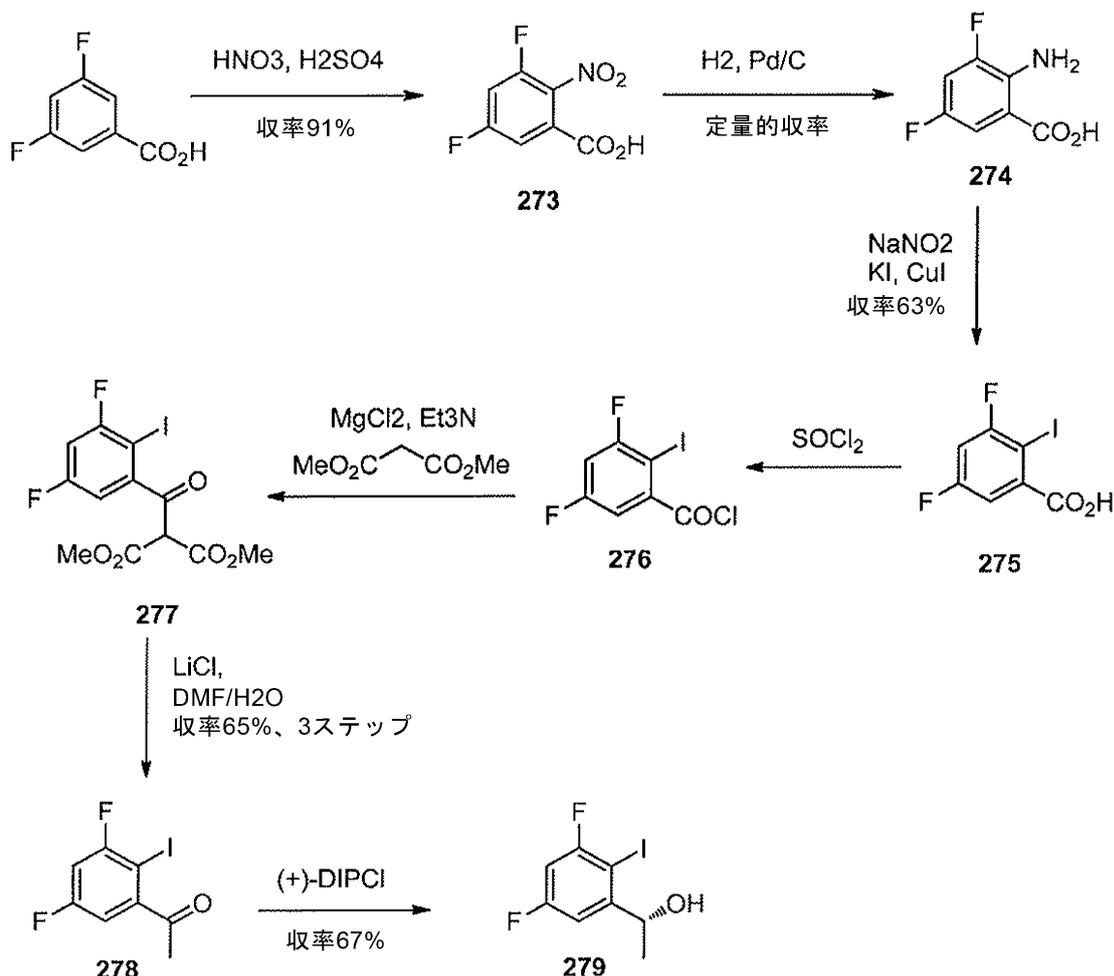
40

【0792】

(1R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヨードフェニル) エタノール (化合物 279) の調製

【0793】

【化 1 2 1】



10

20

ステップ 1 :

3, 5 - ジフルオロ安息香酸 (80 g、506 mmol) および硫酸 (250 ml) を室温で 1 時間攪拌した。次いで、硝酸 (90 ml) を、水浴で内部温度を 45 未満に保ちながら添加した。混合物を室温で終夜放置した。反応物を氷にゆっくり注ぎ入れ、得られた固体を濾過し、冷水で洗浄して、化合物 273 を白色固体 (93.0 g、収率 91%) として得た。この材料をさらに精製することなく次のステップに持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.01(ddd, J=10.9, 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.71(dt, J= 8.4, 2.2 Hz, 1H).

30

【 0 7 9 4】

ステップ 2 :

EtOAc (900 ml) 中の化合物 273 (80 g、394 mmol) およびパラジウム炭素 (9 g、10 重量%) を、H₂ の雰囲気 (50 バール) 下で室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をシリカおよびセライトのパッドで濾過し、溶媒を真空で除去して、化合物 274 を淡黄色固体 (67.39 g、収率 99%、純度約 95% - NMR) として得た。この材料をさらに精製することなく次のステップに持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.39 (ddd, J= 11.5, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.3 (ddd, J=9.6, 3.0, 1.8 Hz, 1H)

40

【 0 7 9 5】

ステップ 3 :

化合物 274 (53.8 g、311 mmol) を HCl の水溶液 (2 M、800 ml) に溶解し、0 ~ 5 に冷却した。亜硝酸ナトリウム (21.44 g、311 mmol) を水 (344 ml) に溶解し、15 分間かけて前述の溶液に添加した。この混合物を 0 ~ 5 で 2 時間攪拌し、次いで三角フラスコに移し、保冷した。新たな丸底フラスコ内に、水

50

(344 ml)中のヨウ化カリウム(103.25 g、622 mmol)およびヨウ化銅(29.61 g、156 mmol)を添加した。この混合物を0~5 で冷却し、次いで前述の混合物をゆっくり添加した。添加後、反応混合物を室温に加温させ、16時間撹拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を酢酸エチル(860 ml)中で1時間スラリー化した。この溶液を再度濾過し、母液をメタ重硫酸ナトリウム(10%、4×600 ml)およびブライン(600 ml)で洗浄した。MgSO₄上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した後、化合物275を淡黄色固体(55.35 g、収率63%、純度90% - NMR)として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.60 (ddd, J=8.5, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (J=7.8, 2.8 Hz, 1H), [M-H⁺]-282.74.

10

【0796】

ステップ4:

塩化チオニル(142 ml、1940 mmol)を化合物275(55.0 g、194 mmol)に添加し、混合物を80 で3.5時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、塩化チオニルを減圧下で除去し、次いでトルエンと共沸させた。化合物276を橙色油(56 g、定量的)として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.6 (ddd, J=8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (td, J=7.7, 2.8 Hz, 1H), [M+H⁺]-298.

【0797】

ステップ5:

化合物276がそれぞれ5 gずつの7つのバッチで、この反応を準備した。塩化マグネシウム(2.35 g、24.6 mmol)およびマロン酸ジエチル(3.95 g、24.6 mmol)を、アセトニトリル(50 ml)に懸濁させた。得られた混合物を0 に冷却し、次いで、トリエチルアミン(3.42 ml、24.6 mmol)を0 で滴下添加し、反応物を0 で45分間撹拌した。アセトニトリル(20 ml)中の化合物276(5 g、16.4 mmol)の溶液を、この混合物に0 で素早く添加した。溶液を室温に加温し、3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAc(350 ml)およびHClの水溶液(1M、300 ml)で希釈した。水相をEtOAc(3×300 ml)で洗浄し、次いで、有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、化合物277を橙色油(合計粗製物68.9 g)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.49-7.43 (m, 1H), 7.22 (ddd, J=8.5, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 4H), 1.99 (s, 1H), 1.20 (m, 6H); [M-H⁺]= 424.89, 426.14, 426.92 (10/1).

20

30

【0798】

ステップ6:

処理の前に合わせる2つのバッチ(37.6 g + 31.34 g)で、この反応を準備した。化合物277(37.6 g、88.2 mol)および塩化リチウム(3.74 g、88.2 mmol)を、DMF(170 ml)および水(17 ml)に溶解し、100 で4時間加熱した。反応物を室温に冷却させ、次いで、水(150 ml)およびTBME(150 ml)を添加した。相を分離し、水層をTBME(3×150 ml)で洗浄した。有機相を合わせ、水(500 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で蒸発させた。残留物を乾燥フラッシュクロマトグラフィー(溶出液: Hept/EtOAc 98:2から9:1)によって精製して、化合物278を橙色固体(3ステップにわたって21.34 g、収率65%、LCMSにより純度88%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.53-7.51 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), [M-F+MeCN]= 293.03, 293.79(1/10).

40

【0799】

ステップ7:

THF(24 ml)中の(+)-DIP-Cl(17.1 g、53.2 mmol)の溶液

50

を、 -35 に冷却した。次いで、THF (20 ml) 中の化合物 278 (7.5 g、26.5 mmol) の溶液を、反応物の内部温度を -35 から -30 の間に保ちながら滴下添加した。反応物を室温に加温させ、12時間攪拌した。TLC分析により、反応が完了したことが確認された。溶媒を真空で除去し、残留物を TBME (64.5 ml) に希釈した。エタノール/THF (3.75 ml / 7.5 ml) 中のジエタノールアミン (9.16 g、87.45 mmol) の混合物を添加した。反応混合物を3時間攪拌還流し、次いで室温に冷却し、濾過した。母液を真空濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (溶出液: Hep/EtOAc 99:1 から 9:1) によって精製した。得られた無色油をヘプタンからの再結晶によってさらに精製して、化合物 279 を白色固体 (5.02 g、収率 67%、NMRにより純度 95%、99% ee - キラル GC 分析) として得た。¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) 7.28-7.12 (m, 2H), 5.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), [M-F+H₂O-H⁺]-279.12/280.92 (1:1), HPLC (CP-chiralsil-dex- CBカラム): 99% ee; 保持時間(副)- 18.23分; 保持時間(主)-18.55分; 毎分6 から 225 .

10

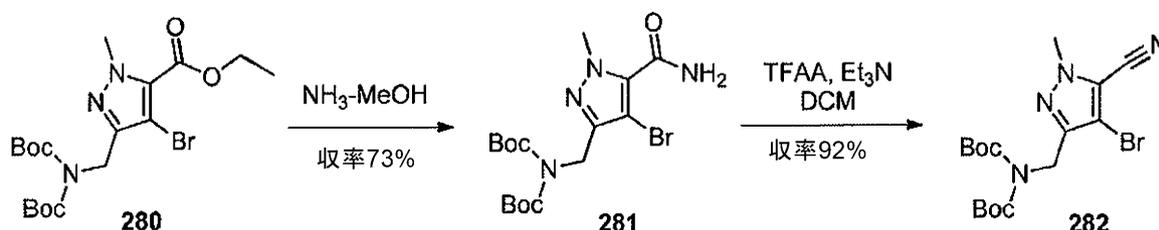
【0800】

ジ-tert-ブチル[(4-ブロモ-5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]イミド-ジカーボネート(化合物 282)の調製

【0801】

【化122】

20



ステップ 1:

NH₃ (g) / MeOH (150 mL) 中の化合物 280 (10 g、0.21 mol) の溶液を、密閉管中 45 で終夜攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 3:1) は、化合物 9 の消費を示した。反応混合物を濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ / 石油エーテルから再結晶させて、化合物 281 (6.6 g、72.6%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (s, 18H)

30

【0802】

ステップ 2:

乾燥 CH₂Cl₂ (100 mL) 中の化合物 281 (5.8 g、20.5 mmol) および Et₃N (4.6 g、45.6 mmol) の混合物に、TFAA (6.4 g、30.5 mmol) を 0 ~ -5 で滴下添加した。添加後、混合物を 0 で 1.5 時間攪拌した。TLC (石油エーテル: EtOAc = 1:1) は、反応が完了したことを示した。混合物を CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、5%クエン酸 (50 mL)、飽和 NaHCO₃ (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を biotage (石油エーテル/EtOAc 6/1、Rf = 0.5) によって精製して、化合物 282 (5.8 g、92.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.797 (s, 2H), 3.988 (s, 3H), 1.481 (s, 18H). LC-MS: C₁₆H₂₃BrN₄O₄ の m/z [M+Na]⁺ 439.2.

40

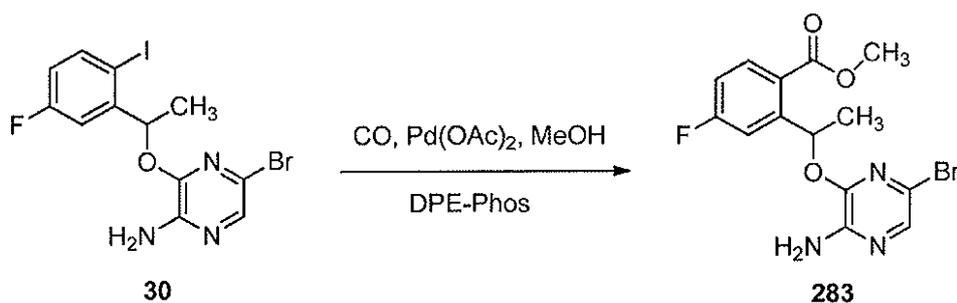
【0803】

メチル 2 - { 1 - [(3 - アミノ - 6 - ブロモピラジン - 2 - イル) オキシ] エチル } - 4 - フルオロベンゾエート (283) の調製

50

【 0 8 0 4 】

【 化 1 2 3 】



10

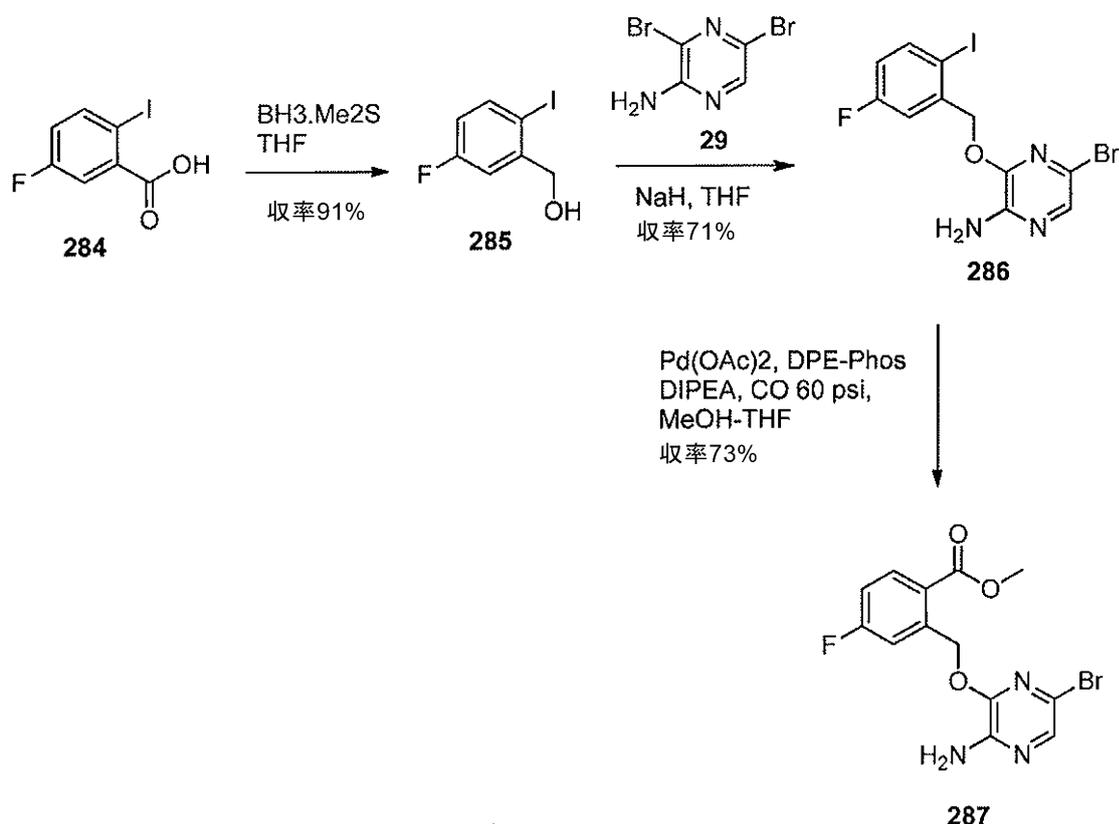
実施例 89 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 283 を調製した。

【 0 8 0 5 】

メチル 2 - { [(3 - アミノ - 6 - ブロモピラジン - 2 - イル) オキシ] メチル } - 4 - フルオロベンゾエート (化合物 287) の調製

【 0 8 0 6 】

【 化 1 2 4 】



20

30

ステップ 1 :

化合物 284 (5 . 0 0 g 、 1 8 . 8 0 m m o l) を T H F (5 0 m L) に溶解し、窒素下で 0 に冷却した。ボラン - ジメチルスルフィド (3 . 5 7 m L 、 3 7 . 6 0 m m o l) を攪拌しながら滴下添加し、反応混合物を室温に加熱した。室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、氷上に注いで 1 0 % K₂CO₃ 水溶液 (5 0 m L) を添加することによって、慎重にクエンチした。混合物を D C M (2 × 5 0 m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を M g S O₄ で乾燥させ、真空濃縮して、化合物 285 を無色固体 (4 . 8 0 g 、 収率 9 1 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 7.68 (dd , 1 H , J = Hz) , 7.19 (dd , 1 H , J = Hz) , 6.70 (td , 1 H , J = Hz) , 4.57 (d , 2 H , J = Hz) , 1.95 (t , 1 H , J = Hz) .

【 0 8 0 7 】

40

50

ステップ 2 :

化合物 285 (4.80 g、19.05 mmol) を乾燥 THF (80 mL) に溶解し、窒素下で 0 °C に冷却した。NaH (鉱油中 60% 分散、831 mg、20.77 mmol) を少しずつ添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。冷却して 0 °C まで戻し、THF (40 mL) 中の 3,5-ジブロモピラジン-2-アミン (4.38 g、17.31 mmol) の溶液を添加した。次いで、反応混合物を 18 時間加熱還流した。室温に冷却後、混合物を真空中で蒸発させて暗褐色油を得た。この油に 10% K₂CO₃ 水溶液 (100 mL) を添加し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させて、淡黄褐色固体を得た。これを、DCM : ヘプタン 3 : 1、次いで DCM で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 286 を淡黄色固体 (5.80 g、収率 79%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.84 (dd, 1H, J = 8.7, 5.5 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, J = 9.7, 3.0 Hz), 6.84 (td, 1H, J = 8.3, 3.0 Hz), 5.38 (s, 2H), 4.82 (br. s, 2H); [MH⁺]-425.80.

【0808】

ステップ 3 :

化合物 286 (5.20 g、12.26 mmol) を部分的に MeOH (50 mL) に懸濁させ、THF (25 mL) を添加して反応ボンベ内で溶解させた。DIPEA (10.61 mL、61.30 mmol)、DPE-Phos (792 mg、12 mol%) および Pd(OAc)₂ (165 mg、6 mol%) を添加した。反応ポンペを CO (60 psi) で満たし、反応混合物を 40 °C に 3 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで真空中で蒸発させて藤色固体を得た。この固体を熱 DCM 中で粉砕し、次いで冷却した後、本質的に純粋な化合物 4 (2.65 g、収率 61%) の黄色固体を濾過除去した。濾液を、ヘプタン中 25 ~ 33% EtOAc で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、より多くの化合物 287 を淡褐色固体 (540 mg、収率 12%) として得た。合計で 3.19 g を得た (収率 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 (dd, 1H, J = 8.7, 5.9 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 9.9, 2.6 Hz), 7.08 (ddd, 1H, J = 8.7, 7.8, 2.7 Hz), 5.82 (s, 2H), 4.81 (br. s, 2H), 3.90 (s, 3H), [MH⁺]-358.02.

【0809】

1-(5-エチル-1,2-チアゾール-3-イル)-N-メチルメタンアミン (293) の調製

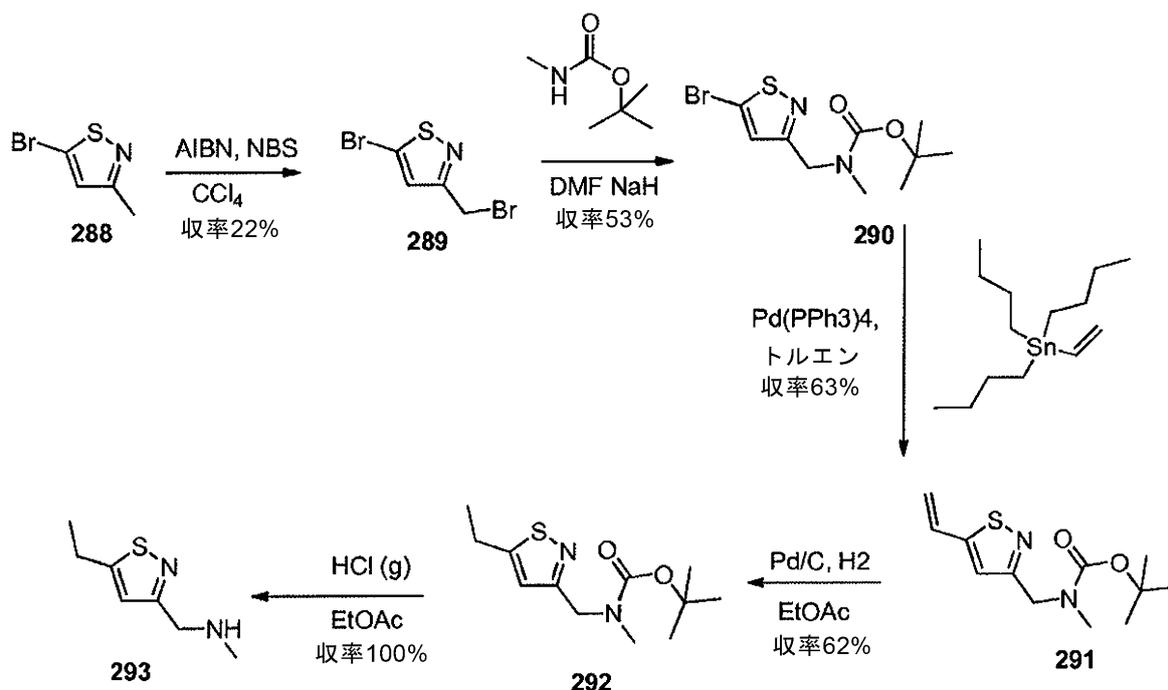
【0810】

10

20

30

【化 1 2 5】



10

20

ステップ 1 :

クロロホルム (200 mL) 中の化合物 288 (1.3 g、7.3 mmol)、AIBN (1.19 g、7.3 mmol) および NBS (3.25 g、18.25 mmol) の混合物を、窒素下で 2 時間還流させた。反応混合物を真空濃縮して残留物を得、これを、石油エーテル / EtOAc 200 / 1 で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 289 (4 g、21.5%) を黄色油として得た。

【0811】

ステップ 2 :

DMF (30 mL) 中の tert-ブチルメチルカルバメート (2.4 g、18.7 mmol) の攪拌溶液に、NaH (0.75 g、17.8 mmol、鉱油中 60%) を窒素下 0 で添加した。添加後、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。化合物 289 (4 g、15.6 mmol) を混合物に 0 で添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を、石油エーテル / EtOAc 20 / 1 で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 290 (2.5 g、53.2%) を黄色油として得た。

30

【0812】

ステップ 3 :

乾燥トルエン (30 mL) 中の化合物 290 (2.5 g、8.2 mmol)、トリブチル(エチニル)スタナン (3.7 g、12.3 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.474 g、0.41 mmol) の混合物を、窒素下で 4 時間還流させた。反応混合物を真空濃縮して残留物を得、これを、石油エーテル / EtOAc 50 / 1 ~ 10 / 1 で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 291 (1.6 g、62.5%) を黄色油として得た。

40

【0813】

ステップ 4 :

EtOAc (30 mL) 中の化合物 291 (1.6 g、6.3 mmol) および Pd/C (180 mg) の混合物を、水素下 30 で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して残留物を得、これを、石油エーテル / EtOAc 50 / 1 ~ 10 /

50

1で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物292 (1.0 g、62.1%)を薄黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD): 6.973 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.96-3.0 (q, 2H), 2.93-2.91 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.35-1.28 (t, 3H) LC-MS: 127144-146-P C12H20N2O2Sのm/z [M-boc+H]⁺ 157.0

【0814】

ステップ5:

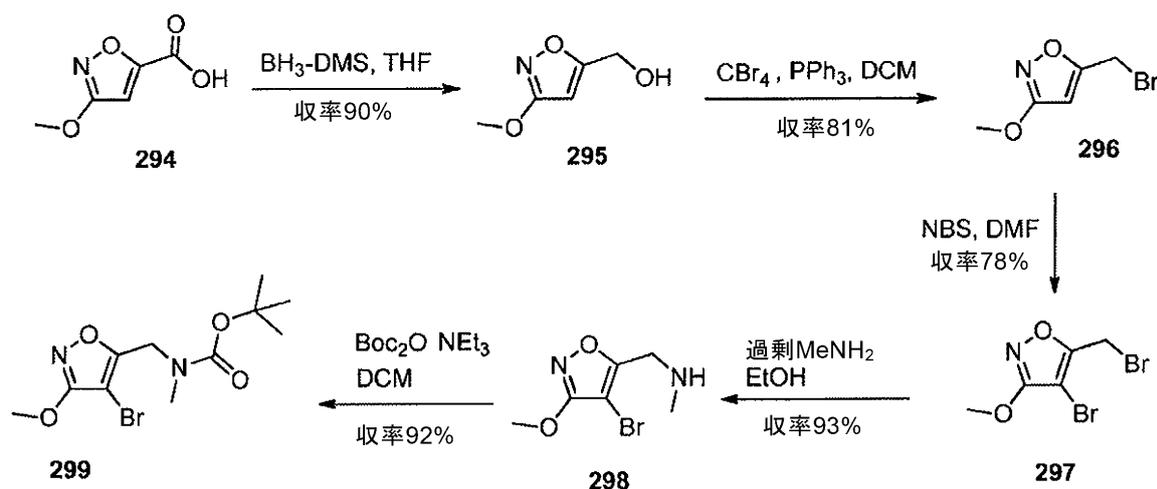
EtOAc (10 mL)中の化合物292 (0.42 g、1.6 mmol)の溶液に、HCl (g) / EtOAc (5 mL)を滴下添加し、室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮して、化合物293を黄色固体 (0.32 g、100%)として得た。¹H NMR (400 MHz, D2O): 7.17 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.98-2.92 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.32-1.29 (t, 3H).

【0815】

tert-ブチル[(4-ブromo-3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]メチルカルバメート(299)の調製

【0816】

【化126】



ステップ1:

窒素下0の無水テトラヒドロフラン(80 mL)中の3-メトキシイソオキサゾール-5-カルボン酸294 (7.6 g、53.14 mmol)の溶液に、THF (30 mL)中のボラン-ジメチルスルフィド錯体(5.18 g、6.47 mL、69.0 mmol)の溶液を、10分間かけて滴下添加した。混合物を室温に加温させ、次いで60に2時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を、10 mLの水の滴下添加によって慎重にクエンチし、10分間攪拌し、次いでEtOAc (2 x 80 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、化合物295を淡黄色油(6.0 g、88%)として得た。¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 6.087 (s, 1H), 4.438 (s, 2H), 5.60 (br.s, 1H), 3.867 (s, 3H), [M+H 130.03].

【0817】

ステップ2:

窒素下0のジクロロメタン(5 mL)中の化合物295 (411 mg、3.18 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(833 mg、3.18 mmol)および四臭化炭素(1.029 g、3.10 mmol)(トルエンと3回共沸させることによって新たに乾燥させた)を添加した。混合物は橙色になり、これを0で1時間攪拌し、次いで室温に加温させた。混合物を、溶媒を真空下で除去することによって濃縮し、次いで、3:1ヘプタン:EtOAcで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物296を無色油(486 mg、81%)として生成した。¹H NMR (400

MHz, d6-DMSO): 6.350 (s, 1H), 4.696 (s, 2H), 3.889 (s, 3H, [M+H 192.2および194.2]).

【0818】

ステップ3:

無水ジメチルホルムアミド(20 ml)中の化合物296(4.4 g、23 mmol)の溶液に、N-ブロモコハク酸イミド(4.1 g、23.1 mmol)を室温で添加し、混合物を45℃に2時間加温した。さらなるN-ブロモコハク酸イミド(2.0 g、11.3 mmol)を添加し、混合物を45℃で2時間撹拌した。さらなるN-ブロモコハク酸イミド(1.3 g、7.4 mmol)を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。さらなるN-ブロモコハク酸イミド(1.1 g、11.3 mmol)を添加し、混合物を45℃で終夜撹拌した。混合物を、溶媒を真空下で除去することによって濃縮し、次いでEtOAc(2×100 ml)で抽出し、有機層を水(50 ml)、ブライン(20 ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留物を、別の同一の反応からの0.9 gの不純生成物に添加し、100:0~80:20 ヘプタン:EtOAcで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物297を無色油として生成し、これを静置すると後で結晶化して無色固体(5.66 g、91% - しかしながら、カラムに添加した材料を考慮に入れると、算出収率78%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 4.72 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

10

【0819】

ステップ4:

窒素下で0℃のエタノール中のメチルアミン33%の溶液(77 ml、653 mmol)に、エタノール(20 ml)中の化合物297の溶液を10分間かけて滴下添加し、混合物を室温に終夜加温させた。混合物を、溶媒を真空下で除去することによって濃縮し、次いで飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し(20 ml)、次いで混合物をEtOAc(100 ml)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、化合物298を淡黄色油4.5 g(93.5%)として得た。¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 3.956 (s, 3H), 3.686 (s, 2H), 2.287 (br.s, 1H), 2.234 (s, 3H), [M+H 220.95および222.95].

20

【0820】

ステップ5:

窒素下で室温のジクロロメタン中の化合物298(4.5 g、20.4 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(2.12 g、2.92 ml、21 mmol)を添加し、次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル(4.58 g、21 mmol)を3分間かけて分割添加した。非常にマイルドな泡立ちが観察された。混合物を窒素下室温で3時間撹拌した。混合物を、溶媒を真空下で除去することによって濃縮し、150 mlのヘプタンと共沸させ、次いで、残留物をEtOAc(100 ml)と水(20 ml)とに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、化合物299(6 g、収率92%)を得た。

30

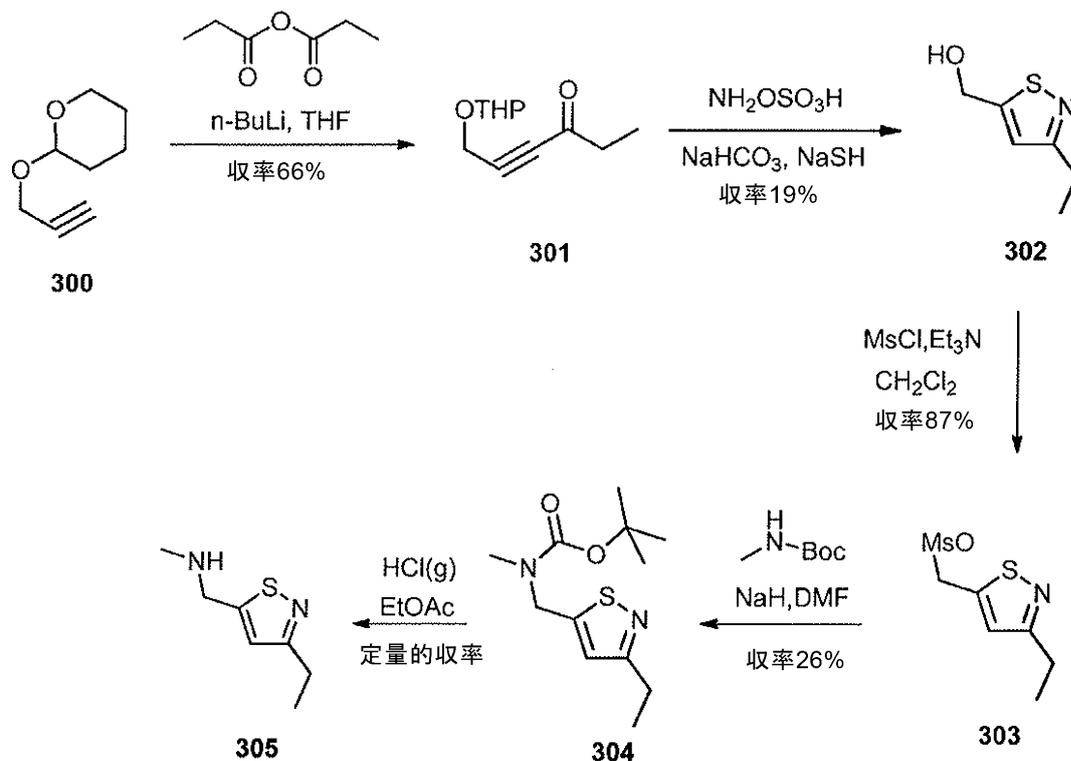
【0821】

1-(3-エチル-1,2-チアゾール-5-イル)-N-メチルメタンアミン(305)の調製

40

【0822】

【化127】



10

20

ステップ1:

乾燥THF(600mL)中の化合物300(55g、0.39mol)の溶液に、n-BuLi(157mL、0.39mol、2.5M)を、N₂下-70℃で滴下添加した。添加後、混合物を-70℃で1時間撹拌した。混合物を-20℃に加温し、この温度で20分間撹拌した。反応混合物を-70℃に冷却し、両頭針を介してやはり-70℃に保たれた乾燥THF(400mL)中のプロパン酸無水物(61.3g、0.47mol)の溶液に移した。反応混合物をゆっくり室温に加温させ、室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液(500mL)およびEtOAc(500mL)で希釈し、分離した。水層をEtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を減圧下で蒸留して、化合物301(50g、65.7%)を黄色油として得た。

30

【0823】

ステップ2:

H₂O(1L)中の化合物301(58g、0.296mol)の混合物に、NH₂OSO₃H(36.78g、0.326mol)を0℃で添加し、混合物を室温で4時間撹拌した。NaHCO₃(27.38g、0.326mol)を混合物に慎重に添加した。次いで、NaSH(24.86g、0.444mol)を添加し、混合物を終夜還流させた。TLC(石油エーテル:EtOAc=3:1)は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過した。濾液をEtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を、石油エーテル/EtOAc 15/1~10/1で溶出するシリカゲルカラムによって精製して、化合物302(8g、19%)を褐色油として得た。

40

【0824】

ステップ3:

乾燥CH₂Cl₂(100mL)中の化合物302(8g、55.9mmol)およびEt₃N(16.9g、0.168mol)の溶液に、MsCl(8.32g、72.7mmol)を0℃で滴下添加した。添加後、混合物を室温で2時間撹拌した。TLC(石油エーテル:EtOAc=3:1)は、反応が完了したことを示した。混合物をEtOAc

50

c (2 5 0 m L) で希釈し、濾過した。濾液をブライン (5 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、化合物 3 0 3 (1 1 g、8 7 %) を褐色液体として得た。

【 0 8 2 5 】

ステップ 4 :

乾燥 DMF (1 0 0 m L) 中の tert - ブチルメチルカルバメート (1 1 g、9 0 . 5 m m o l) の溶液に、NaH (3 . 6 g、9 0 . 5 m m o l、油中 6 0 %) を N_2 下 0 で少しずつ添加した。添加後、反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。化合物 3 0 3 (1 0 g、4 5 . 2 m m o l) を混合物に 0 で添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (1 0 0 m L) で希釈し、EtOAc (1 0 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 0 m L \times 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物を、塩基性条件下で分取 HPLC によって精製して、化合物 3 0 4 (3 g、2 6 %) を黄色油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.926 (s, 1H), 4.626 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.84-2.86 (q, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.33-1.36 (t, 3H), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 257.

10

【 0 8 2 6 】

ステップ 5 :

EtOAc (1 0 m L) 中の化合物 3 0 4 (0 . 4 2 g、1 . 6 m m o l) の溶液に、HCl (g) / EtOAc (5 m L) を滴下添加し、室温で 8 時間攪拌した。混合物を濃縮して、化合物 3 0 5 (0 . 3 2 g、1 0 0 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): 7.30 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.81-2.75 (q, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.222-1.18 (t, 3H).

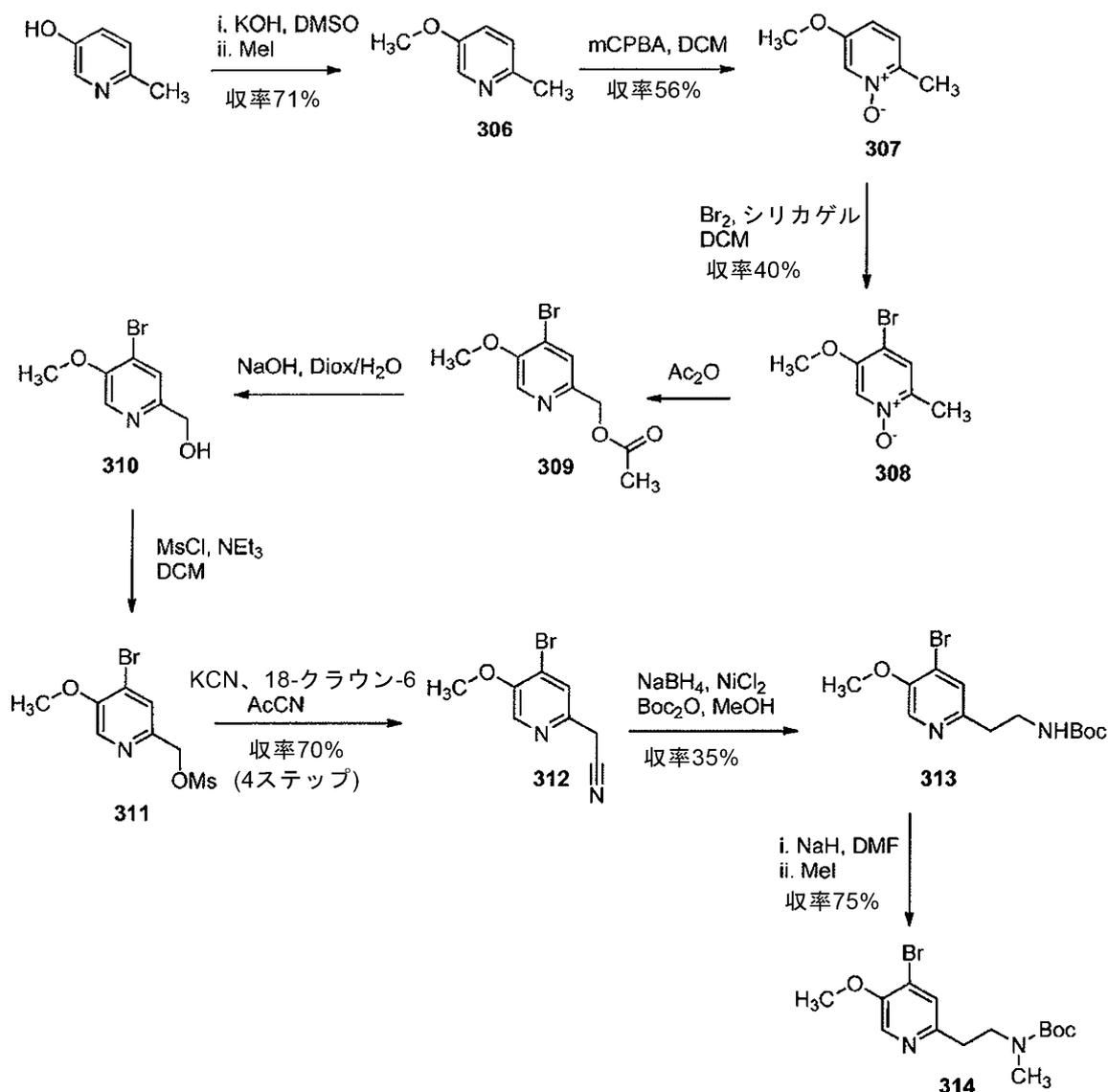
20

【 0 8 2 7 】

tert - ブチル [2 - (4 - プロモ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル] メチル - カルバメート (3 1 4) の調製

【 0 8 2 8 】

【化128】



ステップ1:

KOH (141 g, 2.52 mol) を、DMSO (840 mL) 中の 2-メチル-3-ヒドロキシピリジン (55.0 g, 0.50 mol) の溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌し (KOHは完全には溶解していない)、次いで0℃で冷却した。MeI (34.6 mL, 0.55 mol) を滴下添加し、次いで、反応物を室温で18時間攪拌した。水 (1.25 L) を反応混合物にゆっくり添加した。水相を、MTBE (3×500 mL)、次いでEtOAc (3×400 mL) で抽出した。水相をNaClで飽和させ、次いでEtOAc (3×200 mL) で再度抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で慎重に濃縮した (生成物は揮発性である)。得られた油をカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン: EtOAc 1:1 から 0:1) によって精製して、化合物 306 (44.1 g, 収率 71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

【0829】

ステップ2:

DCM (890 mL) 中の化合物 306 (44.1 g, 358 mmol) の溶液に、Na₂SO₄ (76.2 g, 537 mmol) を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いでmCPBA (88.0 g, 358 mmol) を分割添加した (発熱過程)。反応

物を室温で20時間攪拌した。追加量のmCPBA(8.0g、36mmol)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を濾過し、次いで1M KOH(500mL)で洗浄した。水相をDCM(3×200mL)で抽出し、次いで有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油をDCM(600mL)に溶解し、次いでNa₂SO₄(17g)を添加し、続いてmCPBA(8.0g)を添加した。混合物を室温で20時間攪拌し、次いで1M KOH(500mL)で洗浄した。水相をNaClで飽和させ、DCM(3×300mL)で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、化合物307を白色固体(28.7g、収率56%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.07(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 2.27(s, 3H).

10

【0830】

ステップ3:

水(100mL)をシリカゲル(280g)に滴下添加した。混合物を室温で30分間攪拌して綿毛状粉末を得た。DCM(420mL)を添加し、混合物を攪拌して均一な懸濁液を得、次いで、DCM(275mL)中の化合物307(27.7g、199mmol)の溶液を添加した。均一な懸濁液を得た後、DCM中のBr₂の溶液(1M、285mL、199mmol)を30分間かけて滴下添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。追加分量のシリカゲル(100g)およびDCM中のBr₂の溶液(1M、142mL、100mmol)を添加した。混合物を室温で8時間攪拌し、次いで、同量のシリカゲルおよび同量のBr₂溶液を添加した。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで濾過した。シリカのパッドを、EtOAc(500mL)で、次いでDCM/MeOH混合物(8:2、400mL)ですすいだ。母液を真空下で濃縮し、DCM(500mL)に再溶解し、この溶液をメタ重亜硫酸ナトリウムの10%水溶液(250mL)で洗浄した。相を分離した。水相をNaClで飽和させ、次いでDCM(8×150mL)で慎重に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc/MeOH 15:1から8:1)によって迅速に精製した。単離した固体(27g、4-プロモピリジンと2-プロモピリジンの混合物 約6:4)をEtOAc(100mL)に懸濁させ、1時間粉碎した。固体を濾過し(白色粉末、24g)、次いで、DCM(100mL)中でスラリー化し、2時間攪拌還流した。懸濁液を室温に冷却し、固体を濾過して化合物308を得た。母液を濃縮し、DCM中でスラリー化し、粉碎を繰り返して、第二バッチの化合物308(白色粉末、14.9g、収率34%)を得た。残りの混合画分(8.0g、1:1混合物)をカラムクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc/MeOH 15:1から8:1)によって精製して、追加の化合物308を白色粉末(2.6g、収率6%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.23(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79(d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.27(s, 3H).

20

30

【0831】

ステップ4:

化合物308(2.8g、13mmol)をAc₂O(24mL)に溶解し、溶液を60℃で18時間加熱した。混合物を真空下で濃縮した。シクロヘキサン(50mL)を添加し、混合物を真空下で濃縮した。これを3回繰り返した。得られた油をEtOAc(150mL)に溶解し、溶液をNaHCO₃の飽和水溶液(100mL)で洗浄した。相を分離し、水相をEtOAc(2×100mL)で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗化合物309を得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した(薄褐色結晶、3.18g)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.36(s, 1H), 7.70(s, 1H), 5.06(s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.09(s, 3H).

40

【0832】

50

ステップ 5 :

化合物 309 (3.2 g, 12 mmol) をジオキサン (86 mL) に溶解し、次いで NaOH の水溶液 (2 M, 28 mL) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶液を、1 M HCl 水溶液で pH 7 になるまで酸性化した。水相を EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 310 を淡黄色油 (2.5 g) 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おいて使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H).

【0833】

ステップ 6 :

化合物 310 (2.5 g, 12 mmol) を DCM (80 mL) に溶解し、次いでトリエチルアミン (2.0 mL, 15 mmol) を添加し、溶液を 0 ° で冷却した。塩化メタンスルホニル (1.0 mL, 13 mmol) を滴下添加し、混合物を 0 ° で 1 時間攪拌した。水 (100 mL) を、冷却した溶液に慎重に添加した。室温に 30 分間放置した後、相を分離し、水相を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して (室温でロタベイパー浴 (rotavapor bath))、化合物 311 を褐色油 (3.4 g) として得、これを次のステップにおいて直接使用した (24 時間室温に保つと劣化が観察される)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

【0834】

ステップ 7 :

化合物 311 (3.4 g, 12 mmol) を ACN (8.5 mL) に溶解し、18-クラウン-6 (4.8 g, 18 mmol)、次いで KCN (1.0 g, 15 mmol) を添加した。混合物を 50 ° で 1.5 時間加熱し、次いで室温に冷却した。NaOH の水溶液 (1 M, 200 mL) を添加した。相を分離し、水相を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー (溶出液 ヘプタン / EtOAc 3 : 1 から 1 : 1) によって精製して、化合物 312 をベージュ色の固体 (4 ステップにわたって 2.5 g、収率 70%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

【0835】

ステップ 8 :

化合物 312 (2.0 g, 8.8 mmol) を MeOH (135 mL) に溶解し、NiCl₂ · 6H₂O (0.21 g, 0.88 mmol)、次いで Boc₂O (3.9 g, 18 mmol) を添加した。混合物を -10 ° で冷却し、次いで NaBH₄ (1.0 g, 27 mmol) を 9 時間かけて分割添加した。ジエチレントリアミン (2 mL) を添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、次いで EtOAc (100 mL) を添加した。溶液を NaHCO₃ の飽和水溶液 (100 mL) で洗浄した。相を分離し、水相を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油を、逆相クロマトグラフィー (溶出液 H₂O / AcCN 95 : 5 から 5 : 95) によって精製した。化合物 313 を無色油 (1.0 g、収率 35%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

【0836】

ステップ 9 :

化合物 313 (1.0 g, 3.0 mmol) を DMF (135 mL) に溶解した。溶液を 0 ° で冷却し、次いで、NaH (油中 60%、180 mg、4.5 mmol) を 10 分

10

20

30

40

50

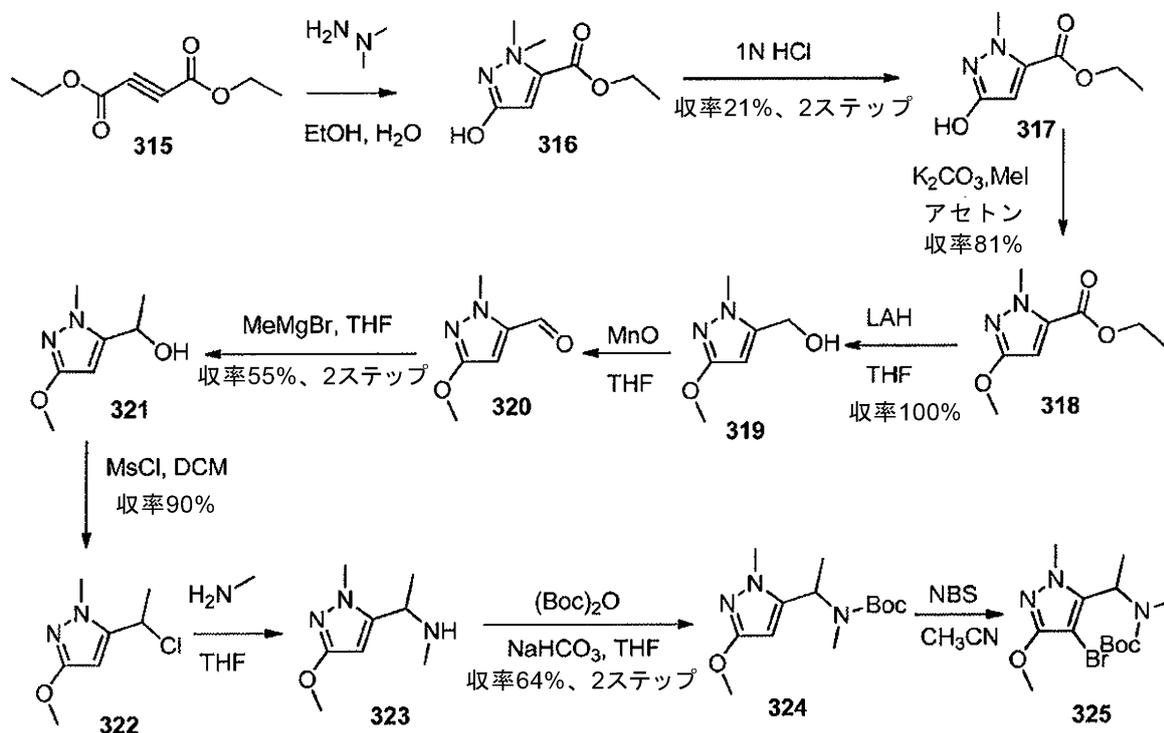
間かけて分割添加した。混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、MeI (0.19 mL、3.0 mmol) を10分間かけて滴下添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。溶液を再度0 に冷却し、次いでH₂O (100 mL) を慎重に添加した。混合物をEt₂O (3 × 150 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油を、他の2つの試料と合わせ(それぞれ100 mg から開始)、カラムクロマトグラフィー(溶出液 ヘプタン/EtOAc 3:1 から1:1) によって精製した。10%のSMが観察されたので前述の試料をDMF (30 mL) に溶解し、溶液を0 に冷却し、次いでNaH (37 mg、1.0 mmol) を分割添加した。混合物を0 で1時間攪拌し、次いでMeI (29 μL、0.45 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0 で冷却した。水(50 mL) を慎重に添加し、Et₂O (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物314を淡黄色油(920 mg、収率75%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54-3.36 (m, 2H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.48-1.11 (m, 9H).

【0837】

tert-ブチル[1-(4-プロモ-3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エチル]メチルカルバメート(325)の調製

【0838】

【化129】



ステップ1:

1:1 EtOH/H₂O (600 mL) 中の化合物315 (55 mL、0.35 mol) の混合物を、1:1 EtOH/H₂O (200 mL) 中の1,1-ジメチルヒドラジンの溶液(25.74 g、0.44 mol 水中40 w/w%) に、0 でゆっくり添加した。溶液を0 で30分間攪拌し、次いで室温に1時間加温させた。混合物を濃縮し、残留物を水(300 mL) とEtOAc (300 mL) とに分配した。水層を濃縮して化合物316を得、これを次のステップに直接使用した。

【0839】

ステップ2:

1N HCl (200 mL) 中の化合物316の混合物を、室温で1.5時間攪拌した。混合物をDCM (150 mL) で抽出し、水層を濃縮して残留物を得、これをカラムク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 6 : 1）によって精製して、化合物317（13 g、21%）を白色固体として生成した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: 6.148 (s, 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 3H)

【0840】

ステップ3:

化合物317（4 g、23.5 mmol）、K₂CO₃（9.7 g、70.5 mmol）およびMeI（16.8 g、0.11 mol）の混合物を、3時間加熱還流した。TLC（石油エーテル/EtOAc = 6 : 1）は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 20 : 1）によって精製して、化合物318（3.5 g、81%）を黄色油として生成した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: 6.18 (s, 1H), 4.34-4.29 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.38-1.34 (t, 3H).

10

【0841】

ステップ4:

THF（50 mL）中の化合物318（2 g、11.5 mmol）の混合物に、LiAlH₄（0.52 g、13.8 mmol）を0 で少しずつ添加した。添加後、反応混合物を室温で終夜撹拌した。TLC（石油エーテル/EtOAc = 1 / 1）は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を20% NaOH水溶液（4 mL）でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して、化合物319（1.7 g、約100%）を無色油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: 5.58 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

20

【0842】

ステップ5:

乾燥THF（50 mL）中の化合物319（2 g、14.3 mmol）、MnO₂（6.2 g、71.4 mmol）の溶液を終夜加熱還流した。TLC（石油エーテル/EtOAc = 6 / 1）は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液（化合物320）を次のステップに直接使用した。

【0843】

ステップ6:

乾燥THF（100 mL）中の化合物320（約14.3 mmol）の溶液に、MeMgBr（24 mL、71.4 mmol、3.0 M）を-50 で添加した。添加後、反応混合物を室温で15時間撹拌した。TLC（石油エーテル/EtOAc = 6 / 1）は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を飽和NH₄Cl（20 mL）でクエンチした。次いで、混合物をEtOAc（100 mL × 3）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（100 mL × 2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 10 / 1）によって精製して、化合物321（1.2 g、55%）を黄色油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: 5.58-5.57 (d, 1H), 4.84-4.80 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73-3.72 (d, 3H), 2.03-2.02 (bs, 1H), 1.55-1.53 (d, 3H).

30

40

【0844】

ステップ7:

乾燥DCM（30 mL）中の化合物321（1.2 g、7.6 mmol）およびEt₃N（1.1 g、11.4 mmol）の溶液に、MsCl（1.3 g、11.4 mmol）を0 で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で12時間撹拌した。TLC（石油エーテル/EtOAc = 1 / 1）は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して粗残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 20 / 1）によって精製して、化合物322（1.2 g、90%）を黄色油として得た。¹H NMR（400 MHz

50

z, CDCI₃): 5.61 (s, 1H), 5.04-4.99 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.88-1.86 (d, 3H).

【0845】

ステップ8:

CH₃NH₂の溶液(20 mL、THF中2 M)中の化合物322(0.3 g、1.72 mmol)の溶液を、密閉管中で80 に12時間加熱した。TLC(石油エーテル/EtOAc 6/1)は、反応混合が完了したことを示した。化合物323を次のステップに直接使用した。

【0846】

ステップ9:

DCM(20 mL)中の化合物323の混合物に、Et₃N(347 mg、3.44 mmol)および(Boc)₂O(743 mg、3.44 mmol)を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc 6/1)は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を水(20 mL)とDCM(50 mL)とに分配した。分離した有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 20/1)によって精製して、化合物324(2ステップで300 mg、64%)を無色油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCI₃): 5.59 (s, 1H), 5.47 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); LCMS: C₁₃H₂₃N₃O₃のm/z 270.3 [M+H]⁺.

【0847】

ステップ10:

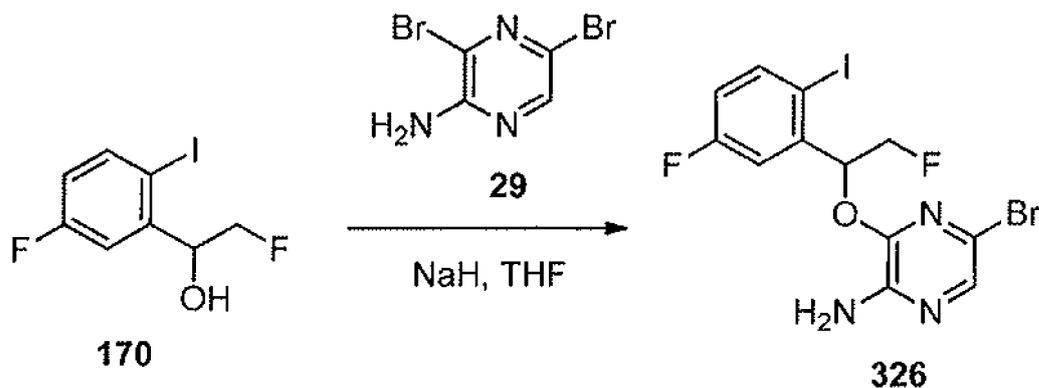
DCM(20 mL)中の化合物324(2.1 g、7.78 mmol)の溶液に、NBS(1.46 g、8.16 mmol)を0 で少しずつ添加した。添加後、反応混合物を室温で2時間撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc 6/1)は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を、飽和NaHCO₃(30 mL x 4)、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、化合物325(2.5 g、91%)を黄色油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCI₃): 5.79 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.66-1.64 (d, 3H), 1.47 (s, 9H).

【0848】

5-プロモ-3-[2-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピラジン-2-アミン(326)の調製

【0849】

【化130】



化合物241についてのステップ2に記載の手順を用いて、化合物326を調製した。

【0850】

1-メチル-5-[(メチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(333)の調製

10

20

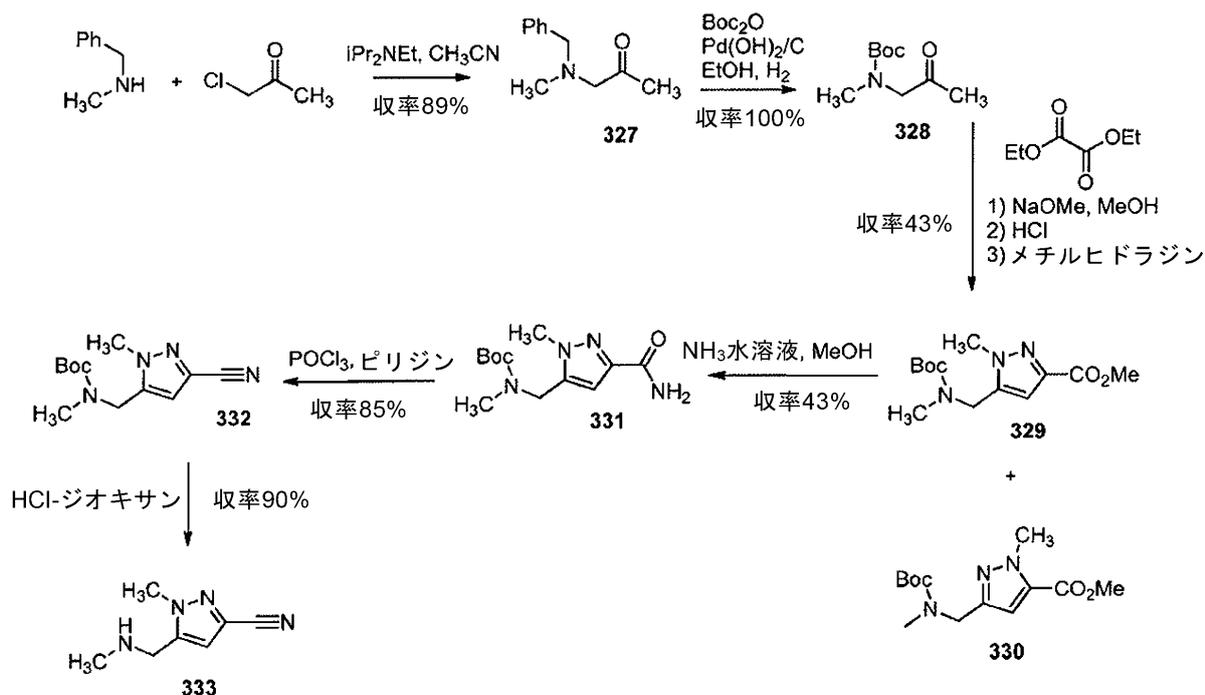
30

40

50

【 0 8 5 1 】

【 化 1 3 1 】



10

20

ステップ 1 :

クロロアセトン (207 mL、2.59 mol) を、アセトニトリル (1500 mL) 中の DIEA (410 mL、310 g、2.40 mol) および N - メチルベンジルアミン (286 g、2.36 mol) の溶液に、冷水浴で緩やかに冷却することによって温度を 18 から 20 の間に維持しながら、45 分間かけて滴下添加した。添加が完了したら、冷却浴をさらに 30 分間その場所に放置した後、除去した。攪拌をさらに 5.5 時間続け、その間に内部反応温度は 1 時間かけて 27 に上昇し、2 時間横ばいで、次いでゆっくり低下した。反応混合物を約 1 L に真空濃縮し、次いで終夜放置した。結晶性沈殿物を濾過によって除去し、アセトニトリル (50 mL) で洗浄し、濾液を真空濃縮した。濃縮した濾液を EtOAc (1 L) に溶かし、短いシリカパッド (1200 mL のシリカ) に通して濾過し、さらなる EtOAc (2 x 1 L) で洗浄した。濾液を真空濃縮して、化合物 327 を橙褐色油 (374 g、89%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.39 - 7.22 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

30

【 0 8 5 2 】

ステップ 2 :

水酸化パラジウム炭素 (20%、36 g) および二炭酸ジ - tert - ブチル (565 g、2.59 mol) を、エタノール (3.25 L) 中の化合物 327 (439 g、2.48 mol) の溶液に添加し、混合物を 50 で H₂ の 50 psi の圧力で 8 時間水素化した。加熱を停止し、反応物を週末にわたって水素下に放置した。セライトに通す濾過によって触媒を除去し、メタノールで洗浄し、溶媒を真空で除去して、化合物 328 を、少量の懸濁固体を含有する褐色油 (476.5 g) として得た。この材料をさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 2種の回転異性体 4.00 および 3.90 (2 x s, 2H), 2.92 および 2.88 (2 x s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.47 および 1.42 (2 x s, 9H).

40

【 0 8 5 3 】

ステップ 3 :

MeOH (200 mL) 中のしゅう酸ジエチル (187 mL、1.38 mol) および化合物 328 (258 g、1.38 mol) の混合物を、MeOH (1800 mL) 中で

50

MeOH中のNaOMeの溶液(5.38 M、257 mL、1.38 mol)に、30分間かけて滴下添加した。次いで、添加が完了したら、反応物を55 に加熱し、2時間攪拌した。次いで、反応物を65 で30分間加熱した後、-7 に冷却した。次いで、温度が-5 未満に保たれるように、MeOH中のメチルヒドラジン塩酸塩の溶液(濃HCl [115 mL、1.38 mol])を、MeOH [100 mL]中のメチルヒドラジン [72.7 mL、63.6 g、1.38 mol]の氷冷溶液に、滴下添加することによって予め形成した)を滴下添加した。添加が完了したら、反応物を室温にゆっくり加温させ、終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮した。次いで、褐色の半固体の塊を、ヘプタン中10%DCM(500 mL + 洗浄のために250 mL)に溶かし、濾過して、第二の反応からの材料(207 gのtert-ブチルメチル(2-オキソプロピル)カルバメート、1.10 mol)と合わせた。合わせた濾液を乾燥フラッシュカラム(3.7 Lのシリカ)の頂部に加え、カラムをヘプタン/EtOAc(5~25%)で溶出して、化合物329および化合物330(比率3:1)を得た。化合物329:(302 g、43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.65 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

【0854】

ステップ4:

化合物330(7.55 g、26.6 mmol)をMeOH(7 mL)に溶解し、次いでアンモニアの水溶液(35%、70 mL)を添加した。溶液を室温で18時間攪拌した。形成された懸濁液を濾過し、単離された白色固体を乾燥させて、化合物331(3.4 g、収率43%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

【0855】

ステップ5:

化合物331(3.4 g、13 mmol)をピリジン(34 mL)に溶解し、溶液を0 で冷却した。POCl₃(2.32 mL、25.4 mmol)を、温度を25 未満に維持しながら、滴下添加した。次いで、混合物を0 でさらに5分間攪拌し、次いで室温で20分間攪拌した。水(200 mL)をゆっくり添加することによって、反応物をクエンチした。氷を添加することによって、混合物の温度を30 未満に保った。添加終了時に、混合物を室温で40分間攪拌し、次いでEtOAc(3×200 mL)で抽出した。有機相を合わせ、NaHCO₃の飽和水溶液(200 mL)、次いでブライン(200 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた褐色油をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物332を黄色油(2.71 g、収率85%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.84 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

【0856】

ステップ6:

化合物332(2.71 g、10.8 mmol)をDCM(15 mL)に溶解し、溶液を0 で冷却した。HCl(ジオキサン中4 M、15 mL、60 mmol)を滴下添加し、溶液を0 で10分間、次いで室温で3時間攪拌した。得られた懸濁液を、初期容量の半分が得られるまで、真空下で濃縮した。懸濁液を濾過し、固体をDCM(10 mL)ですすぎ、乾燥させて、化合物333塩酸塩を白色固体(1.80 g、収率90%)として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 6.99 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

【0857】

1-[5-フルオロ-2-(ペント-4-イン-1-イルオキシ)フェニル]エタノール(336)の調製

10

20

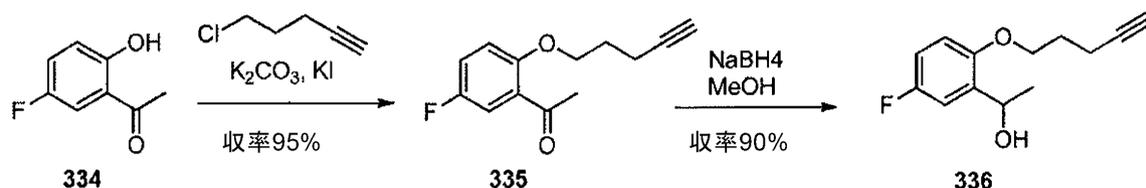
30

40

50

【 0 8 5 8 】

【 化 1 3 2 】



ステップ 1 :

1 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン 334 (5.0 g、32.5 mmol)、 K_2CO_3 (8.96 g、64.9 mmol) および KI (8.08 g、48.7 mmol) を、DMF (150 mL) 中で混合した。5 - クロロペンタ - 1 - イン (5.15 mL、48.7 mmol) を添加し、混合物を 80 で 18 時間加熱した。LC - MS は、完全な変換を示した。混合物を室温で冷却し、EtOAc (1 L) を添加し、次いで水 (6 x 200 mL) で洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー (溶出液 ヘプタン / EtOAc 6 : 1 から 3 : 1) によって精製して、化合物 335 を淡黄色油 (6.82 g、収率 95%、LC - MS により純度 100%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 2H).

【 0 8 5 9 】

ステップ 2 :

化合物 335 (6.62 g、30.1 mmol) を MeOH (120 mL) に溶解した。溶液を 0 で冷却し、 NaBH_4 (1.47 g、39.1 mmol) を分割添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、室温で 30 分間攪拌した。TLC は、完全な完了を示した。水 (300 mL) を混合物にゆっくり添加し、EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。有機相を合わせ、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー (溶出液 ヘプタン / EtOAc 9 : 1 から 3 : 1) によって精製して、化合物 336 を淡黄色油 (6.04 g、収率 90%、LC - MS により純度 97%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 7.17 (dd, $J = 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.05 - 6.85 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.95 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.12 - 3.91 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.34 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

【 0 8 6 0 】

実施例

(5R) - 8 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 , 17 - ジメチル - 13 - (メチルスルホニル) - 16 , 17 - ジヒドロ - 7 , 11 - (メテノ) ジベンゾ [g , l] [1 , 4 , 10] オキサジアザシクロテトラデシン - 18 (5H) - オン (実施例 1) の調製

【 0 8 6 1 】

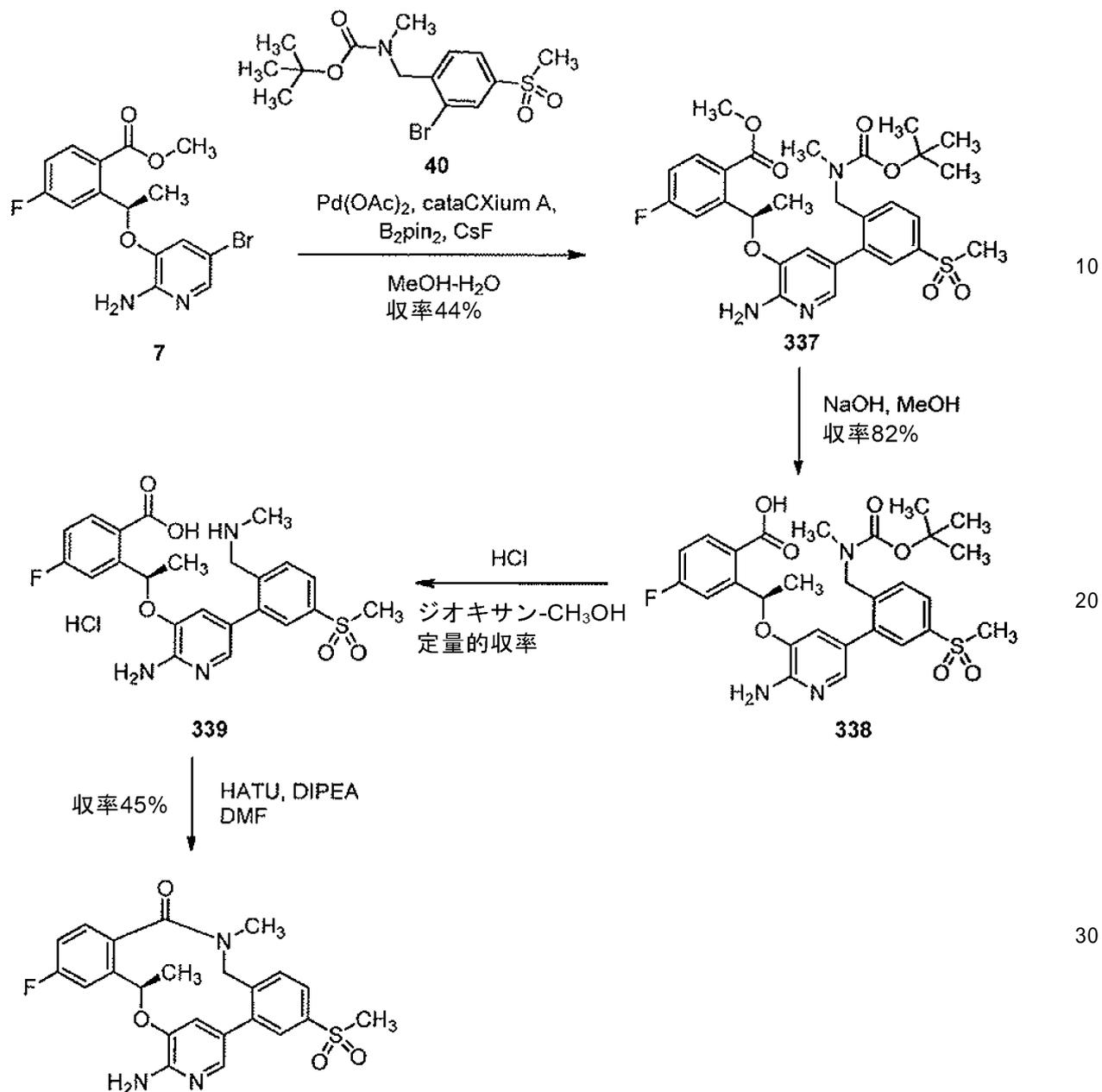
10

20

30

40

【化 1 3 3】



実施例1

ステップ 1 :

酢酸パラジウム (II) (70 mg、0.31 mmol) および cataCXium (登録商標) A (221 mg、0.62 mmol) を、トルエン (2.5 mL、脱気したもの) 中で一緒に混合し、得られた溶液を、MeOH/H₂O (4 : 1、24 mL、脱気したもの) 中の化合物 7 (1.10 g、3.1 mmol)、ビス-ピナコラトジボロン (1.6 g、6.2 mmol) および CsF (1.87 g、12.4 mmol) の攪拌溶液に、50 でピペットによって添加した。4 ~ 5 分後、反応物は色が暗灰色 / 褐色になり、メタノール (5 mL、脱気したもの) 中の化合物 40 (900 mg、2.4 mmol) の溶液を、全て一度に添加した。次いで、得られた混合物を 3 時間攪拌還流し、その時間までに TLC (EtOAc / シクロヘキサン 6 : 4) は、両方の臭化アリの完全消費、およびより極性が高い新たな主要スポット (R_f = 0.35) への変換を示した。室温に冷却後、混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、水 (100 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をシリカ

10

20

30

40

50

ゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを、6 : 4 EtOAc / シクロヘキサンで溶出して、化合物 110 を薄褐色泡状物 (950 mg) として得た。TLC: Rf = 0.35 (EtOAc/シクロヘキサン 6:4). ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00 (dd, 1 H, J = 9.1, 6.1 Hz), 7.83 - 7.84 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.56 - 7.59 (m, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 6.58 - 6.61 (m, 1 H), 6.39 - 6.45 (m, 1 H), 4.98 (br s, 2 H), 4.05 - 4.30 (m, 2 H), 3.84 (br s, 3 H), 3.05 (br s, 3 H), 2.54 - 2.68 (m, 3 H), 1.67 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 1.32 - 1.51 (m, 9 H). LCMS ES m/z 588 [M+H]⁺.

【 0 8 6 2 】

ステップ 2 :

MeOH (25 mL) 中の化合物 337 (純度 65 %、1.1 g、推定 1.2 mmol) の溶液に、NaOH (1.2 g、30 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を水 (60 mL) で希釈し、MTBE (60 mL) で洗浄した。次いで、水層を、1 M HCl 水溶液で慎重に約 pH 4 (pH 試験紙) に酸性化した。塩化ナトリウム (10 g) を混合物に添加し、混合物を EtOAc (80 mL) で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを EtOAc 中 2% AcOH で溶出して、化合物 338 (550 mg、収率 82 %) をオフホワイトの泡状物として得た。TLC: Rf = 0.5 (EtOAc 中 2% AcOH). ¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.98 (dd, 1 H, J = 8.2, 5.8 Hz), 7.88 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.62 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.34 (dd, 1 H, J = 10.1, 2.7 Hz), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 6.90 - 6.83 (m, 1 H), 6.53 (br s, 1 H), 4.00 - 4.33 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.55 - 2.75 (m, 3 H), 1.70 (d, 3 H, J = 6.55 Hz), 1.25 - 1.48 (m, 9 H). LCMS ES m/z 574 [M+H]⁺.

【 0 8 6 3 】

ステップ 3 :

ジオキサン中の HCl の溶液 (4 M、5.0 mL) を、ジオキサン / MeOH (4 : 1、15 mL) 中の化合物 338 (550 mg、0.96 mmol) の溶液に添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。残留物を MeOH (50 mL) に溶かし、トルエン (100 mL) を添加し、次いで混合物を再度蒸発乾固させて、化合物 339 をオフホワイトの固体 (500 mg、定量的収率と推定される) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (dd, 1 H, J = 8.0, 2.0 Hz), 8.06 (dd, 1 H, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.85 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.78 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.56 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 7.48 (dd, 1 H, J = 9.9, 2.7 Hz), 7.26 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 7.19 (dt, 1 H, J = 8.31, 2.85 Hz), 6.70 (q, 1 H, J = 6.5 Hz), 4.19 (d, 1 H, J = 14.5 Hz), 4.13 (d, 1 H, J = 14.6 Hz), 3.17 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 1.76 (d, 3 H, J = 6.0 Hz). LCMS ES m/z 474 [M+H]⁺.

【 0 8 6 4 】

ステップ 4 :

DMF (6.0 mL) および THF (1.0 mL) 中の HCl 塩としての化合物 339 (500 mg、推定 0.96 mmol) および DIPEA (2.0 g、15.5 mmol) の溶液を、DMF (6.0 mL) 中の HATU (510 mg、1.34 mmol) の溶液に、0 で 35 分間かけて滴下添加した。添加完了後、混合物を 0 でさらに 60 分間撹拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2 × 50 mL) 中に抽出した。合わせた有機物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを 100% EtOAc で溶出して、粘着性固体を得

10

20

30

40

50

た。固体をアセトニトリル (2 . 5 m L) に溶解し、よく攪拌しながら M T B E (3 0 m L) をゆっくり添加して、生成物を沈澱させた。2 0 分間攪拌した後、混合物を濾過し、実施例 1 をクリーム色固体 (2 0 0 m g 、収率 4 5 %) として収集した。TLC: $R_f = 0.5$ (100% EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO- d_6) 7.84 - 7.92 (m, 3 H), 7.69 (dd, 1 H, $J = 10.4, 2.8$ Hz), 7.51 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.36 (dd, 1 H, $J = 8.8, 6.0$ Hz), 7.14 (dt, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.09 (d, 1 H, 2.0 Hz), 6.13 (s, 2H), 5.71 - 5.67 (m, 1 H), 4.45 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz), 4.22 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz), 3.29 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 1.69 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz). LCMS ES m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

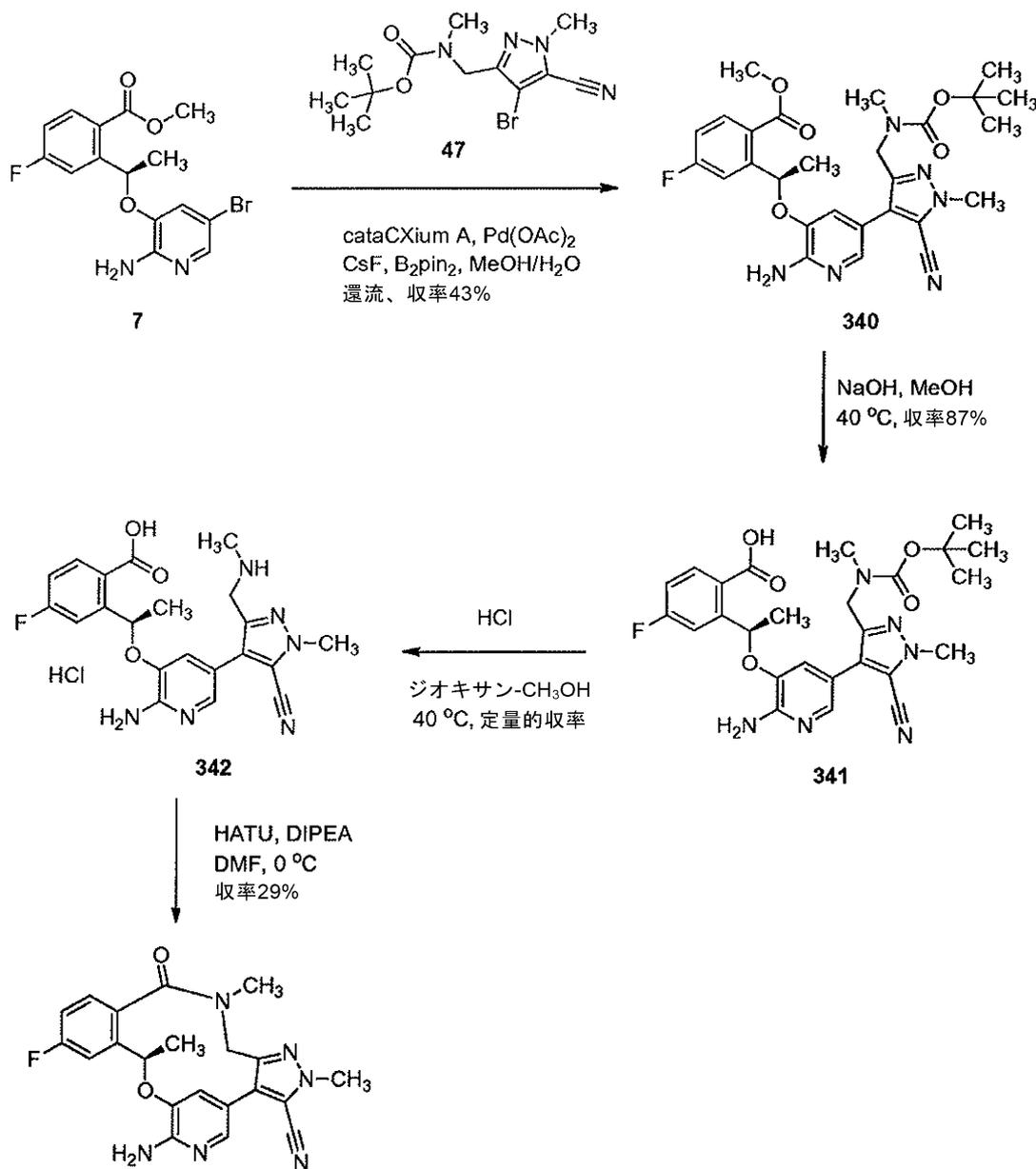
実施例 1 の結晶を、エタノール溶液中へのペンタンの蒸気拡散によって成長させ、窒素ガス気流中において 1 2 0 (2) K でデータを収集した。図 1 を参照のこと。

【 0 8 6 5 】

(1 0 R) - 7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 2 , 1 0 , 1 6 - トリメチル - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (メテノ)ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 2) の調製

【 0 8 6 6 】

【化 1 3 4】



10

20

30

ステップ 1 :

酢酸パラジウム (II) (53 mg、0.24 mmol) および cataCXium (登録商標) A (180 mg、0.5 mmol) を、トルエン (1.5 mL、脱気したもの) 中で一緒に混合し、得られた溶液を、MeOH/H₂O (9:1、12 mL、脱気したもの) 中の化合物 7 (0.9 g、2.4 mmol)、化合物 47 (1.0 g、3.0 mmol)、ビス-ピナコラトジボロン (0.9 g、3.6 mmol) および CsF (1.9 g、12.6 mmol) の攪拌溶液に、60 °C でピペットによって添加した。次いで、得られた混合物を 3 時間攪拌還流した。トルエン (1.5 mL、脱気したもの) 中の酢酸パラジウム (II) (26 mg、0.12 mmol) および cataCXium (登録商標) A (90 mg、0.25 mmol) の一部をさらに添加し、黄色反応混合物を 60 °C で終夜攪拌した。室温に冷却後、混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を、水 (100 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを 1:1 EtOAc/シクロヘキサンで溶出して、化合

40

50

物 3 4 0 を黄色油 (5 7 0 m g 、 収率 4 3 %) とし て 得 た。TLC (R_f = 0.40, 1:1 EtOAc/シクロヘキサン)。¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.03 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.27 (dd, 1 H, J = 9.9, 2.7 Hz), 7.01 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 4.90 (br s, 2 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 2.55 - 2.85 (m, 3 H), 1.68 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.24 (s, 9 H)。LCMS ES m/z 539 [M+H]⁺。

【 0 8 6 7 】

ステップ 2 :

MeOH (2 0 m L) 中 の 化 合 物 3 4 0 (純 度 6 9 % 、 0 . 9 5 g 、 推 定 1 . 0 5 m m o l) の 溶 液 に 、 水 (2 m L) 中 の N a O H (1 . 0 g 、 2 5 m m o l) の 溶 液 を 添 加 し た 。 混 合 物 を 4 0 ° で 3 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 水 (8 0 m L) で 希 釈 し 、 ロ ー タ ー バ ッ プ (r o t o r v a p) 上 で 2 0 m L 濃 縮 し て M e O H を 除 去 し 、 M T B E (1 0 0 m L) で 洗 浄 し た 。 次 い で 、 水 層 を 、 1 M H C l 水 溶 液 で 慎 重 に 約 p H 2 (p H 試 験 紙) に 酸 性 化 し た 。 塩 化 ナ ト リ ウ ム (1 5 g) を 混 合 物 に 添 加 し 、 混 合 物 を E t O A c (1 0 0 m L) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 分 離 し 、 乾 燥 さ せ (N a ₂ S O ₄) 、 蒸 発 さ せ て 、 化 合 物 3 4 1 を 淡 黄 色 固 体 (4 8 0 m g 、 収 率 8 7 %) と し て 得 た 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.05 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 (dd, 1 H, J = 10.4, 2.8 Hz), 7.10 (dt, 1 H, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.50 - 6.60 (m, 2 H), 4.05 - 4.30 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.60 - 2.80 (m, 3 H), 1.72 (d, 3 H, J = 6.5 Hz)。LCMS ES m/z 525 [M+H]⁺。

【 0 8 6 8 】

ステップ 3 :

ジオキサン中のHClの溶液 (4 M 、 6 . 0 m L) を 、 M e O H (6 m L) 中 の 化 合 物 3 4 1 (4 8 0 m g 、 0 . 9 1 m m o l) の 溶 液 に 添 加 し 、 反 応 物 を 4 0 ° で 2 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 次 い で 、 反 応 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 乾 固 し た 。 残 留 物 を M e O H (5 0 m L) に 溶 か し 、 ア セ ト ニ ト リ ル (1 0 0 m L) を 添 加 し 、 次 い で 混 合 物 を 再 度 蒸 発 乾 固 さ せ て 、 化 合 物 3 4 2 を オ フ ホ ワ イ ト の 固 体 (4 0 0 m g 、 収 率 8 7 %) と し て 得 た 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.07 (dd, 1 H, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.51 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 7.42 (dd, 1 H, J = 9.8, 2.6 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.16 (dt, 1 H, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.73 (dd, 1 H, J = 11.9, 6.9 Hz), 4.22 (d, 1 H, J = 14.7 Hz), 4.14 (d, 1 H, J = 14.7 Hz), 4.07 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 1.75 (d, 3 H, J = 5.5 Hz)。LCMS ES m/z 425 [M+H]⁺。

【 0 8 6 9 】

ステップ 4 :

DMF (5 . 0 m L) お よ び T H F (0 . 5 m L) 中 の H C l 塩 と し て の 化 合 物 3 4 2 (4 0 0 m g 、 推 定 0 . 9 1 m m o l) お よ び D I P E A (1 . 1 7 g 、 9 . 1 m m o l) の 溶 液 を 、 D M F (1 0 . 0 m L) 中 の H A T U (4 8 2 m g 、 1 . 2 7 m m o l) の 溶 液 に 、 0 ° で 3 0 分 間 か け て 滴 下 添 加 し た 。 添 加 完 了 後 、 混 合 物 を 0 ° で さ ら に 3 0 分 間 攪 拌 し た 。 水 (7 0 m L) を 添 加 し 、 混 合 物 を E t O A c (2 × 6 0 m L) 中 に 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 物 を 飽 和 N a H C O ₃ 水 溶 液 (2 × 1 0 0 m L) 、 プ ラ イ ン (1 0 0 m L) で 洗 浄 し 、 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 蒸 発 さ せ た 。 残 留 物 を シ リ カ ゲ ル で の カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 し 、 こ れ を 7 0 % E t O A c / シ ク ロ ヘ キ サ ン で 溶 出 し て 、 2 0 5 m g の 淡 黄 色 残 留 物 (半 固 体) を 得 た 。 固 体 を M T B E (7 m L) に 溶 解 し 、 よ く 攪 拌 し な が ら シ ク ロ ヘ キ サ ン (2 0 m L) を ゆ っ く り 添 加 し て 、 生 成 物 を 沈 澱 さ せ た 。 3 0 分 間 攪 拌 し た 後 、 混 合 物 を 濾 過 し 、 実 施 例 2 を 白 色 固 体 (1 1 0 m g 、 収 率 2 9 %) と し て 収 集 し た 。 TLC (R_f = 0.40, シクロヘキサン中70% EtOAc)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.30 (dd, 1 H, J = 9.6, 2.4 Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 8.4, 5.6 Hz), 6.99

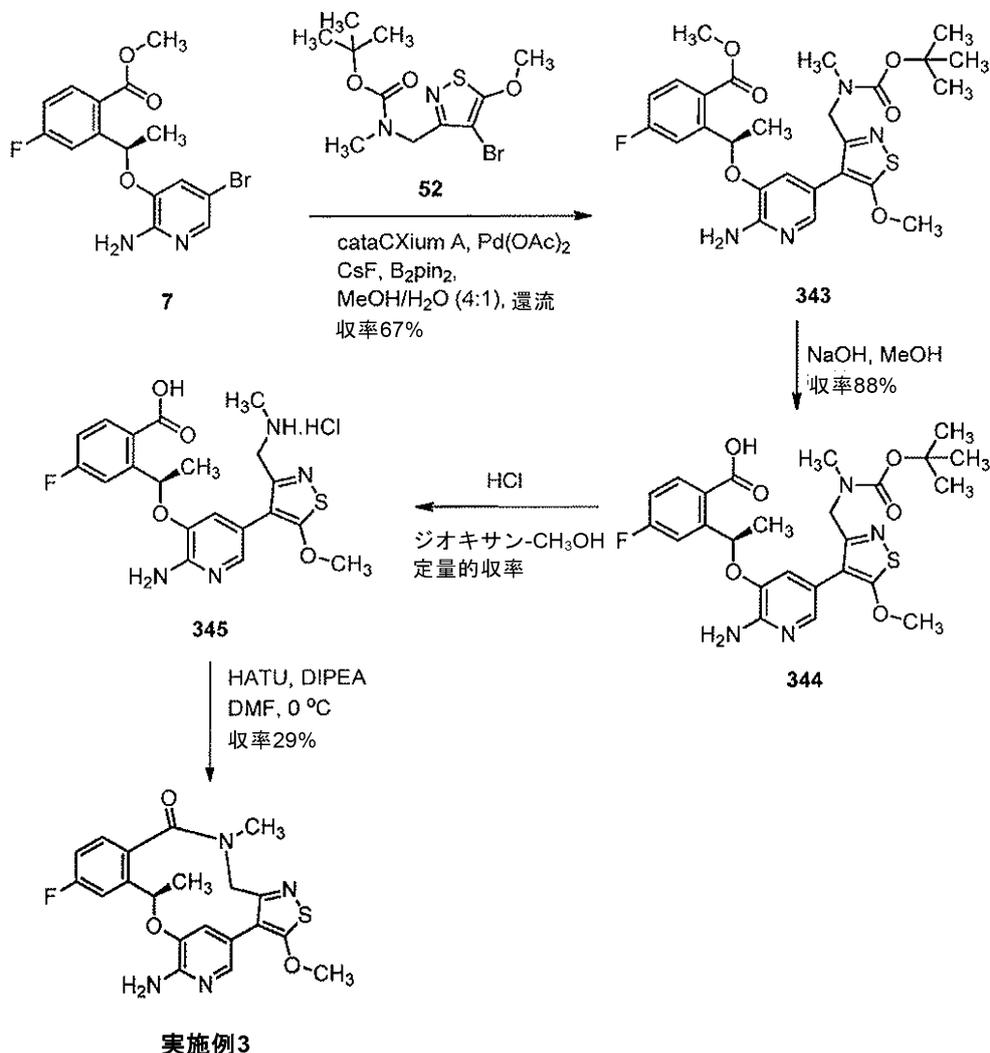
(dt, 1 H, J = 8.0, 2.8 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 5.75 - 5.71 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.45 (d, 1 H, J = 14.4 Hz), 4.35 (d, 1 H, J = 14.4 Hz), 4.07 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 1.79 (d, 3 H, J = 6.4 Hz). LCMS ES m/z 407 [M+H]⁺.

【0870】

(10R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 10, 16 - ジメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 8, 4 - (メテノ) イソチアゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例3) の調製

【0871】

【化135】



10

20

30

ステップ 1 :

実施例 1 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 343 (1.3 g、収率 67%) を調製した。TLC (R_f = 0.30, 1:1 EtOAc/シクロヘキサン).

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.95

(m, 1 H), 7.52 (dd, 1 H, J = 10.4, 3.0 Hz), 7.41 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 6.00 - 6.05 (m, 2 H), 4.00 - 4.25 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 2.70 - 2.78 (m, 3 H), 1.60 (d, 3 H, J = 6.7 Hz), 1.08 - 1.38 (m, 9 H). LCMS ES m/z 547 [M+H]⁺.

【0872】

ステップ 2 :

実施例 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 344 (600 mg、収率 88%) を調製した。TLC: R_f = 0.25 (EtOAc + 1% AcOH). ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) 7.95 - 8.10 (m, 3 H),

50

7.50 - 7.60 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 6.95 - 7.10 (m, 1 H), 6.52 (m, 1 H), 4.10 - 4.40 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.50 - 2.75 (m, 3 H), 1.65 (d, 3 H), 1.08 - 1.30 (m, 9 H). LCMS ES m/z 533 [M+H]⁺.

【 0 8 7 3 】

ステップ 3 :

実施例 1 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 4 5 (5 4 0 m g、定量的収率) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.29 (br s, 2 H), 8.10 - 8.30 (m, 2 H), 8.03 (dd, 1 H, J = 9.4, 6.8 Hz), 7.65 (m, 1 H), 7.56 (dd, 1 H, J = 11.1, 2.6 Hz), 7.28 (dt, 1 H, J = 7.9, 2.8 Hz), 7.10 (s, 1 H), 6.52 (q, 1 H, J = 6.7 Hz), 4.00 - 4.20 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.54 - 2.57 (m, 3 H), 1.66 (d, 3 H, J = 6.1 Hz). LCMS ES m/z 433 [M+H]⁺.

10

【 0 8 7 4 】

ステップ 4 :

実施例 1 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、実施例 3 (1 3 0 m g、収率 2 9 %) を調製した。TLC (R_f = 0.40, 100% EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.63 (dd, 1 H, J = 12.0, 4.0 Hz), 7.50 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.42 (dd, 1 H, J = 8.4, 5.6 Hz), 7.13 (dt, 1 H, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.82 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.96 (s, 2 H), 5.66 - 5.62 (m, 1 H), 4.31 (d, 1 H, J = 13.5 Hz), 4.18 (d, 1 H, J = 13.5 Hz), 4.05 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 1.67 (d, 3 H, J = 6.4 Hz). LCMS ES m/z 415 [M+H]⁺.

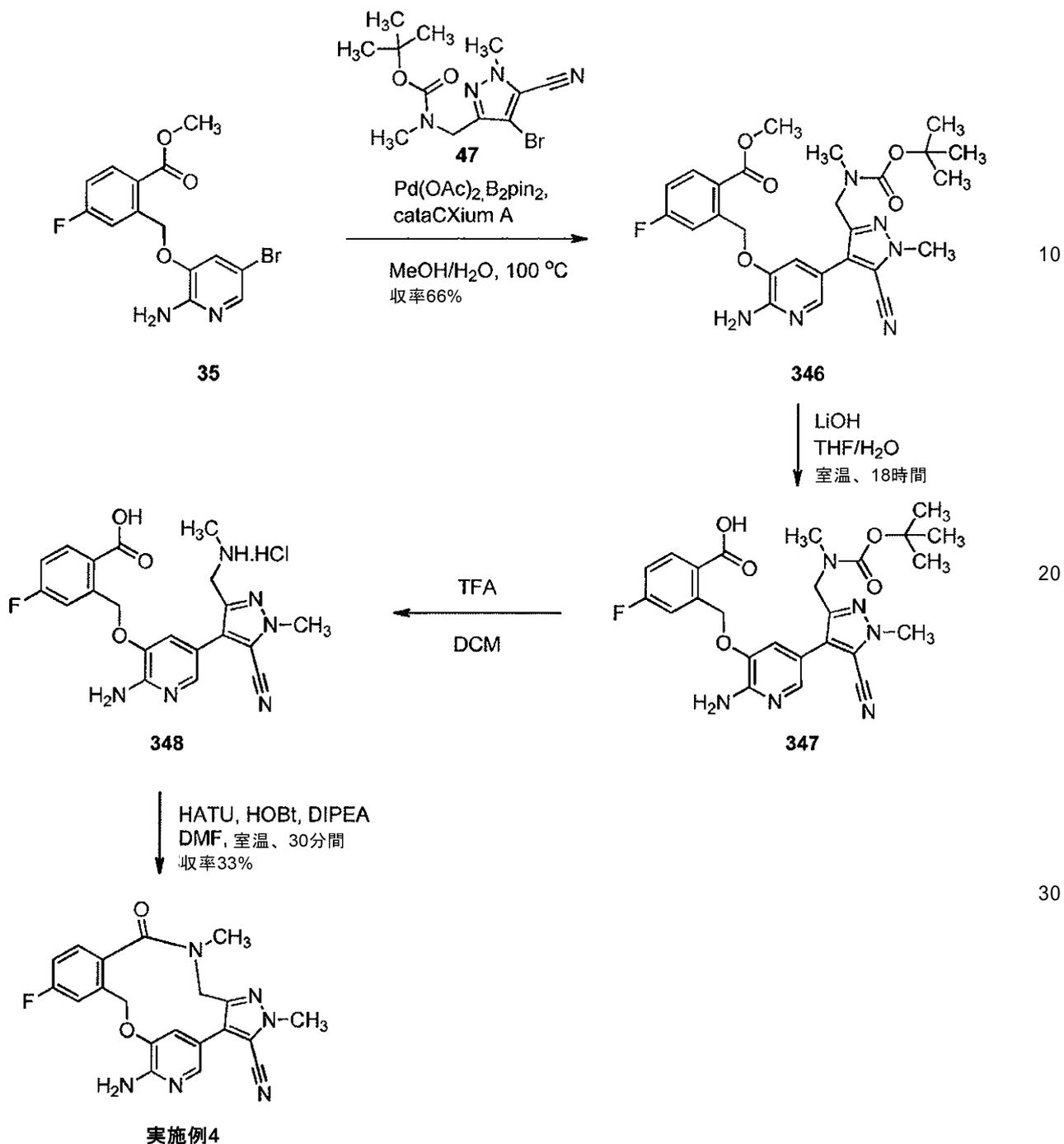
20

【 0 8 7 5 】

7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 2 , 1 6 - ジメチル - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (メテノ)ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 4) の調製

【 0 8 7 6 】

【化 1 3 6】



ステップ 1 :

実施例 1 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 3 4 6 (2 3 2 m g 、 収率 5 4 %) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.03 - 8.12 (m, 2 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.07 (td, 1 H), 5.56 (br s, 2 H), 5.07 (br s, 0.2 H), 4.94 (br s, 1.8 H), 4.50 (br s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 2.71 (br s, 3 H), 1.35 (br s, 9 H). LCMS ES m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 7 7 】

ステップ 2 :

実施例 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用い、 NaOH の代わりに LiOH を用いて、化合物 3 4 7 (2 1 0 m g 、 定量的収率) を調製した。LCMS ES m/z 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 7 8 】

10

20

30

40

50

ステップ 3 :

化合物 347 (210 mg、約 0.44 mmol) を DCM (6 mL) に溶解し、TFA (0.12 mL、1.6 mmol) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。TFA (0.06 mL、0.8 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。LCMS は、化合物 347 の消費を示した。反応物を真空下で濃縮し、ジエチルエーテル (3 mL) および MTBE (3 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、デカントした。母液を除去し、得られた白色固体を真空下で乾燥させて、化合物 348 (216 mg、定量的収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.23 - 8.13 (m, 1 H), 7.66 (br s, 1 H), 7.58 - 7.49 (m, 2 H), 7.26 - 7.18 (m, 1 H), 5.80 - 5.77 (m, 2 H), 4.30 (s, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H). LCMS ES m/z 411 [M+H]⁺.

10

【0879】

ステップ 4 :

HATU (380 mg、0.99 mmol) および HOBt (20 mg、触媒量) を DMF (10 mL) に溶解した。DMF (10 mL) 中の化合物 348 (210 mg、約 0.33 mmol) および DIPEA (0.42 mL、2.31 mmol) の溶液を、25 分間かけて滴下添加した。添加終了時に、LCMS は SM の消費を示した。ブライン (100 mL) を添加し、酢酸エチル (6 × 50 mL) で抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これをシクロヘキサンおよび酢酸エチル (1 : 1 から 0 : 1) で溶出して、実施例 4 (3 ステップにわたって 45 mg、収率 35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.84 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.34 (dd, 1 H, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.02 (td, 1 H, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 5.49 (dd, 1 H, J = 13.6, 1.6 Hz), 5.23 (d, 1 H, J = 13.6 Hz), 4.88 (br s, 2 H), 4.48 (d, 1 H, J = 14.4 Hz), 4.38 (d, 1 H, J = 14.4 Hz), 4.07 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H). LCMS ES m/z 393 [M+H]⁺. SFC による分析的キラル分離を、キラルパック OD - H (4.6 mm × 250 mm カラム、粒径 5 ミクロン) を用いて行い、これを、140 パールで 35 に保持した CO₂ 中、30% MeOH で溶出した。3 mL / 分の流速により、保持時間 (ピーク 1) = 4.3 分 ([]_d²⁰ = -121.4° (C = 0.23, MeOH) および保持時間 (ピーク 2) = 5.4 分 ([]_d²⁰ = 103.3° (C = 0.23, MeOH) を得た。

20

30

実施例 4 a (アトロプ異性体ピーク 1) : 91.6% ee. ¹H

NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.45 - 7.63 (3 H, m), 7.17 - 7.27 (1 H, m), 6.77 (1 H, s), 6.20 (2 H, br s), 5.29 (1 H, d, J = 14.3 Hz), 5.24 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 4.46 (1 H, d, J = 14.2 Hz), 4.23 (1 H, d, J = 15.3 Hz), 4.02 (3 H, s), 2.97 (3 H, s).

実施例 4 b (アトロプ異性体ピーク 2) : 89.6% ee. ¹H

NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.45 - 7.62 (3 H, m), 7.18 - 7.27 (1 H, m), 6.77 (1 H, s), 6.20 (2 H, br s), 5.30 (1 H, d, J = 14.3 Hz), 5.24 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 4.46 (1 H, d, J = 14.2 Hz), 4.23 (1 H, d, J = 14.2 Hz), 4.02 (3 H, s), 2.97 (3 H, s).

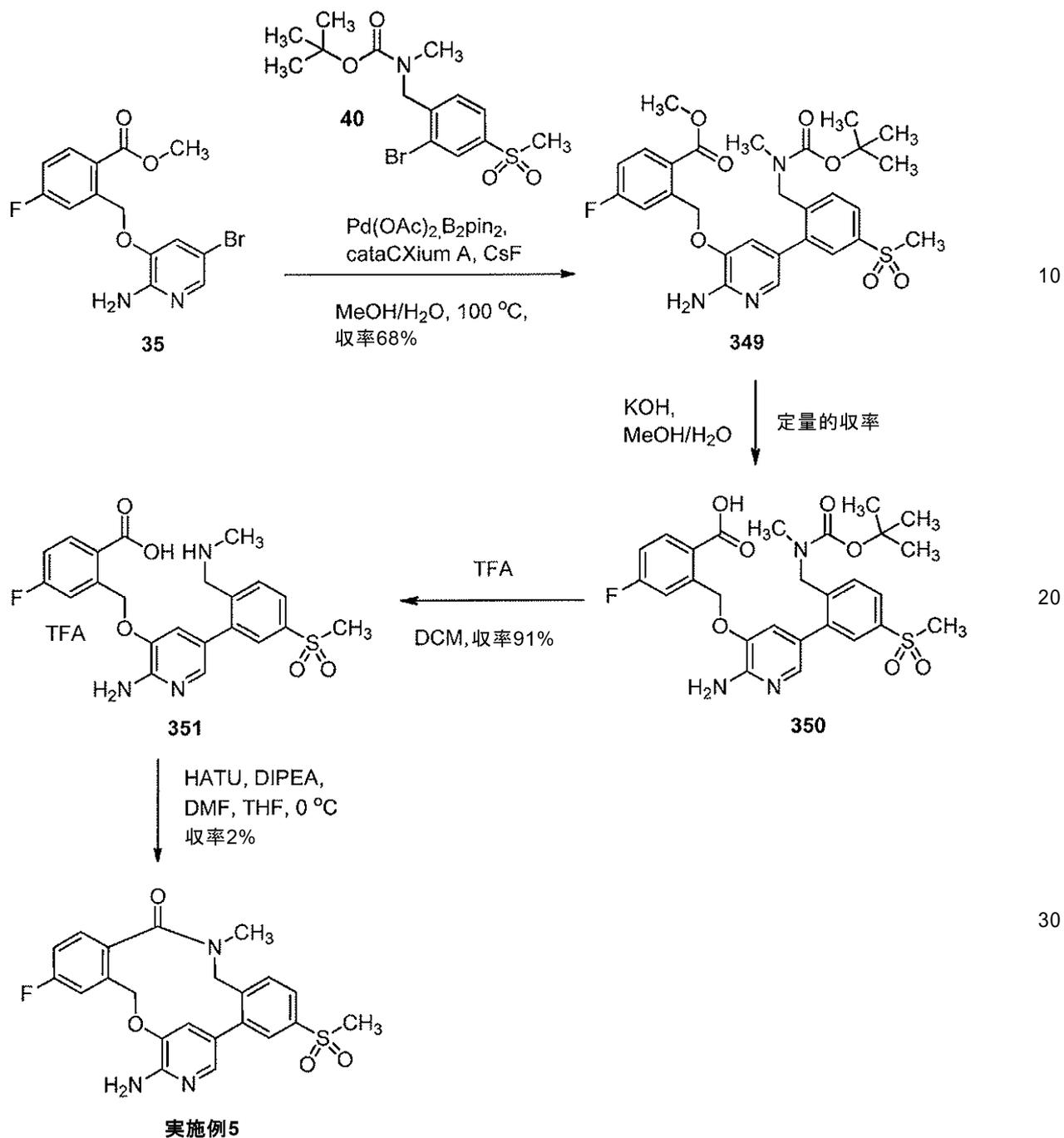
40

【0880】

8 - アミノ - 3 - フルオロ - 17 - メチル - 13 - (メチルスルホニル) - 16, 17 - ジヒドロ - 7, 11 - (メテノ) ジベンゾ [g, l] [1, 4, 10] オキサジアザシクロテトラデシン - 18 (5 H) - オン (実施例 5) の調製

【0881】

【化 1 3 7】



ステップ 1 :

実施例 1 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 349 (312 mg、収率 68%) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.09 (dd, 1 H, $J = 8.4, 5.8$ Hz), 7.89 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.77 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (br s, 1 H), 7.43 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (br d, 1 H, $J = 10.0$ Hz), 7.08 (dt, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.92 (br s, 2 H), 4.34 - 4.42 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.68 - 2.76 (m, 3 H), 1.38 - 1.47 (m, 9 H). LCMS ES m/z 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 8 8 2】

ステップ 2 :

実施例 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用い、NaOH の代わりに KOH を用いて、化合物 350 (200 mg、収率 67%) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)

8.05 (dd, 1 H, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.98 (dd, 1 H, J = 7.6, 2.0 Hz),
7.78 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.46 - 7.50 (m, 2 H), 7.29
(dt, 1 H, J = 2.8, 8.4 Hz), 5.65 (s, 2 H), 5.39 - 4.41 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H),
2.66 (br s, 3 H), 1.25 - 1.36 (m, 9 H). LCMS ES m/z 560 [M+H]⁺.

【 0 8 8 3 】

ステップ 3 :

実施例 4 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 5 1 (1 7 0 m g、収
率 9 1 %) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.31 - 9.32 (m, 2 H), 8.02 -
8.09 (m, 3 H), 7.88 (d, 1 H, J = 2.0
Hz), 7.70 - 7.73 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.30 - 7.33 (m, 1 H), 5.65 (s, 2 H),
4.13 - 4.15 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H). LCMS ES m/z 460 [M+H]⁺.

10

【 0 8 8 4 】

ステップ 4 :

- 1 0 の DMF (9 m L) および THF (1 m L) 中の化合物 3 5 1 (5 2 7 m g、
1 . 1 m m o l) および DIPEA (2 . 2 4 m L、1 5 . 9 m m o l) の溶液を、氷/
NaCl / MeOH 浴下で冷却した DMF (9 m L) 中の HATU (5 6 6 m g、1 . 5
m m o l) の攪拌溶液に、1 0 分間かけて滴下添加した。LCMS は、化合物 3 5 1 の完
全消費を示した。水 (3 0 m L) および EtOAc (3 0 m L) を添加し、混合物を Na
Cl の添加によって飽和させた。相を分離し、水層を EtOAc (3 × 3 0 m L) で再度
抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。残留物をシ
リカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを EtOAc / ヘプタン (8 : 2 から 1 : 0、次いで EtOAc / MeOH 9 : 1) で溶出して、実施例 5 を含有
する画分 (1 1 0 m g、純度約 7 0 % だが DMF で汚染されている)、および環状二量体
である可能性が高いより極性の高い画分 (粗製混合物の主要成分、8 3 m g、白色固体、
[M + H] ⁺ 8 8 3) を得た。前者の画分を逆相クロマトグラフィーによってさらに精
製して、実施例 5 を白色固体 (1 0 m g、収率 2 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDC
l₃) 8.01 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.92 (dd, 1 H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.65
(d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.59 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.33 (dd, 1 H, J = 9.2, 2.8
Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 8.6, 5.4 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.00 (dt, 1 H,
J = 8.4, 2.4 Hz), 5.59 (dd, 1 H, J = 13.6, 2.0 Hz), 5.22 (d, 1 H, J = 13.6 Hz),
4.84 (br s, 2 H), 4.63 (d, 1 H, J = 13.2 Hz), 4.28 (d, 1 H, J = 13.2 Hz), 3.12
(s, 3 H), 3.11 (s, 3 H).

20

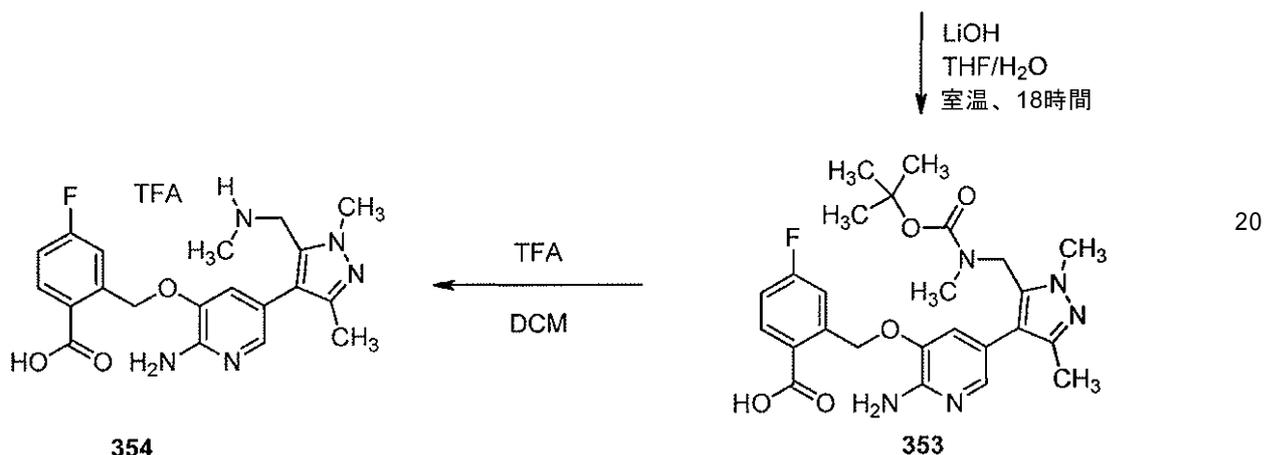
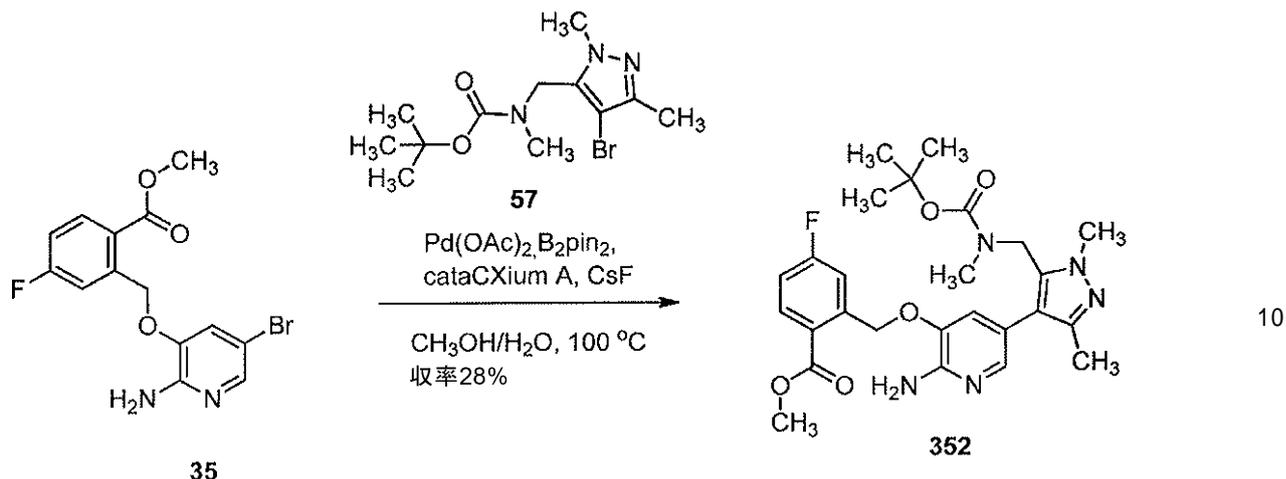
30

【 0 8 8 5 】

7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 1 , 3 , 1 6 - トリメチル - 1 6 , 1 7 - ジヒドロ - 1 H
- 8 , 4 - (メテノ)ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシク
ロテトラデシン - 1 5 (1 0 H) - オン (実施例 6) の調製

【 0 8 8 6 】

【化 1 3 8】



実施例6

ステップ 1 :

実施例 1 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 352 (350 mg、収率 28%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.09 (dd, 1 H, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.55 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H, J = 10.0, 2.8 Hz), 7.06 (td, 1 H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.74 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.54 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H). LCMS ES m/z 514 [M+H]⁺.

【 0 8 8 7】

ステップ 2 :

実施例 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用い、NaOH の代わりに LiOH を用いて、化合物 353 (310 mg、収率 88%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.90 - 7.85 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.24 (dd, 1 H, J = 10.0, 2.4

Hz), 6.99 (td, 1 H, J= 8.4, 2.4 Hz), 6.87 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04 - 2.00 (m, 3 H), 1.42 (s, 9 H).

LCMS ES m/z 500 [M+H]⁺.

【 0 8 8 8 】

ステップ 3 :

実施例 4 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 5 4 (4 0 8 m g、定量的収率) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.75 (br s, 2 H), 8.06 (dd, 1 H, J = 8.4, 6.0 Hz), 7.67 (dd, 1 H, J = 10.0, 2.4 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 4.20 (br s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.44 (br s, 3 H), 2.05 (s, 3 H).

10

LCMS ES m/z 400 [M+H]⁺.

【 0 8 8 9 】

ステップ 4 :

実施例 4 についてのステップ 4 に記載の手順を用い、0 で行って、化合物実施例 6 (1 3 0 m g、収率 2 9 %) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.56 (dd, 1 H, J = 9.6, 2.4 Hz), 7.44 - 7.38 (m, 2 H), 7.22 (td, 1 H, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.73 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.82 (br s, 2 H), 5.30 (d, 1 H, J = 13.6 Hz), 5.17 (d, 1 H, J = 13.6 Hz), 4.65 (d, 1 H, J = 15.2 Hz), 4.20 (d, 1 H, J = 15.2 Hz), 3.89 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.54 (s, 1 H), 2.22 (s, 3 H). LCMS ES m/z 382 [M+H]⁺.

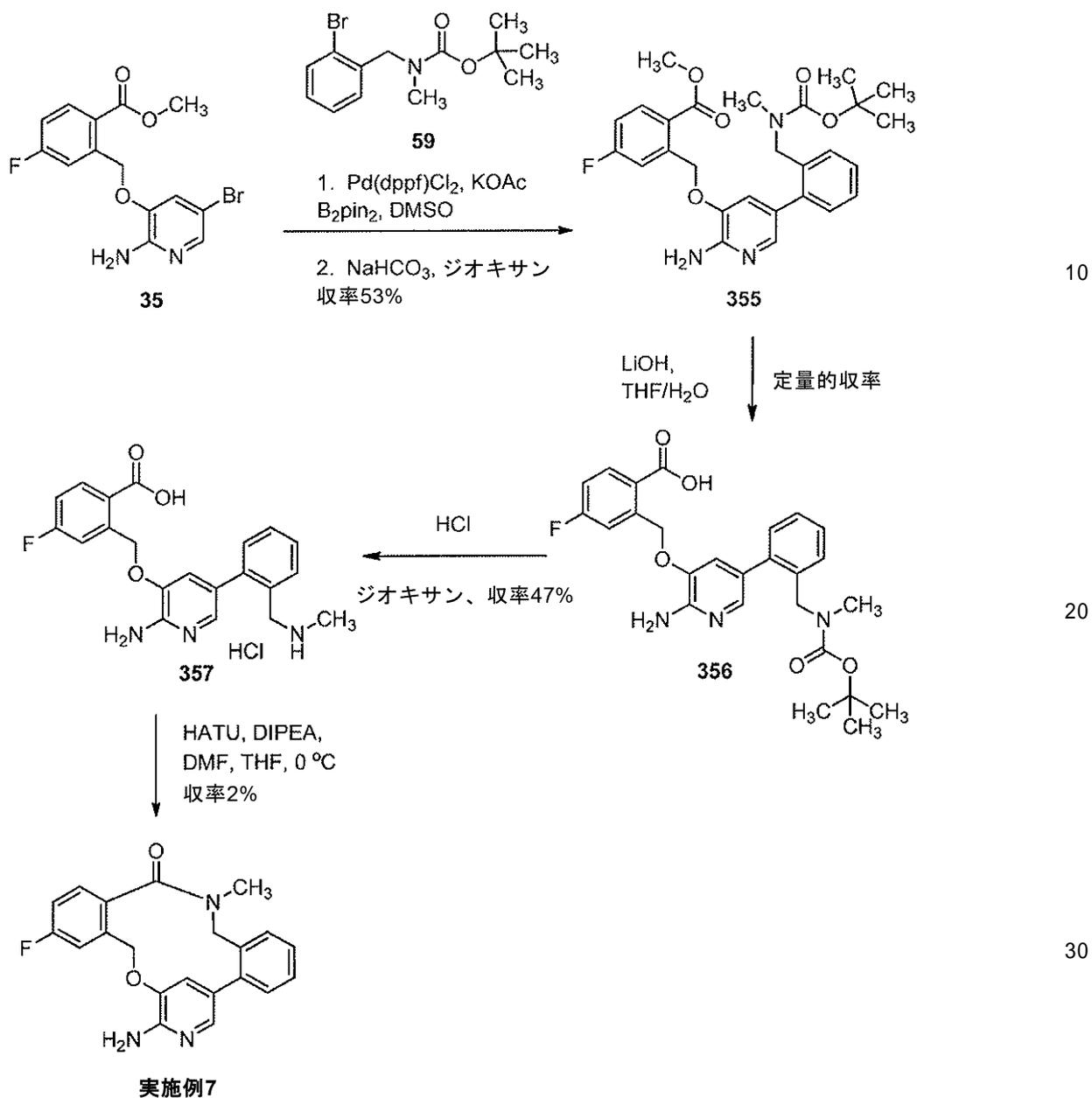
20

【 0 8 9 0 】

8 - アミノ - 3 - フルオロ - 1 7 - メチル - 1 6 , 1 7 - ジヒドロ - 7 , 1 1 - (メテノ)ジベンゾ [g , 1] - [1 , 4 , 1 0] オキサジアザシクロテトラデシン - 1 8 (5 H) - オン (実施例 7) の調製

【 0 8 9 1 】

【化 1 3 9】



ステップ 1 :

DMSO (10 mL) 中の化合物 35 (350 mg、0.99 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン (289 mg、1.3 mmol) および KOAc (339 mg、3.4 mmol) の脱気溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (80 mg、0.1 mmol) を添加した。得られた混合物を 75 °C で 1 時間攪拌した。LCMS 分析は、ボロン酸中間体が形成されたことを示した。室温に冷却後、化合物 59 (311 mg、1.03 mmol) および NaHCO₃ (水溶液) (1 M 溶液、3.0 mL、3.0 mmol) およびジオキサン (10 mL) を添加した。混合物を脱気し、続いて Pd(dppf)Cl₂ (80 mg、0.1 mmol) を添加した。得られた混合物を 80 °C で 2 時間攪拌し、真空濃縮し、酢酸エチル (100 mL) および水 (150 mL) を添加し、次いで分配した。水性物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (400 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、次いで真空濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを 1% MeOH および DCM 中 10% ヘプタンで溶出して、化合物 355 を黄色固体 (260 mg、収率 53%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (dd, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 5 H)

10

20

30

40

50

, 7.05 (ddd, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 4.80 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.63 (br d, 3 H), 1.42 (br d, 9 H). LCMS ES m/z 440 [M-^tBu]⁺.

【 0 8 9 2 】

ステップ 2 :

実施例 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用い、NaOH の代わりに LiOH を用いて、化合物 356 (123 mg、定量的収率) を調製した。LCMS ES m/z 482 [M+H]⁺.

【 0 8 9 3 】

ステップ 3 :

実施例 1 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 357 (36 mg、収率 47%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.70 (dd, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.32 (m, 2 H), 7.22

(d, 1 H), 7.02 (ddd, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 2.56 (s, 3 H).

LCMS ES m/z 383 [M+H]⁺.

【 0 8 9 4 】

ステップ 4 :

DMF (6 mL) 中の化合物 357 (36 mg、0.09 mmol) の懸濁液に、DIPA (84 μL、0.48 mmol)、続いて HATU (72 mg、0.19 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。LCMS 分析は、所望生成物および二量体の混合物が形成された (比率 2 : 1) ことを示した。真空濃縮した後、残留物を逆相分取 - HPLC (水 / MeCN 勾配、30 分間実行) によって精製して、実施例 7 を褐色固体 (14 mg、収率 41%) として生成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.56 (m, 2 H), 7.37 - 7.45 (m, 5 H), 7.15 (d, 1 H), 7.10 (ddd, 1 H), 5.53 (d, 1 H), 5.24 (d, 1 H), 4.47 (d, 1 H), 4.38 (d, 1 H), 3.10 (s, 3 H). LCMS ES m/z 364 [M+H]⁺.

【 0 8 9 5 】

8 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 , 17 - ジメチル - 16 , 17 - ジヒドロ - 7 , 11 - (メテノ)ジベンゾ [g , 1] - [1 , 4 , 10] - オキサジアザシクロテトラデシン - 18 (5 H) - オン (実施例 8) の調製

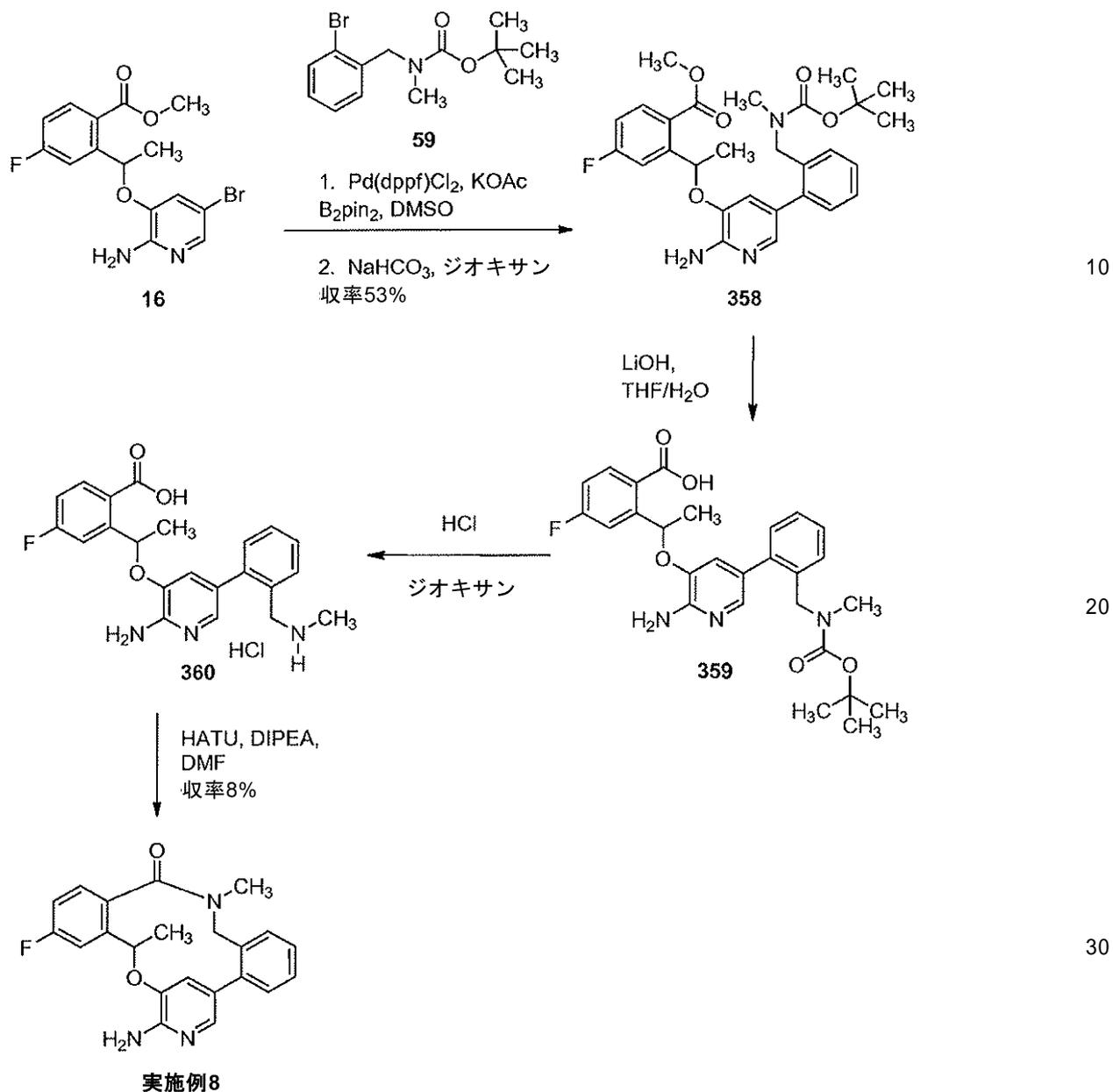
【 0 8 9 6 】

10

20

30

【化 1 4 0】



ステップ 1 :

実施例 7 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 358 (820 mg、収率 53%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 (dd, 1 H), 7.54 (br s, 1 H), 7.34 - 7.18 (m, 4 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.99 (br s, 1 H), 6.62 - 6.49 (m, 1 H), 6.44 - 6.32 (m, 1 H), 4.86 (br s, 2 H), 4.11 - 4.02 (m, 2 H), 3.86 (br s, 3 H), 2.60 - 2.45 (m, 3 H), 1.67 (d, 3 H), 1.55 - 1.31 (m, 9 H). LCMS ES m/z 510 [M+H]⁺.

【 0 8 9 7 】

ステップ 2 :

実施例 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用い、NaOH の代わりに LiOH を用いて、化合物 359、(629 mg、定量的収率) を調製した。LCMS ES m/z 496 [M+H]⁺.

【 0 8 9 8 】

ステップ 3 :

実施例 1 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 360 (810 mg、定

10

20

30

40

50

量的収率)を調製した。LCMS ES m/z 396 [M+H]⁺。

【0899】

ステップ4:

実施例7についてのステップ4に記載の手順を用いて、実施例8(49mg、収率8%)を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.48 - 7.32 (m, 4 H), 7.28 (dd, 1 H, J = 10.0, 2.8 Hz), 7.17 - 7.13 (m, 2 H), 6.94 (td, 1 H, J = 8.0, 2.4 Hz), 5.83 (qd, 1 H, J = 6.0, 2.0 Hz), 4.75 (br s, 2 H), 4.50 (d, 1 H, J = 13.2 Hz), 4.16 (d, 1 H, J = 13.6 Hz), 3.12 (s, 3 H), 1.78 (d, 3 H, J = 6.4 Hz)。LCMS ES m/z 378 [M+H]⁺。

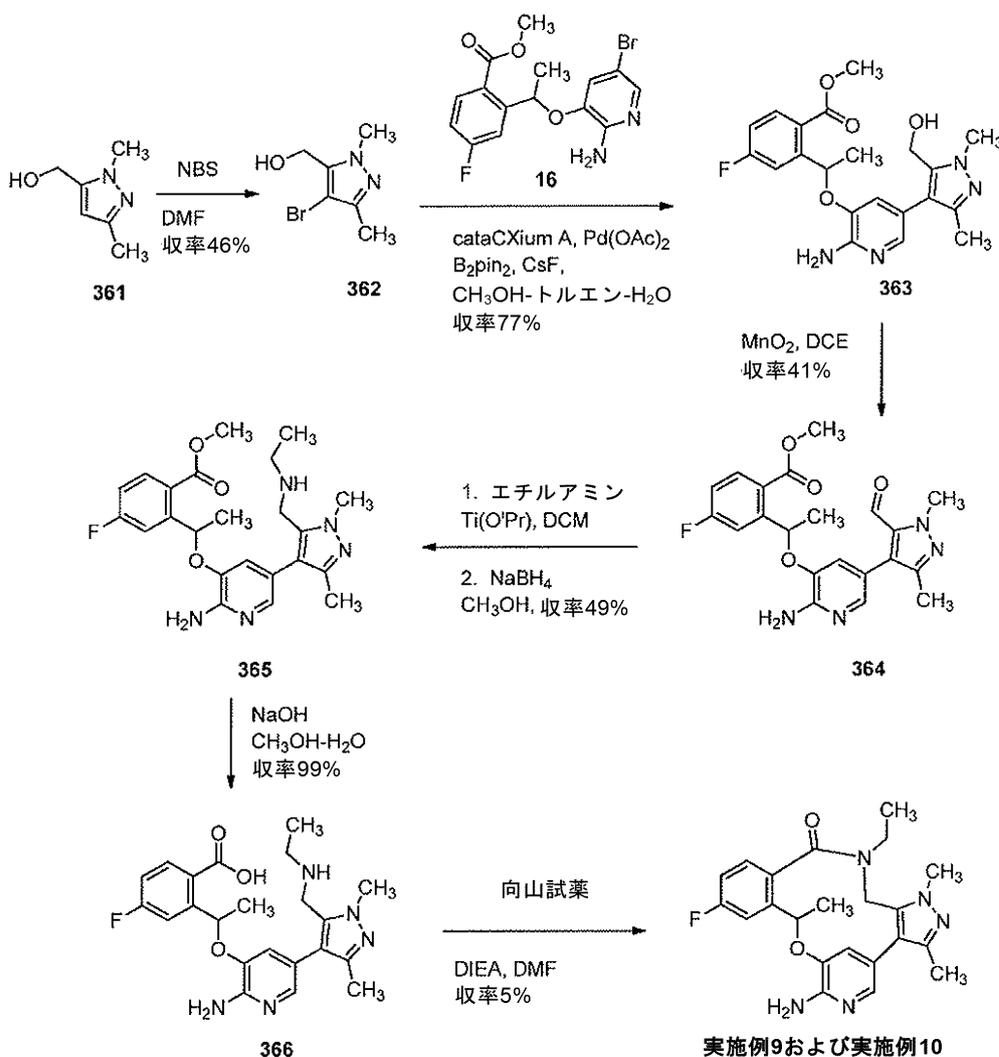
10

【0900】

7-アミノ-16-エチル-12-フルオロ-1,3,10-トリメチル-16,17-ジヒドロ-1H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例9および実施例10)の調製

【0901】

【化141】



20

30

40

ステップ1:

DMF (53 mL) 中の化合物 361 (1.0 g、7.9 mmol) の溶液に、NBS (1.4 g、7.9 mmol) を添加した。溶液を室温で終夜攪拌し、次いで濃縮した。固体に 1 N Na₂CO₃ (10 mL) を添加し、混合物を濃縮して水を除去した。固体

50

をDCM/MeOH中でスラリー化し、濾過した。母液を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをDCM/MeOH中7N NH₃ (0~10%)で溶出して、化合物362 (749 mg、収率46%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.31 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H).

【0902】

ステップ2:

密閉管中で、MeOH (9.0 mL) および水 (0.90 mL) 中の化合物16 (500 mg、1.35 mmol)、化合物362 (555 mg、2.03 mmol)、ジボロニピナコールエステル (1.38 g、5.42 mmol) およびフッ化セシウム (1.03 g、6.77 mmol) の混合物を、60 で加熱し、窒素を吹き込んで発泡させた。トルエン (0.5 mL) 中のPd(OAc)₂ (30 mg、0.14 mmol) およびジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン (100 mg、0.72 mmol) の溶液を添加し、混合物を100 で加熱した。約6時間後、混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをDCM/MeOH (0~9%)で溶出して、化合物363を黄色ガム状物 (433 mg、収率77%) として得た。LCMS ES m/z 415 [M+H]⁺.

【0903】

ステップ3:

DCE (13.5 mL) 中の化合物363 (560 mg、1.35 mmol) の溶液に、MnO₂ (1.2 g、10.0 mmol) を添加した。反応物を50 で終夜加熱した。混合物を濾過し、母液を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン/EtOAc (0~75%)で溶出して、化合物364 (2ステップにわたって226 mg、収率41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.40 (s, 1 H), 7.94 (dd, J = 5.9, 8.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 2.6, 10.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.26 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.25 (q, J = 6.1 Hz, 1 H), 6.16 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 413 [M+H]⁺.

【0904】

ステップ4:

DCM (5.5 mL) 中の化合物364 (226 mg、0.548 mmol) の溶液に、エチルアミン (THF中2 M、548 μL、1.10 mmol)、続いてTi(OⁱPr)₄ (642 μL、2.19 mmol) を添加した。1時間後、MeOH (2.0 mL) およびNaBH₄ (104 mg、2.74 mmol) を添加した (ガスが発生した)。反応物を水でクエンチすると、白色固体が形成された。混合物をセライトに通して濾過し、母液をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Clおよびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン/EtOAc (0~100%)、続いてMeOH/DCM (0~10%)で溶出して、化合物365 (119 mg、収率49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.96 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 2.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.25 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.22 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.48 - 3.35 (m, 2 H), 2.32 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.79 (br s, 1 H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 442 [M+H]⁺.

【0905】

ステップ5:

10

20

30

40

50

MeOH (520 μ L) 中の化合物 365 (115 mg, 0.26 mmol) の溶液に、15% NaOH (68 μ L, 0.26 mmol) を添加した。反応物を 50 で加熱した。LCMS により完了したと認められたら、反応物を濃縮して、化合物 366 のナトリウム塩 (116 mg, 収率 99%) を得た。

【0906】

ステップ 6 :

DMF (13 mL) 中の化合物 366 のナトリウム塩 (90 mg, 0.20 mmol) の溶液に、DIEA (70 μ L, 0.40 mmol)、続いて 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (57 mg, 0.22 mmol) を添加した。30 分後、反応物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを DCM/MeOH (0~10%) で溶出し、続いて SFC によるキラル分離によって、表題化合物の両方の鏡像異性体を得た。SFC による分析的キラル分離を、Regis Wheelk-01 (S, S) カラム (4.6 mm x 100 mm カラム、粒径 5 ミクロン) を用いて行い、これを、140 パールで 25 に保持した CO₂ 中、30% MeOH で溶出した。5 mL/分の流速により、保持時間 (ピーク 1) = 1.28 分および保持時間 (ピーク 2) = 1.78 分を得た。

実施例 9 (ピーク 1) : 3.7 mg, >98% ee, 収率 4.5%. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

7.59 (dd, J = 2.5, 10.4 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.34 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.16 (dt, J = 2.5, 8.4 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 5.60 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.68 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.37 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 410 [M+H]⁺.

実施例 10 (ピーク 2) : 4.0 mg, 90% ee, 収率 4.9%. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

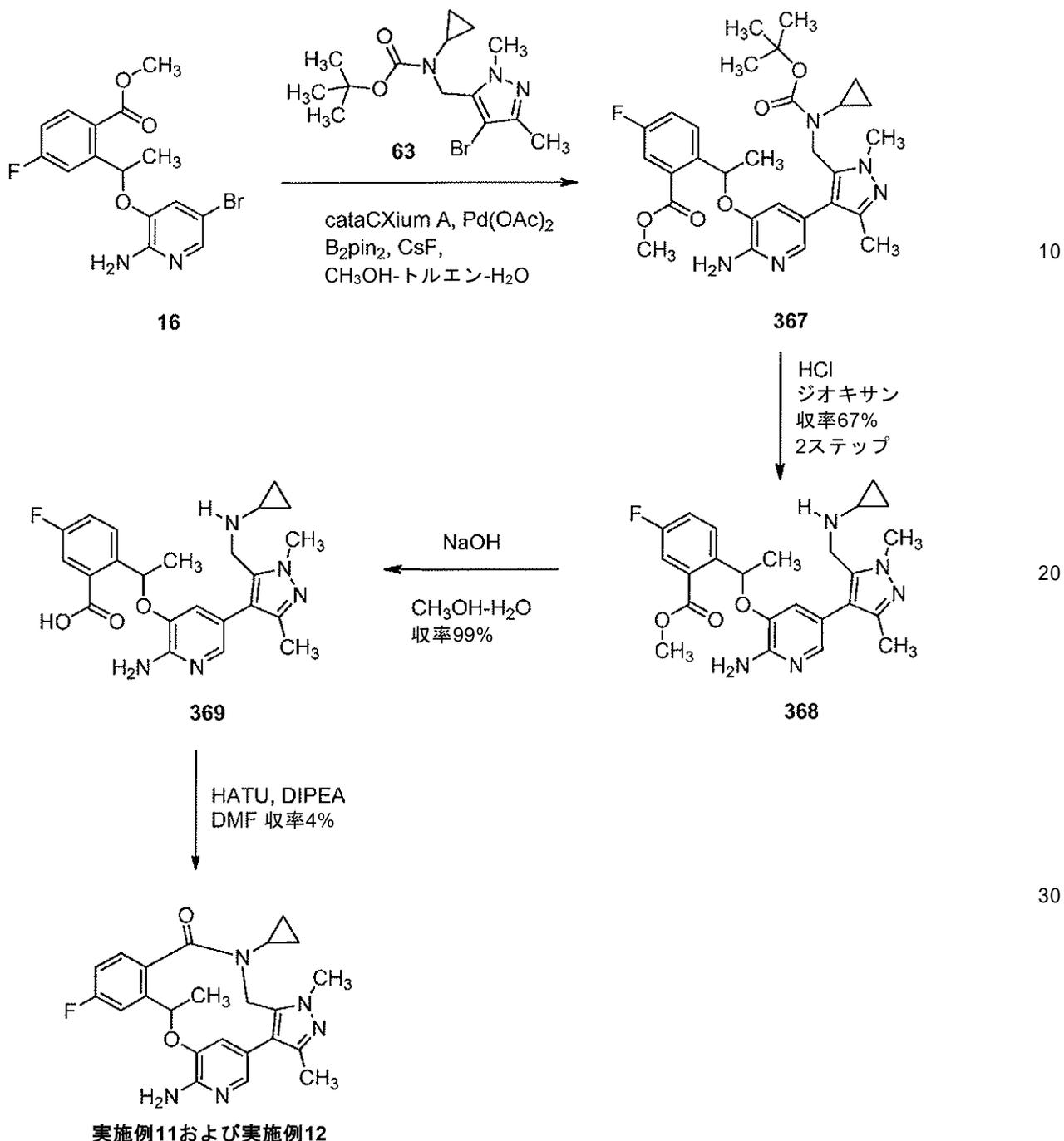
7.59 (dd, J = 2.5, 10.2 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.34 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 5.60 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.68 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS m/z 410 [M+H]⁺.

【0907】

7-アミノ-16-シクロプロピル-12-フルオロ-1,3,10-トリメチル-16,17-ジヒドロ-1H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例 11 および実施例 12) の合成

【0908】

【化 1 4 2】



ステップ 1 :

実施例 9 および 1 0 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 3 6 7 (1 9 1 m g) を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.89 (dd, J = 5.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.20 (dt, J = 2.4, 8.5 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.22 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 4.34 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.69 (br. s., 1 H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 0.09 - 0.15 (m, 4 H). LCMS ES m/z 554 [M+H]⁺.

【 0 9 0 9 】

ステップ 2 :

D C M (1 . 7 m L) 中の化合物 3 6 7 (1 9 1 m g) の溶液に、H C l (ジオキサン

10

20

30

40

50

中4 N、1.7 mL)を添加した。EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃(2×)およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。ヘプタン/EtOAc(50~100%)、次いでDCM/MeOH(0~10%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物368(2ステップにわたって104 mg、収率67%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.95 (dd, J = 5.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 2.6, 10.2 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.24 (dt, J = 2.8, 8.3 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.22 (q, J = 6.1 Hz, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.48 (s, 2 H), 2.40 (br. s., 1 H), 1.82 (s, 4 H), 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.24 - 0.15 (m, 2 H), 0.11 - 0.04 (m, 2 H). LCMS ES m/z 454 [M+H]⁺.

10

【0910】

ステップ3:

実施例9および10についてのステップ5に記載の手順を用いて、化合物369(105 mgのナトリウム塩)を調製した。

【0911】

ステップ4:

実施例9および10についてのステップ6に記載の手順を用いて、実施例11および12を調製した。SFCによる分析的キラル分離を、Regis Wheelk-01(S,S)4.6 mm×100 mmカラム(粒径5ミクロン)を用いて行い、これを、120バールで35に保持したCO₂中、30% MeOHで溶出した。5 mL/分の流速により、保持時間(ピーク₁) = 1.69分および保持時間(ピーク₂) = 2.73分を得た。実施例11(ピーク₂): 1.8 mg; 85% ee, 収率2%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.57 (dd, J = 2.5, 10.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.13 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.80 - 5.75 (m, 2 H), 5.70 - 5.64 (m, 1 H), 4.64 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.44 - 2.39 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.10 (br. s., 1 H), 0.97 - 0.91 (m, 1 H), 0.86 - 0.77 (m, 2 H). LCMS ES m/z 422 [M+H]⁺.

20

実施例12(ピーク₁): 2.2 mg; 85% ee, 収率2%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.57 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.70 - 5.64 (m, 1 H), 4.64 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.44 - 2.39 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 1.13 - 1.06 (m, 1 H), 0.98 - 0.90 (m, J = 6.9 Hz, 1 H), 0.82 (br s, 2 H). LCMS ES m/z 422 [M+H]⁺.

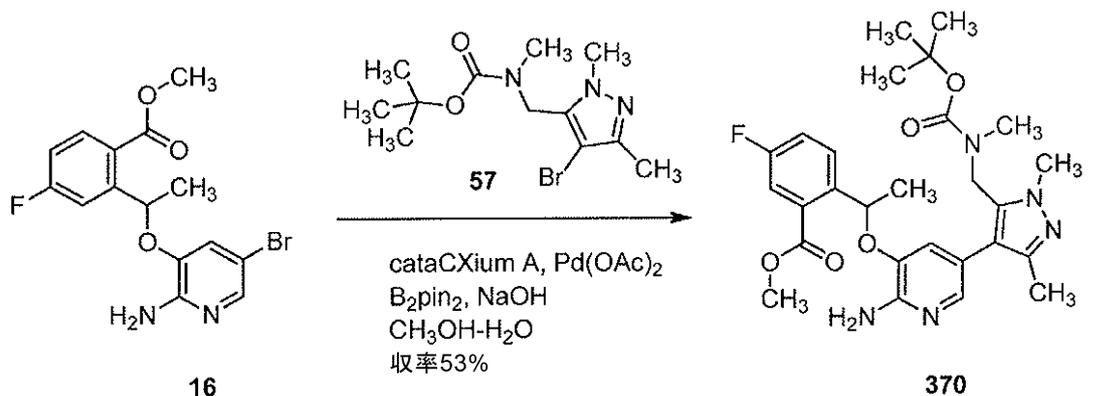
30

【0912】

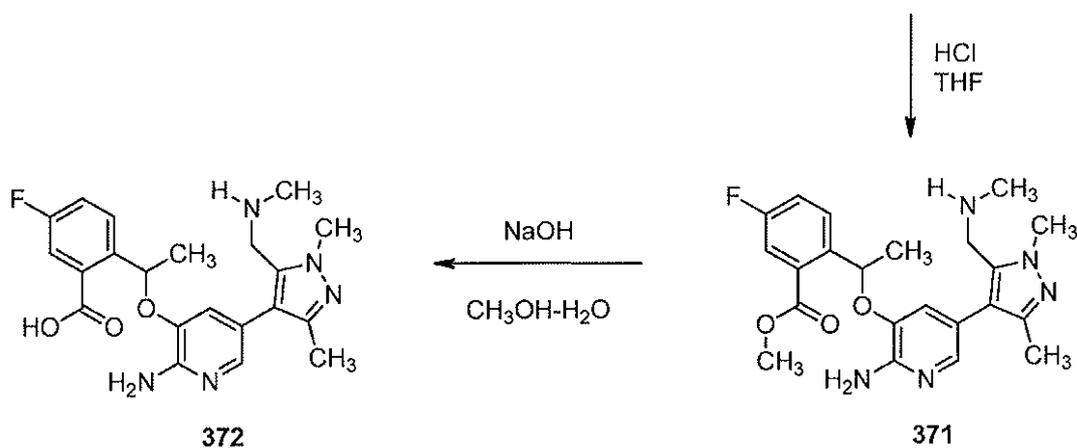
7-アミノ-12-フルオロ-1,3,10,16-テトラメチル-16,17-ジヒドロ-1H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例13および実施例14)の調製

【0913】

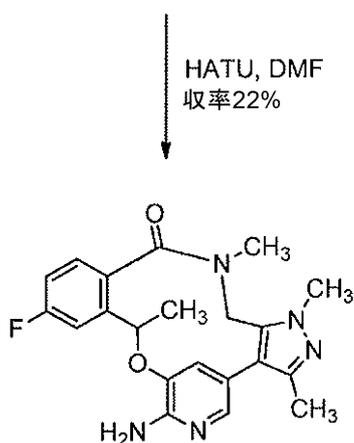
【化 1 4 3】



10



20



30

実施例13および実施例14

ステップ 1 :

MeOH (11.6 mL) 中の化合物 57 (689 mg、2.2 mmol) および化合物 16 (400 mg、1.1 mmol) およびビスピナコールエステル (825 mg、3.25 mmol) の溶液に、水中 1 N NaOH (2.2 mL、2.2 mmol) を添加した。反応混合物を窒素でパージした。次に、Pd(OAc)₂ (30.3 mg、0.14 mmol) およびジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン (4 mg、0.14 mmol) を順次添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を油浴中 80 で終夜加熱し、室温に冷却した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、MeOH で洗浄した。得られた溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製して、化合物 370 を油 (300 mg、収率 53%) として得た。LCMS m/z 528 [M+H]⁺.

40

【0914】

ステップ 2 :

50

THF (3 mL) 中の化合物 370 (50 mg, 0.09 mmol) に、0.5 mL の 38% HCl を室温で添加した。反応混合物により 2 つの層が形成された。反応混合物をマイクロ波中 60 で 30 分間加熱して、化合物 371 を得た。

【0915】

ステップ 3 :

化合物 371 を室温に冷却し、反応混合物に、50% NaOH (約 1.0 mL) を pH 約 12 になるまで添加し、MeOH (3 mL) を添加した。油浴中 60 で 30 分間加熱した後、反応物を濃縮し、終夜凍結乾燥して化合物 372 を得た。推定される理論収量は 39 mg であった。

【0916】

ステップ 4 :

pH 約 10 で無水 DMF (3 mL) 中に化合物 372 (39 mg, 0.09 mmol) を含有する反応混合物に、HATU (72 mg, 0.18 mmol) を添加し、室温で攪拌した。4 時間後、反応混合物の LCMS は、所望生成物への変換完了を示した。反応混合物を MeOH で希釈し、セライトパッドに通して濾過し、濃縮した。酢酸アンモニウムを添加剤として使用する逆相精製の後、所望生成物を固体 (8 mg, 収率 22%) として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1

H), 6.75 (s, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 5.50 - 5.64 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H),

1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). SFC による分析的キラル分離を、キラルセル OD - 3 (4.6 mm x 100 mm カラム、粒径 3 ミクロン) を用いて行い、これを、120 バールで 25 に保持した CO₂ 中、30% MeOH で溶出した。5 mL / 分の流速により、保持時間 (ピーク₁) = 0.75 分および保持時間 (ピーク₂) = 1.3 分を得た。

実施例 13 (ピーク₁) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.62

(dd, J = 2.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.62 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

実施例 14 (ピーク₂) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.57 -

7.65 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 2 H), 7.12 - 7.23 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 5.61 (br. s, 1 H), 4.62 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

【0917】

7 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 12 - フルオロ - 2, 10, 16 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 2H - 8, 4 - (メテノ) ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 15 および実施例 16) の調製

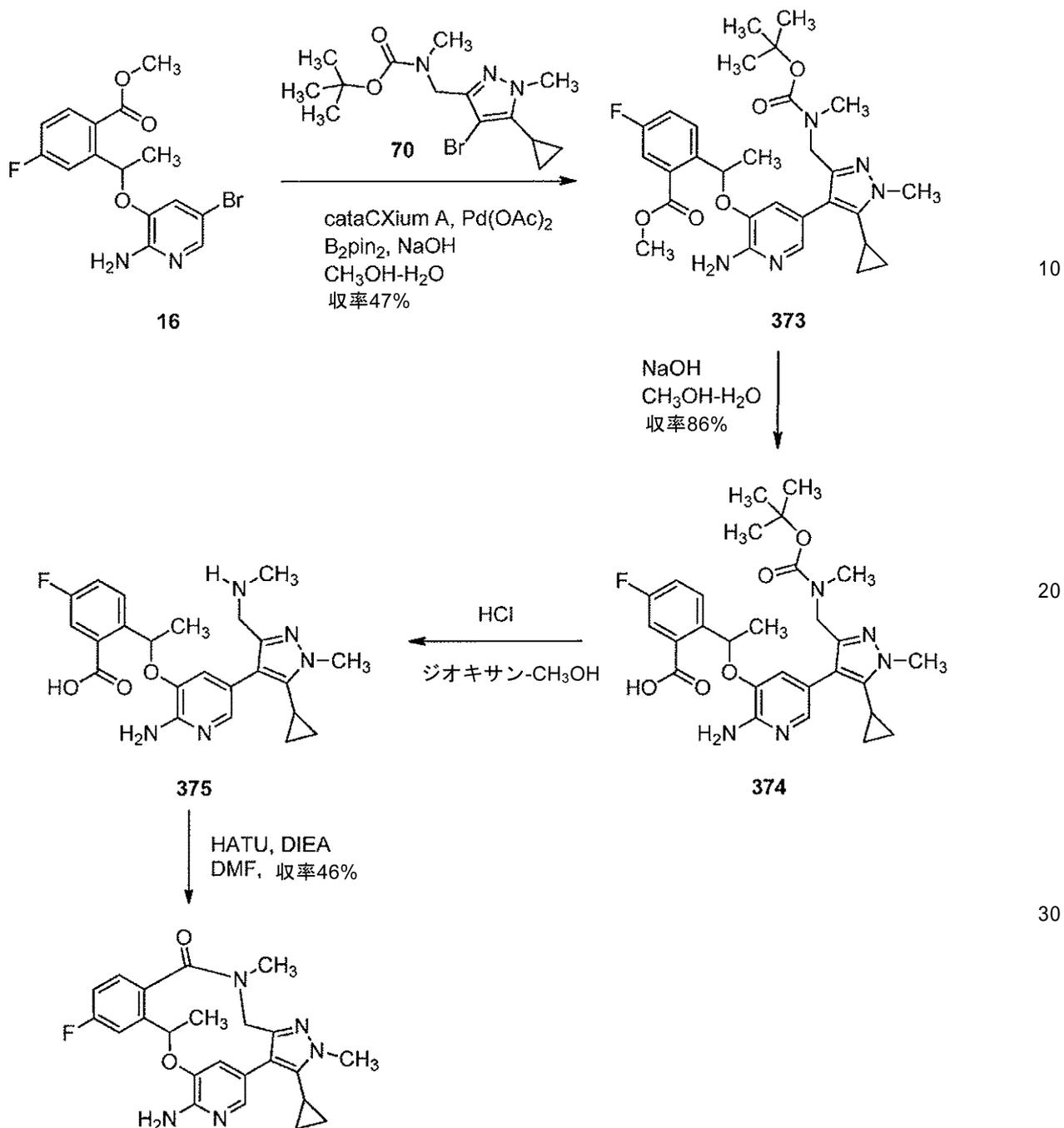
【0918】

10

20

30

【化 1 4 4】



実施例15および実施例16

ステップ 1 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 3 7 3 (3 8 0 m g 、 収率 4 3 %) を調製した。LCMS m/z 554 [M+H]⁺。 40

【 0 9 1 9 】

ステップ 2 :

メタノール (1 0 m L) および水 (1 0 m L) 中の化合物 3 7 3 (3 8 0 m g 、 0 . 5 5 7 m m o l) および NaOH (0 . 5 5 g 、 1 3 . 7 4 m m o l) の混合物を、40 で 3 時間攪拌した。LCMS では、化合物 3 7 4 は全く検出されなかった。反応混合物を減圧下で濃縮し、結果として生じた残留物を水 (2 0 m L) に溶解した。水層を MTBE (2 0 m L) で抽出した。有機層を廃棄し、水層を 6 N HCl で pH 約 5 に酸性化した。混合物を固体 NaCl で飽和させ、EtOAc (3 0 m L x 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、化合物 3 7 4 を黄色固体 (3 2 50

0 mg、収率 86%) として得た。LCMS m/z 540 [M+H]⁺.

【0920】

ステップ 3:

メタノール (5 mL) 中の化合物 374 (320 mg、0.515 mmol) の溶液に、ジオキサン中の約 4 M の HCl (10 mL) を滴下添加した。反応混合物を 40 °C で 3 時間撹拌した。LCMS では、化合物 147 は全く検出されなかった。反応混合物を減圧下で濃縮し、結果として生じた残留物をトルエンに溶解し、濃縮した。これを 2 回繰り返して、化合物 375 を得た。LCMS m/z 440 [M+H]⁺.

【0921】

ステップ 4:

DMF (70 mL) 中の HATU (338 mg、0.89 mmol) の溶液に、DMF (20 mL) 中の化合物 375 (0.515 mmol) および DIPEA (1.2 g、9.5 mmol) の溶液を 0 °C で滴下添加した。添加後、得られた混合物を 0 °C で 1 時間撹拌した。LCMS では、化合物 375 は全く検出されなかった。混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ入れ、水層を EtOAc (40 mL × 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (20 mL × 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを EtOAc で溶出して、実施例 15 および実施例 16 の純粋な混合物をオフホワイトの固体 (100 mg、収率 46%) として得た。分析的キラル分離を、SFC によってキラルパック AS-H (150 × 4.6 mm ID、粒径 5 ミクロン) 上で行い、これを CO₂ 中 5 ~ 40% エタノール (0.05% DEA) で溶出した。3 mL / 分の流速により、保持時間 (ピーク 1) = 3.08 分および保持時間 (ピーク 2) = 3.47 分を得た。ラセミ混合物を分取 SFC によって精製して、ピーク 1 を白色固体 (27 mg) として、ピーク 2 を白色固体 (22 mg) として得た。

実施例 16 (ピーク 1): 98% ee. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.42 - 7.39 (m, 2 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.77 (s, 1

H), 5.63 - 5.58 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.78 - 1.72 (m, 1 H), 1.68 - 1.67 (d, 3 H), 0.98 - 0.94 (m, 1 H), 0.86 - 0.82 (m, 1 H), 0.46 - 0.42 (m, 1 H), 0.28 - 0.24 (m, 1 H). LCMS m/z 422 [M+H]⁺.

実施例 15 (ピーク 2): 100% ee. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.42 - 7.39 (m, 2 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.77 (s, 1

H), 5.63 - 5.58 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.78 - 1.72 (m, 1 H), 1.68 - 1.67 (d, 3 H), 0.98 - 0.94 (m, 1 H), 0.86 - 0.82 (m, 1 H), 0.46 - 0.42 (m, 1 H), 0.28 - 0.24 (m, 1 H). LCMS m/z 422 [M+H]⁺.

【0922】

7 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 12 - フルオロ - 1, 10, 16 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1 H - 8, 4 - (メテノ) ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10 H) - オン (実施例 17 および実施例 18) の調製

【0923】

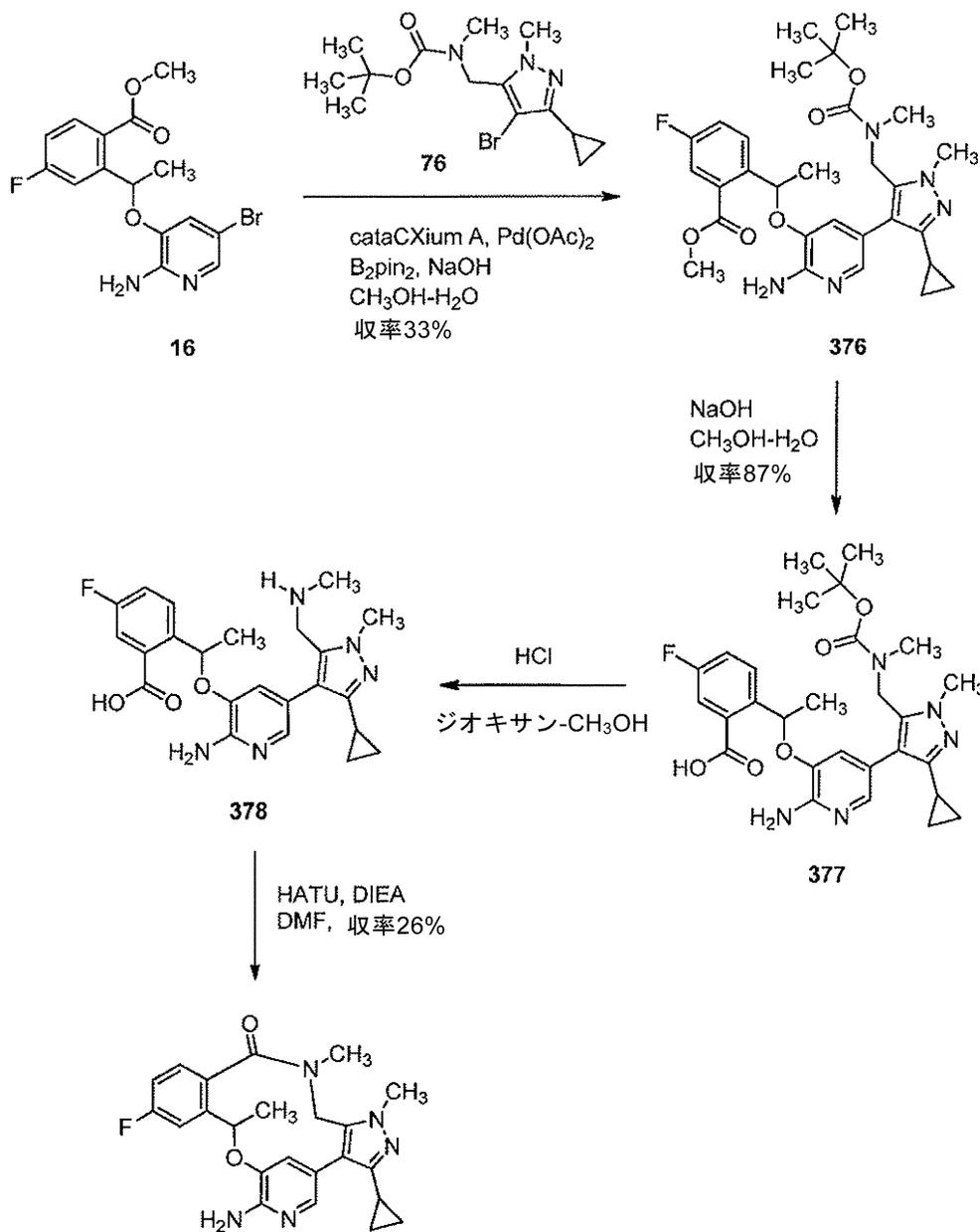
10

20

30

40

【化 1 4 5】



実施例17および実施例18

ステップ 1 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 3 7 6 (4 9 5 m g 、 収率 3 3 %) を調製した。LCMS m/z 554 $[M+H]^+$ 。

【 0 9 2 4 】

ステップ 2 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 7 7 (4 2 0 m g 、 収率 8 7 %) を調製した。LCMS m/z 540 $[M+H]^+$ 。

【 0 9 2 5 】

ステップ 3 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 3 7 8 を調製した。LCMS m/z 439 $[M+H]^+$ 。

【 0 9 2 6 】

ステップ 4 :

DMF (1 0 0 m L) 中の H A T U (5 2 0 m g 、 1 . 4 m m o l) の溶液に、DMF

10

20

30

40

50

(20 mL)中の化合物378(0.91 mmol)およびDIPEA(1.88 g、14.6 mmol)の溶液を、0 で滴下添加した。結果として生じた混合物を0 で1時間攪拌した。LCMSでは、化合物378は全く検出されなかった。混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れ、水層をEtOAc(40 mL×5)で抽出した。合わせたEtOAc層をブライン(20 mL×5)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをEtOAcで溶出して、実施例17および実施例18の混合物を暗色固体(100 mg、収率26%)として得た。分析的キラル分離を、SFCによってキラルセル(50×4.6 mm ID、粒径3ミクロン)上で行い、これをCO₂中5~40%メタノール(0.05%DEA)で溶出した。4 mL/分の流速により、保持時間(ピーク1) = 1.47分および保持時間(ピーク2) = 1.74分を得た。ラセミ混合物を分取SFCによって分離して、ピーク1を白色固体(30 mg)として、ピーク2を白色固体(39 mg)として得た。

10

実施例17(ピーク1) : 93.7% ee. ¹H

NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.76 - 7.75 (m, 1 H),

7.25 (dd, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.93 - 6.90 (m, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 5.70 - 5.68 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.40 (d, 1 H), 4.22 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 1.70 (d, 3 H), 1.02 - 1.01 (m, 1 H), 0.95 - 0.93 (m, 1 H), 0.81 - 0.79 (m, 1 H), 0.63 (m, 1 H). LCMS m/z 422 [M+H]⁺.

実施例18(ピーク2) : 94.6% ee. ¹H

20

NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.75 (s, 1 H), 7.22

(dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 6.93 - 6.90 (m, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 5.70 - 5.68 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.32 (d, 1 H), 4.26 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 1.70 (d, 3 H), 1.02 - 1.01 (m, 1 H), 0.95 - 0.93 (m, 1 H), 0.81 - 0.79 (m, 1 H), 0.63 (m, 1 H). LCMS m/z 422 [M+H]⁺.

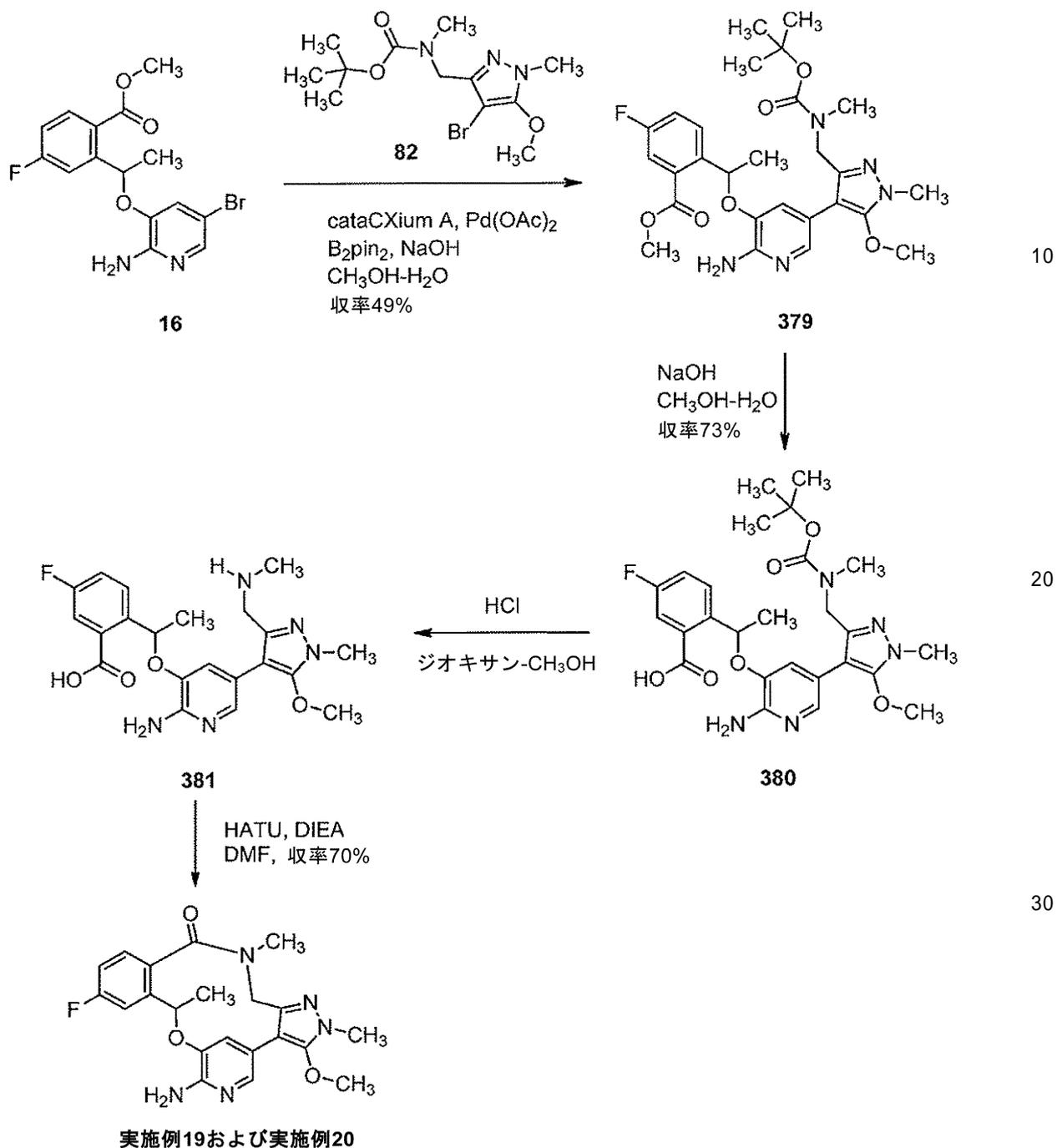
【0927】

7-アミノ-12-フルオロ-3-メトキシ-2,10,16-トリメチル-16,17-ジヒドロ-2H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例19および実施例20)の調製

30

【0928】

【化 1 4 6】



ステップ 1 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 3 7 9 (1 . 0 g、収率 4 9 %) を調製した。LCMS m/z 544 [M+H]⁺。 40

【 0 9 2 9 】

ステップ 2 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 0 (7 0 0 m g、収率 7 3 %) を調製した。LCMS m/z 540 [M+H]⁺。

【 0 9 3 0 】

ステップ 3 :

実施例 1 5 および 1 6 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 1 を調製した。LCMS m/z 430 [M+H]⁺。

【 0 9 3 1 】

50

ステップ 4 :

DMF (30 mL) 中の HATU (710 mg、1.85 mmol) の溶液に、DMF (30 mL) および THF (6 mL) 中の化合物 381 (1.32 mmol) および DIPEA (2.7 g、21.1 mmol) の溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ入れ、水層を EtOAc (60 mL x 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (50 mL x 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを DCM / MeOH = 15 : 1 (Rf = 0.3) で溶出して、実施例 19 および実施例 20 の混合物を黄色固体 (390 mg、収率 70%) として得た。分析的キラル分離を、SFC によってキラルパック AD-3 (150 x 4.6 mm I.D.、粒径 3 ミクロン) 上で行い、これを CO₂ 中 5 ~ 40% メタノール (0.05% DEA) で溶出した。保持時間 (ピーク 1) = 4.85 分 および 保持時間 (ピーク 2) = 5.79 分。ラセミ混合物を分取 SFC によって分離して、ピーク 1 を白色固体 (130 mg) として、ピーク 2 を白色固体 (128 mg) として得た。

10

実施例 19 (ピーク 1) : 100% ee. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.41 - 7.38 (m, 2 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.80 (s, 1H),

5.64 - 5.60 (m, 1 H), 4.26 (d, 1 H), 4.12 (d, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.68 (d, 3 H). LCMS m/z 412 [M+H]⁺.

20

実施例 20 (ピーク 2) : 98.2% ee. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.41 - 7.38 (m, 2 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.80 (s, 1

H), 5.64 - 5.60 (m, 1 H), 4.26 (d, 1 H), 4.12 (d, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.68 (d, 3 H). LCMS m/z 412 [M+H]⁺.

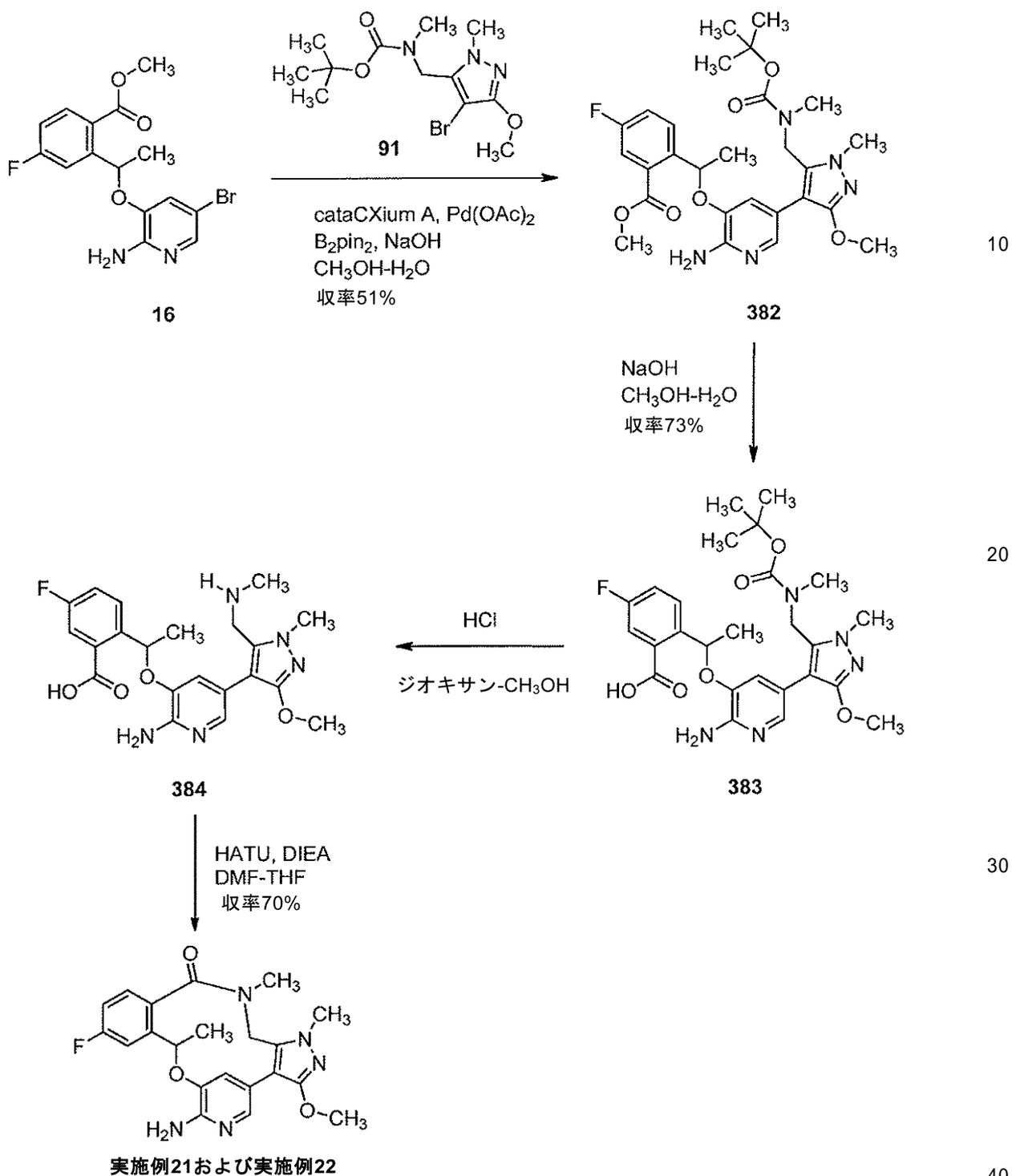
【0932】

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1,10,16 - トリメチル - 16,17 - ジヒドロ - 1H - 8,4 - (メテノ)ピラゾロ [4,3-h] [2,5,11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10 H) - オン (実施例 21 および 実施例 22) の調製

30

【0933】

【化 1 4 7】



ステップ 1 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 2 を褐色油 (3 0 0 m g 、 収率 5 1 %) として調製した。LCMS m/z 544 [M+H]⁺。

【 0 9 3 4 】

ステップ 2 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 3 を黄色固体 (3 2 0 m g 、 収率 7 3 %) として調製した。LCMS m/z 529 [M+H]⁺。

【 0 9 3 5 】

ステップ 3 :

10

20

30

40

50

実施例 15 および 16 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 384 を調製した。LCMS m/z 430 [M+H]⁺.

【0936】

ステップ 4 :

DMF (25 mL) 中の HATU (280 mg, 0.74 mmol) の溶液に、DMF (25 mL) および THF (5 mL) 中の化合物 384 (0.53 mmol) および DIPEA (1.09 g, 8.48 mmol) の溶液を、0 で滴下添加した。混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ入れ、および水層を EtOAc (60 mL x 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (50 mL x 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残留物を得、これを Biotage (DCM/MeOH = 15 : 1, Rf = 0.3) によって精製して、実施例 21 および実施例 22 の混合物を黄色固体 (170 mg, 78%) として得た。分析的キラル分離を、SFC によってキラルセル OD-3 (50 x 4.6 mm I.D., 粒径 3 ミクロン) 上で行い、これを CO₂ 中 5 ~ 40% メタノール (0.05% DEA) で溶出した。保持時間 (ピーク 1) = 1.44 分 および 保持時間 (ピーク 2) = 1.59 分。ラセミ混合物を分取 SFC によって分離して、ピーク 1 を白色固体 (62 mg) として、ピーク 2 を白色固体 (72 mg) として得た。

実施例 21 (ピーク 1) : 96.6% ee. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.62 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.16 - 7.11 (m, 1

H), 6.90 (d, 1 H), 5.64 - 5.60 (m, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 4.37 (d, 1 H), 3.92 (d, 6 H), 3.17 (s, 3 H), 1.78 (d, 3 H). LCMS m/z 412 [M+H]⁺.

実施例 22 (ピーク 2) : 96.9% ee. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.61 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.15 - 7.10 (m, 1

H), 6.90 (d, 1 H), 5.68 - 5.64 (m, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 4.36 (d, 1 H), 3.90 (d, 6 H), 3.15 (s, 3 H), 1.78 (d, 3 H). LCMS m/z 412 [M+H]⁺.

【0937】

7 - アミノ - 10 - エチル - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1, 16 - ジメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1 H - 8, 4 - (メテノ) ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10 H) - オン (実施例 23 および 実施例 24) の調製

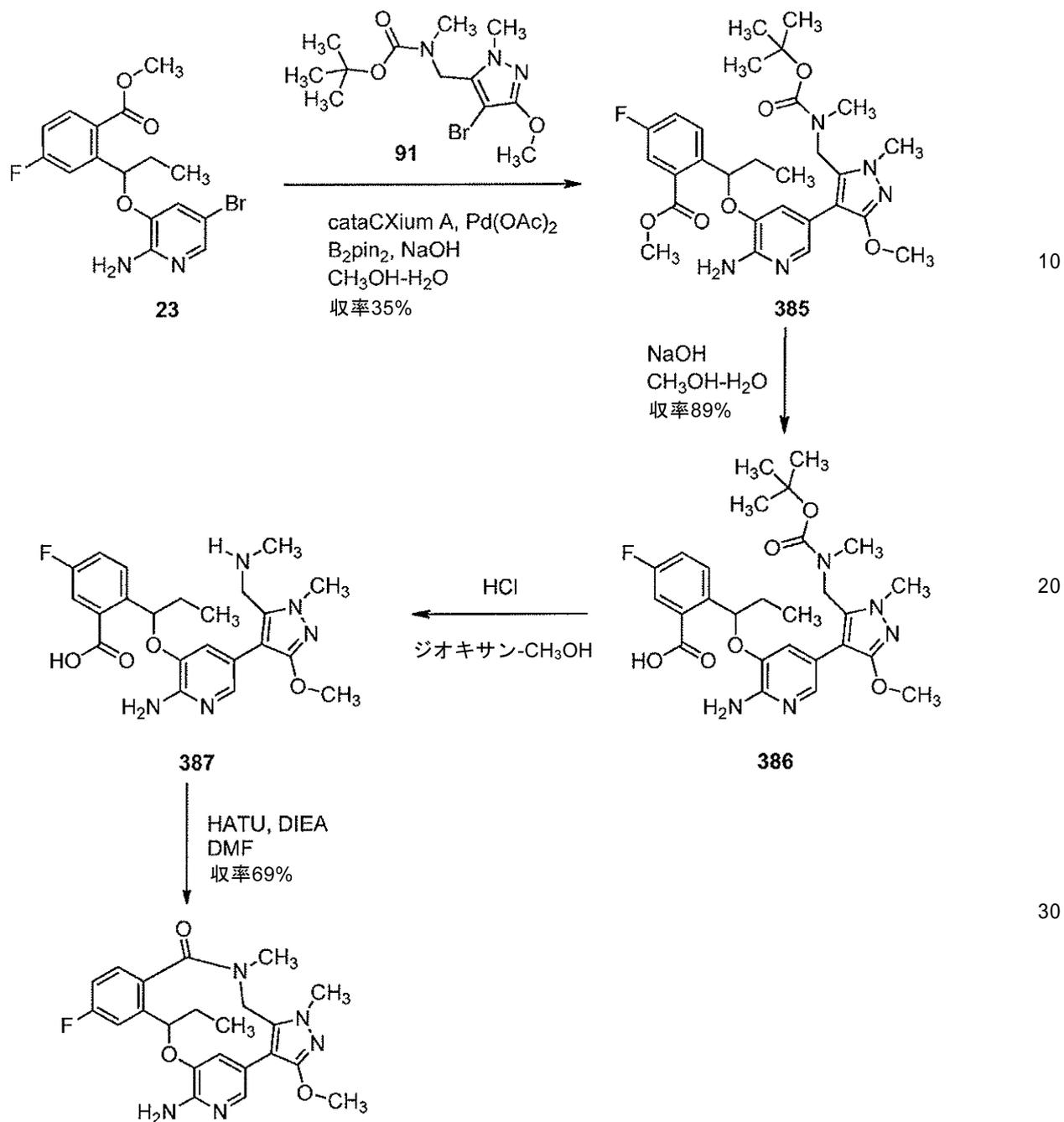
【0938】

10

20

30

【化 1 4 8】



実施例23および実施例24

ステップ 1 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 5 を褐色固体 (4 7 0 m g 、 収率 3 5 %) として調製した。

【 0 9 3 9 】

ステップ 2 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 6 を淡黄色固体 (4 1 0 m g 、 収率 8 9 %) として調製した。

【 0 9 4 0 】

ステップ 3 :

実施例 1 5 および 1 6 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 7 を淡黄色固体 (4 1 0 m g 、 定量的) として調製した。

【 0 9 4 1 】

10

20

30

40

50

ステップ 4 :

DMF (80 mL) 中の HATU (399 mg、1.05 mmol) の溶液に、DMF (20 mL) 中の化合物 387 (0.75 mmol) および DIPEA (1.4 g、11.3 mmol) の溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ入れた。水層を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた EtOAc 層を H₂O (40 mL × 2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これを Biotage (CH₂Cl₂/MeOH 15:1 から 10:1) によって精製して、実施例 23 および実施例 24 をオフホワイトの固体 (220 mg、収率 69%) として得た。分析的キラル分離を、SFC によってキラルセル AD-H (250 × 4.6 mm I.D.、粒径 5 ミクロン) 上で行い、これを CO₂ 中 5 ~ 40% エタノール (0.05% DEA) で溶出した。2.3 mL/分の流速により、保持時間 (ピーク 1) = 7.6 分および保持時間 (ピーク 2) = 8.7 分を得た。ラセミ混合物を分取 SFC によって分離して、ピーク 1 をオフホワイトの固体 (65 mg) として、ピーク 2 をオフホワイトの固体 (79 mg) として得た。

実施例 23 (ピーク 1) : 99.0% ee. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (s, 1 H), 7.28

(m, 1 H), 7.19 - 7.17 (m, 1 H), 7.01 - 6.98 (m, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.41 - 5.38 (m, 1 H), 4.76 (m, 2 H), 4.44 (d, 1 H), 4.28 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 2.26 - 2.16 (m, 1 H), 2.04 - 1.97 (m, 1 H), 1.05 (t, 3 H). LCMS m/z 426 [M+H]⁺.

実施例 24 (ピーク 2) : 94.4% ee. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.79 (s, 1 H), 7.27

(m, 1 H), 7.17 - 7.15 (m, 1 H), 6.94 - 6.90 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.35 - 5.32 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.38 (d, 1 H), 4.21 (d, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.21 - 2.09 (m, 1 H), 1.97 - 1.92 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H). LCMS m/z 426 [M+H]⁺.

【0942】

7 - アミノ - 10 - シクロプロピル - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1,16 - ジメチル - 16,17 - ジヒドロ - 1H - 8,4 - (メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 25 および実施例 26) の調製

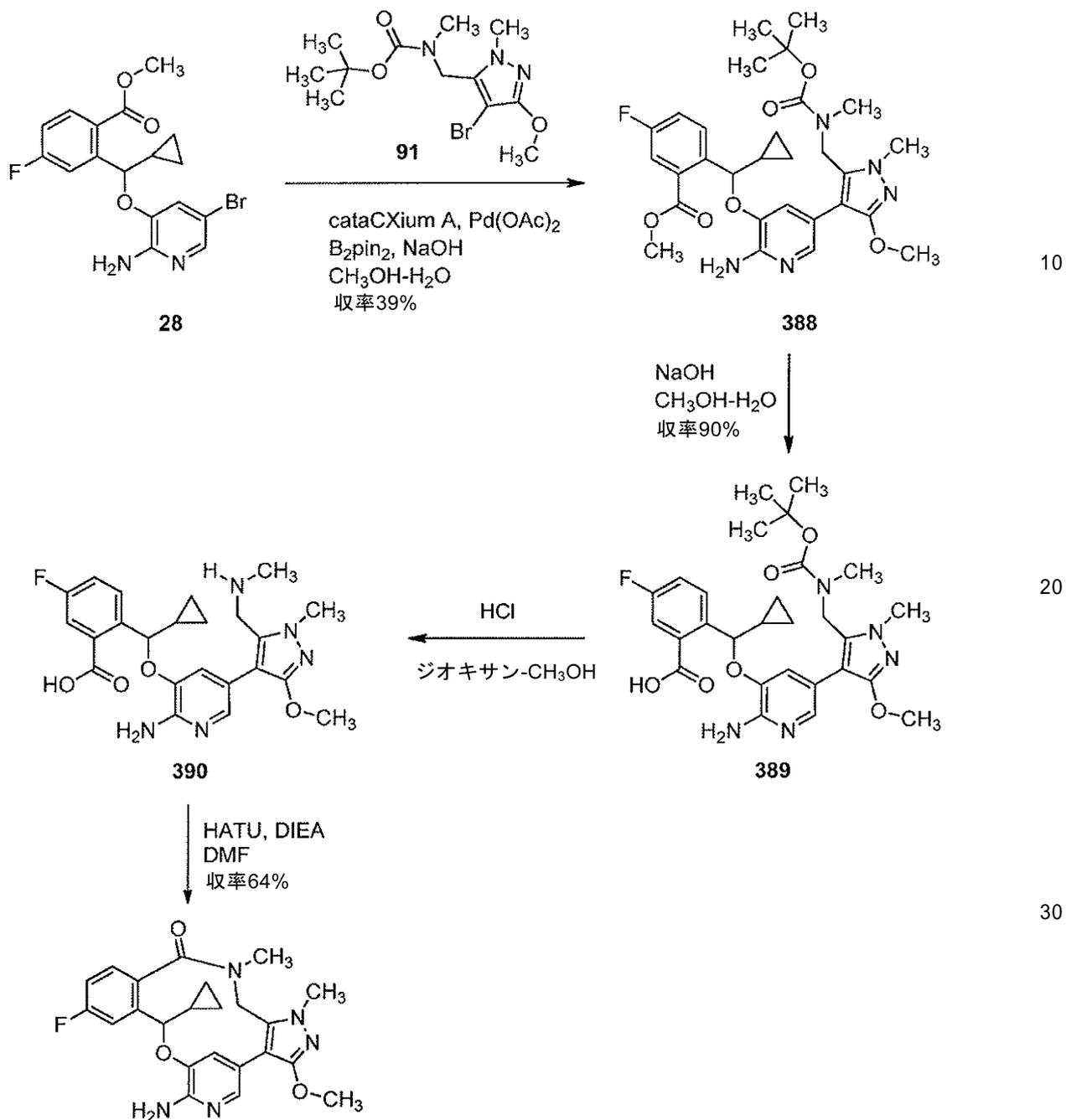
【0943】

10

20

30

【化 1 4 9】



実施例25および実施例26

ステップ 1 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 8 を淡褐色固体 (5 5 0 m g 、 収率 3 9 %) として調製した。

【 0 9 4 4 】

ステップ 2 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 3 8 9 を淡黄色固体 (4 8 2 m g 、 収率 9 0 %) として調製した。

【 0 9 4 5 】

ステップ 3 :

実施例 1 3 および 1 4 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 3 9 0 を淡黄色固体 (4 8 0 m g 、 定量的) として調製した。

【 0 9 4 6 】

10

20

30

40

50

ステップ 4 :

DMF (80 mL) 中の HATU (456 mg、1.2 mmol) の溶液に、DMF (20 mL) 中の化合物 390 (0.86 mmol) および DIPEA (1.6 g、12.4 mmol) の溶液を 0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (60 mL × 2) で抽出した。合わせた EtOAc 層を H₂O (50 mL × 2)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これを Biota_ge (CH₂Cl₂/MeOH 15:1 から 10:1) によって精製して、実施例 25 および実施例 26 の混合物をオフホワイトの固体 (240 mg、収率 64%) として得た。分析的キラル分離を、SFC によってキラルセル AD-H (250 × 4.6 mm I.D.、粒径 5 ミクロン) 上で行い、これを CO₂ 中 5 ~ 40% エタノール (0.05% DEA) で溶出した。2.3 mL/分の流速により、保持時間 (ピーク 1) = 8.1 分および保持時間 (ピーク 2) = 9.1 分を得た。ラセミ混合物を分取 SFC によって分離して、ピーク 1 をオフホワイトの固体 (75 mg) として、ピーク 2 をオフホワイトの固体 (76 mg) として得た。

10

実施例 25 (ピーク 1) : 100% ee. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.75 (s, 1 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 7.16 - 7.12 (m, 1 H), 6.95 - 6.92 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 4.65 - 4.61 (m, 3 H), 4.35 (d, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.41 - 1.36 (m, 1 H), 0.85 - 0.82 (m, 2 H), 0.60 - 0.52 (m, 2 H). LCMS m/z 438 [M+H]⁺

20

実施例 26 (ピーク 2) : 94.8% ee. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (s, 1 H), 7.34 - 7.32 (m, 1 H), 7.15 - 7.12 (m, 1 H), 6.96 - 6.93 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.64 - 4.62 (m, 3 H), 4.34 (d, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.42 - 1.37 (m, 1 H), 0.84 - 0.81 (m, 2 H), 0.61 - 0.53 (m, 2 H). LCMS m/z 438 [M+H]⁺.

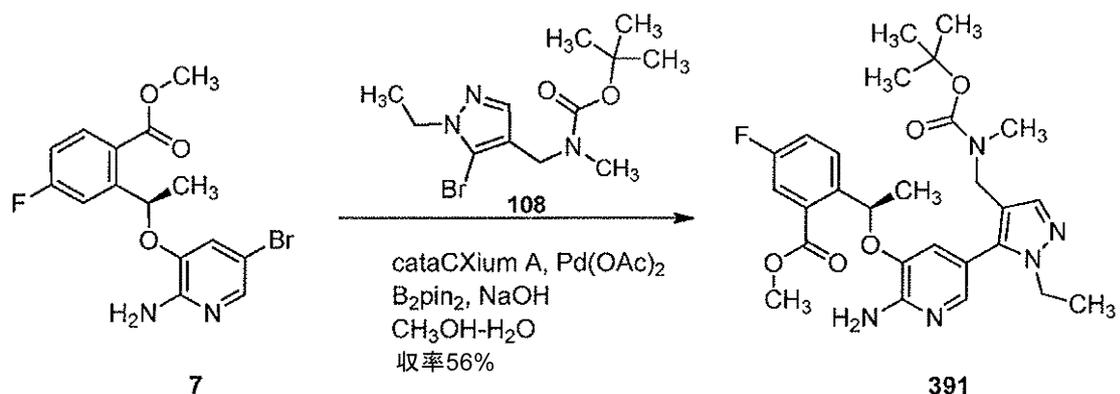
【0947】

(10R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 16 , 17 - ジヒドロ - 3 H - 8 , 4 - (メテノ) ピラゾロ [3, 4 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 27) の調製

30

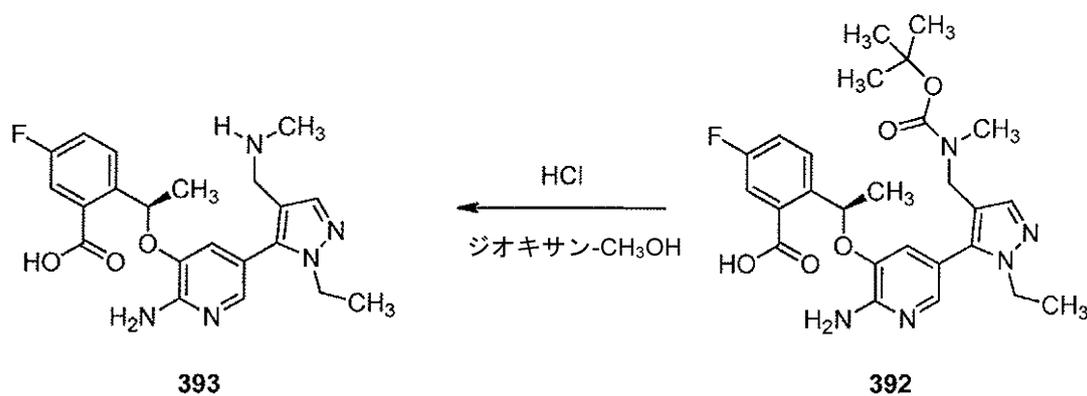
【0948】

【化150】



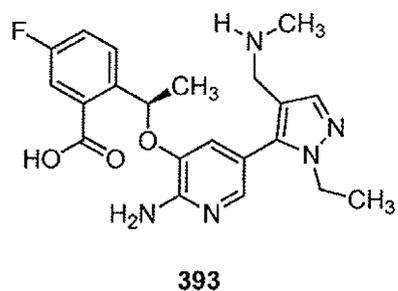
10

NaOH
CH₃OH-H₂O
収率83%



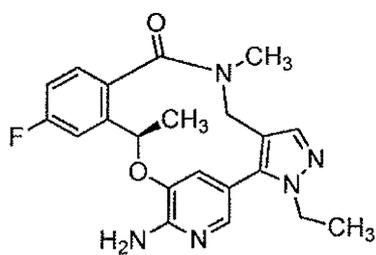
20

HCl
ジオキサン-CH₃OH



30

HATU, DIEA
DMF
収率21%



実施例27

40

ステップ1:

実施例13および14についてのステップ1に記載の手順を用いて、化合物391を褐色固体(400mg、収率56%)として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99 - 7.95 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.18 - 7.15 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.33 (d, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 3.84 (d, 2 H), 3.71 (d, 3 H), 3.69 - 3.67 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.62 (d, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.07 (t, 3 H).

【0949】

ステップ2:

50

実施例 13 および 14 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 392 を黄色固体 (320 mg、収率 83%) として調製した。LCMS m/z 514 [M+H]⁺.

【0950】

ステップ 3:

実施例 13 および 14 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 393 を淡黄色固体 (320 mg、定量的) として調製した。

【0951】

ステップ 4:

DMF (60 mL) 中の HATU (684 mg、1.8 mmol) の溶液に、DMF (20 mL) 中の化合物 393 (0.62 mmol) および DIPEA (2.5 g、19.2 mmol) の溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ入れた。水層を EtOAc (40 mL × 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (20 mL × 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを石油エーテル / EtOAc (2:1 ~ 1:2) で溶出して、実施例 27 を桃色固体 (52 mg、収率 21%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.10

(d, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 4.19 - 4.16 (m, 2 H), 4.11 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 1.72 (d, 3 H), 1.39 (t, 3 H). LCMS m/z 396

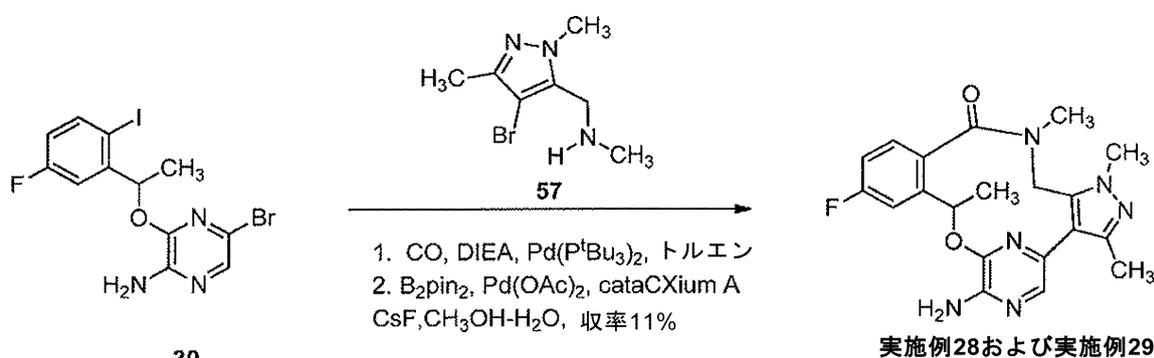
[M+H]⁺. キラルセル OD - 3 (150 × 4.6 mm I.D., 粒径 3 ミクロン) を用いてキラルクロマトグラフィーにより分析し、2.5 mL / 分の流速で CO₂ 中メタノール (0.05% DEA を含有して 5% から 40%) で溶出することにより、6.23 分の保持時間 (100% ee) を得た。

【0952】

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 1,3,10,16 - テトラメチル - 16,17 - ジヒドロ - 1H - 8,4 - (アゼノ) - ピラゾロ [4,3-h] [2,5,11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 28 および 実施例 29) の調製

【0953】

【化 151】



トルエン (60 mL) 中の化合物 30 (266 mg、0.607 mmol)、化合物 57 (166 mg、0.759) および DIEA (211 μL、1.21 mmol) の溶液に、Pd(P^tBu₃)₂ (32 mg、0.61 mmol) を添加した。反応混合物を 4 バールの CO 下 100 で終夜加熱し、次いで濃縮した。残留物を MeOH (12 mL) および水 (1.3 mL) に溶かし、ジボロンピナコールエステル (771 mg、3.04 mmol) および CsF (461 mg、3.04 mmol) を含有するバイアルに添加した。バイアルを密封し、反応混合物を窒素を吹き込んで発泡させた後、トルエン (0.5 mL) 中の Pd(OAc)₂ (14 mg、0.61 mmol) およびジ (1 - アダマンチル) - n - ブチルホスフィン (45 mg、0.12 mmol) の溶液を添加した。60

10

20

30

40

50

で30分間加熱した後、6時間温度を90 に上昇させた。反応物を室温で終夜放置し、次いで、追加のトルエン(0.5 mL)中のPd(OAc)₂(14 mg、0.61 mmol)およびジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン(45 mg、0.12 mmol)を添加した。100 で2時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、濾過した。母液をEtOAcで希釈し、水(2×)およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、DCM/MeOH(0~8%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、続いて、ヘプタン/EtOAc(50~100%)、次いでDCM/MeOH(0~6%)で溶出する第2のカラムによって精製し、最後にSFCによるキラル分離によって精製して、表題化合物の両方の鏡像異性体を得た。

10

実施例28(ピーク1): 14 mg, >99% ee, 収率6%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.51 (s, 1 H), 7.51 - 7.46 (m, 1 H), 7.36 (dd, J = 5.8, 8.3 Hz, 1 H), 7.17 (dt, J = 2.5, 8.6 Hz, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 5.95 - 5.84 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 397 [M+H]⁺.

20

実施例29(ピーク2): 13 mg, 99% ee, 収率5%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.51 (s, 1 H), 7.49 (dd, J = 2.7, 10.2 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.17 (dt, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 5.95 - 5.82 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 397 [M+H]⁺.

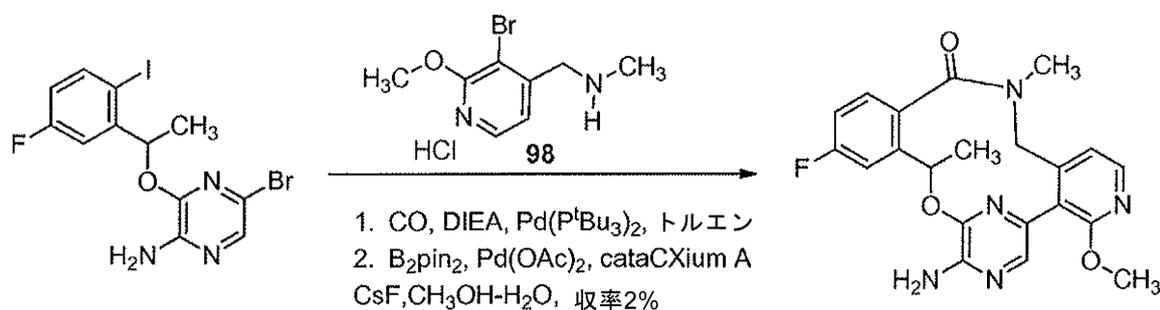
【0954】

8-アミノ-1,3-フルオロ-4-メトキシ-1,1,1,7-ジメチル-1,7,18-ジヒドロ-9,5-(アゼノ)ピリド[3,4-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-16(1H)-オン(実施例30および実施例31)の調製

【0955】

30

【化152】



30

実施例30および実施例31

40

実施例28について記述されている手順を用いて、実施例30および実施例31を調製した。分析的キラル分離を、SFCによってキラルセルOD-H(4.6×250 mm、粒径5ミクロン)上で行い、これを140バールのCO₂中25%メタノールで溶出した。3.0 mL/分の流速により、保持時間(ピーク1) = 4.4分および保持時間(ピーク2) = 5.3分を得た。

実施例30(ピーク1): 4 mg; >98% ee, 収率1%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.63 (dd, J = 2.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 5.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.11 (dt, J = 2.6, 8.5 Hz, 1 H), 6.52 (s, 2 H), 6.08 - 5.98 (m, 1 H), 4.20 (d, J = 12.4

50

Hz, 1 H), 4.16 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 410 [M+H]⁺.

実施例 3 1 (ピーク 2) : 3 mg, 約80% ee, 収率1%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1 H),

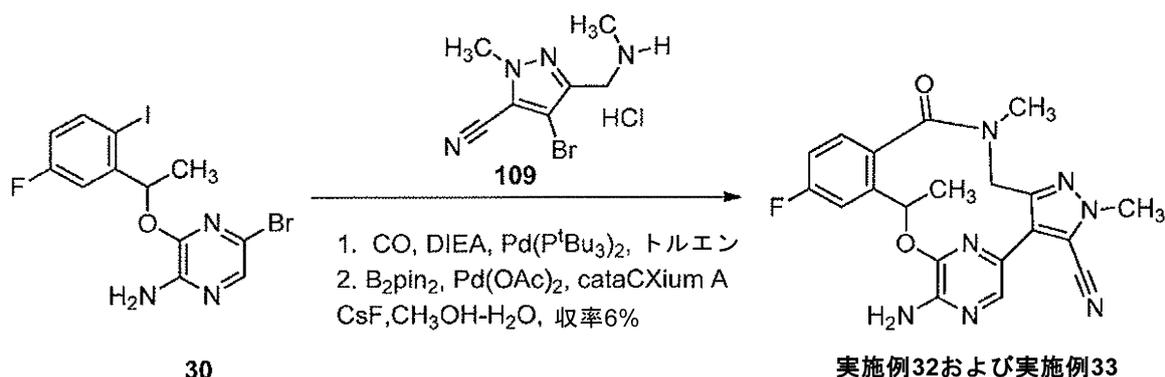
7.65 (s, 1 H), 7.62 (dd, J = 2.6, 10.2 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 5.7, 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.15 - 7.06 (m, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 6.07 - 5.97 (m, 1 H), 4.20 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.16 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 410 [M+H]⁺.

【0956】

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2, 10, 16 - トリメチル - 15 - オキソ - 10, 15, 16, 17 - テトラヒドロ - 2 H - 8, 4 - (アゼノ)ピラゾロ[4, 3 - h][2, 5, 11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 3 2 および実施例 3 3) の合成

【0957】

【化153】



実施例 2 8 および 2 9 について記述されている手順を用いて、実施例 3 2 および実施例 3 3 を調製した。分析的キラル分離を、SFC によって Regis Wheelk-01 (R, R) (4.6 × 250 mm、粒径 5 ミクロン) 上で行い、これを 140 パールの CO₂ 中 20% メタノールで溶出した。3.0 mL/分の流速により、保持時間 (ピーク 1) = 4.5 分および保持時間 (ピーク 2) = 6.6 分を得た。

実施例 3 2 (ピーク 1) : 8 mg; >99% ee, 収率3%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (s, 1 H), 7.47 (dd, J = 2.8, 10.1 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 5.7, 8.4 Hz, 1 H), 7.16 (dt, J = 2.8, 8.6 Hz, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 5.97 - 5.81 (m, 1 H), 4.30 (AB q, J = 13.9 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). LCMS m/z 408 [M+H]⁺.

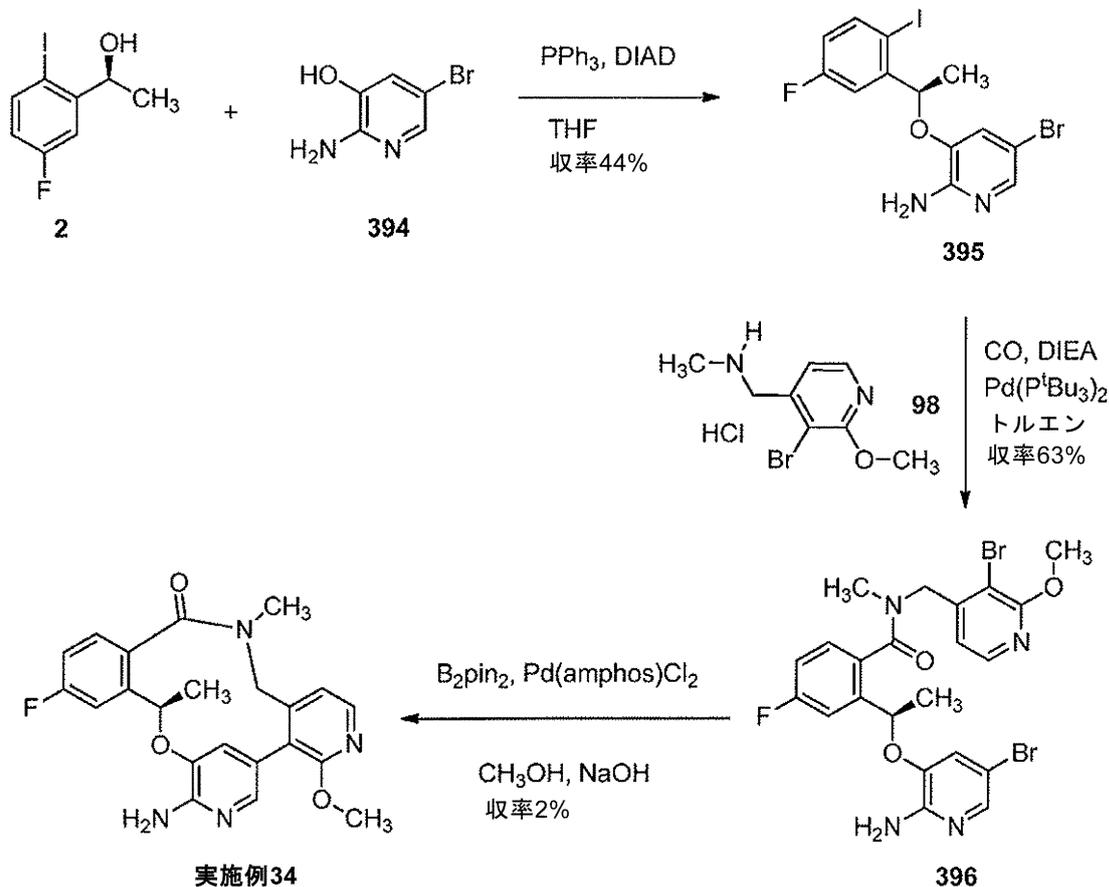
実施例 3 3 (ピーク 2) : 10 mg, 96% ee, 収率3%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (1 H, s), 7.47 (1 H, dd, J = 10.0, 2.7 Hz), 7.41 (1 H, dd, J = 8.3, 5.8 Hz), 7.16 (1 H, td, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.74 (2 H, s), 5.84 - 5.98 (1 H, m), 4.31 (2 H, AB q, J = 13.7 Hz), 4.03 (4 H, s), 2.89 (3 H, s), 1.64 (3 H, d, J = 6.6 Hz). LCMS m/z 408 [M+H]⁺.

【0958】

(11R) - 8 - アミノ - 13 - フルオロ - 4 - メトキシ - 11, 17 - ジメチル - 17, 18 - ジヒドロ - 9, 5 - (メテノ)ピリド[3, 4 - h][2, 5, 11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 16 (11H) - オン (実施例 3 4) の調製

【0959】

【化154】



ステップ1：

THF (11 mL) 中の化合物 2 (338 mg、1.27 mmol)、化合物 394 (200 mg、1.06 mmol) の両方およびトリフェニルホスフィン (333 mg、1.27 mmol) の溶液に、DIAD (260 μ L、1.27 mmol) を添加した。溶液は、暗褐色であった。室温で30分後、LCMSは、大部分が生成物であることを示した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを0~13% EtOAc - DCMで溶出して、化合物 395 を黄色ガム状物 (205 mg、収率44%として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.89 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 3.0, 10.1 Hz, 1 H), 6.99 (dt, J = 3.0, 8.6 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.45 (q, J = 6.1 Hz, 1 H), 1.54 (d, J = 6.3 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 437/439.

【0960】

ステップ2：

トルエン (42 mL) 中の化合物 395 (200 mg、0.46 mmol)、化合物 98 (135 mg、0.50 mmol)、DIEA (0.32 mL、1.8 mmol) および Pd(P^tBu₃)₂ (24 mg、0.05 mmol) の混合物を、4バールの一酸化炭素の雰囲気中で85℃で加熱した。18時間後、反応混合物を濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを0~100% EtOAc - ヘプタンで溶出して、化合物 396 (165 mg、収率63%) を得た。LCMS ES m/z 566/568/571.

【0961】

ステップ3：

メタノール (10 mL) 中の化合物 396 (165 mg、0.29 mmol)、ジボロンピナコールエステル (368 mg、1.45 mmol)、水酸化ナトリウム (58 mg、1.45 mmol) および Pd(amphos)Cl₂ (20 mg、0.03 mmol)

の混合物を、窒素で脱気およびパージした。混合物を100で18時間加熱し、室温に冷却した。粗反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで順次洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを0~100%EtOAc-ヘプタンで溶出し、続いて逆相クロマトグラフィーによって精製して、実施例34(3mg、収率2%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 2.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 5.7, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.09 (dt, J = 2.5, 8.4 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 5.73 - 5.61 (m, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.04 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). LCMS m/z 409 [M+H]⁺.

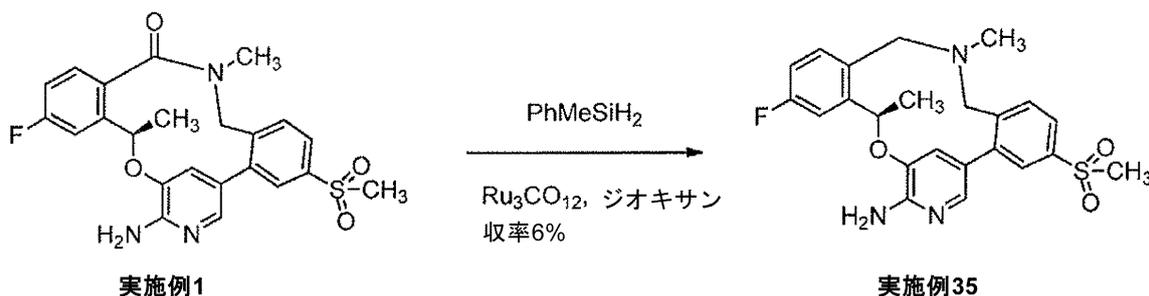
10

【0962】

(5R)-3-フルオロ-5,17-ジメチル-13-(メチルスルホニル)-5,16,17,18-テトラヒドロ-7,11-(メテノ)ジベンゾ[g,l][1,4,10]オキサジアザシクロテトラデシン-8-アミン(実施例35)の調製

【0963】

【化155】



20

乾燥ジオキサン(4mL)中の実施例1(18.2mg、0.04mmol)の攪拌溶液に、Ru₃CO₁₂(4.0mg、0.006mmol)、続いてPhMeSiH₂(200μL、1.6mmol)を添加した。反応物を90で終夜18時間攪拌した。18時間後、反応物を1mLに濃縮し、逆相分取クロマトグラフィーによって精製して、実施例35(1mg、収率6%)を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.51 (m, 1 H), 7.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.19 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1 H), 6.97 (dt, J = 8.3, 2.8 Hz, 1 H), 6.08 (br s, 2 H), 6.00 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 10.2 Hz, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.80 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LCMS m/z 442 [M+H]⁺.

30

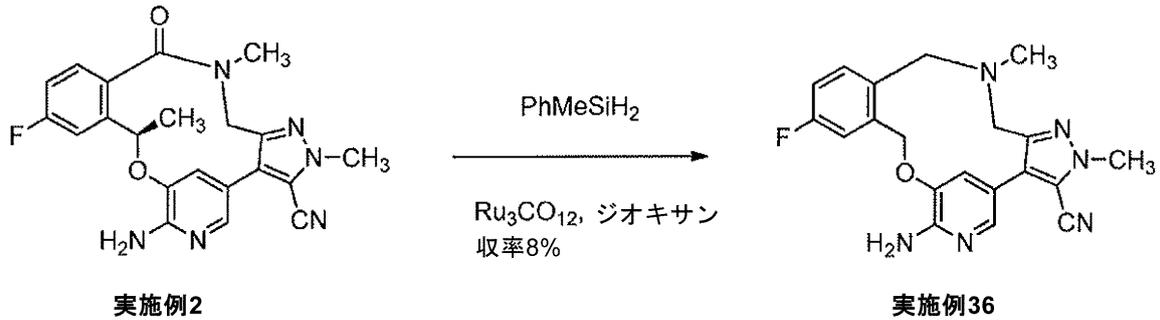
【0964】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-2,10,16-トリメチル-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-4,8-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例36)の調製

40

【0965】

【化 1 5 6】



10

実施例 2 について記述されている手順を用いて、化合物実施例 3 6 (3 m g 、 8 %) を調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.64 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.09 (br s, 2 H), 5.88 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 15.5 Hz, 2 H), 3.26 (d, J = 15.5 Hz, 2 H), 3.16 (d, J = 13.8 Hz, 2 H), 2.94 (d, J = 13.8 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz 3 H). LCMS m/z 393 [M+H]⁺.

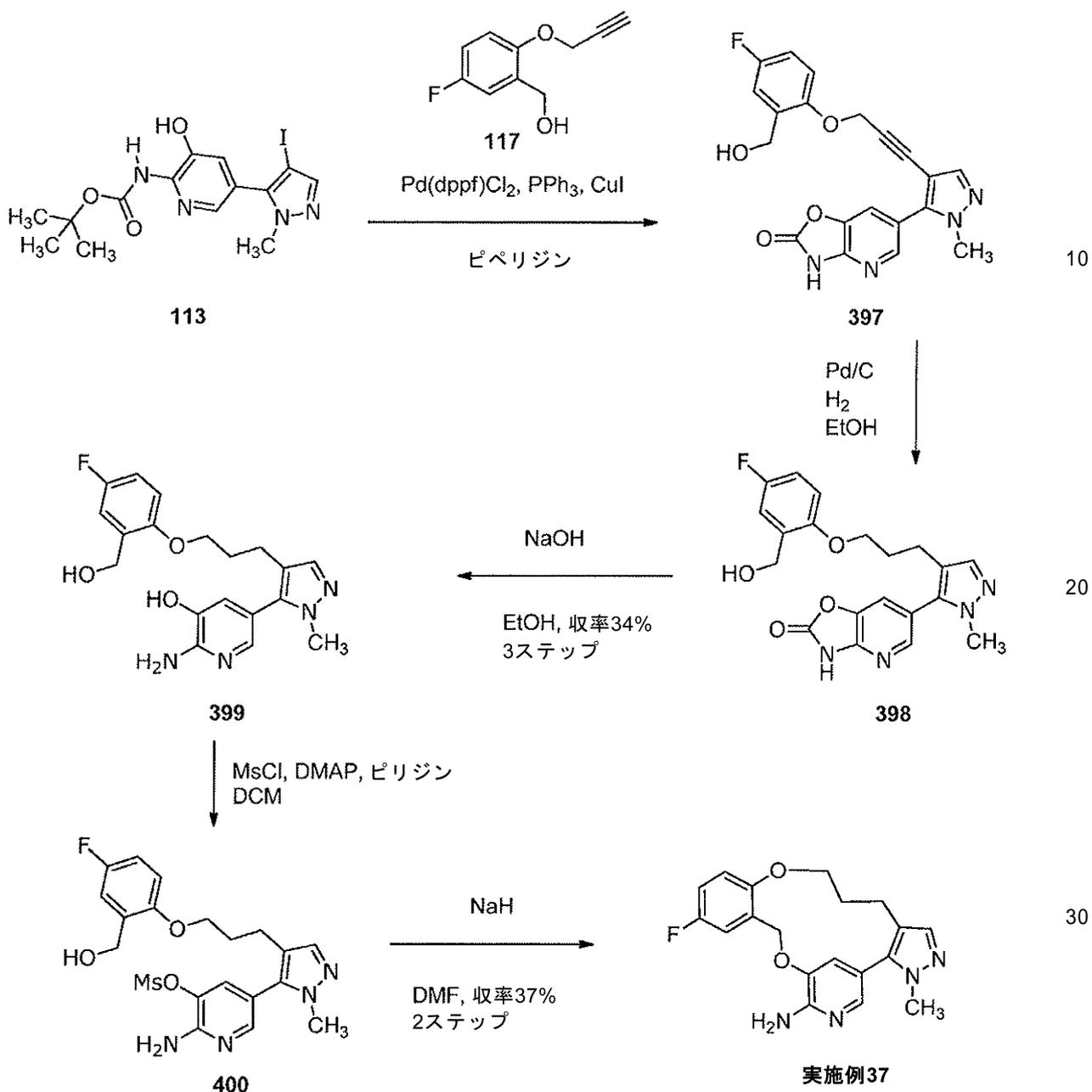
【 0 9 6 6】

1 2 - フルオロ - 3 - メチル - 3 , 1 6 , 1 7 , 1 8 - テトラヒドロ - 1 0 H - 8 , 4 - (メテノ)ピラゾロ[4 , 3 - e] [1 , 1 2 , 9] ベンゾジオキサザシクロペンタデシン - 7 - アミン (実施例 3 7) の合成

20

【 0 9 6 7】

【化 1 5 7】



ステップ 1 :

非希釈ピペリジン (4 . 3 mL) 中の化合物 1 7 4 (2 7 0 mg 、 0 . 6 5 mmol) 、化合物 1 1 7 (1 7 6 mg 、 0 . 9 7 4 mmol) 、ヨウ化第一銅 (6 mg 、 0 . 0 3 2 mmol) 、トリフェニルホスフィン (1 7 mg 、 0 . 0 6 5 mmol) および PdCl₂(PPh₃)₂ (2 3 mg 、 0 . 0 3 2 mmol) の混合物を、窒素を吹き込んで発泡させ、次いで 80 ° で加熱した。5 時間後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl (2 ×) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、濾過し、濃縮した。材料をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを DCM / MeOH (0 ~ 5 %) で溶出して、化合物 3 9 7 を得た。

【 0 9 6 8 】

ステップ 2 :

EtOH (5 0 mL) 中の化合物 3 9 7 (0 . 6 5 mmol) の溶液に、Pd(OH)₂ (5 0 mg) を添加した。混合物を、3 ~ 4 パールの水素において 5 0 ° で 1 8 時間加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過し、母液を濃縮して、化合物 3 9 8 を得た。

40

30

50

【0969】

ステップ3:

化合物398をEtOH(5mL)に溶解し、次いで15%NaOH(5mL)を添加し、溶液を85℃で終夜加熱した。反応物を1N HClで中和し、EtOAc(3×)で抽出した。EtOAc(2×)で抽出した水層に、飽和NaHCO₃を添加した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをDCM/MeOH(0~10%)で溶出して、化合物399(3ステップにわたって82mg、収率34%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1.85 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.42 - 2.49 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.43 (br s, 2 H), 5.11 (br. s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1 H), 6.89 - 7.00 (m, 1 H), 7.12 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 9.72 (br s, 1 H). LCMS m/z 373 [M+H]⁺.

10

【0970】

ステップ4:

DCM(1.4mL)中の化合物399(80mg、0.22mmol)、DMAP(1.3mg、0.011mmol)およびピリジン(200μL、2.5mmol)の冷却(0℃)溶液に、DCM(0.5mL)中のMsCl(17μL、0.22mmol)の溶液を添加した。1時間後、反応物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl(2×)およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、化合物400(96mg)を得た。

20

【0971】

ステップ5:

DMF(4.1mL)中の化合物400(96mg、0.21mmol)の溶液に、NaH(鉱油上60%分散、9.1mg、0.23mmol)を添加した。反応混合物を50℃で30分間加熱し、次いでEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをDCM/MeOH(0~10%)で溶出して、実施例37(2ステップにわたって27mg、収率37%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 2.04 - 2.20 (m, 2 H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.97 - 4.14 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 5.68 (br s, 2 H), 6.99 - 7.16 (m, 2 H), 7.25 - 7.36 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1 H). LCMS 355 [M+H]⁺.

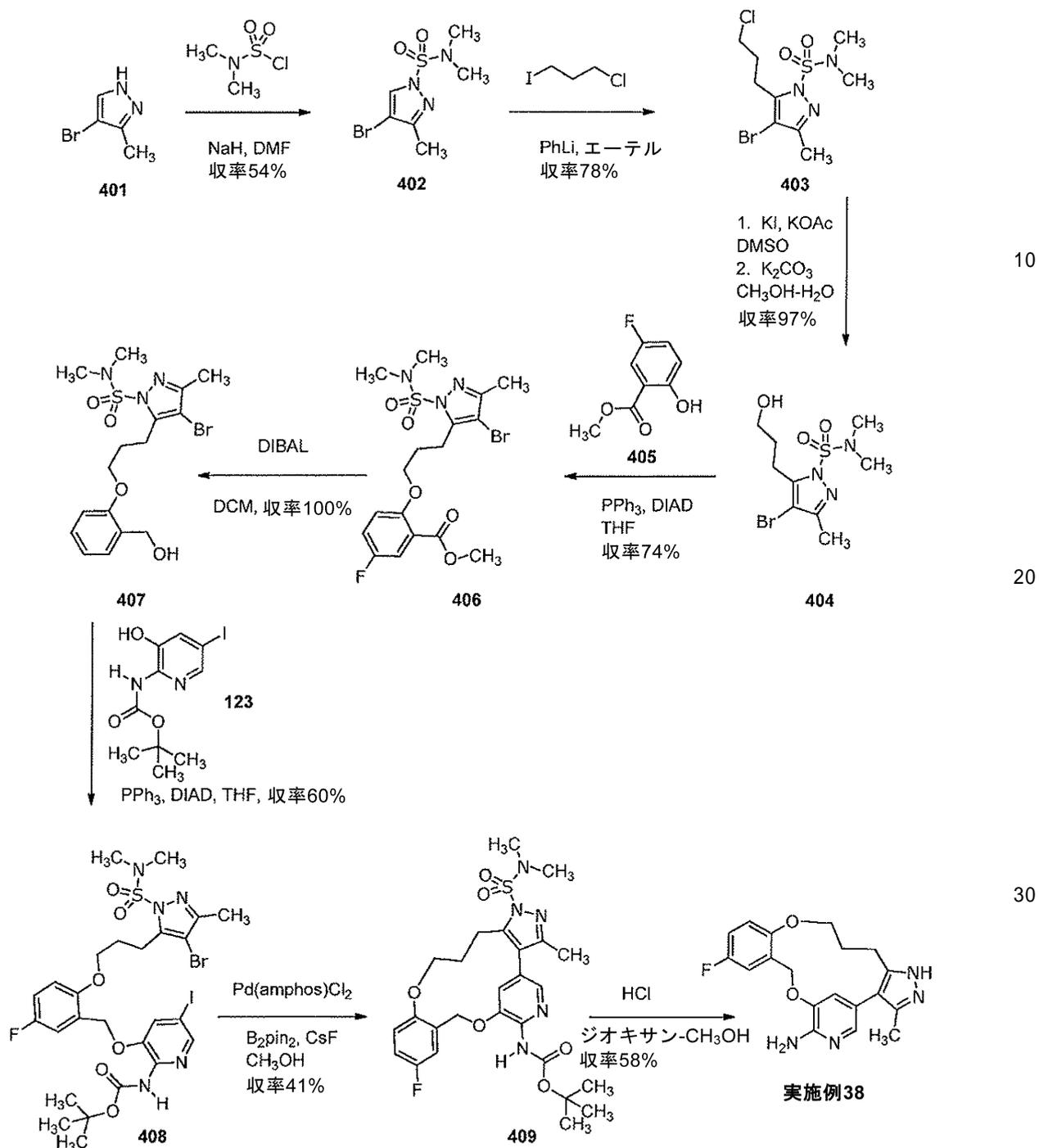
30

【0972】

12-フルオロ-3-メチル-1,16,17,18-テトラヒドロ-10H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[3,4-e][1,12,9]ベンゾジオキサザシクロペンタデシン-7-アミン(実施例38)の調製

【0973】

【化 1 5 8】



ステップ 1 :

DMF (40 mL) 中の化合物 401 (2.50 g、15.5 mmol) の冷却 (0) 溶液に、NaH (鉱油上 60% 分散、745 mg、18.6 mmol) を添加した。30 分後、DMF (5 mL) 中の N,N-ジメチルスルファモイルクロリド (1.67 mL、15.5 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温に徐々に加温し、5 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で希釈した。有機層を水、ブラインで順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン/EtOAc (0~30%) で溶出して、化合物 402 を白色ロウ状固体 (2.3 g、収率 54%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.47 (s, 1 H), 2.85 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H).

10

20

30

40

50

【0974】

ステップ2:

Et₂O (25.5 mL)中の化合物402 (2.3 g、8.4 mmol)の冷却(-78)溶液に、フェニルリチウム(ジブチルエーテル中1.8 M、5.2 mL、9.3 mmol)を、内部温度を-65 未満に保ちながら滴下添加した。白色沈殿物が形成され、混合物は濃厚になった。混合物を0 に加温し、30分間攪拌し、冷却して-78 まで戻し、THF (5.0 mL)中の1-クロロ-3-ヨードプロパン(2.7 mL、25.3 mmol)の溶液を添加した。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。溶液をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Clおよびブラインで順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これをヘプタン/EtOAc (0~20%)で溶出して、化合物403を透明ガム状物(2.3 g、収率78%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.03 - 2.97 (m, 2 H), 2.95 (s, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 2.07 - 1.93 (m, 2 H).

10

【0975】

ステップ3:

DMSO (13.2 mL)中の化合物403 (1.82 g、5.28 mmol)、ヨウ化カリウム(544 mg、3.27 mmol)および酢酸カリウム(1.04 g、10.6 mmol)の混合物を、80 で終夜加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水(2x)およびブラインで洗浄し、次いで濃縮して、ガム状物を得た。残留物をメタノール(26 mL)、次いで水(870 μL)に溶解し、K₂CO₃ (737 mg、5.33 mmol)を添加した。30分後、反応物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、化合物404をかすかな黄色を帯びた橙色ガム状物(1.67 g、収率97%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.57 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.47 - 3.37 (m, 2 H), 2.94 (s, 6 H), 2.89 - 2.82 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.77 - 1.58 (m, 2 H).

20

【0976】

ステップ4:

THF (16.9 mL)中の化合物404 (1.1 g、3.37 mmol)、化合物405 (602 mg、3.54 mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.11 g、4.22 mmol)の溶液に、DIAD (859 μL、4.22 mmol)を、1.5時間かけて非常にゆっくり滴下添加した。室温で終夜攪拌した後、反応物を濃縮し、ヘプタン/EtOAc (0~30%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物406を透明ガム状物(1.2 g、収率74%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.95 (s, 6 H), 3.04 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.04 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.15 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1 H).

30

【0977】

ステップ5:

DCM (12.5 mL)中の化合物406 (1.2 g、2.51 mmol)の冷却(-78)溶液に、DiBAL (ヘキサン中1 M、6.27 mL、6.27 mmol)を滴下添加した。添加が完了したら、反応物を-78 のメタノールでクエンチした。氷浴を除去し、飽和酒石酸ナトリウムカリウム(5 mL)を添加し、フラスコをEtOAcで満たした。透明溶液が形成されたら、二相混合物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、化合物407を透明ガム状物(1.2 g、収率100%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) .95 - 2.05 (m, 2 H), 2.14 - 2.23 (m, 3 H), 2.87 - 2.99 (m, 6 H), 2.98 - 3.09 (m, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 2 H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 5.15 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.83 - 6.92 (m, 1 H), 6.92 - 7.03 (m, 1 H), 7.14 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, 1 H).

40

50

【0978】

ステップ6:

THF (9.8 mL) 中の化合物407 (660 mg、1.47)、化合物123 (493 mg、1.47 mmol) およびトリフェニルホスフィン (481 mg、1.83 mmol) の溶液に、DIADを1時間かけて滴下添加した。室温で1時間攪拌した後、溶液を濃縮し、ヘプタン/EtOAc (0~40%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物408 (660 mg、収率60%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9 H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.96 (s, 6 H), 3.02 - 3.12 (m, 2 H), 4.07 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 7.13 (td, J = 8.7, 3.3 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H).

10

【0979】

ステップ7:

MeOH (37 mL) 中の化合物408 (569 mg、0.740 mmol)、ジボロンピナコールエステル (752 mg、2.96 mmol) および1 Nフッ化セシウム (3.7 mL) の温かい (60) 溶液を、窒素を吹き込んで発泡させた。トルエン (0.5 mL) 中のビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)-ジクロロパラジウム(II) (79 mg、0.11 mmol) の溶液を添加した。混合物を60 で30分間加熱し、次いでEtOAcで希釈し、ブライン(2x) で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、DCM/MeOH (0~6%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望生成物を含有する画分を濃縮し、結果として生じた固体を25% EtOAc/ヘプタン中でスラリー化した。固体を真空濾過によって収集して、化合物409をクリーム色固体(170 mg、収率41%)として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.46 (s, 9 H), 2.31 (s, 5 H), 2.91 - 3.06 (m, 8 H), 4.19 (br s, 2 H), 5.29 (br s, 2 H), 7.04 - 7.23 (m, 2 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H).

20

【0980】

ステップ8:

ジオキサン (3.0 mL) 中の化合物409 (170 mg、0.303 mmol) の溶液に、HCl (ジオキサン中4 N、1.52 mL、6.06 mmol) を添加した。メタノール (0.5 mL) を添加し、溶液を40 で加熱した。4時間後、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をDCM中でスラリー化し、固体を真空濾過によって収集して、実施例38を白色固体(62 mg、収率58%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.19 (s, 5 H), 2.71 - 2.98 (m, 2 H), 4.04 (br s, 2 H), 5.18 (br s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 6.99 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.35 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 12.32 (br s, 1 H). LCMS m/z 355 [M+H]⁺.

30

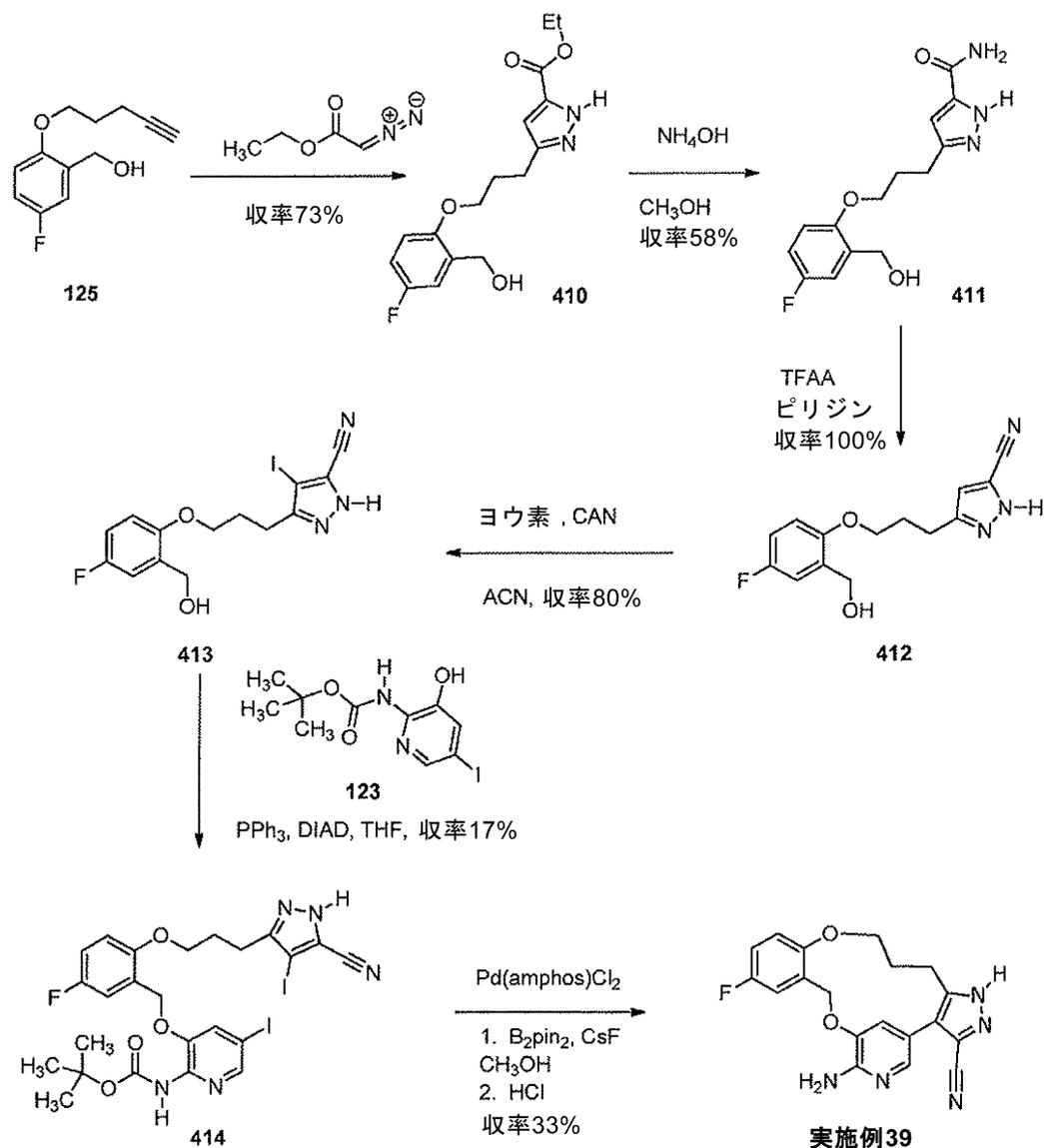
【0981】

7-アミノ-12-フルオロ-2,16,17,18-テトラヒドロ-10H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[3,4-e][1,12,9]ベンゾジオキサザシクロペンタデシン-3-カルボニトリル(実施例39)の調製

40

【0982】

【化159】



10

20

30

ステップ1：

ジアゾ酢酸エチル (2.44 mL、23.5 mmol) および化合物125 (4.45 g、21.4 mmol) を、密閉管中100 で2日間加熱した。粗生成物を、ヘプタン/EtOAc (0~75%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物410をピラゾール主位置異性体 (5.0 g、位置異性体の4:1混合物、収率73%) として得た。

【0983】

ステップ2：

密閉管中で、MeOH (31 mL) 中の化合物410 (5.0 g、16 mmol) の溶液を、60 で1時間加熱した。水酸化アンモニウムを添加し、溶液を60 で終夜加熱した。反応混合物を0 に冷却し、固体を真空濾過によって収集して、化合物411の単一の位置異性体 (2.7 g、収率58%) を得た。

【0984】

ステップ3：

ピリジン (26 mL) 中の化合物411 (1.50 g、5.11 mmol) の冷却 (0) 混合物に、TFAA (2.87 mL、20.5 mmol) を滴下添加した。0 で1時間後、溶液をEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 (2x)、ブライン、1N HCl (2x)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残留物

40

50

を20% MeOH / DCMに溶解し、SCXカートリッジに通過させ、母液を濃縮して、化合物412 (1.4 g、収率100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.71 (br s, 1 H), 7.14 (dd, J = 3.1, 9.4 Hz, 1 H), 7.03 - 6.94 (m, 1 H), 6.94 - 6.88 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.12 - 1.96 (m, 2 H).

【0985】

ステップ4:

ACN (45 mL) 中の化合物412 (1.4 g、5.1 mmol) および硝酸セリウムアンモニウム (1.95 g、3.56 mmol) の溶液に、ACN (5 mL) 中のヨウ素 (904 mg、3.56 mmol) の溶液を添加した。反応物を60 で加熱し、2時間間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和Na₂S₂O₃ (2x) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ヘプタン / EtOAc (0 ~ 50%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、20%のアルデヒドを含有する化合物413 (1.2 g、純度80%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.15 (dd, J = 3.1, 9.4 Hz, 1 H), 7.02 - 6.94 (m, 1 H), 6.91 - 6.87 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.94 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.08 - 1.99 (m, 2 H).

10

【0986】

ステップ5:

THF (6.7 mL) 中の化合物413 (500 mg、純度80%、1.0 mmol)、化合物123 (340 mg、1.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (327 mg、1.25 mmol) の溶液に、DIAD (254 μL、1.25 mmol) を1時間かけて滴下添加した。LCMSにより反応が完了したと認められたら、溶液を濃縮し、ヘプタン / EtOAc (0 ~ 50%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望生成物を含有する画分を濃縮し、固体をEt₂Oで粉砕して、化合物414 (125 mg、収率17%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.02 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 7.02 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1 H), 7.13 (td, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 14.14 (br s, 1 H).

20

30

【0987】

ステップ6:

密閉バイアル中で、MeOH (8.4 mL) および水 (0.80 mL) 中の化合物414 (120 mg、0.17 mmol)、ジボロンピナコールエステル (212 mg、0.84 mmol) およびフッ化セシウム (127 mg、0.835 mmol) の混合物を、窒素を吹き込んで発泡させた。トルエン (0.5 mL) 中のビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (18 mg、0.025 mmol) の溶液を添加した。混合物を60 で1時間加熱し、次いでEtOAcで希釈し、ブライン (2x) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をDCM (1 mL) に溶解し、HClを添加した (ジオキサン中4 N、1 mL、4.2 mmol)。室温で終夜攪拌した後、反応物を濃縮し、DCM / 7 N NH₃ MeOH (0 ~ 6%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望生成物を含有する画分を濃縮し、結果として生じた固体をEt₂Oで粉砕して、実施例39 (20 mg、収率33%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.23 (br s, 2 H), 3.03 (br s, 2 H), 3.55 - 4.55 (m, 2 H), 5.21 (br s, 2 H), 5.90 (s, 2 H), 7.04 - 7.16 (m, 2 H), 7.30 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 13.88 (br s, 1 H). LCMS m/z 366 [M+H]⁺.

40

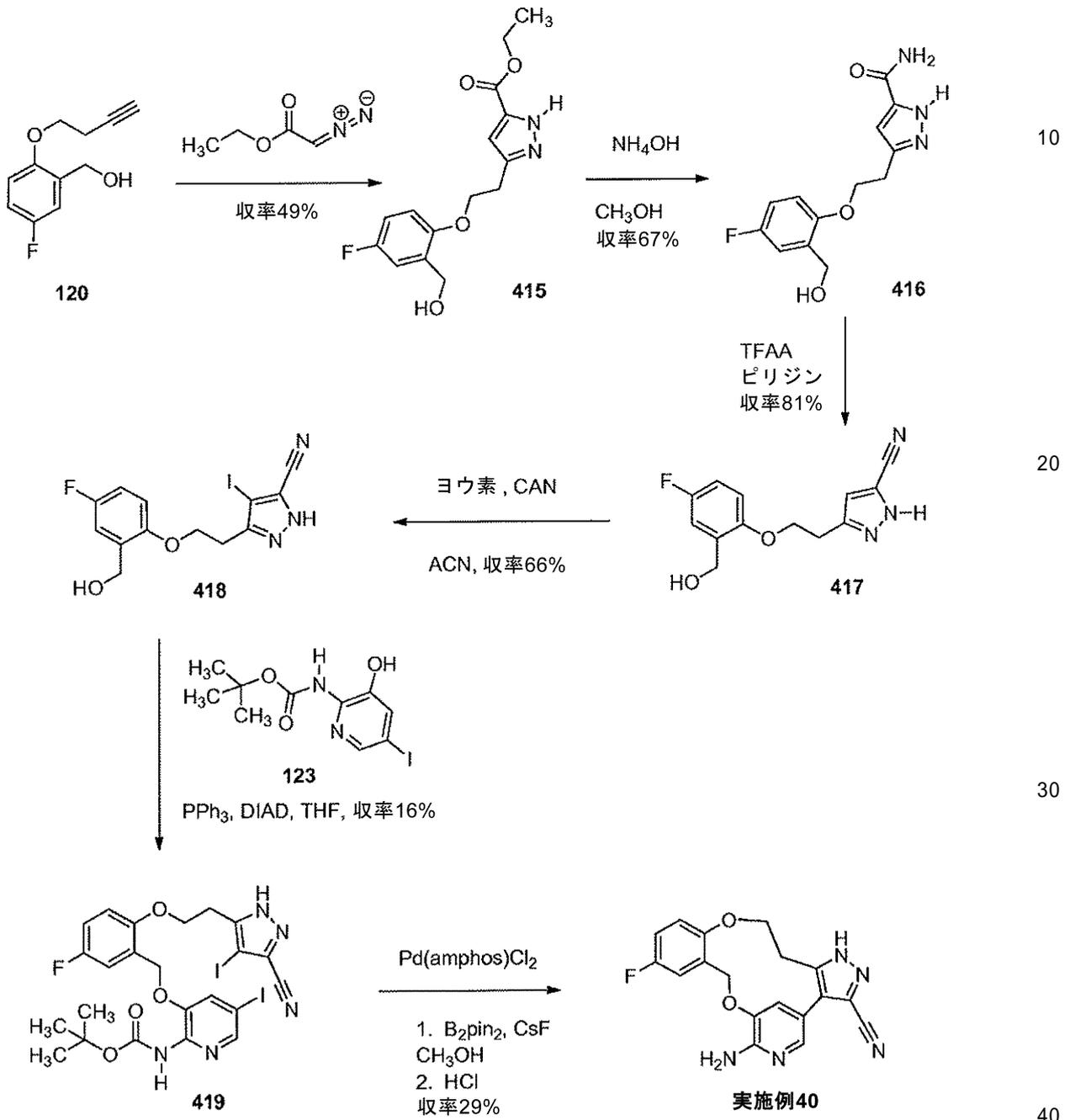
【0988】

50

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 16 , 17 - ジヒドロ - 1 H , 10 H - 8 , 4 - (メテノ)
)ピラゾロ - [3 , 4 - d] [1 , 11 , 8] ベンゾジオキサザシクロテトラデシン - 3
 - カルボニトリル (実施例 40) の調製

【 0989 】

【 化 160 】



ステップ 1 :

実施例 39 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 415 (1.6 g、収率 49%) を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 3.07 (br. s, 2 H), 4.13 - 4.22 (m, 2 H), 4.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.95 - 5.34 (m, 1 H), 6.63 (br. s, 1 H), 6.89 - 7.06 (m, 2 H), 7.13 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1 H), 13.29 (br s, 1 H).

【 0990 】

ステップ 2 :

実施例 39 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 416 (930 mg、

10

20

30

40

50

収率 67%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.97 (br s, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.18 - 7.05 (m, 2 H), 7.02 - 6.90 (m, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 5.19 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.06 (t, J = 5.9 Hz, 2 H).

【0991】

ステップ 3 :

実施例 39 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 417 (700 mg、収率 81%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.10 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.19 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.91 - 7.05 (m, 2 H), 7.13 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1 H), 13.77 (br s, 1 H).

10

【0992】

ステップ 4 :

実施例 39 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 418 (630 mg、収率 66%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.10 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 6.91 - 7.05 (m, 2 H), 7.13 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1 H).

【0993】

ステップ 5 :

実施例 39 についてのステップ 5 に記載の手順を用いて、化合物 419 (180 mg、収率 16%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.41 (s, 9 H) 3.16 (t, J = 6.2 Hz, 2 H) 4.25 (t, J = 6.3 Hz, 2 H) 5.00 (s, 2 H) 6.96 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1 H) 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 14.23 (br s, 1 H).

20

【0994】

ステップ 6 :

実施例 39 についてのステップ 6 に記載の手順を用いて、実施例 40 (25 mg、収率 29%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 4.51 (br s, 2 H), 5.19 (br s, 2 H), 5.54 (br s, 2 H), 7.02 - 7.19 (m, 2 H), 7.37 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 13.46 (s, 1 H). LCMS ES m/z 352 [M+H]⁺.

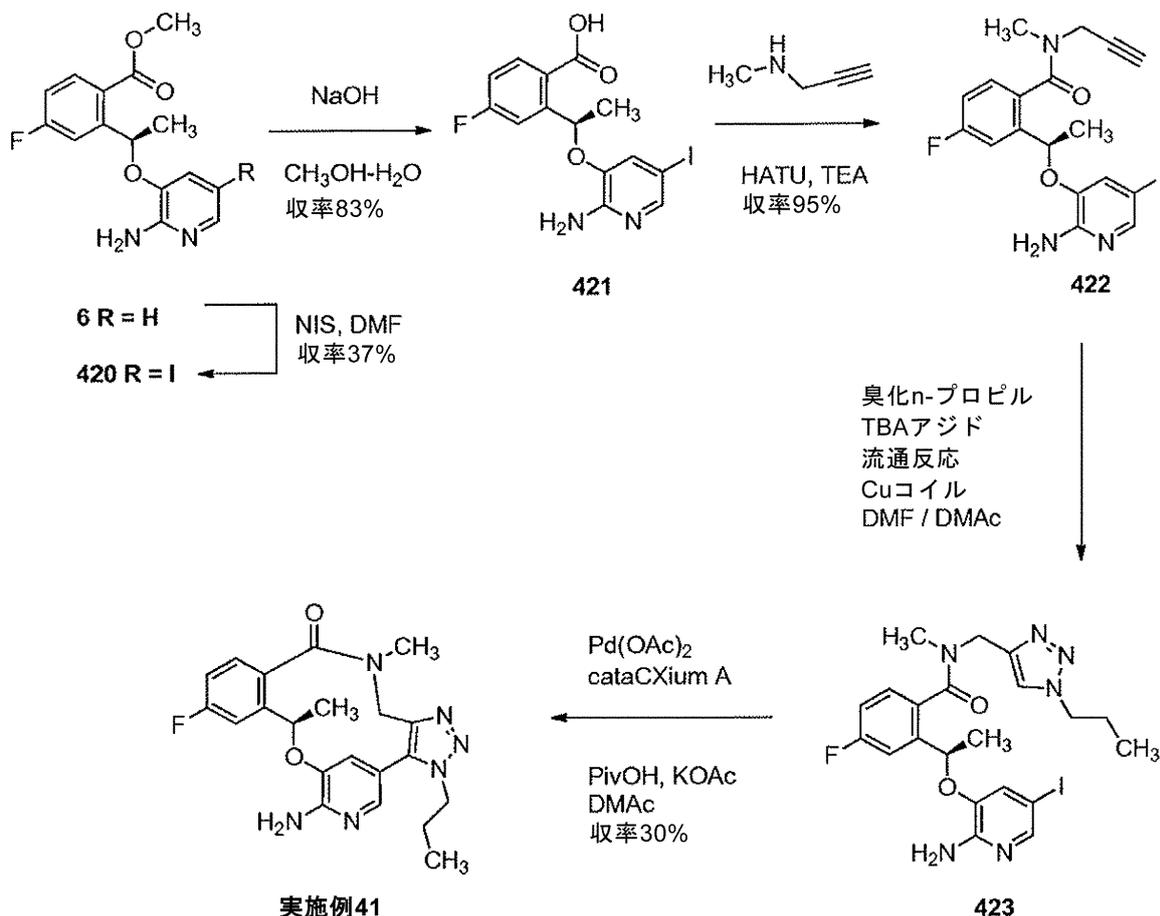
30

【0995】

(10R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 3 - プロピル - 16 , 17 - ジヒドロ - 3 H - 8 , 4 - (メテノ) [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - h] [2 , 5 , 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 41) の調製

【0996】

【化161】



10

20

ステップ1:

化合物6 (7.6 g、26.2 mmol) をDMF (76 mL) に溶解して、褐色溶液を得、これを窒素雰囲気下で -5℃ に冷却した。N-ヨードコハク酸イミド (5.9 g、26.2 mmol) を少しずつ (7回に分けて) 添加したが、顕著な発熱は検出されなかった。室温に加温した後、TLC (50% EtOAc / ヘプタン) は、化合物6が存在することを示した。反応混合物を0℃ に再冷却し、さらなるNIS (5.6 g、24.9 mmol) を2.5時間かけて添加した。反応物を、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (30 mL) でクエンチした。褐色混合物を蒸発させて残留物 (約60 mL) を得、これをEtOAc (200 mL) と10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (200 mL) とに分配した。分離した後、有機物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄した。水層を、EtOAc (50 mL) で逆抽出した。合わせたEtOAc層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、褐色油状残留物 (約7 g) を得た。粗生成物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (溶出液: 20から40% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物420を褐色固体 (4.0 g、収率37%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.88 (1 H, m), 7.57 (2 H, m), 7.21 (1 H, t), 6.91 (1 H, s), 6.13 (1 H, m), 6.10 (2 H, s), 3.85 (3 H, s), 1.51 (3 H, d). LCMS ES m/z 417 [M+H]⁺.

30

40

【0997】

ステップ2:

MeOH中の化合物420 (400 mg、0.961 mmol) の溶液に、2 M NaOH (1.0 mL、2.0 mmol) を添加した。混合物を室温で撹拌した。6時間後、LCMSによれば、反応は約20%しか完了していなかった。追加の4 M NaOH (1.0 mL、4.0 mmol) を添加した。混合物を室温で撹拌した。11時間後、反応は完了した。約70%の溶媒を減圧下で除去し、残留物を2 N HClでpH = 約7に調整

50

した。沈殿物を濾過によって収集し、MeOH/水ですすいで、化合物421を固体(321 mg、収率83%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.56 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 6.19 (br s, 2 H), 6.33 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1 H), 13.42 (br s, 1 H). LCMS APCI m/z 403 [M+H]⁺.

【0998】

ステップ2:

DMF (3 mL) 中の化合物421 (300 mg、0.746 mmol)、N-メチルプロパルギルアミン (57 mg、0.82 mmol)、DIEA (289 mg、2.24 mmol) の溶液に、HATU (340 mg、0.895) を添加した。得られた混合物を室温で攪拌した。1.5時間後、反応は約15%しか完了していなかった。反応混合物を55℃まで加熱した。1時間後、反応は完了した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をEtOAcで希釈し、水、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、これを3%から50% EtOAc/ヘプタンで溶出して、化合物422を薄褐色ガム状物(323 mg、収率95%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.54 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 3.07 (s, 1 H), 4.33 - 4.40 (m, 2 H), 5.35 - 5.50 (m, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1 H). LCMS APCI m/z 454 [M+H]⁺.

【0999】

ステップ3:

DMAc (200 μL) 中の1-ブロモプロパン (0.4 mmol) の攪拌溶液に、テトラブチルアンモニウムアジド (0.4 mmol) をDMF中溶液 (400 μL) として滴下 (200 μL/分) 添加した。次いで、この溶液に、化合物422 (91 mg、0.2 mmol) をDMAc中溶液 (200 μL) として滴下 (200 μL/分) 添加した。30秒後、反応セグメント (800 μL) を流通反応装置に注入し、150℃で3分間銅管のコイルに通過させた。次いで、反応セグメントを冷却し、UV (280 nm) トリガ式画分収集器によって収集した。このセグメントのLCMS分析は、化合物423について所望の質量イオンの存在を示した。LCMS m/z 539 [M+H]⁺. 溶媒を50%のN₂ パージ下で除去し、その後のステップで粗製物を使用した。

【1000】

ステップ4:

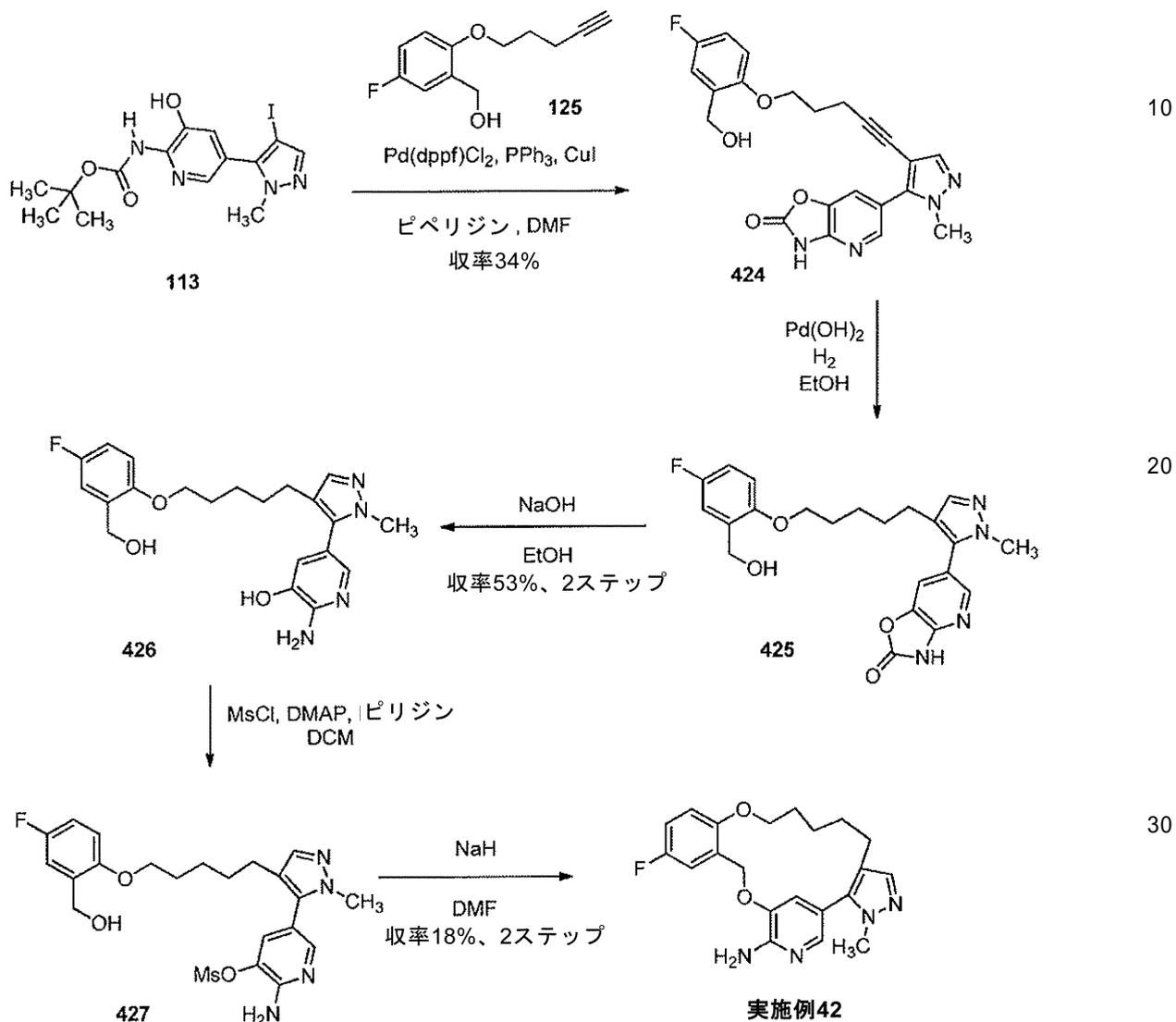
化合物423 (108 mg、0.2 mmol) に、乾燥脱気DMAc (3 mL)、Pd(OAc)₂ (0.0021 mmol)、cataCXium (登録商標) A (0.0042 mmol)、ピバル酸 (0.0067 mmol) およびKOAc (0.167 mmol) を、制御されたグローブボックス条件 (<50 ppm O₂、<50 ppm H₂O) 下で添加した。反応混合物を110℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水およびEtOAcで希釈した。有機層を収集し、飽和NaHCO₃および水で洗浄した。有機層を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、これを30~90% EtOAc-ヘプタンで溶出して、不純生成物を得た。試料を逆相クロマトグラフィーによって再精製して、実施例41を白色固体 (16 mg、収率30%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.55 - 7.72 (m, 2 H), 7.44 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.16 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.33 (s, 2 H), 5.65 (q, J = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.29 - 4.43 (m, 2 H), 4.15 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.67 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 412 [M+H]⁺.

【1001】

12-フルオロ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-14H-16,20-(メテノ)ピラゾロ[4,3-g][1,14,11]ベンゾジオキサザシクロヘプタデン-17-アミン(実施例42)の調製

【1002】

【化162】



ステップ1:

DMF (4.81 mL) およびピペリジン (4.81 mL) の混合物中の化合物 113 (300 mg、0.72 mmol)、化合物 125 (300 mg、1.4 mmol)、ヨウ化第一銅 (6.9 mg、0.036 mmol)、トリフェニルホスフィン (9.4 mg、0.036 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50.5 mg、0.072 mmol) の混合物を、窒素を吹き込んで発泡させ、次いで油浴中で 90 に加熱した。4 時間後、反応物を冷却させ、酢酸エチルで希釈した。溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液 (3x)、ブラインで洗浄し、有機物を MgSO_4 で乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (50 ~ 100% EA / ヘプタン) に供して、化合物 424 (102 mg、34%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 12.69 (br. s., 1 H), 8.22 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=9.35, 3.28$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 6.82, (dd, $J=8.84, 4.55$ Hz, 1 H), 5.12 (br. s., 1 H), 4.45 (br. s., 2 H), 3.96 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.88 (五重線,

10

20

30

40

50

J= 6.51 Hz, 2 H). LCMS m/z 423 [M+H]⁺.

【1003】

ステップ2:

化合物424 (100 mg, 0.237 mmol) をエタノール (0.5 mL) に溶解し、水酸化パラジウム 25 mg、炭素上 20%) を添加した。混合物を窒素でフラッシュし、続いて3~4バールの水素下で加圧した。反応物を攪拌し、60 に12時間加熱した。反応容器を冷却させると、LCMSは、主生成物が少量のカルバミン酸エチルを伴う所望生成物であることを示した。反応物をセライトカートリッジに通して濾過して、触媒を除去し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物 (化合物425) に、2N NaOH水溶液 (2 mL) およびメタノール (0.8 mL) を添加した。反応物を90 に4時間加熱し、冷却させ、さらに48時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄した。水性物を、4N HClを用いてpH6に調整し、EtOAcでさらに抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH / DCM) によって精製して、化合物426 (5 mg, 53%) を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.72 (br. s., 1 H), 7.40 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.12 (dd, J = 9.57, 3.27 Hz, 1 H), 6.93 - 7.02 (m, 1 H), 6.83 - 6.92 (m, 1 H), 6.79 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.88 (t, J = 6.42 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.31 (t, J = 7.55 Hz, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 2 H), 1.41 - 1.56 (m, 2 H), 1.27 - 1.41 (m, 2 H). LCMS m/z 401 [M+H]⁺.

10

20

【1004】

ステップ3:

DCM (500 μL) 中の化合物426の冷却0 溶液に、TEA (20.9 μL, 0.15 mmol) および触媒量のDMAP (0.6 mg)、続いてDCM (250 μL) 中のMsCl (9.7 μL, 0.125 mmol) の溶液を添加した。反応物をゆっくり室温に加温させ、1時間後、LCMSは、所望生成物が、形成された主要成分であることを示した。反応物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。高真空下で終夜乾燥させた後、化合物427 (53 mg, 89%) を軽い泡状固体として単離し、これを精製することなく環化ステップにおいて使用した。LCMS m/z 479 [M+H]⁺.

30

【1005】

ステップ4:

DMF (2.08 mL) 中の化合物427 (50 mg, 0.1 mmol) の溶液に、NaH (5.6 mg, 0.15 mmol, 60%分散) を添加した。反応物を50 に3時間加熱した。NaHの一部 (5 mg) をさらに添加し、反応物をさらに1時間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液 / 水混合物、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH / DCM) によって精製して、実施例42 (6 mg, 20%) を黄クリーム色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.55 (s, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 5.77 (br. s., 2 H), 5.26 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 5.41 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.30 (t, J = 6.29 Hz, 2 H), 1.68 (m, J = 5.29 Hz, 2 H) 1.41 - 1.58 (m, 4 H). LCMS APCI m/z 383 [M+H]⁺.

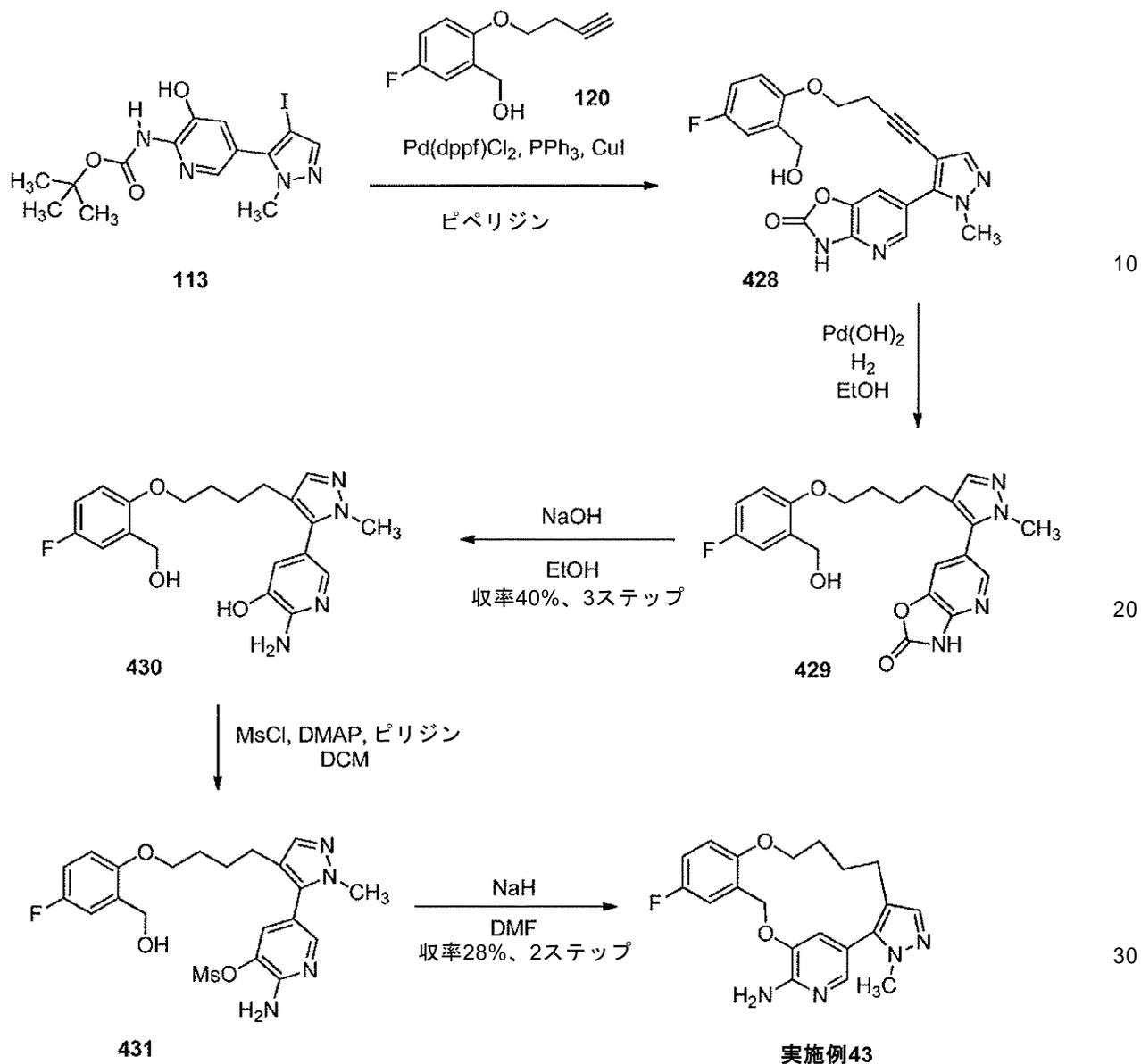
40

【1006】

12 - フルオロ - 3 - メチル - 16, 17, 18, 19 - テトラヒドロ - 3H, 10H - 8, 4 - (メテノ) - ピラゾロ [4, 3 - f] [1, 13, 10] ベンゾジオキサザシクロヘキサデシン - 7 - アミン (実施例43) の調製

【1007】

【化 1 6 3】



ステップ 1 :

ピペリジン (6 . 4 m L) 中の化合物 1 1 3 (4 0 0 m g 、 0 . 9 6 m m o l) 、 化合物 1 2 0 (2 3 3 m g 、 1 . 2 m m o l) 、 ヨウ化第一銅 (9 . 1 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l) 、 トリフェニルホスフィン (2 5 . 2 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l) および P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (3 3 . 7 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l) の混合物を、窒素を吹き込んで発泡させ、次いで油浴中で 9 0 に加熱した。4 時間後、反応物を冷却させ、E t O A c で希釈した。溶液を飽和 N H ₄ C l 水溶液 (3 ×) 、ブラインで洗浄し、有機物を M g S O ₄ で乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (0 ~ 1 0 % M e O H / D C M) に供して、化合物 4 2 8 を過剰のピペリジンで汚染されたガム状固体として得た。この材料をさらに精製することなく下記のステップにおいて使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9.22 (s , 1 H) , 8.06 (d , J = 2.01 Hz , 1 H) , 7.64 (s , 1 H) 7.45 (d , J = 1.76 Hz , 1 H) , 7.13 (dd , J = 9.32 , 2.77 Hz , 1 H) , 6.92 - 7.01 (m , 2 H) , 5.13 (br. s. , 1 H) , 4.48 (d , J = 2.27 Hz , 2 H) , 4.06 (t , J = 6.67 Hz , 2 H) , 3.82 (s , 3 H) , 2.78 (t , J = 6 . 55 Hz , 2 H) . LCMS m/z 409 [M+H]⁺.

【 1 0 0 8 】

ステップ 2 :

化合物 428 (400 mg、0.979 mmol) をエタノール (9.8 mL) に溶解し、水酸化パラジウム (40 mg、炭素上 20%) を添加した。混合物を窒素でフラッシュし、続いて 3 ~ 4 バールの水素下で加圧した。反応物を攪拌し、50 に 18 時間加熱した。反応容器を冷却させると、LCMS は、主生成物が少量のカルバミン酸エチルを伴う所望生成物であることを示した。反応物をセライトカートリッジに通して濾過して、触媒を除去し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、エタノール (10 mL) に溶解し、15% NaOH 水溶液 (7.83 mL) を添加した。反応物を 85 に 12 時間加熱し、冷却させた。混合物を 1N HCl 水溶液で中和し、EtOAc で抽出した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10% MeOH / DCM) によって精製して、化合物 430 (151 mg、40%) を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.72 (br. s., 1 H), 7.41 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.12 (dd, J = 9.44, 3.15 Hz, 1 H), 6.91 - 7.02 (m, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.81, 4.53 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.87 (t, J = 6.04 Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 2.35 (t, J = 7.30 Hz, 2 H), 1.47 - 1.74 (m, 4 H). LCMS m/z 387 [M+H]⁺.

【1009】

ステップ 3 :

DCM (2 mL) 中の化合物 430 (150 mg、0.388 mmol) の冷却 0 溶液に、TEA (65 μL、0.47 mmol) および触媒量の DMA P (2 ~ 3 mg)、続いて DCM (0.5 mL) 中の MsCl (30 μL、0.39 mmol) の溶液を添加した。反応物をゆっくり室温に加温させた。2 時間後、ピリジン (2 mL) および MsCl (15 μL、0.2 mmol) を反応物に添加し、これをさらに 1 時間攪拌させた。反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。高真空下で終夜乾燥させた後、化合物 431 (156 mg、86%) を橙色ガム状物として単離し、これを精製することなく環化ステップにおいて使用した。

【1010】

ステップ 4 :

DMF (2.08 mL) 中の化合物 431 (156 mg、0.34 mmol) の溶液に、NaH (13.4 mg、0.34 mmol、60% 分散) を添加した。反応物を 50 に 2 時間加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 / 水混合物、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 8% MeOH / DCM) によって精製して、実施例 43 (40 mg、32%) を黄クリーム色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80 , DMSO-d₆) 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 5.77 (br. s., 2 H), 5.28 (s, 2 H), 4.02 (t, J = 5.54 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.18 - 2.34 (m, 2 H), 1.71 - 1.89 (m, 4 H). LCMS APCI m/z 369 [M+H]⁺.

【1011】

7 - アミノ - 1,2 - フルオロ - N, N, 3 - トリメチル - 1,7, 18 - ジヒドロ - 10 H - 8, 4 - (メテノ) - ピラゾロ [3, 4 - e] [1, 12, 9] ベンゾジオキサザシクロペンタデシン - 1 (16 H) - スルホンアミド (実施例 44) の調製

【1012】

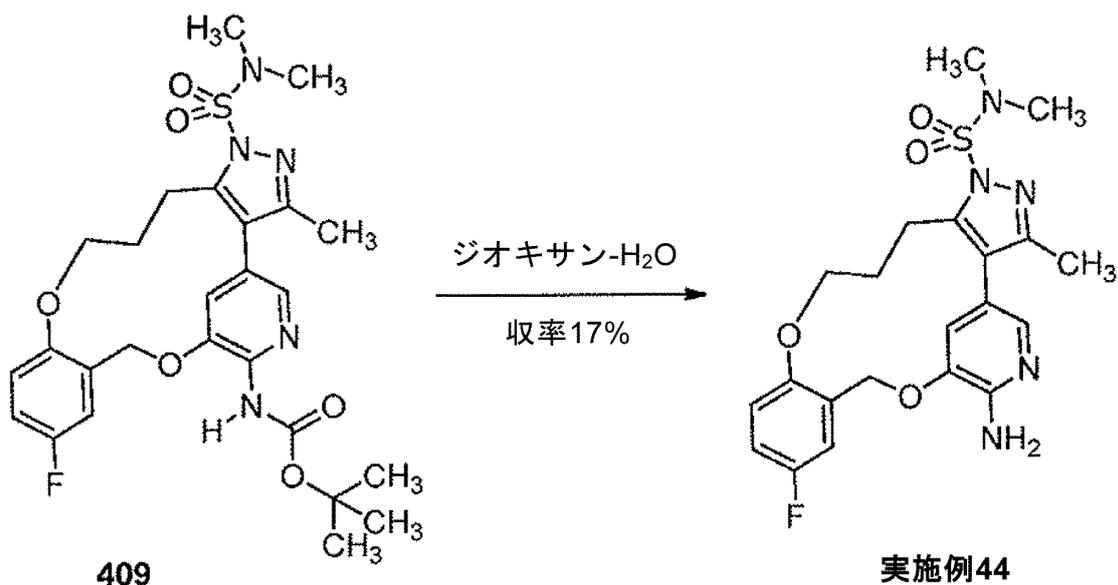
10

20

30

40

【化 1 6 4】



10

化合物409(30mg、0.053mmol)を、ジオキサン/水(500 μ L/50 μ L)に溶解し、100 $^{\circ}$ Cに14時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~60%EtOAc/DCM)、続いて逆相HPLCによって精製して、実施例44(13mmol、17%-DMSO溶液のELSD分析によって決定)を得、これを直接スクリーニングに供した。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) 7.51(d, J=1.65 Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.78, 2.74 Hz, 1H), 7.33(d, J=1.65 Hz, 1H), 7.07-7.17(m, 2H), 5.85(s, 2H), 5.22(s, 2H), 4.18(m, J=4.94 Hz, 2H), 2.96(s, 6H), 2.88(br. s., 2H), 2.30(s, 2H), 2.24(s, 3H). LCMS ES m/z 462 [M+H]⁺.

20

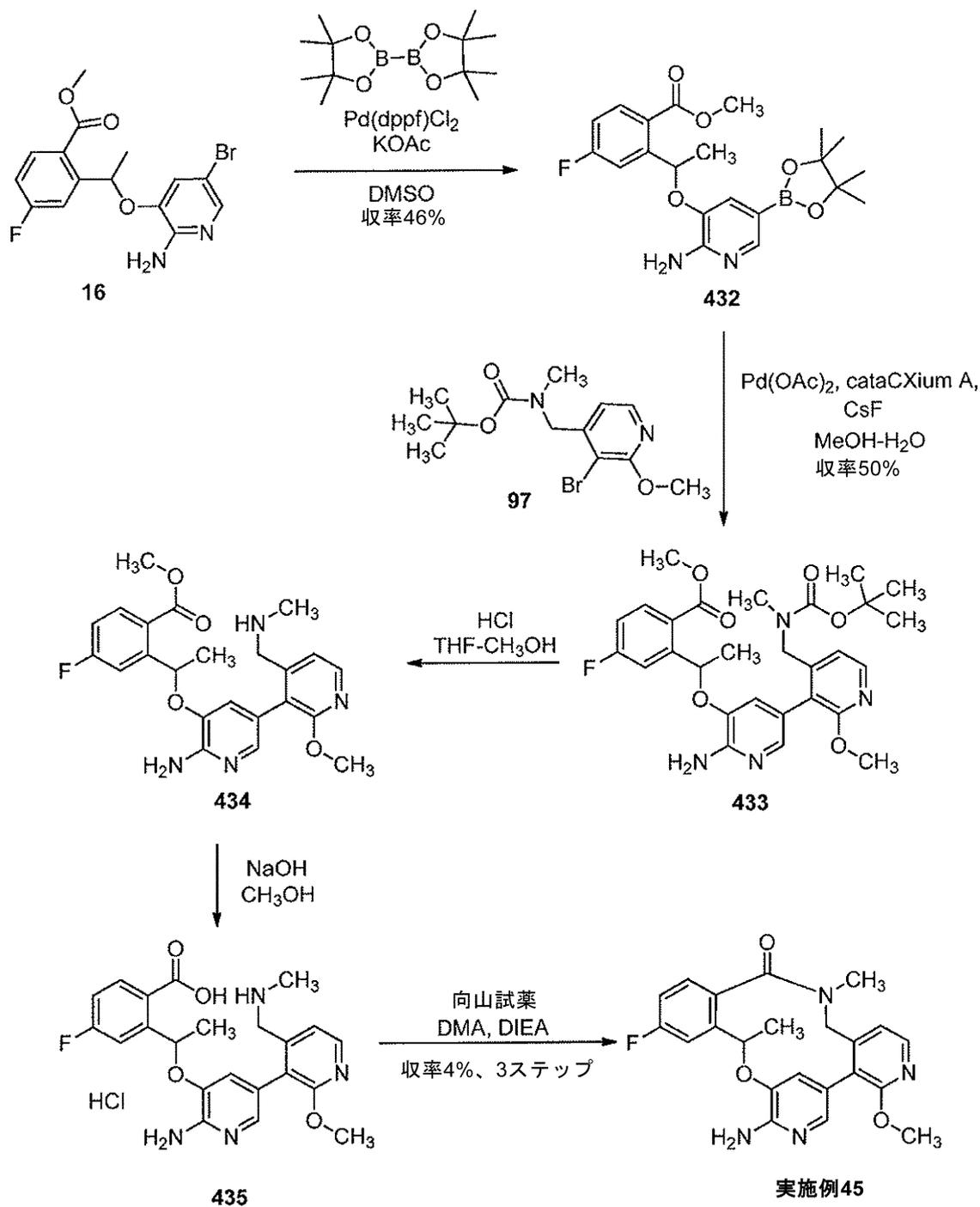
【1013】

8-アミノ-13-フルオロ-4-メトキシ-11,17-ジメチル-17,18-ジヒドロ-9,5-(メテノ)ピリド[3,4-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-16(11H)-オン(実施例45)の調製

30

【1014】

【化 1 6 5】



10

20

30

ステップ 1 :

プロモ出発材料化合物 16 (1 . 3 6 4 g、 3 . 7 0 m m o l、)、ピス (ピナコラト) ジボロン (1 . 4 4 g、 5 . 5 4 m m o l)、K O A c (1 . 2 7 g、 1 2 . 9 m m o l)、P d (d p p f) C l ₂ (2 7 2 m g、 0 . 3 3 3 m m o l) および無水 D M S O (1 7 m L) の混合物を、室温で 1 0 分間攪拌して、暗橙色懸濁液を得た。次いで、混合物を 8 0 に 5 時間加熱した。E t O A c、続いて S i - T h i o l を混合物に添加した。懸濁液を攪拌しながら室温に冷却させた。3 0 分後、混合物を濾過し、固体を E t O A c で洗浄した。濾液 (透明暗橙色) を E t O A c でさらに希釈し、水 (2 x)、次いでブラインで洗浄した。水層を E t O A c (2 x) で逆抽出した。有機層を合わせ、1 M H C l で洗浄した。水層を収集し、次いで 0 に冷却し、1 0 M N a O H (水溶液) で p H = 7 に中和した。次いで、懸濁液を E t O A c で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで

40

50

洗浄した。次いで、有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、1.42 g の粗材料を褐色固体として得た。材料を最小量の EtOAc に溶解し、次いでヘプタンを添加した。沈殿物が形成された。混合物を1時間静置し、次いで濾過し、ヘプタンで洗浄して、化合物 432 (702.2 mg、46%) を薄褐色固体として提供した。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) 7.94 (dd, $J = 8.80, 5.87$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.68 (dd, $J = 10.56, 2.35$ Hz, 1 H), 7.25 (td, $J = 8.36, 2.64$ Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.36 (s, 2 H), 6.26 (q, $J = 6.46$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.57 (d, $J = 5.87$ Hz, 3 H), 1.21 (d, $J = 5.87$ Hz, 12 H).

【1015】

10

ステップ2:

マイクロ波バイアルに、化合物 97 (100 mg、0.3 mmol)、化合物 432 (189 mg、0.45 mmol)、フッ化セシウム (138 mg、0.91 mmol)、catalcium A (12.9 mg、0.036 mmol)、酢酸パラジウム (8.1 mg、0.036 mmol)、メタノール (3 mL) および水 (0.3 mL) を添加した。反応混合物を脱気し、バイアルを密封し、80 に2時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (20 ~ 50% EtOAc / ヘプタン、次いで 5 ~ 10% MeOH / EtOAc) によって精製して、化合物 433 (82 mg、50%) を褐色ガム状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.96 - 8.10 (m, 2 H), 7.46 (d, $J = 13.64$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.00 (t, $J = 7.33$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H), 6.51 (br. s., 1 H), 6.30 - 6.37 (m, 1 H), 4.96 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 3 H), 2.53 - 2.68 (m, 3 H), 1.63 - 1.69 (m, 3 H), 1.41 (br. s., 9 H). LCMS m/z 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【1016】

ステップ3:

化合物 433 (82 mg、0.15 mmol) を THF (1 mL) および MeOH (0.3 mL) に溶解した後、38% HCl (0.1 mL) を添加した。反応物を、油浴を用いて 50 で4時間加熱した。反応物を室温に冷却させ、pH が 12 に達するまで 50% NaOH 水溶液を添加した (約 0.2 mL)。0.3 mL の MeOH を添加し、反応物を 50 で1時間加熱した。反応物を濃縮し、凍結乾燥に供した。固体を濾過し、EtOAc、続いて MeOH / CH_2Cl_2 で洗浄し、濾液を濃縮して、化合物 435 (126 mg) を白色固体として得、これをさらに精製することなく下記のステップにおいて使用した。

30

【1017】

ステップ4:

化合物 435 (65 mg、0.15 mmol) を DMA (15 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却した。DIEA (53 μL 、0.3 mmol)、続いて C MPI (43.1 mg、0.17 mmol) を添加し、混合物を 0 で30分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、凍結乾燥に供した。固体を EtOAc および MeOH / CH_2Cl_2 で洗浄し、濾液を濃縮し、逆相 HPLC によって精製して、実施例 45 (2.38 mg、4%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトン- d_6) 8.03 - 8.15 (m, 1 H), 7.59 (dd, $J = 10.11, 2.53$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 2.02$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 8.46, 5.68$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.96 - 7.06 (m, 2 H), 5.76 - 5.85 (m, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.79 - 3.87 (m, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.69 - 1.74 (m, 3 H). LCMS APCI m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

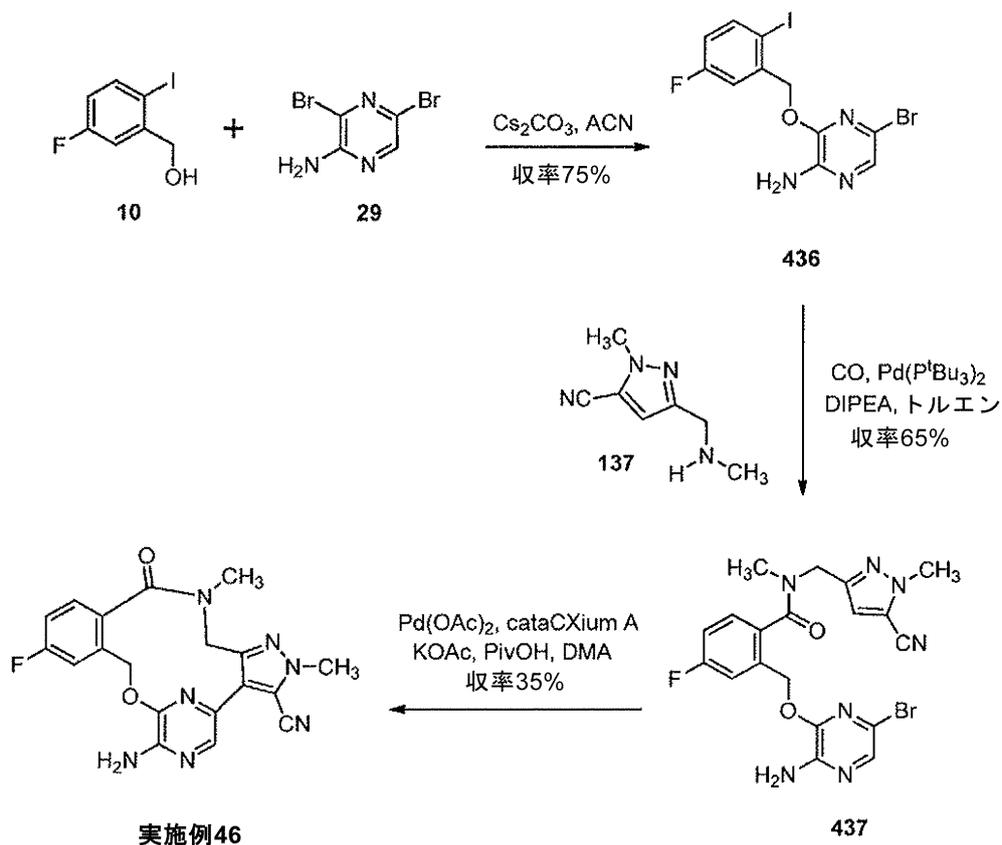
40

【1018】

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2 , 16 - ジメチル - 15 - オキソ - 10 , 15 , 16 ,

50

17-テトラヒドロ-2H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例46)の調製
【1019】
【化166】



ステップ1:

化合物10(1.89g、7.5mmol)、化合物29(2.28g、9mmol)および炭酸セシウム(6.11g、18.7mmol)を、アセトニトリル(75mL)中で合わせ、80℃で18時間加熱した。粗懸濁液をブライン(400mL)に添加し、得られた錆色固体を濾過によって収集し、水ですすいだ。部分的に乾燥した固体を、熱アセトニトリル(約200mL)から再結晶させて、化合物436(2.37g、75%)を橙色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.92(dd, 1H), 7.58-7.69(m, 2H), 7.05(td, J = 8.65, 3.24 Hz, 1H), 6.69(s, 2H), 5.27(s, 2H). LCMS m/z 423/425 [M+H]⁺.

【1020】

ステップ2:

化合物436(450mg、1.06mmol)、化合物137(155mg、0.30mmol)、DIPEA(0.578mL、3.32mmol)およびPd(P^tBu₃)₂(43.3mg、0.083mmol)を、ステンレス鋼製ポンベ中のトルエン(40mL)に溶解し、4パールのCO圧下で85℃に15時間加熱した。混合物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(25~100% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物437(255mg、65%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, 80℃, DMSO-d₆) ppm 7.64(s, 1H), 7.51(dd, J = 10.20, 2.64 Hz, 1H), 7.40(dd, J = 8.31, 5.79 Hz, 1H), 7.15-7.32(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.23(br. s., 2H), 5.34(s, 2H), 4.13-4.83(m, 2H), 3.95(s, 3H), 2.87(br. s., 3H). LCMS m/z 474/476 [M+H]⁺.

【1021】

ステップ3:

10

20

30

40

50

化合物 437 (125 mg、0.264 mmol)、cataCXium A (29.2 mg、0.079 mmol)、酢酸パラジウム (9 mg、0.04 mmol)、KOA c (130 mg、1.32 mmol) およびピバル酸 (8.1 mg、0.079 mmol) を、マイクロ波バイアル中のDMA (5.29 mL) に溶解した。バイアルを窒素でフラッシュし、マイクロ波中150 で1時間加熱した。混合物を水で希釈し、固体を濾過によって除去した。水性物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄した。固体を有機物と合わせ、MgSO₄で乾燥させた。有機物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (25 ~ 100% 3 : 1 ヘプタン中DCM / EtOAc 中5% MeOH) によって精製した。生成物を含有する画分をMTBEで粉碎して、実施例 46 (36 mg、35%) をアトロプ異性体の混合物としての無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (s, 1 H), 7.35 - 7.53 (m, 2 H), 7.19 (td, J = 8.50, 2.64 Hz, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 5.57 (dd, J = 12.46, 1.64 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 12.59 Hz, 1 H), 4.23 - 4.50 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H). LCMS APCI m/z 394 [M+H]⁺.

10

SFCによる分析的キラル分離を、キラルパッキOD-H (4.6 mm x 250 mm カラム、粒径5ミクロン) を用いて行い、これを、140バールで35 に保持したCO₂ 中、30% MeOHで溶出した。3 mL / 分の流速により、保持時間 (ピーク₁) = 4.85分および保持時間 (ピーク₂) = 5.79分を得た。

実施例 46 (アトロプ異性体ピーク₁) : 99% ee. ¹H

20

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (s, 1 H), 7.37 - 7.56 (m, 2 H), 7.19 (td, J = 8.46, 2.78 Hz, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 5.57 (dd, J = 12.51, 1.64 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 12.38 Hz, 1 H), 4.25 - 4.41 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H).

実施例 46 (アトロプ異性体ピーク₂) : 96% ee. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.79 (s, 1 H), 7.37 - 7.53 (m, 2 H), 7.19 (td, J = 8.53, 2.65 Hz, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 5.57 (dd, J = 12.38, 1.52 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 12.63 Hz, 1 H), 4.24 - 4.47 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H).

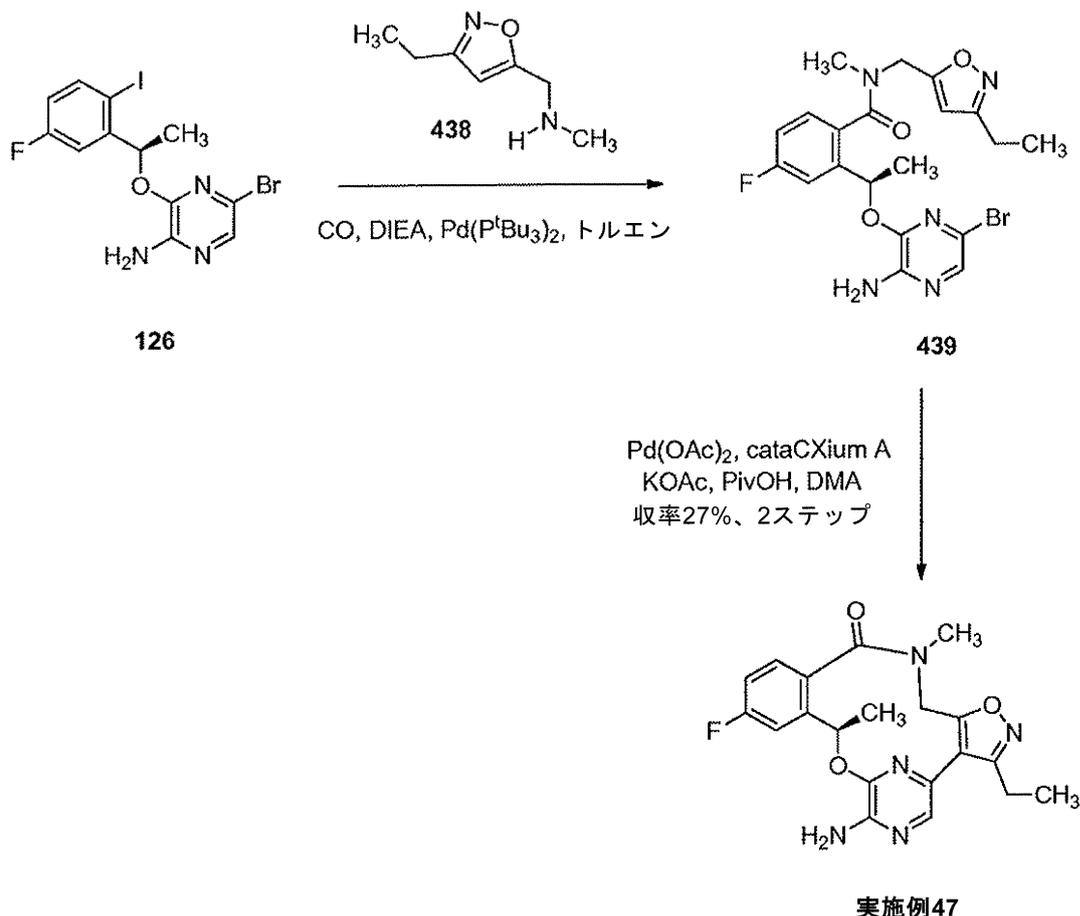
【1022】

30

(10R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 16 , 17 - ジヒドロ - 8 , 4 - (アゼノ) [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 47) の調製

【1023】

【化 1 6 7】



10

20

ステップ 1 :

化合物 126 (286 mg、0.653 mmol)、化合物 438 (115 mg、0.653 mmol)、DIEA (0.455 mL、2.61 mmol)、Pd(P^tBu)₃ (33.9 mg、0.05 mmol) を、ステンレス鋼製容器内のトルエン (20 mL) に溶解した。反応器を CO で 4 パールまで加圧し、85 °C に 14 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水、飽和 NH₄Cl 水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。化合物 439 の残留物を、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

30

【 1 0 2 4 】

ステップ 2 :

化合物 439 (312 mg、0.653 mmol)、KOAc (320 mg、3.26 mmol)、ピバル酸 (16.8 mg、0.163 mmol) を、DMF (4.35 mL) 中で合わせ、溶液を窒素でバージした。次いで、Pd(OAc)₂ (14.6 mg、0.065 mmol) および cataCXium A (48.4 mg、0.131 mmol) を添加し、反応物をマイクロ波中で 150 °C に 45 分間加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。逆相 HPLC による精製により、実施例 47 (71 mg、27%) を無色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.25 (m, 3 H), 7.08 (dt, J = 2.6, 8.2 Hz, 1 H), 6.30 - 6.22

(m, 1 H), 4.57 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.01 - 2.77 (m, 2 H), 1.84 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

LCMS APCI m/z 398 [M+H]⁺.

【 1 0 2 5 】

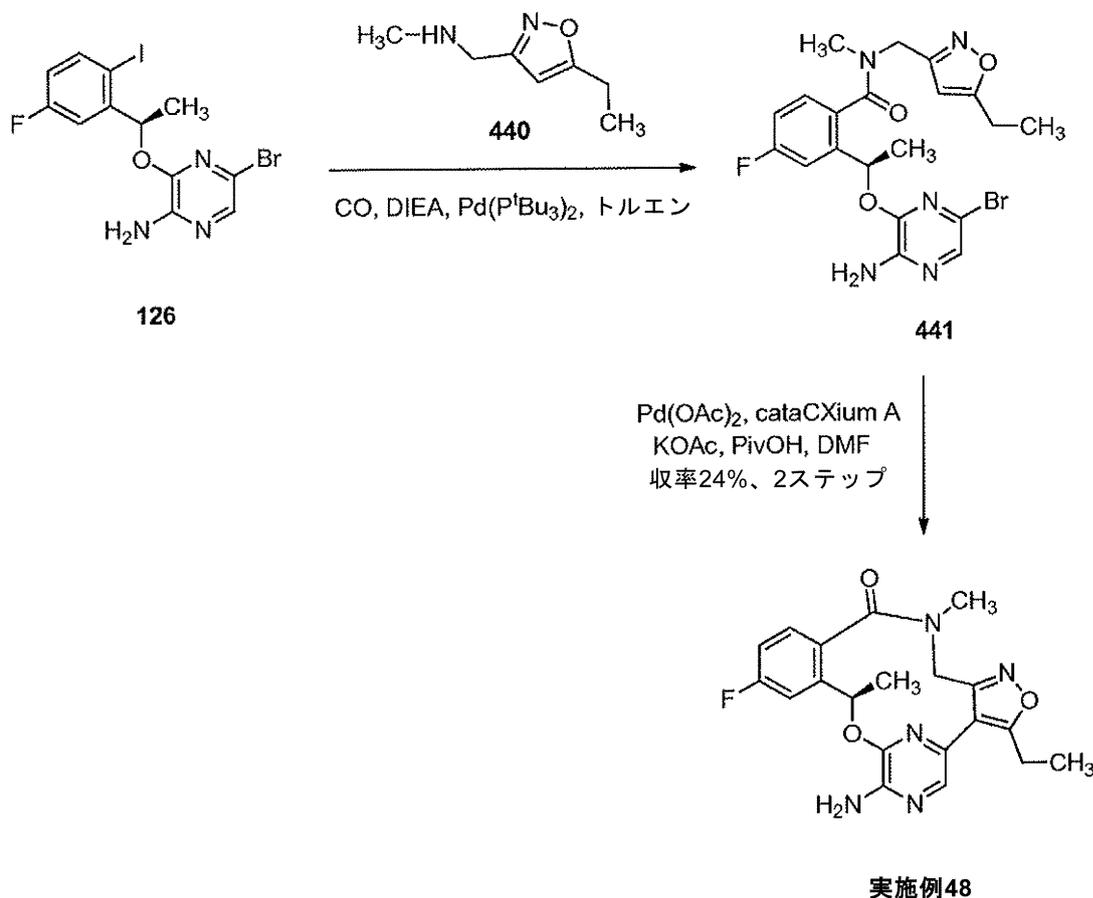
(10R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 16 ,

50

17-ジヒドロ-8,4-(アゼノ)[1,2]オキサゾロ[4,3-h][2,5,1,1]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例48)の調製

【1026】

【化168】



10

20

30

ステップ1:

化合物126(285mg、0.650mmol)、化合物440(115mg、0.650mmol)、DIEA(0.453ml、2.61mmol)、Pd(P^tBu₃)₂(33.9mg、0.05mmol)を、ステンレス鋼製容器内のトルエン(20mL)に溶解した。反応器をCOで4バルまで加圧し、85℃に14時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、飽和NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。化合物441の残留物を、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

【1027】

ステップ2:

化合物441(311mg、0.650mmol)、KOAc(320mg、3.26mmol)、ピバル酸(16.8mg、0.163mmol)を、DMF(5mL)中で合わせ、溶液を窒素でパージした。次いで、Pd(OAc)₂(14.6mg、0.065mmol)およびcataCXium A(48.6mg、0.131mmol)を添加し、反応物をマイクロ波中で150℃に45分間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。逆相HPLCによる精製により、実施例48(62mg、24%)を無色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.66 (s, 1 H), 7.31 - 7.27 (m, 1 H), 7.21 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 1

40

H), 7.01 (dt, J = 2.6, 8.3 Hz, 1 H), 6.16 - 6.03 (m, 1 H), 5.01 (br. s., 2 H),

50

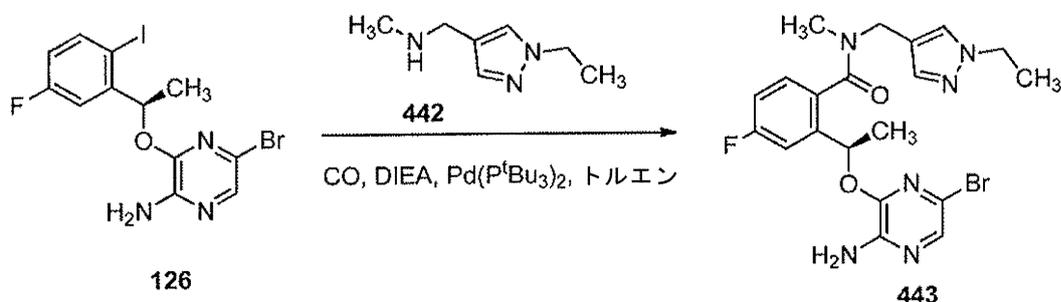
4.67 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 4.33 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.95 - 2.75 (m, 2 H), 1.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). LCMS APC I
m/z 398 [M+H]⁺.

【1028】

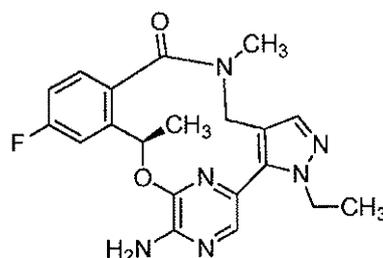
(10R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 16 ,
17 - ジヒドロ - 3 H - 8 , 4 - (アゼノ)ピラゾロ[3,4-h][2,5,11]ベン
ゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例49) の調製

【1029】

【化169】



Pd(OAc)₂, cataCXium A
 KOAc, PivOH, DMF
 収率24%、2ステップ



実施例49

ステップ1:

化合物126 (314 mg、0.718 mmol)、化合物442 (100 mg、0.718 mmol)、DIEA (0.5 mL、2.87 mmol)、Pd(P^tBu₃)₂ (37.5 mg、0.072 mmol)を、ステンレス鋼製容器内のトルエン(20 mL)に溶解した。反応器をCOで4バールまで加圧し、85 に14時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、飽和NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。化合物443の残留物を、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS m/z 477/479 [M+H]⁺.

【1030】

ステップ2:

化合物443 (258 mg、0.540 mmol)、KOAc (265 mg、2.7 mmol)、ピバル酸 (13.9 mg、0.135 mmol)を、DMF (4 mL)中で合わせ、溶液を窒素でパージした。次いで、Pd(OAc)₂ (12.1 mg、0.054 mmol)およびcataCXium A (39.9 mg、0.108 mmol)を添加し、反応物をマイクロ波中で150 に30分間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。逆相HPLCによる精製により、実施例49 (52 mg、24%)を無色固体として得た。¹H NMR (

10

20

30

40

50

400 MHz, DMSO- d_6) 7.67 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.54 (dd, J = 2.6, 10.1 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 5.7, 8.4 Hz, 1 H), 7.12 (dt, J = 2.6, 8.5 Hz, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 6.09 - 5.96 (m, 1 H), 4.20 - 4.13 (m, 2 H), 4.13 - 4.04 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 397 [M+H]⁺.

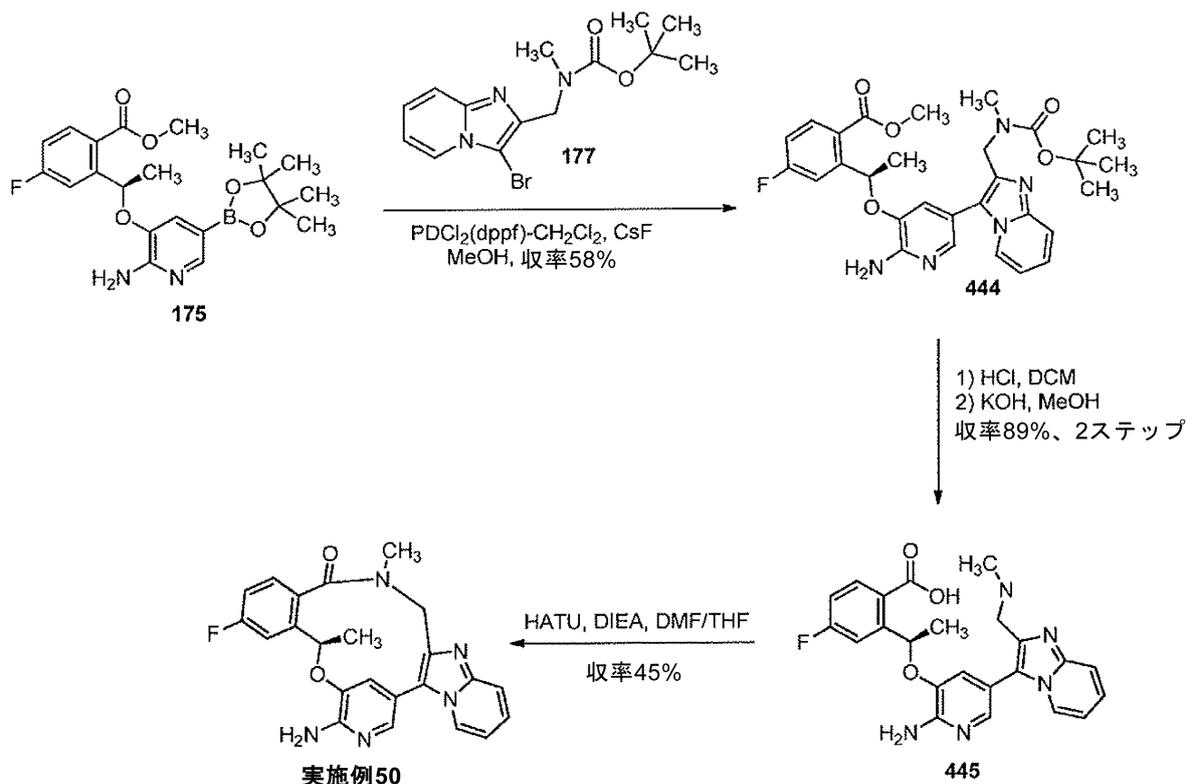
【1031】

(5R)-8-アミノ-3-フルオロ-5,19-ジメチル-18,19-ジヒドロ-7,11-(メテノ)ピリド-[2',1':2,3]イミダゾ[4,5-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-20(5H)-オン(実施例50)の調製

10

【1032】

【化170】



20

30

ステップ1:

MeOH (10 mL) 中の化合物 175 (355 mg, 0.852 mmol)、化合物 177 (348 mg, 1.02 mmol) および CsF (388 mg, 2.56 mmol) の混合物を、窒素でパージした後、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (35.1 mg, 0.043 mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中 120 °C で 1 時間加熱し、次いで EtOAc とブラインとに分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、最小体積に減少させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10% MeOH : 10% NH₄OH 水溶液 / DCM : EtOAc, 1 : 1) によって精製して、生成物の化合物 444 (272 mg, 58%) を淡橙色泡状物として得た。LCMS m/z 550 [M+H]⁺.

40

【1033】

ステップ2:

DCM (4 mL) 中の化合物 444 (440 mg, 0.801 mmol) の溶液に、HCl (4 mL, ジオキサン中 4 M, 20 mmol) を添加した。混合物が急速に濁り、懸濁液を形成した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで乾燥するまでストリッピング

50

した。残留物をMTBEと共沸させ、真空オーブン内で約50℃で1時間乾燥させて、淡橙色固体を得た。固体をMeOH(8mL)に溶解し、固体KOH(378mg、6.74mmol)を添加した。得られた懸濁液を50℃で終夜攪拌した。得られた懸濁液のpHを、6N HClの滴下添加によって5~6に調整した。反応物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物をトルエンと共沸させて褐色固体を得、これを50℃で1時間真空乾燥させて、化合物445(401mg、89%)を得、これを精製することなく使用した。

【1034】

ステップ3:

0℃のDMF/THF(20mL/4mL)中のHATU(439mg、1.12mmol)の溶液に、DMF/THF(20mL/4mL)中の化合物445(348mg、0.8mmol)およびDIEA(0.7mL、4mmol)の溶液を、滴下方式で添加した。添加には35分を要した。添加後、得られた混合物を0℃で20分間攪拌した。混合物をNaHCO₃水溶液(400mL)に注ぎ入れた。混合物を濾過し、濾液をEtOAc(3x)で抽出した。合わせたEtOAc層を、水(2x)、ブライン(1x)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~10%メタノール/DCM:EtOAc 1:1)によって精製した。所望の画分を真空濃縮して残留物を得、これをMTBEで粉碎して、実施例50(164mg、45%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

8.52 (d, 1 H), 7.79 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 7.59 - 7.70 (m, 2 H),
7.46 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, J = 9.03, 6.76, 1.14 Hz, 1 H),
7.17 (td, J = 8.46, 2.78 Hz, 1 H), 6.94 (td, J = 6.82, 1.01 Hz, 1 H), 6.89 (d,
J = 1.52 Hz, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.62 - 5.82 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 13.89 Hz,
1 H), 4.31 (d, J = 13.89 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 1.69 (d, J = 6.32 Hz, 3 H).
LCMS APCI m/z 418 [M+H]⁺.

【1035】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-3-メトキシ-10,16-ジメチル-16,17-ジヒドロ-8,4-(アゼノ)[1,2]チアゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例51)の調製

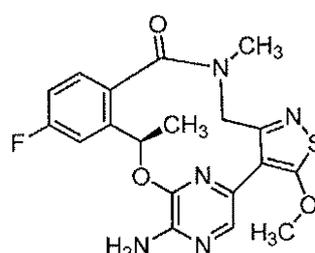
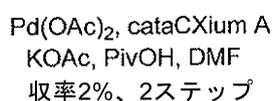
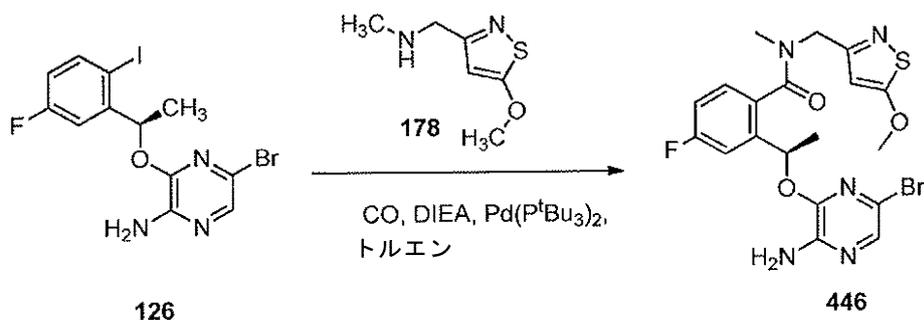
【1036】

10

20

30

【化171】



実施例51

ステップ1:

化合物126 (442 mg、1.01 mmol)、化合物178 (197 mg、1.01 mmol)、DIEA (0.704 mL、4.04 mmol)、 $\text{Pd(P}^t\text{Bu)}_3$ (52.7 mg、0.101 mmol)を、ステンレス鋼製容器内のトルエン (20 mL) に溶解した。反応器をCOで4バールまで加圧し、85 °Cに14時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、飽和 NH_4Cl 水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。化合物446の残留物を、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS APCI m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1037】

ステップ2:

化合物446 (440 mg、0.886 mmol)、KOAc (435 mg、4.43 mmol)、ピバル酸 (22.9 mg、0.222 mmol)を、DMF (9 mL) 中で合わせ、溶液を窒素でパージした。次いで、 Pd(OAc)_2 (20 mg、0.089 mmol) および *cataCXium A* (65.4 mg、0.177 mmol) を添加し、反応物をマイクロ波中で120 °Cに60分間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。逆相HPLC

による精製により、実施例51 (5.2 mg、2%) を無色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 7.71 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J = 2.5, 10.1$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 5.8,$

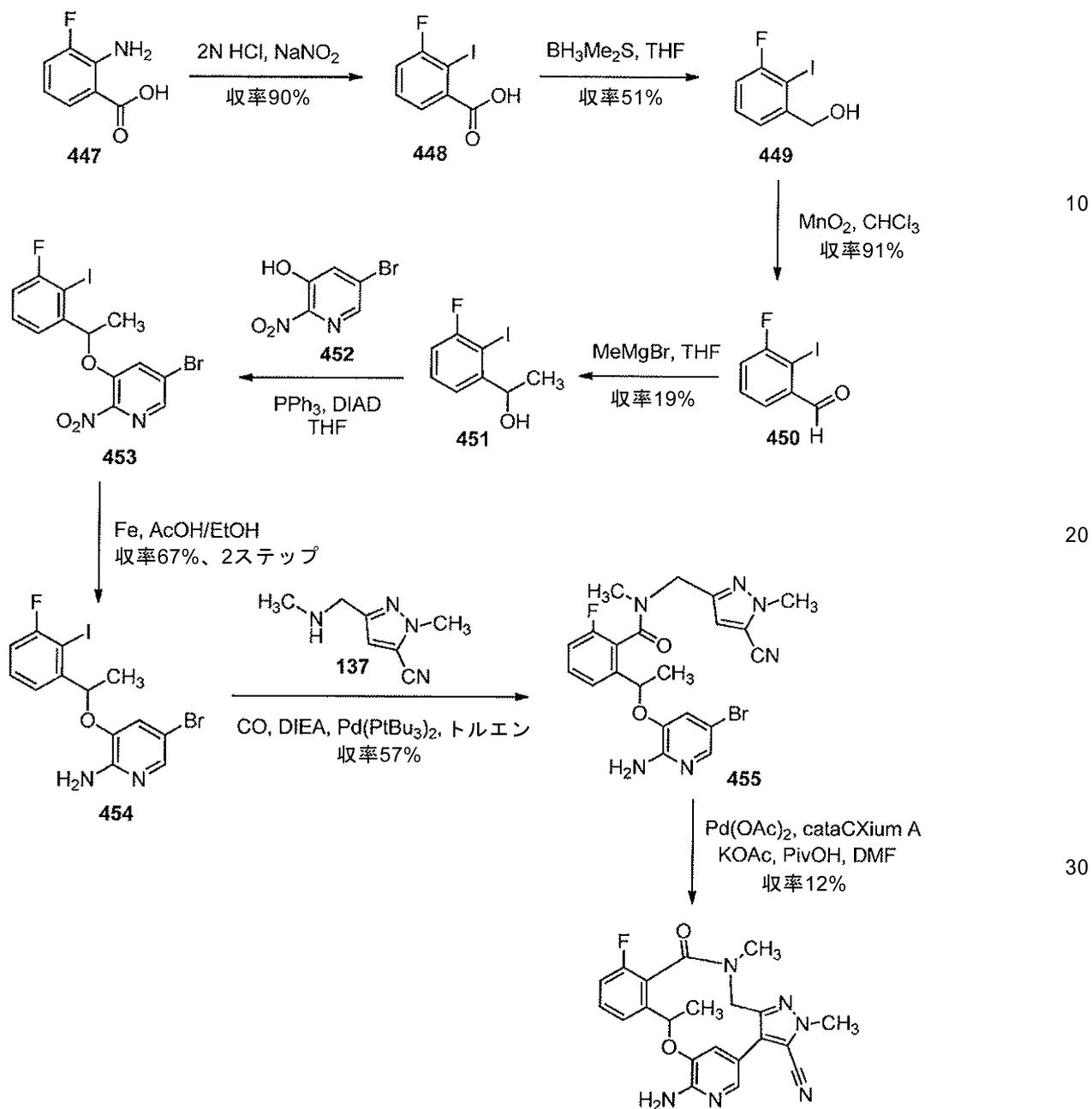
【1038】

7 - アミノ - 14 - フルオロ - 2 , 10 , 16 - トリメチル - 15 - オキソ - 10 , 15 , 16 , 17 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例52お

よび53)の調製

【1039】

【化172】



実施例52/53

ステップ1:

2 N HCl 水溶液 (32 mL) 中の化合物 447 (2.5 g, 16.6 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、水 16 mL 中の NaNO₂ (1.14 g, 16.1 mmol) の溶液を、内部温度を 0 ~ 5 °C に維持しながら添加した。添加が完了した後、混合物を 0 °C で 1.5 時間攪拌した次いで、この溶液を、水 (16 mL) 中の KI (5.35 g, 32.2 mmol) および CuI (1.54 g, 8.06 mmol) の混合物に、滴下添加した (内部温度を < 10 °C に維持しながら)。氷浴を除去し、反応物を終夜攪拌した。混合物を濾過し、得られた固体を MTBE 中でスラリー化し、40 °C に 1 時間加熱した。固体を再度濾過し、次いで濾液を濃縮して、化合物 448 (3.86 g, 90%) を橙色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.51 (br. s., 1 H), 7.53 - 7.44 (m, 2 H),

40

50

7.43 - 7.32 (m, 1 H).

【1040】

ステップ2:

THF (30 mL) 中の化合物448 (3.8 g, 14 mmol) の冷却(0) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (28.6 mL, THF中1 M, 28.6 mmol) を添加した。氷浴を除去し、溶液を60 に3時間加熱した。反応物を室温に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。反応物をEtOAc (2x) で抽出し、合わせた有機物をラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~50% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物449 (1.82 g, 51%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 7.42 (dt, $J = 5.9, 7.9$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.14 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.53 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H).

10

【1041】

ステップ3:

CHCl_3 (40 mL) 中の化合物449 (1.82 g, 7.22 mmol) の溶液に、活性化 MnO_2 (3.77 g, 43.3 mmol) を添加した。混合物を50 に終夜加熱し、ガラスフィルターに通して濾過し、濃縮して、化合物450 (1.65 g, 91%) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 10.00 (s, 1 H), 7.66 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.56 (m, 2 H).

20

【1042】

ステップ4:

THF (33 mL) 中の化合物450 (1.65 g, 6.6 mmol) の冷却(-78) 溶液に、 MeMgBr (6.6 mL, ジエチルエーテル中3 M, 19.8 mmol) を添加した。反応物を2時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、次いでEtOAc (2x) で抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して橙褐色ガム状物とした。この残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~25% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物451 (330 mg, 19%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 7.45 - 7.34 (m, 2 H), 7.13 (dt, $J = 1.8, 7.9$ Hz, 1 H), 5.49 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 4.90 - 4.81 (m, 1 H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H).

30

【1043】

ステップ5:

THF (6 mL) 中の化合物452 (302 mg, 1.38 mmol) および化合物451 (333 mg, 1.25 mmol) の溶液に、THF (6 mL) 中の PPh_3 (410 mg, 1.56 mmol) および DIAD (330 mg, 1.56 mmol) の溶液を添加した。反応物を室温で12時間攪拌し、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~25% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物453 (379 mg, 69%) を無色固体として得た。材料は10~15%の還元 DIAD を含有していたが、次のステップにおいてさらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.48 (dt, $J = 5.9, 8.0$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 5.92 (q, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 1.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H).

40

【1044】

ステップ6:

AcOH / EtOH (5.4 mL / 5.4 mL) 中の化合物453 (379 mg, 0.811 mmol) および鉄(453 mg, 8.11 mmol) の混合物を、80 に加熱した。1.5時間後に反応が完了した。水を添加し、反応物を固体 Na_2CO_3 で中和した。反応物をEtOAc (2x) で抽出し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~50% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物454 (235 mg, 67%) を白色固体として得た。 $^1\text{H N}$

50

MR (400MHz, DMSO-d₆) 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.37 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 1.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (dt, J = 1.5, 8.1 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.14 (s, 2 H), 5.54 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 1.56 (d, J = 6.3 Hz, 3 H). LCMS m/z 436/438 [M+H]⁺.

【1045】

ステップ7:

化合物454 (230 mg, 0.526 mmol)、化合物137 (103 mg, 0.552 mmol)、DIEA (0.366 mL, 2.1 mmol)、Pd(P^tBu₃)₂ (27.6 mg, 0.053 mmol)を、ステンレス鋼製容器内のトルエン(20 mL)に溶解した。反応器をCOで4バールまで加圧し、85 に14時間加熱した。反応混合が完了していないことが示され、Pd(P^tBu₃)₂ (27.6 mg, 0.053 mmol)を再度添加し、反応物を4バールのCO下85 でさらに4時間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水、飽和NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィ(0~75% EtOAc/ヘプタン、次いで0~10% MeOH/DCM)によって精製して、化合物455 (198 mg, 57%)を黄色固体として得た。

10

【1046】

ステップ8:

化合物455 (198 mg, 0.406 mmol)、KOAc (199 mg, 2.03 mmol)、ピバル酸 (10.5 mg, 0.102 mmol)を、t-アミルアルコール (6.44 mL)および水 (7.3 μL)中で合わせた。溶液を窒素でパージした。次いで、Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol)およびcatamount A (18.9 mg, 0.0510 mmol)を添加し、反応物をマイクロ波中で150 に60分間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ(0~10% MeOH/DCM)によって精製して、実施例52および53を鏡像異性体の混合物(20 mg, 12%)として得、これをSFCによるキラル分離に供して、表題化合物の両方の鏡像異性体を得た。SFCによる分析的キラル分離を、Regis Welch-01 (R, R)カラム(4.6 mm x 250 mmカラム、粒径5ミクロン)を用いて行い、これを、140バールで25 に保持したCO₂中、20% MeOHで溶出した。3 mL/分の流速により、保持時間(ピーク1) = 1.28分および保持時間(ピーク2) = 1.78分を得た。

20

実施例52 (ピーク1): 5.56 mg, >99% ee, 収率8.3%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

7.66 - 7.46 (m, 3 H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.55 (q, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 4.24 - 4.16 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.67 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 407 [M+H]⁺.

30

実施例53 (ピーク2): 5.06 mg, 90% ee, 収率7.6%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

7.62 - 7.55 (m, 2 H), 7.54 - 7.47 (m, 1 H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.55 (q, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 4.24 - 4.15 (m, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.02 (s, 2 H), 1.67 (d, J = 6.3 Hz, 2 H). LCMS ES m/z 407 [M+H]⁺.

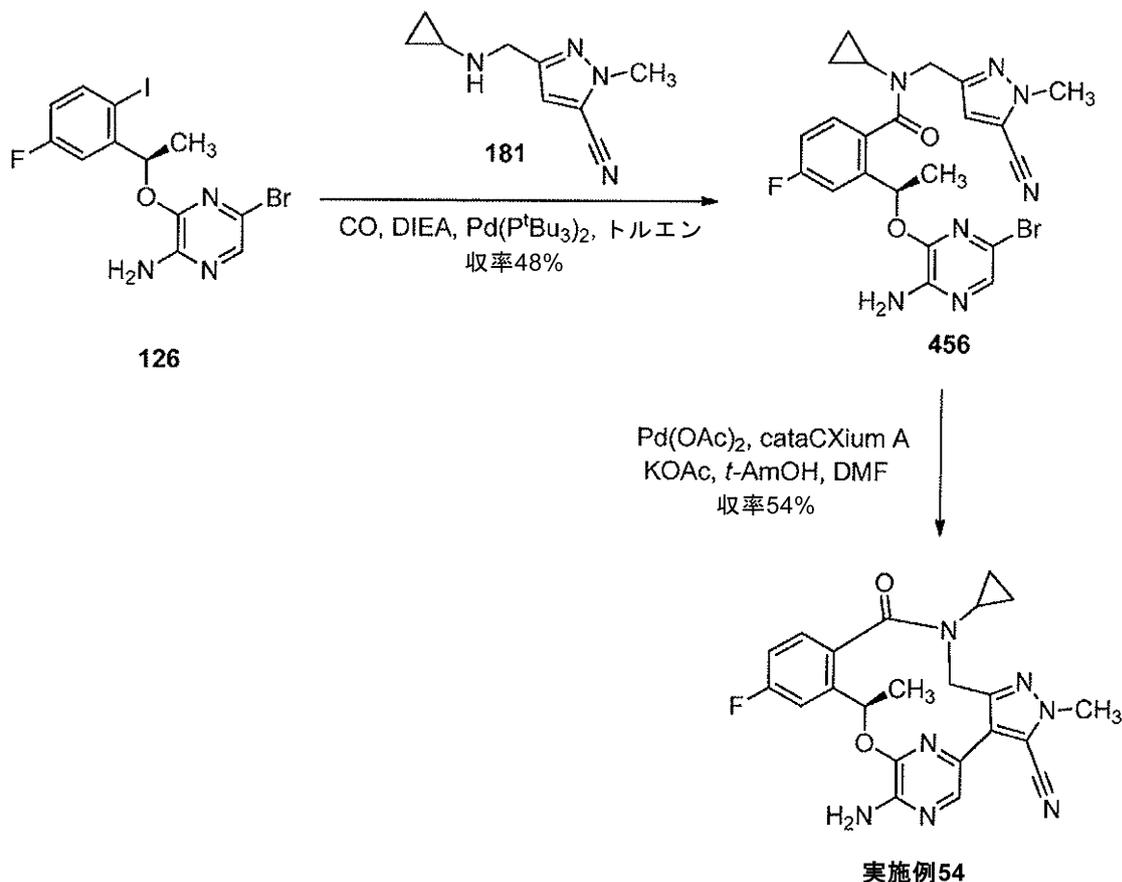
40

【1047】

(10R)-7-アミノ-16-シクロプロピル-12-フルオロ-2,10-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例54)の調製

【1048】

【化 1 7 3】



ステップ 1 :

化合物 126 (300 mg、0.685 mmol)、化合物 181 (146 mg、0.685 mmol)、DIEA (0.597 mL、3.42 mmol)、Pd(P^tBu)₃₂ (36 mg、0.069 mmol) を、ステンレス鋼製容器内のトルエン (20 mL) に溶解した。反応器をCOで4バールまで加圧し、85 に14時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~75% EtOAc/ヘプタン) に供して、化合物 456 (168 mg、48%) をクリーム色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) 7.63 - 7.50 (m, 2 H), 7.47 - 7.36 (m, 1 H), 7.14 (dt, J = 2.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.41 (br. s., 2 H), 6.17(d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.74 - 4.48 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.83 (br. s., 1 H), 1.59 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.57 (br. s., 4 H).

30

【 1 0 4 9 】

ステップ 2 :

t-AmOH (8.68 mL) 中の化合物 456 (165 mg)、ピバル酸 (9.9 mg、0.096 mmol) および KOAc (158 mg、1.6 mmol) の混合物に1滴の水を添加して、窒素で10分間パージした。CataCXium A (35.5 mg、0.096 mmol) および Pd(OAc)₂ (10.8 mg、0.048 mmol) を添加し、バイアルをマイクロ波中で140 に1時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘプタン) によって精製した。所望生成物を含有する画分を水中でスラリー化し、濾過し、真空オープン内で乾燥させて、実施例 54 (75 mg、54%) をクリーム色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (s, 1 H), 7.47 (dd, J = 2.5, 10.1 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 5.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.12 (dt, J = 2.6, 8.5 Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.16 - 6.05 (m, 1 H), 4.33 - 4.26 (m, 1 H), 4.22 - 4.15 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.16 - 2.06 (m,

40

50

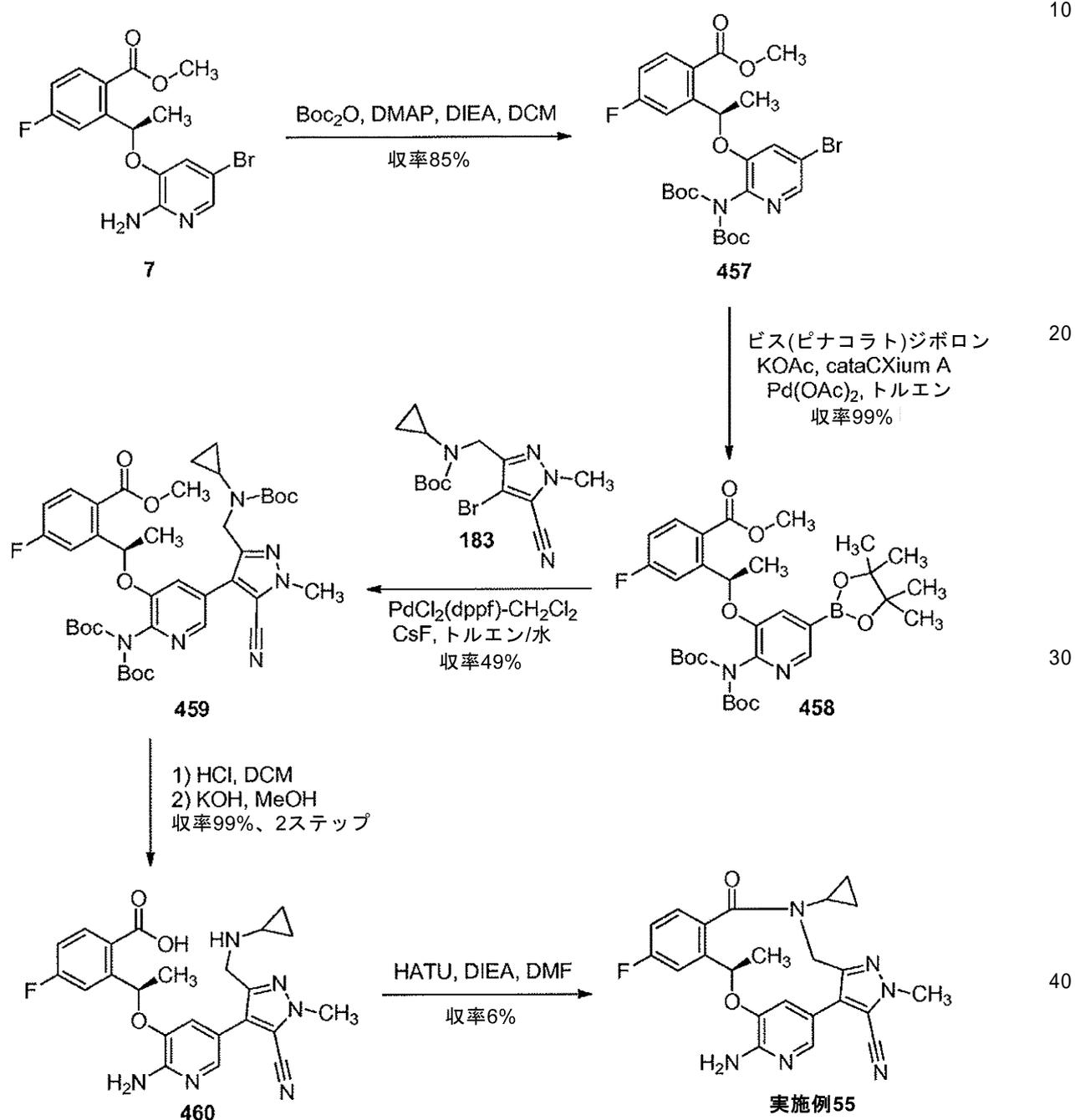
1 H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.11 - 1.00 (m, 1 H), 0.97 - 0.84 (m, 1 H), 0.81 - 0.71 (m, 1 H), 0.70 - 0.61 (m, 1 H). LCMS APCI m/z 434 [M+H]⁺.

【1050】

(10R)-7-アミノ-16-シクロプロピル-12-フルオロ-2,10-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例55)の調製

【1051】

【化174】



ステップ1:

DCM (325 mL) 中の化合物 7 (30 g, 81.3 mmol) の溶液に、DIEA (42.5 mL, 244 mmol)、DMAP (1.99 g, 16.3 mmol) および (Boc)₂O (53.2 g, 244 mmol) を添加した。反応物を終夜攪拌し、次いで濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~25% EtOAc/ヘプタ

ン)による精製により、化合物457(39.3g、85%)を粘性ガム状物として得た。¹H NMR (400 MHz, 30 °C, DMSO-d₆) 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 5.9, 8.7 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.25 (m, 2 H), 6.38 - 6.26 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.38 (s, 18 H). LCMS APCI m/z 469 [M - Boc]⁺.

【1052】

ステップ2:

トルエン(260 mL)中の化合物457(22g、39 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(10.8g、42.5 mmol)およびKOAc(11.4g、116 mmol)の混合物を、窒素を30分間吹き込んで発泡させた後、catalcium A(1.43g、3.86 mmol)およびPd(OAc)₂(434 mg、1.93 mmol)を添加した。油浴を用いて、反応物を100 °Cに16時間加熱した。反応物を冷却させ、EtOAcで希釈した。有機物を水(2x)およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~10% MeOH / DCM)による精製により、化合物458(24.9g、99%)を黄色粘性ガム状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.36 - 7.25 (m, 2 H), 6.38 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 1.54 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.37 (s, 18 H), 1.27 (d, J = 5.5 Hz, 12 H).

【1053】

ステップ3:

トルエン/水(6 mL / 0.2 mL)中の化合物458(684 mg、0.887 mmol)、化合物183(315 mg、0.887 mmol)およびフッ化セシウム(404 mg、2.66 mmol)の混合物を、窒素でフラッシュした。PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(73 mg、0.089 mmol)を添加し、混合物を16時間加熱還流した。反応物を冷却し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~50% EtOAc / ヘプタン)による残留物の精製により、化合物459(332 mg、49%)をガラス状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J = 5.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 2.8, 10.3 Hz, 1 H), 7.27 - 7.19 (m, 2 H), 6.35 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.36 - 4.26 (m, 1 H), 4.18 - 4.10 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 2.43 - 2.33 (m, 1 H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.43 (s, 18 H), 1.30 (s, 9 H), 0.61 - 0.35 (m, 4 H).

【1054】

ステップ4:

DCM(2.16 mL)中の化合物459(330 mg、0.431 mmol)の冷却(0 °C)溶液に、HCl(2.16 mL、ジオキサン中4 M、8.63 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をMeOH(2 mL)に溶解し、KOH(0.242 g、4.31 mmol)を添加した。反応物を50 °Cで48時間加熱した。0 °Cに冷却した後、反応物を濃HClで中和した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、真空オープン内で乾燥させた。この残留物をメタノールに溶解し、再度濾過し、濃縮し、乾燥させて、化合物460(272 mg、99%)を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS APCI m/z 451 [M+H]⁺.

【1055】

ステップ5:

DMF(8.5 mL)中のHATU(186 mg、0.474 mmol)の冷却(0 °C)溶液に、DMF(8.5 mL)中の化合物460(200 mg、0.431 mmol)およびDIEA(375 μL、2.16 mmol)の溶液を、一滴ずつ添加した。添加完

了時に、反応物を室温に加温させ、14時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、残留物をEtOAcに溶解した。有機物を飽和Na₂CO₃水溶液(2×)およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。反応物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(25~100%EtOAc/ヘプタン)によって精製した。所望生成物を含む画分を濃縮し、水中でスラリー化した。固体を濾過し、真空オープン内で終夜乾燥させて、実施例55(11mg、6%)をクリーム色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.60 (dd, J = 2.6, 10.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.39

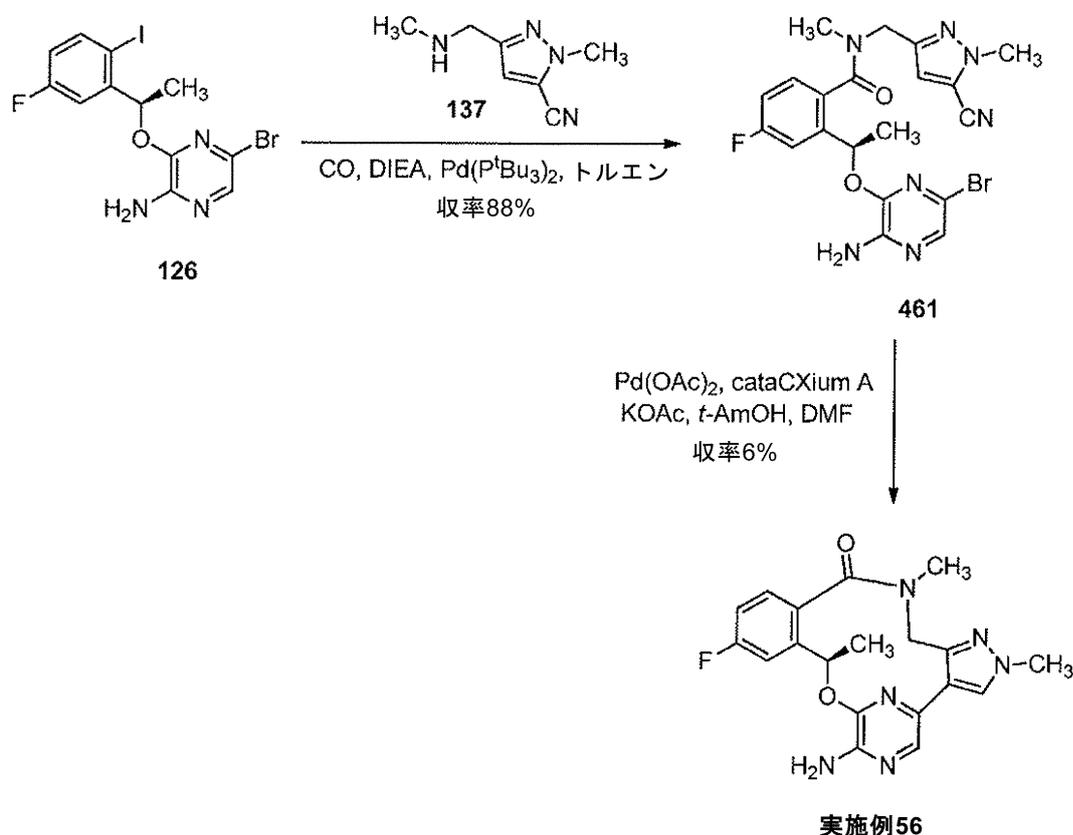
(dd, J = 5.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.15 (dt, J = 2.5, 8.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 5.86 - 5.70 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.06 - 3.98 (m, 4 H), 2.40 - 2.23 (m, 1 H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.19 - 1.08 (m, 1 H), 0.99 - 0.87 (m, 1 H), 0.79 (td, J = 7.2, 14.5 Hz, 1 H), 0.75 - 0.64 (m, 1 H). LCMS APCI m/z 433 [M+H]⁺.

【1056】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-2,10,16-トリメチル-16,17-ジヒドロ-2H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オンの調製(実施例56)

【1057】

【化175】



ステップ1:

トルエン(320mL)中の化合物126(8.5g、19mmol)、化合物137(3.69g、19.8mmol)、DIEA(13.5mL、77.6mmol)およびPd(P^tBu₃)₂(1.01g、1.94mmol)の混合物を、4パールのCO圧下で85℃に4時間加熱した。反応物を冷却し、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~60%EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物461(8.25g、88%)を白色固体として得た。LCMS APCI m/z 488/490 [M+H]⁺.

【1058】

10

20

30

40

50

ステップ 2 :

化合物 461 (10.23 g、20.95 mmol)、KOAc (10.3 g、105 mmol)、cataCXium A (968 mg、2.62 mmol) および Pd(OAc)₂ (294 mg、1.31 mmol) を、500 mL のステンレス鋼製容器内の t-アミルアルコール (300 mL) と合わせた。反応物を密封し、120 に 16 時間加熱した。反応物を冷却させ、容器を開けた。混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1~6% MeOH / EtOAc) によって精製して、実施例 56 (415 mg、6%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.60 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 6.97 (td, J = 8.27, 2.65 Hz, 1 H), 6.07 (dd, J = 6.57, 1.77 Hz, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.60 (d, J = 13.39 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 13.14 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.38 (d, J = 12.38 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 383 [M+H]⁺.

10

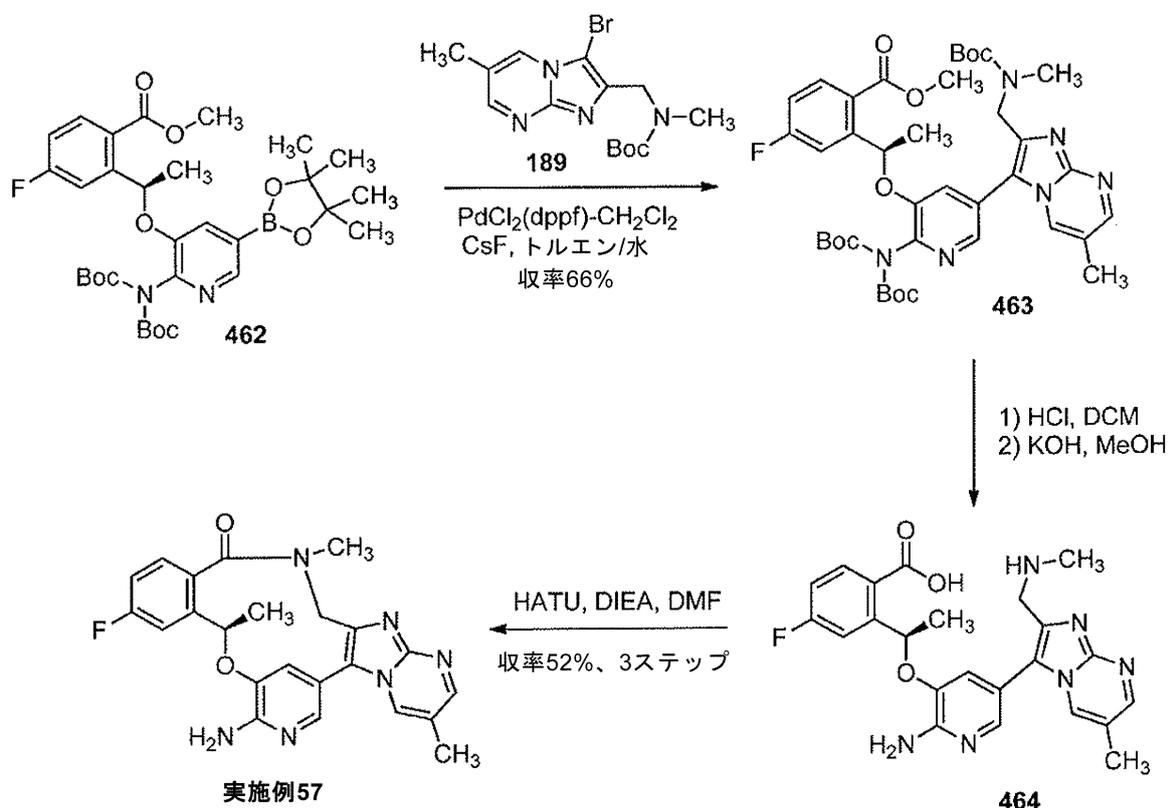
【1059】

(5R)-8-アミノ-3-フルオロ-5,14,19-トリメチル-18,19-ジヒドロ-7,11-(メテノ)-ピリミド[2',1':2,3]イミダゾ[4,5-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-20(5H)-オン(実施例 57) の調製

【1060】

【化176】

20



30

40

ステップ 1 :

化合物 462 (489 mg、0.56 mmol)、化合物 189 (197 mg、0.56 mmol)、フッ化セシウム (253 mg、1.66 mmol) を、トルエン/水 (3.7 mL / 370 μL) 中で合わせ、窒素を混合物に通してフラッシュした。PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (45.7 mg、0.056 mmol) を添加し、反応混合物を 14 時間還流させた。反応物を冷却させ、EtOAc で希釈し、水 (2 ×) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘプタン) による精製により、化合物 46

50

3 (2 8 0 m g、 6 6 %) を粘性ガム状物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.46 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.2, 8.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.41 - 6.30 (m, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.47 (s, 18H), 1.30 (br. s., 9H).

【 1 0 6 1 】

ステップ 2 :

化合物 4 6 3 (2 8 0 m g、 0 . 3 7 m m o l) を D C M (2 m L) に溶解し、HCl (2 m L、ジオキサン中 4 M、 7 . 3 2 m m o l) を添加した。反応物を室温で 3 8 時間 10 攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残留物をメタノール (2 m L) に溶解し、KOH (0 . 2 0 5 g、 3 . 6 6 m m o l) を添加した。反応物を 6 0 に 6 時間加熱し、冷却し、濃 HCl で中和した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、真空オープン内で終夜乾燥させて、化合物 3 0 7 を橙褐色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。

【 1 0 6 2 】

ステップ 3 :

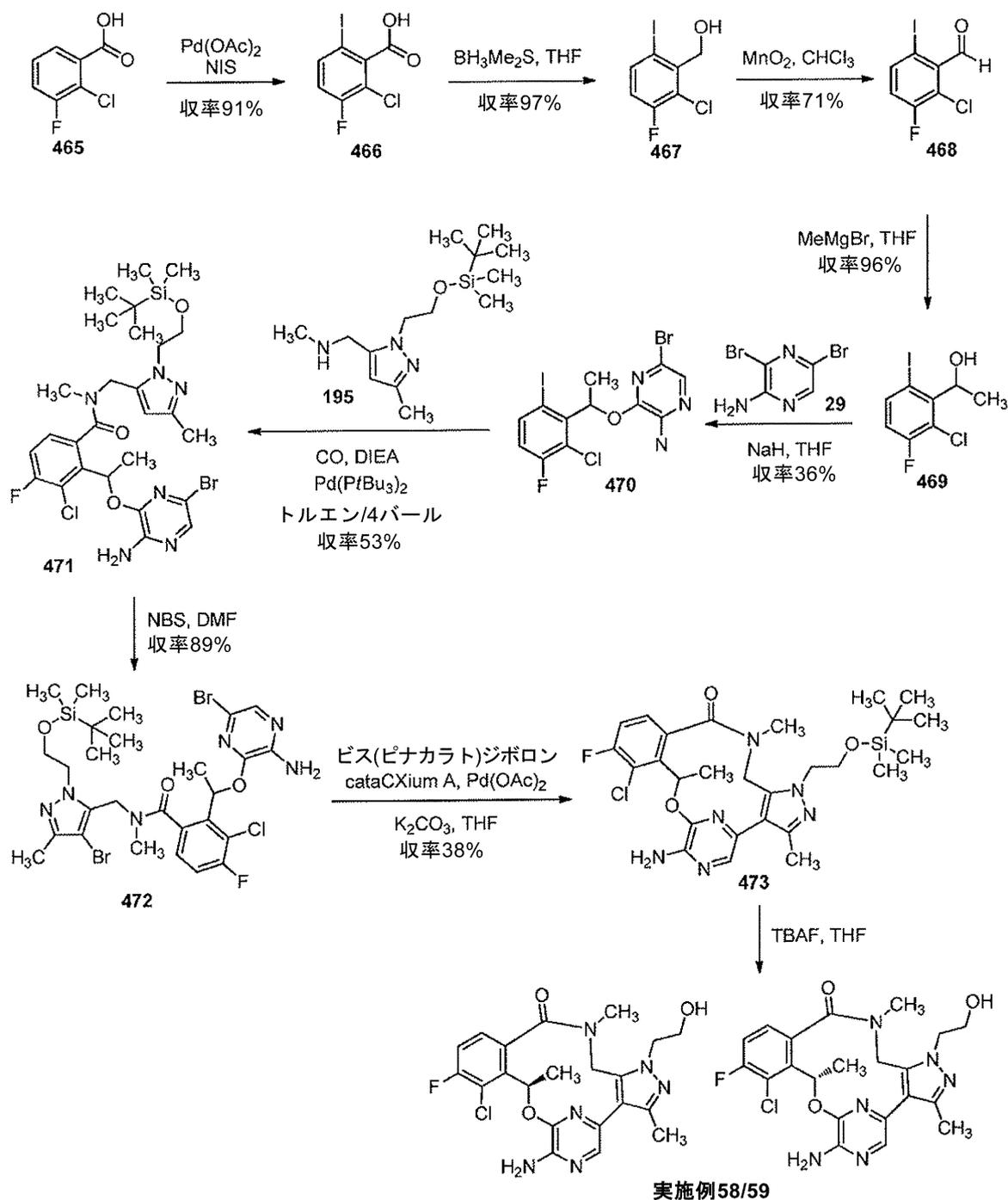
DMF (7 . 3 m L) 中の H A T U (1 5 8 m g、 0 . 4 0 3 m m o l) の冷却 (0) 溶液に、DMF (7 . 3 m L) 中の化合物 4 6 4 (1 6 5 m g、 0 . 3 6 6 m m o l) および DIEA (0 . 3 1 9 m L、 1 . 8 3 m m o l の溶液を添加した。反応物を室温に 20 加温させ、14 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (3 ×)、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (3 ×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (2 5 ~ 1 0 0 % EtOAc / ヘプタン、次いで 0 ~ 1 0 % MeOH / DCM) によって精製して、実施例 5 7 (8 3 m g、 5 2 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.79 (dd, J = 1.2, 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.6, 10.3 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 5.8, 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 4.50 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (d, J=6.2 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 433 [M+H]⁺.

【 1 0 6 3 】

(1 0 R) - 7 - アミノ - 1 1 - クロロ - 1 2 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 , 1 0 , 1 6 - トリメチル - 1 6 , 1 7 - ジヒドロ - 1 H - 8 , 4 - (アゼノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 1 5 (1 0 H) - オン / (1 0 S) - 7 - アミノ - 1 1 - クロロ - 1 2 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 , 1 0 , 1 6 - トリメチル - 1 6 , 1 7 - ジヒドロ - 1 H - 8 , 4 - (アゼノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 1 5 (1 0 H) - オン (実施例 5 8 および 5 9) の調製 30

【 1 0 6 4 】

【化177】



ステップ 1 :

Pd(OAc)₂ (642 mg、2.86 mmol) を、DMF (143 mL) 中の化合物 465 (4.99 g、28.61 mmol) および NIS (7.08 g、31.5 mmol) の脱気溶液に添加した。得られた溶液を 100 で 24 時間攪拌した。反応物を濾過し、EtOAc で希釈し、合わせた有機物を水 (3 ×)、ブライン (2 ×) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶液を濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 466 (7.9 g、91 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, J = 4.58, 8.74 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.56 Hz, 1H).

【1065】

ステップ 2 :

40

50

乾燥THF (100 mL)中の化合物466 (7.26 g, 24.16 mmol)の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (5.32 mL、THF中10 M、53.2 mmol)の溶液を、窒素下0 で一滴ずつ添加した。添加が完了した後、混合物を0 で30分間攪拌し、次いで終夜還流させた。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。反応物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~30% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物467 (6.7 g, 97%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.76 (dd, $J = 5.07, 8.74$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 8.50$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 6.97$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J = 7.03$ Hz, 1H).

10

【1066】

ステップ3:

CHCl_3 (60 mL)中の化合物467 (6.67 g, 23.35 mmol)の溶液に、活性化 MnO_2 (135 g, 140 mmol)を添加し、反応物を(70)18時間還流させた。反応が完了していなかったため、さらに一部の MnO_2 (9 g)および CHCl_3 (5 mL)を添加した。反応物をさらに12時間還流させた。反応物を冷却し、濾過し、固体をDCMで洗浄した。有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、黄色固体を得た。これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~20% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物468 (4.73 g, 71%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 10.13 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 4.77, 8.68$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.44$ Hz, 1H).

20

【1067】

ステップ4:

乾燥THF (70 mL)中の化合物468 (4.72 g, 16.59 mmol)の溶液に、 MeMgBr (6.08 mL、ジエチルエーテル中3 M、18.3 mmol)を窒素下0 で添加した。反応物を0 で10分間攪拌し、室温に加熱させた。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~30% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物469 (4.8 g, 96%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.76 (dd, $J = 5.26, 8.68$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 8.50$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 6.97, 8.93$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 1.62 (d, $J = 6.85$ Hz, 3H).

30

【1068】

ステップ5:

THF (16 mL)中のアルコール469 (4.76 g, 15.85 mmol)の溶液に、 NaH (6.97 mg, 17.4 mmol, 60%分散)を添加した。反応物を30分間攪拌し、次いでピラジン29 (3.81 g, 15.1 mmol)を固体として添加した。反応物を55 で4時間攪拌した。反応物を冷却させ、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。ジエチルエーテルでの粉碎により、化合物470 (2.8 g, 37%)を白色固体として得た。母液を合わせ、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~20% EtOAc/ヘプタン)によって精製した。生成物を含有する画分をジエチルエーテルで粉碎して、化合物470の第二の収穫物(2.7 g, 36%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.71-7.86 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.82 (t, $J = 8.72$ Hz, 1H), 6.47-6.60 (m, $J = 6.10$ Hz, 1H), 4.91 (br. s., 2H), 1.80 (d, $J = 6.82$ Hz, 3H).

40

【1069】

ステップ6:

化合物470 (2.97 g, 6.29 mmol)、ピラゾール195 (1.87 g, 6.61 mmol)、DIEA (4.39 mL, 25.2 mmol)およびPd(P^tBu

50

3) 2 (161 mg, 0.315 mmol) を、ステンレス鋼製容器内のトルエン (63 mL) 中で合わせた。反応物を 4 パールの CO₂ 圧下で 85 °C に 16 時間加熱した。次いで、容器を冷却させ、反応物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc / ヘプタン) に供して、化合物 471 (2.2 g, 53%) を粘性ガム状物として得た。LCMS APCI m/z 655/660 [M+H]⁺。

【1070】

ステップ 7 :

DMF (15 mL) 中の化合物 471 (500 mg, 0.762 mmol) の氷冷溶液に、NBS (137 mg, 0.762 mmol) を添加した。10 分後、反応物を EtOAc および飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈した。有機物を分離し、水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 472 (498 mg, 89%) を薄黄色固体として得た。LCMS APCI m/z 737/740 [M+H]⁺。

【1071】

ステップ 8 :

THF (5.5 mL) 中の化合物 472 (400 mg, 0.544 mmol)、ビス(ピナカラト)ジボロン (414 mg, 1.63 mmol) の溶液に、無水 K₂CO₃ (376 mg, 2.72 mmol) を添加した。系を窒素でフラッシュし、次いで、catalytic Pd(OAc)₂ (15.3 mg, 0.068 mmol) を添加した。反応物を再度パージし、80 °C で 7 時間撹拌した。反応が 50% 完了し、追加分量の Pd(OAc)₂ (15.3 mg, 0.068 mmol) を添加し、続いて窒素でパージした。反応物を 80 °C でさらに 5 時間加熱した。冷却後、反応物を濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc / ヘプタン) に供して、化合物 473 (120 mg, 38%、純度 80%) を黄色ガム状物として得た。この材料を次のステップにおいて直接使用した。LCMS APCI m/z 575/578 [M+H]⁺。

【1072】

ステップ 9 :

THF (5 mL) 中の化合物 473 (120 mg, 0.209 mmol) の溶液に、TBFA (0.209 mL, THF 中 1 M, 0.209 mmol) を添加した。反応物を 2 時間撹拌し、濃縮した。残留物を DCM で希釈し、水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、155 mg の純度 80% の材料を混合物として得、続いて SFC によるキラル分離によって、表題化合物の両方の鏡像異性体を得た。SFC による分析的キラル分離を、Regis Wheelk-01 (R, R) カラム (4.6 mm x 100 mm カラム、粒径 5 ミクロン) を用いて行い、これを、140 パールで 25 °C に保持した CO₂ 中、40% MeOH で溶出した。3 mL / 分の流速により、保持時間 (ピーク 1) = 2.62 分および保持時間 (ピーク 2) = 3.61 分を得た。

実施例 58 (ピーク 1) : 13.7 mg, >99% ee (-),

収率 13%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

7.58 (s, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.08-6.16 (m, J = 7.00 Hz, 1H), 4.78-4.89 (m, 1H), 4.60 (d, J = 14.43 Hz, 1H), 4.14-4.40 (m, 3H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (d, J = 6.97 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 461/464 [M+H]⁺。

実施例 59 (ピーク 2) : 13.9 mg, 97% ee (+), 収率 13%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

7.57 (s, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.12 (q, J = 6.72 Hz, 1H), 4.78-4.91 (m, 1H), 4.60 (d, J = 14.43 Hz, 1H), 4.15-4.38 (m, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 4.03, 7.46 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (d, J = 6.85 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 461/464 [M+H]⁺。

【1073】

(10R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2 , 10 , 16 - トリメチル - 15 - オキソ

10

20

30

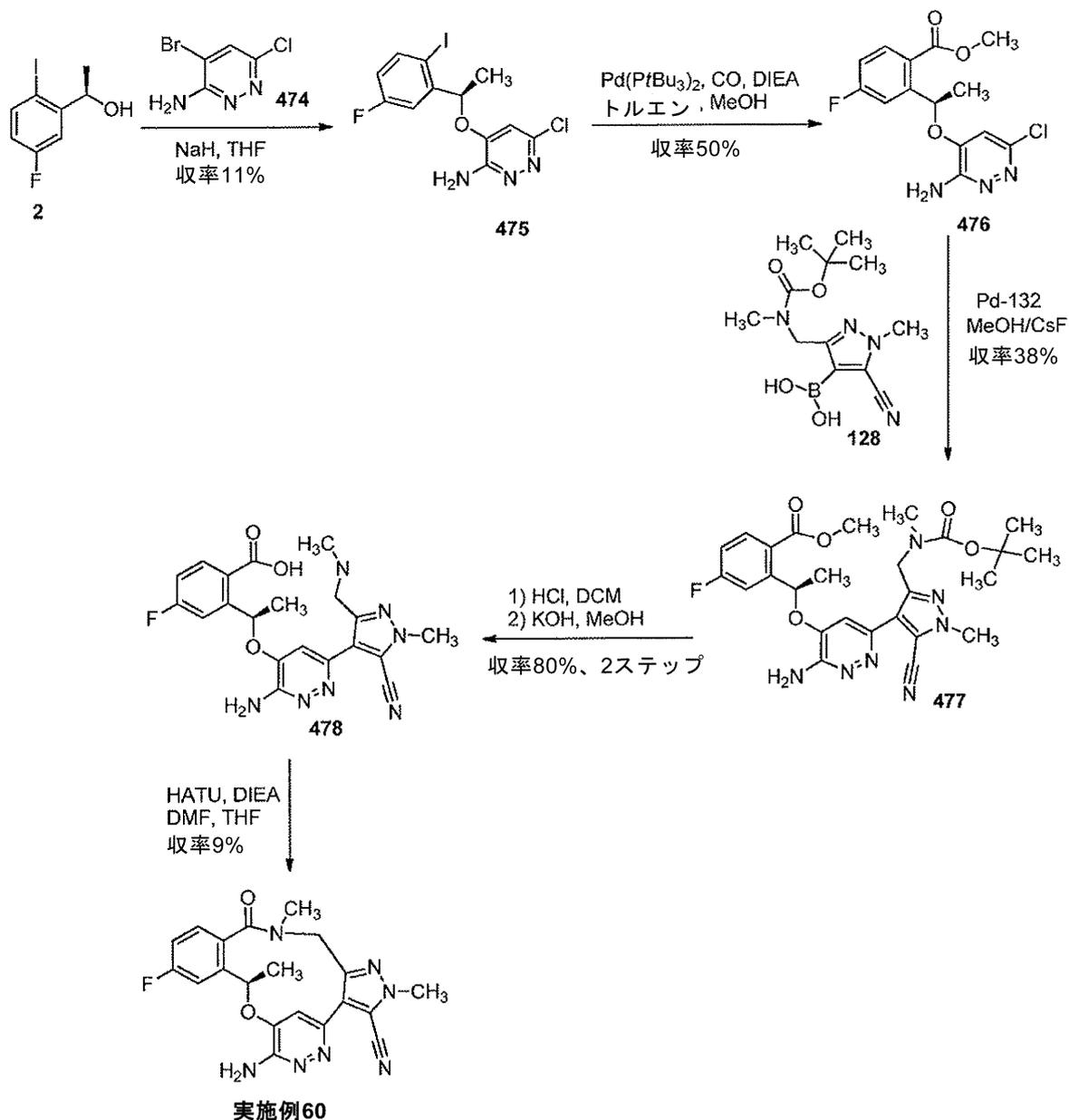
40

50

- 10, 15, 16, 17 - テトラヒドロ - 2H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ[4, 3 - h][2, 5, 6, 11]ベンゾオキサトリアシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例60) の調製

【1074】

【化178】



ステップ 1 :

0 の THF (50 mL) 中の化合物 2 (2.55 g, 9.6 mmol) の溶液に、NaH (384 mg, 9.6 mmol, 60% 分散) を添加した。0 で 30 分間攪拌し、室温に加温させた後、ピリダジン 474 (2 g, 9.6 mmol) を添加した。次いで、暗褐色混合物を 75 で 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を DCM に溶かした。有機物を濾過し、濃縮し、残留物を 2 つのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (10 ~ 100% EtOAc / ヘプタン、続いて 10 ~ 75% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 475 (451 mg, 11%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.92 (dd, 1 H) 7.44 (dd, J=10.11, 3.03 Hz, 1 H) 7.02 (td, J=8.46,

3.03 Hz, 1 H) 6.62 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 5.40 - 5.72 (m, 1 H) 1.57 (d, J=6.32 Hz, 3 H).

【1075】

ステップ2:

ステンレス鋼製容器内のトルエン(18 mL)およびメタノール(4 mL)中の化合物475(756 mg、1.92 mmol)およびDIEA(1.27 mL、7.3 mmol)の溶液に、Pd(P^tBu₃)₂(47 mg、0.09 mmol)を添加した。反応物を4バールのCO圧下で85 °Cに16時間加熱した。残留物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(10~75% EtOAc/ヘプタン)に供した。生成物を含む画分をMTBEで粉砕して、濾過した。固体を温MTBEで洗浄した。濾液の蒸発により、化合物476(314 mg、50%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.97 (dd, 1 H) 7.59 (dd, J=10.36, 2.78 Hz, 1 H) 7.30 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.63 (s, 2 H) 6.35 (q, J=5.98 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 1.62 (d, J=6.32 Hz, 3 H).

10

【1076】

ステップ3:

化合物476(9 mL、1.3 mmol)のメタノール溶液に、化合物128(204 mg、0.626 mmol)およびCsF(400 mg、2.6 mmol)を添加した。次いで、混合物を脱気し、Pd-132(22 mg、0.031 mmol)を添加した。混合物をマイクロ波中120 °Cで30分間加熱した。LCMSはボロン酸の消費を示すが、反応は完了していなかった。追加量のボロン酸溶液(2 mL、0.288 mmol)、フッ化セシウム(400 mg、2.6 mmol)およびPd-132(22 mg、0.031 mmol)を添加し、反応物をマイクロ波中で120 °Cにさらに30分間加熱した。反応物をEtOAc/ブラインに分配し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。MTBEで粉砕した後、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(10~100% EA/ヘプタン、続いて5% MeOH/EtOAc)によって精製して、化合物477(128 mg、38%)を泡状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) 7.97 (dd, J=8.69, 5.92 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=10.32, 2.77 Hz, 1 H) 7.23 (td, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.39 - 6.54 (m, 1 H) 6.30 (s, 2 H) 4.48 - 4.62 (m, 1 H) 4.36 (d, J=15.86 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 2.73 (s, 3 H) 1.69 (d, J=6.29 Hz, 3 H) 1.26 (s, 9 H).

20

30

【1077】

ステップ4:

DCM(1.5 mL)中の化合物477(155 mg、0.287 mmol)の溶液に、HCl(1.5 mL、ジオキサン中4 M、6 mmol)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、濃縮した。残留物をMTBEと共沸させ、濃縮し、真空オープン内で50 °Cで1時間乾燥させた。残留物をMeOH(3 mL)に溶解し、KOH(136 mg、2.41 mmol)を添加した。反応物を50 °Cに8時間加熱した。懸濁液を冷却させ、6 N HClで中和した。固体を濾過によって除去し、濾液を濃縮した。残留物をトルエンと共沸させ、濃縮し、真空オープン内で50 °Cで乾燥させて、化合物478(122 mg、LCMSにより純度70~80%)を褐色固体として得、これを次のステップにおいて直接使用した。

40

【1078】

ステップ5:

0 のDMF(7 mL)中のHATU(158 mg、0.402 mmol)の溶液に、DMF/THF(7 mL/1.4 mL)中の化合物478(122 mg、0.287 mmol)およびDIEA(0.3 mL、1 mmol)の溶液を滴下添加した。添加には50分を要した。添加後、得られた混合物を0 °Cで10分間攪拌した。次いで、混合物を飽和NaHCO₃水溶液(400 mL)に注ぎ入れ、濾過した。濾液をEtOAc(3×)で抽出し、有機物を水(2×)およびブラインで洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0

50

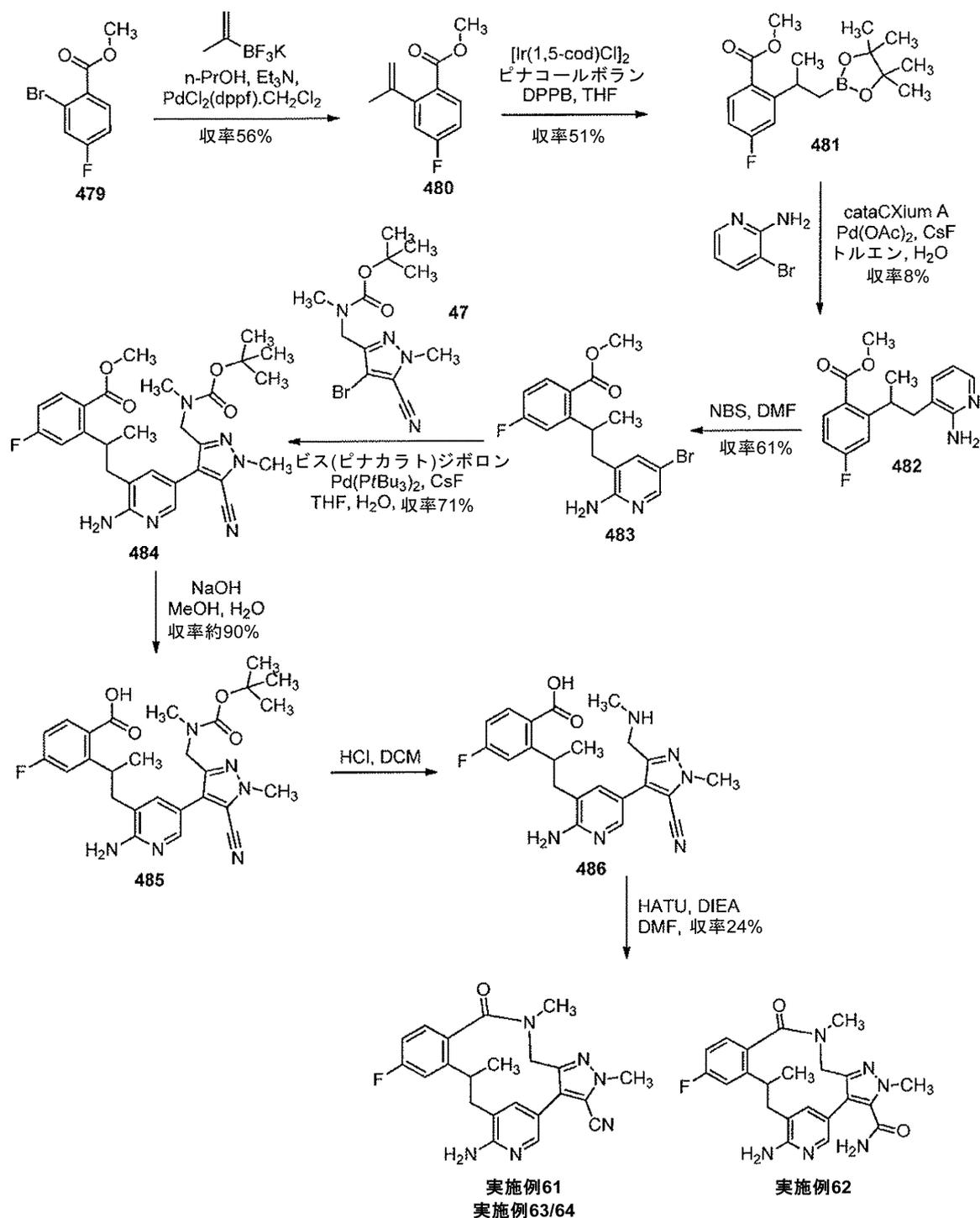
~ 10% MeOH / DCM : EtOAc 1 : 1) によって精製して、実施例 60 (10 mg、9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.46 - 7.68 (m, 2 H) 7.15 - 7.31 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.49 (br. s., 2 H) 5.61 - 5.88 (m, 1 H) 4.50 (d, J = 14.43 Hz, 1 H) 4.29 (d, J = 14.55 Hz, 1 H) 4.07 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 1.71 (d, J = 5.75 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 408 [M+H]⁺.

【1079】

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2, 10, 16 - トリメチル - 15 - オキソ - 2, 9, 10, 15, 16, 17 - ヘキサヒドロ - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [3, 4 - d] [2, 8] ベンゾジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル / 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2, 10, 16 - トリメチル - 15 - オキソ - 2, 9, 10, 15, 16, 17 - ヘキサヒドロ - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [3, 4 - d] [2, 8] ベンゾジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボキサミド (実施例 61 および 62) の調製

【1080】

【化179】



10

20

30

40

ステップ1:

トリエチルアミン (13 mL、9.44 g、93.3 mmol)、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート (18.0 g、121.6 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.38 g、1.70 mmol) を、*n*-プロパノール (640 mL) 中の化合物 479 (21.8 g、93.6 mmol) の溶液に添加し、混合物を17時間加熱還流した。TLC分析 (ヘプタン中10%2-ブタノン) は、出発材料が残っていることを示し、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.69 g、0.84 mmol) を添加して、加熱をさらに4時間続けた。室温に冷却後、混合物を約100 mLに真空濃縮し、*EtOAc* (400 mL) で希釈した後、1M *HCl* (250 mL) およびブライン (250 mL) で洗浄した。合わせた水性洗浄物を *EtOAc* (100 mL)

50

で抽出し、これをブライン(75 mL)で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮して、暗褐色油を得た。カラムクロマトグラフィー(1500 mLのシリカ、ヘプタン中4% EtOAc)による精製により、メチル4-フルオロベンゾエート(<10%)で汚染された無色液体としての所望生成物(8.63 g、47%)、および同じくメチル4-フルオロベンゾエートで汚染された所望生成物と出発材料との混合物(5.05 g)を得た。カラムクロマトグラフィー(500 mLのシリカ、ヘプタン中4% EtOAc)によってさらに精製して、メチル4-フルオロベンゾエート(<10%)で汚染された所望生成物をさらに1.60 g(9%)得た。生成物をクーゲルロール蒸留(Kugelrohr distillation)によってさらに精製し、初留分(70、4 mmHg)を廃棄し、次いで温度を95 に上昇させて、<5%のメチル4-フルオロベンゾエートを含有する化合物480(回収率95%)を回収した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.84 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H) 6.99 (ddd, J = 8.6, 8.0, 2.6 Hz, 1H) 6.93 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H) 5.12 (p, J = 1.6 Hz, 1H) 4.85 (dq, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 2.07 (t, J = 1.2 Hz, 3H). LCMS m/z 195 [M+H]⁺.

【1081】

ステップ2:

[Ir(1,5-cod)Cl]₂ (751 mg 1.11 mmol) および DPPB (944 mg 2.21 mmol) を、THF (100 mL) 中で、窒素下室温で5分間攪拌して、透明黄色溶液を得た。THF (10 mL) 中の化合物480 (8.6 g、44.28 mmol) を添加し、溶液を10分間攪拌した。THF (20 mL) 中のピナコールボラン (7.95 mL、53.1 mmol) を一滴ずつ添加し、濁った黄色溶液を48時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(0~100% DCM/ヘプタン)によって精製して、化合物481を無色油(7.2 g、51%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (dd, J = 8.68, 6.11 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 10.70, 2.63 Hz, 1H) 6.87 (dt, J = 1.00 Hz, 1H) 3.84 - 3.99 (m, 4H) 1.29 (d, J = 1.00 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 1.00 Hz, 14H). LCMS APCI m/z 323 [M+H]⁺.

【1082】

ステップ3:

トルエン(300 mL) および水(60 mL) 中の化合物481 (5.7 g、17.69 mmol) および2-アミノ-3-ブロムピリジン(6.12 g、35.40 mmol) に、Pd(OAc)₂ (248 mg、1.11 mmol) および catamount A (793 mg、2.21 mmol)、続いてCsF (6.72 g、44.20 mmol) を添加した。二相反応混合物を120 で48時間攪拌した。20%しか所望生成物に変換していないことを、LCMSは示した。反応物を冷却し、有機層を抽出した。水性物をDCMでさらに抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~75% DCM/ヘプタン)によって精製して、化合物482を褐色油(401 mg、8%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (dd, J = 5.01, 1.71 Hz, 1H) 7.91 (dd, J = 8.80, 6.11 Hz, 1H) 7.15 - 7.23 (m, 2H) 6.97 (ddd, J = 8.68, 7.70, 2.57 Hz, 1H) 6.58 (dd, J = 7.21, 5.01 Hz, 1H) 5.21 (brs., 2H) 4.04-4.17 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.01 (dd, J = 13.88, 4.34 Hz, 1H) 2.33 (dd, J = 13.88, 11.07 Hz, 1H) 1.16 (d, J = 6.85 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 323 [M+H]⁺. LCMS APCI m/z 289 [M+H]⁺.

【1083】

ステップ4:

化合物482 (720 mg、2.50 mmol) を、DMF (20 mL) 中で、窒素下室温で攪拌した。NBS (494 mg、2.75 mmol) を添加し、反応物を14時間攪拌した。反応物を濃縮し、EtOAcと飽和NaHCO₃水溶液とに分配した。有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー (0 ~ 75% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 483 を褐色油 (558 mg、61%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 7.93 (dd, J = 8.80, 6.11 Hz, 1H) 7.33 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 7.17 (dd, J = 10.39, 2.57 Hz, 1H) 6.98 (ddd, J = 8.68, 7.70, 2.57 Hz, 1H) 5.34 (brs., 2H) 4.08 (m, J = 1.50 Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.00 (dd, J = 13.94, 4.16 Hz, 1H) 2.27 (dd, J = 13.82, 11.37 Hz, 1H) 1.17 (d, J = 6.85 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 366/368 [M+H]⁺.

【1084】

ステップ 5 :

化合物 483 (478 mg、1.30 mmol)、化合物 47 (857 mg、2.60 mmol)、ピス (ピナカト) ジボロン (1 g、3.91 mmol)、フッ化セシウム (989 mg、6.51 mmol) および Pd (P^tBu₃)₂ (33.9 mg、0.065 mmol) を、THF / 水 (70 mL / 7 mL) 中で合わせ、混合物を窒素で脱気した。反応物を 100 ° で 14 時間加熱した。反応物を濃縮し、残留物を EtOAc に溶解した。有機物を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、黄色油を得た。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 484 を金色油 (495 mg、71%) として得た。LCMS APCI m/z 537 [M+H]⁺.

【1085】

ステップ 6 :

化合物 484 (495 mg、0.922 mmol) および水酸化ナトリウム (192 mg、4.80 mmol) を、水 (4.0 mL) およびメタノール (20 mL) 中で、40 ° で 10 時間撹拌した。反応物を濃縮し、1 M AcOH で pH - 5 に酸性化した。反応物を EtOAc 中で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、化合物 485 を褐色固体 (430 mg、90% - シアノ加水分解から生じた約 10 ~ 15% のアミドを観察) として得た。LCMS APCI m/z 523 [M+H]⁺.

【1086】

ステップ 7 :

化合物 485 (430 mg、0.823 mmol) を、ジオキサン (2.06 mL) および DCM (10 mL) 中の 4 M HCl 中で、室温で 2 時間撹拌した。褐色溶液を濃縮し、トルエンと共沸させて、化合物 486 を褐色固体として得、これを次のステップにおいて直接使用した。LCMS APCI m/z 423 [M+H]⁺.

【1087】

ステップ 8 :

DMF (10 mL) 中の HCl 塩としての化合物 486 (推定 0.823 mmol) および DIEA (2.30 mL、13.20 mmol) の溶液を、DMF (15 mL) 中の HATU (438 mg、1.15 mmol) の溶液に、シリンジポンプを用いて 0 ° で 1 時間かけて滴下添加した。添加後、透明黄色溶液を室温に加熱させ、14 時間撹拌した。反応物を濃縮し、水を添加した。混合物を EtOAc (3 ×) 中に抽出し、合わせた有機物を 1 M Na₂CO₃ 水溶液 (5 ×)、10% NH₄OH 水溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて、褐色泡状物を得た。逆相 HPLC による精製により、実施例 61 (81 mg、24%) をクリーム色固体として、アミド加水分解から生じた実施例 62 (15 mg、4%) もクリーム色固体として得た。

実施例 61 (81 mg、24%) ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) 7.95 (brs, 1H) 7.39 (dt, J =

1.00 Hz, 1H) 7.28 (dd, J = 1.00 Hz, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.02 (dt, J = 1.00 Hz, 1H)

6.11 (brs, 2H) 4.42 (d, J = 14.31 Hz, 1H) 4.24 (d, J = 1.00 Hz, 1H) 4.0 (s,

3H) 3.61 (bs, 1H) 2.97 (s, 3H) 2.89 - 2.96 (m, 1H) 2.64 (bd, J = 1.00 Hz, 1H) 1.35

(d, J = 6.48 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 405 [M+H]⁺.

実施例 62 (15 mg、4%) ¹H NMR (400

10

20

30

40

50

MHz, CDCl_3) 7.56 - 7.90 (m, 3H) 7.24 - 7.40 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 6.94 - 7.04 (m, 1H) 5.81 (bs, 2H) 4.29 (d, $J = 13.82$ Hz, 1H) 4.11 (d, $J = 13.82$ Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 3.61 (bs, 1H) 2.87 - 3.07 (m, 4H) 2.56 - 2.75 (m, 2H) 1.35 (d, $J = 6.36$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

68 mg の実施例 61 を SFC によるキラル分離に供して、表題化合物の両方の鏡像異性体を得た。SFC による分析的キラル分離を、Regis Wheelk-01 (R, R) カラム (4.6 mm x 100 mm カラム、粒径 5 ミクロン) を用いて行い、これを、140 バールに保持した CO_2 中、30% MeOH で溶出した。3 mL / 分の流速により、保持時間 (ピーク 1) = 3.46 分および保持時間 (ピーク 2) = 4.76 分を得た。

実施例 63 (ピーク 1) : 25.0 mg, >99% ee

(-). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.95 (brs, 1H) 7.39 (dt, $J = 1.00$ Hz, 1H) 7.28 (dd, $J = 1.00$ Hz, 1H)

7.12 (s, 1H) 7.02 (dt, $J = 1.00$ Hz, 1H) 6.11 (bs, 2H) 4.42 (d, $J = 14.31$ Hz, 1H) 4.24 (d, $J = 1.00$ Hz, 1H) 4.0 (s, 3H) 3.61 (bs, 1H) 2.97 (s, 3H) 2.89 - 2.96 (m, 1H) 2.64 (bd, $J = 1.00$ Hz, 1H) 1.35 (d, $J = 6.48$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 64 (ピーク 2) : 24.8 mg, 98% ee

(+). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.95 (brs, 1H) 7.39 (dt, $J = 1.00$ Hz, 1H) 7.28 (dd, $J = 1.00$ Hz, 1H)

7.12 (s, 1H) 7.02 (dt, $J = 1.00$ Hz, 1H) 6.11 (bs, 2H) 4.42 (d, $J = 14.31$ Hz, 1H) 4.24 (d, $J = 1.00$ Hz, 1H) 4.0 (s, 3H) 3.61 (bs, 1H) 2.97 (s, 3H) 2.89 - 2.96 (m, 1H) 2.64 (bd, $J = 1.00$ Hz, 1H) 1.35 (d, $J = 6.48$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1088】

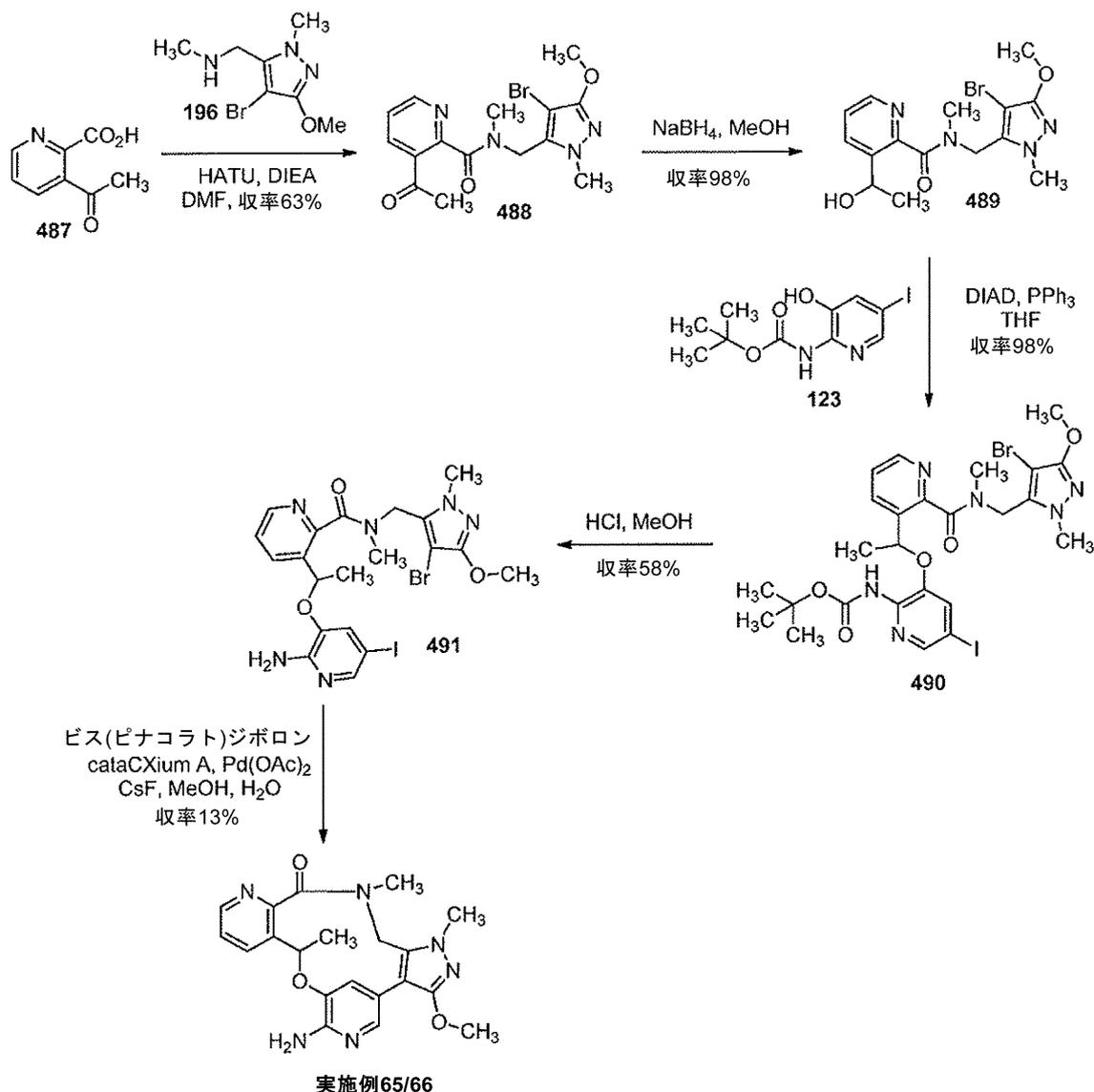
7-アミノ-3-メトキシ-1,10,16-トリメチル-16,17-ジヒドロ-1H-8,4-(メテノ)-ピラゾロ[4,3-g]ピリド[2,3-l][1,4,10]オキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例 65 および 66) の調製

【1089】

10

20

【化180】



ステップ1:

DMF (40 mL) 中の化合物 487 (965 mg, 5.84 mmol) および化合物 196 (580 mg, 5.84 mmol) の懸濁液を、窒素下で撹拌した。DIEA (3.05 mL, 17.5 mmol) を添加すると、懸濁液は濃厚なゲルとなった。HATU (2890 mg, 7.60 mmol) を添加し、反応物を14時間撹拌した。この時間の間に、固体はゆっくり溶解して、透明褐色溶液を得た。反応物を濃縮し、残留物を EtOAc に溶解した。有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。有機物を濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~4% MeOH / DCM) によって精製して、化合物 488 をクリーム色固体 (1400 mg, 63%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.70 (dd, J = 4.93, 1.39 Hz, 1H) 8.11 (dd, J = 8.08, 1.52 Hz, 1H) 7.43 (dd, J = 7.83, 4.80 Hz, 1H) 4.87 (m, 2H) 4.80-3.95 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.59 (s, 3H)。LCMS APCI m/z 381/383 [M+H]⁺。

【1090】

ステップ2

MeOH (60 mL) 中の化合物 488 (1324 mg, 3.473 mmol) の懸濁液を、窒素下室温で撹拌した。NaBH₄ (144 mg, 3.82 mmol) を添加すると、激しいガスの発生および透明無色溶液がもたらされた。反応物をさらに2時間撹拌し

、濃縮し、残留物をDCMに溶解した。有機物を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、化合物489を白色固体(1300mg、98%)として得た。LCMS APCI m/z 382/385 [M+H]⁺。

【1091】

ステップ3

窒素下室温のTHF(40mL)中の化合物489(650mg、1.70mmol)および化合物123(570mg、1.70mmol)に、トリフェニルホスフィン(489mg、1.87mmol)を添加し、続いてTHF(4mL)中のDIAD(0.37mL、1.87mmol)の溶液を滴下添加して、黄色溶液を得た。次いで、反応物を14時間攪拌し、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(50%DCM/EtOAc)によって精製して、化合物490を白色固体(1800mg、151%)として得た。NMR(CDC1₃)は、固体が必要生成物とPPH₃=Oとの約1:2の混合物であることを示した。したがって、1800mgの混合物は、1008mgの生成物、収率85%と同等である。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.55 (dd, J = 4.71, 1.53 Hz, 1H) 8.18 (d, J = 1.83 Hz, 1H) 7.86 (dd, J = 7.95, 1.47 Hz, 1H) 7.37 (dd, J = 8.07, 4.77 Hz, 1H) 7.34 (d, J = 1.71 Hz, 1H) 5.63 (q, J = 6.40 Hz, 1H) 4.80 - 5.02 (m, 2H) 3.97 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 2.86 (s, 3H) 1.74 (d, J = 6.36 Hz, 3H) 1.57 (s, 9H). LCMS APCI m/z 700/703 [M+H]⁺。

10

【1092】

ステップ4

MeOH(30mL)中の化合物490(1800mg、理論量1.40mmol)の溶液に、ジオキサン中4M HCl(3.6mL)を添加して、溶液を得、これを室温で15時間攪拌した。反応物を濃縮して、粘着性クリーム色固体を得た。これをDCM中でスラリー化し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄して、遊離塩基を形成させた。有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~100%EtOAc/DCM)によって精製して、化合物491をクリーム色泡状物(500mg、58%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.53 (dd, J = 4.77, 1.59 Hz, 1H) 7.86 (dd, J = 8.07, 1.47 Hz, 1H) 7.81 (d, J = 1.71 Hz, 1H) 7.37 (dd, J = 7.95, 4.77 Hz, 1H) 7.05 (d, J = 1.59 Hz, 1H) 5.56 (q, J = 6.40 Hz, 1H) 4.80 - 5.00 (m, 2H) 4.76 (bs, 1H) 3.97 (s, 3H) 3.84 - 3.90 (m, 3H) 2.84 (s, 3H) 1.71 (d, J = 6.36 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 601/602 [M+H]⁺。

20

30

【1093】

ステップ5

水(20mL)メタノール(200mL)中の、化合物491(500mg、0.832mmol)、ピス(ピナコラト)ジボロン(1070mg、4.16mmol)、cat CXium A(60mg、0.166mmol)、フッ化セシウム(638mg、4.16mmol)および酢酸パラジウム(19mg、0.830mmol)を、100で終夜加熱した。反応物を濃縮し、水とEtOAcとに分配した。有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して黄色油とし、これを分取逆相HPLCによって精製して、実施例65および実施例66を白色粉末(43mg、13%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.48 (dd, J = 4.67, 1.39 Hz, 1H) 8.15 (dd, J = 8.08, 1.26 Hz, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 2H) 6.75 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 5.73 (s, 2H) 5.56 (d, J = 6.32 Hz, 1H) 4.59 (d, J = 15.66 Hz, 1H) 4.01 (d, J = 15.41 Hz, 1H) 3.83 (d, J = 7.58 Hz, 5H) 3.0 (s, 3H) 1.69 (d, J = 6.32 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 395 [M+H]⁺。

40

43mgの試料をSFCによるキラル分離に供して、表題化合物の両方の鏡像異性体を得た。SFCによる分析的キラル分離を、Regis Wheelk-01(R,R)カラム(4.6mm x 100mmカラム、粒径5ミクロン)を用いて行い、これを、140パーセントに保持したCO₂中、30%MeOHで溶出した。3mL/分の流速により、保持時

50

間 (ピーク 1) = 5.77 分および保持時間 (ピーク 2) = 7.01 分を得た。

実施例 65 (ピーク 1) : 12 mg, 99% ee (-).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.48

(dd, $J = 4.67, 1.39$ Hz, 1H) 8.15 (dd, $J = 8.08, 1.26$ Hz, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 2H)

6.75 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 5.73 (s, 2H) 5.56 (d, $J = 6.32$ Hz, 1H) 4.59 (d, $J =$

15.66 Hz, 1H) 4.01 (d, $J = 15.41$ Hz, 1H) 3.83 (d, $J = 7.58$ Hz, 5H) 3.0 (s, 3H)

1.69 (d, $J = 6.32$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 66 (ピーク 2) : 15 mg, 97% ee (+).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.48

(dd, $J = 4.67, 1.39$ Hz, 1H) 8.15 (dd, $J = 8.08, 1.26$ Hz, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 2H)

6.75 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 5.73 (s, 2H) 5.56 (d, $J = 6.32$ Hz, 1H) 4.59 (d, $J =$

15.66 Hz, 1H) 4.01 (d, $J = 15.41$ Hz, 1H) 3.83 (d, $J = 7.58$ Hz, 5H) 3.0 (s, 3H)

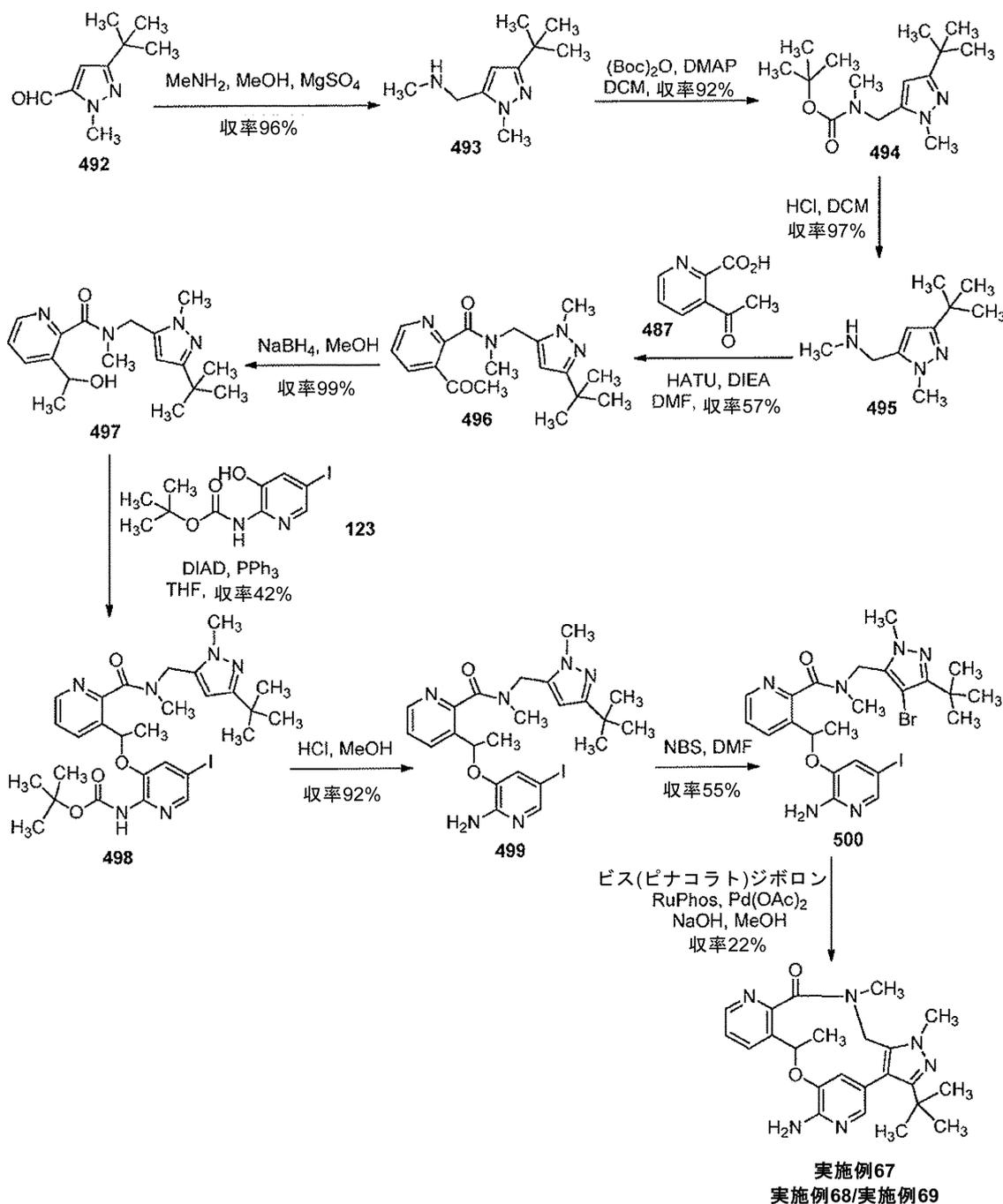
1.69 (d, $J = 6.32$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 1 0 9 4 】

7 - アミノ - 3 - tert - ブチル - 1, 10, 16 - トリメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 1H - 8, 4 - (メテノ)ピラゾロ [4, 3 - g]ピリド [2, 3 - l] [1, 4, 10] オキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 67、68 および 69) の調製

【 1 0 9 5 】

【化181】



ステップ1:

MeOH (50 mL) 中の化合物 492 (2000 mg、12.03 mmol) を、窒素下で、EtOH 中 33% メチルアミン (1.80 mL、5.09 mmol) と共に撹拌した。無水 MgSO₄ (3000 mg) を添加し、反応物をさらに 1.5 時間撹拌した。反応フラスコを氷浴中で冷却し、NaBH₄ (546 mg、14.40 mmol) を添加した。反応物を 14 時間撹拌し、濃縮し、水と DCM とに分配した。有機物を分離し、水性物を DCM (2 ×) でさらに抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、化合物 493 を無色油 (2100 mg、96%) として得た。LCMS APCI m/z 182 [M+H]⁺.

【1096】

ステップ2:

ジクロロメタン (60 mL) 中の化合物 493 (2100 mg、11.58 mmol)

10

20

30

40

50

の溶液に、DMAP (283 mg、2.32 mmol)、続いて(Boc)₂O (4040 mg、18.50 mmol)を添加して、黄色溶液を得た。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去して、黄色油を得た。反応物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物494を無色油(3000 mg、92%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.97 (s, 1H) 4.40 (s, 2H) 3.77 (s, 3H) 2.77 (s, 3H) 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 9H). LCMS APCI m/z 282 [M+H]⁺.

【1097】

ステップ3:

DCM (50 mL)中の化合物494 (3800 mg、13.50 mmol)の溶液に、ジオキサン中4M HCl (34 mL、135 mmol)を添加し、反応物を2時間攪拌した。この時点で、反応物は濁っていて、MeOHを添加して透明黄色溶液を得、これをさらに2時間攪拌した。反応物を濃縮して、クリーム色固体を得、これをヘプタン中でスラリー化し、濾過し、乾燥させて、化合物495を固体(3318 mg、97%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.32 - 9.49 (m, 1H) 6.29 - 6.39 (m, 1H) 4.15 (t, 2H) 3.79-3.83 (m, 3H) 2.54 (t, 3H) 1.17 - 1.23 (m, 9H). LCMS APCI m/z 182 [M+H]⁺.

【1098】

ステップ4:

窒素下のDMF (40 mL)中の化合物495 (965 mg、5.84 mmol)および化合物487 (1490 mg、5.84 mmol)の懸濁液に、DIEA (3.05 mL、17.5 mmol)を添加して、透明褐色溶液を得た。HATU (2890 mg、7.60 mmol)を添加し、反応物を16時間攪拌した。反応物を濃縮し、残留物をEtOAcに溶解した。有機物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~4% MeOH/DCM)によって精製して、化合物496を褐色固体(1100 mg、57%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.71 (dd, J = 4.83, 1.53 Hz, 1H) 8.11 (dd, J = 7.95, 1.59 Hz, 1H) 7.44 (dd, J = 7.89, 4.83 Hz, 1H) 6.17 (s, 1H) 4.81 (s, 2H) 3.93 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 1.32 (s, 9H). LCMS APCI m/z 329 [M+H]⁺.

【1099】

ステップ5:

窒素下のMeOH (20 mL)中の化合物496 (1100 mg、3.349 mmol)の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (152 mg、4.02 mmol)を分割方式で添加した。激しいガスの発生が観察され、反応物は急速に黄色溶液に変化した。反応物を1時間攪拌し、濃縮し、残留物をDCMに溶解した。有機溶液を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、化合物497 (1100 mg、99%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.52 (dd, J = 4.71, 1.65 Hz, 1H) 7.90 (dd, J = 7.83, 1.47 Hz, 1H) 7.37 (m, J = 7.90, 4.70 Hz, 1H) 4.88 - 4.99 (m, 1H) 4.82 (q, J = 1.00 Hz, 2H) 3.92 (s, 3H) 2.86 (s, 3H) 1.55 (d, J = 6.60 Hz, 3H) 1.30 (s, 9H). LCMS APCI m/z 331 [M+H]⁺.

【1100】

ステップ6:

窒素下室温のTHF (40 mL)中の化合物497 (1100 mg、3.329 mmol)および化合物123 (1120 mg、3.33 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン (960 mg、3.66 mmol)を添加し、続いてTHF (5 mL)中のDIAD (0.72 mL、3.66 mmol)の溶液を滴下添加して、黄色溶液を得た。反応物を室温で20時間攪拌し、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(50:50 DCM/EtOAc)によって精製して、化合物498を黄色固体(900 mg、

10

20

30

40

50

4.2%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.55 (dd, J = 4.65, 1.47 Hz, 1H) 8.18 (d, J = 1.83 Hz, 1H) 7.85 (dd, J = 8.01, 1.41 Hz, 1H) 7.37 (dd, J = 7.95, 4.77 Hz, 1H) 7.27-7.33 (m, 3H) 6.14 (s, 1H) 5.62 (q, J = 6.50 Hz, 1H) 4.67-5.01 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 2.82-2.89 (m, 3H) 1.75 (d, J = 6.36 Hz, 3H) 1.57 (s, 9H) 1.29 (s, 9H). LCMS APCI m/z 649 [M+H]⁺

【1101】

ステップ7:

MeOH (30 mL)中の化合物498 (900 mg, 1.39 mmol)の攪拌溶液に、ジオキサン中4M HCl (3.6 mL)を添加して、黄色溶液を得、これを室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮して油を得、これをDCMと飽和NaHCO₃水溶液とに分配した。有機物を分離し、水性物をDCM (3x)でさらに抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、化合物499を金色泡状物 (700 mg, 92%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.54 (dd, J = 4.71, 1.53 Hz, 1H) 7.85 (dd, J = 8.07, 1.47 Hz, 1H) 7.80 (d, J = 1.59 Hz, 1H) 7.64 - 7.72 (m, 2H) 7.03 (d, J = 1.59 Hz, 1H) 6.14 (s, 1H) 5.55 (q, J = 6.40 Hz, 1H) 4.94 (d, J = 15.16 Hz, 1H) 4.69-4.82 (m, 3H) 3.92 (s, 3H) 2.85 (s, 3H) 1.71 (d, J = 6.36 Hz, 3H) 1.29 (s, 9H). LCMS APCI m/z 549 [M+H]⁺.

【1102】

ステップ8:

DMF (20 mL)中の化合物499 (650 mg, 1.18 mmol)およびNBS (234 mg, 1.30 mmol)を窒素下で1時間攪拌した。反応物を濃縮し、EtOAcと飽和NaHCO₃水溶液とに分配した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して褐色油を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~4% MeOH / DCM)によって精製して、化合物500を褐色泡状物 (411 mg, 55% - LCMSは、ジブロモ不純物が存在していることを示す)として得た。LCMS APCI m/z 581/583. [M+H]⁺.

【1103】

ステップ9:

1M NaOH (3 mL)およびメタノール (35 mL)中の、化合物500 (370 mg, 0.590 mmol)、ビス (ピナコラト)ジボロン (454 mg, 1.77 mmol)、RuPhos (36 mg, 0.074 mmol)および酢酸パラジウム (8.3 mg, 0.037 mmol)を、100 で14時間加熱した。反応物を濃縮し、水とEtOAcとに分配した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して黄色油を得、これを分取HPLCによって精製して、実施例67を白色固体 (55 mg, 22%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (dd, J = 4.66, 1.64 Hz, 1H) 8.21 (dd, J = 8.06, 1.51 Hz, 1H) 7.40 (dd, J = 8.06, 4.53 Hz, 1H) 7.33 (d, J = 2.01 Hz, 1H) 6.85 (d, J = 1.76 Hz, 1H) 5.72 (q, J = 6.30 Hz, 1H) 5.49 (s, 2H) 4.43 (d, J = 15.36 Hz, 1H) 3.97 (d, J = 15.11 Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 1.73 (d, J = 1.00 Hz, 3H) 1.23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 [M+H]⁺.

50 mgの実施例67をSFCによるキラル分離に供して、表題化合物の両方の鏡像異性体を得た。SFCによる分析的キラル分離を、Regis Wheelk-01 (R, R)カラム (4.6 mm x 100 mmカラム、粒径5ミクロン)を用いて行い、これを、140バールに保持したCO₂中、30% MeOHで溶出した。3 mL / 分の流速により、保持時間 (ピーク₁) = 4.87分および保持時間 (ピーク₂) = 6.99分を得た。各ピークは、アトロプ異性体の90:10の混合物に急速に平衡化した。

実施例68 (ピーク₁): 12 mg, 95% ee (-).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38

10

20

30

40

50

(dd, $J = 4.66, 1.64$ Hz, 1H) 8.21 (dd, $J = 8.06, 1.51$ Hz, 1H) 7.40 (dd, $J = 8.06, 4.53$ Hz, 1H) 7.33 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H) 6.85 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H) 5.72 (q, $J = 6.30$ Hz, H) 5.49 (s, 2H) 4.43 (d, $J = 15.36$ Hz, 1H) 3.97 (d, $J = 15.11$ Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 1.73 (d, $J = 1.00$ Hz, 3H) 1.23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 $[M+H]^+$.

実施例 69 (ピーク 2) : 13 mg, 95% ee (+).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.38

(dd, $J = 4.66, 1.64$ Hz, 1H) 8.21 (dd, $J = 8.06, 1.51$ Hz, 1H) 7.40 (dd, $J = 8.06, 4.53$ Hz, 1H) 7.33 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H) 6.85 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H) 5.72 (q, $J = 6.30$ Hz, H) 5.49 (s, 2H) 4.43 (d, $J = 15.36$ Hz, 1H) 3.97 (d, $J = 15.11$ Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 1.73 (d, $J = 1.00$ Hz, 3H) 1.23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 $[M+H]^+$.

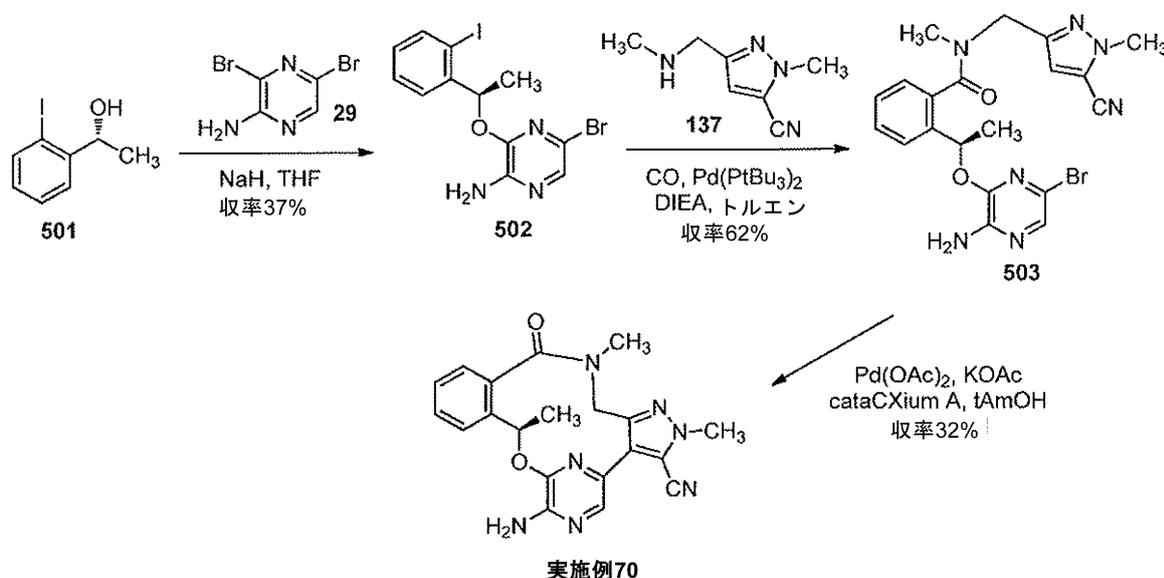
10

【1104】

(10R) - 7 - アミノ - 2 , 10 , 16 - トリメチル - 15 - オキソ - 10 , 15 , 16 , 17 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 70) の調製

【1105】

【化182】



20

30

ステップ 1 :

窒素下の THF (30 mL) 中の化合物 501 (1593 mg、6.422 mmol) の氷冷溶液に、NaH (282 mg、7.06 mmol、60%分散) を添加すると、非常にゆっくりとしたガスの発生と共に白色懸濁液がもたらされた。懸濁液を 30 分間攪拌し、次いで THF (8 mL) 中の化合物 29 (1620 mg、6.42 mmol) の溶液を一滴ずつ添加した。明橙色溶液を 50 に 48 時間加熱した。反応物を濃縮し、EtOAc とブラインとに分配した。不溶物を濾過し、有機物を分離し、水性物を EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM によって精製して、化合物 502、(R) - 5 - プロモ - 3 - (1 - (2 - ヨードフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - アミンを、淡黄色油 (1000 mg、37%) として得た。LCMS APCI m/z 419/421 $[M+H]^+$.

40

【1106】

ステップ 2 :

トルエン (25 mL) 中の化合物 502 (1000 mg、2.381 mmol)、化合

50

物 137 (692 mg、3.10 mmol)、DIEA (1.66 mL 9.52 mmol) および Pd (P^tBu₃)₂ (124 mg、0.238 mmol) の混合物を、4 バールの CO 下 85 で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮して赤色油を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25 % EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 503、(R) - 2 - (1 - (3 - アミノ - 6 - ブロモピラジン - 2 - イルオキシ) エチル) - N - ((5 - シアノ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - メチル) - N - メチルベンズアミドを、淡黄色油 (689 mg、62%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.67 (d, J = 1.00 Hz, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.43 (dt, J = 1.00 Hz, 1H)

7.35 (m, 1H) 7.21-7.29 (m, 1H) 6.92-7.09 (m, 1H) 6.28 (bs, 2H) 6.10 (q, J = 1.00 Hz, 1H) 4.70 (bs, 2H) 3.97 (s, 3H) 2.86 (bs, 3H) 1.61 (d, J = 6.55 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 470/472 [M+H]⁺.

【1107】

ステップ 3 :

化合物 503 (689 mg、1.46 mmol)、KOAc (733 mg、7.47 mmol) および cataCXium A (163 mg、0.440 mmol) を、tert - アミルアルコール (30 mL) 中で合わせ、窒素を溶液に吹き込んで発泡させた後、Pd(OAc)₂ (49 mg、0.220 mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中で 120 に 3 時間加熱した。反応物を濃縮し、水と EtOAc とに分配した。不溶物を濾過し、有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、粗生成物を黄色油として得、これを分取 HPLC によって精製して、大環 (macrocycle) を黄色泡状物として得た。これを水中で 30 分間スラリー化し、次いで濾過し、水でさらに洗浄し、真空下で終夜乾燥させて、実施例 70 (185 mg、32%) を黄色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.75 (s, 1H) 7.65 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.39-7.46 (m, 1H) 7.28-7.34 (m, 2H) 6.73 (bs, 2H) 5.91 (q, J = 6.50 Hz, 1H) 4.38 (d, J = 1.00 Hz, 1H) 4.28 (d, J = 1.00 Hz, 1H) 4.03 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 1.65 (d, J = 6.60 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 390 [M+H]⁺.

【1108】

(10R) - 7 - アミノ - 2, 10, 16 - トリメチル - 15 - オキソ - 10, 15, 16, 17 - テトラヒドロ - 2H - 8, 4 - (メテノ) ピラゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 71) の調製

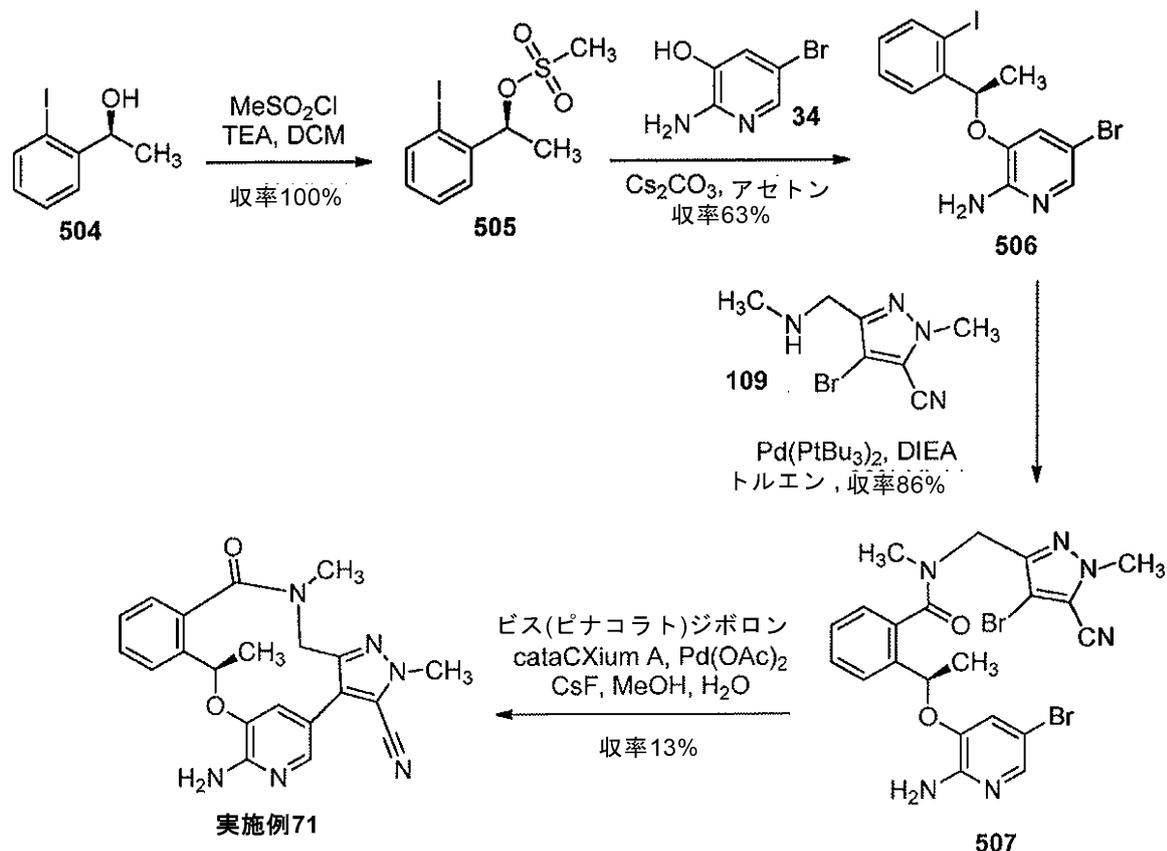
【1109】

10

20

30

【化 1 8 3】



ステップ 1 :

窒素下の DCM (15 mL) 中の化合物 504 (1283 mg、5.172 mmol) およびトリエチルアミン (1.44 mL、10.30 mmol) の冷却溶液に、塩化メタンスルホニル (0.60 mL、7.76 mmol) をゆっくり一滴ずつ添加して、クリーム色懸濁液を得た。反応物を室温に加温させ、15 時間撹拌した。反応物を、1 M HCl 水溶液および飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、化合物 505 を橙色油 (1704 mg、100%) 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おいて直接使用した。

【1110】

ステップ 2 :

化合物 34 (815 mg、4.31 mmol) および化合物 505 (1687 mg、5.172 mmol) を、炭酸セシウム (2810 mg、8.62 mmol) 含有アセトン (50 mL) の中で、50 °C で 6 時間撹拌した。反応物を濾過し、固体をアセトンですすいだ。濾液を濃縮して暗色残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 506 を橙色油 (1144 mg、63%) として得た。LCMS APCI m/z 418/420 [M+H]⁺。

【1111】

ステップ 3 :

トルエン (20 mL) 中の化合物 506 (1144 mg、1.60 mmol)、化合物 109 (447 mg、1.68 mmol)、DIEA (1.14 mL、6.55 mmol) および Pd(PtBu₃)₂ (86 mg、0.164 mmol) の混合物を、4 パールの CO の雰囲気下で 85 °C に 14 時間加熱した。反応物を濃縮して赤色油を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 507 を黄色固体 (770 mg、86%) として得た。HNMR (CDCl₃) は、回転異性体の存在を示す。LCMS APCI m/z 548/550 [M+H]⁺。

【1112】

10

20

30

40

50

ステップ4:

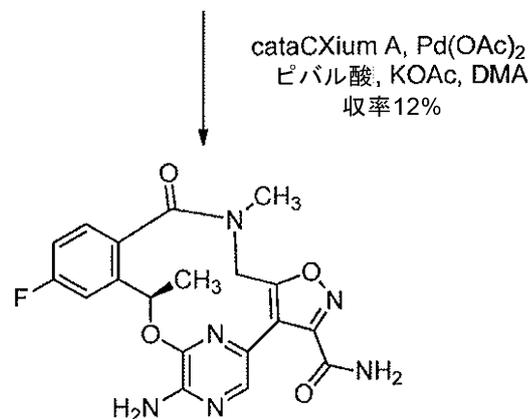
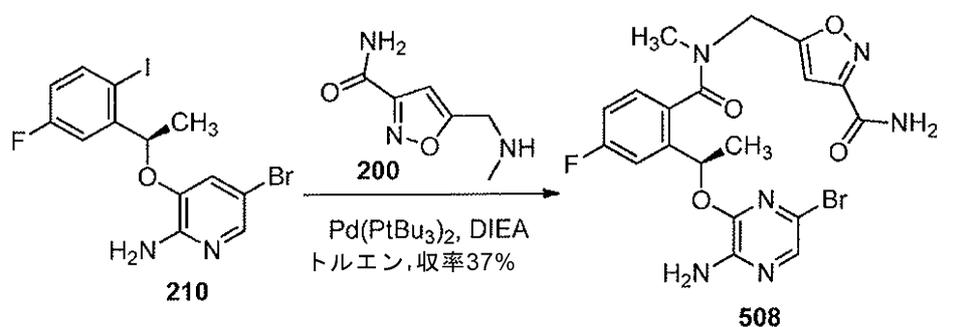
水(10 mL)メタノール(100 mL)中の、化合物507(770 mg、1.40 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1800 mg、7.02 mmol)、cataCXium A(101 mg、0.281 mmol)、フッ化セシウム(1070 mg、7.02 mmol)および酢酸パラジウム(32 mg、0.14 mmol)を、100で終夜加熱した。次いで、反応物を濃縮し、水とEtOAcとに分配した。有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して黄色油を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~5% MeOH/DCM)および逆相分取HPLCに供した。得られた材料をヘプタン中でスラリー化し、濾過し、真空下で乾燥させて、実施例71(43 mg、1.3%)を白色粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 7.72 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H) 7.57 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H) 7.44 (dt, $J = 1.00$ Hz, 1H) 7.29 - 7.39 (m, 2H) 6.83 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H) 6.11 (bs, 2H) 5.59 (q, $J = 6.30$ Hz, 1H) 4.45 (d, $J = 14.35$ Hz, 1H) 4.24 (d, $J = 14.10$ Hz, 1H) 4.03 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 1.69 (d, $J = 6.29$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1113】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-10,16-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-8,4-(アゼノ)[1,2]オキサゾロ[4,5-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボキサミド(実施例72)の調製

【1114】

【化184】



実施例72

ステップ1:

トルエン(10 mL)中の化合物210(150 mg、0.342 mmol)に、化合物200(55.7 mg、0.359 mmol)、DIEA(0.238 mL、1.37 mmol)および $\text{Pd(PtBu}_3)_2$ (17.7 mg、0.034 mmol)を添加した。混合物を、密閉容器中4パールのCO下85で16時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~40% EtOAc/ヘプタン-2つのカラム)によって精製して、化合物508(62 mg、37%)を黄色ガム状物として得

た。LCMS APCI m/z 493 [M+H]⁺。

【1115】

ステップ2：

DMA (2.5 mL) 中の化合物 508 (62.0 mg、0.13 mmol) に、KOAc (61.8 mg、0.63 mmol)、ピバル酸 (3.9 mg、0.038 mmol)、cataCXium A (14.0 mg、0.038 mmol) および Pd(OAc)₂ (4.3 mg、0.019 mmol) を添加した。混合物を窒素でフラッシュし、次いでマイクロ波中 120 で 1 時間加熱した。水を反応物に添加し、これを EtOAc (3 ×) で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、逆相 HPLC によって精製して、実施例 72 (6.48 mg、12%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.36 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.52 (dd, J = 10.03, 2.57 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J = 8.50, 5.69 Hz, 1 H) 7.20 (td, J = 8.53, 2.63 Hz, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 5.89 (dd, J = 6.54, 1.77 Hz, 1 H) 4.44 - 4.57 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 1.65 (d, J = 6.48 Hz, 3 H)。LCMS APCI m/z 413 [M+H]⁺。

10

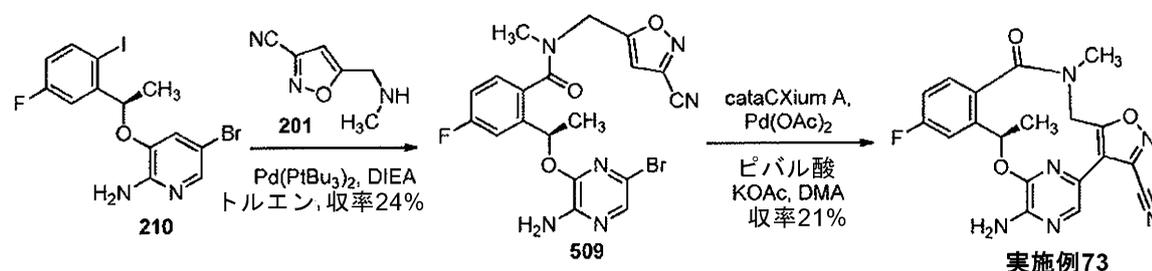
【1116】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-10,16-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-8,4-(アゼノ)[1,2]オキサゾロ[4,5-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例 73) の調製

【1117】

【化185】

20



実施例73

ステップ1：

トルエン (50 mL) 中の化合物 210 (800 mg、1.83 mmol) の溶液に、化合物 360 (686 mg、2.73 mmol)、DIEA (1.27 mL、7.30 mmol) および Pd(P^tBu₃)₂ (95.4 mg、0.183 mmol) を添加した。混合物を、密閉容器中 4 パールの CO₂ 下 85 で 16 時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~40% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 509 (212 mg、24%) を、黄色を帯びた固体として得た。LCMS APCI m/z 476 [M+H]⁺。

30

【1118】

ステップ2：

DMA (7.92 mL) 中の化合物 509 (188 mg、0.395 mmol) の溶液に、KOAc (194 mg、1.98 mmol)、ピバル酸 (12.3 mg、0.119 mmol)、cataCXium A (44.0 mg、0.30 mmol) および Pd(OAc)₂ (13.2 mg、0.059 mmol) を添加した。窒素でフラッシュした後、混合物をマイクロ波中 120 で 1 時間加熱した。水を添加し、反応物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、逆相 HPLC によって精製して、実施例 73 (32.12 mg、21%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.89 (s, 1 H) 7.48 (dd, J = 10.03, 2.57 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J = 8.50, 5.69 Hz, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 6.93 (bs., 2 H) 5.85 (dd, J = 6.60, 1.59 Hz, 1 H) 4.54 - 4.69 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 1.65 (d, J = 6.48 Hz, 3 H)。

40

50

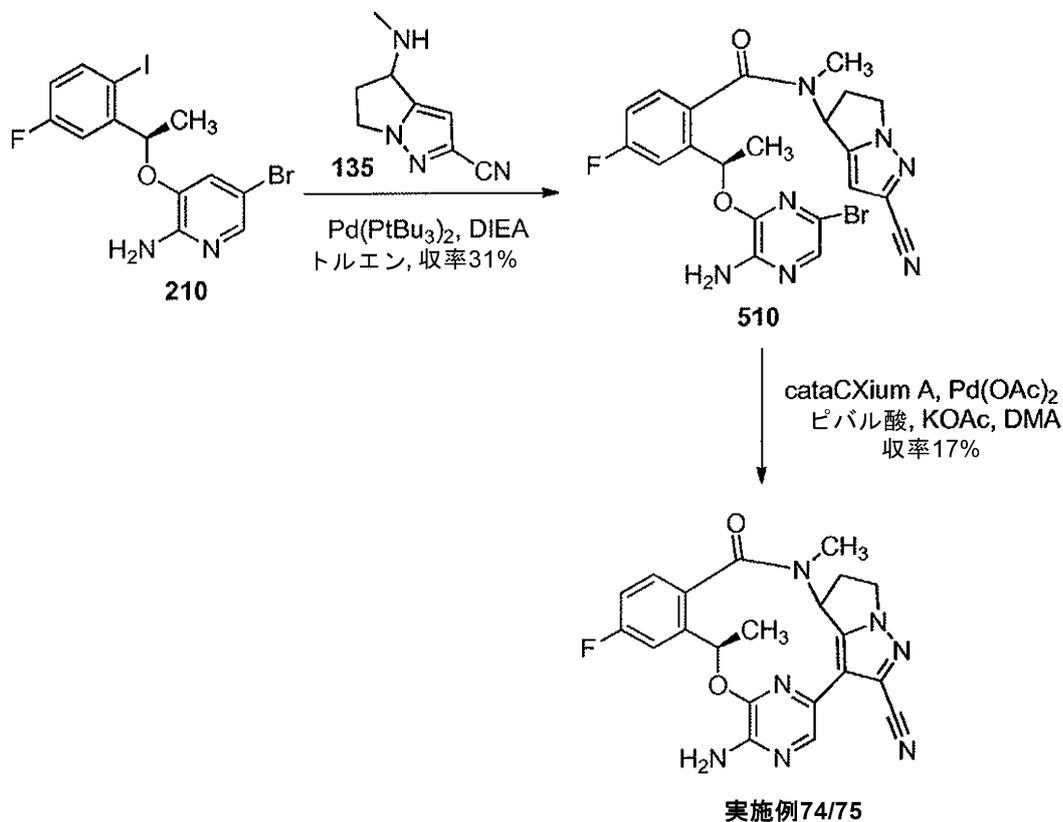
LCMS ES m/z 395 [M+H]⁺.

【1119】

(9R)-6-アミノ-11-フルオロ-9,15-ジメチル-14-オキソ-9,14,15,15a,16,17-ヘキサヒドロ-7,3-(アゼノ)-8-オキサ-1,5,15,17a-テトラアザベンゾ[11,12]シクロテトラデカ[1,2,3-cd]ペンタレン-2-カルボニトリル(実施例74および75)の調製

【1120】

【化186】



ステップ1:

トルエン(20 mL)中の化合物210(250 mg、0.571 mmol)に、化合物135(140 mg、0.685 mmol)、DIEA(0.398 mL、2.28 mmol)およびPd(P^tBu₃)₂(29.7 mg、0.057 mmol)を添加した。混合物を、密閉容器中4パールのCO₂圧下85 °Cで16時間加熱した。これを濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~70% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、化合物510(88 mg、31%)を無色ガム状物として得た。LCMS ES m/z 500 [M+H]⁺.

【1121】

ステップ2:

t-アミルアルコール(6 mL)中の化合物510(88 mg、0.18 mmol)の溶液に、KOAc(86.4 mg、0.88 mmol)、cataCXium A(8.10 mg、0.022 mmol)およびPd(OAc)₂(8.1 mg、0.022 mmol)を添加した。窒素でフラッシュした後、混合物をマイクロ波中140 °Cで1時間加熱した。反応物を濾過し、SFCによるキラル分離に供して、実施例74および実施例75の両方を得た。SFCによるキラル分離を、キラルセルOD-Hカラム(21.2 mm × 250 mmカラム、粒径5ミクロン)を用いて行い、これを、100パールに保持したCO₂中、3.4% MeOHで溶出した。6.2 mL/分の流速により、保持時間(ピーク1) = 3.11分および保持時間(ピーク2) = 4.80分を得た。

実施例74(ピーク1): 4.97 mg, > 99%

10

20

30

40

50

ee. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.44 (s, 1 H) 7.42 (dd, $J = 9.60, 2.53$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.06 (td, $J = 8.21, 2.53$ Hz, 1 H) 6.83 (t, $J = 8.72$ Hz, 1 H) 6.59 - 6.67 (m, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 4.25 (td, $J = 10.80, 7.20$ Hz, 1 H) 3.06 - 3.21 (m, 1 H) 2.55 - 2.68 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.69 (d, $J = 6.57$ Hz, 3 H). LCMS ES m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 75 (ピーク 2) : 7.44 mg, > 99%

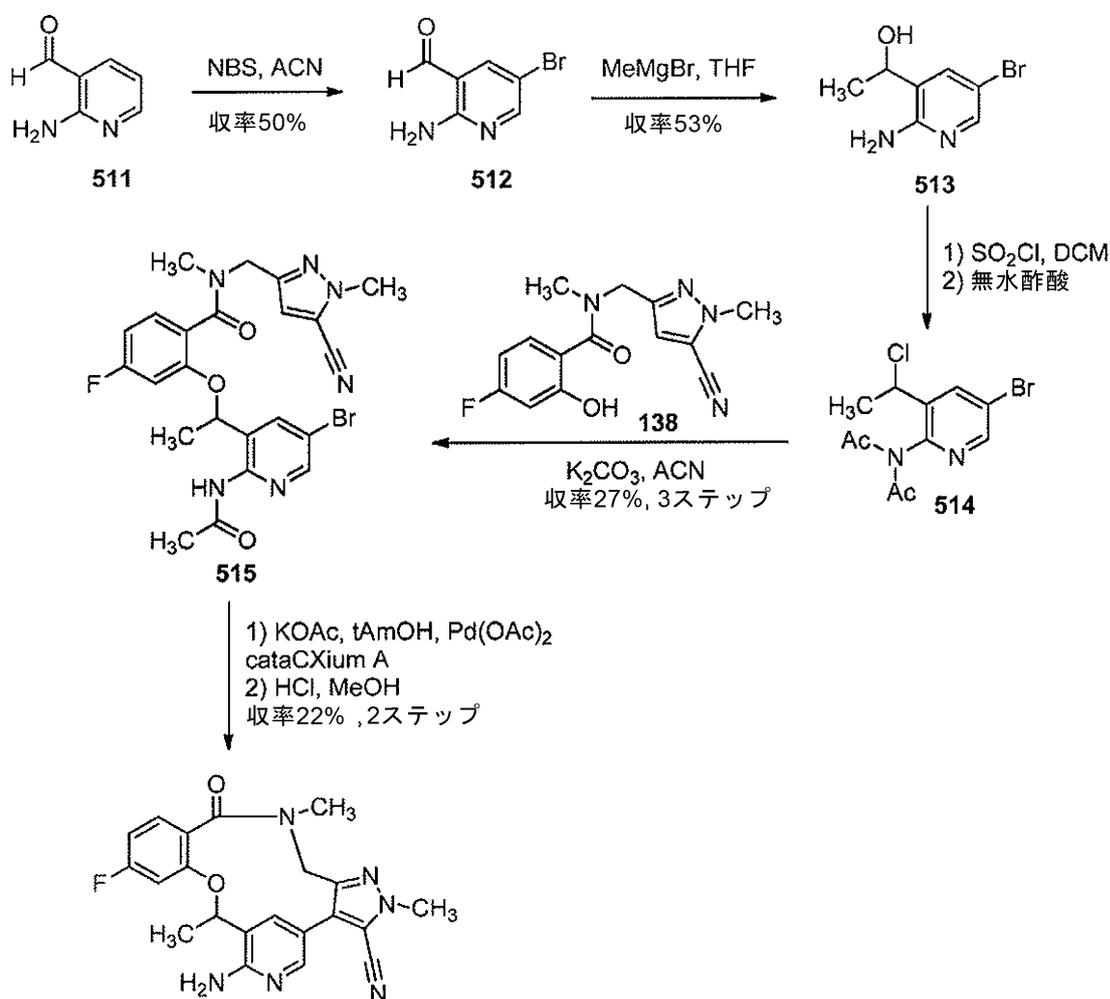
ee. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.31 (s, 1 H) 7.33 (dd, $J = 9.60, 2.27$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J = 8.46, 5.43$ Hz, 1 H) 7.03 (td, $J = 8.21, 2.27$ Hz, 1 H) 5.80 (d, $J = 5.56$ Hz, 1 H) 5.35 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 4.44 - 4.56 (m, 1 H) 4.23 (t, $J = 10.61$ Hz, 1 H) 3.08 (dd, $J = 14.02, 9.47$ Hz, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.69 (dd, $J = 14.15, 7.58$ Hz, 1 H) 1.72 (d, $J = 6.57$ Hz, 3 H). LCMS ES m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 1 1 2 2 】

7 - アミノ - 1,2 - フルオロ - 2,9,16 - トリメチル - 15 - オキソ - 2,15,16,17 - テトラヒドロ - 9H - 8,4 - (メテノ)ピラゾロ[4,3-h][1,5,11]ベンゾオキサジアシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 76 および 77) の調製

【 1 1 2 3 】

【 化 1 8 7 】



実施例76/実施例77

ステップ 1 :

アセトニトリル (16 mL) 中の化合物 511 (1.0 g, 8.2 mmol) および N

10

20

30

40

50

B S (1 . 5 g、 8 . 6 m m o l) の混合物を、 1 時間加熱還流した。反応物の体積を半減させ、固体を濾過によって収集して、化合物 5 1 2、 2 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 3 - カルボアルデヒド (8 2 0 m g、 5 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.83 (s, 1 H) 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 2 H).

【 1 1 2 4 】

ステップ 2 :

T H F (3 6 m L) 中の化合物 5 1 2 (1 . 1 g、 5 . 4 m m o l) の冷却 (- 5 0) 混合物に、 M e M g B r (E t ₂ O 中 3 M、 1 8 m L、 5 4 m m o l) を、温度を < - 4 0 に保ちながら滴下添加した。反応物を、 5 0 で 1 時間、次いで 0 で 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。水性物を E t ₂ O (3 ×) で抽出し、合わせた有機物を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、 D C M / M e O H (0 ~ 5 %) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 5 1 3、 1 - (2 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 3 - イル) エタノール (6 3 0 m g、 5 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 5.95 (s, 2 H) 5.33 (d, J = 4.3 Hz, 1 H) 4.75 - 4.63 (m, 1 H) 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

【 1 1 2 5 】

ステップ 3 :

ジクロロメタン (1 2 m L) 中の化合物 5 1 3 (2 6 0 m g、 1 . 2 m m o l) の冷却 (- 0) 溶液に、塩化チオニル (1 8 0 μ L、 2 . 4 m m o l) を添加した。氷浴を除去し、約 4 時間攪拌した後、高真空を用いて溶液を濃縮した。残留物を無水酢酸に溶解し、 1 0 0 に終夜加熱した。溶液を濃縮し、トルエン (2 ×) と共沸させて、化合物 5 1 4、 N - アセチル - N - [5 - プロモ - 3 - (1 - クロロエチル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミドを得、これを次のステップにおいて直接使用した。

【 1 1 2 6 】

ステップ 4 :

アセトニトリル (8 . 0 m L) 中の化合物 5 1 4 (約 1 . 2 m m o l)、化合物 1 3 8 (3 5 0 m g、 1 . 2 m m o l) および炭酸カリウム (8 3 0 m g、 6 . 0 m m o l) の混合物を、 6 0 に加熱した。約 5 時間後、反応混合物を冷却し、 E t O A c で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、ヘプタン / 酢酸エチル (0 ~ 1 0 0 %) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 5 1 5、 2 - { 1 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - プロモピリジン - 3 - イル] エトキシ } - N - [(5 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル] - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド (3 ステップにわたって 1 7 0 m g、 2 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, 80 , DMSO-d₆) 10.00 (br. s., 1 H) 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.25 (dd, J = 6.8, 8.3 Hz, 1 H) 7.07 - 6.84 (m, 2 H) 6.83 - 6.69 (m, 1 H) 5.56 (q, J = 6.3 Hz, 1 H) 4.84 - 4.55 (m, 1 H) 4.31 (br. s., 1H) 3.98 (br. s., 3 H) 2.79 (br. s., 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.50 (d, J = 6.3 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 529/531 [M+H]⁺.

【 1 1 2 7 】

ステップ 5 :

マイクロ波バイアルに、化合物 5 1 5 (1 2 0 m g、 0 . 2 3 m m o l)、 K O A c (1 1 0 m g、 1 . 1 0 m m o l) および ^t A m O H (2 . 3 m L) を投入した。混合物を窒素を吹き込んで発泡させ、次いで、酢酸パラジウム (I I) (5 . 2 m g、 0 . 0 2 3 m m o l) および c a t a C X i u m A (1 7 m g、 0 . 0 4 5 m m o l) を添加した。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波中 1 5 0 で 3 0 分間照射した。反応物を E t O A c で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、 D C M / M e O H (0 ~ 1 0 %) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、保護中間体を得た。残留物を M e O H (1 . 0 m L) に溶

10

20

30

40

50

解し、次いでHCl (ジオキサン中4N、1.0mL)を添加し、溶液を50℃に終夜加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(2x)およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、DCM/MeOH(0~6%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、実施例76および実施例77の混合物を得た。SFCによるキラル分離を、Regis Wheelk-01(R,R)カラム(4.6mm x 100mmカラム、粒径5ミクロン)を用いて行い、これを、140バールに保持したCO₂中、30%MeOHで溶出した。3mL/分の流速により、保持時間(ピーク1)=2.68分および保持時間(ピーク2)=4.65分を得た。

実施例76(ピーク1): 10mg(11%), >99%

ee. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (d, J=2.5 Hz, 1H) 7.45 (d, J=2.3 Hz, 1H) 7.33 (dd, J=6.9, 8.4

Hz, 1H) 7.21 (dd, J=2.3, 11.3 Hz, 1H) 6.85 (dt, J=2.0, 8.3 Hz, 1H) 6.26 (s, 2H) 5.88 (q, J=6.5 Hz, 1H) 4.30 (d, J=14.4 Hz, 1H) 4.13 (d, J=14.4 Hz, 1H) 4.04 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.48 (d, J=6.0 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 407 [M+H]⁺.

実施例77(ピーク2): 11mg(11%), 約98% ee. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (d, J=2.3 Hz, 1H) 7.45 (d, J=2.3 Hz, 1H) 7.33 (dd, J=

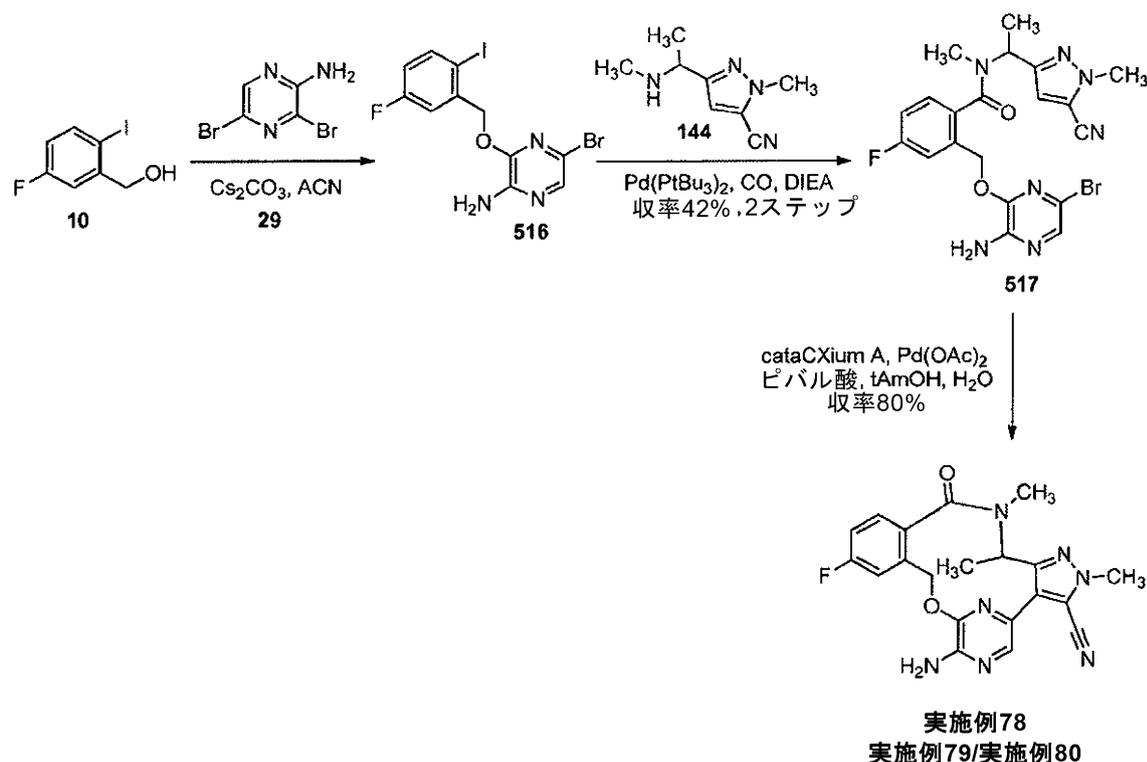
6.9, 8.4 Hz, 1H) 7.21 (dd, J=2.3, 11.3 Hz, 1H) 6.85 (dt, J=2.3, 8.3 Hz, 1H) 6.26 (s, 2H) 5.88 (q, J=6.0 Hz, 1H) 4.30 (d, J=14.4 Hz, 1H) 4.13 (d, J=14.4 Hz, 1H) 4.04 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.48 (d, J=6.0 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 407 [M+H]⁺.

【1128】

7-アミノ-1,2-フルオロ-2,16,17-トリメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例78、79および80)の調製

【1129】

【化188】



ステップ1:

10

20

30

40

50

アセトニトリル (7 mL) 中の化合物 10 [1.89 g、約 7.5 mmol、(約 25% の (5-フルオロ-2-ブロモ-フェニル)メタノール含有)]、化合物 29 (2.28 g、9 mmol) および炭酸セシウム (6.11 g、18.7 mmol) の混合物を、80 で 18 時間加熱した。粗懸濁液をブライン (約 400 mL) に添加し、得られた錆色固体を濾過によって収集し、水ですすいだ。部分的に乾燥した固体を、熱アセトニトリル (約 200 mL) に溶かし、濾過して微細な暗色不溶物を除去し、その後これを廃棄した。濾液を室温で終夜放置した。終夜静置後、いくつかの結晶がフラスコ内に明白に認められた。上清を除去し、濃縮乾固して、化合物 516 を赤色を帯びた固体 (2.822 g) として得、これをさらに精製することなく持ち越した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.92 (dd, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 2 H) 7.05 (td, J = 8.65, 3.24 Hz, 1 H) 6.69 (s, 2 H) 5.27 (s, 2 H).

10

【1130】

ステップ 2 :

トルエン中の化合物 516 (616 mg、約 1.45 mmol)、化合物 144 (228 mg、1.14 mmol)、DIEA (0.792 mL、4.54 mmol) および Pd (P^tBu₃)₂ (59 mg、0.114 mmol) の混合物を、4 パールの CO 下 85 に終夜加熱した。混合物を濃縮し、25 ~ 100% EtOAc / ヘプタンの勾配を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を濃縮乾固して、化合物 517 (233 mg、42%) を泡状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80, DMSO-d₆) 7.64 (s, 1 H), 7.51 (dd, J = 10.20, 2.64 Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H), 7.24 (td, J = 8.62, 2.39 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.25 (br. s., 2 H), 5.86 (s, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.65 (br. s., 3 H), 1.49 (d, J = 7.05 Hz, 3 H).

20

【1131】

ステップ 3 :

t-アミルアルコール (10 mL) 中の化合物 517 (179 mg、0.367 mmol) の溶液に、cataCXium A (40 mg、0.1 mmol)、ピバル酸 (11 mg、0.11 mmol)、酢酸カリウム (180 mg、1.8 mmol) および水 (40 mL) を添加した。得られた懸濁液を窒素バブラーで約 5 分間スパーズした。次いで、酢酸パラジウム (12 mg、0.055 mmol) を添加した。混合物を圧着密封し、マイクロ波照射で 140 で 1 時間加熱した。LCMS は、所望生成物を主要ピークとして示した。混合物を最小体積に減少させた。残留物を DCM に懸濁させ、濾過し、濾液を濃縮し、25 ~ 100% (10% MeOH 含有 EtOAc) / ヘプタンの勾配を溶出液として用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を最小体積に減少させて、実施例 78 (120 mg、0.294 mmol、80%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.75 (s, 1 H) 7.40 - 7.60 (m, 2 H) 7.18 (td, J = 8.44, 3.02 Hz, 1 H) 6.75 (s, 2 H) 5.60 (dd, J = 12.46, 1.64 Hz, 1 H) 5.07 (d, J = 12.09 Hz, 1 H) 4.59 - 4.77 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 1.61 (d, J = 6.80 Hz, 3H).

30

SFC によるキラル分離を、キラルセル OJ-H カラム (4.6 mm x 250 mm カラム、粒径 5 ミクロン) を用いて行い、これを、140 パールに保持した CO₂ 中、30% MeOH で溶出した。3 mL / 分の流速により、保持時間 (ピーク₁) = 3.67 分および保持時間 (ピーク₂) = 4.97 分を得た。

40

実施例 79 (ピーク 1) : 44.9 mg > 99% ee

(-). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.72 (s, 1 H) 7.41 - 7.58 (m, 2 H) 7.18 (td, J = 8.52, 2.54 Hz, 1

H) 6.78 (s, 2 H) 5.55 (d, J = 12.46 Hz, 1 H) 5.08 (d, J = 12.46 Hz, 1 H) 4.64 (q, J = 6.87 Hz, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 1.59 (d, J = 6.87 Hz, 3 H).

LCMS APCI m/z 407 [M+H]⁺.

実施例 80 (ピーク 2) : 45.2 mg > 99% ee

50

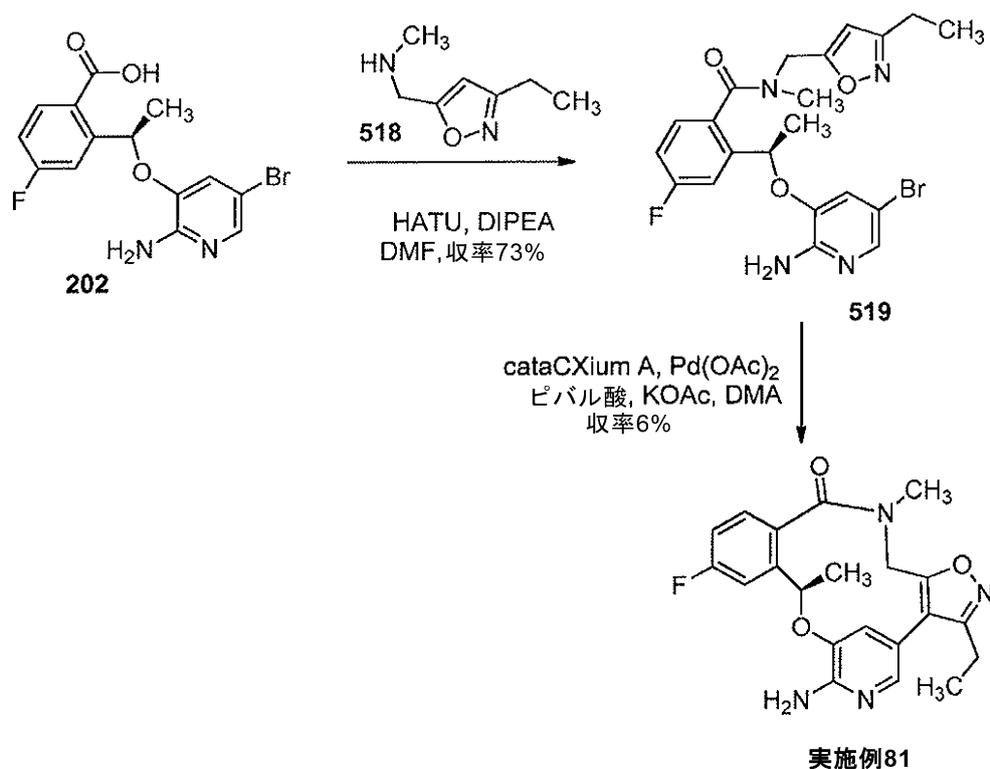
(+). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) 7.72 (s, 1 H) 7.42 - 7.58 (m, 2 H) 7.17 (td, $J = 8.52, 2.54$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 2 H) 5.55 (d, $J = 12.46$ Hz, 1 H) 5.08 (d, $J = 12.46$ Hz, 1 H) 4.64 (q, $J = 7.04$ Hz, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 1.59 (d, $J = 6.87$ Hz, 3 H).
LCMS APCI m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 1 1 3 2 】

(1 0 R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 1 2 - フルオロ - 1 0 , 1 6 - ジメチル - 1 6 , 1 7 - ジヒドロ - 8 , 4 - (メテノ) [1 , 2] オキサゾロ [4 , 5 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 1 5 (1 0 H) - オン (実施例 8 1) の調製

【 1 1 3 3 】

【 化 1 8 9 】



ステップ 1 :

DMF (0 . 8 mL、0 . 2 5 M) 中の化合物 5 1 8 (4 1 mg、0 . 3 mmol)、化合物 2 0 2 (7 0 mg、0 . 2 mmol)、DIPEA (7 6 mg、3 . 0 当量) の溶液中に、HATU (9 0 mg、1 . 2 当量) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を EtOAc で希釈し、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。濃縮および逆相分取 HPLC による精製により、化合物 5 1 9 (6 9 mg、7 3 %) を白色固体として提供した。LCMS APCI m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 1 1 3 4 】

ステップ 2 :

DMA (2 . 6 mL) 中の化合物 5 1 9 (6 3 mg、0 . 1 3 mmol) およびピバル酸 (6 mg、0 . 4 当量) の溶液に、KOAc 固体 (6 5 mg、5 当量)、続いて Pd (OAc)₂ (6 mg、0 . 2 0 当量) および cataCXium A (2 0 mg、0 . 4 当量) を、アルゴン下で添加した。反応物をマイクロ波中 1 6 0 で 6 5 分間加熱し、逆相 HPLC によって精製して、実施例 8 1 (3 . 3 mg、6 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 7.63 (dd, $J = 2.5, 10.4$ Hz, 1H) 7.53 (d, $J = 1.5$ Hz

10

20

30

40

50

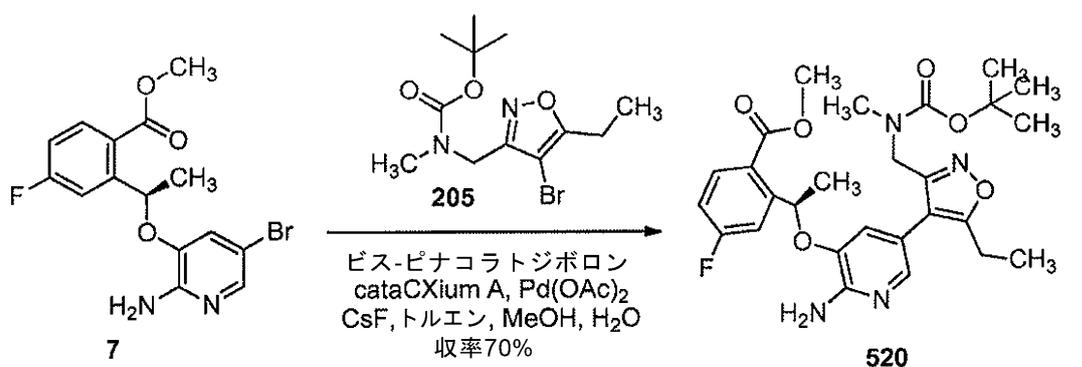
, 1H) 7.42 (dd, J = 5.8, 8.6 Hz, 1H) 7.18 (dt, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.07 (s, 2H) 5.57 - 5.67 (m, 1H) 4.57 (d, J = 15.2 Hz, 1H) 4.28 (d, J = 14.9 Hz, 1H) 3.02 (s, 3H) 2.69 - 2.85 (m, 2H) 1.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H) 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
LCMS APCI m/z 397 [M+H]⁺.

【1135】

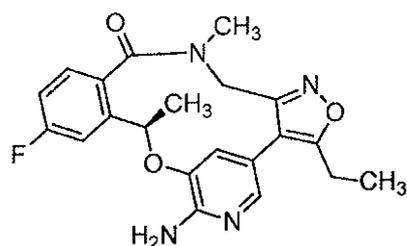
(10R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 16 , 17 - ジヒドロ - 8 , 4 - (メテノ) [1, 2] オキサゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 82) の調製

【1136】

【化190】



1) NaOH, MeOH
2) HCl/ジオキサン
3) HATU, DIEA
DMF, THF
収率66% ,3ステップ



実施例82

ステップ 1 :

酢酸パラジウム (II) (82.4 mg, 0.367 mmol) および cataCXium A (271 mg, 0.733 mmol) を、トルエン (3.0 mL、脱気したもの) 中で一緒に混合し、得られた溶液を、MeOH/H₂O (4:1、25.5 mL、脱気したもの) 中の化合物 7 (1.35 g, 3.67 mmol)、ビス-ピナコラトジボロン (1.86 g, 7.33 mmol) および CsF (2.23 g, 14.7 mmol) の攪拌溶液に、50 でピペットによって添加した。5分後、MeOH (5.8 mL、脱気したもの) 中の化合物 205 (900 mg, 2.82 mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を 80 で攪拌した。1.5時間攪拌した後、反応が完了したと LCMS 分析によって判定された。室温に冷却した後、混合物を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM) によって精製して、化合物 520 (1.045 g, 70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.88 - 7.99 (m, 1H) 7.

10

20

30

40

50

50 (dd, J = 10.48, 2.65 Hz, 1 H) 7.39 (d, J = 1.77 Hz, 1 H) 7.24 (td, J = 8.46, 2.53 Hz, 1 H) 6.54 (br. s., 1 H) 6.22 (br. s., 1 H) 6.08 (br. s., 2 H) 3.85 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.43 - 2.48 (m, 2 H) 1.62 (d, J = 6.32 Hz, 3 H) 1.31 (br. s., 3 H) 1.12 - 1.28 (m, 6 H) 1.00 (t, J = 7.58 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 529 [M+H]⁺.

【 1 1 3 7 】

ステップ 2 :

1 mL の水中の NaOH (1 . 8 4 g 、 4 6 . 1 m m o l) を、 MeOH (3 0 m L) および水 (3 m L) 中の化合物 5 2 0 (9 9 5 m g 、 1 . 8 m m o l) の溶液に添加した。反応混合物を室温で攪拌した。2 . 5 時間攪拌した後、反応が完了し、ジオキササン中 4 M HCl (1 5 m L) をゆっくり添加した。混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗脱保護生成物を得、これをさらに精製することなく環化ステップに直接持ち込んだ。DMF (7 6 m L) 中の HATU (1 . 0 g 、 2 . 5 6 m m o l) の溶液に、DMF (7 6 m L) および THF (7 . 6 m L) 中の粗生成物および DIEA (5 . 1 m L 、 2 9 . 3 m m o l) の溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物を氷水 (4 0 0 m L) に注ぎ入れ、水層を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 % MeOH / DCM) によって精製した。精製後、¹⁹F NMR は、生成物が PF₆⁻ によって汚染されていることを示した。糊状生成物を EtOAc に溶解し、1 0 % Na₂CO₃ (3 x) 水溶液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、実施例 8 2 を白色固体 (4 8 0 m g 、 6 6 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆)

7.63 (dd, J = 10.32, 2.77 Hz, 1H) 7.47 (dd, J = 8.56, 5.79 Hz, 1 H) 7.40 (d, J = 1.76 Hz, 1 H) 7.17 (td, J = 8.50, 2.64 Hz, 1 H) 6.78 (d, J = 1.76 Hz, 1 H) 6.03 (s, 2 H) 5.65 (dd, J = 6.29, 1.76 Hz, 1 H) 4.47 (d, J = 14.35 Hz, 1 H) 4.21 (d, J = 14.35 Hz, 1 H) 3.01 (s, 3 H) 2.82 - 2.92 (m, 2 H) 1.67 (d, J = 6.29 Hz, 3 H) 1.22 (t, J = 7.55 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 397 [M+H]⁺.

【 1 1 3 8 】

(1 0 S) - 7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 2 , 1 0 , 1 6 - トリメチル - 1 6 , 1 7 - ジヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (アゼノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾキサジアザシクロテトラデシン - 1 5 (1 0 H) - オン (実施例 8 3) の調製

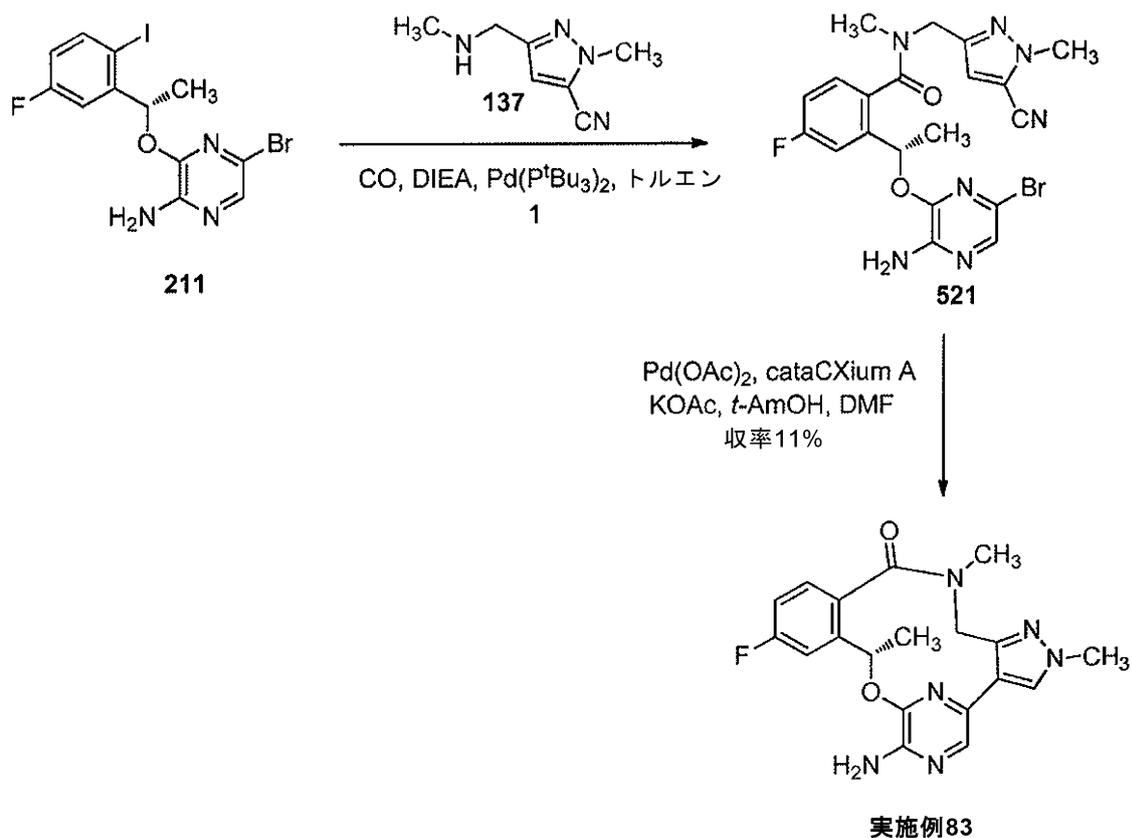
【 1 1 3 9 】

10

20

30

【化 1 9 1】



実施例 5 6 の 2 つのステップの手順を用いて、実施例 8 3 (4 1 . 4 m g 、 1 1 %) を白色固体として調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 8.02 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H) 7.44 (dd, *J* = 10.09, 2.63 Hz, 1 H) 7.40 (dd, *J* = 8.57, 5.53 Hz, 1 H) 7.15 (td, *J* = 8.57, 2.76 Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 5.74 - 6.04 (m, 1 H) 4.33 (d, *J* = 13.27 Hz, 1 H) 4.18 (d, *J* = 13.27 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 1.62 (d, *J* = 6.36 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 383 [M+H]⁺

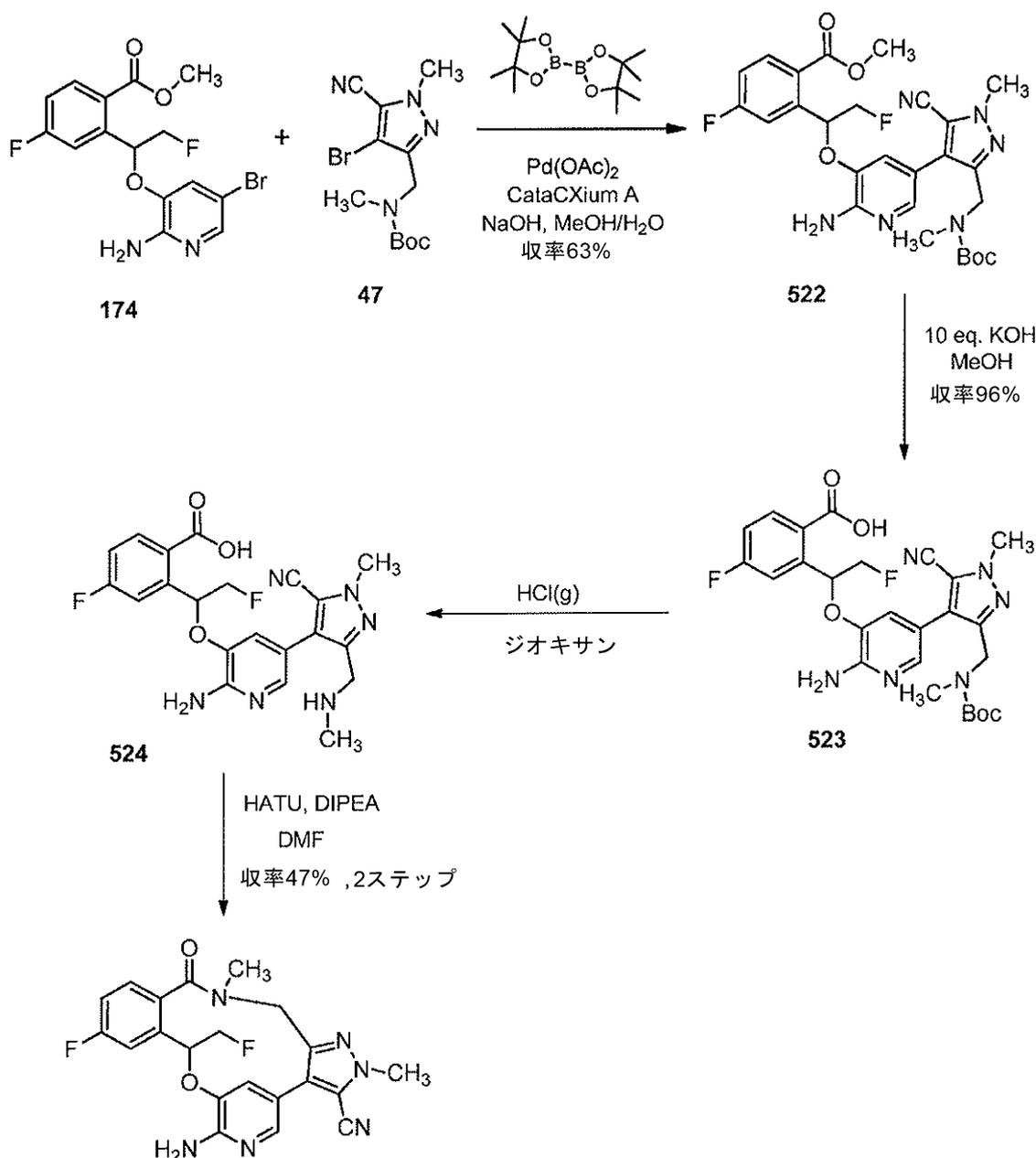
30

【 1 1 4 0】

7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 1 0 - (フルオロメチル) - 2 , 1 6 - ジメチル - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (メテノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 8 4 および 8 5) の調製

【 1 1 4 1】

【化192】



実施例84および実施例85

ステップ1:

乾燥メタノール(280 mL)中の化合物174(0.7 g、1.81 mmol)、化合物47(1.22 g、3.07 mmol)およびビス-(ピナカレート)ジボロン(1.38 g、5.42 mmol)の溶液に、水(10 mL)中NaOH(145 mg、3.62 mmol)を、窒素ガス下室温で添加した。混合物を窒素で3回脱気した後、cataCXium A(68 mg、0.18 mmol)およびPd(OAc)₂(21 mg、0.09 mmol)を添加した。得られた混合物を窒素で3回脱気し、次いで16時間還流させた。TLC(石油エーテル/EtOAc 1/1)は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物をEtOAc(300 mL)で希釈した。次いで、混合物をブライン(2×)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをBiota(石油エーテル/EtOAc = 1:1、Rf = 0.1)によって精製して、化合物522(0.7 g、62.8%)を褐色固体として得た。LCMS m/z 579 [M+Na]⁺

【1142】

ステップ2:

10

20

30

40

50

メタノール (20 mL) 中の化合物 522 (0.5 g, 0.90 mmol) および KOH (0.5 g, 8.99 mmol) の混合物を、50 に 24 時間加熱した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して、残留物を得た。残留物を、1 N HCl で pH 約 5 に酸性化した。混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 25 : 1、Rf = 0.3) によって精製して、化合物 523 (320 mg、純度 95.5%、62%) を黄色固体として得た。LCMS m/z 543 [M+H]⁺。

【1143】

ステップ 3 :

DCM (10 mL) 中の化合物 523 (320 mg、純度 95%、0.56 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン中約 4 M HCl (g) (2 mL) を室温で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して粗化合物 524 を得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。LCMS m/z 443 [M+H]⁺。

【1144】

ステップ : 4

DMF (8 mL) 中の HATU (155 mg、0.4 mmol) の溶液に、乾燥 DMF (8 mL) および乾燥 THF (1 mL) 中の化合物 424 (約 0.29 mmol) および DIEA (0.60 g, 4.64 mmol) の溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (30 mL) に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (30 mL × 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (30 mL × 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 25 : 1、Rf = 0.3) によって精製して、実施例 84 および実施例 85 の混合物 (80 mg、52.6%) を黄色固体として得た。キラル分離を、分取 SFC によってキラルセル OJ-H (50 × 4.6 mm I.D.、粒径 3 ミクロン) カラム上で行い、これを、140 パールの CO₂ 中 4 mL / 分の流速で、5 ~ 40% メタノール (0.05% DEA) で溶出した。保持時間 (ピーク₁) = 5.93 分および保持時間 (ピーク₂) = 9.28 分であり、ピーク 1 を白色固体 (33 mg、27%) として、ピーク 2 を白色固体 (30 mg、20%) として得た。

実施例 84 (ピーク 1) : 100% ee. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.70 (bs, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H),

5.91-5.90 (m, 1H), 5.16-4.98 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.57-4.53 (d, 1H), 4.49-4.48 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). LCMS ES m/z 425 [M+H]⁺。

実施例 85 (ピーク 2) : 100% ee. ¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.71 (bs, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.232-7.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H),

5.92-5.56 (dd, 1H), 5.12-4.95 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.53-4.50 (d, 1H), 4.43-4.40 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). LCMS ES m/z 425 [M+H]⁺。

【1145】

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 10 - (フルオロメチル) - 3 - メトキシ - 1,16 - ジメチル - 16,17 - ジヒドロ - 1H - 8,4 - (メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 86 / 実施例 87) の調製

【1146】

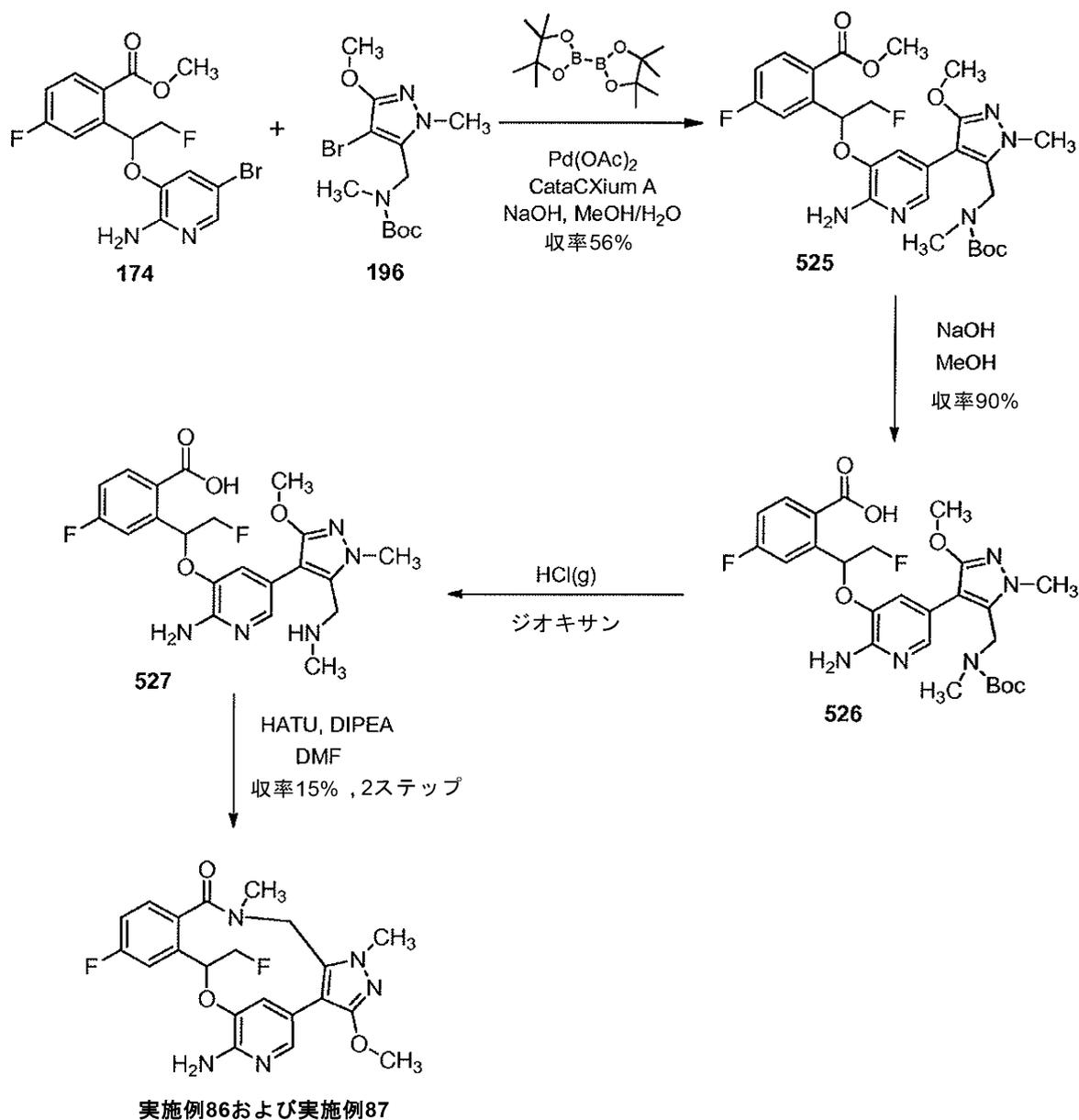
10

20

30

40

【化193】



10

20

30

ステップ1:

メタノール (320 mL) 中の化合物 174 (0.98 g, 2.5 mmol)、化合物 196 (1.01 g, 3.03 mmol) およびビス(ピナカラト)ジボロン (1.905 g, 7.5 mmol) の溶液に、水 (11 mL) 中 NaOH (200 mg, 5 mmol) を窒素下室温で添加した。混合物を窒素で3回脱気した後、cataCXium A (116 mg, 0.325 mmol) および Pd(OAc)₂ (74 mg, 0.325 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素で3回脱気し、16時間還流させた。TLC (石油エーテル/EtOAc 1/1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を EtOAc (300 mL) で希釈した。合わせた EtOAc 層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 3/1 から 1/1) によって精製して、化合物 525 (800 mg、純度 94%、56%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.07-8.03 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31-7.28 (dd, 1H), 7.03-6.99 (m,

40

1H), 6.55-6.54 (d, 1H), 6.53-6.42 (d, 1H), 6.43-6.37 (dd, 1H), 4.78 (s, 2H),

4.69-4.65 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.89-3.85 (t, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (s,

50

3H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

【1147】

ステップ2:

メタノール(30 mL)および水(10 mL)中の化合物525(800 mg, 1.42 mmol)およびNaOH(1.14 g, 28.5 mmol)の混合物を、室温で18時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。MeOHを真空で除去して残留物を得た。残留物を、6N HClでpH約5に酸性化した。混合物を固体NaClで飽和させ、次いでEtOAc(30 mL x 5)で抽出した。合わせたEtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、化合物526(700 mg, 89.7%)を黄色固体として得た。LCMS m/z 514 [M+H]⁺.

10

【1148】

ステップ3:

ジオキサン(5 mL)中の化合物526(700 mg, 1.28 mmol)の溶液に、ジオキサン中約4M HCl(g)(10 mL)を室温で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。TLC(EtOAc)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して粗化合物527を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 448 [M+H]⁺.

【1149】

ステップ4:

DMF(80 mL)中のHATU(813 mg, 2.14 mmol)の溶液に、DMF(20 mL)中の化合物527(約636 mg, 1.13 mmol)およびDIPEA(3.69 g, 28.6 mmol)の混合物を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(40 mL x 5)で抽出した。合わせたEtOAc層をブライン(20 mL x 5)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 30~70%)によって精製して、実施例86および実施例87の混合物(0.2 g, 36.3%)を桃色固体として得た。キラル分離を、分取SFCによってキラルセルOD-3(50 x 4.6 mm I.D., 粒径3ミクロン)カラム上で行い、これを、CO₂中4 mL/分の流速で、5~40%エタノール(0.05%DEA)で溶出した。保持時間(ピーク1) = 1.47分および保持時間(ピーク2) = 1.71分であり、ピーク1を桃色固体(38 mg, 7%)として、ピーク2を桃色固体(42 mg, 8%)として得た。

20

30

実施例86(ピーク1): 100% ee. ¹H

NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.87-7.86 (d, 1H),

7.34-7.31 (dd, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.81 (s, 1H),

5.78-5.73 (d, 1H), 4.91-4.78 (m, 4H), 4.45-4.41 (d, 1H), 4.33-4.30 (d, 1H),

3.94-3.91 (d, 3H), 3.74 (d, 3H), 3.16 (s, 3H). LCMS ES m/z 430 [M+H]⁺.

実施例87(ピーク2): 100% ee. ¹H

NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.80 (s, 1H),

7.27-7.24 (dd, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-7.0 (m, 1H), 6.76-6.75 (s, 1H),

5.71-5.67 (d, 1H), 4.85-4.72 (m, 4H), 4.38-4.35 (d, 1H), 4.27-4.23 (d, 1H),

3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.09 (s, 3H). LCMS ES m/z 430 [M+H]⁺.

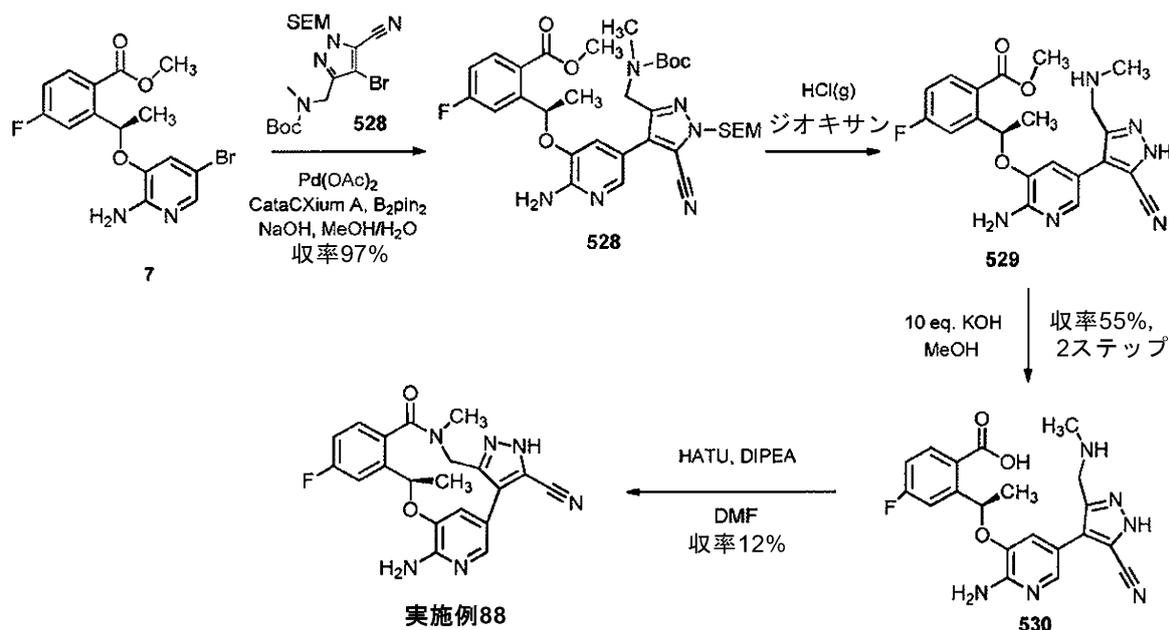
40

【1150】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-10,16-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,1,1]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例88)の調製

【1151】

【化194】



ステップ1:

メタノール(120 mL)中の化合物7(600 mg、1.62 mmol)、化合物214(1.08 g、2.44 mmol)およびビス-(ピナカラト)ジボロン(1.23 g、4.86 mmol)の溶液に、cataCXium A(80 mg、0.2 mmol)および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50 mg、0.20 mmol)を添加した。混合物を窒素で3回脱気した後、水(10 mL)中のNaOH(130 mg、3.2 mmol)の溶液を窒素下室温で添加した。得られた混合物を窒素で3回脱気し、次いで16時間還流させた。TLC(石油エーテル/EtOAc 3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物をEtOAc(100 mL×3)で希釈した。合わせたEtOAc層をブライン(50 mL×3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=1:1、Rf=0.3)によって精製して、化合物528(650 mg、純度96.8%、59%)を黄色固体として得た。LCMS m/z 655 [M+H]⁺。

【1152】

ステップ2:

DCM(5 mL)中の化合物529(350 mg、純度96.8%、0.55 mmol)の攪拌溶液に、ジオキサン中約4 M HCl(g)(5 mL)を室温で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して粗化合物529を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 424 [M+H]⁺。

【1153】

ステップ3:

メタノール(15 mL)中の化合物529(約0.47 mmol)およびKOH(0.65 g、11.7 mmol)の混合物を、50℃で36時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。MeOHを真空で除去して残留物を得、これを1 N HCl水溶液でpH約6に酸性化した。混合物をEtOAc(20 mL×2)で抽出した。水層を凍結乾燥して粗生成物を得、これをDCM/MeOH(5:1、20 mL)で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して、化合物530(140 mg、純度75%、54.4%)を褐色固体として得た。LCMS m/z 411 [M+H]⁺。

【1154】

ステップ4:

DMF(20 mL)中のHATU(137 mg、0.35 mmol)の溶液に、DMF

20

30

40

50

(10 mL)中の化合物530(140 mg、純度75%、0.25 mmol)およびDIEA(516 mg、4 mmol)の溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を0 で1時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。混合物を水(50 mL)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(50 mL×5)で抽出した。合わせたEtOAc層をブライン(40 mL×5)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=25:1、Rf=0.3)によって精製して、粗材料を得、これを、分取SFC(キラルセルOD-3、150×4.6 mm I.D.、3 μm、保持時間6.93分 移動相:CO₂中メタノール(0.05%DEA)5%から40% 流速:3 mL/分)、続いて分取HPLCによってさらに精製して、実施例88(12 mg、12%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 7.70 (s, 1H), 7.54-7.51 (dd, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.76-5.73 (t, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.81-1.80 (d, 3H). LCMS m/z 392 [M+H]⁺.

10

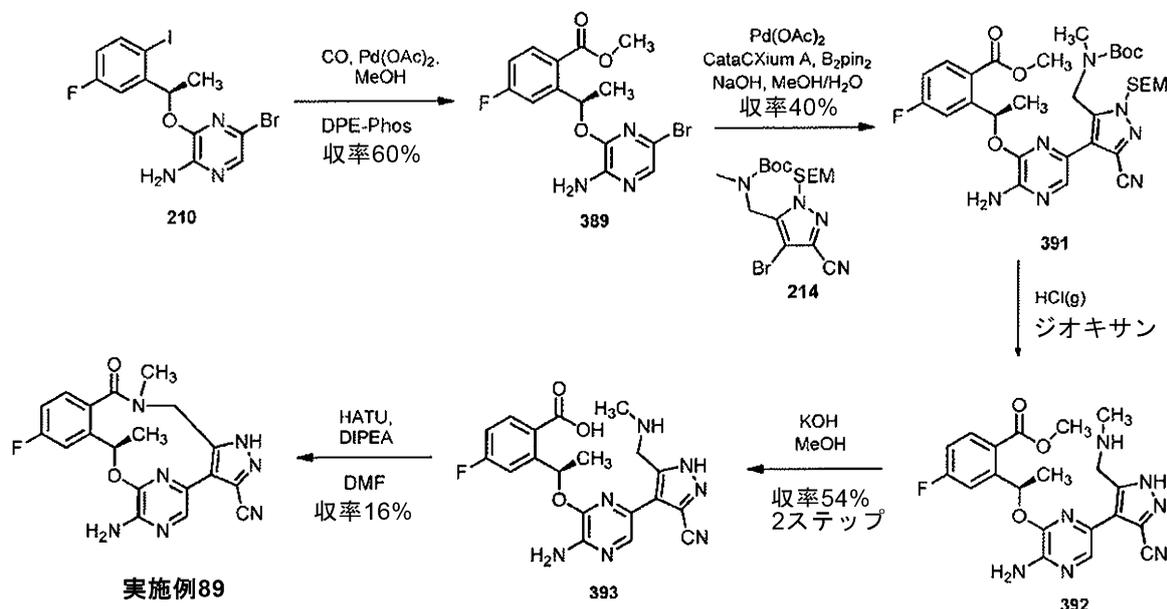
【1155】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-10,16-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-1H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,1,1]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例89)の調製

【1156】

20

【化195】



30

ステップ1:

MeOH(50 mL)中の化合物210(1.5 g、3.42 mmol)、DIPEA(1.76 g、13.68 mmol)、DPE-Phos(0.3 g、0.58 mmol)およびPd(OAc)₂(77 mg、0.34 mmol)の混合物を、10バールのCO圧下40 で終夜攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=3:1)は、反応がほぼ完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=3:1、Rf:0.5)によって精製して、化合物531(0.76 g、60%)を黄色固体として得た。

40

【1157】

ステップ2:

メタノール(60 mL)中の化合物531(300 mg、0.81 mmol)、化合物214(541 mg、1.22 mmol)およびビス-(ピナカト)-ジボロン(61

50

7 mg、2.43 mmol) の溶液に、c a t a C X i u m A (40 mg、0.1053 mmol) および P d (O A c) 2 (25 mg、0.1053 mmol) を添加した。混合物を窒素で3回脱気した後、水(12 mL)中のNaOH(65 mg、1.62 mmol)の溶液を窒素下室温で添加した。得られた混合物を窒素で3回脱気し、次いで16時間還流させた。TLC(石油エーテル/EtOAc 3/1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物をEtOAc(50 mL×3)で希釈した。合わせたEtOAc層をブライン(20 mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 10/1から3/1)によって精製して、化合物532(400 mg、純度53%、40%)を褐色固体として得た。LCMS m/z 655 [M+H]⁺.

10

【1158】

ステップ3:

DCM(2 mL)中の化合物532(400 mg、純度53%、0.32 mmol)の攪拌溶液に、ジオキサン中約4 M HCl(g)(10 mL)を室温で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。LC-MSは、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して粗化合物533を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 425 [M+H]⁺.

【1159】

ステップ4:

メタノール(15 mL)中の化合物533(約300 mg)およびKOH(0.395 g、7.0 mmol)の混合物を、50 で36時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。MeOHを真空で除去して残留物を得、これを1 N HCl水溶液でpH約5に酸性化した。混合物を固体NaClで飽和させ、次いでEtOAc(30 mL×5)で抽出した。合わせたEtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、化合物534(180 mg、純度39.8%、53.8%)を褐色固体として得た。LCMS m/z 411 [M+H]⁺.

20

【1160】

ステップ5:

DMF(25 mL)中のHATU(250 mg、0.66 mmol)の溶液に、DMF(10 mL)中の化合物534(180 mg、0.44 mmol)およびDIEA(908 mg、7.04 mmol)の溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(40 mL×5)で抽出した。合わせたEtOAc層をブライン(20 mL×5)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 2:1~1:2)によって精製して、実施例89(10.5 mg、15.8%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.13 (s, 1H), 7.30-7.26 (dd, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.75-4.72 (d, 1H), 4.28-4.25 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.17-1.15 (d, 3H). LCMS ES m/z 393 [M+H]⁺.

30

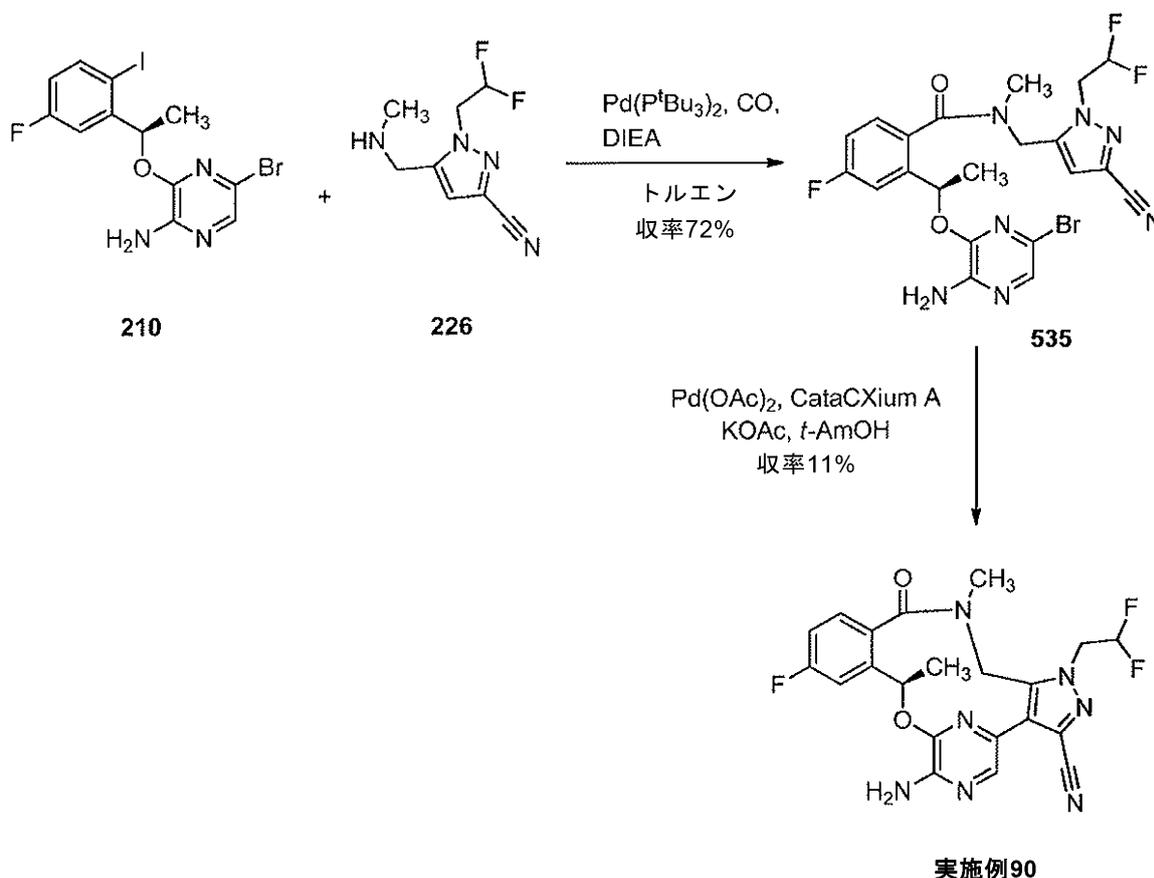
40

【1161】

(10R)-7-アミノ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-12-フルオロ-10,16-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-1H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例90)の調製

【1162】

【化196】



ステップ1：

$\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (97 mg、0.191 mmol) を、脱気トルエン (50 mL) 中の化合物 226 (450 mg、1.91 mmol)、化合物 210、(R)-5-ブ
 ロモ-3-(1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ)-ピラジン-2-ア
 ミン (838 mg、1.91 mmol) および DIEA (1.23 g、9.55 mmol) の混合物に添加し、混合物を CO 雰囲気 (4 バール) 下 80 で 18 時間攪拌した。冷
 却後、揮発物を除去し、残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (1 :
 1 EtOAc / ヘプタン) によって精製して、化合物 535 (750 mg、72%) を
 クリーム色泡状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.64 - 7.08 (m, 5H), 6.
 75 (s, 2H), 6.51 (tt, J = 54.4, 3.5 Hz, 1H),
 5.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.35 (m, 4H), 2.95 (d, J = 44.5 Hz, 3H), 1.58
 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 538/540 [M+H]⁺.

【1163】

ステップ2：

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24.0 mg、0.11 mmol) および CataCXium A (78.0 mg、0.22 mmol) を、20 mL のマイクロ波バイアル中の化合物 535 (300 mg、0.56 mmol)、KOAc (274 mg、2.8 mmol) および
 脱気 t-アミルアルコール (12.0 mL) の混合物に添加し、マイクロ波照射下 (130) で 2.5 時間攪拌した。冷却後、揮発物を除去し、残留物をカラムクロマトグラ
 フィー (ヘプタン中 70% EtOAc) によって精製した。生成物を含有する画分 (Rf =
 0.35) を蒸発させた (TLC によれば生成物は純粋ではない)。残留物をカラムクロ
 マトグラフィー (DCM 中 20% アセトン) によって再精製した。生成物を含有する画分
 を蒸発させた (TLC によれば接近したランニングの (close running) 不
 純物は依然として存在した)。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 70% T
 BME) によって再精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、残留物を MeOH (1

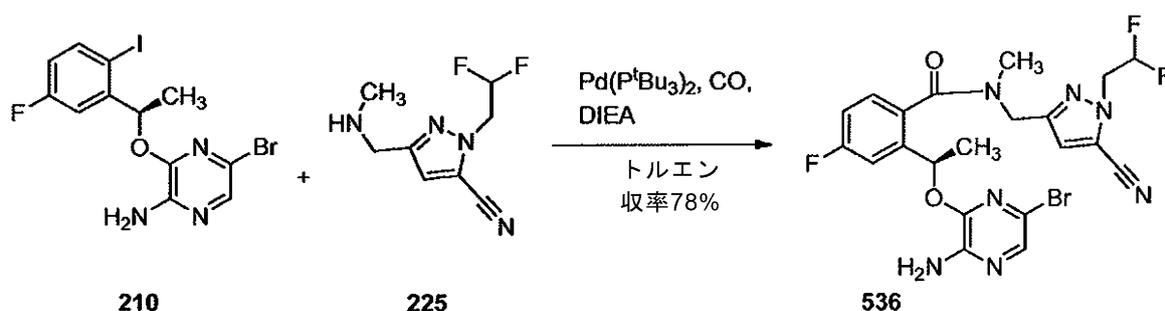
. 0 mL) に溶解した。水 (約 4 mL) を攪拌しながらゆっくり添加して、生成物を沈殿させた。そこから溶媒を慎重にデカントし、得られた固体を真空下で終夜乾燥させて、実施例 90 (28.0 mg、収率 11%) を淡黄色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.86 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.66 - 6.32 (m, 1H), 5.93 - 5.78 (m, 1H), 5.19 - 4.87 (m, 2H), 4.72 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS ES m/z 458 [M+H]⁺.

【1164】

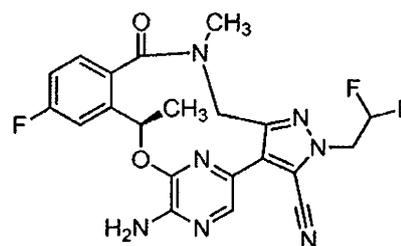
(10R) - 7 - アミノ - 2 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 12 - フルオロ - 10, 16 - ジメチル - 15 - オキソ - 10, 15, 16, 17 - テトラヒドロ - 2H - 8, 4 - (アゼノ)ピラゾロ[4, 3-h][2, 5, 11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 91) の調製

【1165】

【化197】



$\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{CataCXium A}$
 $\text{KOAc}, t\text{-AmOH}$
 収率54%



実施例91

ステップ 1 :

$\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (32 mg、0.064 mmol) を、脱気トルエン (20 mL) 中の化合物 210、(R) - 5 - ブロモ - 3 - (1 - (5 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - アミン (280 mg、0.64 mmol)、化合物 225 (150 mg、0.64 mmol) および DIEA (413 mg、3.2 mmol) の混合物に添加した。次いで、混合物を CO 雰囲気 (4 バール) 下 80 で 6 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 40% から 75% EtOAc) によって精製して、化合物 536 (270 mg、78%) を淡黄色泡状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.70 - 7.06 (m, 5H), 6.73 (s, 2H), 6.43 (tt, J = 54.0, 3.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.27 (m, 4H), 2.93 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS m/z 538/540 [M+H]⁺.

【1166】

ステップ 2 :

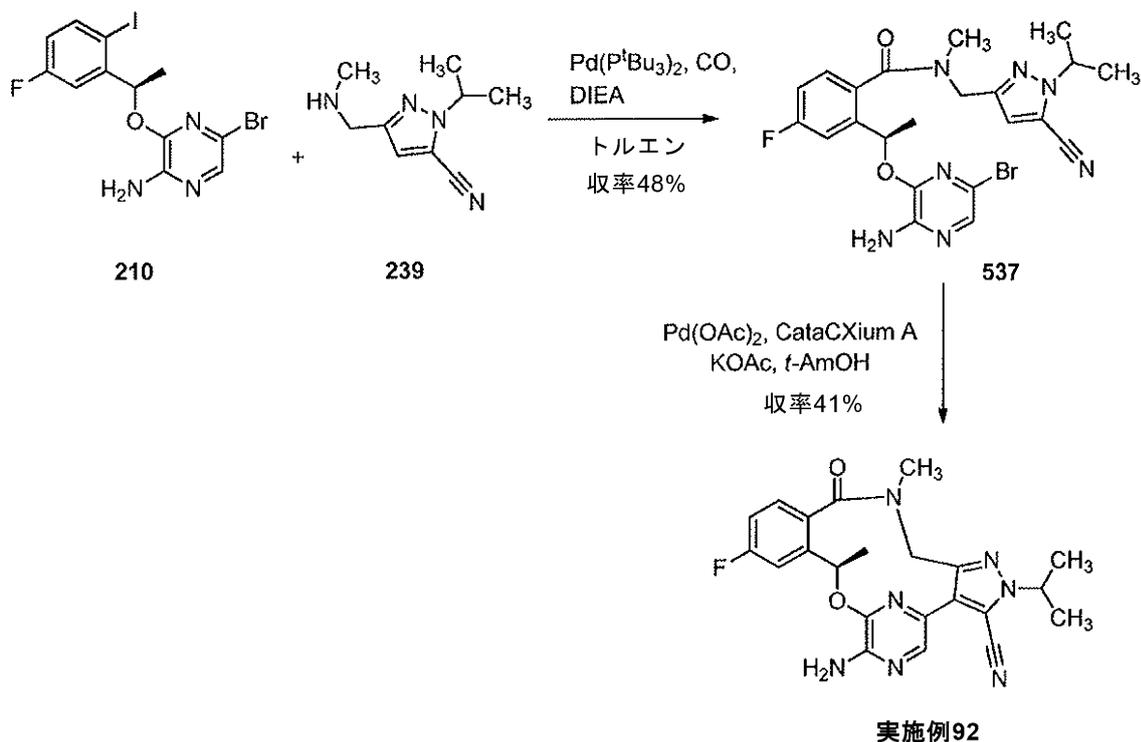
脱気 *t*-アミルアルコール (7.0 mL) 中の化合物 536 (108 mg、0.20 mmol)、Pd(OAc)₂ (6.60 mg、0.03 mmol)、CataCXium A (21.4 mg、0.06 mmol)、KOAc (98 mg、1.0 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下 (120 °C) で 2 時間撹拌した。冷却後、混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (1:1 EtOAc/ヘプタン) によって精製して、実施例 91 (75 mg、54%) をクリーム色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.78 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (tt, J = 53.9, 2.8 Hz, 1H), 5.91 (qd, J = 6.5, 1.8 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 15.8, 2.8 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 13.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS m/z 458 [M+H]⁺.

【1167】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-10,16-ジメチル-15-オキソ-2-(プロパン-2-イル)-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル (実施例 92) の調製

【1168】

【化198】



ステップ 1 :

実施例 91 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 537 (200 mg、48%) を淡黄色泡状物として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.69 - 6.98 (m, 5H), 6.74 (s, 2H), 6.17 - 5.90 (m, 1H), 4.95 - 4.22 (m, 3H), 2.93 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 6H). LCMS ES m/z 516/518 [M+H]⁺.

【1169】

ステップ 2 :

実施例 91 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、実施例 92 (70 mg、41%) をクリーム色粉末として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.90 (qd, J = 6.4,

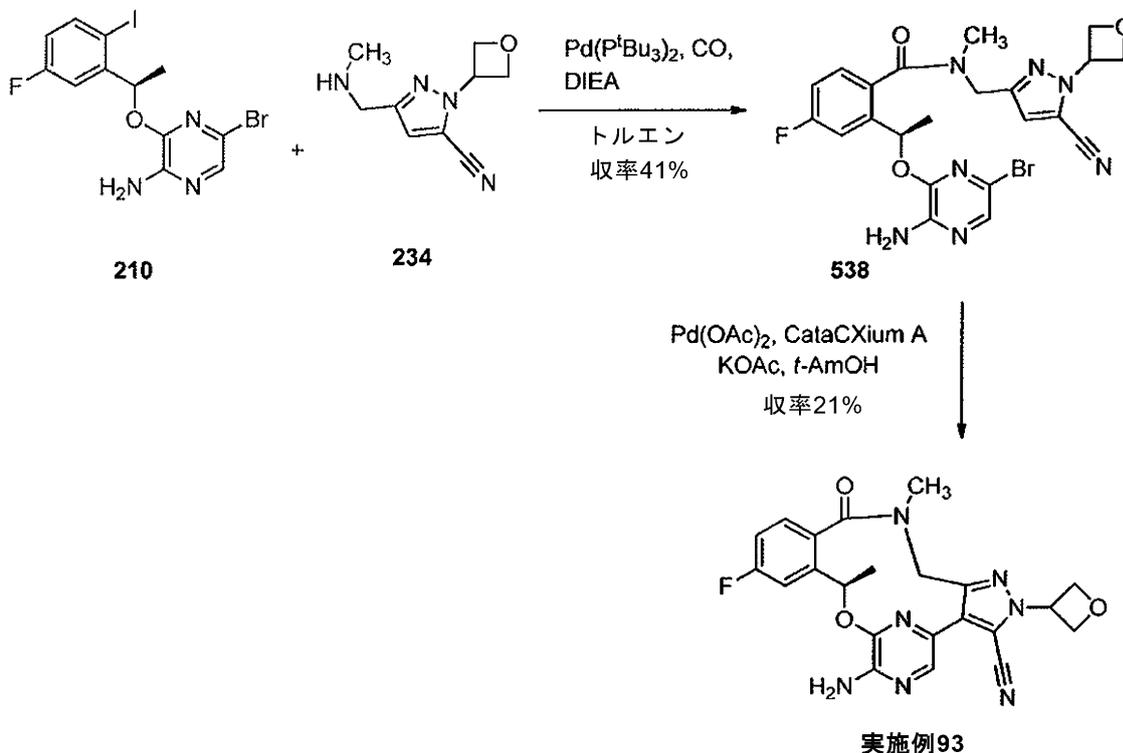
1.9 Hz, 1H), 4.77 (七重線, J = 6.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.50 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 6H). LCMS ES m/z 436 [M+H]⁺.

【 1 1 7 0 】

(1 0 R) - 7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 1 0 , 1 6 - ジメチル - 2 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (アゼノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 9 3) の調製

【 1 1 7 1 】

【 化 1 9 9 】



ステップ 1 :

実施例 9 1 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 5 3 8 (3 7 6 m g 、 4 1 %) を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.57 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.10 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.66 (tt, J = 7.7, 6.2 Hz, 1H), 5.17 - 4.98 (m, 7H), 4.65 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS ES m/z 530/532 [M+H]⁺.

【 1 1 7 2 】

ステップ 2 :

実施例 9 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、実施例 9 3 を黄色固体 (6 3 m g 、 収率 2 1 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (s, 1H), 7.4 8 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.96 - 5.87 (m, 1H), 5.76 (tt, J = 7.5, 6.0 Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS ES m/z 450 [M+H]⁺.

【 1 1 7 3 】

(1 0 R) - 7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 1 0 - (フルオロメチル) - 2 , 1 6 - ジメチル - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (アゼノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3

10

20

30

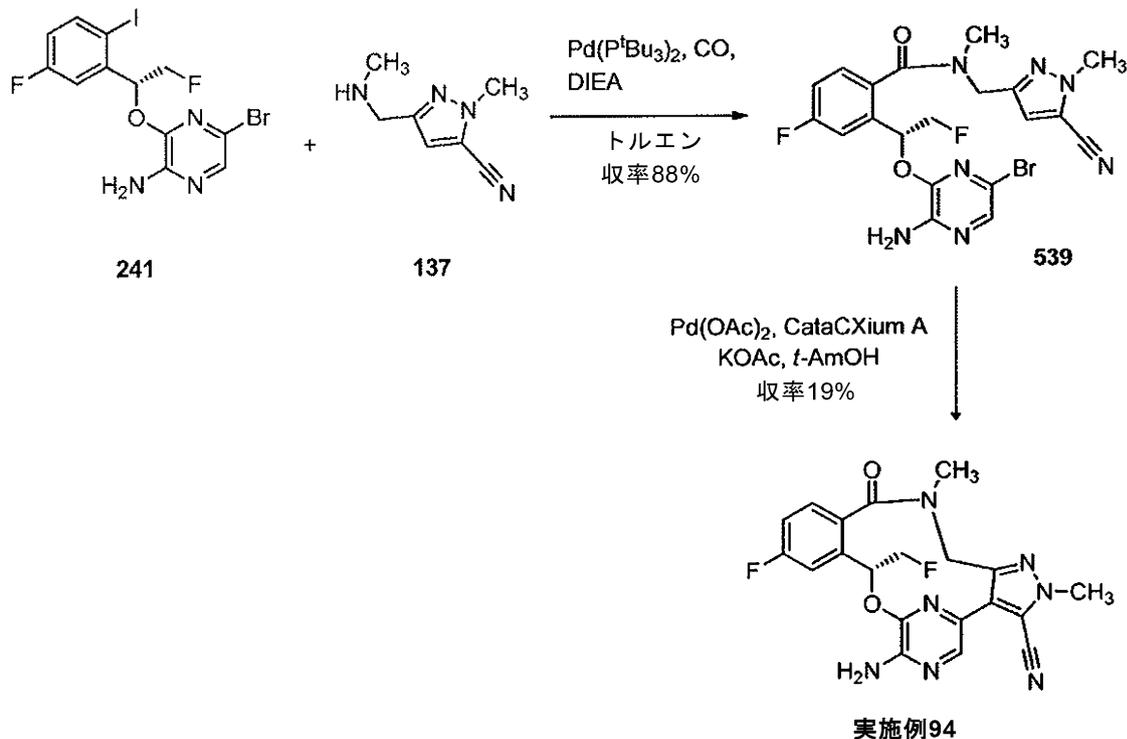
40

50

- カルボニトリル (実施例 94) の調製

【 1 1 7 4 】

【 化 2 0 0 】



10

20

ステップ 1 :

実施例 9 1 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 5 3 9 (0 . 0 8 g 、 8 8 %) を黄色固体として調製した。

【 1 1 7 5 】

ステップ 2 :

実施例 9 1 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、実施例 9 4 (1 6 m g 、 1 9 %) を白色固体 (6 3 m g 、 収率 2 1 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) 7.94 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.56-4.53 (d, 1H), 4.40-4.37 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). LCMS ES m/z 426 [M+H]⁺.

30

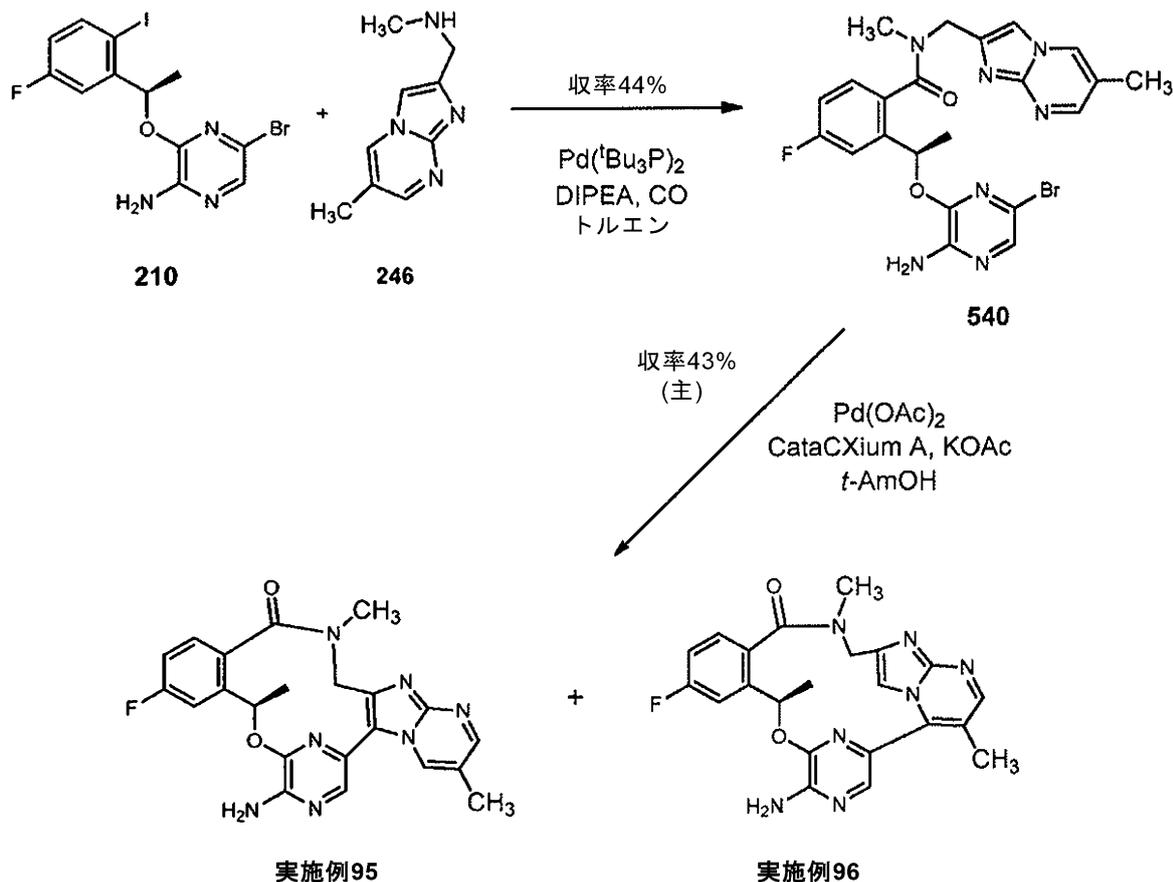
【 1 1 7 6 】

1 2 - フルオロ - 1 , 1 4 - ジメチル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 1 4 H - 1 6 , 2 0 - (メテノ) - ピラゾロ [4 , 3 - g] [1 , 1 4 , 1 1] ベンゾジオキサザシクロヘプタデシン - 1 7 - アミン (実施例 9 5) および (1 1 R) - 8 - アミノ - 1 3 - フルオロ - 4 , 1 1 , 1 7 - トリメチル - 1 7 , 1 8 - ジヒドロ - 9 , 5 : 1 9 , 1 - ジ (アゼノ) ピリミド [6 , 1 - h] [2 , 5 , 9 , 1 3] ベンゾオキサトリアザシクロヘキサデシン - 1 6 (1 1 H) - オン (実施例 9 6) の調製

40

【 1 1 7 7 】

【化201】



10

20

ステップ1:

実施例91についてのステップ1に記載の手順を用いて、化合物540 (245 mg、44%)を淡黄色泡状物として調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.72 (dt, $J = 2.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 - 8.25 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.3, 5.8$ Hz, 0H), 7.27 - 7.05 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.09 (t, $J = 6.5$ Hz, 0H), 6.00 (d, $J = 16.3$ Hz, 0H), 4.97 - 4.67 (m, 1H), 4.45 (t, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.59 (dt, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 4H). LCMS ES m/z 511/513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【1178】

ステップ2:

化合物540 (230 mg、0.45 mmol)およびKOAc (219 mg、2.23 mmol)を、tert-アミルアルコール (15 mL)中で混合した。混合物を脱気し(窒素を吹き込んで30分間発泡させ)、次いで $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg、0.09 mmol)およびcataCXium A (64 mg、0.18 mmol)を添加した。混合物を再度脱気し、次いでマイクロ波中120で2時間加熱した。粗混合物のLC-MSは、反応の完了を示した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAc (50 mL)ですすいだ。濾液を水 (100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー(溶出液 EtOAc / MeOH 100 : 0から90 : 10)によって精製した。得られた黄色ガラス(純粋な大環は依然としてEtOAcを含有)をMeOH (20 mL)に溶解し、水を添加した (20 mL)。混合物を真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥して、実施例95を淡黄色固体 (82 mg、収率43%、LC-MSにより純度97%)として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.84 (dd, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.17 (td,

40

50

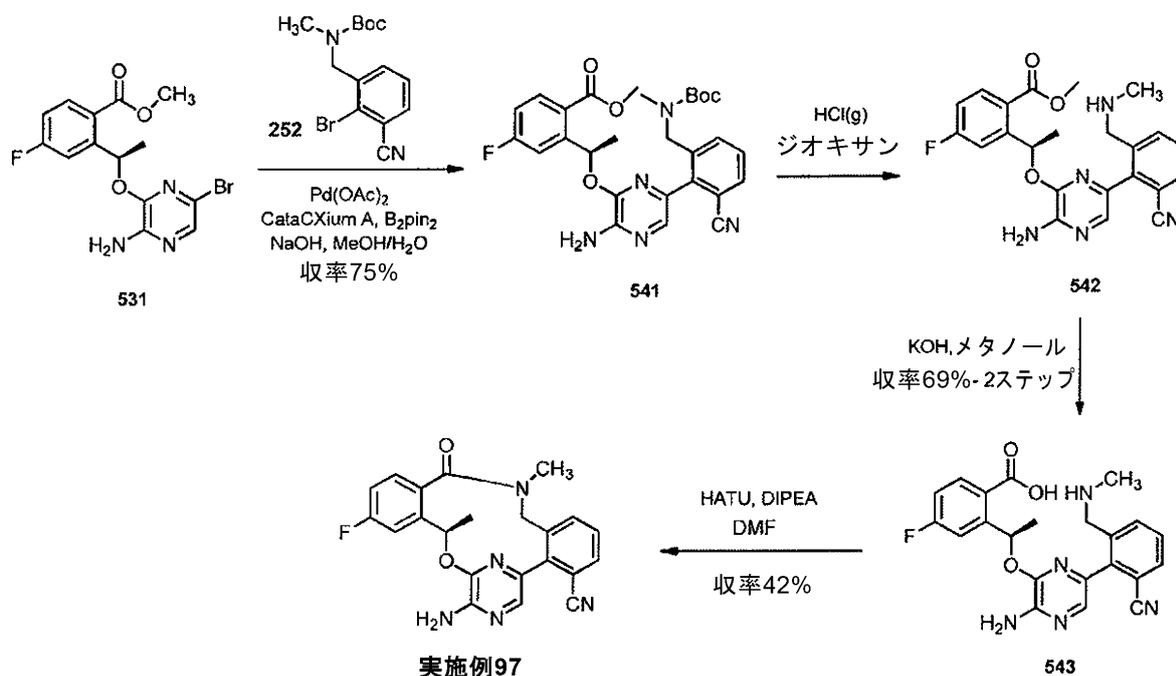
J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.18 - 5.92 (m, 1H), 4.62 - 4.19 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS ES m/z 434 [M+H]⁺. カラムからの混合画分を逆相 HPLC によって精製して、実施例 96 (15 mg、収率 7%、LC-MS により純度 92%) を ¹H NMR による 2 種の配座異性体の混合物 (約 1 : 1 の混合物) として得た。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 0.5H), 7.48 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 0.5H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 0.5H), 7.34 (s, 0.5H), 7.04 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 6.14 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 5.24 (dd, J = 15.9, 8.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 38.3, 15.9 Hz, 1H), 2.97 (s, 1.5H), 2.93 (d, J = 1.9 Hz, 1.5H), 2.39 (s, 1.5H), 2.32 (s, 1.5H), 1.63 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 1.5H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H). LCMS ES m/z 434 [M+H]⁺.

【1179】

(5R)-8-アミノ-3-フルオロ-5,17-ジメチル-18-オキソ-5,16,17,18-テトラヒドロ-7,11-(アゼノ)ジベンゾ[g,l][1,4,10]オキサジアザシクロテトラデシン-12-カルボニトリル(実施例97)の調製

【1180】

【化202】



ステップ 1 :

メタノール (60 mL) 中の化合物 531 (300 mg、0.81 mmol)、化合物 252 (393 mg、1.21 mmol) およびビス-(ピナカト)ジボロン (610 mg、2.43 mmol) の溶液に、catacium A (38 mg、0.1053 mmol) を添加し、Pd(OAc)₂ (24 mg、0.1053 mmol) を添加した。混合物を窒素で 3 回脱気した後、水 (12 mL) 中の NaOH (65 mg、1.62 mmol) の溶液を、上記混合物に窒素下室温で添加した。得られた混合物を窒素で 3 回脱気し、次いで 16 時間還流させた。TLC (石油エーテル/EtOAc 3/1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を EtOAc (50 mL × 3) で希釈した。合わせた EtOAc 層をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 10/1 から 5/1) によって精製して、化合物 541 (400 mg、純度 80%、75%) を褐色固体として得た。LCMS m/z 535 [M+H]⁺.

40

50

【 1 1 8 1 】

ステップ 2 :

DCM (2 m L) 中の化合物 5 4 1 (4 0 0 m g 、 純度 8 0 % 、 0 . 6 1 m m o l) の攪拌溶液に、ジオキサン中約 4 M H C l (g) (1 0 m L) を室温で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。LC - MS は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して粗化合物 5 4 2 を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 435 [M+H]⁺.

【 1 1 8 2 】

ステップ 3 :

メタノール (2 0 m L) 中の化合物 5 4 2 (約 3 0 0 m g) および KOH (3 1 6 m g 、 5 . 6 5 m m o l) の混合物を、室温で 3 6 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了したことを示した。混合物を真空濃縮した。残留物を水で希釈し、0 . 5 N . H C l で pH 約 5 に調整した。水性物を EtOAc (3 0 m L x 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、化合物 5 4 3 (0 . 2 g 、 6 9 %) を黄色固体として得た。LCMS m/z 422 [M+H]⁺.

10

【 1 1 8 3 】

ステップ 4 :

DMF (6 0 m L) 中の H A T U (2 7 1 m g 、 0 . 6 9) の溶液に、DMF (1 0 m L) 中の化合物 5 4 3 (2 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) および DIPEA (9 8 0 m g 、 7 . 6 m m o l) の混合溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (2 0 m L) に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (4 0 m L x 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (2 0 m L x 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc 5 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、実施例 9 7 (8 0 . 8 m g 、 4 2 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.81-7.78 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.65-4.62 (d, 1H), 4.15-4.12 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.79-1.78 (d, 3H). LCMS ES m/z 404 [M+H]⁺.

20

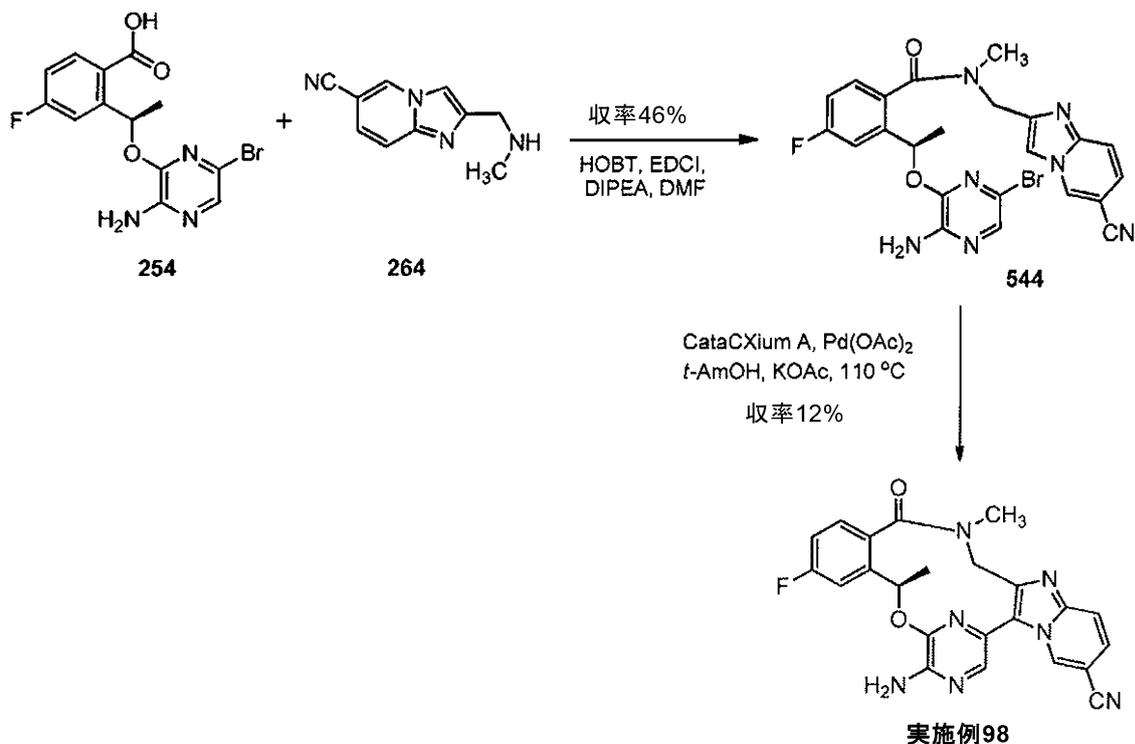
30

【 1 1 8 4 】

(5 R) - 8 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 , 1 9 - ジメチル - 2 0 - オキソ - 5 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラヒドロ - 7 , 1 1 - (アゼノ) ピリド [2 ' , 1 ' : 2 , 3] イミダゾ [4 , 5 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 1 4 - カルボニトリル (実施例 9 8) の調製

【 1 1 8 5 】

【化203】



10

20

ステップ1:

DMF (20 mL) 中の化合物 254 (0.217 g、0.611 mmol)、化合物 264 (0.15 g、0.673 mmol) の混合物に、EDCI (0.176 g、0.916 mmol)、HOBt (0.124 g、0.916 mmol) および DIPEA (0.394 g、3.055 mmol) を -35 で添加した。得られた混合物を -30 で30分間攪拌し、室温で終夜攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 1:1) は、化合物 254 の大部分が消費されたことを示した。混合物を、EtOAc (50 mL) および H₂O (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL × 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得、これを分取 TLC によって精製して、化合物 544 (150 mg、46%) を白色固体として得た。

30

【1186】

ステップ2:

同一条件下の 50 mg のパッチ 3 つで反応を行った。新たに蒸留した DMAc (8 mL) 中の化合物 544 (0.05 g、0.095 mmol)、cataCXium (4.25 mg、0.0118 mmol)、t-AmOH (1.94 mg、0.019 mmol) および KOAc (46.55 mg、0.475 mmol) の混合物に、Pd(OAc)₂ (2.66 mg、0.0118 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた混合物を密封し、110 で12時間加熱した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、次いでブライン (5 mL × 4) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得、これを分取 TLC によって精製し、次いで逆相分取 HPLC によって再精製して、実施例 98 (15.4 mg、12%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール d₄ + D₂O):

40

9.38-9.37 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.60-4.52 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.84-1.82 (dd, 3H). LCMS m/z 444 [M+1]⁺.

【1187】

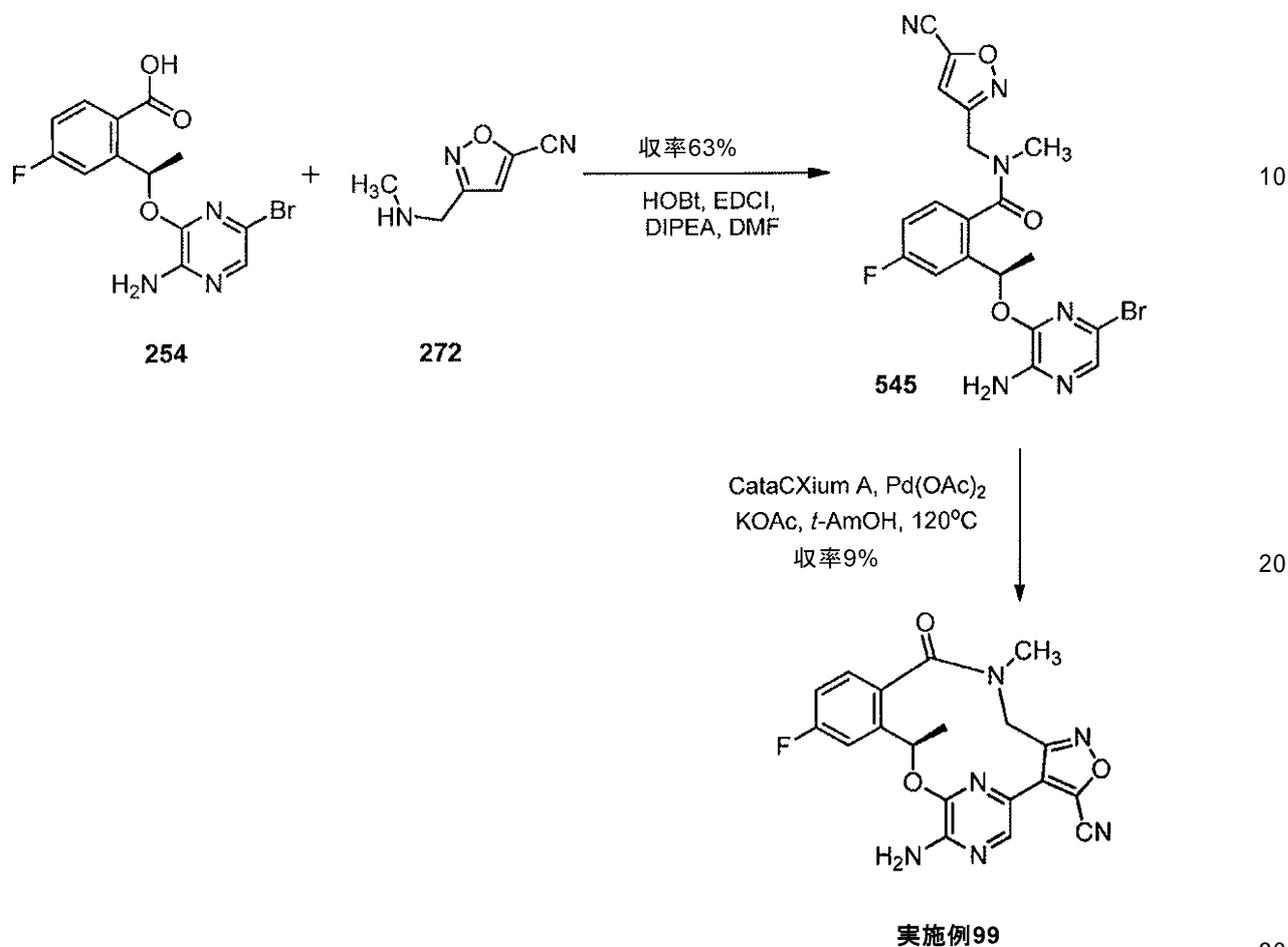
(10R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 15 - オキソ - 10

50

, 15, 16, 17 - テトラヒドロ - 8, 4 - (アゼノ) [1, 2] オキサゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 99) の調製

【1188】

【化204】



ステップ 1 :

DMF (15 mL) 中の化合物 254 (250 mg、0.7 mmol)、化合物 272 (145 mg、0.7 mmol) および DIPEA (271 mg、2.1 mmol) の攪拌溶液に、HOBT (143 mg、1.05 mmol) および EDCI (135 mg、1.05 mmol) を、N₂ 下 - 35 で添加した。添加後、混合物を室温で 24 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (20 mL × 5) で抽出し、合わせた有機層をブライン (20 mL × 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカ・ゲル・R_f = 0.3、石油エーテル / EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 545 (210 mg、63%) を薄黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.60 (s, 1H), 7.22-7.21 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.02-4.98 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.77-4.74 (d, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.74-1.72 (d, 3H).

【1189】

ステップ 2 :

t-AmOH (20 mL) 中の化合物 545 (200 mg、0.42 mmol)、KOAc (0.21 g、2.15 mmol)、cataCXium A (18 mg、0.0504 mmol) および Pd(OAc)₂ (5.6 mg、0.025 mmol) の混合物を

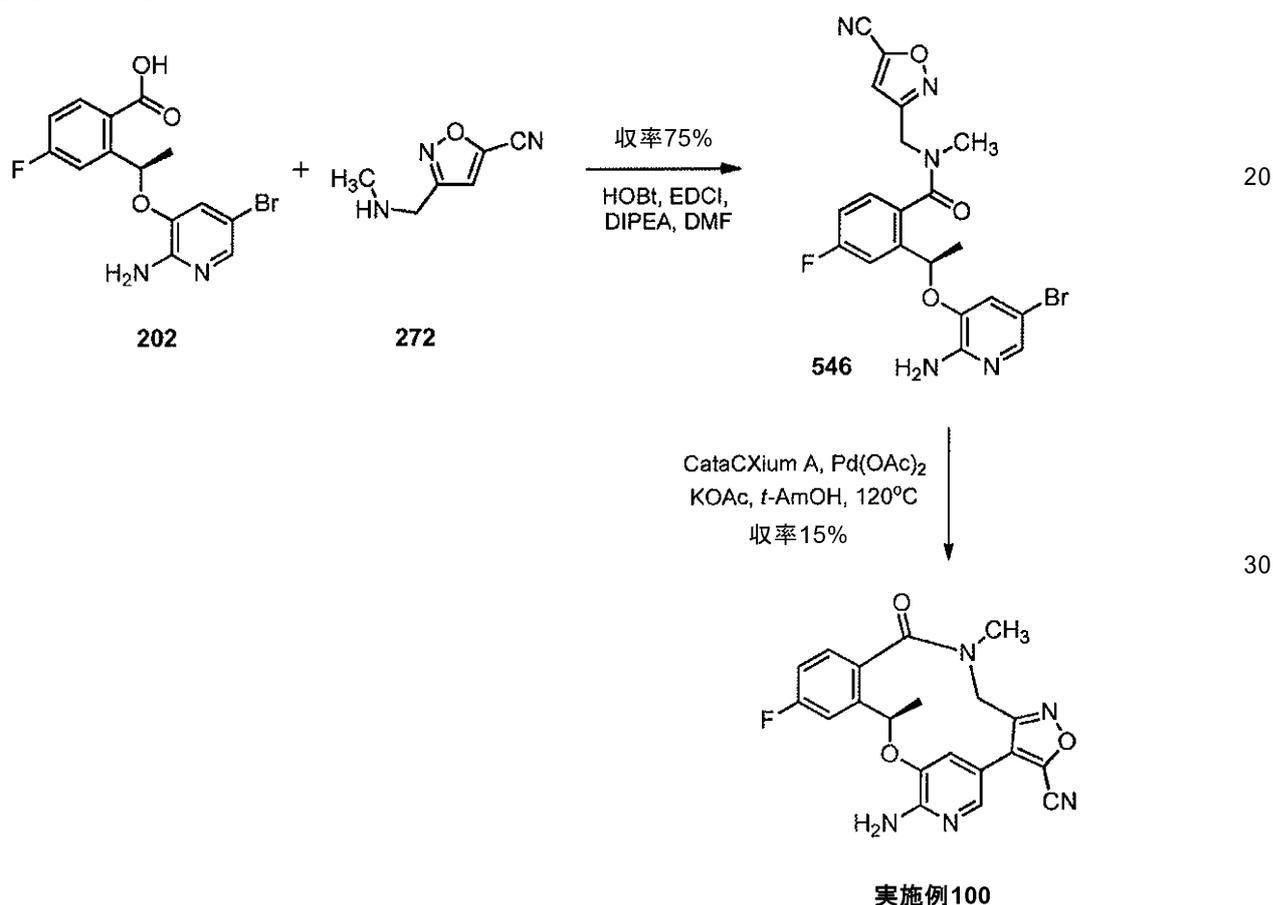
、 120 で 18 時間 攪拌 した。LC-MS は、約 30% の 所望 の 化合物 を 示 した。混 合 物 を 氷 水 (20 mL) に 注 ぎ 入 れ、EtOAc (30 mL × 5) で 抽 出 し、合 わ せ た 有 機 層 を プ ラ イ ン (5 mL) で 洗 浄 し、Na₂SO₄ で 乾 燥 さ せ、濃 縮 し て 残 留 物 を 得、こ れ を 逆 相 分 取 HPLC に よ っ て 精 製 し て、実 施 例 99 (14.1 mg、9%) を 白 色 固 体 と し て 得 た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (s, 1H), 7.29-7.28 (d, 1H), 7.23-7.22 (d, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.08-6.05 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.7-4.45 (dd, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, 3H). LCMS m/z 395 [M+H]⁺.

【1190】

(10R) - 7 - ア ミ ノ - 12 - フ ル オ ロ - 10 , 16 - ジ メ チ ル - 15 - オ キ ソ - 10 , 15 , 16 , 17 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 8 , 4 - (メ テ ノ) [1 , 2] オ キ サ ゾ ロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 11] ベ ン ゾ オ キ サ ジ ア ザ シ ク ロ テ ト ラ デ シ ン - 3 - カ ル ボ ニ ト リ ル (実 施 例 100) の 調 製

【1191】

【化205】



ステップ 1 :

DMF (20 mL) 中の 化合物 202 (400 mg、1.13 mmol)、化合物 272 (234 mg、1.13 mmol) および DIPEA (437 mg、3.4 mmol) の 攪 拌 溶 液 に、HOBt (230 mg、1.7 mmol) および EDCI (219 mg、1.7 mmol) を、N₂ 下 - 35 で 添 加 した。添 加 後、混 合 物 を 室 温 で 24 時 間 攪 拌 した。TLC (石 油 エー テ ル / EtOAc = 1 : 1) は、反 応 が 完 了 した こ と を 示 した。混 合 物 を 氷 水 (20 mL) に 注 ぎ 入 れ、EtOAc (20 mL × 5) で 抽 出 し、合 わ せ た 有 機 層 を プ ラ イ ン (20 mL × 5) で 洗 浄 し、Na₂SO₄ で 乾 燥 さ せ、濃 縮 し て 残 留 物 を 得、こ れ を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (シ リ カ . ゲ ル . R_f = 0.2、石 油 エー テ ル / EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) に よ っ て 精 製 し て、化 合 物 546 (400 mg、75%) を 薄 黄 色 油 と し て 得 た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.68 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H)

10

20

30

40

50

, 7.07 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H),
5.50-5.46 (m, 1H), 4.94-4.91 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.80-4.76 (d, 1H), 3.14 (s,
3H), 1.66-1.65 (d, 3H)

【1192】

ステップ2:

t-AmOH (20 mL) 中の化合物 546 (170 mg, 0.358 mmol)、K
OAc (0.175 g, 1.8 mmol)、cataCXium A (15 mg, 0.0
43 mmol) および Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.022 mmol) の混合物を、1
20 で18時間撹拌した。LC-MSは、約30%の所望の化合物を示した。混合物を
氷水 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (30 mL × 5) で抽出し、合わせた有機層を
ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して残留物を得、これをシリ
カゲルでのカラムクロマトグラフィー (R_f 約0.38、石油エーテル/EtOAc
= 3:1) によって精製して、実施例100 (21 mg, 15%) を黄色固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.92-7.91 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.24-7.23 (d
, 1H), 7.07-7.02

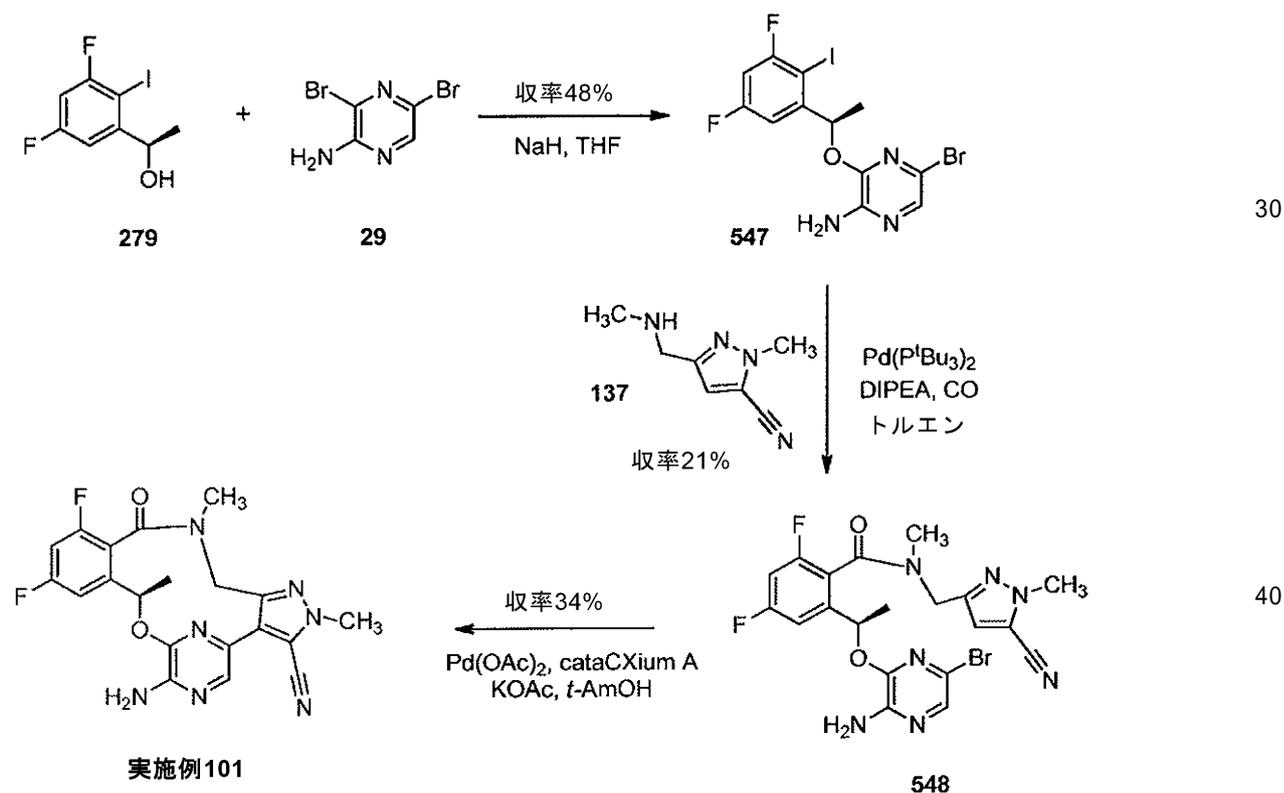
(m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.72-5.70 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.81-1.79
(d, 3H). LCMS m/z 394 [M+H]⁺.

【1193】

(10R)-7-アミノ-12,14-ジフルオロ-2,10,16-トリメチル-15
-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ
[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニ
トリル (実施例101) の調製

【1194】

【化206】



ステップ1:

乾燥 THF (24 mL) 中の化合物 279 (4.24 g, 14.9 mmol) の溶液を
、乾燥 THF (24 mL) 中の NaH (油中60%、746 mg, 18.6 mmol) の
冷却 (0) 懸濁液に滴下添加した。混合物を 0 で10分間、次いで室温で30分間撹
拌した後、乾燥 THF (24 mL) 中の化合物 29 (3.14 g, 12.4 mmol) の

10

20

30

40

50

溶液を一度に添加した。混合物を60℃で18時間攪拌し、次いで室温に冷却した。ブライン(200 mL)を慎重に添加し、混合物をEtOAc(3×200 mL)で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン/EtOAc 98:2から75:25)によって精製した。得られた粘着性固体(4.6 g)を、ヘプタン(約100 mL)中で72時間スラリー化した。得られた懸濁液を濾過し、固体を真空下で乾燥させて、化合物547(2.73 g、収率48%、LC-MSにより純度99%)をベージュ色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.31 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.23 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 455/457 [M+H]⁺.

10

【1195】

ステップ2:

化合物547(2.0 g、4.4 mmol)、化合物137(HCl塩、974 mg、4.4 mmol)およびDIEA(3.8 mL、21.9 mmol)を、トルエン(127 mL)に溶解した。Pd(P^tBu₃)₂(224 mg、0.44 mmol)を添加し(反応物は黒色になる)、混合物をCO(4パール)下85℃で18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、アルボセル(arbocel)のパッドに通して濾過し、EtOAc(約100 mL)ですすぎ、母液を濃縮した。得られた油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン/EtOAc 4:1から1:1)によって精製して、化合物548(460 mg、収率21%、LC-MSにより純度89%)を無色固体泡状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 5.98 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H). LCMS m/z 506/508 [M+H]⁺.

20

【1196】

ステップ3:

tert-アミルアルコール(9 mL)中の化合物548(230 mg、0.45 mmol)の溶液を100℃で脱気した(N₂/真空を3サイクル)。Pd(OAc)₂(15 mg、0.07 mmol)、cataCXium A(49 mg、0.14 mmol)およびKOAc(227 mg、2.3 mmol)を添加し、混合物を100℃で脱気(N₂/真空を3サイクル)した。次いで、混合物をマイクロ波中120℃で2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、真空下で濃縮し、DCM(50 mL)を添加し、懸濁液を濾過した。母液を真空下で濃縮し、得られた油をカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン/EtOAc 3:1から1:1)によって精製して、大環をベージュ色の粉末(102 mg、収率53%、LC-MSにより純度99%)として得た。この粉末をMeOH(約2 mL)に懸濁させ、終夜スラリー化した。懸濁液を濾過し、得られた白色固体を真空(0.3ミリパール)下80℃で6時間慎重に乾燥させた。実施例101を白色粉末(65 mg、収率34%、LC-MSにより純度100%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.94 - 5.73 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 13.8, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS ES m/z 426 [M+H]⁺.

30

40

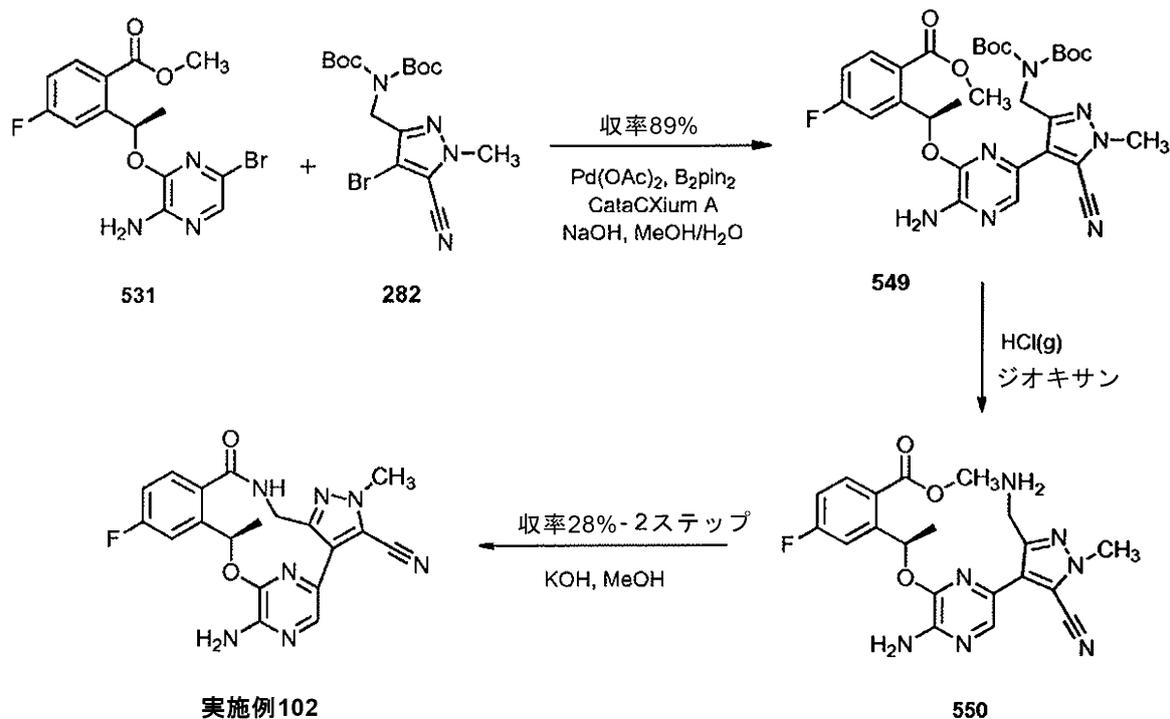
【1197】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-2,10-ジメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例102)の調製

【1198】

50

【化 2 0 7】



10

20

ステップ 1 :

メタノール (40 mL) 中の化合物 531 (0.2 g, 0.54 mmol)、化合物 282 (336 mg, 0.81 mmol) およびビス-(ピナカラト)ジボロン (407 g, 1.62 mmol) の溶液に、cataCXium A (25 mg, 0.07 mmol) および Pd(OAc)₂ (16 mg, 0.07 mmol) を添加した。混合物を窒素で 3 回脱気した後、水 (12 mL) 中の NaOH (65 mg, 1.62 mmol) の溶液を、上記混合物に窒素ガス下室温で添加した。得られた混合物を窒素ガスで 3 回脱気し、次いで 16 時間還流させた。TLC (石油エーテル/EtOAc 3/1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を EtOAc (500 mL × 3) で希釈した。合わせた EtOAc 層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 10/1 から 5/1) によって精製して、化合物 549 (400 mg、純度 75%、89%) を褐色固体として得た。LCMS m/z 648 [M+Na]⁺。

30

【1199】

ステップ 2 :

DCM (2 mL) 中の化合物 549 (400 mg、純度 75%、0.48 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサソ中約 4 M HCl (g) (10 mL) を室温で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。LC-MS は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して粗化合物 550 を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 426 [M+H]⁺。

40

【1200】

ステップ 3 :

メタノール (20 mL) 中の化合物 550 (約 300 mg) および KOH (316 mg、5.65 mmol) の混合物を、室温で 4 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。混合物を 0.5 N HCl (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (30 mL × 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 5/1 ~ 1/1) によって精製して、実施例 102 (53.5 mg、28%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.05-7

50

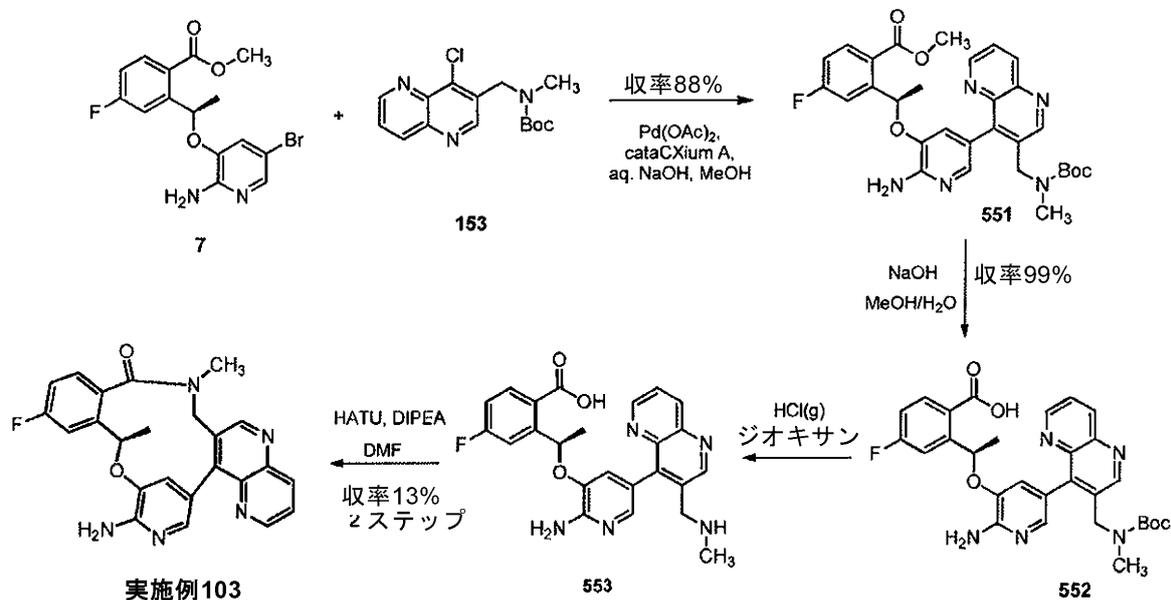
.00 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.30-4.26 (d, 1H), 4.22-4.18 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS m/z 394 [M+H]⁺.

【1201】

(11R) - 8 - アミノ - 13 - フルオロ - 11, 17 - ジメチル - 17, 18 - ジヒドロ - 9, 5 - (メチノ) - [1, 5]ナフチリジノ[4, 3-h][2, 5, 11]ベンゾキサジアザシクロテトラデシン - 16 (11H) - オン (実施例103) の調製

【1202】

【化208】



ステップ1:

メタノール (100 mL) 中の化合物7 (0.3 g, 0.81 mmol)、化合物153 (400 mg, 1.29 mmol) およびビス-(ピナカラトジボロン) (618 mg, 2.43 mmol) の溶液に、cataCXium A (37.8 mg, 0.105 mmol) および Pd(OAc)₂ (23.7 mg, 0.105 mmol) を窒素下室温で添加した。混合物を窒素で3回脱気した後、水 (12 mL) 中 NaOH (64.8 mg, 1.62 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素で3回脱気し、次いで3時間還流させた。TLC (EtOAc) は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を EtOAc (300 mL) で希釈した。次いで、混合物をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH 20:1, R_f, 0.41) によって精製して、化合物551 (400 mg, 88%) を褐色固体として得た。LCMS m/z 308 [M+Na]⁺.

30

【1203】

ステップ2:

メタノール (15 mL) および水 (2 mL) 中の化合物551 (400 mg, 0.71 mmol) および NaOH (0.57 g, 14.2 mmol) の混合物を、40 °C で3時間攪拌した。LC-MS は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (20 mL) で溶解し、MTBE (20 mL) で抽出した。次いで、水性物を 6N HCl で pH 約 5 に酸性化した。混合物を固体 NaCl で飽和させ、次いで EtOAc (20 mL × 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、化合物552 (388 mg, 99%) を黄色固体として得た。LCMS m/z 548 [M+H]⁺.

40

【1204】

ステップ3:

ジオキサン (5 mL) 中の化合物552 (388 mg, 0.7 mmol) の溶液に、ジ

50

オキサン中約 4 M HCl (g) (20 mL) を室温で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。LC-MS は、反応混合が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮して残留物を得、これをトルエンと 3 回共沸させて粗化合物 553 を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 448 [M+H]⁺.

【1205】

ステップ 4 :

DMF (60 mL) 中の HATU (400 mg, 0.313 mmol) の溶液に、DMF (20 mL) 中の化合物 553 (約 0.7 mmol) および DIEA (1.43 g, 11.2 mmol) の溶液を、0 で滴下添加した。添加後、得られた混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (40 mL × 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して残留物を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH 20:1 Rf、0.27) によって精製して、実施例 103 (40 mg, 13%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.01-9.00 (m, 2H), 8.44-8.42 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.90-5.88 (m, 1H), 4.94 (br s, 2H), 4.67-4.47 (dd, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.83-1.81 (d, 3H). LCMS m/z 430 [M+H]⁺.

【1206】

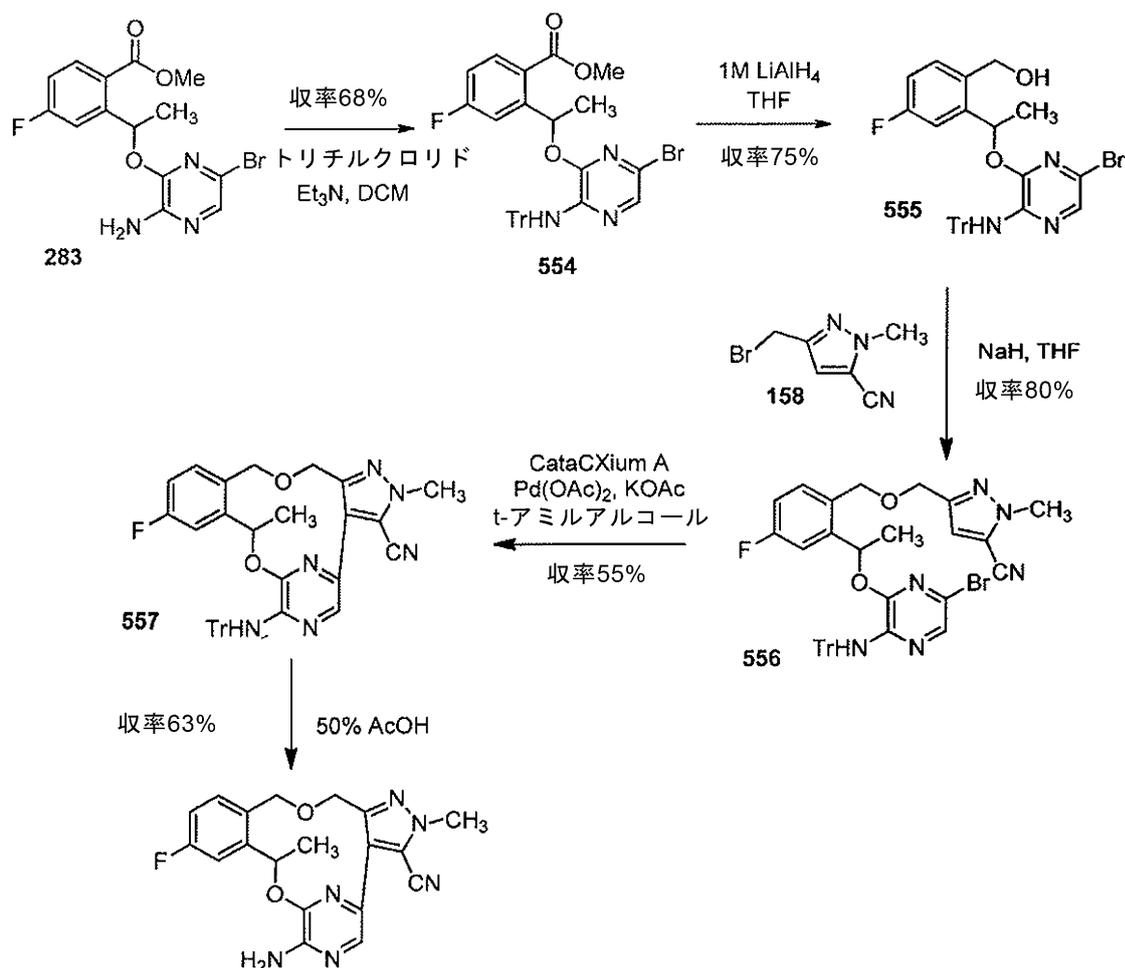
7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2 , 10 - ジメチル - 2 , 10 , 15 , 17 - テトラヒドロ - 8 , 4 - (アゼノ)ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 11 , 5] ベンゾジオキサザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 104、105 および 106) の調製

【1207】

10

20

【化209】



実施例104、実施例105および実施例106

ステップ1：

DCM (25 mL) 中の化合物 283 (1.48 g、3.99 mmol) の溶液に、Et₃N (0.84 mL、5.98 mmol) および DMAP (20 mg、0.163 mmol)、続いてトリチルクロリド (1.68 g、5.98 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。追加量のトリチルクロリド (0.56 g、1.99 mmol) を反応混合物に添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、続いて水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、有機層を除去し、蒸発させた。黄色固体として得られた粗製物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (トルエン中 8% EtOAc) によって精製して、化合物 554 を無色固体 (1.67 g、収率 68%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.16 (m, 17H), 7.01 (ddd, J = 8.7, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (qd, J = 6.4, 1.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【1208】

ステップ2：

化合物 554 (1.6 g、2.60 mmol) を乾燥 THF (15 mL) に溶解し、窒素下で 0 に冷却した。THF 中の LiAlH₄ の 1M 溶液 (2.0 mL、2.0 mmol) をゆっくり 15 分間かけて添加し、反応混合物を 0 で 5 分間攪拌した。H₂O (1 mL) を慎重に添加することによって反応混合物をクエンチし、10 分間攪拌した後、EtOAc (40 mL) および MgSO₄ を添加した。塩を濾過除去し、濾液を蒸発させて淡黄色油を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc

、5 : 1) によって精製して、化合物 555 を無色固体 (1.13 g、収率 75%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.20 (m, 16H), 7.09 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.31 (qd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 12.3, 7.1 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS ES m/z 584/586 [M+H]⁺.

【1209】

ステップ 3 :

乾燥 THF (15 mL) 中の化合物 555 (1.1 g、1.189 mmol) の溶液に、NaH (60%、0.15 g、3.78 mmol) を 0 で 3 分間少しずつゆっくり添加した。反応物を 0 で 30 分間攪拌した後、乾燥 THF (5 mL) 中の化合物 158 (0.452 g、2.26 mmol) の溶液をゆっくり添加した。反応物を室温で終夜攪拌させた。反応混合物を水 (10 mL) で慎重にクエンチし、続いて EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機相を除去し、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、EtOAc 抽出物を蒸発させた。薄黄色ガム状物として得られた粗生成物を、ヘプタン中 15% アセトンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 556 を無色固体 (1.06 g、収率 80%) として提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.19 (m, 16H), 7.14 (d, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.32 - 6.22 (m, 1H), 5.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.42 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【1210】

ステップ 4 :

化合物 556 (0.5 g、0.71 mmol) を用いる 2 つのバッチにおいて反応を行った。マイクロ波バイアル (容量 20 mL) 中に、化合物 556 (0.5 g、0.71 mmol)、KOAc (0.35 g、3.55 mmol)、catalytic amount of t-amyl alcohol (脱気したもの、14.5 mL) を入れた。反応混合物を 3 分間さらに脱気した後、Pd(OAc)₂ を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波中 120 で 2 時間照射した。反応混合物を合わせ、EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトに通して濾過して、無機物を除去した。透明黄色濾液を水 (2 × 10 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、粗生成物を黄色固体として得た。固体を、ヘプタン中 25% アセトンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 557 を薄黄色固体 (0.483 mg、収率 54.6%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.77 (s, 1H), 7.42 - 7.19 (m, 17H), 6.94 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.72 (qd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.35 - 5.23 (m, 1H), 4.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS ES m/z 623 [M+H]⁺.

【1211】

ステップ 5 :

水中 50% AcOH (20 mL) 中の化合物 557 (0.476 g、0.76 mmol) の懸濁液を、80 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) で希釈した。固体 NaHCO₃ を分割方式でゆっくり添加することによって、反応混合物を、わずかに塩基性の pH (pH = 8) に慎重に中和した。結果として生じた反応混合物を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機相を除去し、水 (5 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、透明黄色 EtOAc 抽出物を分離し、蒸発させた。薄黄色固体として得られた粗生成物を、ヘプタン中 25% アセトンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、実施例 104 を無色固体 (0.183 mg、63%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4,

10

20

30

40

50

5.9 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS ES m/z 381 [M+H]⁺.

キラル分離を、分取SFCによってWhelek-O1(R,R)(250×4.6mm I.D., 粒径3ミクロン)カラム上で行い、これを、140バールのCO₂において3mL/分の流速で、20%メタノールで溶出した。保持時間(ピーク1) = 3.77分および保持時間(ピーク2) = 4.95分であり、ピーク1を白色固体(59mg、20%)として、ピーク2を白色固体(58mg、20%)として得た。

実施例105(ピーク1): >99% ee. ¹H

NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 381 [M+H]⁺.

実施例106(ピーク2): 約99% ee. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (s, 1H)

, 7.49 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 381 [M+H]⁺.

【1212】

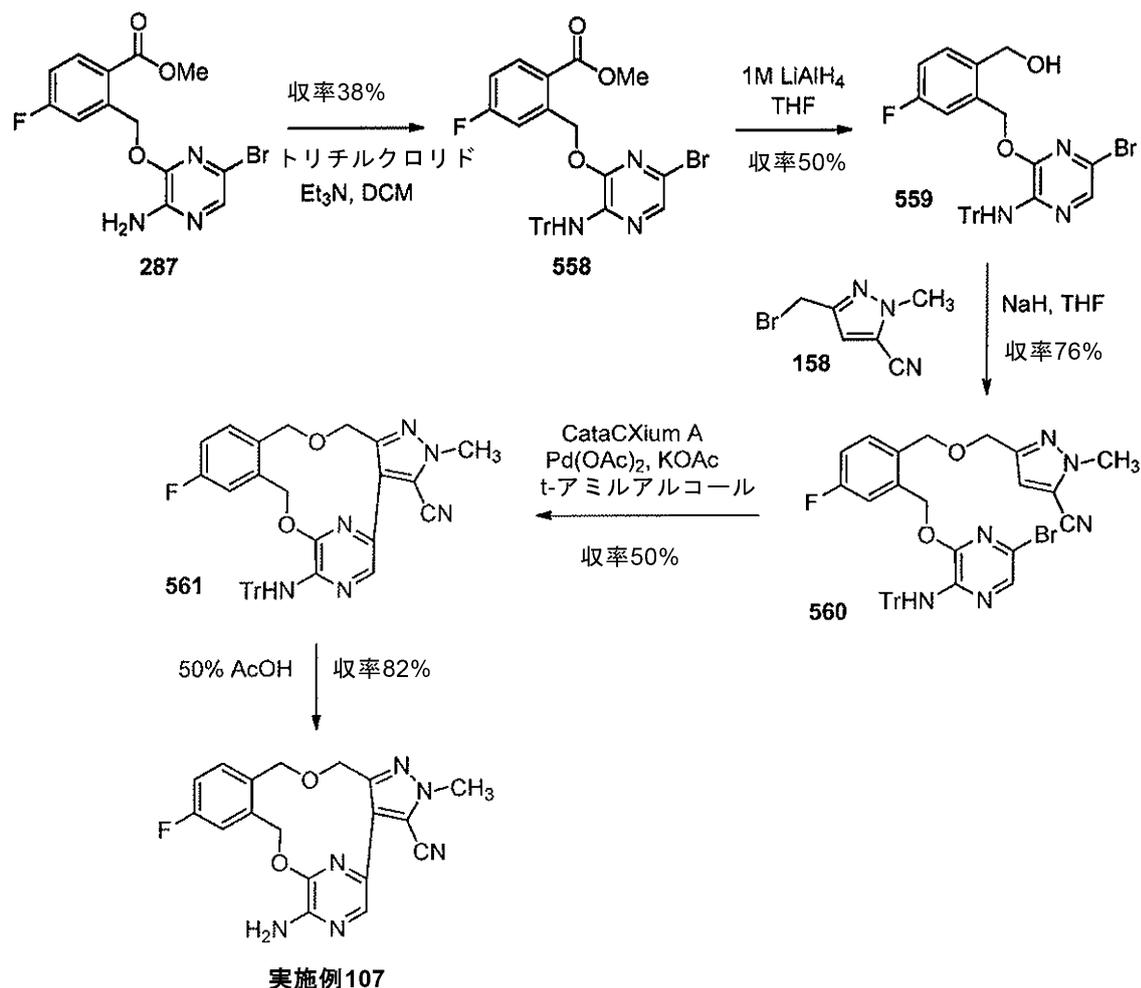
7-アミノ-12-フルオロ-2-メチル-2,10,15,17-テトラヒドロ-8,4-(アゼノ)ピラゾロ[4,3-h][2,11,5]ベンゾジオキサザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル(実施例107)の調製

【1213】

10

20

【化 2 1 0】



10

20

ステップ 1 :

実施例 104 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 558 (1.77 g、38%) を黄色固体として調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.05 (dd, $J = 8.7$, 5.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.13 (m, 17H), 7.06 (td, $J = 8.3$, 2.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

30

【 1 2 1 4】

ステップ 2 :

実施例 104 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 559 (0.084 g、50%) を無色固体 (835 mg、収率 50%) として調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.39 (dd, $J = 8.5$, 5.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 16H), 7.03 (td, $J = 8.3$, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.76 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H). LCMS ES m/z 570/572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 1 2 1 5】

ステップ 3 :

実施例 104 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 560 (0.77 g、76%) を無色固体として調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.39 - 7.14 (m, 18H), 7.01 (td, $J = 8.3$, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.00 (s, 3H). LCMS ES m/z 689/691 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 1 2 1 6】

ステップ 4 :

実施例 104 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 561 (0.31 g

50

、50%)を黄色固体として調製した。¹NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.67 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 - 7.16 (m, 16H), 7.10 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.19 - 6.06 (m, 1H), 5.38 - 5.04 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 4H). LCMS ES m/z 609 [M+H]⁺.

【1217】

ステップ5:

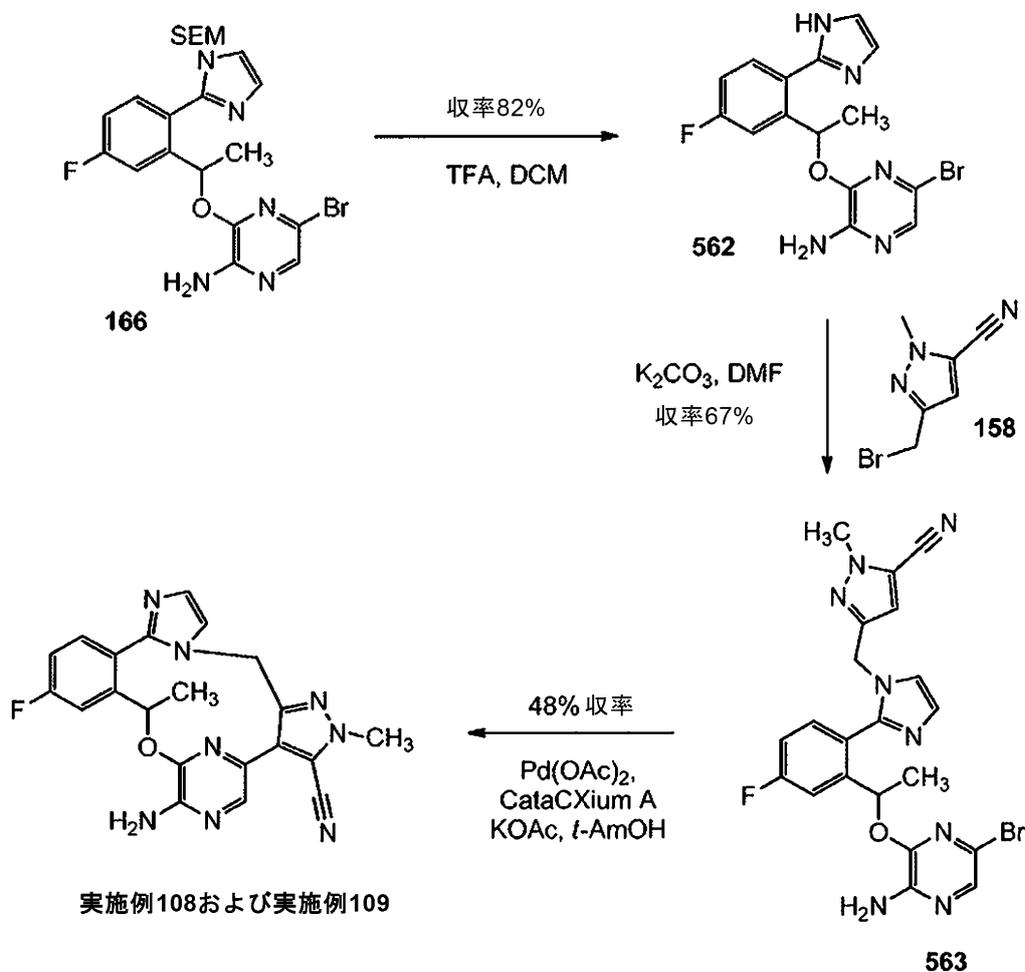
実施例104についてのステップ5に記載の手順を用いて、実施例107 (143 mg、82%)を淡黄色固体として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.85 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.13 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.23 - 5.95 (m, 1H), 5.44 - 5.17 (m, 1H), 5.16 - 4.90 (m, 1H), 4.61 - 4.21 (m, 2H), 4.00 (s, 3H). LCMS ES m/z 367 [M+H]⁺.

【1218】

8-アミノ-3-フルオロ-5,13-ジメチル-13,15-ジヒドロ-5H-7,11-(アゼノ)イミダゾ[1,2-k]ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-12-カルボニトリル(実施例108/109)の調製

【1219】

【化211】



ステップ1:

化合物166 (1.5 g、2.96 mmol)をDCM (7 mL)に溶解し、次いでTFA (15 mL)をこの溶液に滴下方式で添加した。混合物を室温で20時間攪拌した (TLCは完全な変換を示した)。反応物を真空下で濃縮し、EtOAc (100 mL)で希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液 (100 mL、次いで50 mL)で洗浄した。水相を

EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出液 ヘプタン/EtOAc 1 : 1 から 1 : 2) によって精製して、化合物 562 を固体泡状物 (919 mg、収率 82%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.42 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

【1220】

ステップ 2 :

化合物 562 (919 mg、2.43 mmol)、化合物 158 (513 mg、2.56 mmol) および K₂CO₃ (503 mg、3.64 mmol) を、DMF (50 mL) 中で混合した。混合物を室温で 20 時間攪拌した (LC-MS は完全な変換を示した)。水 (300 mL) を添加し、Et₂O (5 × 100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出液 ヘプタン/EtOAc 1 : 1 から 0 : 1) によって精製した。化合物 563 を白色粉末 (805 mg、収率 67%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.66 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.85 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 497/499 [M+H]⁺.

【1221】

ステップ 3 :

マイクロ波バイアルの容量が制限されているため、同一の反応を 4 回セットアップした。化合物 563 (200 mg、0.4 mmol) を tert-アミルアルコール (10 mL) 中で KOAc (197 mg、2.0 mmol) と混合した。反応物を 30 分間 (窒素を吹き込んで発泡させることにより) 脱気し、次いで、Pd(OAc)₂ (18 mg、0.08 mmol) および cat C_Xi_um A (58 mg、0.16 mmol) を添加した。反応物を再度 30 分間脱気し、マイクロ波バイアルを密封して 120 °C で 2 時間加熱した (LC-MS は、96% の予期した生成物を示した)。反応物を室温に冷却し、セライトのパッドに通して濾過し、EtOAc (100 mL) ですすいだ。濾液を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた油を他の反応物と合わせ、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出液 ヘプタン/EtOAc 1 : 2 から 0 : 1) によって精製した。実施例 108 および実施例 109 の混合物を、ベージュ色の粉末 (320 mg、収率 48%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.70 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.71 - 5.46 (m, 1H), 5.00 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS m/z 417 [M+H]⁺. 32 mg の材料にキラル分離を、分取 SFC によって Wheelk-O1 (R, R) (250 × 4.6 mm I.D.、粒径 3 ミクロン) カラム上で行い、これを、140 パールの CO₂ において 3 mL/分の流速で、30% メタノールで溶出した。保持時間 (ピーク 1) = 3.00 分および保持時間 (ピーク 2) = 3.86 分であり、ピーク 1 を白色固体 (14.4 mg) として、ピーク 2 を白色固体 (14.7 mg) として得た。

実施例 108 (ピーク 1) : > 99% ee. ¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.71 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 2.6, 9.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.8, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 5.62 - 5.51 (m, 1H), 5.00 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

LCMS APCI m/z 417 [M+H]⁺.

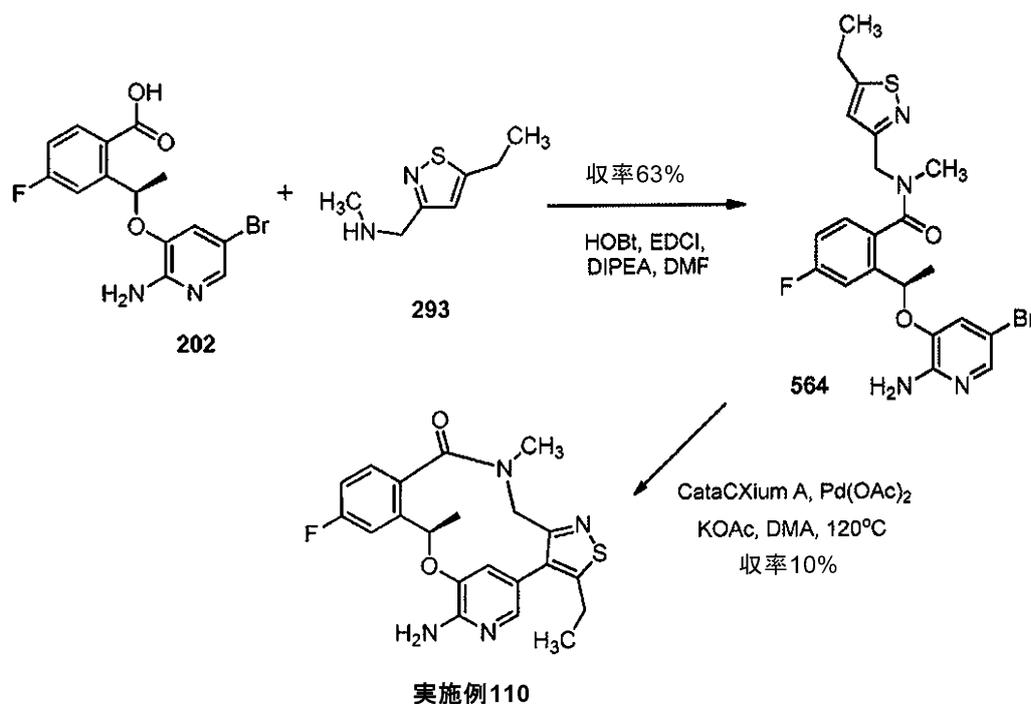
実施例 109 (ピーク 2) : 約95% ee. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.71 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.6, 9.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.8, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 5.62 - 5.49 (m, 1H), 5.00 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 417 [M+H]⁺.

【 1 2 2 2 】

(10R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 12 - フルオロ - 10, 16 - ジメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 8, 4 - (メテノ) [1, 2] チアゾロ [4, 3 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 110) の調製

【 1 2 2 3 】

【 化 2 1 2 】



ステップ 1 :

実施例 100 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 564 を黄色固体 (0.5 g、63%) として調製した。LCMS m/z 493 [M+H]⁺.

【 1 2 2 4 】

ステップ 2 :

実施例 100 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、実施例 110 を黄色固体 (16.8 mg、10%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.59-7.56 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.99-5.98 (d, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 2H), 1.88-1.87 (d, 3H), 1.38-1.35 (t, 3H). LCMS m/z 413 [M+H]⁺.

【 1 2 2 5 】

(10R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メトキシ - 10, 16 - ジメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 8, 4 - (メテノ) [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 111) の調製

【 1 2 2 6 】

10

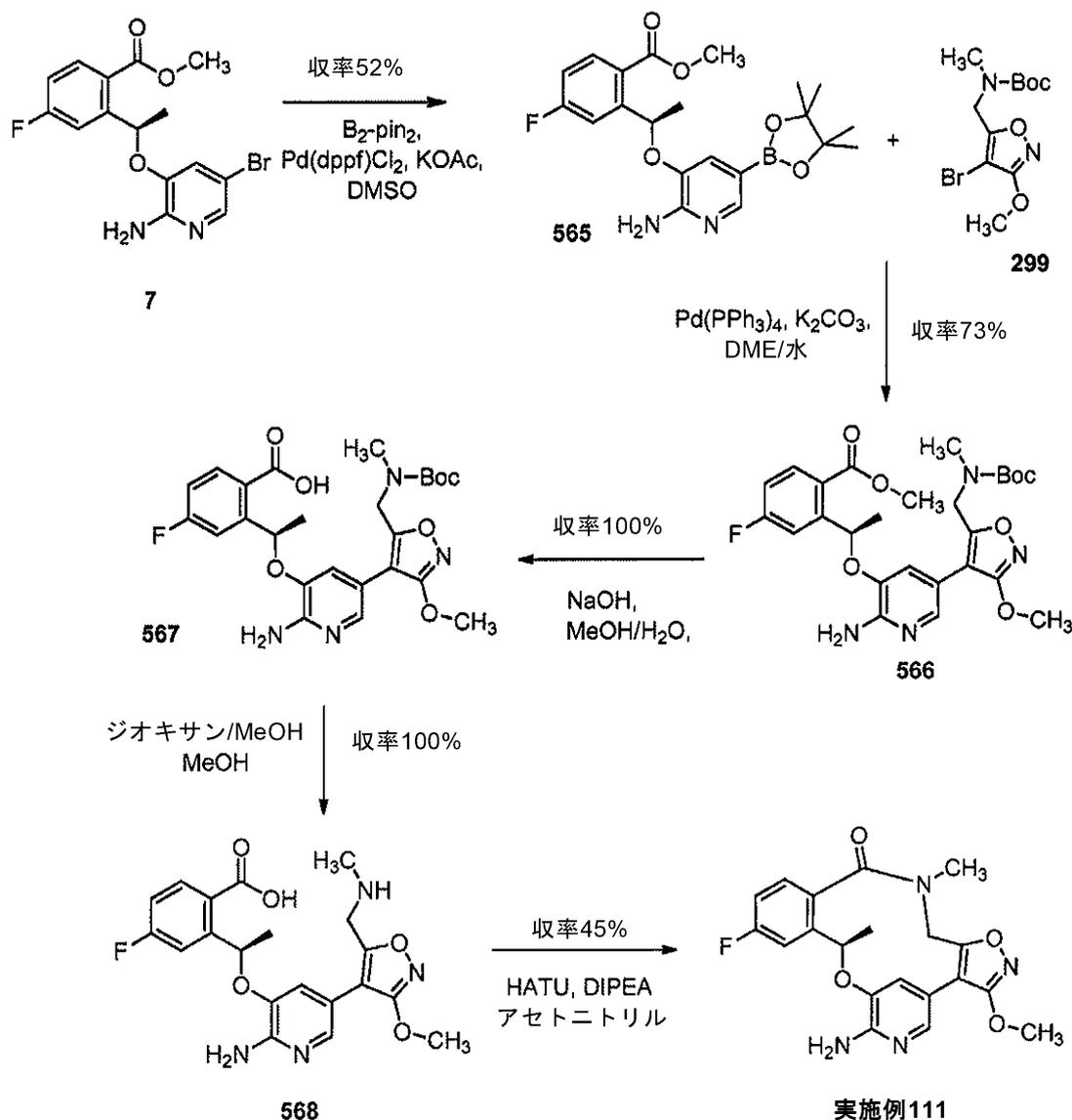
20

30

40

50

【化 2 1 3】



10

20

30

ステップ 1 :

無水 DMSO (2 mL) 中の化合物 7 (200 mg、0.54 mmol) の溶液に、ビス - (ピナコラト) ジボロン (635 mg、2.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (40 mg、0.054 mmol)、次いで KOAc (178 mg、1.82 mmol) を添加し、混合物を窒素下で攪拌し、80 °C に 1 時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAc を添加し (40 mL)、アルボセルに通して濾過した。濾液を水、次いでブラインで洗浄し、次いで、有機層を 1 M HCl 水溶液 (2 ×) 中に抽出した。水相を氷中で冷却し、1 M NaOH 溶液を慎重に添加することによって pH 7 に中和し、得られた沈殿物を EtOAc (2 ×) 中に抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。油状残留物を EtOAc (1 mL) に再溶解し、ヘプタン (15 mL) を添加すると、オフホワイトの沈殿物が形成された。溶媒を真空下で除去して、115 mg (52%) の化合物 565 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.26 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 1.21 (d, 12H). LCMS m/z 335 [M+H]⁺.

40

【 1 2 2 7】

ステップ 2 :

ジメトキシエタン (20 mL) および水 (15 mL) 中の化合物 299 (1.26 g

50

3.92 mmol)、炭酸カリウム(811 mg、5.88 mmol)の溶液を、40に加温し、混合物に窒素を20分間吹き込んで発泡させて脱気した。混合物に、脱気ジメトキシエタン(1 mL)中の化合物565(68 mg、0.16 mmol)の溶液、次いでPd(PPh₃)₄を添加した。混合物を窒素下で攪拌し、100にさらに加温した。この時間の間に、脱気ジメトキシエタン(1 mL)中の化合物565(68 mg、0.16 mmol)を、5分間隔でさらに4回混合物に添加し、反応物が100に達した後は、脱気ジメトキシエタン(1 mL)中の化合物565(68 mg、0.16 mmol)を、5分間隔でさらに7回混合物に添加した。(合計で820 mg、1.96 mmolの化合物565を12 mLのDME中で添加した)。最後の添加の後、混合物を窒素下100で1.5時間攪拌し、次いで冷却した。EtOAc(120 mL)を添加し、次いで、混合物を水(2×50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製し、ヘプタン:EtOAc 100:0~30:70で溶出して、化合物566を無色固体(750 mg、73%)として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.25 (td, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.24 (q, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.59 - 4.12 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.70 (m, 3H)*, 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.42-1.08 (m, 9H). LCMS m/z 531 [M+H]⁺.

【1228】

ステップ3:

室温のメタノール(25 mL)中の化合物566(1.05 g、1.98 mmol)の溶液に、水(3.5 mL)中の水酸化ナトリウム(1.2 g、30 mmol)の溶液を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物に水(100 mL)を添加し、次いで、混合物をTBME(10 mL)で洗浄した。1N HClを慎重に添加することで水層をpH4に調整すると、沈殿物が形成された。混合物をEtOAc(80 mL)で抽出し、次いで塩化ナトリウム(20 g)を水層に添加し、これをEtOAc(80 mL)でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、化合物567を淡黄色固体(1.02 g、100%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.99 (dd, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.21 (td, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.37 (q, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.81 - 3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 3H), 1.60 (d, 3H), 1.36 -1.07 (m, 9H). LCMS m/z 517 [M+H]⁺.

【1229】

ステップ4:

メタノール(10 mL)およびジオキサン(10 mL)中の化合物567(1.02 g、1.98 mmol)の溶液に、ジオキサン中の4N HClの溶液(6 mL)を添加し、混合物を窒素下45で1.5時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、次いでジオキサン(2×25 mL)とさらに共沸させ、化合物568(1.2 g、100%)を淡褐色固体として得た。固体をさらに精製することなく、次の反応に持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.67 (s, 2H), 8.28 - 8.18 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.56 (q, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.66 (d, 3H). LCMS m/z 417 [M+H]⁺.

【1230】

ステップ5:

室温のアセトニトリル(1.05 L)中の化合物568(不純物を考慮に入れて1.1 g、1.654 mmol)の懸濁液に、DIEA(1.92 g、2.59 mL、14.88 mmol)を添加すると、混合物は溶液に変化した。混合物にHATU(660 mg、1.74 mmol)を添加し、混合物を窒素下室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、次いで、残留物をEtOAc(200 mL)に再溶解し、水(3×40 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去

10

20

30

40

50

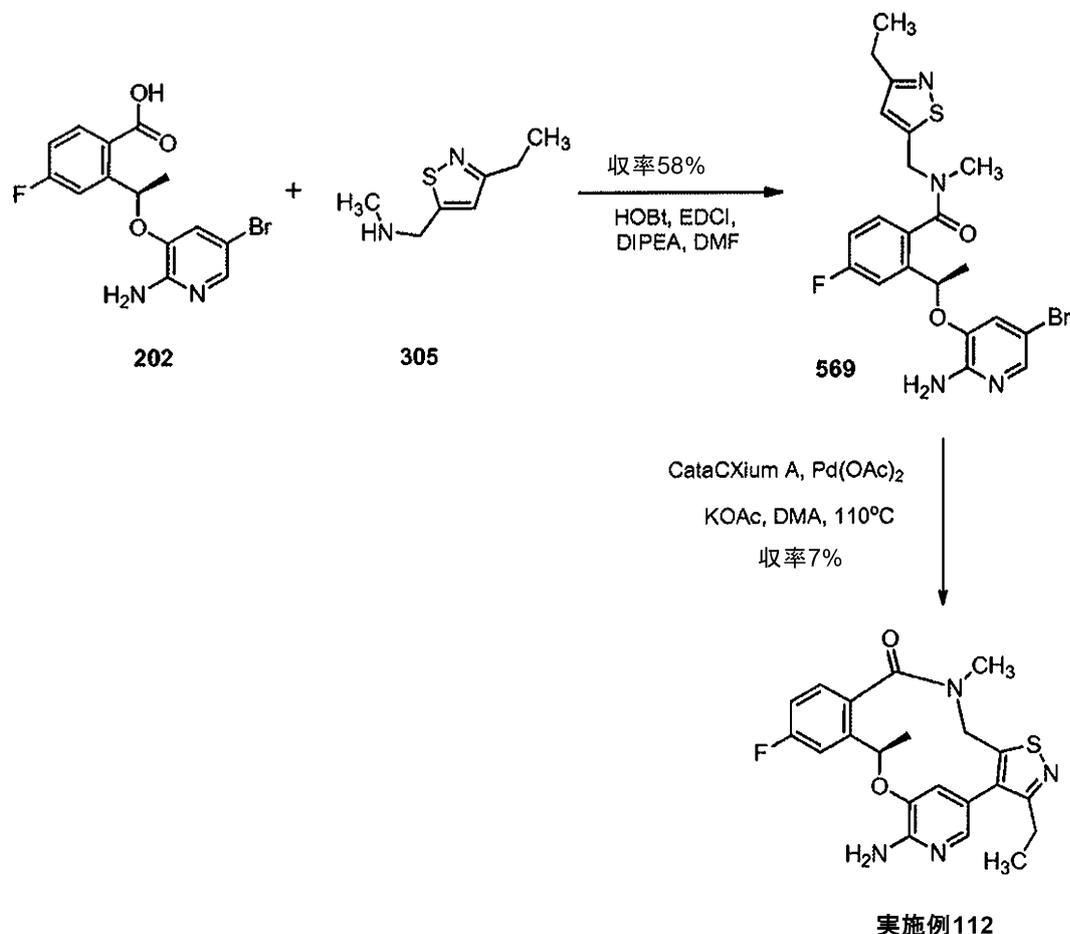
した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製し、EtOAcで溶出し、次いで画分をヘキサン(30 mL)と共沸させて、所望生成物を無色固体として生成した。¹H NMRおよび¹⁹F NMRが微量のPF₆塩を示したので、材料をEtOAc(100 mL)に再溶解し、10% Na₂CO₃水溶液(3 × 40 mL)、ブライン(2 × 20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。次いで、残留物をEtOAc(2 mL)に再溶解し、ヘキサンを添加(30 mL)すると、白色沈殿物が形成された。溶媒を真空下で除去して、実施例111を無色固体(323 mg、45%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.58 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.60 - 5.49 (m, 1H), 4.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 399 [M+H]⁺.

【1231】

(10R)-7-アミノ-3-エチル-12-フルオロ-10,16-ジメチル-16,17-ジヒドロ-8,4-(メテノ)[1,2]チアゾロ[4,5-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例112)の調製

【1232】

【化214】



ステップ1:

実施例100についてのステップ1に記載の手順を用いて、化合物569(0.4 g、58%)を黄色固体として調製した。LCMS ES m/z 493 [M+H]⁺.

【1233】

ステップ2:

10

20

30

40

50

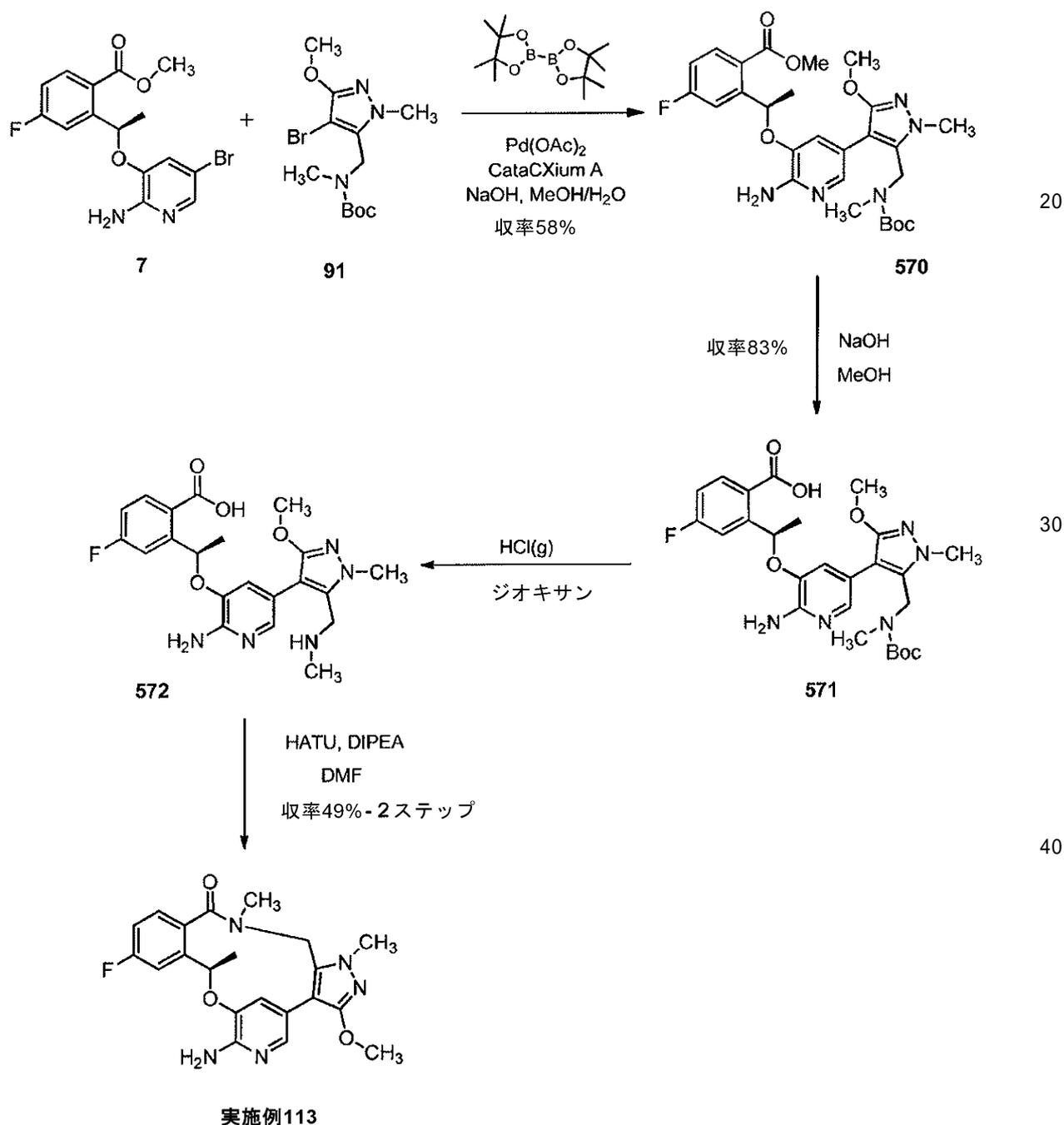
実施例 100 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、実施例 112 (12.5 mg、7%) を白色固体として調製した。¹NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.60-7.57 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.1-7.09 (d, 1H), 7.02-7.01 (d, 1H), 5.85-5.84 (d, 1H), 4.73-4.52 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.87 (d, 2H), 1.82-1.81 (d, 3H), 1.29-1.26 (t, 3H). LCMS ES m/z 413 [M+H]⁺.

【1234】

(10R)-7-アミノ-12-フルオロ-3-メトキシ-1,10,16-トリメチル-16,17-ジヒドロ-1H-8,4-(メテノ)ピラゾロ[4,3-h][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-15(10H)-オン(実施例113)の調製

【1235】

【化215】



ステップ 1 :

50

実施例 8 6 および実施例 8 7 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 5 7 0 (1 . 4 g、5 8 %) を褐色固体として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99-7.95 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.18 (dd, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.53-6.52 (d, 1H), 6.31-6.26 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.87-3.83 (t, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.61-1.57 (t, 3H), 1.39 (s, 9H).

【 1 2 3 6 】

ステップ 2 :

実施例 8 6 および実施例 8 7 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 5 7 1 (1 . 0 g、8 3 %) を黄色固体として調製した。LCMS ES m/z 530 [M+H]⁺.

【 1 2 3 7 】

10

ステップ 3 :

実施例 8 6 および実施例 8 7 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 5 7 2 を調製し、これを次のステップにおいて直接使用した。LCMS m/z 430 [M+H]⁺.

【 1 2 3 8 】

ステップ 4 :

実施例 8 6 および実施例 8 7 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、実施例 1 1 3 をオフホワイトの固体 (3 8 0 m g、4 9 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 6.74-6.73 (d, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.42-4.21 (dd, 2H), 3.87-3.84 (d, 3H), 3.80-3.67 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.70-1.69 (d, 3H). LCMS ES m/z 412 [M+H]⁺.

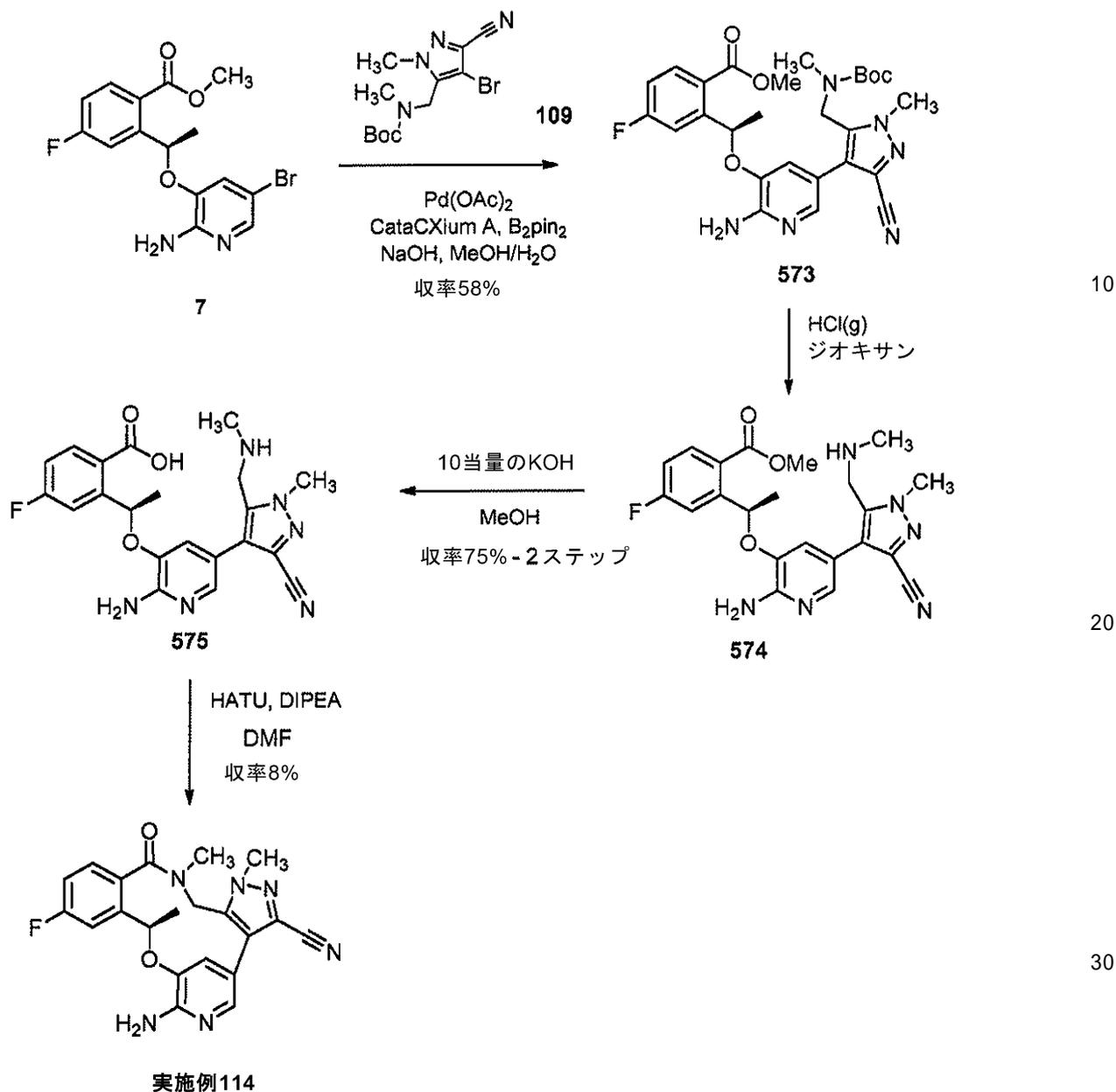
20

【 1 2 3 9 】

(1 0 R) - 7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 1 , 1 0 , 1 6 - トリメチル - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 1 H - 8 , 4 - (メテノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 1 1 4) の調製

【 1 2 4 0 】

【化 2 1 6】



ステップ 1 :

実施例 8 8 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 5 7 3 (6 0 0 m g 、 5 8 %) を褐色固体として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04-7.99 (m, 1H), 7.57-7.56 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.63-6.62 (d, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.54-4.31 (m, 2H), 3.99-3.95 (d, 3H), 3.94-3.86 (m, 3H), 2.307 (s, 3H), 1.69-1.64 (d, 3H), 1.29 (s, 9H)

40

【 1 2 4 1 】

ステップ 2 :

実施例 8 8 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 5 7 4 を調製し、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 439 [M+H]⁺.

【 1 2 4 2 】

ステップ 3 :

実施例 8 8 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 5 7 5 (3 2 0 m g 、 7 5 %) を褐色固体として調製した。LCMS m/z 425 [M+H]⁺.

50

【 1 2 4 3 】

ステップ 4 :

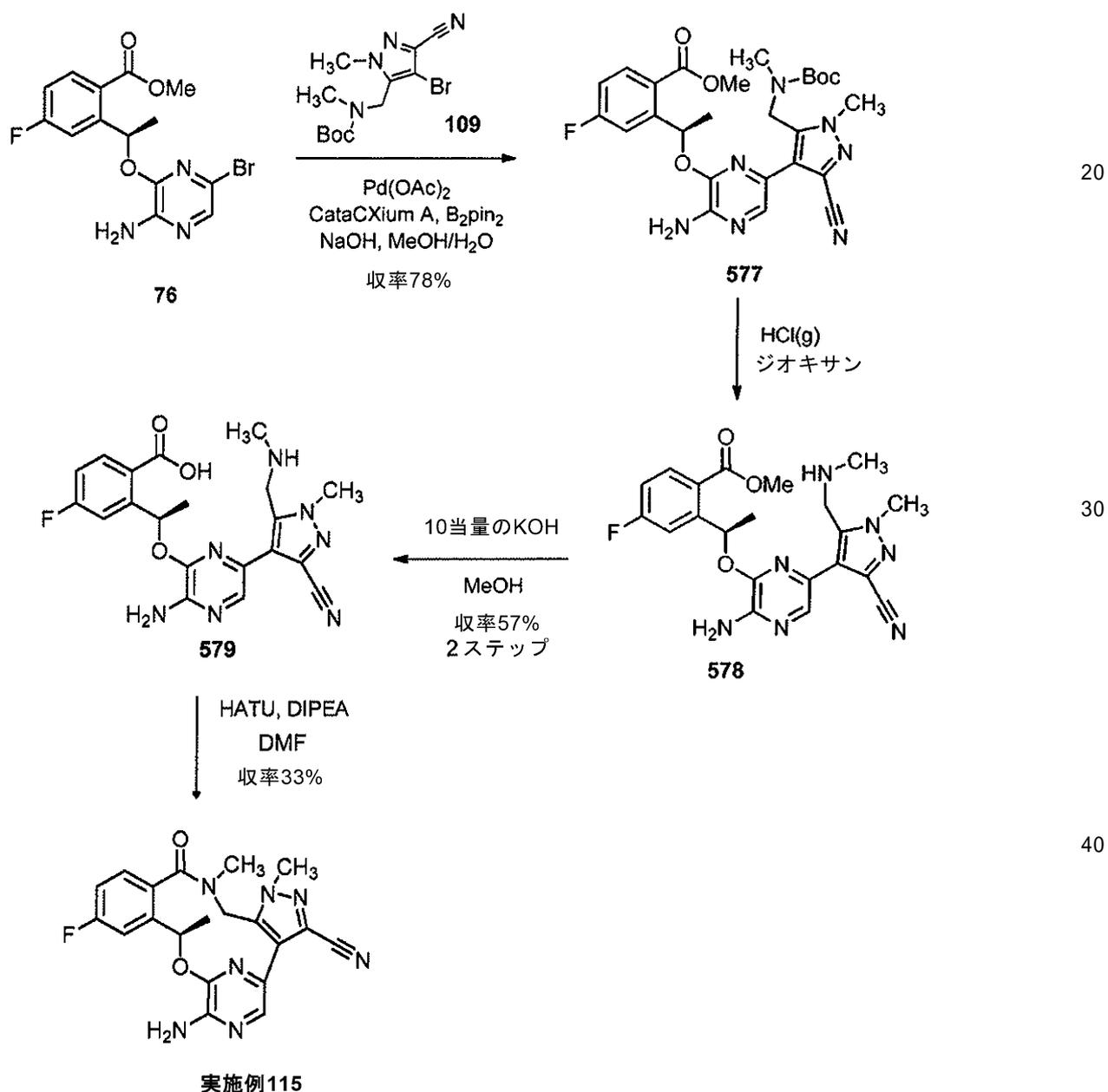
実施例 8 8 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、実施例 1 1 4 (2 4 . 1 m g 、 8 %) を白色固体として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.89 (s, 1H), 7.33-7.30 (d, 1H), 7.26-7.024 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.71-5.70 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.59-4.37 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.79-1.64 (d, 3H). LCMS m/z 407 [M+H]⁺.

【 1 2 4 4 】

(1 0 R) - 7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 1 , 1 0 , 1 6 - トリメチル - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 1 H - 8 , 4 - (アゼノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 1 1 5) の調製

【 1 2 4 5 】

【 化 2 1 7 】



ステップ 1 :

実施例 8 8 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 5 7 7 (4 0 0 m g 、

50

78%)を褐色固体として調製した。LCMS m/z 562 [M+Na]⁺。

【1246】

ステップ2:

実施例88についてのステップ2に記載の手順を用いて、化合物578を調製し、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 440 [M+H]⁺。

【1247】

ステップ3:

実施例88についてのステップ3に記載の手順を用いて、化合物579(300mg、純度65%、57%)を褐色固体として調製した。LCMS m/z 426 [M+H]⁺。

【1248】

ステップ4:

実施例88についてのステップ4に記載の手順を用いて、実施例115(61.5mg、33%)を白色固体として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.17 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.01-5.98 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.76-4.24 (dd, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.76-1.74 (d, 3H). LCMS ES m/z 408 [M+H]⁺。

【1249】

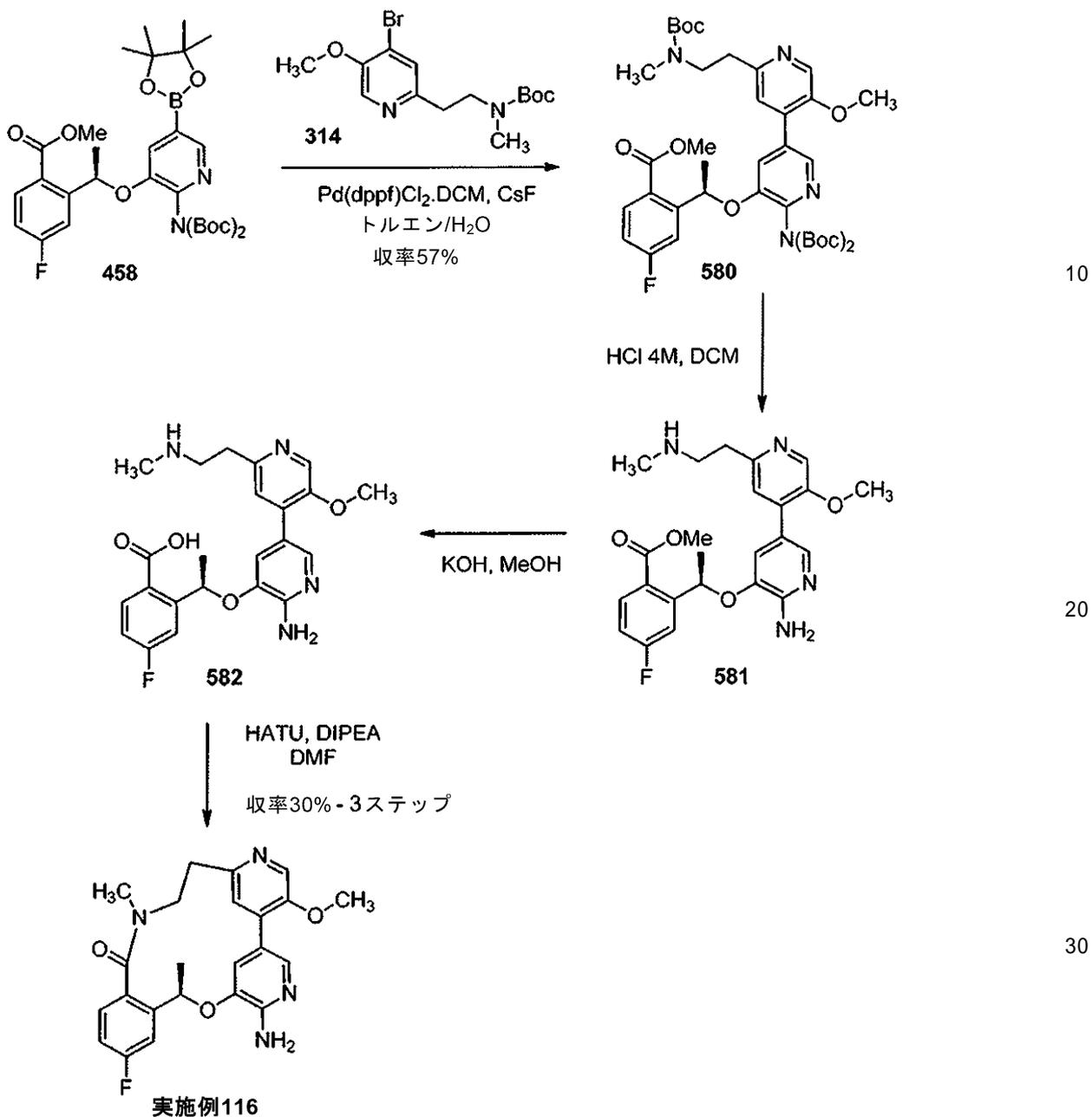
(1R)-4-アミノ-19-フルオロ-9-メトキシ-1,15-ジメチル-14,15-ジヒドロ-1H-3,7:8,12-ジ(メテノ)-2,5,11,15-ベンゾオキサトリアザシクロオクタデシン-16(13H)-オン(実施例116)の調製

【1250】

10

20

【化 2 1 8】



ステップ 1 :

化合物 458 (475 mg、0.77 mmol)、化合物 314 (280 mg、0.81 mmol) および CsF (351 mg、2.3 mmol) を、トルエン/H₂O の混合物 (6.6 mL、10 : 1) に溶解した。溶液を 60 °C で加熱し、脱気 (N₂ / 真空を 3 サイクル) した。Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (69 mg、0.08 mmol) を添加し、混合物を脱気 (N₂ / 真空を 3 サイクル) し、100 °C で 18 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでシリカのパッドに通して濾過し、次いで EtOAc (約 100 mL) ですすいだ。相を分離し、水相を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して褐色油を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出液 ヘプタン / EtOAc 1 : 1 から 0 : 1) によって精製した。化合物 580 を橙色固体泡状物 (870 mg、収率 57%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.46 -7.16 (m, 5H), 6.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 1.1 Hz, 3H),

3.69 (s, 3H), 3.47 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 16H), 1.34-0.92 (m, 10H). LCMS ES m/z 755 [M+H]⁺.

【 1 2 5 1 】

ステップ 2 :

化合物 580 (876 mg, 1.16 mmol) を DCM (6 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却した。ジオキサン中 4 M の HCl (5.8 mL) を滴下添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。化合物 581 の HCl 塩を白色固体 (713 mg, LC-MS により純度 100%) として得て、さらに精製することなく次のステップにおいて使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.48-8.90 (m, 2H), 8.38 (d, J = 37.4 Hz, 3H), 7.98-7.76 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.17 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 6.1 Hz, 3H). LCMS ES m/z 455 [M+H]⁺.

【 1 2 5 2 】

ステップ 3 :

超音波を用いて、化合物 581 (713 mg, 1.16 mmol) および KOH (520 mg, 9.3 mmol) を、MeOH (12.3 mL) に溶解した。溶液を、50 で 5 時間、40 で 18 時間、次いで 60 で 2 時間加熱した。混合物を 0 で冷却し、次いで、濃 HCl を用いて pH 4 になるまで慎重に酸性化した (白色固体の形成)。懸濁液を濾過した。母液を真空下で濃縮してベージュ色の固体を得、これを MeOH (5 mL) に懸濁させた。固体を濾過した。母液を真空下で濃縮して、化合物 582 の塩酸塩を淡褐色固体 (640 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.20 (s, 2H), 8.49 (d, J = 22.0 Hz, 4H), 8.05 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75-7.50 (m, 2H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.36-3.19 (m, 4H), 2.56 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 6.1 Hz, 3H). LCMS ES m/z 441 [M+H]⁺.

【 1 2 5 3 】

ステップ 4 :

0 の DMF (12 mL) 中の HATU (390 mg, 1.0 mmol) の冷却溶液に、DMF (21 mL) 中の化合物 582 (450 mg, 0.82 mmol) および DIPEA (0.68 mL, 4.1 mmol) の溶液を、1 時間かけて滴下添加した。添加終了から 10 分後に、H₂O (300 mL) を添加し、混合物を EtOAc (6 × 50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮せずに直接 SCX-2 カラム (10 g、溶出液: EtOAc (後処理から)、次いで MeOH / MeOH / NH₃) によって精製した。MeOH / NH₃ で溶出することによって得られた画分を合わせ、真空下で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出液 DCM / MeOH 95 : 5 から 90 : 10) によって精製して、実施例 116 を淡黄色固体 (146 mg、収率 42%、¹H NMR により純度 90%) として得た。この試料を水 (2 mL) 中でスラリー化し、濾過し、TBME (3 mL) でスラリー化し、次いで乾燥させた。実施例 116 を淡黄色粉末 (最後の 3 ステップにわたって 106 mg、収率 30%) として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 5.66 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.93 - 3.65 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS ES m/z 423 [M+H]⁺.

【 1 2 5 4 】

(10R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 15 - オキソ - 10

10

20

30

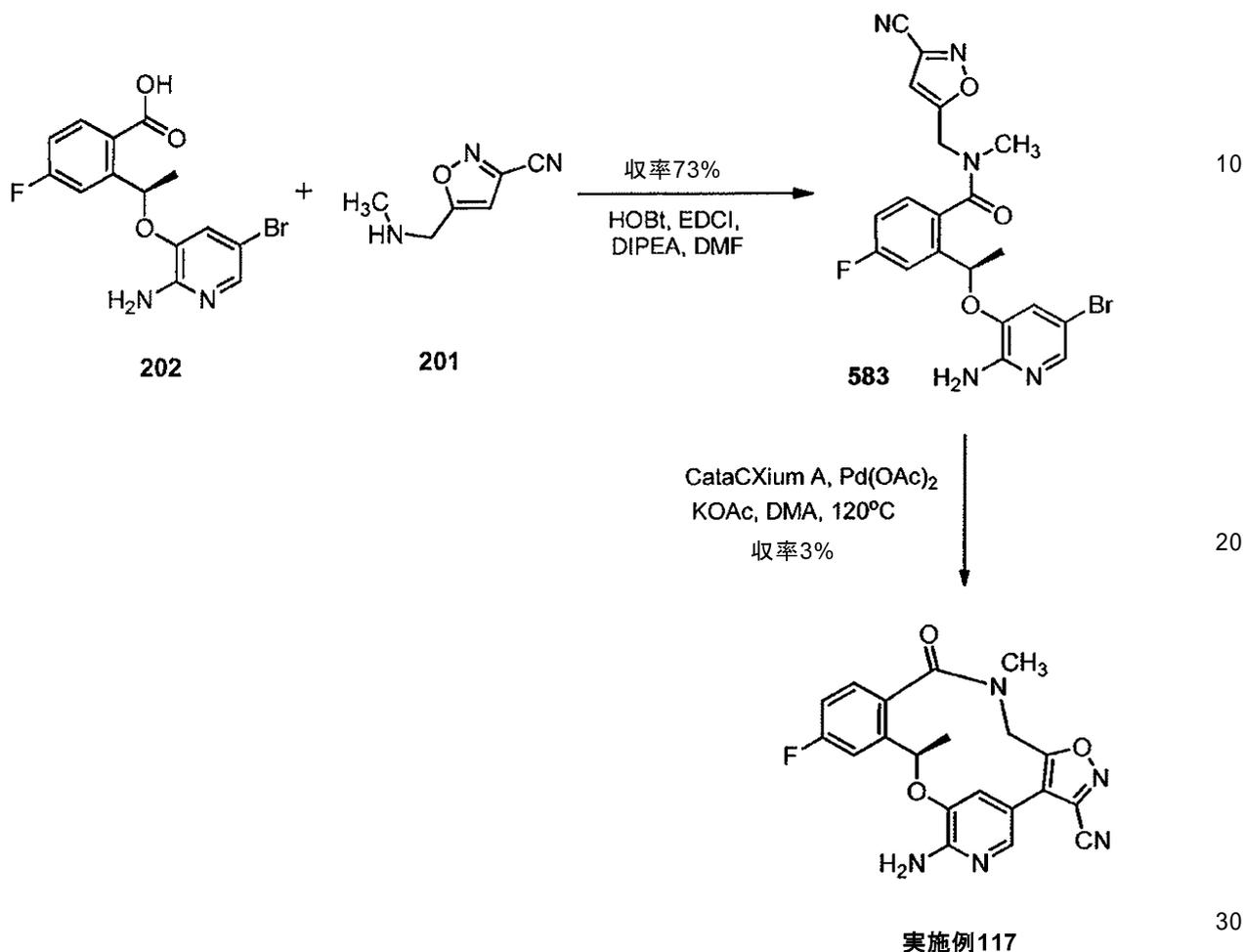
40

50

, 15, 16, 17 - テトラヒドロ - 8, 4 - (メテノ) [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 117) の調製

【1255】

【化219】



ステップ 1 :

実施例 99 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 583 (400 mg、73%) を無色油として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.72-7.68 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.55-6.52 (s, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 4.98-4.86 (dd, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.88 (s, 3H) 1.66-1.64 (d, 3H)

【1256】

ステップ 2 :

実施例 99 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、実施例 117 (4.2 mg、3%) を白色固体として調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.79 (s, 1H), 7.56--7.59 (d, 1H), 7.39-7.49 (d, 1H), 7.12-7.21 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.79-5.71 (s, 1H), 4.7-4.65 (dd, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). LCMS m/z 394 [M+H]⁺.

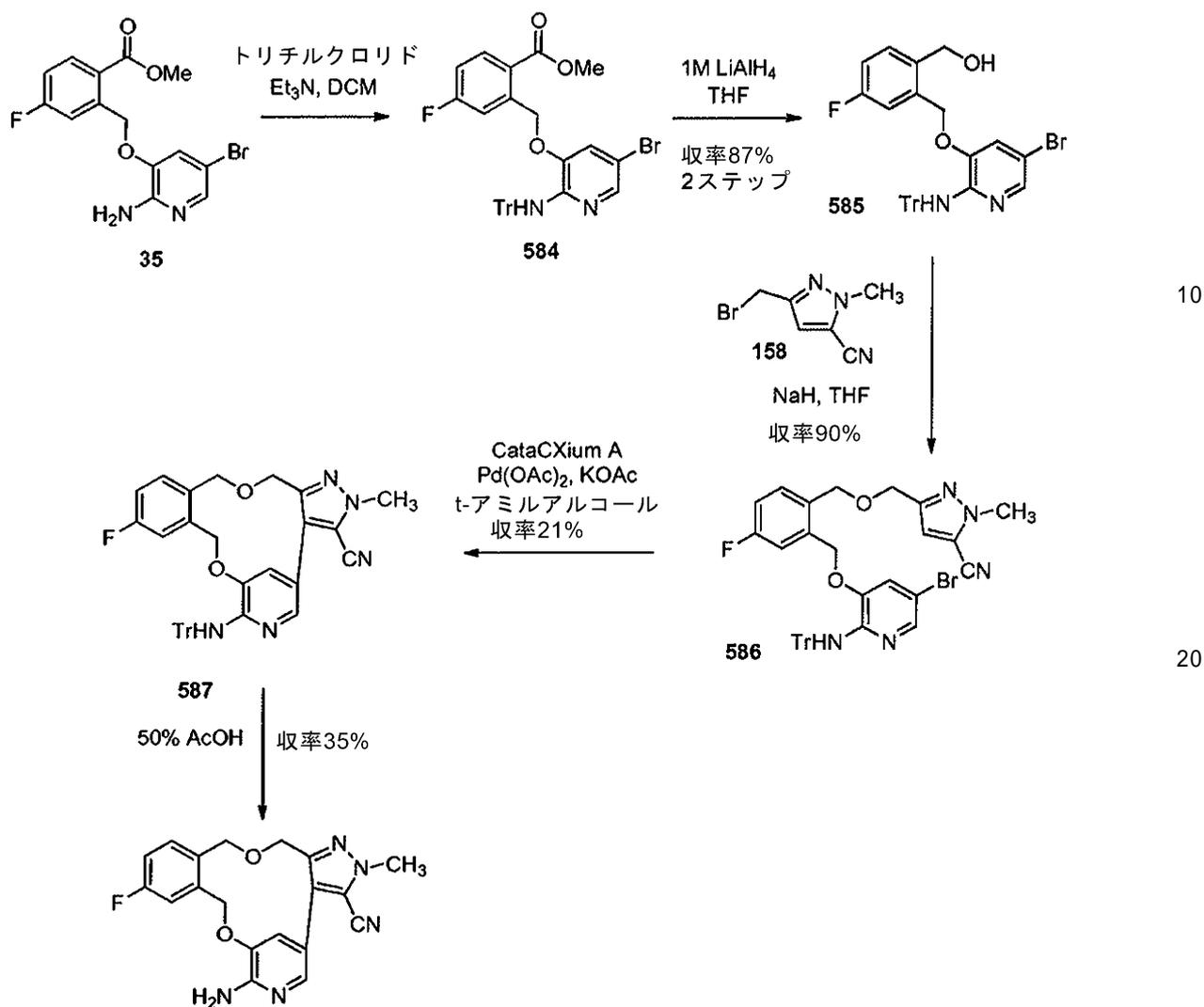
【1257】

7 - アミノ - 12 - フルオロ - 2 - メチル - 2, 10, 15, 17 - テトラヒドロ - 8, 4 - (メテノ) ピラゾロ - [4, 3 - h] [2, 11, 5] ベンゾジオキサザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 118) の調製

【1258】

40

【化220】



実施例118

ステップ 1 :

実施例 104 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 584 をオフホワイトの結晶性固体 (5 . 23 g) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.11 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.17 (m, 16H), 7.08 (ddd, J = 8.7, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). LCMS ES m/z 597/599 [M+H]⁺.

【 1 2 5 9 】

ステップ 2 :

実施例 104 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 585 をオフホワイトの結晶性固体 (3 . 86 g、87%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 17H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H). LCMS ES m/z 569/571 [M+H]⁺.

【 1 2 6 0 】

ステップ 3 :

実施例 104 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 586 を無色泡状物 (1 . 23 g、90%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 17H), 7.04 - 6.97

(m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).
LCMS ES m/z 766/768/770 [M+H]⁺.

【 1 2 6 1 】

ステップ 4 :

実施例 1 0 4 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 5 8 7 (2 0 6 m g
、 2 1 %) を黄色固体として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.48 (d, J = 1.9
Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.12 (m,
17H), 6.97 (td, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H),
5.34 - 5.16 (m, 2H), 4.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.03
(dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). LCMS ES m/z 608 [M+H]⁺

10

【 1 2 6 2 】

ステップ 5 :

実施例 1 0 4 についてのステップ 5 に記載の手順を用いて、実施例 1 1 8 を無色固体 (4 3 m g
、 3 5 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) 8.60 (d, J =
1.8 Hz, 1H),
7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H),
5.70 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.37 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J
= 13.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.12 (d,
J = 10.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). LCMS ES m/z 366 [M+H]⁺.

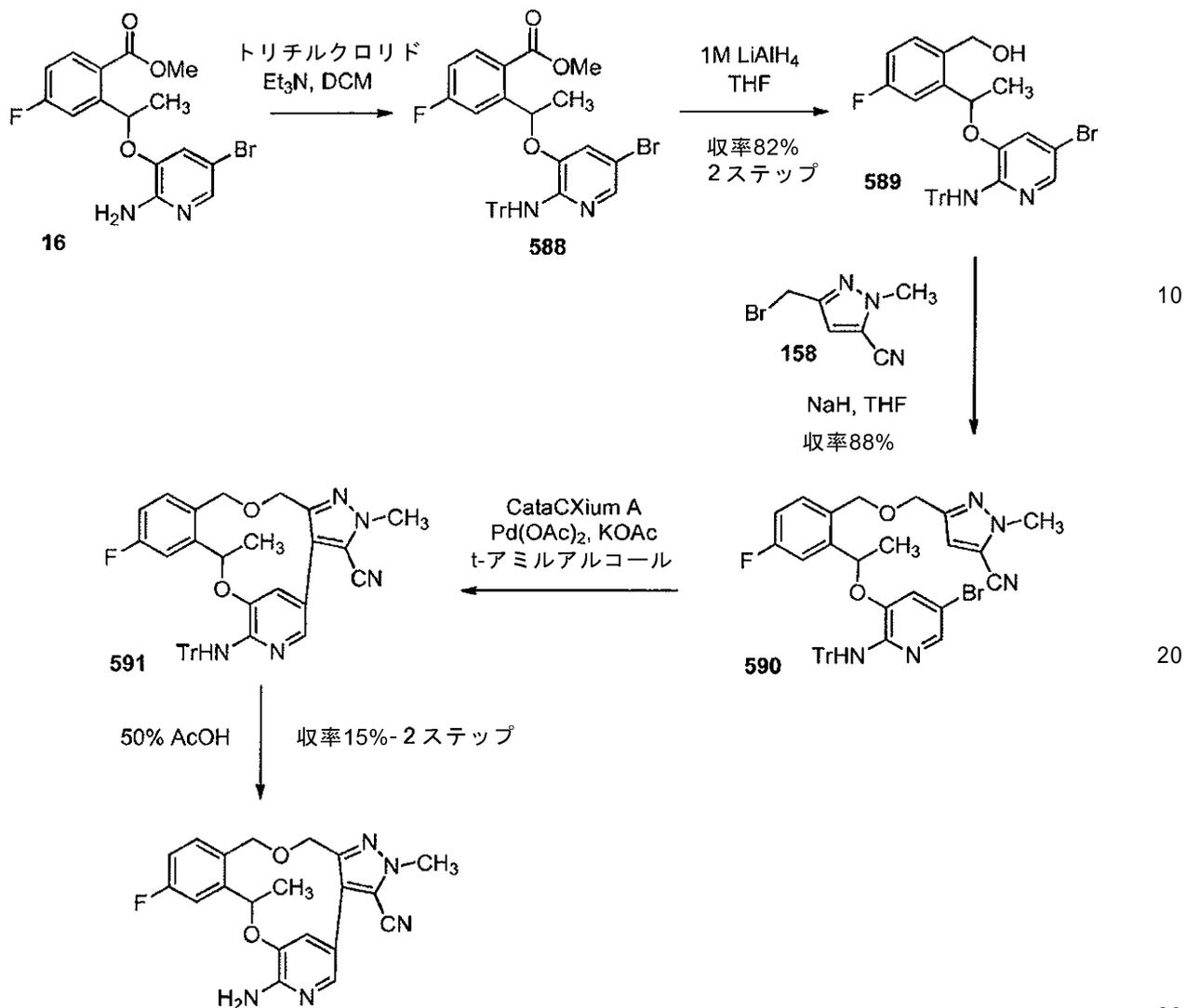
【 1 2 6 3 】

7 - アミノ - 3 - tert - ブチル - 1 , 1 0 , 1 6 - トリメチル - 1 6 , 1 7 - ジヒド
ロ - 1 H - 8 , 4 - (メテノ) - ピラゾロ [4 , 3 - g] ピリド [2 , 3 - 1] [1 , 4
、 1 0] オキサジアザシクロテトラデシン - 1 5 (1 0 H) - オン (実施例 1 1 9 および
1 2 0) の調製

20

【 1 2 6 4 】

【化 2 2 1】



実施例119および実施例120

ステップ 1 :

実施例 104 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 588 をベージュ色の固体 (5.82 g、定量的) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 17H), 7.03 (ddd, J = 8.7, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.35 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 611/613 [M+H]⁺.

【 1 2 6 5 】

ステップ 2 :

実施例 104 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 589 を無色固体として調製したが、2つのバッチにおいて純度がわずかに異なっていた (5.43 g、82%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.16 (m, 17H), 7.13 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.70 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS ES m/z 583/585 [M+H]⁺.

【 1 2 6 6 】

ステップ 3 :

実施例 104 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 590 を無色固体 (5.88 g、収率 88%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.17 (

10

20

30

40

50

m, 17H), 7.11 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.67 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
LCMS ES m/z 778/780/781 [M+H]⁺.

【 1 2 6 7 】

ステップ 4 :

実施例 1 0 4 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 5 9 1 (1 . 1 9 g) を調製し、これをさらに精製することなく使用した。LCMS ES m/z 622 [M+H]⁺.

【 1 2 6 8 】

ステップ 5 :

実施例 1 0 4 についてのステップ 5 に記載の手順を用いて、実施例 1 1 9 および実施例 1 2 0 の混合物を無色固体 (2 ステップにわたって 1 8 5 m g 、収率 1 5 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.02 - 5.92 (m, 1H), 5.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 380 [M+H]⁺.

1 4 6 m g の材料のキラル分離を、分取 S F C によって W h e l k - O 1 (R , R) (2 5 0 × 4 . 6 m m I . D . 、粒径 3 ミクロン) カラム上で行い、これを、1 4 0 バールの C O₂ において 3 m L / 分の流速で、2 0 % メタノールで溶出した。保持時間 (ピーク 1) = 4 . 5 1 分および保持時間 (ピーク 2) = 6 . 0 0 分であり、ピーク 1 を白色固体 (5 8 m g) として、ピーク 2 を白色固体 (5 7 m g) として得た。両方のピークから生じた固体を水中でスラリー化し、真空オープン内で終夜乾燥させた。

実施例 1 1 9 (ピーク 1) : > 99% ee (47

mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.63

(s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.55 (dd, J = 10.39, 2.57 Hz, 1 H) 7.38 (dt, J = 2.20

Hz, 1 H) 7.07 (dt, J = 2.60 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 5.91 - 6.01 (m, 1 H) 5.24

(d, J = 12.10 Hz, 1 H) 4.47 (dd, J = 13.63, 11.68 Hz, 2 H) 3.89 - 4.02 (m, 4 H)

1.65 (d, J=6.11 Hz, 3 H).

LCMS APCI m/z 380 [M+H]⁺.

実施例 1 2 0 (ピーク 2) : 約 98% ee (45 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34

(d, J = 1.52 Hz, 1 H) 7.63 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J =

10.48, 2.65 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J = 8.59, 6.06 Hz, 1 H) 7.07 (dt, J = 2.50 Hz, 1

H) 6.15 (s, 2 H) 5.97 (m, J = 5.80 Hz, 1 H) 5.24 (d, J = 11.87 Hz, 1 H) 4.47

(dd, J = 14.02, 11.49 Hz, 2 H) 3.85 - 4.03 (m, 4 H) 1.65 (d, J = 6.06 Hz, 3 H).

LCMS APCI m/z 380 [M+H]⁺.

【 1 2 6 9 】

(1 0 S) - 7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 2 , 1 0 , 1 6 - トリメチル - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (メテノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 1 2 1) の調製

【 1 2 7 0 】

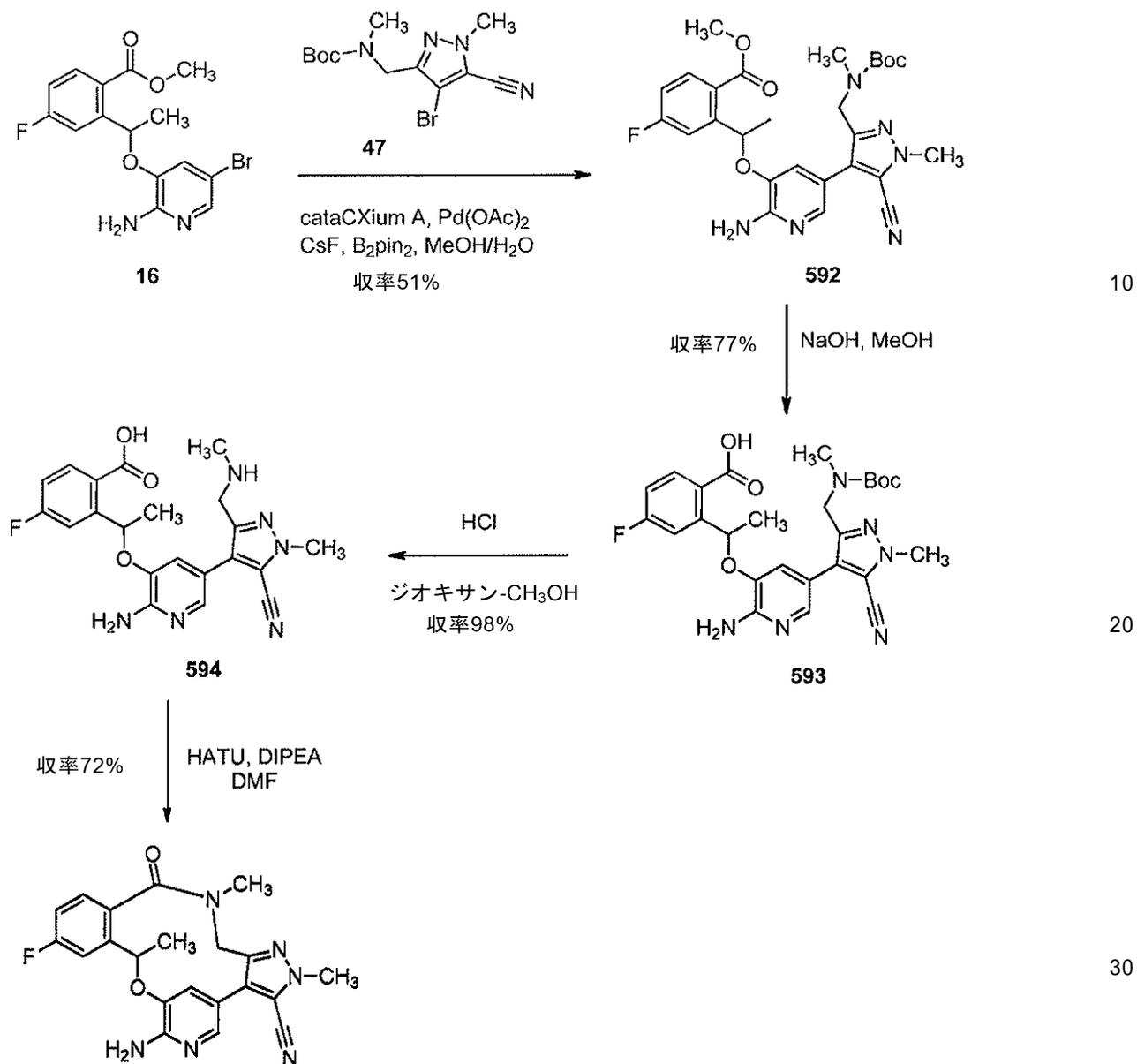
10

20

30

40

【化 2 2 2】



実施例2および実施例121

ステップ 1 :

実施例 2 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 592 (800 mg、51%) を黄色泡状物として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.02 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.7, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.05-4.65 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25-1.45 (m, 9H). LCMS ES m/z 539 [M+H]⁺.

40

【 1 2 7 1】

ステップ 2 :

実施例 2 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 593 (1060 mg、収率 77%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.36 (s, 1H), 7.94 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 2H), 7.01-7.25 (m, 2H), 6.75 - 7.0 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 4.59 - 4.03 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.79 - 2.51 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.34 - 1.01 (m, 9H). LCMS ES m/z 525 [M+H]⁺.

50

【 1 2 7 2 】

ステップ 3 :

実施例 2 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 5 9 4 (9 1 0 m g、9 8 %) を塩酸塩として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.38 (s, 1H), 9.36 - 9.16 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 12.5, 6.6, 3.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 6.54 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.18 (d, J = 90.0 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 425 [M+H]⁺.

【 1 2 7 3 】

ステップ 4 :

実施例 2 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、実施例 2 および実施例 1 2 1 の混合物を白色固体 (5 7 0 m g、7 2 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.60 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 407 [M+H]⁺.

5 7 0 m g の材料のキラル分離を、分取 S F C によって W h e l k - O 1 (R , R) (2 5 0 × 4 . 6 m m I . D .、粒径 3 ミクロン) カラム上で行い、これを、1 4 0 パーセントの C O₂ において 3 m L / 分の流速で、3 0 % メタノールで溶出した。保持時間 (ピーク₁) = 3 . 0 6 分および保持時間 (ピーク₂) = 4 . 3 8 分であり、ピーク 1 を白色固体 (2 6 3 m g) として、ピーク 2 を白色固体 (2 6 2 m g) として得た。

実施例 2 (ピーク 1) : > 99% ee (263 mg).

実施例 1 2 1 (ピーク 2) : 約 98% ee (262 mg). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (dd, J=5.8, 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, J=2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.43 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.68 (d, J=6.3 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 407 [M+H]⁺.

【 1 2 7 4 】

7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1 , 1 6 , 1 7 - トリメチル - 1 6 , 1 7 - ジヒドロ - 1 H - 8 , 4 - (アゼノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 1 5 (1 0 H) - オン (実施例 1 2 2 および 1 2 3) の調製

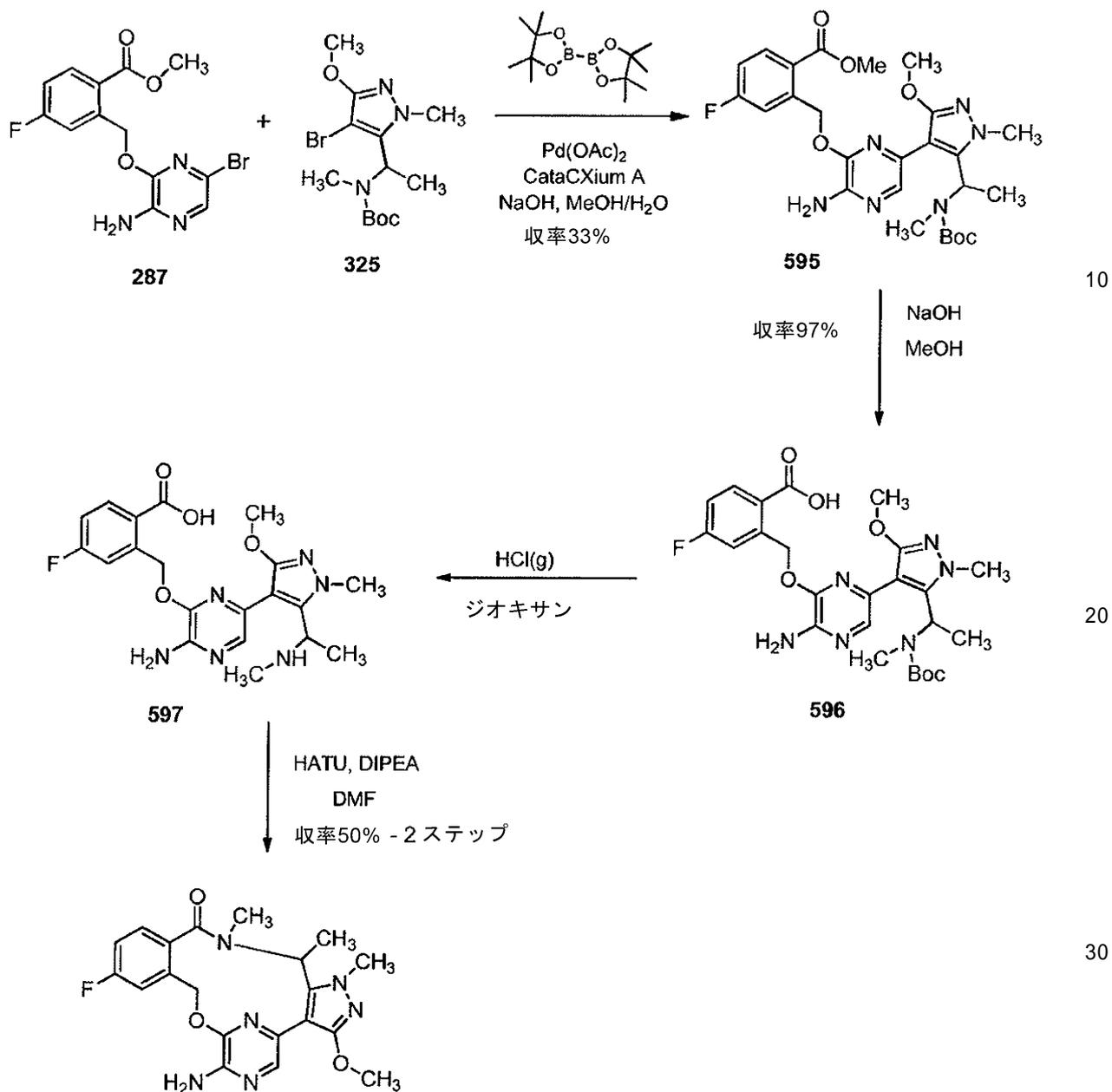
【 1 2 7 5 】

10

20

30

【化 2 2 3】



実施例122および実施例123

ステップ 1 :

実施例 8 6 および実施例 8 7 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 5 9 5 (5 0 0 m g 、 3 3 % 、 R f = 0 . 3) を褐色固体として調製した。LCMS m/z 567 [M+Na]⁺.

【 1 2 7 6 】

ステップ 2 :

実施例 8 6 および実施例 8 7 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 5 9 6 (4 7 0 m g 、 9 7 %) を白色固体として調製した。LCMS ES m/z 531 [M+H]⁺.

【 1 2 7 7 】

ステップ 3 :

実施例 8 6 および実施例 8 7 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 5 9 7 を調製し、これを次のステップにおいて直接使用した。LCMS m/z 431 [M+H]⁺.

【 1 2 7 8 】

10

20

30

40

50

ステップ 4 :

実施例 8 6 および実施例 8 7 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、実施例 1 2 2 および実施例 1 2 3 の混合物をオフホワイトの固体 (2 ステップで 1 9 0 . 1 m g 、 5 0 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.66 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.54-5.51 (d, 1H), 5.03-5.00 (d, 1H), 4.81-4.79 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.67-1.65 (d, 3H). LCMS m/z 413 [M+H]⁺.

7 0 m g の材料のキラル分離を、分取 S F C によってキラルパック A D - H (2 5 0 × 4 . 6 m m I . D . 、 粒 径 5 ミ ク ロ ン) カ ラ ム 上 で 行 い 、 こ れ を 、 1 4 0 パ ー ル の C O₂ において 4 m L / 分 の 流 速 で 、 5 ~ 4 0 % エ タ ノ ー ル (0 . 0 5 % D E A) で 溶 出 し た 。 保 持 時 間 (ピ ー ク 1) = 6 . 9 3 分 お よ び 保 持 時 間 (ピ ー ク 2) = 8 . 5 2 分 で あり 、 ピ ー ク 1 を 白 色 固 体 (9 m g) と し て 、 ピ ー ク 2 を 白 色 固 体 (6 m g) と し て 得 た 。 分 離 に は 、 2 回 の 実 行 が 必 要 で あ っ た 。 単 離 時 の 各 ピ ー ク は 、 ア ト ロ プ 異 性 体 の 9 0 : 1 0 の 混 合 物 に 平 衡 化 し た 。

実施例 1 2 2 (ピ ー ク 1) : > 99% ee. ¹H NMR (400 MHz, メ タ ノ ー ル -d₄) 7.79 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, 3H). LCMS APCI m/z 413 [M+H]⁺.

実施例 1 2 3 (ピ ー ク 2) : 約 98% ee. ¹H NMR (400 MHz, メ タ ノ ー ル -d₄) 7.79 (s, 1H), 7.54-7.461 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, 3H). LCMS APCI m/z 413 [M+H]⁺.

【 1 2 7 9 】

7 - ア ミ ノ - 1 2 - フ ル オ ロ - 3 - メ ト キ シ - 1 , 1 6 , 1 7 - ト リ メ チ ル - 1 6 , 1 7 - ジ ヒ ド ロ - 1 H - 8 , 4 - (ア ゼ ノ) ピ ラ ソ ロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベ ン ゾ オ キ サ ジ ア ザ シ ク ロ テ ト ラ デ シ ン - 1 5 (1 0 H) - オ ン (実 施 例 1 2 4 、 1 2 5 お よ び 1 2 6) の 調 製

【 1 2 8 0 】

10

20

30

13.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LCMS ES m/z 408 [M+H]⁺

実施例 126 (ピーク 2) : 約98% ee (+). ¹H

NMR (400 MHz, アセトン-d₆) 7.90 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H),

6.21 (ddd, J = 17.7, 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 48.6, 10.3, 8.2 Hz, 1H),

4.71 (ddd, J = 46.2, 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J =

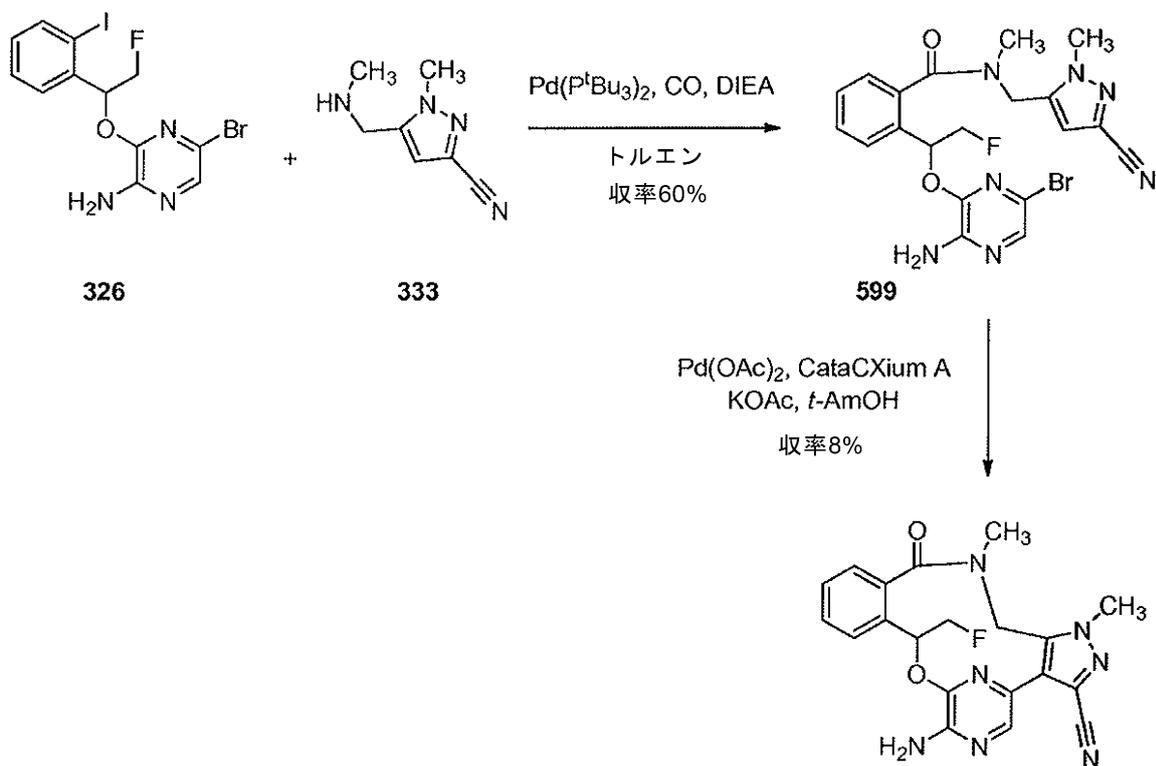
13.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LCMS ES m/z 408 [M+H]⁺

【 1 2 8 2 】

7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1 , 1 6 , 1 7 - トリメチル - 1 6 , 1 7 - ジヒドロ - 1 H - 8 , 4 - (アゼノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾ
オキサジアザシクロテトラデシン - 1 5 (1 0 H) - オン (実施例 1 2 7 および実施例 1
2 8) の調製

【 1 2 8 3 】

【 化 2 2 5 】



実施例127および実施例128

ステップ 1 :

実施例 9 0 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 5 9 9 を白色固体 (7
2 3 m g 、 6 0 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.75 - 7.65 (m, 1
H), 7.58 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.09 (s,
1H), 6.84 (s, 2H), 6.20 - 6.00 (m, 1H), 5.06 - 4.64 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 2.92
(s, 3H). LCMS m/z 488/490 [M+H]⁺.

【 1 2 8 4 】

ステップ 2 :

実施例 9 0 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、実施例 1 2 7 および実施例 1
2 8 の混合物を淡いベージュ色の固体 (3 3 m g 、 8 %) として調製した。¹H NMR (400
MHz, DMSO-d₆) 7.87 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 6.79 (s
,
2H), 6.01 (ddd, J = 17.3, 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.98 (ddd, J = 48.3, 10.2, 8.3 Hz,
1H), 4.76 - 4.53 (m, 2H), 4.36 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.91 (s,

3H). LCMS m/z 408 [M+H]⁺.

27 mg の材料のキラル分離を、分取 SFC によって Wheel-O1 (R, R) (250 × 4.6 mm I.D., 粒径 5 ミクロン) カラム上で行い、これを、120 パールの CO₂ において 62 mL / 分の流速で、38% メタノールで溶出した。保持時間 (ピーク₁) = 4.19 分および保持時間 (ピーク₂) = 5.50 分であり、ピーク₁ を白色固体 (11.99 mg) として、ピーク₂ を白色固体 (10.99 mg) として得た。

実施例 127 (ピーク₁) : > 99% ee (-). ¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.87 (s, 1H), 7.60

(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 6.80 (br. s., 2H), 6.01 (dd, J = 7.8, 17.4 Hz, 1H), 5.11-4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 2H), 4.36 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). LCMS APCI m/z 408 [M+H]⁺

10

実施例 128 (ピーク₂) : > 99% ee (+). ¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.87 (s, 1H), 7.60

(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 6.80 (br. s., 2H), 6.01 (dd, J = 7.8, 17.4 Hz, 1H), 5.11 - 4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 2H), 4.36 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). LCMS APCI m/z 408 [M+H]⁺

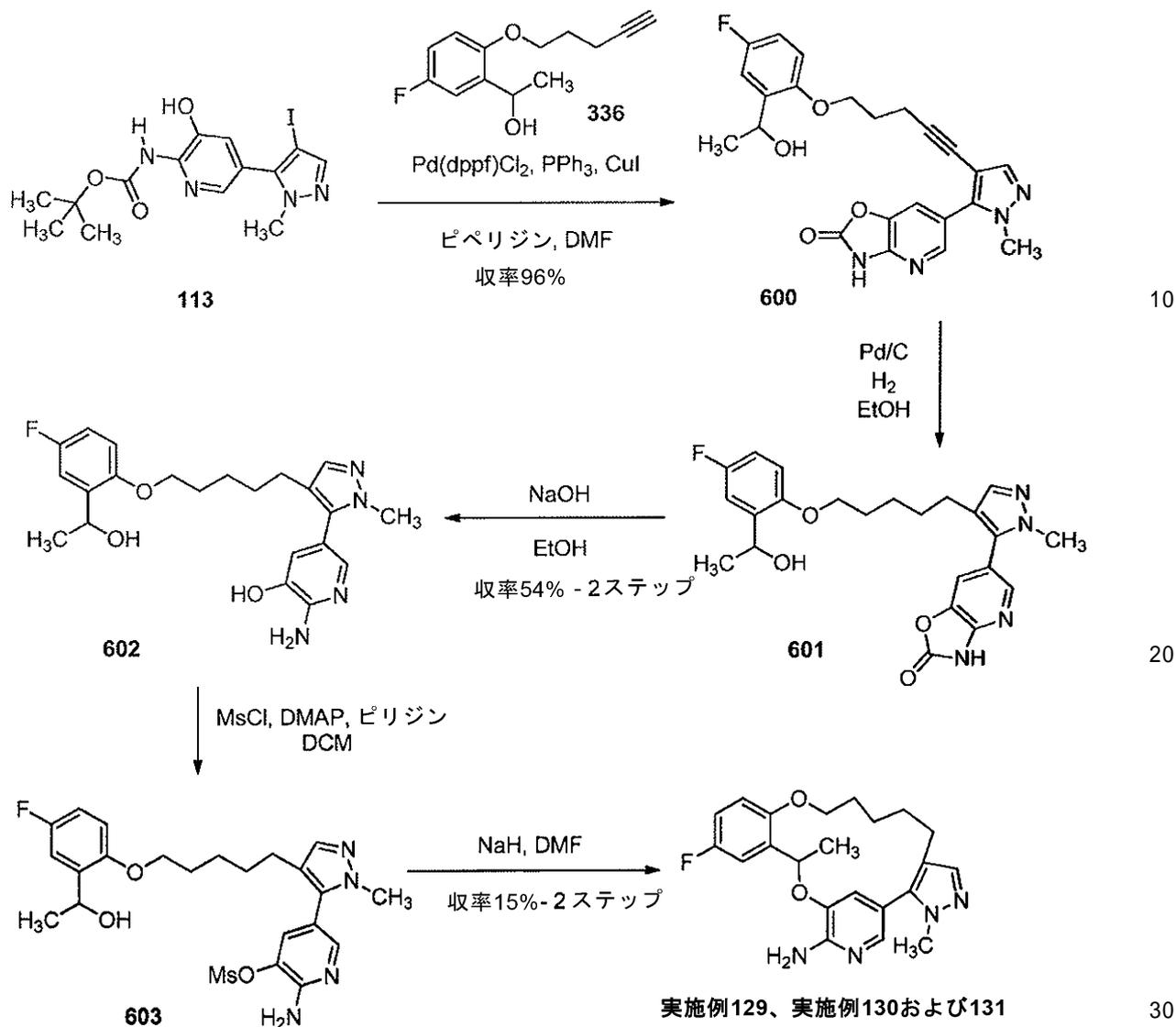
【 1285 】

12 - フルオロ - 1 , 14 - ジメチル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 14 H - 16 , 20 - (メテノ) - ピラゾロ - [4 , 3 - g] [1 , 14 , 11] ベンゾジオキサザシクロヘプタデシン - 17 - アミン (実施例 129 / 実施例 130 / 実施例 131) の調製

20

【 1286 】

【化 2 2 6】



ステップ 1 :

実施例 37 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 600 を黄色油 (709 mg、96%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.91 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (q, J = 6.0, 4.9 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 504 [M+H]⁺

【 1 2 8 7】

ステップ 2 :

実施例 37 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 601 を黄色油 (603 mg) として調製した。これをさらに精製することなく次のステップに供した。LCMS m/z 439 [M+H]⁺

【 1 2 8 8】

ステップ 3 :

実施例 37 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 602 を白色固体 (350 mg、54%) として調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J

40

50

= 2.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.91 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 413 [M+H]⁺

【 1 2 8 9 】

ステップ 4 :

実施例 3 7 についてのステップ 4 に記載の手順を用いて、化合物 6 0 3 を無色油 (2 3 3 m g、定量的) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.05 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.39 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS m/z 493 [M+H]⁺

10

【 1 2 9 0 】

ステップ 5 :

実施例 3 7 についてのステップ 5 に記載の手順を用いて、実施例 1 2 9 を白色固体 (2 9 m g、1 5 %) として調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 8.9, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.73 - 5.65 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.64 - 2.43 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 2H). LCMS m/z 397 [M+H]⁺

20

2 7 m g の材料のキラル分離を、分取 S F C によってキラルパック A D - H (2 5 0 × 4 . 6 m m I . D .、粒径 5 ミクロン) カラム上で行い、これを、1 4 0 バールの C O₂ において 3 m L / 分の流速で、3 8 % メタノールで溶出した。保持時間 (ピーク 1) = 2 . 3 7 分および保持時間 (ピーク 2) = 5 . 7 0 分であり、ピーク 1 を白色固体 (4 . 9 m g) として、ピーク 2 を白色固体 (4 . 9 m g) として得た。

実施例 1 3 0 (ピーク 1) : > 99% ee (+). ¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.56 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.65 (d, J = 6.5Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.86 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.44 (m, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 1H). LCMS APCI m/z 397 [M+H]⁺

30

実施例 1 3 1 (ピーク 2) : > 99% ee (-). ¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.56 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.65 (d, J = 6.5Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.86 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.44 (m, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 1H). LCMS APCI m/z 397 [M+H]⁺

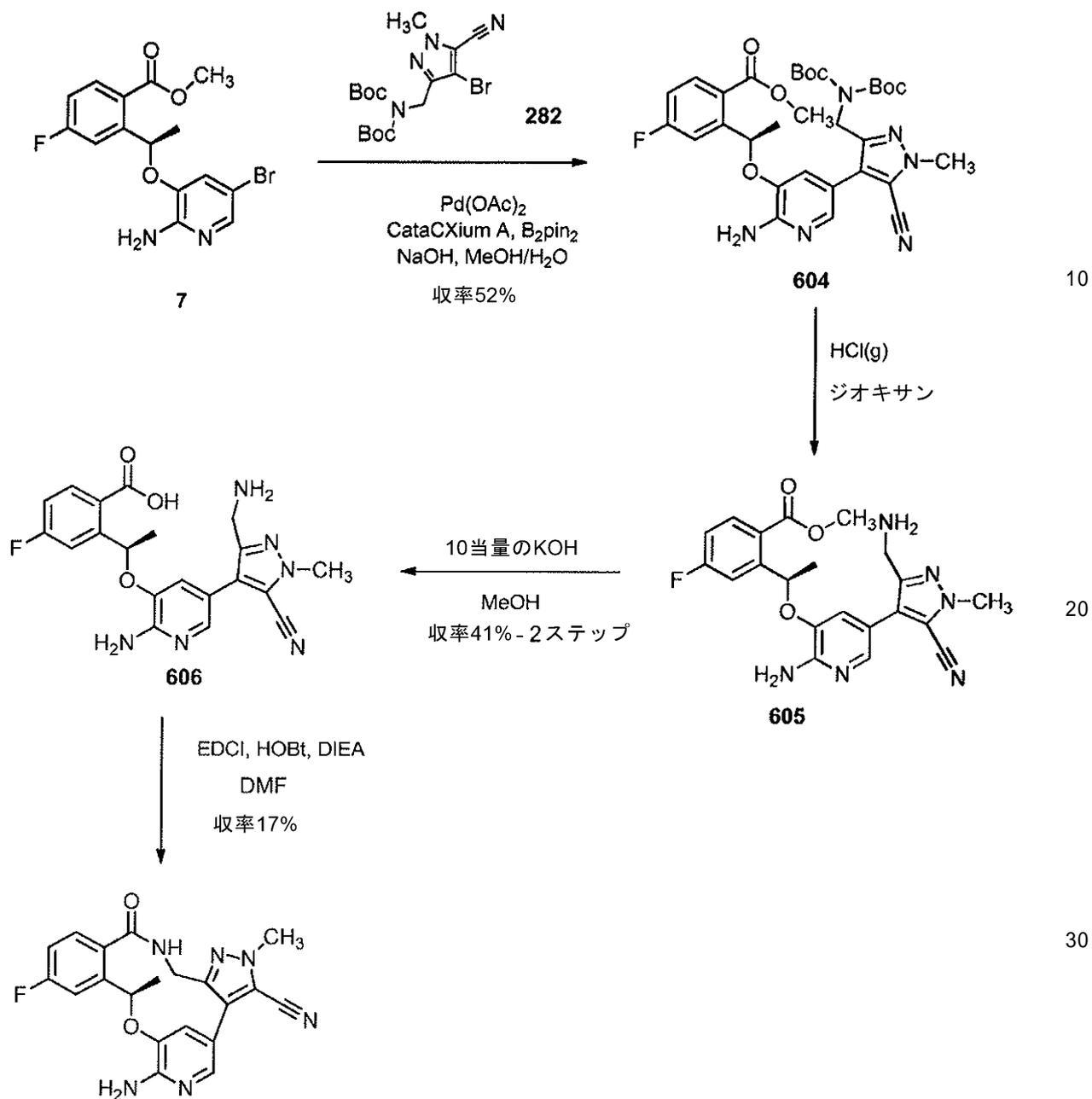
40

【 1 2 9 1 】

(1 0 R) - 7 - アミノ - 1 2 - フルオロ - 2 , 1 0 - ジメチル - 1 5 - オキソ - 1 0 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラヒドロ - 2 H - 8 , 4 - (メテノ) ピラゾロ [4 , 3 - h] [2 , 5 , 1 1] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 3 - カルボニトリル (実施例 1 3 2) の調製

【 1 2 9 2 】

【化 2 2 7】



ステップ 1 :

実施例 8 8 についてのステップ 1 に記載の手順を用いて、化合物 6 0 4 (3 4 0 m g 、
5 2 %) を褐色固体として調製した。LCMS m/z 647 [M+Na]⁺

【 1 2 9 3 】

ステップ 2 :

実施例 8 8 についてのステップ 2 に記載の手順を用いて、化合物 6 0 5 を調製し、これ
をさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS m/z 425 [M+H]⁺

【 1 2 9 4 】

ステップ 3 :

実施例 8 8 についてのステップ 3 に記載の手順を用いて、化合物 6 0 6 (7 0 m g 、 4
1 %) を白色固体として調製した。LCMS m/z 411 [M+H]⁺

【 1 2 9 5 】

ステップ 4 :

50

DMF (25 mL) 中の化合物 606 (70 mg, 0.17 mmol) および DIPEA (33 mg, 0.256 mmol) の溶液に、DMF (10 mL) 中の HOBt (35 mg, 0.256 mmol) および EDCI (33 mg, 0.256 mmol) を -35 で添加した。添加後、得られた混合物を 80 で 72 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (40 mL x 5) で抽出した。合わせた EtOAc 層をブライン (20 mL x 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 TLC によって精製し、次いで逆相分取 HPLC によってさらに精製して、実施例 132 (11.5 mg, 17%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄- サンプルは回転異性体の混合物) 7.8-7.75 (m, 1H), 7.70-7.6 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.01

10

-7.00 (m, 1H), 6.39-6.24 (m, 1H), 5.66-5.64 (d, 1H), 4.45-4.32 (d, 1H), 4.05-4.02 (s, 1H), 1.77-1.75 (d, 3H). LCMS m/z 392 [M+H]⁺

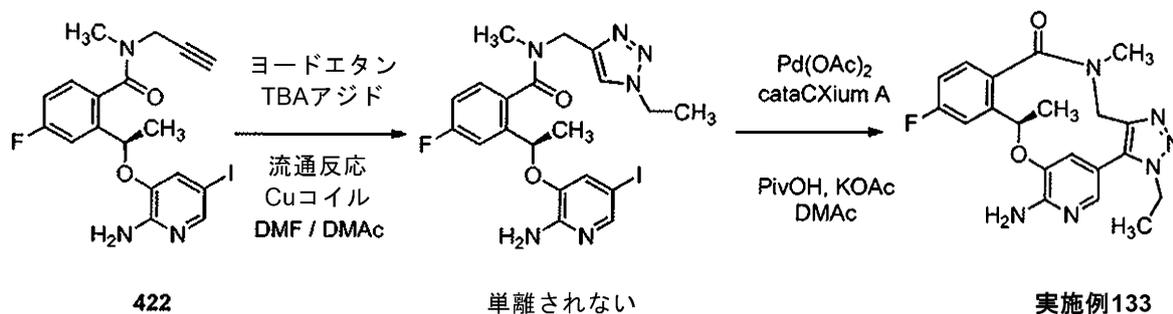
【1296】

(10R) - 7 - アミノ - 3 - エチル - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 16 , 17 - ジヒドロ - 3 H - 4 , 8 - (メテノ) [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 133) の調製

【1297】

【化228】

20



ライブラリープロトコル (library protocol) で実施例 41 のステップ 3 とステップ 4 とを組み合わせることにより、実施例 133 を白色固体 (35.47 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.62-7.64 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 0.7, 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.35 (bs, 2H), 5.65 (q, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.46 (m, 2H), 4.13 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 397 [M+H]⁺.

30

【1298】

(10R) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 16 , 17 - ジヒドロ - 3 H - 8 , 4 - (メテノ) [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例 134) の調製

40

【1299】

【化229】



10

ライブラリープロトコルで実施例41のステップ3とステップ4とを組み合わせることにより、実施例134を白色固体(47.09mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.43 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.16 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.33 (s, 2 H), 5.64 (q, J = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.27 - 4.31 (m, 1 H), 4.19 - 4.21 (m, 1 H), 4.13 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.03-2.07 (m, 1 H), 1.65 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 6 H). LCMS APCI m/z 425 [M+H]⁺.

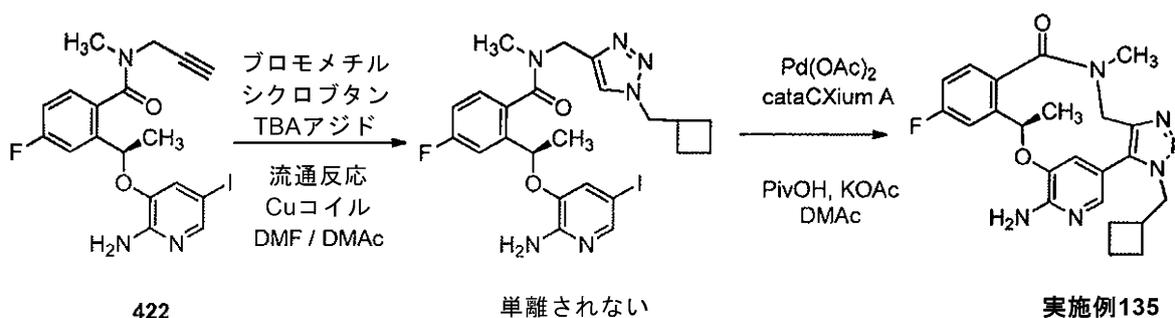
【1300】

(10R) - 7 - アミノ - 3 - (シクロブチルメチル) - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 16 , 17 - ジヒドロ - 3 H - 8 , 4 - (メテノ) [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - h] [2 , 5 , 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10 H) - オン (実施例 135) の調製

20

【1301】

【化230】



30

ライブラリープロトコルで実施例41のステップ3とステップ4とを組み合わせることにより、実施例135を白色固体(8.3mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.62-7.64 (m, 2 H), 7.43 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.16 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.65 (q, J = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.38-4.47 (m, 2 H), 4.14 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.71 (m, 1 H), 1.73 - 1.90 (m, 2 H), 1.64-1.73 (m, 7 H). LCMS APCI m/z 437 [M+H]⁺.

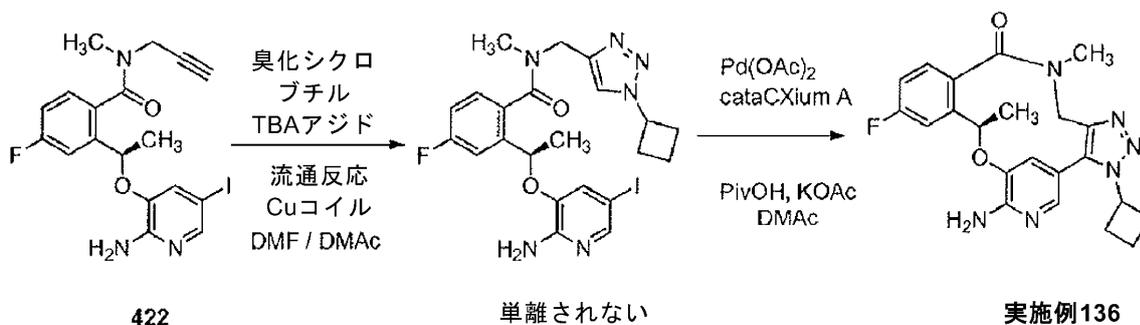
40

【1302】

(10R) - 7 - アミノ - 3 - シクロブチル - 12 - フルオロ - 10 , 16 - ジメチル - 16 , 17 - ジヒドロ - 3 H - 8 , 4 - (メテノ) [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - h] [2 , 5 , 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10 H) - オン (実施例 136) の調製

【1303】

【化231】



10

ライブラリープロトコルで実施例41のステップ3とステップ4とを組み合わせることにより、実施例136を白色固体(56.97mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.57 - 7.61 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.38 - 7.40 (m, 1 H), 7.12 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.31 (s, 2 H), 5.60 (q, J = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.52 (m, 2 H), 2.65 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.62 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 423 [M+H]⁺.

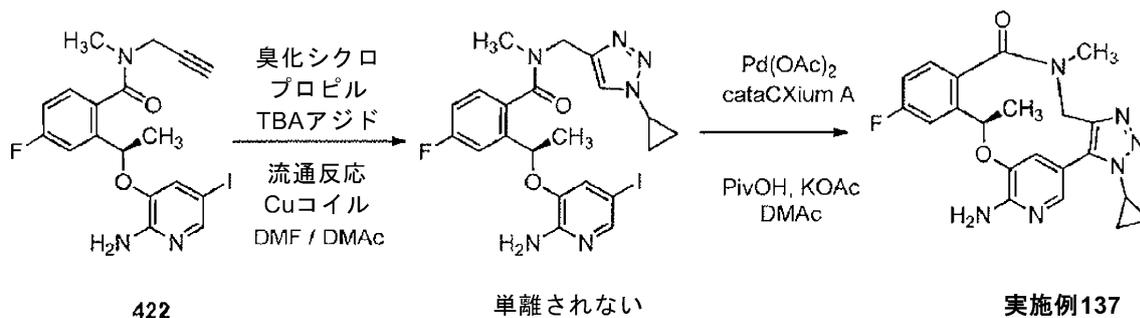
【1304】

(10R) - 7 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 12 - フルオロ - 10, 16 - ジメチル - 16, 17 - ジヒドロ - 3 H - 8, 4 - (メテノ) [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - h] [2, 5, 11] ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン - 15 (10H) - オン (実施例137) の調製

20

【1305】

【化232】



30

ライブラリープロトコルで実施例41のステップ3とステップ4とを組み合わせることにより、実施例137を白色固体(11.55mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.59 - 7.62 (m, 2 H), 7.45 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.16 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.35 (s, 2 H), 6.01-6.05 (m, 1 H), 5.62 (q, J = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 5.19 (dd, J = 1.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.13 - 5.16 (m, 1 H), 4.98 - 4.99 (m, 1 H), 4.84 (dd, J = 2.2, 18 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.67 (d, J = 6.1 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 409 [M+H]⁺.

40

【1306】

生物学の実施例

野生型ALKおよびL1196M突然変異体ALK酵素アッセイ

野生型ALKおよびL1196M突然変異体ALK酵素阻害は、マイクロ流体移動度シフトアッセイを使用して測定した。反応は、96ウェルプレート内、25mMのHepes、pH7.1中、予め活性化させたヒト組換え野生型(1.3nM)またはL1196M(0.5nM)のALKキナーゼドメイン(アミノ酸1093~1411)、1.5μMのホスホアクセプターペプチド、5'FAM-KKSRGDMTMTQIG-CONH

50

2 (CPC Scientific, Sunnyvale, CA)、試験化合物 (11 用量3倍連続希釈、2% DMSO最終) またはDMSOのみ、1mMのDTT、0.002%のツイン20および5mMのMgCl₂を含有する50μLの体積で行い、20分間のプレインキュベーション後にATP (60μMの最終濃度、約Kmレベル) を添加することによって開始した。反応物を室温で1時間インキュベートし、0.1MのEDTA、pH8の添加によって停止し、蛍光標識ペプチド基質およびリン酸化生成物の電気泳動分離後に、ラボチップEZリーダーII (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) で反応の程度 (阻害剤なしで約15~20%の変換) を決定した。動力学的および結晶学的研究から、阻害剤はATP競合性であることが示された。Ki値は、非線形回帰法 (GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA) および実験的に測定されたATPのKm = 野生型では58μMおよびL1196Mでは55μMの酵素を使用して、競合的阻害の方程式に変換%を当てはめることによって算出した。ALK酵素は自社生成 (バキュロウイルス発現) し、20mMのHepes、pH7.5中の2mMのATP、10mMのMgCl₂および4mMのDTTの存在下、16μMの非活性化酵素の自己リン酸化によって室温で約1時間予め活性化させ、ALKキナーゼドメインの完全リン酸化 (タンパク分子1個当たり約4個のホスフェート) をQ-TOF質量分析によって検証した。

【1307】

EML4-ALKについての細胞ホスホ-ALK (Tyr1604) ELISAアッセイ
:
細胞株:

NIH-3T3 EML4-ALK wt v1およびNIH-3T3 EML4-ALK v1 L1196M細胞は、Pfizer-Lab Jolla, CAで確立されたヒト安定細胞株である。T-75フラスコ内の、1%のL-グルタミン、1%のペニシリンおよびストレプトマイシン、1ug/mlのプロマイシンならびに10%新生仔ウシ血清 (NCS) を補充したDMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) 培地中、5%CO₂インキュベーター内37℃で細胞を維持した。

【1308】

アッセイ:

細胞をPBSで洗浄し、0.5%のNCSおよび1%のペニシリン/ストレプトマイシンを補充したDMEM培地に再懸濁し、96ウェルプレートに20,000細胞/ウェル/100μlの密度で播種し、インキュベーター内、37℃かつ5%CO₂でインキュベートした。20時間のインキュベーション後、指定されたRF-化合物濃縮物または対照 (DMSO) の存在下で100μlのアッセイ培地 (DMEM) をプレートに添加し、インキュベーター内で1時間インキュベートした。次いで、培地を除去し、ホスファターゼ阻害剤およびフッ化フェニルメタンスルホニル (PMSF) を含有する溶解緩衝液をウェルに添加し、4℃で30分間振とうして、タンパク質溶解物を生成した。その後、パススキャン (PathScan) ホスホ-ALK (Tyr1604) 化学発光サンドイッチELISAキット (Cell Signal Technology Inc., カタログ番号7020) を使用して、ALKのリン酸化を次の通りに評価した。

【1309】

ホスホ-ALK (Tyr1604) ウサギ抗体を96ウェルマイクロプレート上にコーティングした。50μlの細胞溶解物を抗体コーティングしたプレートに添加し、室温で2時間インキュベートした。PBS中0.1%のツイン20で広範囲にわたり洗浄して未結合の材料を除去した後、ALKマウスmAbを添加して、捕捉されたホスホ-ALK (Tyr1604) およびホスホ-ALK融合タンパク質を検出した。次いで、抗マウスIgG、HRP結合抗体を使用して、結合した検出抗体を識別した。最後に、化学発光試薬を添加し、シグナル発生のために10分間インキュベートした。発光モードのエンビジョン (Envision) プレートリーダーでアッセイプレートを読み取った。4パラメータ分析法を使用する濃度-応答曲線当てはめによって、IC₅₀値を算出した。

10

20

30

40

50

【 1 3 1 0 】

上記で開示した、ALK酵素アッセイ1および2ならびに細胞ホスホ - ALK (Tyr 1604) ELISAアッセイでWT EML4 - ALKおよびL1196M EML4 - ALKについて取得されたKiおよびIC₅₀データを、以下の表に示す。以下の表において、データを有さない化合物は、表1に収載されているアッセイに対してそれらの化合物が試験されなかったことを示す。

【 1 3 1 1 】

【表 1 - 1】

表 1

実施例	WT ALK酵素アッセイ(Ki)	L1196M ALK酵素アッセイ(Ki)	WT EML4-ALKについてのELISAアッセイ(IC ₅₀)	L1196M EML4-ALKについてのELISAアッセイ(IC ₅₀)
1	<0.200 nM	0.26 nM	1.39 nM	22.8 nM
2	<0.200 nM	0.78 nM	1.33 nM	20.7 nM
3	<0.200 nM	0.20 nM	0.99 nM	22.2 nM
4	<0.200 nM	1.20 nM	28.1 nM	184 nM
5	0.340 nM	3.40 nM	12.1 nM	156 nM
6	<0.200 nM	1.93 nM	6.41 nM	97.1 nM
7	NA	14.0 nM	155 nM	2.68 μM
8	0.90 nM	10.0 nM	12.1 nM	0.68 μM
9	0.20 nM	1.06 nM	0.35 nM	9.29 nM
10	13.0 nM	34.0 nM		
11	<0.200 nM	1.10 nM	1.21 nM	27.7 nM
12	10.0 nM	29.0 nM	34.9 nM	0.70 μM
13	<0.200 nM	0.29 nM	0.70 nM	13.9 nM
14	17.0 nM	61.2 nM		
15	<0.200 nM	2.50 nM		
16	213 nM	>2.27 μM		
17	<0.200 nM	<0.100 nM	0.30 nM	4.25 nM
18	5.20 nM	24.0 nM		
19	<0.200 nM	0.90 nM	4.89 nM	110 nM
20	34.0 nM	450 nM		
21	<0.200 nM	<0.100 nM	0.18 nM	2.13 nM
22	12.0 nM	17.0 nM	192 nM	305 nM
23	<0.200 nM	0.29 nM	0.77 nM	10.1 nM
24	4.60 nM	14.0 nM		
25	<0.200 nM	0.56 nM	1.35 nM	21.9 nM
26	3.30 nM	15.0 nM	50.5 nM	0.511 μM
27	0.380 nM	5.30 nM	9.15 nM	157 nM
28	<0.200 nM	0.11 nM	<0.205 nM	1.40 nM
29	19.0 nM	31.0 nM		
30	<0.200 nM	0.67 nM	2.64 nM	67.2 nM
31	5.96 nM	15.8 nM	53.2 nM	0.66 μM
32	<0.200 nM	<0.100 nM	0.841 nM	5.36 nM
33	1.01 μM	>2.68 μM		
34	0.56 nM	15.0 nM	36.1 nM	0.89 μM
35	<0.261 nM	1.10 nM	0.98 nM	14.3 nM

【表 1 - 2】

実施例	WT ALK酵素アッセイ(Ki)	L1196M ALK酵素アッセイ(Ki)	WT EML4-ALKについてのELISAアッセイ(IC ₅₀)	L1196M EML4-ALKについてのELISAアッセイ(IC ₅₀)
36	<0.200 nM	0.560 nM	0.18 nM	2.64 nM
37	3.80 nM	29.0 nM	86.0 nM	0.654 μM
38	0.610 nM	5.70 nM	12.0 nM	201 nM
39	0.220 nM	<0.100 nM	14.9 nM	112 nM
40	0.360 nM	1.60 nM	21.8 nM	101 nM
41	1.50 nM	19.0 nM	33.1 nM	0.68 μM
42	500 nM	2.89 nM		
43	5.23 nM	35.6 nM	0.52 μM	3.66 μM
44	12.0 nM	70.0 nM		
45	> 3.0 μM	500 nM		
46	0.15 nM	1.10 nM	10.42 nM	44.70 nM
47	0.29 nM	3.60 nM	16.41 nM	208.0 nM
48	0.2 nM	1.20 nM	6.75 nM	68.9 nM
49	0.17 nM	1.50 nM	4.08 nM	80.8 nM
50	0.14 nM	1.2 nM	2.37 nM	29.7 nM
51	0.13 nM	0.28 nM	0.95 nM	6.25 nM
52	1.20 nM	10.2 nM	4.78 nM	296.4 nM
53	25.8 nM	164.0 nM		
54	< 0.07 nM	0.06 nM	0.332 nM	3.03 nM
55	< 0.07 nM	0.24 nM	1.03 nM	13.38 nM
56	0.2 nM	0.88 nM	1.83 nM	35.03 nM
57	0.14 nM	2.0 nM	6.79 nM	0.365 μM
58	< 0.1 nM	< 0.1 nM	0.33 nM	2.06 nM
59		14.4 nM	12.98 nM	155.93 nM
60	4.6 nM	21.5 nM		
61	0.15 nM	0.17 nM	4.82 nM	17.07 nM
62	137 nM	253.0 nM	7.605 μM	> 10 μM
63	0.12 nM	0.13 nM	1.95 nM	8.70 nM
64	34.4 nM	33.3 nM	0.407 μM	1.19 μM
65	0.88 nM	9.8 nM	9.36 nM	0.313 μM
66	19.3 nM	122.0 nM		
67	411 nM	> 1.5 μM		
68	207 nM	> 1.5 μM		
69	> 3.0 μM	> 3.0 μM		
70	< 0.16 nM	0.96 nM	6.52 nM	78.54 nM
71	< 0.249 nM	3.73 nM	10.16 nM	169.09 nM

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	WT ALK酵素 アッセイ(Ki)	L1196M ALK 酵素アッセイ (Ki)	WT EML4-ALKに ついてのELISA アッセイ(IC ₅₀)	L1196M EML4-ALK についてのELISA アッセイ(IC ₅₀)
72	5.1 nM	28.0 nM	0.347 μM	4.266 μM
73	0.33 nM	2.4 nM	12.75 nM	0.169 μM
74	0.30 nM	0.86 nM	11.41 nM	51.93 nM
75	0.065 nM	0.095 nM	0.902 nM	7.06 nM
76	3.1 nM	1.9 nM	95.65 nM	108.89 nM
77	75.0 nM	45.8 nM	3.39 μM	3.32 μM
78	2.93 nM	9.61 nM	40.83 nM	0.350 μM
79	1.18 nM	2.9 nM	42.79 nM	179.84 nM
80	> 3.0 μM	> 3.0 μM		
81	< 1.88 nM	3.9 nM	2.25 nM	51.98 nM
82	< 0.2 nM	2.39 nM	11.15 nM	182.59 nM
83	47.6 nM	74 nM		
84	29.3 nM	90.2 nM		
85	0.070 nM	0.13 nM	0.55 nM	6.72 nM
86	< 0.2 nM	0.10 nM	0.45 nM	2.57 nM
87	270.0 nM	51.0 nM		
88	0.2 nM	0.39 nM	15.51 nM	190.94 nM
89	0.339 nM	0.275 nM	6.43 nM	56.05 nM
90	0.079 nM	0.249 nM	1.32 nM	13.00 nM
91	0.177 nM	0.315 nM	0.68 nM	5.88 nM
92	0.23 nM	0.21 nM	0.47 nM	3.66 nM
93	0.048 nM	0.3 nM	3.23 nM	31.67 nM
94	0.93 μM	0.698 μM		
95	0.35 nM	1.9 nM	10.37 nM	169.25 nM
97	3.50 nM	24.7 nM		
98	0.115 nM	0.404 nM	2.21 nM	32.28 nM
99	3.2 nM	11.7 nM	52.38 nM	0.531 μM
100	3.1 nM	24.2 nM	146.29 nM	1.48 μM
101	0.12 nM	0.41 nM	0.92 nM	8.77 nM
102	0.33 nM	1.41 nM	11.62 nM	83.82 nM
103	9.1 nM	131.0 nM		
104	8.4 nM	57.5 nM		
105	3.0 nM	16.7 nM	115.04 nM	0.642 μM
106	> 3 μM	> 3 μM		
107	88.5 nM	179.0 nM		
108	< 0.06 nM	< 0.05 nM	0.068 nM	0.50 nM

10

20

30

40

【表 1 - 4】

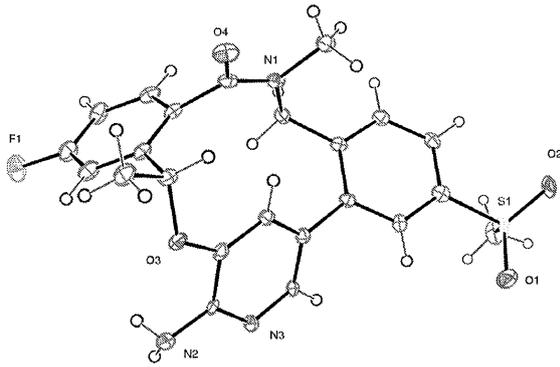
実施例	WT ALK酵素アッセイ(Ki)	L1196M ALK酵素アッセイ(Ki)	WT EML4-ALKについてのELISAアッセイ(IC ₅₀)	L1196M EML4-ALKについてのELISAアッセイ(IC ₅₀)
109	8.1 nM	4.7 nM	11.029 nM	55.56 nM
110	0.56 nM	7.3 nM	9.99 nM	0.447 μM
111	0.059 nM	0.54 nM	1.42 nM	32.49 nM
112	0.32 nM	3.4 nM	9.67 nM	247.76 nM
113	0.20 nM	0.46 nM	0.68 nM	9.56 nM
114	0.271 nM	1.36 nM	3.29 nM	78.24 nM
115	< 0.08 nM	0.09 nM	0.96 nM	8.18 nM
116	> 1.5 μM	> 3 μM	> 10 μM	> 10 μM
117	2.18 nM	17.8 nM	35.22 nM	393.0 nM
118	17.8 nM	64.7 nM	217.23 nM	1.402 μM
119	1.6 nM	13.4 nM	7.79 nM	264.0 nM
120	146.0 nM	0.821 μM	2.11 μM	> 10 μM
121	132.0 nM	273.0 nM		
122	0.27 nM	0.70 nM	9.27 nM	52.31 nM
123	205.0 nM	333.0 nM	4.79 μM	> 10 μM
124	2.10 nM	7.4 nM	56.17 nM	0.873 μM
125	0.11 nM	0.49 nM	2.30 nM	49.08 nM
126	0.54 μM	1.07 μM		
127	0.099 nM	0.52 nM	2.50 nM	64.97 nM
128	138.0 nM	386.0 nM		
129	353.0 nM	> 1.5 μM		
130	> 3 μM	> 3 μM		
131	78.3 nM	0.794 μM		
132	3.32 nM	16.52 nM	35.27 nM	0.892 μM
133	3.06 nM	32.75 nM	95.77 nM	0.997 μM
134	3.0 nM	20.5 nM		
135	2.1 nM	12.6 nM	45.89 nM	0.814 μM
136	0.6 nM	4.8 nM	28.47 nM	0.419 μM
137	6.1 nM	72.4 nM		2.28 μM

【 1 3 1 5 】

本明細書において引用されているすべての刊行物および特許出願は、各個々の刊行物または特許出願が、具体的にかつ個々に参照により組み込まれると指示されているかの如く、参照により本明細書に組み込まれる。説明および例によって前述の発明について若干詳細に記述してきたが、添付の請求項の趣旨または範囲から逸脱することなく、ある特定の変更および修正が為され得ることが、本発明の教示を踏まえて、当業者には容易に明らかとなるであろう。

【 図 1 】

図1



【 配列表 】

0006002825000001.app

フロントページの続き

- (51) Int. Cl. F I
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
- (72)発明者 サイモン ベイリー
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サンディエゴ市 ウッディド・ヴィスタ・レー
 ン 1 2 1 4 4
- (72)発明者 ベンジャミン ジョセフ パーク
 アメリカ合衆国 9 2 1 1 5 カリフォルニア州 サンディエゴ市 キャンパニール・ウェイ 5
 7 6 1
- (72)発明者 マイケル レイモンド コリンズ
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 - 2 1 5 0 カリフォルニア州 サンディエゴ市 キャンピロ・ドラ
 イヴ 1 7 3 3 0
- (72)発明者 ジンロン ジーン キュイ
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ市 トゥレヴィソ・コート 1 3
 7 1 8
- (72)発明者 ジュディス ゲイル ディール
 アメリカ合衆国 9 2 5 9 5 カリフォルニア州 ウィルドマー市 サフィロ・コート 2 4 1 3
 6
- (72)発明者 ロバート ルイス ホフマン
 アメリカ合衆国 9 2 0 7 8 カリフォルニア州 サン・マルコス市 フォックスホール・コート
 7 2 8
- (72)発明者 キンファ ファング
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ市 カレ・マー・デ・バレナス
 4 2 1 9
- (72)発明者 テッド ウィリアム ジョンソン
 アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォルニア州 カールスバッド市 ソレル・コート 1 7 4 0
- (72)発明者 ロバート スティーヴン カニア
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ市 ハヴン・ブルック・プレイス
 1 0 6 7 0
- (72)発明者 ジョン チャールズ カス
 アメリカ合衆国 9 1 9 4 1 カリフォルニア州 ラ・メサ市 イーストリッジ 4 1 6 8
- (72)発明者 フォング ティ クイ リ
 アメリカ合衆国 9 2 1 0 8 カリフォルニア州 サンディエゴ市 プラート・レーン 2 6 5 7
- (72)発明者 ミシェル アン マクティグ
 アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニタス市 ハーメス・アヴェニュー 5
 1 5
- (72)発明者 シンシア ルイーズ パルマー
 アメリカ合衆国 9 1 9 4 1 カリフォルニア州 ラ・メサ市 オグラム・ドライブ 9 8 4 7
- (72)発明者 ポール フランシス リチャードソン
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ市 ルネッサンス・アヴェニュー
 5 3 6 5
- (72)発明者 ニール ウィリアム サッチ
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ市 コート・フェイヴァー 4 2
 9 1

審査官 石井 徹

(56)参考文献 国際公開第2011/138751(WO, A1)

特表2011-518836(JP,A)

特表2011-511005(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)