

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5987005号
(P5987005)

(45) 発行日 平成28年9月6日(2016.9.6)

(24) 登録日 平成28年8月12日(2016.8.12)

| | | |
|------------------------------|-------------|------|
| (51) Int. Cl. | F I | |
| CO7D 413/12 (2006.01) | CO7D 413/12 | CSP |
| CO7D 413/14 (2006.01) | CO7D 413/14 | |
| CO7D 417/14 (2006.01) | CO7D 417/14 | |
| CO7D 471/04 (2006.01) | CO7D 471/04 | 104Z |
| CO7D 473/30 (2006.01) | CO7D 473/30 | |
| 請求項の数 9 (全 97 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2013-554046 (P2013-554046) | (73) 特許権者 | 500226786 |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年2月17日 (2012.2.17) | | アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド |
| (65) 公表番号 | 特表2014-508754 (P2014-508754A) | | Actelion Pharmaceuticals Ltd |
| (43) 公表日 | 平成26年4月10日 (2014.4.10) | | スイス連邦共和国 シーエッチー4123 アルシュビル ゲベルビーストラッセ 16 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/IB2012/050733 | | Gewerbestrass 16, CH -4123 Allschwil, Swi tzerland |
| (87) 国際公開番号 | W02012/110986 | (74) 代理人 | 100090398 |
| (87) 国際公開日 | 平成24年8月23日 (2012.8.23) | | 弁理士 大淵 美千栄 |
| 審査請求日 | 平成27年2月5日 (2015.2.5) | (74) 代理人 | 100090387 |
| (31) 優先権主張番号 | PCT/IB2011/050680 | | 弁理士 布施 行夫 |
| (32) 優先日 | 平成23年2月18日 (2011.2.18) | | |
| (33) 優先権主張国 | 国際事務局 (IB) | | |
| 最終頁に続く | | | |

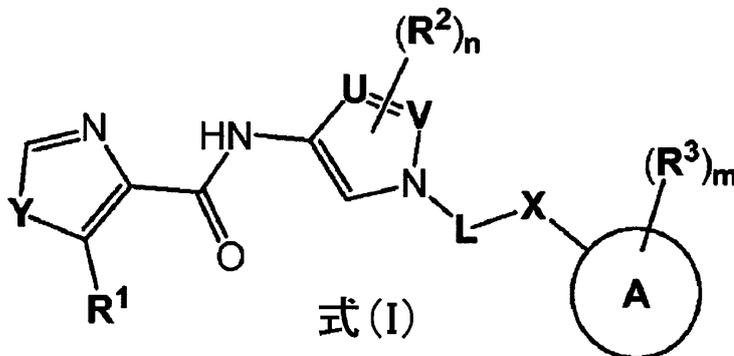
(54) 【発明の名称】 オレキシン拮抗薬として有用な新規なピラゾール及びイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその塩:

【化1】



式中、

R¹ がフェニル又は5 - 若しくは6 - 員のヘテロアリアルを表し、当該フェニル又は5 - 若しくは6 - 員のヘテロアリアルが、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；当該置換基が：

- (C₁₋₄) アルキル、(C₁₋₄) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)

フルオロアルキル、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ；及び

- NR⁴R⁵であって、R⁴及びR⁵が、独立に、(C₁₋₄)アルキルであるか；又は、R⁴及びR⁵が、それらが結合する窒素原子と一緒に、酸素原子を任意に含む飽和5-~7-員環を形成する、上記の-NR⁴R⁵；及び

- フェニル；

からなる群より独立に選択され；

- NR⁴R⁵及びフェニルから選択される置換基が最大限1個存在し；

UはCHを表し、かつVはNを表すか；又はUはNを表し、かつVはCHを表し；

(R²)_nは、存在しないか、1又は2個の置換基を表し、各R²は、独立に、(C₁₋₃)アルキルであり；そして

YはO又はSを表し；そして

- Lが基-(CH₂)_m-(式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；

Xが直接結合を表し；そして

環Aが、ピロール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-1-イル、トリア

ゾール-1-イル、インドール-1-イル、イソインドール-2-イル、インダゾール-

1-イル、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンゾトリアゾール-1-イル、1H-ピロ

ロ[3,2-b]ピリジン-1-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル

、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジ

ン-1-イル、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル、5H-ピロロ[3,

2-d]ピリミジン-5-イル、4H-フロ[3,2-b]ピロール-4-イル、7H-

プリン-7-イル及び9H-プリン-9-イルからなる群より選択される基を表し；これ

らの基のそれぞれが、独立に、置換されていないか、(R³)_mにより置換され；(R³

)_mが、1又は2個の任意の置換基を表し、各R³が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋

4)アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択され；又は

- Lが基-(CH₂)_m-(式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；

Xが直接結合を表し；そして

環Aがピリミジン-2-イル、インドール-3-イル及び1H-ピロロ[3,2-b]ピ

リジン-3-イルからなる群より選択される基を表し；これらの基のそれぞれが、独立に

、置換されていないか、(R³)_mにより置換され；(R³)_mが、1又は2個の置換基

を表し、各R³が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ及びハロゲンからなる

群より独立に選択され；又は

- Lが、基-(CH₂)_m-(式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；

XがO又はNR⁷を表し；

R⁷が水素又は(C₁₋₃)アルキルを表し；そして

環Aが、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、イミダゾール-2-イル、ピ

ラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、

ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズオ

キサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、キノリン-2-イル、キナゾリン

-2-イル及びキノキサリン-2-イルからなる群より選択される基を表し；これらの基

のそれぞれが、独立に、置換されていないか、(R³)_mにより置換され；(R³)_mが

、1又は2個の置換基を表し、各R³が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキ

シ及びハロゲンからなる群より独立に選択される。

【請求項2】

R¹が、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換されたフェニルを表し；

当該置換基が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(

C₁₋₃)フルオロアルキル、(C₁₋₃)フルオロアルコキシからなる群より独立に選

択される、請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

UがCHを表し、かつVがNを表す；請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

10

20

30

40

50

Y が O を表す；請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

- L が、基 - (C H₂)_m - (式中、m は整数の 2 又は 3 を表す。) を表し；

X が直接結合を表し；そして

環 A が、インドール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 1 - イル、1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル、1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - イル、1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] プリミジン - 7 - イル、7 H - プリン - 7 - イル及び 9 H - プリン - 9 - イルからなる群より選択される基を表し；これらの基のそれぞれが、独立に、置換されていないか、(R³)_m により置換され；(R³)_m が、1 又は 2 個の置換基を表し、各 R³ が、(C_{1 - 4}) アルキル、(C_{1 - 4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択され；又は

- L が、基 - (C H₂)_m - (式中、m は整数の 2 又は 3 を表す。) を表し；

X が直接結合を表し；そして

環 A が、ピリミジン - 2 - イル、インドール - 3 - イル及び 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イルからなる群より選択される基を表し；これらの基のそれぞれが、独立に、置換されていないか、(R³)_m により置換され；(R³)_m が、1 又は 2 個の置換基を表し、各 R³ が、(C_{1 - 4}) アルキル、(C_{1 - 4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択され；又は

- L が、基 - (C H₂)_m - (式中、m は整数の 2 又は 3 を表す。) を表し；

X が O 又は N R⁷ を表し；

R⁷ が水素又は (C_{1 - 3}) アルキルを表し；そして

環 A が、ピリジン - 2 - イル、ピリミド - 2 - イル、ピリミド - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンズオキサゾール - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キナゾリン - 2 - イル及びキノキサリン - 2 - イルからなる群より選択される基を表し、これらの基のそれぞれが、独立に、置換されていないか、(R³)_m により置換され；(R³)_m が、1 又は 2 個の置換基を表し、各 R³ が、(C_{1 - 4}) アルキル、(C_{1 - 4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択される；請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】

下記からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその塩：

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - プリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - プリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - プリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ -

10

20

30

40

50

- ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 -
 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ -
 インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 ,
 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イ
 ル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 , 4 - ジメトキシ -
 ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ -
 ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル }
 - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - フルオロ - インド
 ール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ -
 ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - メトキシ - ピリミ
 ジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - ピロロ
 [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミ
 ド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - ピロロ
 [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミ
 ド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジクロロ - イ
 ンドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 - メチル - ベンゾイ
 ミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 30
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - クロロ - ピロロ [2
 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド
 ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (ベンゾオキサゾール
 - 2 - イルスルファニル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - インドール - 1 - イル -
 エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (4 , 6 - ジメトキシ -
 ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キノキサリン - 2 - イル
 アミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 40
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キナゾリン - 2 - イル
 アミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (7 - フルオロ - インド
 ール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - (3 - モルフォリン - 4 - イル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1
 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラ
 ザール - 4 - イル } - アミド ; 50

- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メチル - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キナゾリン - 2 - イル オキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キナゾリン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (7 - メチル - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - プリン - 7 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - クロロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 30
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - メトキシ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 - メチル - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 40
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (3 - インドール - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
- 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 50

- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [(R) - 2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
- 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- rac - 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [1 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [(S) - 2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 30
- 5 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - メトキシ - 4 - メチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 40
- 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - インドール - 1 - イル - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - 50

- 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル }
- アミド ;
- 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 ,
6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } -
アミド ;
- 5 - (3 - メトキシ - 4 - メチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 -
[2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール -
4 - イル } - アミド ;
- 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピ
リミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - メトキシ - 1 H -
インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - メトキシ - 4 - メチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 -
[2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール -
4 - イル } - アミド ;
- 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 ,
6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イ
ル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H -
インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (4 - エトキシ - 6 - メ
トキシ - ピリミジン - 2 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド
;
- 5 - ビフェニル - 3 - イル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキ
シ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド
;
- 5 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - イン
ドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ -
ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 30
- 5 - イソキサゾール - 3 - イル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メ
トキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - ア
ミド ;
- 5 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5
- メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
} - アミド ;
- 5 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4
 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4
 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (6 - メトキシ - イン
ドール - 1 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 40
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (4 - メトキシ - ピリミ
ジン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - クロロ - 6 - メ
トキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 -
メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } -
アミド ;
- 5 - m - トリル - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 50

- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - クロロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 及び
- 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド。

【請求項 7】

活性成分として、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の 1 又は 2 種以上の化合物又はその薬学的に許容される塩を、そして少なくとも一種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 8】

オレキシン受容体拮抗薬として有効な医薬として使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分と

10

20

30

40

50

して含む、睡眠障害、ストレス関連症候群、依存症、健常者並びに精神及び神経障害における認知機能障害、摂食又は摂水障害からなる群より選択される疾患の予防用又は治療用の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)の新規なピラゾール及びイミダゾール誘導体及び医薬としてのそれらの使用に関する。本発明はまた、本化合物の製造方法、式(I)の化合物を1又は2種以上含有する医薬組成物及び特にオレキシン受容体拮抗薬としてのそれらの使用を含む関連した側面に関する。

10

【背景技術】

【0002】

オレキシン類(オレキシンA又はOX-A及びオレキシンB又はOX-B)は、二つの研究グループによって1998年に発見された新規な神経ペプチド類であり、オレキシンAは、33個のアミノ酸ペプチドであり、オレキシンBは、28個のアミノ酸ペプチドである(Sakurai T.ら、Cell、1998、92、573-585)。オレキシン類は、外側視床下部の離散性神経細胞内で産生され、G蛋白質共役型受容体(OX₁及びOX₂受容体)に結合する。オレキシン-1受容体(OX₁)はOX-Aに対して選択的であり、オレキシン-2受容体(OX₂)はOX-Bと同様にOX-Aにも結合することができる。オレキシン類は、ラットにおいて食物消費を刺激することが見いだされ、食行動を調節する中枢フィードバック機構におけるこれらペプチド類のメディエーターとしての生理学的役割が示唆されている(Sakurai T.ら、Cell、1998、92、573-585)。他方、オレキシン類は睡眠状態及び覚醒状態を調節しており、ナルコレプシー(睡眠発作)患者に対する潜在的な新規治療への道を開くものであるとも提唱されている(Chemelli R.M.ら、Cell、1999、98、437-451)。さらに、依存に関連する神経可塑性における腹側被蓋野におけるオレキシンシグナル伝達の重要な役割に対するin vitro及びin vivoにおける証拠が発表されている(S.L.Borglandら、Neuron、2006、49、589-601)。

20

【0003】

従って、オレキシン受容体は、文献から知られているように、気分変調性、気分、精神及び不安障害；糖尿病及び食欲、味覚、摂食又は摂水(Drinking)障害；視床下部疾患；生物及び概日リズム障害；神経障害、神経障害性疼痛及び下肢静止不能症候群等の疾患に関連した睡眠障害；精神障害に関連する不眠症；睡眠時無呼吸症；ナルコレプシー；突発性不眠症；錯眠；良性前立腺肥大；健常者並びに精神及び神経障害におけるすべての痴呆及び認知機能障害；並びに一般のオレキシン系機能障害に関連するその他の疾患等の病理学に多くの密接な関係をもっている可能性がある。化合物、(2R)-2-{(1S)-6,7-ジメトキシ-1-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミド(WO2005/118548)の原発性不眠症に対する臨床開発が進めら

30

40

50

science 2009、326(5955):1005-1007)。仮説によれば、脳の細胞外間隙におけるA β の蓄積が、アルツハイマー病の病理において重要である。一般的に知られているいわゆる「アミロイドカスケード仮説」は、A β とアルツハイマー病、そして学習及び記憶の損傷として発現する認知機能障害を関連付ける。この化合物は、恐怖条件付けの動物モデルにおいても活性を示す：恐怖症及び心的外傷後ストレス障害(PTSD)を含む不安症等の恐怖及び不安疾患の情緒の状態に関連する、ラットの恐怖増強驚愕パラダイム(fear-potentiated startle paradigm)(WO2009/0047723)。加えて、慢性的に投与した場合、この化合物は、マウスのうつ病モデルにおいて抗うつ薬様活性を誘発し(Nolletら、NeuroPharm 2011、61(1-2):336-46)；そして食物臭に暴露された絶食飢餓ラットにおいて、オレキシンAに誘発された自然活性化を減弱させることが示された(MJ Prud'hommeら、「Nutritional status modulates behavioural and olfactory bulb Fos responses to isoamyl acetate or food odour in rats: roles of orexin and leptin」、Neuroscience 2009、162(4)、1287-1298)。

【0004】

化合物、(R)-2-[(S)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-N-イソプロピル-2-フェニル-アセタミドは、ラットの恐怖増強驚愕パラダイム；及び依存症に関する動物モデルにおいて活性を有することが示された[EP2402322]。

【0005】

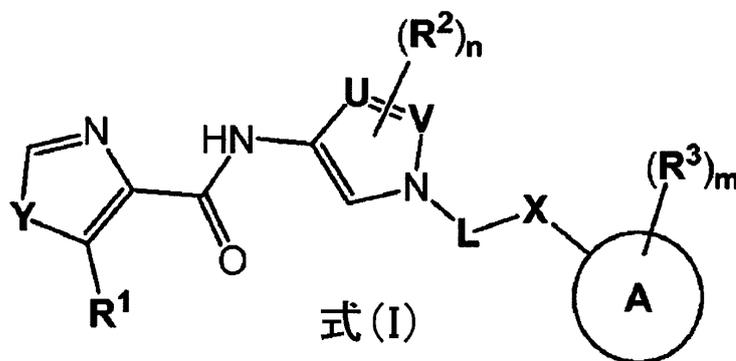
本発明は、ヒトオレキシン受容体の非ペプチド性拮抗薬である、新規なピラゾール及びイミダゾール誘導体を提供する。これらの化合物は、特に、すべてのタイプの睡眠障害、ストレス関連症候群、依存症(向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃)、健常者並びに精神及び神経障害における認知機能障害、摂食又は摂水障害を含む、オレキシン系に関連する疾患の治療における使用の可能性を特に有する。

【発明の概要】

【0006】

1) 本発明の第一の側面は式(I)の化合物に関する：

【化1】



式中、

R¹は、アリール又は5-~10-員のヘテロアリール(特に、フェニル又は5-若しくは6-員のヘテロアリール)を表し、当該アリール又は5-~10-員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか又は1、2若しくは3個の置換基により置換され；当該置換基は：

- (C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)フルオロアルキル、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ；及び
- -NR⁴R⁵であって、R⁴及びR⁵が、独立に、水素又は(C₁₋₄)アルキルで

10

20

30

40

50

あるか；又は、 R^4 及び R^5 が、それらが結合する窒素原子と一緒に、酸素原子を任意に含む飽和 5 - ~ 7 - 員環を形成する、上記の $-NR^4R^5$ ；及び

- フェニル又は 5 - 若しくは 6 - 員のヘテロアリアルであって、独立に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され；当該置換基が、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-3}) フルオロアルキル、 (C_{1-3}) フルオロアルコキシからなる群より独立に選択される、上記のフェニル又は 5 - 若しくは 6 - 員のヘテロアリアル；

からなる群より独立に置換され；

- NR^4R^5 及びフェニル又は 5 - 若しくは 6 - 員のヘテロアリアルから選択される置換基は最大限 1 個存在し；

U は CH を表し、かつ V は N を表すか；又は U は N を表し、かつ V は CH を表し；

$(R^2)_n$ は、1 又は 2 個の任意の置換基（すなわち、n は整数の 0、1 又は 2 を表す。）を表し、

各 R^2 は、独立に、 (C_{1-3}) アルキルであり；そして

Y は O 又は S を表し；そして

環 A は、アリアル又は 5 - ~ 10 - 員のヘテロアリアルを表し、当該アリアル又は 5 - ~ 10 - 員のヘテロアリアルは、独立に、 $(R^3)_m$ により任意に置換され；

- $(R^3)_m$ は、1、2 又は 3 個の任意の置換基（すなわち、m は整数の 0、1、2 又は 3 を表す。）を表し、

各 R^3 は：

- (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-3}) フルオロアルキル、 (C_{1-3}) フルオロアルコキシ；及び

- フェニル又は 5 - 若しくは 6 - 員のヘテロアリアルであって、独立に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され；当該置換基が、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-3}) フルオロアルキル、 (C_{1-3}) フルオロアルコキシからなる群より独立に選択される、上記のフェニル又は 5 - 若しくは 6 - 員のヘテロアリアル；

からなる群より独立に選択され；

フェニル又は 5 - 若しくは 6 - 員のヘテロアリアル置換基は最大限 1 個存在し；

- 又は、 $(R^3)_m$ は、環 A に縮合した非芳香族 5 - 又は 6 - 員環を形成する 2 個の置換基を表し、当該 5 - 又は 6 - 員環は、任意に、1 又は 2 個の酸素原子を含み；

L は、基 $-(CH_2)_m-$ （式中、m は整数の 2 又は 3 を表す。）を表し；当該基 L は、（好ましくは、X に隣接する炭素原子において）任意に、 R^6 により置換され； R^6 が存在する場合には、 R^6 は (C_{1-3}) アルキルを表し；そして

X は、直接結合、O、S 又は NR^7 （特に、直接結合、O 又は NR^7 ）を表し；

X が NR^7 を表す場合には、

- R^7 は、水素又は (C_{1-3}) アルキルを表すか；又は、加えて、

- R^7 及び R^6 は、 R^7 が結合する窒素を含む 5 - ~ 7 員の飽和環を形成してもよく；

又は

- R^7 は、置換基 R^3 の 1 つと一緒に、 R^7 が結合する窒素を含む非芳香族 5 - ~ 7 - 員環を形成してもよく、当該環は環 A に縮合し； R^6 は存在せず；かつ当該置換基 R^3 の残りが存在する場合には、当該置換基 R^3 の残りは、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-3}) フルオロアルキル及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシからなる群より独立に選択される。

【0007】

式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の不斉炭素原子などの、1 又は 2 以上のキラル又は不斉中心を含んでいてもよい。従って、式 (I) の化合物は、立体異性体の混合物として、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者知られた方法で分離してもよい。

【0008】

10

20

30

40

50

本発明はまた、同位体標識された、特に ^2H (デューテリウム) 標識された式 (I) の化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式 (I) の化合物と同一である。同位体標識された、特に ^2H (デューテリウム) 標識された式 (I) の化合物、及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体 ^2H (デューテリウム) に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、*in vivo*での半減期が長くなり、あるいは、必要用量を減らすことができ、又は、チトクローム P450 酵素の障害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式 (I) の化合物は同位体標識されていないか、又は、それらは1若しくは2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。副態様においては、式 (I) の化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式 (I) の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してもよい。

10

【0009】

化合物、塩、医薬組成物、疾患等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩、疾患等をも意味することが意図されている。

【0010】

式 (I) の化合物に対するいかなる言及も、適切かつ好都合なように、そのような化合物の薬学的に許容される塩をも指すものと理解されるべきである。

【0011】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無毒性の無機若しくは有機酸及び/又は塩基付加塩を意味する。「Salt selection for basic drugs」、*Int. J. Pharm.* (1986)、33、201-217を参照してもよい。

20

【0012】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0013】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1~6個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の飽和アルキル基を意味する。「(C_{x-y})アルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x~y個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキル基を意味する。例えば、(C₁₋₄)アルキル基は、1~4個の炭素原子を含む。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチルである。好ましくはメチル及びエチルである。最も好ましくはメチルである。

30

【0014】

「シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、3~6個の炭素原子を含む、環状飽和アルキル基を意味する。「(C_{x-y})シクロアルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x~y個の炭素原子を含む、前記部分で定義したシクロアルキル基を意味する。例えば、(C₃₋₆)シクロアルキル基は、3~6個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。好ましくはシクロプロピルである。

40

【0015】

「アルコキシ」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、アルキル基が前記部分で定義した通りである、アルキル-O-基を意味する。「(C_{x-y})アルコキシ」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x~y個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルコキシ基を意味する。例えば、(C₁₋₄)アルコキシ基は、「(C₁₋₄)アルキル」という用語が前記の意味を有する、式 (C₁₋₄)アルキル-O-の基を意味する。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ及び*te*

50

r t . - ブトキシである。好ましくはエトキシであり、そして特にメトキシである。

【0016】

「フルオロアルキル」という用語は、1又は2以上の(そして多分にすべての)水素原子がフッ素で置き換えられた、1~3個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキル基を意味する。「(C_{x-y})フルオロアルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x~y個の炭素原子を含む、前記部分で定義したフルオロアルキル基を意味する。例えば、(C₁₋₃)フルオロアルキル基は、1~3個の炭素原子を含み、1~7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルキル基の代表的な例は、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル及び2,2,2-トリフルオロエチルを含む。好ましくは、トリフルオロメチル等の(C₁)フルオロアルキル基である。

10

【0017】

「フルオロアルコキシ」という用語は、1又は2以上の(そして多分にすべての)水素原子がフッ素で置き換えられた、1~3個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルコキシ基を意味する。「(C_{x-y})フルオロアルコキシ」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x~y個の炭素原子を含む、前記部分で定義したフルオロアルコキシ基を意味する。例えば、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ基は、1~3個の炭素原子を含み、1~7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルコキシ基の代表的な例は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ及び2,2,2-トリフルオロエトキシを含む。好ましくは、トリフルオロメトキシ及びジフルオロメトキシ等の(C₁)フルオロアルコキシ基である。

20

【0018】

「R⁴及びR⁵が、それらが結合する窒素原子と一緒に、酸素原子を任意に含む飽和5-~7-員環を形成する」場合の環の例は、特に、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン又は(好適性は劣るが)アゼパン環である。

【0019】

「R⁷及びR⁶が、R⁷が結合する窒素を含む5-~7員の飽和環を形成する」場合の環の例は、特に、ピロリジン又はピペリジン又はアゼパン環である。

【0020】

「アリール」という用語は、単独の場合も組み合わせの場合も、特に、フェニル又はナフチル基を意味する。アリール基は、未置換であってもよく又は明示的に定義するように置換されていてもよい。

30

【0021】

置換基R¹に関して、アリールは特にフェニルを表す。置換基R¹について使用されるアリール基の例は、フェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3-シアノフェニル、3-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシ-4-メチルフェニル、3-ジメチルアミノ-フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、3-ピロリジン-1-イル-フェニル、3-モルフォリン-4-イル-フェニル及びピフェニル-3-イルである。

40

【0022】

環Aに関して、アリールは特にフェニルを表す。環Aについて使用されるアリール基の例は、フェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル及び3-メトキシフェニルである。

【0023】

「R⁷は、置換基R³の1つと一緒に、R⁷が結合する窒素を含む非芳香族5-~7-員環を形成してもよく、当該環は環Aに縮合する」場合における、アリール基の特定のサブグループに対して、当該縮合した非芳香族5-~7-員環は特に、縮合ピロリジン又は縮合ピペリジン環である。(環Aを含む)そのような基の例は、2,3-ジヒドロ-インドール-1-イルである。

50

【 0 0 2 4 】

「 $(R^3)_m$ が、環 A に縮合した非芳香族 5 - 又は 6 - 員環を形成する 2 個の置換基を表し、当該 5 - 又は 6 - 員環が、任意に、1 又は 2 個の酸素原子を含む」場合における、当該アリアル基の特定のサブグループに対して、当該アリアルは、好ましくはフェニルである。非芳香族 5 - 又は 6 - 員環に縮合したそのようなアリアル基の例は、インダニル、テトラヒドロナフチル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシニル及びベンゾ[b][1, 4]ジオキシニルである。当該アリアルに縮合した非芳香族 5 - 又は 6 - 員環を形成するフラグメントの具体的な例は、 $-(CH_2)_n-$ (式中、n は整数の 3 又は 4 を表す。) ; $-(CH_2)_p-O-$ (式中、p は整数の 1 又は 2 を表す。) ; $-CH=CH-CH_2-O-$; $-O-(CH_2)_q-O-$ (式中、q は整数の 1 又は 2 を表す。) ; 及び $-O-CH=CH-O-$ からなる群より選択される。環 A に縮合した非芳香族 5 - 又は 6 - 員環を形成するそのような置換基を有するアリアル基の具体的な例は、ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イル及び 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシニル (特に、ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イル) である。

10

【 0 0 2 5 】

「ヘテロアリアル」という用語は、明示的な他の記載がない限り、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1 から最大限 4 個 (特に 1 から最大限 3 個) のヘテロ原子を含む、5 - ~ 10 - 員の単環式又は二環式の芳香族環を意味する。そのようなヘテロアリアル基の例は、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル及びトリアゾリル等の 5 員の単環式ヘテロアリアル基 ; ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル及びピラジニル等の 6 員の単環式ヘテロアリアル ; 及びインドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジル、1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジル、ピロロ[3, 2-d]ピリミジニル、ピロロ[2, 3-d]ピリミジニル、4H - フロ[3, 2-b]ピロリル、ピロロ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル及びプリニル等の 8 - ~ 10 - 員の二環式ヘテロアリアルである。

20

30

【 0 0 2 6 】

副態様において、特定のヘテロアリアル基は、当該ヘテロアリアル環の部分である (求核的な) 窒素原子において、分子の残りの部分に結合してもよい。そのような基の例は、5 員のヘテロアリアル基群であるピロール - 1 - イル、イミダゾール - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル及びトリアゾール - 1 - イル ; 及び二環式 8 - 又は 9 員のヘテロアリアル基群であるインドール - 1 - イル、イソインドール - 2 - イル、インダゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 1 - イル、ベンゾトリアゾール - 1 - イル、1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[3, 2-c]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[2, 3-c]ピリジン - 1 - イル、7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル、5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 5 - イル、4H - フロ[3, 2-b]ピロール - 4 - イル、7H - プリン - 7 - イル及び 9H - プリン - 9 - イルである。特に、上記の二環式基 (そして特に、基、インドール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 1 - イル、1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[3, 2-c]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[2, 3-c]ピリジン - 1 - イル、7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル、プリン - 7 - イル及び 9H - プリン - 9 - イル) は、X が直接結合を表す場合には、環 A に関するヘテロアリアルの特定のサブグ

40

50

ループを形成する。

【0027】

別の副態様において、ヘテロアリアル基は、当該ヘテロアリアル環の部分である炭素原子において、分子の残りの部分に結合してもよい。例えば、6員のヘテロアリアル基、特にピリミジン-2-イル及び(特に)二環式8-~10員のヘテロアリアル基、特にインドール-3-イル及び1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イルは、Xが直接結合を表す場合には、環Aに関するヘテロアリアルの特定のサブグループを形成する。

【0028】

別の副態様において、特定のヘテロアリアル基は、当該ヘテロアリアル環の部分である少なくとも1個の(好ましくは2個の)ヘテロ原子(特にN又はO)に対してアルファ位にある炭素原子において、分子の残りの部分に結合してもよい。そのような基の例は、5員のヘテロアリアル基であるオキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、イミダゾール-2-イル及びピラゾール-3-イル; 6員のヘテロアリアル基であるピリジン-2-イル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジン-3-イル及びピラジン-2-イル; 及び二環式ヘテロアリアル基であるベンズイミダゾール-2-イル、ベンズオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、キノリン-2-イル、キナゾリン-2-イル及びキノキサリン-2-イルである。特に、上記の6員の基及び9-又は10員の二環式基(そして特に基、ピリジン-2-イル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズオキサゾール-2-イル、キノリン-2-イル、キナゾリン-2-イル及びキノキサリン-2-イル)は、XがO、S又はNR⁷を表す場合には、環Aに関するヘテロアリアルの特定のサブグループを形成する。

【0029】

置換基R¹について使用されるヘテロアリアル基の例は、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル(特にイソキサゾール-3-イル、3-メチル-イソキサゾール-5-イル)、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル(特に6-メトキシ-ピリジン-3-イル)、ピリミジル(特にピリミジン-4-イル)、ピリダジニル及びピラジニルである。

【0030】

上記のヘテロアリアル基は未置換であってもよく又は明示的に定義するように置換されていてもよい。

【0031】

「(R³)_mが、環Aに縮合した非芳香族5-又は6-員環を形成する2個の置換基を表し、当該5-又は6-員環が、任意に、1又は2個の酸素原子を含む」場合における、ヘテロアリアル基の特定のサブグループに対して、当該ヘテロアリアルは、好ましくは6員のヘテロアリアル環である。非芳香族5-又は6-員環に縮合したそのようなヘテロアリアル基の例は、(特に、2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジニル又は2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジニル等の)2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ-ピリジニル基及び(特に、[1,3]ジオキソロ[4,5-b]ピリジニル又は[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピリジニル等の)[1,3]ジオキソロピリジニル基である。当該ヘテロアリアルに縮合した非芳香族5-又は6-員環を形成するフラグメントの具体的な例は、-(CH₂)_n- (式中、nは整数の3又は4を表す。); -(CH₂)_p-O- (式中、pは整数の1又は2を表す。); 及び-O-(CH₂)_q-O- (式中、qは整数の1又は2を表す。)からなる群より選択される。

【0032】

以下に、本発明のさらなる態様を記載する:

2) さらなる態様は、R¹がフェニル又は5-若しくは6-員のヘテロアリアルを表し、当該フェニル又は5-若しくは6-員のヘテロアリアルが、独立に、未置換であるか

10

20

30

40

50

又は1若しくは2個の置換基により置換され；当該置換基が：

- (C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)フルオロアルキル、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ；及び
- -NR⁴R⁵であって、R⁴及びR⁵が、独立に、(C₁₋₄)アルキルであるか；又は、R⁴及びR⁵が、それらが結合する窒素原子と一緒に、酸素原子を任意に含む飽和5-~7-員環を形成する、上記の-NR⁴R⁵；及び
- フェニル；

からなる群より独立に選択され；

- NR⁴R⁵及びフェニルから選択される置換基が最大限1個存在する；

態様1)に従う化合物に関する。

10

【0033】

3) さらなる態様は、R¹がフェニル又は5-若しくは6-員のヘテロアリールを表し、当該フェニル又は5-若しくは6-員のヘテロアリールが、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；当該置換基が：

- (C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)フルオロアルキル、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ；及び
- -NR⁴R⁵であって、R⁴及びR⁵が、独立に、(C₁₋₄)アルキルであるか；又は、R⁴及びR⁵が、それらが結合する窒素原子と一緒に、酸素原子を任意に含む飽和5-又は6-員環を形成する、上記の-NR⁴R⁵；

からなる群より独立に選択され；

20

- NR⁴R⁵置換基が最大限1個存在する；態様1)に従う化合物に関する。

【0034】

4) さらなる態様は、R¹がフェニル又は5-若しくは6-員のヘテロアリールを表し、当該フェニル又は5-若しくは6-員のヘテロアリールが、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；当該置換基が：

- (C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)フルオロアルキル及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシ

からなる群より独立に選択される；態様1)に従う化合物に関する。

【0035】

5) さらなる態様は、R¹が、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換されたフェニルを表し；当該置換基が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)フルオロアルキル及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特に、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ及びハロゲン)からなる群より独立に選択される；態様1)に従う化合物に関する。

30

【0036】

6) さらなる態様は、UがCHを表し、かつVがNを表す；態様1)~5)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0037】

7) さらなる態様は、UがNを表し、かつVがCHを表す；態様1)~5)のいずれか1つに従う化合物に関する。

40

【0038】

8) さらなる態様は、(R²)_nが存在しないか(すなわち、nは0である。)又は(R²)_nが2個のメチル置換基を表す；態様1)~7)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0039】

9) さらなる態様は、YがOを表す；態様1)~8)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0040】

10) さらなる態様は、YがSを表す；態様1)~8)のいずれか1つに従う化合物に関する。

50

【 0 0 4 1 】

1 1) さらなる態様は、Lが基 - (CH₂)_m - (式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；mが整数の2を表す場合には、当該基Lは、Xに隣接する炭素原子において、R⁶により任意に置換され；R⁶が存在する場合には、R⁶はメチルを表し；又は、XがNR⁷を表す場合には、R⁷及びR⁶は、さらに、R⁷が結合する窒素を含むピペリジン又は(特に)ピロリジン環を形成してもよい；態様1) ~ 10)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【 0 0 4 2 】

1 2) さらなる態様は、Lが基 - (CH₂)_m - (式中、mは整数の2又は3を表す。)を表す、態様1) ~ 10)のいずれか1つに従う化合物に関する。

10

【 0 0 4 3 】

1 3) さらなる態様は、環Aがアリール又は5 - ~ 10 - 員のヘテロアリールを表し、当該アリール又は5 - ~ 10 - 員のヘテロアリールが、独立に、(R³)_mにより任意に置換され；

- (R³)_mが、1、2又は3個の任意の置換基(すなわち、mは整数の0、1、2又は3を表す。)を表し、各R³が：

- - (C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)フルオロアルキル及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特に(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン)；並びに

20

- - フェニル；

からなる群より独立に選択され；

フェニル置換基は最大限1個存在し；

- 又は、(R³)_mが、フラグメント - O - (CH₂)_q - O - (式中、qは整数の1又は2(特に1)を表す。)を形成する2個の置換基を表し；

- 又は、XがNR⁷を表す場合には、さらに、(R³)_mが1個の置換基を表してもよく、R⁷は、当該置換基R³と一緒に、R⁷が結合する窒素を含む非芳香族5 - ~ 7 - 員環を形成し、当該環が環Aに縮合する；

態様1) ~ 12)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【 0 0 4 4 】

1 4) さらなる態様は、

30

環Aが6 - ~ 10員のヘテロアリールを表し、当該6 - ~ 10員のヘテロアリールが、任意に、(R³)_mにより置換され；

- (R³)_mが、1、2又は3個の任意の置換基(すなわち、mは整数の0、1、2又は3を表し；特にmは0又は1である。)を表し、各R³は：

- - (C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)フルオロアルキル及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特に、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ及びハロゲン)；

からなる群より独立に選択され；

又は、環Aがフェニルを表し、当該フェニルが、任意に、(R³)_mにより置換され；

- (R³)_mが、1、2又は3個の任意の置換基(すなわち、mは整数の0、1、2又は3を表し；特にmは0又は1である。)を表し、各R³は：

40

- - (C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃)フルオロアルキル及び(C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特に(C₁₋₄)アルコキシ及びハロゲン)；

からなる群より独立に選択され；

- 又は、(R³)_mが、フラグメント、- O - (CH₂)_q - O - (式中、qは整数の1又は2(特に1)を表す。)を形成する2個の置換基を表し；

- 又は、XがNR⁷を表す場合には、(R³)_mが、さらに、1個の置換基を表してもよく、R⁷が、当該置換基R³と一緒に、R⁷が結合する窒素を含む非芳香族5 - ~ 7 - 員環を形成し、当該環が環Aと縮合する；

50

態様 1) ~ 12) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0045】

15) さらなる態様は、
環 A が、6 - ~ 10 員のヘテロアリアルを表し、当該 6 - ~ 10 員のヘテロアリアルが、
任意に、 $(R^3)_m$ により置換され；
- $(R^3)_m$ が、1、2 又は 3 個の任意の置換基（すなわち、m は整数の 0、1、2 又は 3 を表し；特に m は 0 又は 1 である。）を表し、各 R^3 が：
- (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-3})
フルオロアルキル及び (C_{1-3}) フルオロアルコキシ（特に (C_{1-4}) アルキル、
 (C_{1-4}) アルコキシ及びハロゲン）からなる群より独立に選択される；

10

態様 1) ~ 12) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0046】

16) さらなる態様は、X が直接結合、O 又は NR^7 を表す；態様 1) ~ 15) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0047】

17) さらなる態様は、X が O 又は NR^7 を表す；態様 1) ~ 15) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0048】

18) さらなる態様は、X が NR^7 を表す；態様 1) ~ 15) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

20

【0049】

19) さらなる態様は、X が O を表す；態様 1) ~ 15) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0050】

20) さらなる態様は、X が直接結合を表す；態様 1) ~ 15) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0051】

21) さらなる態様は、X が NR^7 を表す場合には、
- R^7 が、水素又は (C_{1-3}) アルキルを表し；又は、さらに、
- R^7 及び R^6 が、 R^7 が結合する窒素を含むピペリジン又は（特に）ピロリジン環を形成してもよく；又は
- NR^7 である X が、 $(R^3)_m$ 及び環 A と一緒に、2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルを表す；態様 1) ~ 18) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

30

【0052】

22) さらなる態様は、X が NR^7 を表す場合には、
- R^7 が、水素又は (C_{1-3}) アルキル（特に水素）を表す；態様 1) ~ 18) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0053】

23) さらなる態様は、X が、 $(R^3)_m$ 及び環 A と一緒に、2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルを表す；態様 1) ~ 18) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

40

【0054】

24) さらなる態様は、
- L が基 - $(CH_2)_m$ - (式中、m は整数の 2 又は 3 を表す。) を表し；
X が直接結合を表し；そして
環 A が、ピロール - 1 - イル、イミダゾール - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル、トリアゾール - 1 - イル、インドール - 1 - イル、イソインドール - 2 - イル、インダゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 1 - イル、ベンゾトリアゾール - 1 - イル、1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - イル、1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 1 - イル、7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル、5H - ピロロ[3,

50

2 - d]ピリミジン - 5 - イル、4 H - フロ [3 , 2 - b]ピロール - 4 - イル、7 H - プリン - 7 - イル及び9 H - プリン - 9 - イルからなる群より選択される基を表し；これらの基のそれぞれが、独立に、 $(R^3)_m$ により任意に置換され； $(R^3)_m$ が、1又は2個の任意の置換基（すなわち、mは整数の0、1又は2を表し；特にmは0又は1である。）を表し、各 R^3 が、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択され；又は

- Lが、基 - $(CH_2)_m$ - (式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；

Xが直接結合を表し；そして

環Aがピリミジン - 2 - イル、インドール - 3 - イル及び1 H - ピロロ [3 , 2 - b]ピリジン - 3 - イルからなる群より選択される基を表し；これらの基のそれぞれが、独立に、 $(R^3)_m$ により任意に置換され； $(R^3)_m$ が、1又は2個の任意の置換基（すなわち、mは整数の0、1又は2を表し；特にmは0又は1である。）を表し、各 R^3 が、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択され；又は

- Lが、基 - $(CH_2)_m$ - (式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；

XがO又は NR^7 を表し；

R^7 が水素又は (C_{1-3}) アルキルを表し；そして

環Aが、オキサゾール - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、イミダゾール - 2 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリミド - 2 - イル、ピリミド - 4 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンズオキサゾール - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キナゾリン - 2 - イル及びキノキサリン - 2 - イルからなる群より選択される基を表し；これらの基のそれぞれが、独立に、 $(R^3)_m$ により任意に置換され； $(R^3)_m$ が、1又は2個の任意の置換基（すなわち、mは整数の0、1又は2を表す。）を表し、各 R^3 が、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択される；

態様1) ~ 10)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0055】

25) さらなる態様は、

- Lが、基 - $(CH_2)_m$ - (式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；

Xが直接結合を表し；そして

環Aが、インドール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 1 - イル、1 H - ピロロ [3 , 2 - b]ピリジン - 1 - イル、1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 1 - イル、1 H - ピロロ [3 , 2 - c]ピリジン - 1 - イル、1 H - ピロロ [2 , 3 - c]ピリジン - 1 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - イル、7 H - プリン - 7 - イル及び9 H - プリン - 9 - イルからなる群より選択される基を表し；これらの基のそれぞれが、独立に、 $(R^3)_m$ により任意に置換され； $(R^3)_m$ が、1又は2個の任意の置換基（すなわち、mは整数の0、1又は2を表し；特にmは0又は1である。）を表し、各 R^3 が、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択され；又は

- Lが、基 - $(CH_2)_m$ - (式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；

Xが直接結合を表し；そして

環Aが、ピリミジン - 2 - イル、インドール - 3 - イル及び1 H - ピロロ [3 , 2 - b]ピリジン - 3 - イルからなる群より選択される基を表し；これらの基のそれぞれが、独立に、 $(R^3)_m$ により任意に置換され； $(R^3)_m$ が、1又は2個の任意の置換基（すなわち、mは整数の0、1又は2を表し；特にmは0又は1である。）を表し、各 R^3 が、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択され；又は

- Lが、基 - $(CH_2)_m$ - (式中、mは整数の2又は3を表す。)を表し；

XがO又は NR^7 を表し；

10

20

30

40

50

R^7 が水素又は (C_{1-3}) アルキルを表し；そして
 環 A が、ピリジン - 2 - イル、ピリミド - 2 - イル、ピリミド - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンズオキサゾール - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キナゾリン - 2 - イル及びキノキサリン - 2 - イルからなる群より選択される基を表し、これらの基のそれぞれが、独立に、(R^3)_m により任意に置換され；(R^3)_m が、1又は2個の任意の置換基（すなわち、mは整数の0、1又は2を表す。）を表し、各 R^3 が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ及びハロゲンからなる群より独立に選択される；

態様 1) ~ 10) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0056】

26) さらに態様は、X が直接結合を表す場合には、環 A が二環式ヘテロアリアル基である；態様 1) ~ 25) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0057】

27) さらに態様は、X が O 又は NR^7 を表す場合には、環 A がヘテロアリアル基であり、当該ヘテロアリアル基が、当該ヘテロアリアル部分である少なくとも1個の（好ましくは2個の）ヘテロ原子（特に、N又はO）に対してアルファ位にある炭素原子において、Xに結合する；

態様 1) ~ 26) のいずれか 1 つに従う化合物に関する。

【0058】

28) 別の態様は、下記から成る群より選択される、態様 1) に従う、式 (I) の化合物に関する；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - (3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド；

5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル

10

20

30

40

50

- } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ -
 ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル }
 - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - フルオロ - インド
 ール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ -
 ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - メトキシ - ピリミ
 ジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - ピロロ
 [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミ
 ド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - ピロロ
 [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミ
 ド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジクロロ - イ
 ンドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 - メチル - ベンゾイ
 ミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (ベンゾオキサゾール
 - 2 - イルスルファニル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - インドール - 1 - イル -
 エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (4 , 6 - ジメトキシ -
 ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キノキサリン - 2 - イル
 アミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 30
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キナゾリン - 2 - イル
 アミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (7 - フルオロ - インド
 ール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - (3 - モルフォリン - 4 - イル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1
 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラ
 ゴール - 4 - イル } - アミド ; 40
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メチル - インド
 ール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キナゾリン - 2 - イル
 オキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (ベンゾオキサゾール
 - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (ベンゾオキサゾール -
 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメチル - ピ
 リミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 50

- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (キナゾリン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (7 - メチル - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - プリン - 7 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - クロロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - メトキシ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 - メチル - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - クロロ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 30
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (3 - インドール - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
- 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 40
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [(R) - 2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 50

- 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- rac - 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [1 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - イルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [(S) - 2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
- 5 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (6 - メトキシ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - イル) - エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - メトキシ - 4 - メチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 30
- 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - インドール - 1 - イル - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 40
- 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - メトキシ - 4 - メチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 50

- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - メトキシ - 4 - メチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - ビフェニル - 3 - イル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
- 5 - イソキサゾール - 3 - イル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (6 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 30
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - クロロ - 6 - メトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 40
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (2 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [3 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (50

- 5, 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 10
- 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - m - トリル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 20
- 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ;
- 5 - (3 - クロロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド ; 及び
- 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 1 - [2 - (5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - アミド。 30

【 0 0 5 9 】

式 (I) の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、(特に経口等の)経腸又は(局所的適用又は吸入を含む)非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

【 0 0 6 0 】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた様式で(例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、21st Edition (2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkinsにより出版]を見よ。)、記述された式 (I) の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。 40

【 0 0 6 1 】

本発明はまた、薬学的に活性な量の式 (I) の化合物を対象に投与することを含む、本明細書に記載した疾患又は障害の予防又は治療方法にも関する。

【 0 0 6 2 】

いかなる疑義をも避けるために、化合物がある疾患の予防又は治療について有用であると記載されている場合には、そのような化合物は、同様に当該疾患の予防又は治療のため 50

の医薬の製造における使用に適している。

【 0 0 6 3 】

式 (I) に従う化合物は、オレキシン系に関連する疾患の予防又は治療に有用である。

【 0 0 6 4 】

オレキシン系に関連するそのような疾患は、すべてのタイプの睡眠障害、ストレス関連症候群、依存症 (特に向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃)、健常者並びに精神及び神経障害における認知機能障害、摂食又は摂水障害から成る群より選択してもよい。

【 0 0 6 5 】

副態様において、オレキシン系に関連するそのような疾患は、すべてのタイプの不眠、ナルコレプシー及び過眠症、睡眠関連失調症、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸症、時差症候群、交代勤務睡眠障害、睡眠相遅延又は前進症候群又は精神障害に関連する不眠症の他の障害を含む睡眠障害 (特に、すべてのタイプの不眠、とりわけ原発性不眠症) から成る群より選択してもよい。

10

【 0 0 6 6 】

別の副態様において、オレキシン系に関連するそのような疾患は、正常な、健康な、若年の、成人の又は老齢の集団において一時的に又は慢性的に生じ、また精神、神経、心臓血管及び免疫疾患において一時的に又は慢性的に生じるすべてのタイプの注意、学習及び記憶機能における欠損を含む認知機能障害から成る群より選択してもよい。

【 0 0 6 7 】

別の副態様において、オレキシン系に関連するそのような疾患は、代謝機能不全 ; 食欲調節不全 ; 強迫的肥満 ; 嘔吐・過食又は神経性食欲不振症を含む摂食障害から成る群より選択してもよい。

20

【 0 0 6 8 】

別の副態様において、オレキシン系に関連するそのような疾患は、すべてのタイプの心理的又は身体依存並びにそれらに関連する耐性及び依存因子を含む依存症 (特に、向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃) から成る群より選択してもよい。

【 0 0 6 9 】

摂食障害は代謝機能不全 ; 食欲調節不全 ; 強迫的肥満 ; 嘔吐・過食又は神経性食欲不振症を含むものとして定義できる。この摂食の病理学的変形は、食欲障害 (食物に対する誘惑又は嫌悪) ; エネルギーバランスの変調 (摂取 v s 消費)、食品品質についての知覚障害 (高脂肪又は高炭水化物、良味覚) ; 食物入手可能性障害 (無制限節食又は遮断) 又は水分平衡障害から生じるかもしれない。摂水障害 (Drinking disorder s) は、精神障害における多飲症及びすべての他のタイプの過剰液体摂取を含む。

30

【 0 0 7 0 】

睡眠障害は、すべてのタイプの錯眠、不眠症、睡眠関連失調症、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸症、時差症候群、交代勤務睡眠障害、睡眠相遅延症候群、睡眠相前進症候群又は精神障害に関連する不眠症を含む。

【 0 0 7 1 】

不眠症は、加齢と関係付けられる睡眠障害 ; 慢性不眠の間歇治療 ; 環境による一過性の不眠症 (新しい環境、騒音) 又はストレス ; 悲嘆 ; 疼痛又は病気による短期間の不眠症を含むものとして定義される。不眠症は、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作並びにすべてのタイプの恐怖症性不安及び回避性障害等の他のタイプ及びサブタイプの不安障害のみならず心的外傷後ストレス障害を含むストレス関連症候群をも包含する。

40

【 0 0 7 2 】

依存症は、1又はそれ以上の報酬刺激に対する依存、特に1の報酬刺激に対する依存と定義される。そのような報酬刺激は、天然物に由来するものであっても、合成物に由来するものであってもよい。向精神薬の使用、乱用、探索及び再燃は、すべてのタイプの心理的又は身体依存並びにそれらに関連する耐性及び依存因子と定義される。

【 0 0 7 3 】

認知機能障害は、正常な、健康な、若年の、成人の又は老齢の集団において一時的に又

50

は慢性的に生じ、また精神、神経、心臓血管及び免疫疾患において一時的に又は慢性的に生じるすべてのタイプの注意、学習及び記憶機能における欠損を含む。

【0074】

別の副態様において、オレキシン系に関連するそのような疾患は、特に、オレキシン性機能不全が関与する精神保健疾患又は障害；特に、睡眠障害、不安障害、嗜癮障害、認知機能障害、気分障害又は食欲障害を含むものと定義してもよい。睡眠障害は、睡眠失調、睡眠時随伴症、一般身体疾患（general medical condition）と関連する睡眠障害及び物質誘発睡眠障害を含む（睡眠障害は特に、すべてのタイプの不眠症、睡眠関連ジストニア；下肢静止不能症候群；睡眠時無呼吸；時差ぼけ症候群；交代勤務睡眠障害、睡眠相遅延又は前進症候群又は精神障害に関連する不眠症；加えて、加齢と関係付けられる睡眠障害；慢性不眠の間歇治療；環境による一過性の不眠症（新しい環境、騒音）又はストレス；悲嘆；疼痛若しくは病気による短期間の不眠症を含む。）；不安障害は、全般性不安障害（GAD）、強迫性障害（OCD）、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、パニック発作を含むパニック不安障害（PAD）、恐怖症性不安（PHOB）、単一恐怖、社会恐怖（社会不安障害）、回避性障害、心気症を含む身体表現性障害、分離不安障害、一般身体疾患に起因する不安障害及び物質誘発不安障害を含む；嗜癮障害は、1又はそれ以上の報酬刺激に対する依存を含み、そのような報酬刺激は、天然物に由来するもの又は合成物に由来するものであり、例えば、コカイン、アンフェタミン、（天然又はモルヒネ若しくはヘロイン等の（半）合成物由来の）阿片剤、カンナビス、エタノール、メスカリン、ニコチン等であり、これらの物質/薬物は単独で消費しても組み合わせて消費してもよく；又は、そのような報酬刺激は、（食物、甘味物、脂肪又はセックス等の）天然物由来の、又は（ギャンブル又は（ゲームを過度に行うこと又はソーシャルネットワークサイト若しくはブログへの不適切な関与のような）インターネット/IT等の）合成物由来の他の報酬刺激である；食欲障害は、摂食障害（過度の食物摂取に関連する摂食障害及びそれに関連した合併症；拒食症；強迫性摂食障害；（遺伝的又は環境的等いかなる原因によるかを問わない）肥満；過食及び2型（インシュリン非依存型）糖尿病患者で観察される肥満を含む肥満関連障害；神経性過食症を含む過食症；悪液質；並びにむちゃ食い障害を含む）及び摂水障害（drinking disorders）（精神障害における多飲症及びすべての他のタイプの過剰液体摂取を含む）を含む；認知機能障害は、（特に、宣言的又は手続的）記憶の減少を症状として有する疾患又は障害（特に、前頭側頭型認知症又はレビー小体型認知症又は（特に）アルツハイマー病等の認知症）を有し、あるいはそのような疾患又は障害にかかるリスクがあると診断された患者の記憶の増強又は維持に関連する；そして、気分障害は、大うつ病エピソード、躁病エピソード、混合性エピソード及び軽躁病エピソード；大うつ病性障害、気分変調性障害を含むうつ病性障害；I型双極性障害、II型双極性障害（軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード）、循環病を含む双極性障害；を含み、また、気分障害は、（うつ病的特徴を伴う、大うつ病様エピソードを伴う、躁病的特徴を伴う、及び混合性的特徴を伴うサブタイプを含む）一般身体疾患に起因する気分障害、（うつ病的特徴を伴う、躁病的特徴を伴う、及び混合性的特徴を伴うサブタイプを含む）物質誘発気分障害を含む気分障害を含み、特に、大うつ病エピソード、大うつ病性障害、一般身体疾患に起因する気分障害；及び物質誘発気分障害である。

【0075】

加えて、オレキシン系に関連するさらなる疾患は、欠神てんかんを伴うてんかんのリスクの治療、調節、改善又は減少；神経因性疼痛を含む疼痛の治療又は調節；パーキンソン病の治療又は調節；急性躁病及び双極性障害を含む精神病の治療又は調節；卒中、特に虚血性又は出血性卒中の治療又は調節；嘔吐反応、すなわち悪心及び嘔吐の遮断；隔離又別の医療状況との併存における興奮の治療又は調節から選択される。

【0076】

本発明の文脈において、ストレス又は恐怖等の、ある環境条件（ここで、ストレスは社会的要因によるもの（例えば、社会的ストレス）であってもよく、物理的要因によるもの

10

20

30

40

50

(例えば、物理的ストレス)であってもよく、恐怖により引き起こされるストレスを含む。)が、本明細書の前記部分で定義した障害又は疾患のいずれかを促進又は引き起こす場合には、本発明の化合物は、そのような環境的に条件付けられた障害又は疾患の治療に特に有用でありえることが理解されるべきである。

【0077】

式(I)の化合物の製造:

式(I)の化合物は、以下の方法によって、実施例に示された方法によって、又は類似の方法によって製造することができる。最適反応条件は、使用する具体的反応物又は溶媒によって変わるが、このような条件は、当業者により、ルーチンの最適化手順によって決定することができる。別段の記載がない限り、基、U、V、L、X、Y、R¹、(R²)_n及び(R³)_m並びに環Aは、式(I)に定義した通りである。

10

【0078】

式(I)の化合物は、一般に、構造1の化合物を構造2の化合物と反応させることにより製造してもよい。構造2の化合物は、rtにて、DCM、DMF、MeCN又はこれらの混合物等の適宜な溶媒中、DIPEA又はEt₃N等の塩基の存在下、EDC/HOBt、HOAt/DCC、TBTU、HATU又はPyBOP等の標準的アミドカップリング条件を用いて、構造1の対応するカルボン酸誘導体とカップリングすることができる(工程a、スキーム1)。

【0079】

あるいは、式(I)の化合物は、一般に、通常、K₂CO₃又はCs₂CO₃等の塩基の存在下、約65~110にて、DCM、DMF、MeCN、キシレン、ジオキサン等の溶媒又はこれらの混合物中、任意に封止したチューブ内で、マイクロ波照射の存在下又は非存在下、Zが例えばCl⁻、Br⁻又はMeSO₃⁻を表す構造4の化合物を用いて、構造3の化合物をアルキル化することにより製造してもよい(工程b、スキーム1)。

20

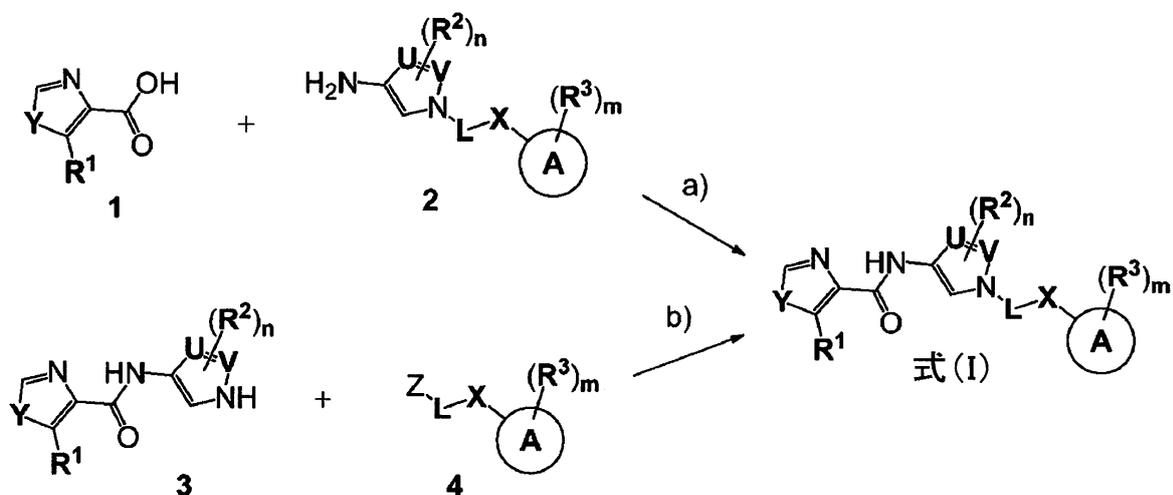
【0080】

構造1のカルボン酸は、市販されているか又は当該技術分野において周知であり、そして例えば、WO2009/077954、WO2009/016560、WO2009/014674、WO2010/044054、WO2010/038200及びWO2010/004507に公開される方法に従って製造してもよい。

【0081】

30

【化2】



40

スキーム1: 式(I)の構造の最終化合物の合成

【0082】

構造2の化合物は、例えば、スキーム2~4に概略された経路A~D等、種々の方法で製造することができる。出発物質は、当該技術分野において周知であり、及び/又は市販

50

されているか；又は文献又は以下に記載する方法に従って合成してもよい。R¹又は環A又はその置換基がヘテロアリアル基である場合には、そのようなヘテロアリアルは、周知であり、そして一般に市販されている構成要素 (building blocks) (ヘテロアリアル-含有基の前駆体に関する文献：例えば、T. Eicher、S. Hauptmann、「The chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications」、2nd Edition 2003、Wiley、ISBN978-3-527-30720-3；A. R. Katritzky、C. W. Rees、E. F. V. Scriven (Eds.)、「Comprehensive Heterocyclic Chemistry II」、1996、Elsevier、ISBN0-08-042072-9を見よ。)を用いて導入してもよい。幾つかの場合においては、そのようなヘテロアリアル基は、下記の手順において使用するよう、ルーティンの手順を用いて、適切な官能基(例えば、アルデヒド又はアルコール)に相互変換することを要する特定の官能基(例えば、エステル又はカルボン酸)を有する形で得られる。

【0083】

アルコールのメタンスルホニルクロリドとの反応により、使用する反応条件に応じて、各塩化物又は各メタンスルホネート誘導体が形成される；そのような反応条件にわずかに変更を加えるだけで、当該反応の結果に影響を与えるかもしれないことは、当該技術分野においてよく知られている；通常は、塩化物及びメシレート の両反応物は共に、下記の反応における求電子試薬として有用であることが理解されるべきである。

【0084】

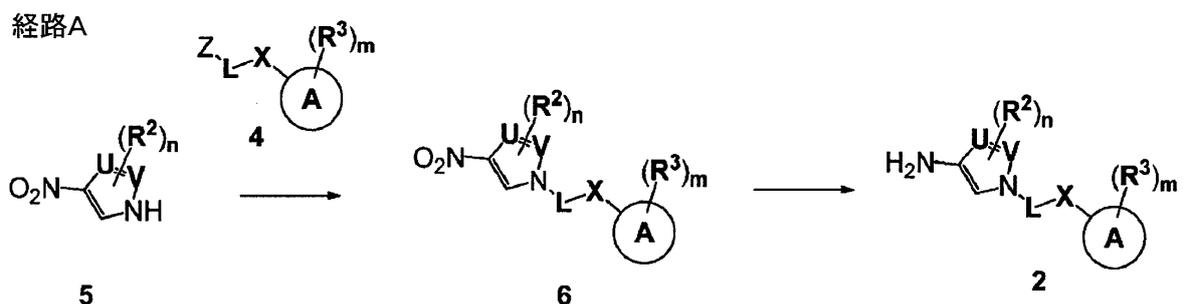
経路A：構造2の化合物は、NaH、Cs₂CO₃又はNa₂CO₃等の塩基の存在下、約80～100にて、DCM、DMF、MeCN等の適宜な溶媒中、封止したチューブ内にて、マイクロ波照射の存在下又は非存在下、市販のニトロ-アナログ5を構造4の化合物と反応させ、構造6の化合物を生成させることにより製造してもよい。ニトロ基の還元は、Pd/C、Pt/C又はPtO₂等の金属触媒の存在下、MeOH、EtOH又はEtOAc等の適宜な溶媒中、rtにて水素化することにより、又は、H₂O/EtOH等の溶媒混合物中、NH₄Clの存在下、約rt～100にて、鉄等の金属を用いて還元することにより行うことができる。

【0085】

経路B：Aがピリジンを表し、かつXがNHを表す場合には、構造2の化合物は、市販されているか又は当該技術分野において周知であるピリジンアナログ7を、2-クロロアセチルクロリドと反応させることにより製造してもよい。このように得られた構造8の化合物は、K₂CO₃又はCs₂CO₃等の塩基の存在下、MeCN等の溶媒中、約80にて、市販の構造5の化合物とさらに反応させることができ、構造9の化合物を与える。BH₃-THF錯体等の還元剤の存在下、THF中にて、構造9のアミドを還元することにより、構造10の化合物が得られる。続いて、前記の方法を用いてニトロ基を還元することにより、構造2の化合物が得られる。

【0086】

【化3】



【0087】

10

20

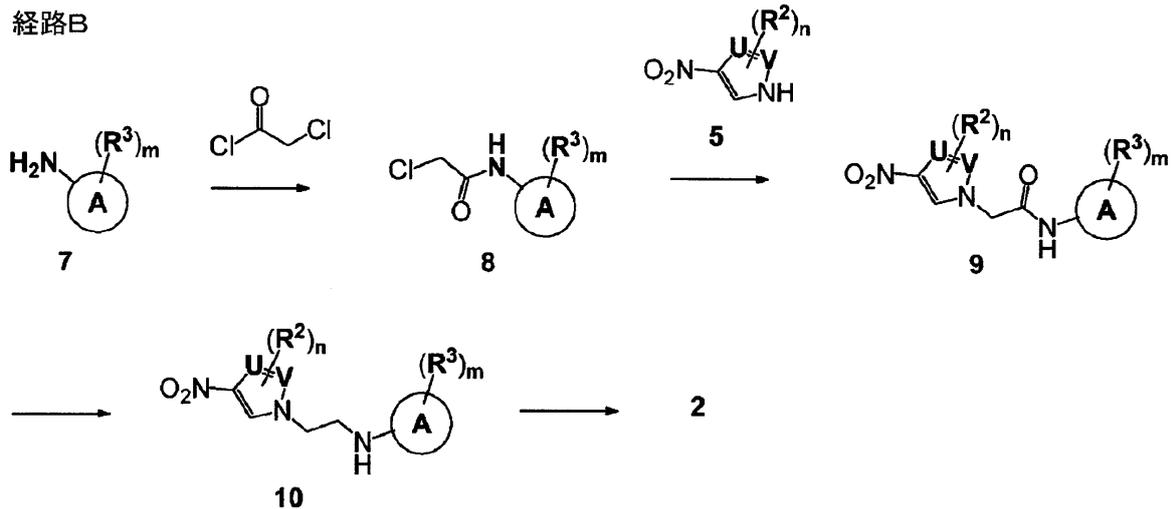
30

40

50

【化4】

経路B



10

スキーム2：構造2の化合物の合成

【0088】

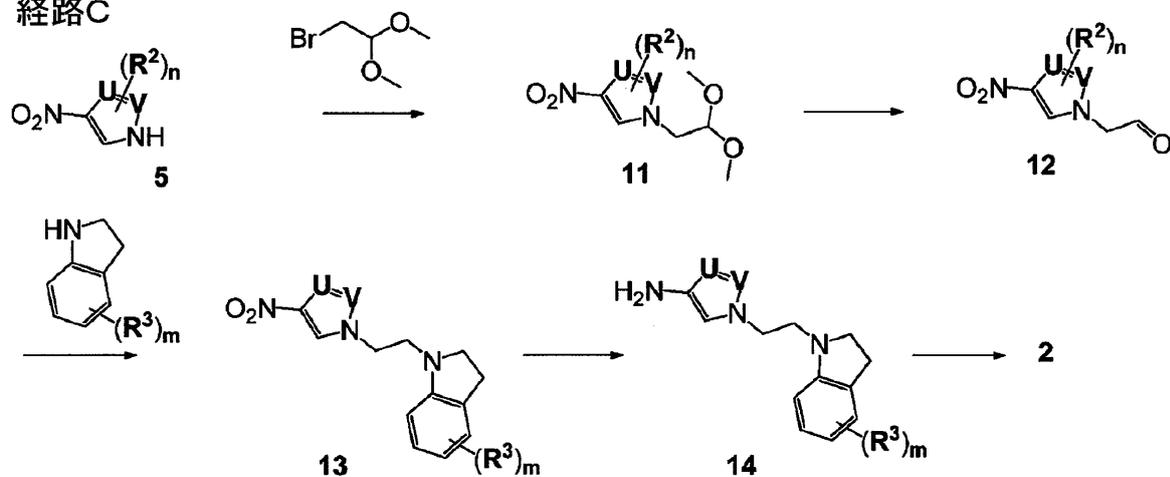
経路C：AがN-結合インドールを表し、Lが CH_2-CH_2 を表し、かつXが結合を表す場合には、構造2の化合物は、 Cs_2CO_3 又は Na_2CO_3 等の塩基の存在下、MeCN又はDCM等の適宜な溶媒中、約85℃にて、市販の構造5の化合物を市販の2-ブロモ-1,1-ジメトキシエタンと反応させることにより製造してもよい。THF又はジオキサン等の溶媒中、塩酸等の水性酸性条件下で、アセタール脱保護を行うことにより、構造12のアルデヒドが得られる。さらなる変換は、インドリンの存在下及び NaBH_4 又はSTAB等の還元剤の存在下、rtにて、還元的アミノ化により行うことができ、構造13の化合物を与える。上記の方法を用いてニトロ基を還元することにより、構造14のインドリン化合物が得られる。アセトン、DCM又はMeCN等の適宜な溶媒中、rtにて、 MnO_2 又はTPAP/NMO等の標準的酸化条件を用いて、任意のさらなる工程を行うことにより、Aがインドールを表す構造2の化合物が得られる。

20

【0089】

【化5】

経路C



40

スキーム3：構造2の化合物の合成

【0090】

経路D：Aが、4-ピリミジン又は2-ピリミジンのような、(スキーム4に示すように)少なくとも1個のヘテロ原子に対してアルファ位にある炭素原子において、分子の残

50

りの部分に結合するヘテロアリーール基を表す場合には、構造 2 の化合物は、NaH、Cs₂CO₃、K₂CO₃等の塩基の存在下、約 r t ~ 100 の温度にて、DCM、DMF、MeCN又はこれらの混合物等の適宜な溶媒中、市販の構造 5 の化合物を、XがOを表す場合には、プロモ-アルキル-アルコールと反応させて、構造 15 の化合物を生成させることにより製造してもよい。構造 15 の化合物は、適宜な市販のハロ-ヘテロアリーール、例えば2-クロロ-ピリミジン又は4-クロロ-ピリミジンとカップリングすることができる。続いて、前記の方法を用いてニトロ基を還元することにより、構造 2 の化合物が得られる。

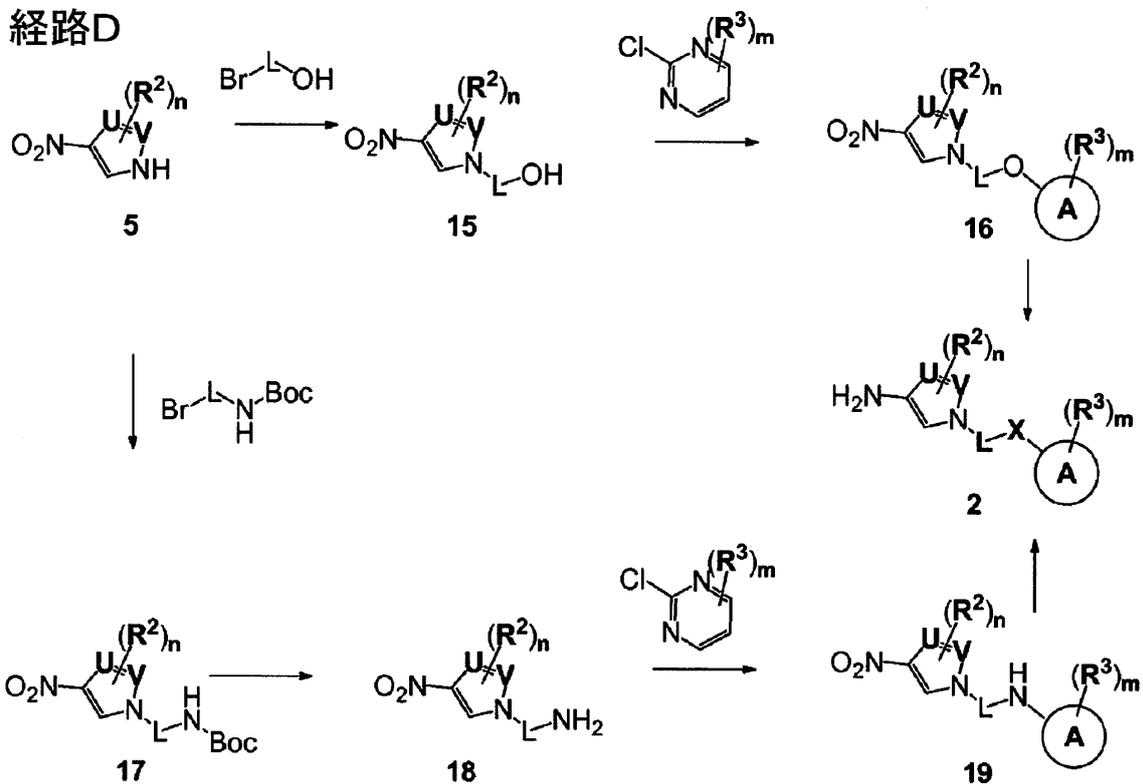
【0091】

XがNHを表す場合には、構造 5 の化合物はBoc-保護アミン-アルキル-プロミドでアルキル化され、構造 17 の化合物となる。構造 17 の化合物は、DCM中、約0 ~ r tにて、TFAを用いて、又は、ジオキサン中、r tにて、4N HClを用いて脱保護することができる。約80 ~ 140 にて、MeCN、THF、ジオキサン、キシレン、DMF等の適宜な溶媒中、封止したチューブ内で、マイクロ波照射の存在下又は非存在下、適宜な市販のハロ-ヘテロアリーール、例えば、2-クロロ-ピリミジン又は4-クロロ-ピリミジンとカップリングし、次いで、ニトロ基を還元することにより、構造 2 の化合物が得られる。

【0092】

【化6】

経路D



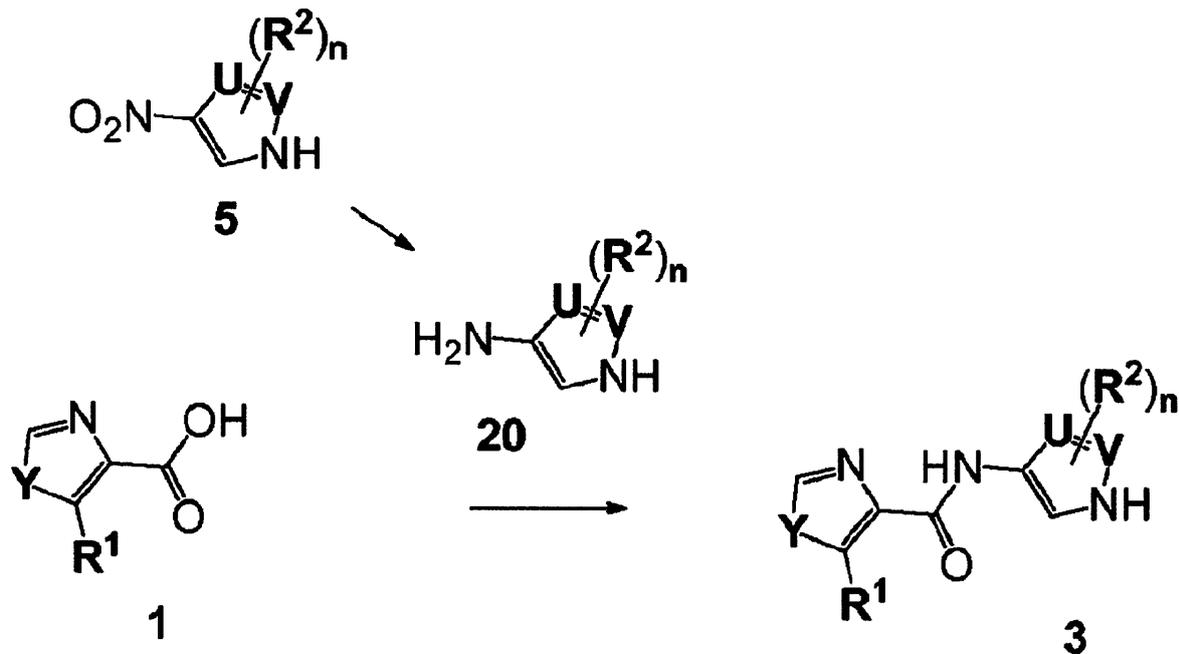
スキーム4：構造2の化合物の合成

【0093】

構造 3 の化合物は、(市販されているか又は市販のニトロ-アナログ 5 から合成される) 構造 20 のアミンと対応する構造 1 のカルボン酸誘導体から、標準的アミドカップリング条件を用いて製造してもよい(スキーム 5)。

【0094】

【化7】



スキーム5：中間体3を生成させるアミドカップリング

【0095】

Zが例えばCl-、Br-又はMeSO₃-を表す構造4の化合物の合成を、スキーム6及び7に概略する。

【0096】

Aが3-N-2-メチル-ベンズイミダゾールを表し、かつXが結合を表す場合には、構造4の化合物は、Cs₂CO₃、K₂CO₃又はNaH等の塩基の存在下、DMF、MeCN、トルエン等の溶媒中、約rt~150にて、市販の構造21の2-メチル-ベンズイミダゾールを2-プロモ-エタノールと反応させることにより製造してもよい。得られた構造22のアルコールは、SOCl₂の存在下、DCM等の溶媒中、0~rtにて、構造4のクロロ-アナログに変換してもよい(スキーム6)。

30

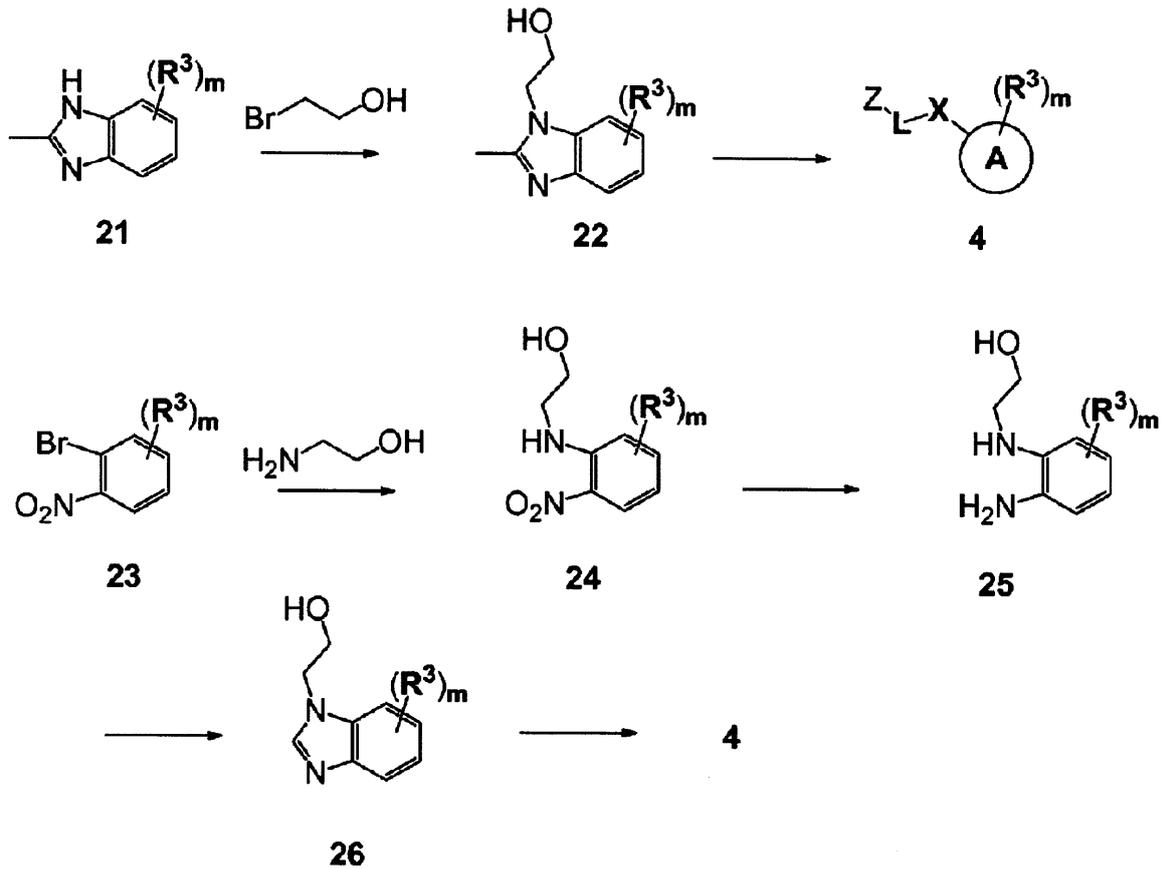
【0097】

Aが非対称3-N-ベンズイミダゾールを表し、かつXが結合を表す場合には、構造4の化合物は、DIPEA、Et₃N又は過剰の2-アミノ-エタノール等の塩基の存在下、市販の構造23の1-プロモ-2-ニトロフェニル-アナログを2-アミノ-エタノールと反応させることにより製造することができる。構造24のニトロ-化合物の触媒的水素化により構造25のアミンが生成する。構造26の化合物は、ギ酸の存在下、THF等の溶媒中、約80にて、縮合反応により製造してもよい。構造26の化合物は、DCM等の溶媒中、塩化チオニル又はCBr₄/PPh₃の存在下で、それぞれ塩素化又は臭素化することができ、構造4の化合物を与える(スキーム6)。

40

【0098】

【化 8】



10

20

スキーム 6：構造 4 の化合物の合成

【0099】

A が 3 - インドールを表し、X が結合を表し、かつ Z が Cl - 又は Br - を表す場合には、構造 4 の化合物は、エーテル等の溶媒中、約 0 ~ r t にて、市販の構造 27 のインドールを塩化オキサリルと反応させることにより製造してもよい。構造 28 の化合物は、Et₃N 又は DIPEA 等の塩基の存在下、EtOH 中、約 0 ~ r t にて、- ケト - エステル 29 に速やかに変換される。- ケト - エステル 29 は、LiAlH₄ の存在下、THF 又はジオキサン等の適宜な溶媒中、約 0 にて、構造 30 のアルコールに還元することができ、次いで、前記のように臭素化又は塩素化するか又は DIPEA、Et₃N 又は DMA P 等の塩基の存在下、約 0 ~ 80 にて、メタンсульフォニルクロリドでスルホン化することにより、構造 4 の化合物を与える (スキーム 7)。

30

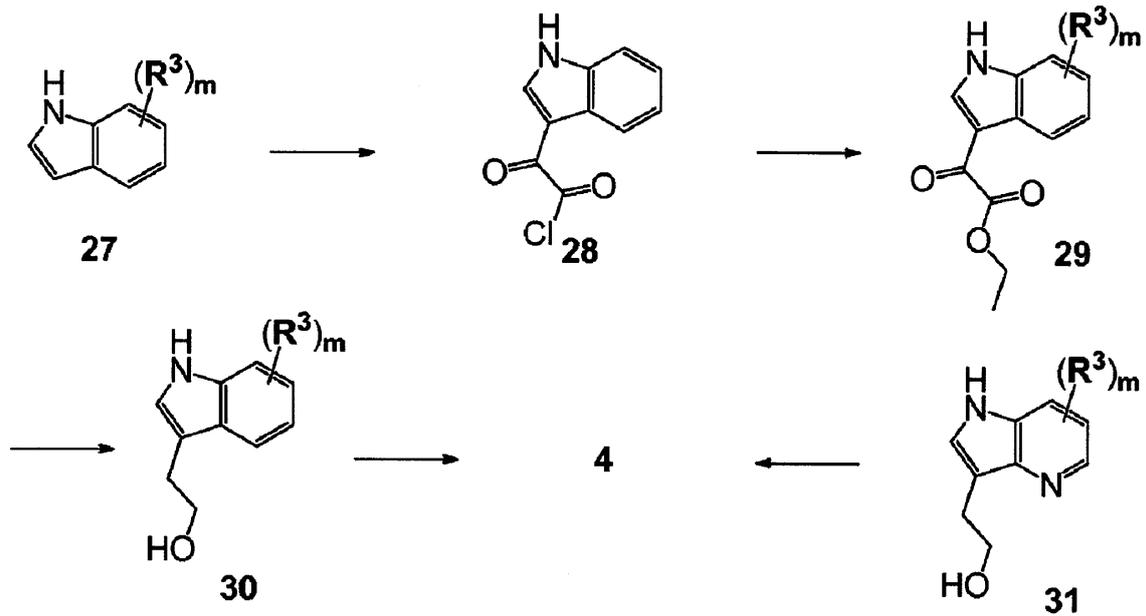
【0100】

A がアザ - インドールを表し、X が結合を表し、かつ Z が Cl - 、Br - 又は MeSO₃ - を表す場合には、構造 4 の化合物は、構造 31 のアザ - インドール (文献的手順: 例えば、Organic Letters、2009、11、5142 - 5145 に従って合成してもよい) から製造してもよく、この化合物は、上記の方法を用いて、臭素化し、塩素化し、又はメシル化することができる (スキーム 7)。

40

【0101】

【化9】



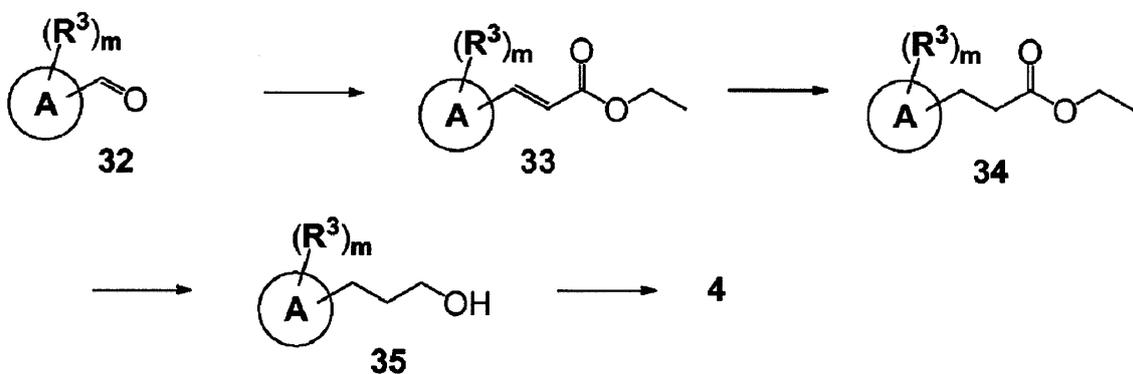
スキーム7：構造4の化合物の合成

【0102】

Lが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ であり、かつXが結合を表す場合には、構造4の化合物は、メチル(トリフェニルホスホラニリデン)-アセテートを用いたWittig-オレフィン化により、周知であり、かつ広く市販されている構造32のアルデヒドから構造33の化合物を得ることにより製造してもよい。触媒量のPd/Cの存在下、 H_2 雰囲気下、MeOH又はDCM等の溶媒中、 $r t$ 付近にて、C-C二重結合を水素化することにより構造34の化合物が得られる。構造35のアルコールへの還元は、 LiAlH_4 等の還元剤の存在下、THF又はジオキサン等の溶媒中、約0 ~ $r t$ にて行ってもよい。臭素化、塩素化又はスルホン化は、上記の方法を用いて行われる(スキーム8)。

【0103】

【化10】



スキーム8：構造4の化合物の合成

【0104】

Aが、例えば、N-結合-インドール、N-結合アザ-インドール又はN-結合ベンズイミダゾールのような、求核的窒素原子を介してLに結合するヘテロアリアル基を表す場合には(Xは結合である。)、式(I)の化合物は、そのような構造37のヘテロアリアル化合物(式中、 Z^2 はHである。)、を、例えば構造36のスルホンエステル(式中、 Z^1 は、例えば、Me-又はpMePh-である。)でアルキル化することにより製造して

10

20

30

40

50

もよい。DMF又はTHF等の適宜な溶媒中、rtでの、NaH等の塩基を用いた構造37の化合物の脱プロトン化に続き、構造36の化合物が付加される(スキーム9、工程a)。

【0105】

Aがアリール又はヘテロアリールを表し、かつXがOである場合には、式(I)の化合物は、構造36のスルホンエステルから、構造37の化合物(式中、Z²はOHである。)を用いた求核置換により製造してもよい。構造37の化合物は、NaH等の塩基の存在下、THF、DMF又はNMP等の適宜な溶媒中で脱プロトン化され、構造36の化合物の付加が続く(スキーム9、工程a)。

【0106】

Aがアリール又はヘテロアリールを表し、かつXがSである場合には、式(I)の化合物は、構造37の化合物(式中、Z²はSである。)との求核置換により、通常、NaH、Et₃N又はDIPEA等の塩基の存在下、THF、DMF又はDCM等の適宜な溶媒中、構造36のスルホンエステルから製造することができる(スキーム9、工程a)。

【0107】

あるいは、Aが2-ピリミジン、2-キナゾリン、2-キノキサリン、2-ベンズオキサゾール又は4-ピリミジンを表す場合には、式(I)の構造の化合物は、XがOである場合には、構造40aの2-クロロ-ピリミジン又は2-クロロ-キナゾリン、2-クロロ-キノキサリン、2-クロロ-ベンズオキサゾール若しくは4-クロロ-ピリミジン又は構造40bの2-メチルスルフォニル-ピリミジンとの求核置換により、通常、NaH等の塩基の存在下、キシレン、ジオキサソラン、THF、DMF、MeCN等の溶媒中、約rt~100にて、マイクロ波照射の存在下又は非存在下、構造38のアルコールから製造することができる(スキーム9、工程b)。同様に、XがNである場合には、式(I)の構造の化合物は、構造39のアミンを、構造40aの2-クロロ-ピリミジン、2-クロロ-キナゾリン、2-クロロ-キノキサリン、2-クロロ-ベンズオキサゾール若しくは4-クロロ-ピリミジン又は構造40bの2-メチルスルフォニル-ピリミジンと反応させることにより製造することができる(スキーム9、工程b)。

【0108】

XがNHであり、LがCH₂-CH₂である場合には、式(I)の化合物は、NaBH₄又はSTAB等の還元剤の存在下、DCM等の溶媒中、rt~60にて、構造41のアルデヒドを、構造42のアミンで還元的アミノ化することにより製造することができる(スキーム9、工程c)。XがN-アルキルである場合には、そのような反応は、42のアルキル化誘導体を用いて行ってもよい。あるいは、NaH等の塩基の存在下、DMF又はTHF等の溶媒中、rt付近にて、構造43の化合物を、1-プロモエタン等の標準的なアルキル化剤を用いてアルキル化することができる(スキーム9、工程d)。

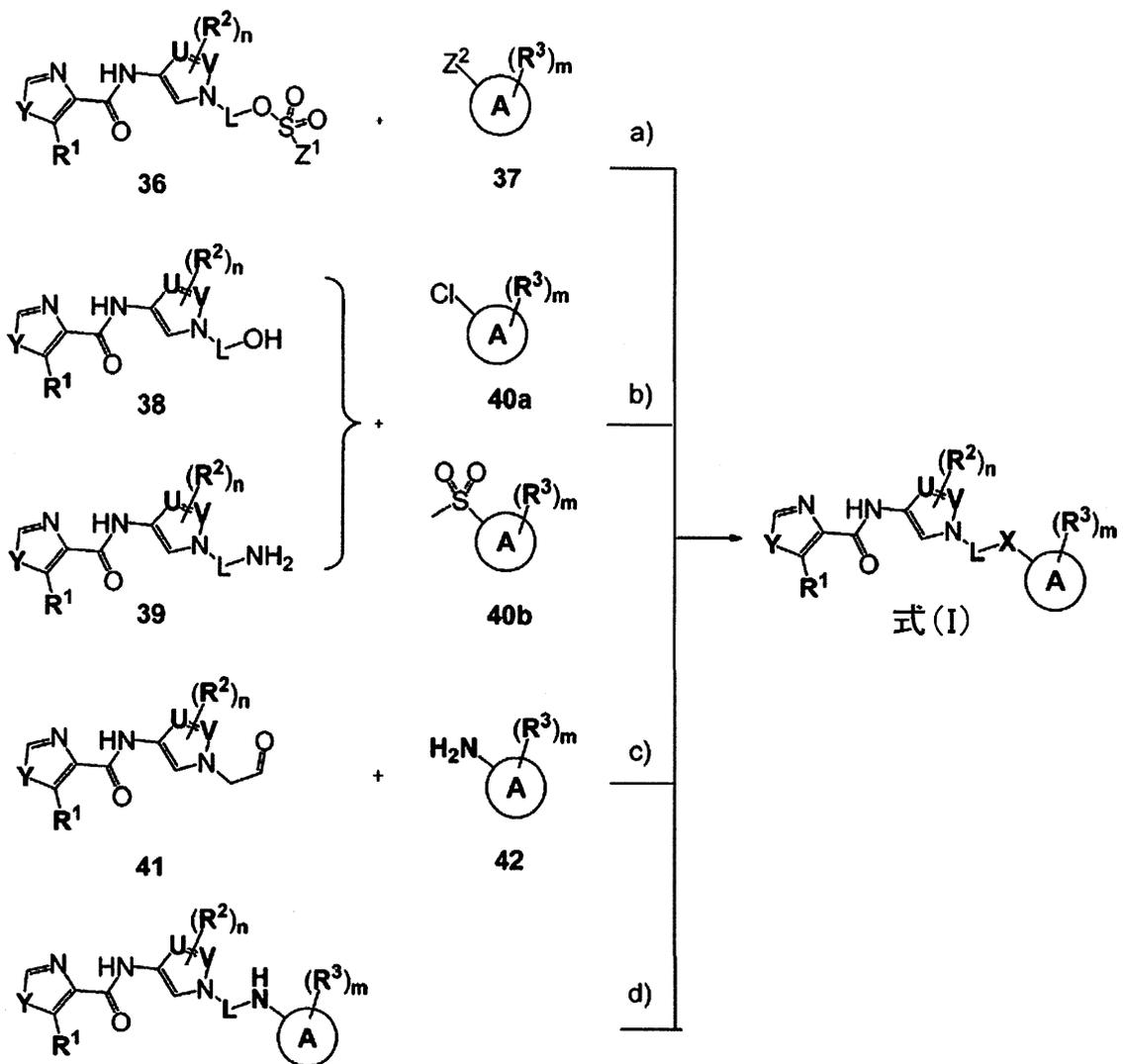
【0109】

10

20

30

【化 1 1】



10

20

30

スキーム9

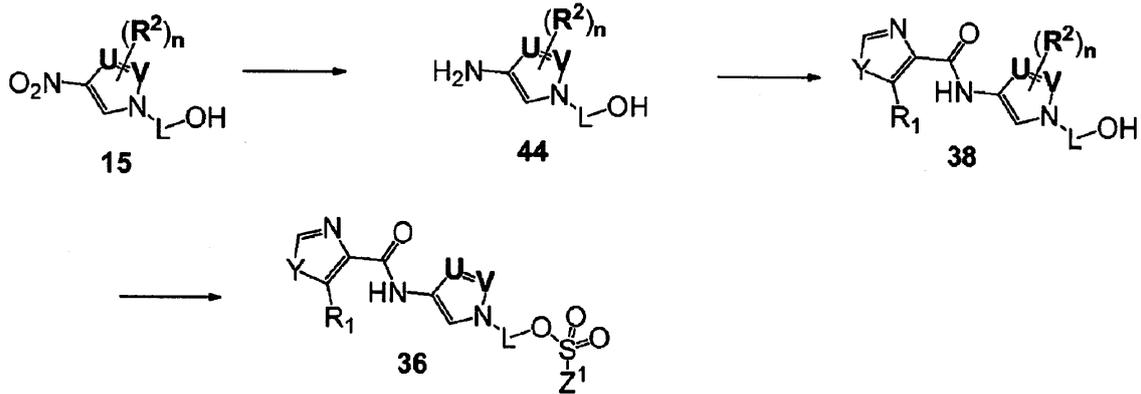
【 0 1 1 0】

構造 36 及び 38 の化合物は、スキーム 10 に記載の通りに合成してもよい。上記の方法を用いて化合物 15 のニトロ基を還元することにより（スキーム 4）、アミン 44 が得られ、この化合物は、標準的アミドカップリング条件を用いて、対応する構造 1 のカルボン酸とカップリングすることができる。構造 38 の化合物は、塩化スルフォニル及び Et₃N、DIPEA 又は DMA P 等の塩基の存在下、DCM 等の適宜な溶媒中、約 0 ~ 80 °C にて、構造 36 の中間体に変換することができる。

【 0 1 1 1】

40

【化12】



スキーム10：構造38及び36の化合物の合成

【0112】

構造37、40a、40b又は42の化合物は、市販されているか又は周知の文献の手順に従って合成される（例えば実験の部を見よ。）。

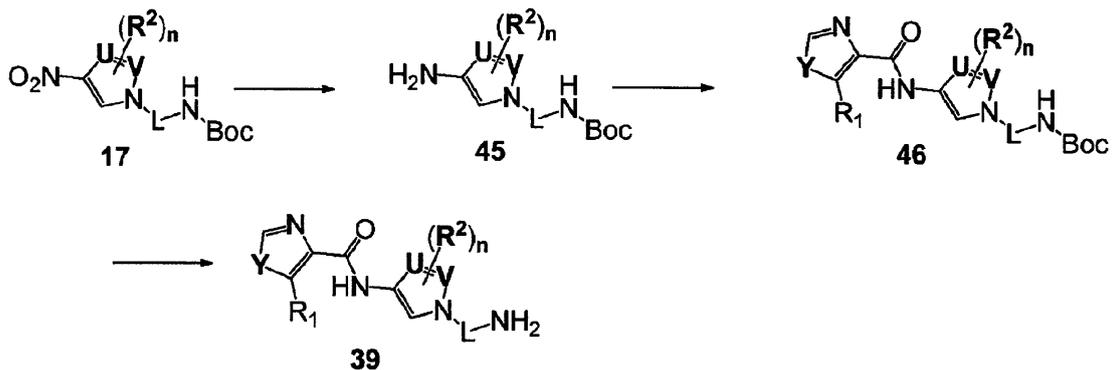
【0113】

構造39の化合物は、スキーム11に従って合成してもよい。上記の方法を用いて構造17の化合物のニトロ基を還元することにより（スキーム4）、構造45のアミンが得られ、この化合物は、標準的アミドカップリング条件を用いて、対応する構造1のカルボン酸とカップリングすることができる。構造46の化合物は、標準的な酸性条件下でBoc-除去を行うことにより、構造39の化合物に変換することができる。

20

【0114】

【化13】



スキーム11：構造39の化合物の合成

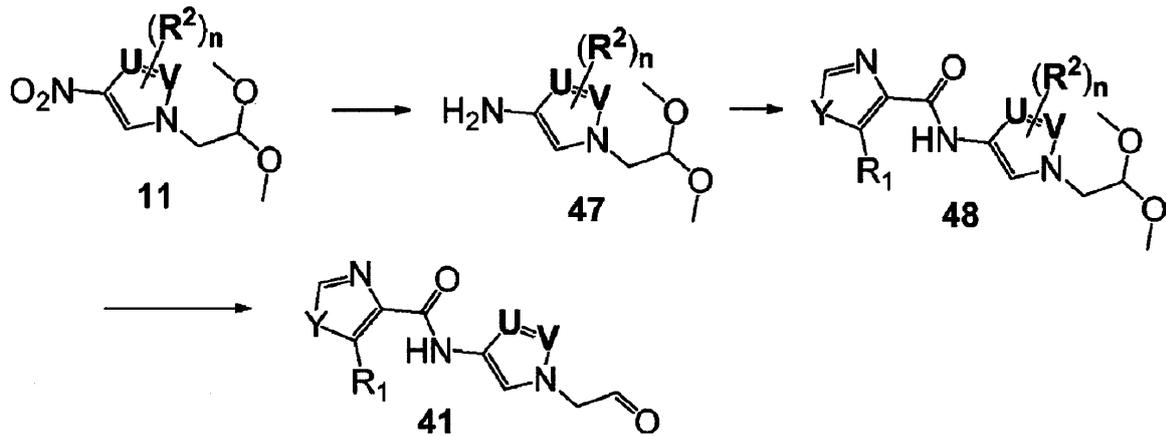
【0115】

構造41の化合物は、上記の方法を用いてニトロ-基を還元して、構造47のアミンを得ることにより、スキーム12に従って製造することができ、構造47のアミンは、標準的アミドカップリング条件を用いて、対応する構造1のカルボン酸とカップリングすることができる。構造48の化合物は、塩酸等の標準的な条件下、THF、ジオキサン等の溶媒中、約80にて、アセタール脱保護を行うことにより構造41の化合物に変換することができる。

40

【0116】

【化14】



10

スキーム 12：構造 41 の化合物の合成

【0117】

実験の部：

(この項において、及び明細書の上記の部分において使用される)略語：

| | | |
|--------------------|--|----|
| A c | アセチル | |
| A c O H | 酢酸 | 20 |
| a q . | 水性 | |
| a t m | 雰囲気 | |
| B S A | ウシ血清アルブミン | |
| c a . | 約 | |
| c a t . | 触媒 | |
| D I P E A | ジイソプロピルエチルアミン | |
| D i B A L | 水素化ジイソブチルアルミニウム | |
| D M A P | 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン | |
| D M F | ジメチルホルムアミド | |
| D M S O | ジメチルスルフォキシド | 30 |
| D P P A | ジフェニルリン酸アジド | |
| E t O A c | 酢酸エチル | |
| E I A | 酵素免疫測定法 | |
| E D C | N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチル - カルボジイミド塩酸塩 | |
| E L S D | 蒸発光散乱検出器 | |
| e q . | 当量 | |
| E S + | 電子スプレー、陽イオン化 | |
| E t | エチル | |
| エーテル | ジエチルエーテル | 40 |
| E t ₃ N | トリエチルアミン | |
| E t O H | エタノール | |
| F C | シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー | |
| h | 時間 | |
| H A T U | 2 - (7 - アザ - 1 H - 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 | |
| H B T U | O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート | |
| h e p t | ヘプタン | |
| h e x | ヘキサン | 50 |

| | | |
|---------------------|--|----|
| HOAt | 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール | |
| HOBT | ヒドロキシベンゾトリアゾール | |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー | |
| inorg. | 無機 | |
| LC-MS | 液体クロマトグラフィー - 質量分析 | |
| m | メタ | |
| m-CPBA | メタ - クロロ過安息香酸 | |
| Me | メチル | |
| MeCN | アセトニトリル | |
| MeI | ヨウ化メチル | 10 |
| MeOH | メタノール | |
| min | 分 | |
| MS | 質量分析 | |
| Ms | メタンスルホニル | |
| NaOMe | ナトリウムメトキシド | |
| NMO | N - メチル - モルホリン - N - オキシド | |
| NMP | N - メチル - 2 - ピロリジノン | |
| NMR | 核磁気共鳴 | |
| OAc | アセテート | |
| org. | 有機 | 20 |
| p | パラ | |
| prep. | 分取用 | |
| p-TsOH | パラ - トルエンスルホン酸 | |
| PL-DETA | ジエチレントリアミン樹脂 | |
| PL-HCO ₃ | 樹脂結合炭酸水素塩 | |
| PPh ₃ | トリフェニルホスフィン | |
| PyBOP | ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスフォニウム - ヘキサフルオロ - ホスフェート | |
| Rf | 保持係数 | |
| rt | 室温 | 30 |
| sat | 飽和 | |
| Si-DCC | シリカ結合カルボジイミド | |
| sol. | 溶液 | |
| STAB | トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム | |
| TBTU | O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート | |
| TFA | トリフルオロ酢酸 | |
| THF | テトラヒドロフラン | |
| TLC | 薄層クロマトグラフィー | |
| TPAP | 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム | 40 |
| t _R | 保持時間 | |
| TsOH | p - トルエンスルホン酸一水和物 | |
| UV | 紫外線 | |
| Vis | 可視 | |

【0118】

I - 化学

以下の実施例は、本発明の生物学的に活性な化合物の製造を説明するが、その範囲を限定するものではまったくない。

【0119】

すべての温度は摂氏温度 () で示す。別段の記載が無い限り、反応は r t で起こる。

反応は市販の等級の無水溶媒を用いてAr又はN₂下で行った。

【0120】

自動マイクロ波合成機：

Personal Chemistry AB (現Biotage AB)のEmrys (登録商標) Optimizer

クロマトグラフィー：

分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)は、0.2mmプレート：Merck、シリカゲル 60 F₂₅₄を用いて行った。分取用薄層クロマトグラフィー(TLC)は、0.2又は0.5mmプレート：Merck、シリカゲル 60 F₂₅₄を用いて行った。検出は、UV、又はKMnO₄(3g)、K₂CO₃(20g)、NaOH5%(3mL)及びH₂O(300mL)の溶液を用い、次いで加熱することにより行った。

10

【0121】

フラッシュカラムクロマトグラフィー(FC)及びろ過は、シリカゲル 60 Merck(0.063-0.200mm)又はMacherey-Nagel シリカゲル(0.063-0.200mm)を用いて行った：溶出は、EtOAc、hept、hex、DCM、MeOH又はこれらの混合物を用いて行った。

【0122】

中間体は下記のように特徴付ける：

酸性条件でのLC-MS

方法A：質量分析検出器(MS：Finnigan シングル四重極)を備えたAgilent 1100シリーズ。カラム：Zorbax SB-AQ(3.5µm、4.6×50mm)。条件：MeCN[溶出液A]；水+0.04%TFA[溶出液B]。勾配：1.5min.に渡って95%Bから5%Bへ(流速：4.5ml/min.)。検出：UV/Vis+MS。t_Rはminで示す。

20

【0123】

方法B：質量分析検出器(MS：Finnigan シングル四重極)を備えたAgilent 1100シリーズ。カラム：Waters XBridge C18(5µm、4.6×50mm)。条件：MeCN[溶出液A]；水+0.04%TFA[溶出液B]。勾配：1.5min.に渡って95%Bから5%Bへ(流速：4.5ml/min.)。検出：UV/Vis+MS。t_Rはminで示す。

30

【0124】

塩基性条件でのLC-MS

方法C：質量分析検出器(MS：Finnigan シングル四重極)を備えたAgilent 1100シリーズ。カラム：Waters XBridge C18(5µm、4.6×50mm)。条件：MeCN[溶出液A]；13mmol/L、NH₃水溶液[溶出液B]。勾配：1.5min.に渡って95%Bから5%Bへ(流速：4.5ml/min.)。検出：UV/Vis+MS。t_Rはminで示す。

【0125】

最終化合物は、下記のように特徴付ける：

方法D：LC-MS-条件：Analytical Pump：Waters Acquity Binary、Solvent Manager、MS：Waters SQ Detector、DAD：Acquity UPLC PDA Detector、ELSD：Acquity UPLC ELSD。カラム：Acquity UPLC Column Manager内で50 に温度制御されたWaters社製Acquity UPLC BEH C18 1.7mm 2.1×50mm。溶出液：A1：H₂O+0.05%FA；B1：MeCN+0.05%FA；A2：H₂O+0.05%TFA；B2：MeCN+0.05%TFA。方法：勾配：1.5minに渡って2%B、98%B。流速：1.2mL/min。検出：UV214nm及びELSD並びにMS、t_Rはminで示す。

40

【0126】

50

分取用HPLC(塩基性) :

WatersのX-Bridge C18 5 μ m、50 \times 19mm ID。溶出液 : A : H₂O + 0.5% NH₄OH ; B : MeCN ; 勾配 : 5minに渡って10%Bから90%Bへ。流速 : 40.0 mL/min。検出 : UV/Vis及び/又はELSD。

【0127】

NMR分光法 :

Brker Avance 400 (400MHz) ; 化学シフトは、使用する溶媒と関連して、ppmで示す ; 多重度 : s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、p = 五重項、hex = 六重項、hept = 七重項、m = 多重項、br = 広域、結合定数はHzで示す。

10

【0128】

以下の実施例は、本発明の生物学的に活性な化合物の製造を説明するが、その範囲を限定するものではまったくない。

【0129】

一般的手順

一般的手順A : アミドカップリング (1) :

ガラスバイアル内にて、DCM中の酸 (1.5 eq.) (0.18M) に、TBTU (2.0 eq.) とDIPEA (3.0 eq.) を添加し、反応混合物をrtにて30min攪拌した後、(固体として又は最小限の量のDCMに溶解して) アミン (1.0 eq.) を添加した。反応混合物をrtにて3 - 24h攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、H₂O (2x) で洗浄した。合わせた水層をDCM又はEtOAcで再抽出し、合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。残渣をFC又はprep.HPLCで精製して、所望の化合物を得た。

20

【0130】

一般的手順B : アミドカップリング (2)

ガラスバイアル内にて、DCM/DMF (1:1) 中の酸 (1.5 eq., 0.15 mol) (0.38M) に、HOAt (0.5 eq., DMF中の1M溶液) とSi-DCC (2.0 eq.) を添加した。5分間振とうした後、DMF/DCM (1:1) 中のアミン (1.0 eq.) (0.25M溶液) を添加し、反応混合物をrtにて18h振とうした。反応混合物に、1mLのDCM/DMF (1:1)、次いでPL-DETAとPL-HCO₃-樹脂を添加し、混合物を3日間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、樹脂 (Si-DCC、PL-DETA及びPL-HCO₃) をろ別し、2mLのDCM/MeOH (1:1) で洗浄し、溶媒を減圧下で除いた。残渣の精製をprep.HPLCにより行い、所望の化合物を得た。

30

【0131】

一般的手順C : アルキル化 (1)

マイクロ波バイアル内にて、アセトニトリル中のアミン (1.0 eq.) (0.3M) に、Cs₂CO₃ (2.0 eq.) とブromo-アナログ (1.1 eq.) を、最小限の量のDMF中の溶液として添加した。反応混合物に110 に40minマイクロ波照射した (冷却機能オン)。反応混合物を1N HCl-水溶液とDCMで希釈した。有機層を分離し、水層をDCM (2x) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (brine) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。残渣をFC又はprep.HPLCで精製して、所望の化合物を得た。

40

【0132】

一般的手順D : アルキル化 (2)

フラスコをアミン (1.0 eq.)、メチル-スルフォニル-アナログ (1.0 eq.)、Cs₂CO₃ (2.0 eq.) 及びDMF (0.8M) で充填した。得られた反応混合物を65 にて18h攪拌した。反応混合物をろ過し、FC又はprep.HPLCで直接精製して、所望の化合物を得た。

【0133】

50

一般的手順 E : 求核置換

求核試薬 (1 . 0 e q .) の DMF 中の溶液 (0 . 2 M) に、NaH (1 . 0 e q .) を添加し、rt にて 30 min 攪拌した。懸濁液に、DMF 中のスルフォニル - 誘導体 (1 . 0 e q .) (2 . 5 M) を添加し、得られた混合物を rt にて 1 - 3 h 攪拌した。H₂O を添加した後、反応混合物を 1 N HCl - 水溶液で酸性化し、DCM 又は EtOAc (3 x) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。残渣を FC 又は prep . HPLC で精製して、所望の化合物を得た。

【 0 1 3 4 】

一般的手順 F : N - アリール化 (1)

10
 フラスコに、アミン (1 . 0 e q .)、o - キシレン (0 . 2 5 M)、適宜な 2 - クロロ - ヘテロアリール - 誘導体 (1 . 0 e q .)、K₂CO₃ (3 . 0 e q .) 及び DIPEA (3 . 0 e q .) を添加した。この懸濁液を封止したフラスコ中で 145 にて 1 - 3 日間攪拌した。反応混合物を EtOAc と水で希釈し、次いで有機層を分離し、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。残渣を FC 又は prep . HPLC で精製して、所望の化合物を得た。

【 0 1 3 5 】

一般的手順 G : N - アリール化 (2)

20
 マイクロ波バイアル内にて、MeCN 中のアミン (1 . 0 e q .) (0 . 1 5 M) に、適宜な 2 - クロロ - ヘテロアリール - 誘導体 (1 . 0 e q .) と DIPEA (2 . 5 e q .) を添加し、得られた混合物を、マイクロ波中で、180 にて 1 h 加熱した。混合物を FC 又は prep . HPLC で精製して、所望の化合物を得た。

【 0 1 3 6 】

一般的手順 H : N - アリール化 (3)

30
 マイクロ波バイアル内にて、MeCN 中のアミン (1 . 0 e q .) (0 . 1 5 M) に、適宜な 2 - クロロ - ヘテロアリール - 誘導体 (1 . 0 e q .) と DIPEA (2 . 5 e q .)、次いで NMP (0 . 0 3 M) を添加した。得られた混合物を、マイクロ波中で、150 - 180 にて 10 min ~ 1 h 加熱した。混合物を FC 又は prep . HPLC で直接精製して、所望の化合物を得た。

【 0 1 3 7 】

一般的手順 I : N - アリール化 (4)

30
 フラスコに、アミン (1 . 0 e q .)、o - キシレン (0 . 2 5 M)、2 - メチル - スルフォニル - ピリミジン誘導体 (1 . 0 e q .)、K₂CO₃ (3 . 0 e q .) 及び DIPEA (3 . 0 e q .) を添加した。この懸濁液を封止したフラスコ内で 145 にて 1 ~ 3 日間攪拌した。反応混合物を EtOAc と水で希釈し、次いで有機層を分離し、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。残渣を FC 又は prep . HPLC で精製して、所望の化合物を得た。

【 0 1 3 8 】

一般的手順 J : O - アリール化

40
 アルコール (1 . 0 e q .) の THF 中の溶液 (0 . 1 6 M) に、NaH (1 . 1 e q .) を添加し、rt にて 30 min 攪拌した。懸濁液に適宜な 2 - クロロ - ヘテロアリール誘導体 (1 . 1 e q .) を添加し、得られた混合物を rt にて一晩攪拌した。混合物を水でクエンチし、溶媒を真空除去した。水層を DCM (2 x) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。残渣を FC 又は prep . HPLC で精製して、所望の化合物を得た。

【 0 1 3 9 】

中間体の合成

5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸

工程 1 : 3 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (1 . 0 g、5 . 2 3 mmol) と K

10

20

30

40

50

CO_3 (1.75 g, 12.55 mmol) の、DMF (10.8 mL) 中の懸濁液に、DMF (6.8 mL) 中のイソシアノ酢酸メチル (551 mg, 5.23 mmol) を添加した。得られた混合物を rt にて 5 min 攪拌し、次いで 0 °C に冷却した。DPPA (1.13 mL, 5.23 mmol) の DMF (6.8 mL) 中の溶液を滴下した。得られた混合物を 0 °C にて 2 h、次いで rt にて一晩攪拌した。次いで、トルエン - EtOAc、1:1 (110 mL) で希釈し、有機層を水 (55 mL) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (45 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、濃縮乾固した。残渣を FC (DCM/MeOH、9:1; Rf = 0.41) で精製して、メチル 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート オレンジ色のオイルとして得た。LC - MS 条件 A: $t_R = 0.93 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 273.04$ 。

10

【0140】

工程 2: メチル 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート (625 mg, 2.3 mmol) の THF (223 mL) 中の溶液に、攪拌下、1 N NaOH - 水溶液 (11 mL) を添加し、得られた混合物を rt にて一晩攪拌した。反応混合物を 1 N HCl - 水溶液に注ぎ、EtOAc (75 mL) で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、濃縮乾固して、表題化合物を白色の固体として得た。LC - MS 条件 A: $t_R = 0.78 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 259.00$ 。

【0141】

5 - (3 - モルフォリノフェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸

工程 1: 3 - モルフォリン - 4 - イル安息香酸 (1.0 g, 4.83 mmol) のトルエン (8.5 mL) 中の懸濁液に、DMF (3 滴) と塩化オキサリル (0.66 mL, 7.24 mmol) を添加した。得られた混合物に、トルエン (1 mL) と Et_3N (1.5 mL) を添加した。反応混合物を 30 min 攪拌し、溶媒を減圧下で除いた。

20

【0142】

工程 2: イソシアノ酢酸メチル (0.53 mL, 4.83 mmol) の THF (4.5 mL) 中の溶液に、DMA P (59.9 mg, 0.483 mmol) と Et_3N (1.48 mL, 10.63 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C に加熱し、上記の得られた残渣を、THF (10 mL) に溶解して添加した。75 °C にて 1.5 h 経過後、反応混合物を rt に到達させ、水を添加した。無機層を tert - ブチルメチルエーテル (3 x) で抽出した。合わせた有機相を H_2O と飽和 NaHCO_3 - 水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc/hept、1:1; Rf = 0.21) で精製して、メチル 5 - (3 - モルフォリノフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート オレンジ色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。LC - MS 条件 A: $t_R = 0.90 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 303.82$ 。

30

【0143】

工程 3: 5 - (3 - モルフォリノフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート (900 mg, 2.98 mmol) の THF (29 mL) 中の溶液に、攪拌下、1 N NaOH - 水溶液 (14 mL) を添加し、得られた混合物を rt にて一晩攪拌した。反応混合物を 1 N HCl - 水溶液中に注ぎ、EtOAc (85 mL) で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、濃縮乾固して、表題化合物を黄色の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。LC - MS 条件 A: $t_R = 0.70 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 274.99$ 。

40

【0144】

5 - (ピリミジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸

工程 1: ピリミジン - 4 - カルボン酸 (261 mg, 2.00 mmol) と DIPEA (0.52 mL, 2.96 mmol) の、DMF (8 mL) 中の溶液に、イソシアノ酢酸メチル (0.28 mL, 2.93 mmol) を rt にて添加した。得られた黄色の溶液を rt にて 5 min 攪拌し、0 °C に冷却した。次いで、DPPA (0.54 mL, 2.43 mmol) を添加し、得られた溶液を 0 °C にて 1 h、そして rt にて 30 min 攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を添加し、混合物を EtOAc (4 x) で抽出した。合わせた

50

オレンジ色の抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、真空濃縮した。FC (hept / EtOAc、9 : 1 から 100 % EtOAc へ) により精製して、メチル 5 - (ピリミジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシレートを得た。LC - MS 条件 A : $t_R = 0.68 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 206.43$ 。

【0145】

工程 2 : メチル 5 - (ピリミジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート (179 mg、0.80 mmol) の THF / H_2O (1 : 1、6 mL) 中の溶液を、0 にて LiOH (60 mg、1.43 mmol) で処理した。反応混合物を 0 にて 15 min 攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、1 N HCl - 水溶液を (pH = 1 に達するまで) 添加した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x)、EtOAc / MeOH、4 : 1、次いで DCM / MeOH、4 : 1 で抽出した。合わせたオレンジ色の抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を固体として得、それをさらに精製することなく使用した。LC - MS 条件 A : $t_R = 0.56 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 192.47$ 。

10

【0146】

1 - [2 - (2 - メチル - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン

工程 1 : 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (3.50 g、25.95 mmol) の DMF (70.0 mL) 中の溶液に、 Cs_2CO_3 (12.08 g、36.33 mmol) と 2 - プロモエタノール (2.5 mL、34.15 mmol) を添加した。150 にて 1 h 攪拌した後、反応混合物を r t に到達させ、EtOAc で希釈した。有機層を分離し、水層を EtOAc (5 x) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、2 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エタノールを得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B : $t_R = 0.25 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 177.17$ 。

20

【0147】

工程 2 : 2 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エタノール (4.00 g、22.70 mmol) の DCM (80 mL) 中の溶液に、0 にて、塩化チオニル (3.5 mL、48.25 mmol) を添加した。反応混合物を r t に温め、この温度で 5 h 攪拌し、次いで反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし (ガスの発生)、DCM (3 x) で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、1 - (2 - クロロエチル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾールを得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B : $t_R = 0.37 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 195.09$ 。

30

【0148】

工程 3 : MeCN (50 mL) 中の 1 - (2 - クロロエチル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (4.42 g、22.71 mmol) に、4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2.57 g、22.71 mmol) と Cs_2CO_3 (8.14 g、24.98 mmol) を添加した。80 にて 18 h 攪拌した後、反応混合物を r t に到達させ、ろ過した。フィルターケーキを DCM で洗浄し、ろ液を真空濃縮し、次いで残渣を DCM に溶解し、 H_2O で洗浄した。合わせた水層を DCM で再抽出し、合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、2 - メチル - 1 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールを得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B : $t_R = 0.42 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 272.07$ 。

40

【0149】

工程 4 : 丸底フラスコに、2 - メチル - 1 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (5.23 g、19.28 mmol)、Pd / C (523 mg) 及び MeOH (100 mL、脱気) を添加した。フラスコを脱気し、 H_2 を再充填し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下、r t にて 5 h 攪拌した。反応混合

50

物をセライト上でろ過し、MeOHで洗浄し、溶媒を減圧下で除いた。所望の化合物を、40にてDCM(60mL)中に溶解し、不溶性の不純物をろ別することにより精製を行った。残った溶液にヘプタン(150mL)を添加することにより、表題化合物がピンク色の固体として沈殿した。LC-MS条件B: $t_R = 0.17 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 242.00$ 。

【0150】

1-(2-フェノキシ-エチル)-H-ピラゾール-4-イルアミン

工程1: アセトニトリル(10mL)中の4-ニトロ-1H-ピラゾール(220mg、1.95mmol)に、 Cs_2CO_3 (697mg、2.14mmol)と(2-プロモエトキシ)ベンゼン(439mg、2.14mmol)を添加した。得られた混合物を40min還流し(80)、次いでrtにて一晚攪拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをDCMで洗浄し、ろ液を真空濃縮して、4-ニトロ-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピラゾールを粗製の固体として得、それをさらに精製することなく使用した。LC-MS条件A: $t_R = 0.85 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ =$ 非イオン化。

10

【0151】

工程2: 4-ニトロ-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピラゾール(444mg、1.9mmol)の、EtOAc(1.8mL、脱気)とEtOH(5.4mL、脱気)中の溶液に、 PtO_2 (39.0mg、0.17mmol)を添加し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下、rtにて18h攪拌した。混合物をEtOHで希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキをEtOHでリンスした。ろ液を濃縮して、所望の化合物を薄紫色のオイルとして得た。LC-MS条件A: $t_R = 0.53 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 234.41$ 。

20

【0152】

1-[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン

工程1: 4-ニトロ-1H-ピラゾール(450mg、3.86mmol)のアセトン(15mL)中の溶液に、3-フルオロフェネチルプロミド(784mg、3.86mmol)、 K_2CO_3 (2.68g、19.301mmol)及びテトラブチルアンモニウムプロミド(120mg、0.38mmol)を添加した。白色の懸濁液をrtにて2h攪拌し、次いで反応混合物を H_2O とEtOAcで希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAc(1x)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC(EtOAc/hept, 3:7)により精製して、1-(3-フルオロフェネチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾールを灰白色の固体として得た。LC-MS条件B: $t_R = 0.75 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ =$ 非イオン化。

30

【0153】

工程2: 丸底フラスコに、1-(3-フルオロフェネチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール(785mg、3.34mmol)、Pd/C(79mg)及びMeOH(10.0mL、脱気)を添加した。フラスコを脱気し、 H_2 を再充填し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下、rtにて18h攪拌した。反応混合物をセライト上でろ過し、MeOHで洗浄し、溶媒を減圧下で除いて、1-[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミンを赤色のオイルとして得、それをさらに精製することなく使用した。LC-MS条件B: $t_R = 0.41 \text{ min}$; $[M+MeCN+H]^+ = 247.32$ 。

40

【0154】

1-フェネチル-1H-ピラゾール-4-イルアミン

工程1: 4-ニトロ-1H-ピラゾール(1.50g、12.87mmol)のMeCN(30mL)中の溶液に、(2-プロモエチル)ベンゼン(1.97mL、14.15mmol)と Cs_2CO_3 (4.61g、14.15mmol)を添加した。得られた混合物を1.5h還流し(80)、次いで反応混合物をrtに到達させた。混合物をDCMで希釈し、ろ過し、フィルターケーキをDCMで洗浄し、ろ液を真空濃縮して、4-ニ

50

トロ - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾールをベージュ色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件A : $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M + H]^+ = 217.97$ 。

【0155】

工程2 : 4 - ニトロ - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール (2.78 g、12.87 mmol) の、EtOAc (6 mL、脱気) と EtOH (18 mL、脱気) 中の溶液に、PtO₂ (235 mg、1.2 mmol) を添加し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、rt にて 18 h 攪拌した。混合物を EtOH で希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキを EtOH でリンスした。ろ液を濃縮して、表題化合物、1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミンを赤色の固体として得た。LC - MS条件A : $t_R = 0.54 \text{ min}$ 、 $[M + MeCN + H]^+ = 229.04$ 。

10

【0156】

1 - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン

工程1 : 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (230 mg、2.03 mmol) の MeCN (9.5 mL) 中の溶液に、MeCN (1.5 mL) に溶解した 1 - (2 - ブロモ - エチル) - 3 - メトキシ - ベンゼン (481 mg、2.24 mmol)、及び Cs₂CO₃ (729 mg、2.24 mmol) を添加した。得られた混合物を 1.5 h 還流し (80)、次いで反応混合物を rt に到達させた。混合物を DCM で希釈し、ろ過し、フィルターケーキを DCM で洗浄し、ろ液を真空濃縮して、1 - (3 - メトキシフェネチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾールをベージュ色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件A : $t_R = 0.86 \text{ min}$ 、 $[M + H]^+ =$ 非イオン化。

20

【0157】

工程2 : 1 - (3 - メトキシフェネチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2.03 mmol) の、EtOAc (2 mL、脱気) と EtOH (6 mL、脱気) 中の溶液に、PtO₂ (45 mg、0.20 mmol) を添加し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、rt にて 3 h 攪拌した。混合物を EtOH で希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキを EtOH でリンスした。ろ液を濃縮して、表題化合物を赤色のオイルとして得た。LC - MS条件A : $t_R = 0.52 \text{ min}$ 、 $[M + H]^+ = 218.42$ 。

30

【0158】

1 - [2 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン

工程1 : 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (220 mg、1.90 mmol) の MeCN (9.5 mL) 中の溶液に、MeCN (1.5 mL) に溶解した 1 - (2 - ブロモエトキシ) - 3 - メトキシベンゼン (495 mg、2.14 mmol)、及び Cs₂CO₃ (697 mg、2.14 mmol) を添加した。得られた混合物を 1.5 h 還流し (80)、次いで反応混合物を rt に到達させた。混合物を DCM で希釈し、ろ過し、フィルターケーキを DCM で洗浄し、ろ液を真空濃縮して、1 - (2 - (3 - メトキシフェノキシ) エチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾールを得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件A : $t_R = 0.85 \text{ min}$ 、 $[M + H]^+ =$ 非イオン化。

40

【0159】

工程2 : 1 - (2 - (3 - メトキシフェノキシ) エチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (533 mg、1.90 mmol) の、EtOAc (2 mL、脱気) と EtOH (6 mL、脱気) 中の溶液に、PtO₂ (42 mg、0.19 mmol) を添加し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、rt にて 3 h 攪拌した。混合物を EtOH で希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキを EtOH でリンスした。ろ液を濃縮して、表題化合物を薄茶色のオイルとして得た。LC - MS条件A : $t_R = 0.53 \text{ min}$ 、 $[M + H]^+ = 234.41$ 。

【0160】

50

1 - [2 - (4 , 6 - ジメトキシ - プリミジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン

工程 1 : 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (6 . 0 9 g , 5 2 . 2 0 m m o l) の M e C N (8 0 m L) 中の溶液に、 Cs_2CO_3 (1 8 . 7 1 g , 5 7 . 4 2 m m o l) と 2 - ブロモエタノール (4 . 5 9 m L , 6 2 . 6 4 m m o l) を添加した。得られた混合物を 3 . 5 h 還流し (8 0)、次いで反応混合物を r t に到達させた。混合物を D C M で希釈し、ろ過し、フィルターケーキを D C M で洗浄し、ろ液を真空濃縮した。残渣を水と E t O A c の間で分画し、有機層を分離し、水層を E t O A c (1 x) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、真空濃縮した。F C (E t O A c / h e p t , 7 : 3 から E t O A c / M e O H , 9 : 1 へ) により精製を行い、2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノールを白色の固体として得た。L C - M S 条件 A : $t_R = 0 . 4 4 m i n$ 、 $[M+H]^+ =$ 非イオン化。

10

【 0 1 6 1 】

工程 2 : 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール (1 . 9 0 g , 1 2 . 0 2 m m o l) の T H F (6 0 m L) 中の氷冷溶液に、NaH (6 7 3 m g , 1 6 . 8 2 m m o l , 6 0 %) を添加し、溶液を 0 にて 5 m i n 攪拌し、次いでアイスバスを除き、反応混合物を r t にて 3 0 m i n 攪拌した後、2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシプリミジン (2 . 3 1 g , 1 3 . 2 2 m m o l) を添加した。R t にて 4 0 m i n 経過した後、反応混合物を水でクエンチし、有機溶媒を真空除去した。水層を D C M (1 x) で抽出し、次いで 1 N H C l - 溶液で pH 2 に酸性化し、D C M (2 x) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。結晶化 (D C M - h e p t - 混合物) による精製の後、4 , 6 - ジメトキシ - 2 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ) プリミジンをベージュ色の固体として得た。L C - M S 条件 A : $t_R = 0 . 8 8 m i n$ 、 $[M+H]^+ = 2 9 5 . 9 8$ 。

20

【 0 1 6 2 】

工程 3 : 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ) プリミジン (2 . 0 5 g , 6 . 9 3 m m o l) の、E t O A c (3 . 0 m L 、脱気) と E t O H (9 m L 、脱気) 中の溶液に、 PtO_2 (1 3 5 m g , 0 . 7 0 m m o l) を添加し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下、r t にて 3 h 攪拌した。混合物を E t O H で希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキを E t O H でリンスした。ろ液を濃縮して、表題化合物を赤色のオイルとして得た。L C - M S 条件 A : $t_R = 0 . 5 8 m i n$ 、 $[M+H]^+ = 2 6 6 . 0 2$ 。

30

【 0 1 6 3 】

1 - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - インドール - 1 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン

工程 1 : 5 , 6 - ジメトキシインドール (2 . 0 0 g , 1 1 . 2 9 m m o l) の酢酸 (1 2 0 m L) 中の溶液に、シアノ化水素化ホウ素ナトリウム (2 . 1 3 g , 3 3 . 8 6 m m o l) を少しずつ添加した (やや発熱的) 。R t にて 1 h 攪拌した後、D C M を添加し、有機層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液と塩水で洗浄した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、5 , 6 - ジメトキシインドリンを茶色の固体として得、工程 4 において使用するまで、それをフリーザー内に保存した。L C - M S 条件 B : $t_R = 0 . 2 8 m i n$ 、 $[M+H]^+ = 1 8 0 . 2 3$ 。

40

【 0 1 6 4 】

工程 2 : 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (1 . 5 0 g , 1 3 . 2 7 m m o l) の M e C N (3 0 m L) 中の溶液に、2 - ブロモ - 1 , 1 - ジメトキシエタン (2 . 3 4 m L , 1 9 . 9 0 m m o l) と Cs_2CO_3 (6 . 4 8 g , 1 9 . 9 0 m m o l) を添加した。得られた混合物を 2 0 h 還流し (8 5)、次いで反応混合物を r t に到達させた。混合物を D C M で希釈し、ろ過し、フィルターケーキを D C M で洗浄し、ろ液を真空濃縮した。残渣を水と D C M の間で分画し、次いで水層を D C M (2 x) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、1 - (2 , 2 - ジメトキシエ

50

チル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾールを黄色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件B : $t_R = 0.50 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 非イオン化。

【0165】

工程3 : 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2.65 g、13.2 mmol) のTHF (34 mL) 中の溶液に、2 N HCl - 水溶液 (60 mL、120 mmol) を滴下した。80 にて2 h 攪拌した後、反応混合物をrtに到達させ、一晚凍結乾燥して、2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアルデヒドを得、それをさらに精製することなく、次の工程において、黄色のオイルとして使用した。LC - MS条件B : $t_R = 0.24 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 非イオン化。

10

【0166】

工程4 : 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアルデヒド (942 mg、6.08 mmol) のDCM (60.0 mL) 中の溶液に、(工程1の) 5, 6 - ジメトキシインドリン (1.09 g、6.08 mmol) とSTAB (1.55 g、7.29 mmol) を添加した。rtにて1 h 攪拌した後、反応混合物を水でクエンチし、DCM (2x) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、FC (EtOAc/hex, 1:4 から1:1へ) により精製を行い、5, 6 - ジメトキシ - 1 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) インドリンを茶色の固体として得た。LC - MS条件B : $t_R = 0.65 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 319.19。

【0167】

工程5 : 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) インドリン (1.53 g、4.81 mmol) のMeOH (50 mL) 中の溶液に、PtO₂ (200 mg、0.88 mmol) を添加し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、rtにて1 h 攪拌した。混合物をEtOHで希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキをMeOHでリンスした。ろ液を減圧下で濃縮し、1 - (2 - (5, 6 - ジメトキシインドリン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンを茶色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件B : $t_R = 0.38 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 289.18。

20

【0168】

工程6 : 1 - (2 - (5, 6 - ジメトキシインドリン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (1.36 g、4.70 mmol) のアセトン (10 mL) 中の溶液を、MnO₂ (817 mg、9.41 mmol) のアセトン (10 mL) 中の懸濁液に滴下した。得られた暗色の反応混合物をrtにて一晚攪拌し、次いでセライト上でろ過し、アセトンで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。FC (DCM/MeOH, 98:2 から95:5へ) により精製を行い、表題化合物を茶色のオイルとして得た。LC - MS条件B : $t_R = 0.41 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 287.18。

30

【0169】

1 - [3 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン

工程1 : 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (4.50 g、39.80 mmol) のMeCN (135 mL) 中の溶液に、3 - ブロモ - 1, 1 - ジメトキシプロパン (7.25 mL、47.76 mmol) とCs₂CO₃ (16.30 g、50.0 mmol) を添加した。得られた混合物を1.5 h 還流し (80)、一晚でrtに到達させた。混合物をDCMで希釈し、ろ過し、フィルターケーキをDCMで洗浄し、ろ液を真空濃縮した。残渣を塩水とEtOAcの間で分画し、次いで有機層を分離し、水層をEtOAc (2x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、1 - (3, 3 - ジメトキシプロピル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾールを黄色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件B : $t_R = 0.54 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 非イオン化。

40

【0170】

50

工程2: 1 - (3, 3 - ジメトキシプロピル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (1.00 g, 4.65 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、2 N HCl - 水溶液 (22 mL, 44 mmol) を滴下した。80 °C にて 10 min 攪拌した後、反応混合物を r.t. に到達させ、次いで飽和 NaHCO₃ - 水溶液を反応混合物に添加し、溶媒を減圧下で除いた。残った水層を EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、3 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパナールを黄色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B: t_R = 0.33 min、[M + H]⁺ = 非イオン化。

【0171】

工程3: 3 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパナール (722 mg, 4.27 mmol) の、MeCN (7.0 mL) と DCM (5.0 mL) 中の溶液に、インドリン (0.48 mL, 4.27 mmol)、次いで STAB (1.36 g, 6.40 mmol) 及び 1 滴の AcOH を添加した。得られた黄色の懸濁液を r.t. にて 1 h 15 min 攪拌し、次いで水と DCM を添加し、有機層を分離した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、1 - (3 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロピル) インドリンを黄色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B: t_R = 0.76 min、[M + H]⁺ = 273.06。

【0172】

工程4: 丸底フラスコに、1 - (3 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロピル) インドリン (2.10 g, 7.70 mmol)、Pd/C (210 mg) 及び MeOH (48 mL, 脱気) を添加した。フラスコを脱気し、H₂ を再充填し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、r.t. にて 18 h 攪拌した。反応混合物をセライト上でろ過し、MeOH で洗浄し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を赤色のオイルとして得た。LC - MS 条件 B: t_R = 0.39 min; [M + H]⁺ = 243.12。

【0173】

1 - (3 - インドール - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン
1 - [3 - (2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - プロピル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン (200 mg, 0.83 mmol) のアセトン (1.0 mL) 中の溶液を、MnO₂ (275 mg, 3.17 mmol) のアセトン (2.0 mL) 中の懸濁液に滴下した。得られた暗色の反応混合物を r.t. にて一晩攪拌し、次いでセライト上でろ過し、アセトンで洗浄し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B: t_R = 0.51 min、[M + H]⁺ = 241.20。

【0174】

N - (2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 4, 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - アミン

工程1: 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2.50 g, 21.45 mmol) の MeCN (30 mL) 中の溶液に、Cs₂CO₃ (8.39 g, 25.74 mmol) と 2 - (boc - アミノ) エチルプロミド (5.45 g, 23.59 mmol) を添加した。得られた混合物を 1.5 h 還流し (80 °C)、次いで反応混合物を r.t. に到達させた。混合物を DCM で希釈し、ろ過し、フィルターケーキを DCM で洗浄し、ろ液を真空濃縮した。残渣を水と EtOAc の間で分画し、有機層を分離し、水層を EtOAc (1×) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮した。FC (EtOAc/hept, 7:3 から EtOAc/MeOH, 9:1 へ) により精製を行い、tert - ブチル (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) カーバメートをわずかに黄色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 A: t_R = 0.72 min、[M + H]⁺ = 257.08。

【0175】

工程2: tert - ブチル (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル

10

20

30

40

50

)カーバメート(5.50 g、21.49 mmol)のDCM(55 mL)中の氷冷溶液に、TFA(20 mL、261.16 mmol)を滴下した。得られた溶液を0 にて3 h攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮して、2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタンアミン-TFA塩を灰白色のペーストとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件A: $t_R = 0.21 \text{ min}$ 、非イオン化。

【0176】

工程3: マイクロ波チューブを2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタンアミン(1.92 g、5.52 mmol)、NMP(15 mL)、2-クロロ-4,6-ジメトキシピリミジン(1.16 g、6.62 mmol)及び K_2CO_3 (4.19 g、30.34 mmol)で充填した。得られた混合物をマイクロ波中で150 に20 min加熱した(非冷却)。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、水層をDCMで抽出し(2x)、合わせたオレンジ色の層を塩水で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC(EtOAc/hept、6:4)により精製を行い、4,6-ジメトキシ-N-(2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピリミジン-2-アミンを得た。LC-MS条件A: $t_R = 0.33 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 非イオン化。

10

【0177】

工程4: EtOAc(8.0 mL、脱気)及びEtOH(32 mL、脱気)中の、4,6-ジメトキシ-N-(2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピリミジン-2-アミン(3.39 g、11.54 mmol)に、 PtO_2 (1.23 g、1.15 mmol)を添加し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下、rtにて3 h攪拌した。混合物をEtOHで希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキをEtOHでリンスした。ろ液を濃縮して、薄ピンク色の固体である表題化合物を得た。LC-MS条件A: $t_R = 0.42 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 265.13$ 。

20

【0178】

[2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-(4,5-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン

工程1: 4,5-ジメトキシピリミジン-2-アミン(350 mg、2.26 mmol)のDCM(3.5 mL)中の溶液に、DIPEA(1.2 mL、7.0 mmol)、次いでクロロアセチルクロリド(0.30 mL、3.72 mmol)を添加した。得られた暗茶色の反応混合物をrtにて1 h攪拌し、次いで水でクエンチし、DCMで希釈した。有機層を分離し、水層をDCM(1x)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、2-クロロ-N-(4,5-ジメトキシピリミジン-2-イル)アセタミドを茶色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件B: $t_R = 0.38 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 232.07$ 。

30

【0179】

工程2: フラスコを4-ニトロ-1H-ピラゾール(A)(317 mg、2.8 mmol)、2-クロロ-N-(4,5-ジメトキシピリミジン-2-イル)アセタミド(2.26 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.0 g、3.09 mmol)及びMeCN(9.0 mL)で充填した。得られた反応混合物を1 h還流攪拌し(80)、次いでrtに到達させた。混合物をDCMで希釈し、ろ過し、フィルターケーキをDCMで洗浄した。フィルターケーキをDCMと水に再溶解し、有機層を分離し、水層をDCM(2x)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、ろ過し、濃縮して、N-(4,5-ジメトキシピリミジン-2-イル)-2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アセタミドを粗製物として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件B: $t_R = 0.46 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 309.10$ 。

40

【0180】

工程3: THF(2.0 mL)中のN-(4,5-ジメトキシピリミジン-2-イル)-2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アセタミド(318 mg、1.03

50

mmol)に、 BH_3 - THF - 錯体溶液 (THF中1M、4.13 mL、4.13 mmol)を添加した。Rtにて1.5 h攪拌した後、反応混合物を1N HCl - 水溶液 (4 mL、4 mmol)、次いで濃縮HCl - 溶液 (32%、0.5 mL)でクエンチした。Rtにて10 min攪拌した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 Na_2CO_3 溶液で洗浄した。水層をEtOAcで再抽出し、合わせた有機層を蒸発させて、DCMに溶解し、塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc/hex、1:1から100% EtOAcへ)により精製を行い、4,5 - ジメトキシ - N - (2 - (4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)ピリミジン - 2 - アミンを黄色の固体として得た。LC - MS条件B: $t_R = 0.43 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 295.14$ 。

10

【0181】

工程4: 5 - ジメトキシ - N - (2 - (4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)ピリミジン - 2 - アミン (100 mg、0.34 mmol)の、EtOAc (0.3 mL、脱気)とEtOH (0.9 mL、脱気)中の溶液に、 PtO_2 (12 mg、0.05 mmol)を添加し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下、rtにて18 h攪拌した。混合物をMeOHで希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキをMeOHでリンスした。ろ液を濃縮して、表題化合物を茶色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件B: $t_R = 0.23 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 265.17$ 。

【0182】

20

N - (2 - (4 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - アミン

工程1: 2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン (300 mg、2.60 mmol)のDCM (4.0 mL)中の溶液に、DIPEA (1.36 mL、7.79 mmol)、次いでクロロアセチルクロリド (0.23 mL、2.86 mmol)を添加した。得られた暗茶色の反応混合物をrtにて2 h攪拌し、次いで水でクエンチし、DCMで希釈した。有機層を分離し、水層をDCM (1x)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、2 - クロロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)アセタミドを茶色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件A: $t_R = 0.60 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 189.31$ 。

30

【0183】

工程2: フラスコを4 - ニトロ - 1H - ピラゾール (230 mg、2.03 mmol)、2 - クロロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)アセタミド (2.24 mmol)、 Cs_2CO_3 (729 g、2.24 mmol)及びMeCN (11.5 mL)で充填した。得られた反応混合物を2 h還流攪拌し (80 °C)、次いでrtに到達させた。混合物をDCMで希釈し、ろ過し、フィルターケーキをDCMで洗浄した。フィルターケーキをDCMと水に再溶解し、有機層を分離し、水層をDCM (2x)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、濃縮して、N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセタミドを粗製物として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件A: $t_R = 0.67 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 266.32$ 。

40

【0184】

工程3: THF (2.0 mL)中のN - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセタミド (493 mg)に、 BH_3 - THF - 錯体溶液 (THF中1M、7.3 mL、7.3 mmol)を滴下した。Rtにて3 h攪拌した後、反応混合物を1N HCl - 水溶液 (3 mL、3 mmol)でクエンチした。混合物をrtにて15 min攪拌し、60 °Cに1.5 h加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 Na_2CO_3 - 水溶液で洗浄した。水層をEtOAcで再抽出し、合わせた有機層を蒸発させて、DCMに溶解し、塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgS

50

O₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、5 - フルオロ - N - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミンを黄色の固体として得た。LC - MS 条件 A : t_R = 0 . 53 min、[M + H]⁺ = 252 . 36。

【 0185 】

工程 4 : 5 - フルオロ - N - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミン (100 mg、0 . 34 mmol) の、EtOAc (0 . 4 mL、脱気) と EtOH (1 . 2 mL、脱気) 中の溶液に、PtO₂ (12 mg、0 . 05 mmol) を添加し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、rt にて 6 h 攪拌した。混合物を EtOH で希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキを EtOH でリンスした。ろ液を濃縮して、表題化合物を赤色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 A : t_R = 0 . 18 min、[M + H]⁺ = 222 . 34

10

【 0186 】

N - (2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン

表題化合物を、市販の 2 - アミノ - 5 - メチルピリジンを出発物質として、N - (2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - アミンについての上記の手順に従って合成した。LC - MS 条件 A : t_R = 0 . 25 min、[M + H]⁺ = 218 . 39。

【 0187 】

N - (2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 4 - フルオロピリジン - 2 - アミン

表題化合物を、市販の 2 - アミノ - 4 - フルオロピリジンを出発物質として、N - (2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - アミンについての上記の手順に従って合成した。LC - MS 条件 A : t_R = 0 . 18 min、[M + H]⁺ = 222 . 12。

20

【 0188 】

N - (2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 4 - メトキシピリジン - 2 - アミン

表題化合物を、市販の 2 - アミノ - 4 - メトキシピリジンを出発物質として、N - (2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - アミンについての上記の手順に従って合成した。LC - MS 条件 A : t_R = 0 . 25 min、[M + H]⁺ = 234 . 09。

30

【 0189 】

1 - (2 - (インドリン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン

工程 1 : 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアルデヒド (1 . 02 g、4 . 97 mmol) の MeCN (18 . 0 mL) 中の溶液に、MeCN (6 mL) に溶解したインドリン (0 . 56 mL、4 . 95 mmol) を添加した。得られたオレンジ色の溶液を rt にて 5 min 攪拌し、次いで STAB (2 . 10 g、9 . 90 mmol) を少しずつ添加した。Rt にて 1 h 攪拌した後、反応混合物を水でクエンチし、DCM (2 x) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、FC (EtOAc / トルエン、2 : 8) により精製を行って、1 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) インドリンを茶色の固体として得た。LC - MS 条件 A : t_R = 0 . 85 min、[M + H]⁺ = 259 . 14。

40

【 0190 】

工程 2 : 1 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) インドリン (183 mg、0 . 71 mmol) の、EtOAc (0 . 7 mL、脱気) と EtOH (2 mL、脱気) 中の溶液に、PtO₂ (14 mg、0 . 07 mmol) を添加し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、rt にて 18 h 攪拌した。混合物を EtOH で希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキを EtOH でリンスした。ろ液を濃縮して、表題化合物をオ

50

イルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件A：
 $t_R = 0.51 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 229.26$ 。

【0191】

1-[3-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-プロピル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン

工程1：5-メトキシインドール(500mg、3.39mmol)の酢酸(34mL)中の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(641mg、10.20mmol)を少しずつ添加した。rtにて30min攪拌した後、混合物を水(2.0mL)でクエンチし、濃縮した。黄色の残渣をDCMに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液と塩水で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、5-メトキシインドリンを得、それをフリーザー内に保存した。LC-MS条件B： $t_R = 0.24 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 150.09$ 。

10

【0192】

工程2：3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパナール(200mg、1.18mmol)のMeOH(12.0mL)中の溶液に、5-メトキシインドリン(176mg、1.18mmol)を添加した。この反応混合物をrtにて1h攪拌し、次いでNaBH₄(121mg、3.20mmol)を添加し、rtにてさらに30min攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc(2x)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、5-メトキシ-1-(3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)インドリンを得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件B： $t_R = 0.56 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 303.15$ 。

20

【0193】

工程3：5-メトキシ-1-(3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)インドリン(1.18mmol)のMeOH(6.0mL、脱気)中の溶液に、PtO₂(12mg、0.05mmol)を添加し、反応混合物を、H₂雰囲気下、rtにて18h攪拌した。混合物をMeOHで希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキをMeOHでリンスした。ろ液を濃縮して、表題化合物を茶色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件B： $t_R = 0.32 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 273.1$ 。

30

【0194】

1-[3-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-プロピル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン

表題化合物を、6-メトキシインドールを出発物質として、1-[3-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-プロピル]-1H-ピラゾール-4-イルアミンについての上記の手順に従って合成した。LC-MS条件B： $t_R = 0.46 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 273.23$ 。

【0195】

3-(2-プロモエチル)-5-メトキシ-1H-インドール

工程1：5-メトキシインドール(10.00g、67.95mmol)のジエチルエーテル(200mL)中の溶液に、塩化オキサリル(7.79mL、88.33mmol)を0にて添加した。rtにて3h攪拌した後、固体をろ別し、冷ジエチルエーテルで洗浄して、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリドをオレンジ色の固体として得、それを次の工程でそのまま使用した。LC-MS条件B： $t_R = 0.46 \text{ min}$ 、非イオン化。

40

【0196】

工程2：2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(14.78g、62.20mmol)のエタノール(144mL)中の溶液に、Et₃N(10.40mL、74.63mmol)を0にて添加し、得られた黄色の懸濁液をrtにて1h攪拌した。沈殿をろ別し、冷エタノールとジエチルエーテルで洗浄し

50

て、エチル 2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソアセテートをオレンジ色のオイルとして得た。LC - MS 条件 B : $t_R = 0.63 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 248.13$ 。

【0197】

工程 3 : エチル 2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソアセテート (14.64 g、59.21 mmol) の THF (200 mL) 中の溶液に、THF 中の LiAlH_4 (2.4 M、90 mL) を 0 にて添加した。反応混合物を r t に到達させ、次いで 20 min 還流した (65)。反応混合物を EtOAc (10.0 mL)、次いで H_2O (10.0 mL) でクエンチし、次に固体をろ別し、MeOH で洗浄した。ろ液を濃縮し、EtOAc に再溶解した。有機層を 0.1 M HCl - 水溶液 (2 ×) と塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、溶媒を減圧下で除いて、2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールを得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B : $t_R = 0.49 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 192.22$ 。

10

【0198】

工程 4 : 2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノール (4.0 g、20.92 mmol) の DCM (30 mL) 中の溶液に、 CBr_4 (7.98 g、24.06 mmol) を添加し、次いで反応混合物を 0 に冷却し、 PPh_3 (6.3 g、24.0 mmol) を添加した。R t にて 2 h 攪拌した後、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc / hex、3 : 1、 $R_f = 0.31$) により精製を行い、表題化合物を茶色のオイルとして得、それは、フリーザー内に保存中に固体に変化した。LC - MS 条件 B : $t_R = 0.78 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 254.06$ 。

20

【0199】

1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン

工程 1 : マイクロ波バイアルを 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (1.0 g、8.84 mmol)、3 - (2 - プロモエチル) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール (2.25 g、8.84 mmol)、 Cs_2CO_3 (5.76 g、17.69 mmol)、MeCN (75.0 mL) 及び DMF (5.0 mL) で充填した。チューブを封止し、反応混合物を冷却しながら、100 に 10 min マイクロ波照射した。反応混合物を水と DCM で希釈し、次いで有機層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc / hex、1 : 4) により精製を行い、5 - メトキシ - 3 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドールを黄色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B : $t_R = 0.70 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 287.13$ 。

30

【0200】

工程 2 : 丸底フラスコに、5 - メトキシ - 3 - (2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール (2.11 g、7.37 mmol)、Pd / C (200 mg) 及び EtOH (35 mL、脱気) を添加した。フラスコを脱気し、 H_2 を再充填し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下、r t にて 18 h 攪拌した。反応混合物をセライト上でろ過し、EtOH で洗浄し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を赤色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B : $t_R = 0.42 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 257.16$ 。

40

【0201】

1 - (2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - アミン

工程 1 : 4 - ニトロイミダゾール (120 mg、1.06 mmol) の MeCN (3 mL) 中の溶液に、 Cs_2CO_3 (380 mg、1.167 mmol) と 3 - (2 - プロモエチル) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール (270 mg、1.06 mmol) を添加した。80 にて 18 h 攪拌した後、混合物をろ過し、フィルターケーキを DCM でリンス

50

し、溶媒を減圧下で除いた。残渣をEtOAcに溶解し、有機層を塩水(1×)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除いた。FC(EtOAc/hept、7:3)による精製の後、5-メトキシ-3-(2-(4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1H-インドールと5-メトキシ-3-(2-(5-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1H-インドールの混合物を黄色の固体として得た。混合物を次の工程でそのまま使用した。LC-MS条件A t_R = 0.73 min、[M+H]⁺ = 287.19。

【0202】

工程2: 5-メトキシ-3-(2-(4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1H-インドールのEtOH/H₂O(1.8 mL/0.9 mL)中の溶液に、NH₄Cl(158 mg、2.95 mmol)とFe(99 mg、1.77 mmol)を添加した。得られた黒色の混合物を85℃に30 min加熱し、次いで熱いうちにろ過し、フィルターケーキをEtOHでリンスした。ろ液を真空濃縮し、残渣をDCMと1N NaOH-水溶液の間で分画した。有機層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせたオレンジ色の抽出物塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を、1-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-アミンとの混合物の状態、暗茶色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件A: t_R = 0.52 min、[M+H]⁺ = 257.22。

【0203】

N-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド

工程1: 丸底フラスコに、4-ニトロ-1H-ピラゾール(2.0 g、17.68 mmol)、Pd/C(200 mg、1.89 mmol)及びEtOH(15.0 mL、脱気)を添加した。フラスコを脱気し、H₂を再充填し、反応混合物を、H₂雰囲気下、rtにて18 h攪拌した。反応混合物をセライト上でろ過し、MeOHで洗浄し、溶媒を減圧下で除いて、1H-ピラゾール-4-アミンを赤色のオイルとして得、それをさらに精製することなく使用した。¹H-NMR(400 MHz、DMSO) 3.72 (br s、2H)、6.99 (s、2H)、11.9 (br s、1H)。

【0204】

工程2: 5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボン酸(11.18 g)のDCM(65 mL)中の溶液に、HOBT(11.15 g、0.083 mol)とEDC(15.8 g、0.083 mol)を0℃にて添加した。この懸濁液をこの温度にて10 min攪拌し、次いで1H-ピラゾール-4-アミン(5.48 g)とDIPEA(17.65 mL)の、DCM(50 mL)中の懸濁液に添加した。得られた混合物をrtに温め、rtにて18 h攪拌した。水を添加することにより、所望の化合物の沈殿が得られた。固形物をろ過し、そして乾燥して、表題化合物を得た。LC-MS条件B: t_R = 0.63 min、[M+H]⁺ = 269.13。

【0205】

3-(2-ブromoエチル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール
 フラスコをNaH(145 mg、3.62 mmol)、MeI(0.45 mL、7.24 mmol)及びTHF(1.7 mL)で充填した。得られた灰色の懸濁液をrtにて5 min攪拌し、次いで3-(2-ブromo-エチル)-5-メトキシ-1H-インドール(230 mg、0.90 mmol)のTHF(4.1 mL)中の溶液を滴下した。Rtにて18 h攪拌した後、反応混合物を濃縮し、FC(hex/EtOAc、2:1、Rf = 0.5)による精製により、表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS条件08 Z酸性 t_R = 0.93 min、[M+H]⁺ = 非イオン化。

【0206】

3-(2-ブromoエチル)-5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン
 工程1: 2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタ

10

20

30

40

50

ノールを、5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンを出発物質として、文献的手順 (Organic Letters, 2009, p. 5142 - 5145) に従って合成した。

【0207】

工程2: 2 - (5 - メトキシ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 3 - イル)エタノール (353 mg, 1.84 mmol) のDCM (5.0 mL) 中の溶液に、 CBr_4 (700 mg, 2.11 mmol) を添加し、次いで反応混合物を0 に冷却し、 PPh_3 (554 mg, 2.11 mmol) を添加した。Rtにて2 h 攪拌した後、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc/hex, 1:9から3:7へ) により精製を行い、表題化合物を茶色のオイルとして得、それをフリーザー内に保存した。LC - MS条件B: $t_R = 0.45 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 255.03$ 。

10

【0208】

3 - (2 - ブロモ - エチル) - 1 - メチル - 1H - インドール

フラスコをNaH (900 mg, 37.52 mmol)、MeI (3.14 mL, 50.00 mmol) 及びTHF (7.5 mL) で充填した。得られた灰色の懸濁液をrtにて5 min 攪拌し、次いで3 - (2 - ブロモエチル) - インドール (1.12 g, 5.00 mmol) のTHF (25 mL) 中の溶液を滴下した。Rtにて18 h 攪拌した後、反応混合物を濃縮し、DCMに再溶解し、 H_2O (3x) で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を黄色のオイルとして得、それを次の工程でそのまま使用した。LC - MS条件A: $t_R = 0.95 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ =$ 非イオン化。

20

【0209】

3 - (2 - ブロモ - エチル) - 6 - メトキシ - 1H - インドール

6 - メトキシインドールを出発物質として、表題化合物を、3 - (2 - ブロモエチル) - 5 - メトキシ - 1H - インドールについての上記の手順に従って合成し、茶色のオイルを得、それをフリーザー内に保存した。LC - MS条件B: $t_R = 0.81 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 254.13$ 。

【0210】

3 - (2 - ブロモエチル) - 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - インドール

フラスコをNaH (110 mg, 4.60 mmol)、MeI (0.39 mL, 6.13 mmol) 及びTHF (1.5 mL) で充填した。得られた灰色の懸濁液をrtにて5 min 攪拌し、次いで3 - (2 - ブロモ - エチル) - 6 - メトキシ - 1H - インドール (156 mg, 0.61 mmol) のTHF (2.5 mL) 中の溶液を滴下した。Rtにて18 h 攪拌した後、反応混合物を濃縮し、DCMに再溶解し、 H_2O (3x) で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を黄色のオイルとして得、それを次の工程でそのまま使用した。LC - MS条件B: $t_R = 0.94 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ =$ 非イオン化。

30

【0211】

3 - (2 - ブロモ - エチル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール

5 - フルオロインドールを出発物質として、表題化合物を、3 - (2 - ブロモエチル) - 5 - メトキシ - 1H - インドールについての上記の手順に従って合成し、茶色のオイルを得、それをフリーザー内に保存した。LC - MS条件B: $t_R = 0.82 \text{ min}$ 、 $[\text{M} (^{81}\text{Br}) + \text{MeCN} + \text{H}]^+ = 244.07$ 。

40

【0212】

1 - (2 - ブロモエチル) - 6 - メトキシ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

工程1: 丸底フラスコを2 - ブロモ - 4 - メトキシ - 1 - ニトロベンゼン (2.0 g, 8.6 mmol) とエタノールアミン (8.1 mL, 135 mmol) で充填した。得られた反応混合物を50 にて4 h、そしてrtにて48 h 攪拌し、次いで水 (32.0 mL) を添加し、得られた沈殿をろ別し、水でリンスし、2 - ((5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル)アミノ)エタノールを黄色の固体として得た。LC - MS条件B: $t_R = 0.56 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 213.13$ 。

50

【0213】

工程2：丸底フラスコに、2 - ((5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) エタノール (1 . 4 3 g , 6 . 7 4 m m o l) 、 Pd / C (1 5 0 m g) 及び EtOH (3 0 m L 、 脱気) を添加した。フラスコを脱気し、H₂を再充填し、反応混合物を、H₂雰囲気下、rtにて18h攪拌した。反応混合物をセライト上でろ過し、MeOHで洗浄し、溶媒を減圧下で除いて、2 - ((2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) エタノールを赤色の固体として得、それをさらに精製することなくそのまま使用した。LC - MS条件B : t_R = 0 . 3 0 m i n 、 [M + H] ⁺ = 1 8 3 . 2 5 。

【0214】

工程3：2 - ((2 - アミノ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) エタノール (9 1 4 m g 、 5 . 0 1 m m o l) の THF (3 0 m L) 中の溶液に、ギ酸 (0 . 1 9 m L 、 5 . 0 1 m m o l) を添加した。80 にて30min攪拌した後、反応液をrtに到達させ、conc . aq . NaHCO₃ - 溶液で塩基性化した。水層をDCM (5 x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄) 、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、2 - (6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) エタノールを茶色のオイルとして得、それを次の工程でそのまま使用した。LC - MS条件B : t_R = 0 . 3 0 m i n 、 [M + H] ⁺ = 1 9 3 . 1 3 。

【0215】

工程4：2 - (6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) エタノール (2 0 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l) の DCM (6 . 0 m L) 中の溶液に、CBr₄ (3 9 7 m g 、 1 . 2 0 m m o l) を添加し、次いで反応混合物を0 に冷却し、PPh₃ (3 1 4 m g 、 1 . 2 0 m m o l) を添加した。Rtにて2h攪拌した後、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を茶色のオイルとして得、それを次の工程でそのまま使用した。LC - MS条件B : t_R = 0 . 4 2 m i n 、 [M (⁷⁹Br) + H] ⁺ = 2 5 5 . 0 8 。

【0216】

3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) プロピル メタンスルホネート
 工程1：丸底フラスコに、THF (9 0 m L) 中の4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル - カルバルデヒド、74% (1 . 5 0 g 、 8 . 9 2 m m o l) とメチル (トリフェニルホスホラニリデン) - アセテート (3 . 0 4 g 、 8 . 9 2 m m o l) を添加した。Rtにて18h攪拌した後、溶媒を蒸発させて、残渣をFC (EtOAc / hept , 1 : 1 , R_f = 0 . 7 7) で精製して、メチル 3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) アクリレートとメチル 3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル) アクリレートの混合物を黄色のオイルとして得たが、これは、SMがわずかに74%の純度であることによる。LC - MS条件B : t_R = 0 . 7 5 m i n 、 [M + H] ⁺ = 2 2 5 . 0 5 及び t_R = 0 . 8 3 m i n 、 [M + H] ⁺ = 2 3 9 . 0 7 。

【0217】

工程2：丸底フラスコに、メチル 3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) とメチル 3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル) アクリレート (1 . 8 0 g 、 8 . 0 3 m m o l) 、 Pd / C (1 0 w t . % , 1 8 0 m g) 及び MeOH (6 0 m L 、 脱気) の混合物を添加した。フラスコを脱気し、H₂を再充填し、反応混合物を、H₂雰囲気下、rtにて2h攪拌した。反応混合物をセライト上でろ過し、MeOHで洗浄し、溶媒を減圧下で除いて、メチル 3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) プロパノエートとメチル 3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル) プロパノエートの混合物を黄色のオイルとして得、それを次の工程でそのまま使用した。LC - MS条件B : t_R = 0 . 6 1 m i n 、 [M + H] ⁺ = 2 2 7 . 0 4 及び t_R = 0 . 7 0 m i n 、 [M + H] ⁺ = 2 4 1 . 1 1 。

【0218】

工程3：メチル 3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) プロパノエートとメチル 3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル) プロパノエート (1 . 7 1 g 、 7 . 5 6 m m o l) の混合物の、THF (2 5 m L) 中の溶液に、DiBAL

10

20

30

40

50

- H (T H F 中 1 M、 23.0 mL、 23.0 mmol) を 0 にて添加した。 0 にて 40 min 攪拌した後、反応混合物を r t に到達させ、次いで D C M で希釈し、 2 N H C l - 水溶液 (50 mL) で p H 1 に酸性化した。有機層を分離し、水層を D C M (2 x) で抽出し、次いで水層を N a H C O₃ - 水溶液で塩基性化し、 D C M (2 x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (M g S O₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。 p r e p . H P L C (塩基性) による精製の後、 3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オールと 3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オールを黄色のオイルとして得た。 3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール : L C - M S 条件 B : t_R = 0.43 min、 [M + H]⁺ = 199.10。 3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール : L C - M S 条件 B : t_R = 0.50 min、 [M + H]⁺ = 213.13。

10

【 0 2 1 9 】

工程 4 : 3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール (100 mg、 0.50 mmol) の D C M (2.0 mL) 中の溶液に、 E t₃ N (0.21 mL、 1.51 mmol) を添加した。 R t にて 5 min 攪拌した後、反応混合物を 0 に冷却し、メタンスルホニルクロリド (0.05 mL、 0.61 mmol) を添加した。反応混合物を 0 にて 10 min、そして r t にて 20 min 攪拌し、次いで氷水の上に注いだ。水層を D C M で抽出し、有機層を 1 N H C l - 水溶液、次いで飽和 N a H C O₃ 溶液で洗浄し、次いで乾燥し (M g S O₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を黄色のオイルとして得、それを速やかに次の工程で使用した。 L C - M S 条件 B : t_R = 0.60 min、 [M + H]⁺ = 277.09。

20

【 0 2 2 0 】

3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル) プロピル メタンスルホネート
表題化合物を、 3 - (4 - エトキシ - 6 - メトキシピリミジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オールを出発物質として、 3 - (4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) プロピル メタンスルホネートについて記載した手順 (工程 4) に従って合成した。 L C - M S 条件 B : t_R = 0.68 min、 [M + H]⁺ = 291.08。

30

【 0 2 2 1 】

N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
工程 1 : 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール (9.12 g、 58.07 mmol) の、 E t O A c (20 mL、 脱気) と E t O H (60 mL、 脱気) 中の溶液に、 P t O₂ (1.13 g、 5.81 mmol) を添加し、反応混合物を、 H₂ 雰囲気下、 r t にて 18 h 攪拌した。混合物を E t O H で希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキを E t O H でリンスした。ろ液を濃縮して、 2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノールを赤色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。 L C - M S 条件 A : t_R = 0.14 min、 [M + H]⁺ = 128.24。

40

【 0 2 2 2 】

工程 2 : 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (5.50 g、 27.07 mmol) の D C M (80 mL) 中の溶液に、 T B T U (13.04 g、 40.60 mmol) と D I P E A (13.90 mL、 81.20 mmol) を添加した。 R t にて 40 min 攪拌した後、 D C M (10 mL) に溶解した 2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール (3.47 g、 27.07 mmol)、及び D M F (4 mL) を反応混合物に添加し、 r t にて 1 h 攪拌し、次いで反応混合物を D C M と水で希釈し、有機層を分離し、水層を D C M (1 x) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (M g S O₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。 F C (D C M / M e O H、 95 : 5 から D C M / M e O H、 9 : 1 へ) による精製により、表題化合物を白色の固体として得

50

た。LC-MS条件A: $t_R = 0.71 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 313.44$ 。

【0223】

2-(4-(5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルメタンスルホネート

N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド(178 mg、0.57 mmol)のDCM(8 mL)中の氷冷溶液に、 Et_3N (0.24 mL、1.71 mmol)を添加した。0にて5 min攪拌した後、メタンスルフォニルクロリド(0.11 mL、1.43 mmol)を滴下し、得られた懸濁液を0にて1 h 15分攪拌し、次いで水でクエンチし、DCM(2x)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、真空濃縮して、表題化合物をオイルとして得た。LC-MS条件A: $t_R = 0.90 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 391.03$ 。

10

【0224】

2-(4-(5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート

N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド(2.57 g、8.23 mmol)のDCM(70 mL)中の氷冷溶液に、 Et_3N (3.44 mL、24.69 mmol)を添加した。0にて20 min攪拌した後、p-トルエンスルフォニルクロリド(1.73 g、9.05 mmol)を滴下し、得られた懸濁液を0にて3 h攪拌し、次いで水でクエンチし、DCM(2x)で抽出した。合わせた有機層を1N HCl-水溶液と塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物をオイルとして得た。LC-MS条件A: $t_R = 0.93 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 467.46$ 。

20

【0225】

N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド

工程1: 3,5-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(500 mg、3.52 mmol)のMeCN(5 mL)中の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.26 g、3.87 mmol)と2-ブロモエタノール(0.3 mL、4.21 mmol)を添加した。得られた混合物を3 h還流し(90)、次いで反応混合物をrtに到達させた。混合物をDCMで希釈し、ろ過し、フィルターケーキをDCMでリンスし、ろ液を真空濃縮した。残渣を水とEtOAcの間で分画し、有機層を分離し、水層をEtOAc(1x)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、真空濃縮して、2-(3,5-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを白色の固体として得た。LC-MS条件A: $t_R = 0.53 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 186.39$ 。

30

【0226】

工程2: 2-(3,5-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(624 mg、3.37 mmol)の、EtOAc(1.2 mL、脱気)とEtOH(3.6 mL、脱気)中の溶液に、 PtO_2 (66 mg、0.34 mmol)を添加し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下、rtにて30 h攪拌した。混合物をEtOHで希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキをEtOHでリンスした。ろ液を濃縮して、2-(4-アミノ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを薄茶色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件A: $t_R = 0.16 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 156.29$ 。

40

【0227】

工程3: 5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボン酸(550 mg、2.71 mmol)のDCM(15 mL)中の溶液に、TBTU(1.303 g、4.06 mmol)とDIPEA(1.39 mL、8.12 mmol)を添加した。rtにて40 min攪拌した後、DCM(5 mL)に溶解した2-(4-アミノ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(420 mg、2.71 mmol)を溶液に添加し、得

50

られた混合物を *rt* にて 1 h 攪拌した。反応混合物を DCM と水で希釈し、オレンジ色の層を分離し、水層を DCM (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC (DCM/MeOH、92:8) による精製により、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS 条件 A: $t_R = 0.70 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 341.46$ 。

【0228】

2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル 4 - メチル - ベンゼンスルホネート

表題化合物を、N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドを出発物質として、2 - (4 - (5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートについての上記の手順に従って合成した。LC-MS 条件 A: $t_R = 0.93 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 467.46$ 。

10

【0229】

N - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 1: フラスコを、4 - ニトロ - 1H - ピラゾール (3.5 g、30.02 mmol)、2 - (boc - アミノ) エチルプロミド (6.9 g、30.02 mmol)、Cs₂CO₃ (1.07 g、33.02 mmol) 及び MeCN (60 mL) で充填した。得られた反応混合物を 1.5 h 還流攪拌し (80 °C)、次いで *rt* に到達させた。混合物を DCM で希釈し、ろ過し、フィルターケーキを DCM で洗浄した。ろ液を濃縮して、tert - ブチル (2 - (4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) カーバメートを明オレンジ色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS 条件 B: $t_R = 0.63 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 257.35$ 。

20

【0230】

工程 2: 丸底フラスコに、tert - ブチル (2 - (4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) カーバメート (7.88 g、30.75 mmol)、Pd/C (10%、788 mg) 及び MeOH (130 mL、脱気) を添加した。フラスコを脱気し、H₂ を再充填し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、*rt* にて 18 h 攪拌した。反応混合物をセライト上でろ過し、MeOH で洗浄し、溶媒を減圧下で除いて、tert - ブチル (2 - (4 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) カーバメートを紫色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS 条件 B: $t_R = 0.35 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 227.49$ 。

30

【0231】

工程 3: 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (1.60 g、7.87 mmol) の DCM (15 mL) 中の溶液に、tert - ブチル (2 - (4 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) カーバメート (1.80 g、7.96 mmol)、DIPEA (6.8 mL、39.86 mmol) 及び HATU (7.485 g、19.69 mmol) を添加した。反応混合物を *rt* にて 18 h 攪拌した後、反応混合物を DCM と H₂O で希釈した。有機層を分離し、水層を DCM (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc/hex、3:7 から 1:1) による精製により、tert - ブチル (2 - (4 - (5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) カーバメートを白色の固体として得た。LC-MS 条件 B: $t_R = 0.8 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 412.46$ 。

40

【0232】

工程 4: tert - ブチル (2 - (4 - (5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) カーバメート (4.29 g、10.426 mmol) の DCM (60 mL) 中の懸濁液に、TFA (12 mL、156.4 mmol) を添加した。反応混合物を *rt* にて 1 h 攪拌した。反応混合物を DCM と H₂O で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc/hex、3:7 から 1:1) による精製により、tert - ブチル (2 - (4 - (5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) カーバメートを白色の固体として得た。LC-MS 条件 B: $t_R = 0.8 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 412.46$ 。

50

39 mmol) を 0 にて添加した。Rt にて 1 h 攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を DCM に溶解し、2 N NaOH - 水溶液を添加した。有機層を分離し、水層を DCM (2 x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を除いて、表題化合物を白色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS 条件 B : t_R = 0.54 min、[M + H]⁺ = 312.31。

【0233】

N - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) チアゾール - 4 - カルボキサミド

表題化合物を、5 - (m - トリル) チアゾール - 4 - カルボン酸を出発物質として、N - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドについての上記の手順に従って合成した。LC - MS 条件 B : t_R = 0.54 min、[M + H]⁺ = 328.10。

10

【0234】

N - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

表題化合物を、1H - イミダゾール - 4 - アミンを出発物質として、N - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドについての上記の手順に従って合成した。LC - MS 条件 B : t_R = 0.47 min、[M + H]⁺ = 312.29。

【0235】

(R) - N - (1 - (2 - アミノプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

表題化合物を、(R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホネートを出発物質として、N - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドについて記載した手順に従って合成した。(R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホネートの合成は、Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 1966 - 1982 に従って行った。LC - MS 条件 B : t_R = 0.55 min、[M + H]⁺ = 326.11。

20

【0236】

(S) - N - (1 - (2 - アミノプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

表題化合物を、(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホネートを出発物質として、N - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドについて記載した手順に従って合成した。(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホネートの合成は、Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 1966 - 1982 に従って行った。LC - MS 条件 B : t_R = 0.55 min、[M + H]⁺ = 326.11。

30

【0237】

N - (1 - (3 - アミノプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

表題化合物を、3 - (Boc - アミノ) プロピルブロミドを用いて、N - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドについての上記の手順に従って合成した。LC - MS 条件 B : t_R = 0.56 min、[M + H]⁺ = 326.19。

40

【0238】

rac - N - (1 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 1 : DMF (1.5 mL) 中の N - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m -

50

トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド(150 mg、0.56 mmol)に、tert-ブチル 2-(プロモメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(148 mg、0.56 mmol)、そしてK₂CO₃(309 mg、2.24 mmol)、次いでテトラブチルアンモニウムブロミド(18 mg、0.056 mmol)を添加した。反応混合物を80 に2 h加熱し、次いでtert-ブチル 2-(プロモメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1 eq.)を添加し、次に90 に6 h加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃-水溶液(1x)と塩水(1x)で洗浄した。水層をEtOAc(1x)で再抽出した。合わせたオレンジ色の層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC(EtOAc/hex、9:1、Rf=0.45)による精製により、rac-tert-ブチル 2-((4-(5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを黄色のフォームとして得た。LC-MS条件A: t_R = 0.94 min、[M+H]⁺ = 452.23。

10

【0239】

工程2: rac-tert-ブチル 2-((4-(5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(100 mg、0.22 mmol)のDCM(2.3 mL)中の溶液に、TFA(0.170 mL、2.215 mmol)を0 にて添加した。Rtにて5 h攪拌した後、溶媒と残ったTFAを減圧下で除いた。残渣をDCMに溶解し、1N NaOH-水溶液を塩基性になるまで添加した。層を分離し、水層をDCM(1x)で抽出した。合わせたオレンジ色の層を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、rac-N-(1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミドを黄色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件A: t_R = 0.62 min、[M+H]⁺ = 352.07。

20

【0240】

4,6-ジメトキシ-5-メチル-2-(メチルスルフォニル)ピリミジン

工程1: チオ尿素(1 g、13.14 mmol)とジエチル メチルマロネート(3.4 mL、19.71 mmol)の、EtOH(15 mL)中の氷冷溶液に、NaOMe(2.68 g、39.41 mmol)を少しずつ添加した。0 にて30 min攪拌した後、反応液をrtに到達させ、rtにてさらに3 h攪拌した。混合物を希釈し、酢酸でクエンチし、固体をろ別し、2-メルカプト-5-メチルピリミジン-4,6-ジオールを白色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件A: t_R = 0.21 min、[M+H]⁺ = 159.11。

30

【0241】

工程2: 2-メルカプト-5-メチルピリミジン-4,6-ジオール(2.08 g、13.14 mmol)の2N NaOH-水溶液(19.7 mL、39.41 mmol)中の溶液を0 に冷却し、次いでMeI(2.07 mL、32.84 mmol)を滴下し、得られた混合物を0 にて1 h 40、そしてrtにて2 h攪拌した。反応混合物を濃縮して、5-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4,6-ジオールを白色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS条件A: t_R = 0.45 min、[M+H]⁺ = 172.96。

40

【0242】

工程3: 5-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4,6-ジオール(1.63 g、2.90 mmol)を入れた丸底フラスコを0 に冷却した後、POCl₃(5.41 mL、58.07 mmol)、次いでN,N-ジメチルアニリン(1.10 mL、8.71 mmol)を滴下した。得られた不均一な混合物を0 にて10 min、次いでrtにてさらに10 min攪拌した後、反応混合物を2.5 h還流した(130)。反応混合物を濃縮乾固し、得られた暗色のペーストをEtOAc(110 mL)と塩水(8 mL)中に取った。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、

50

4, 6 - ジクロロ - 5 - メチル - 2 - (メチルチオ)ピリミジンを得、それを次の工程で直接使用した。LC - MS条件A: $t_R = 0.90 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 非イオン化。

【0243】

工程4: 4, 6 - ジクロロ - 5 - メチル - 2 - (メチルチオ)ピリミジン (607 mg、2.903 mmol) の MeOH (7 mL) 中の氷冷溶液に、NaOMe (1.25 g、23.23 mmol) を少しずつ添加した。茶色の懸濁液をゆっくりと rt に到達させ、rt にて 18 h 攪拌し、3 h 還流した (85)。反応が完結していなかったため、0.4 eq. の NaOMe を添加し、暗黄色の懸濁液をさらに 18 h 還流した (85)。反応混合物を rt に到達させ、次いで溶媒を除き、残渣を EtOAc 中に再溶解した。有機層を水で洗浄し、水層を EtOAc (100 mL) で再抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc / hept, 3:97) による精製により、4, 6 - ジメトキシ - 5 - メチル - 2 - (メチルチオ)ピリミジンを固体として得た。LC - MS条件A: $t_R = 0.93 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 201.12。

10

【0244】

工程5: 4, 6 - ジメトキシ - 5 - メチル - 2 - (メチルチオ)ピリミジンの氷冷溶液に、m - CPBA (108 mg、0.62 mmol) を添加し、得られた混合物を 0 にて 1 h、次いで rt にて 18 h 攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ - 水溶液でクエンチし、DCM (2x) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を固体として得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件A: $t_R = 0.73 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 233.11。

20

【0245】

N - (1 - (2 - オキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程1: 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール (6.51 g、26.53 mmol) の、EtOAc (12 mL、脱気) と EtOH (36 mL、脱気) 中の溶液に、PtO₂ (602 mg、2.65 mmol) を添加し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、rt にて 3 h 攪拌した。混合物を EtOH で希釈し、セライト上でろ過し、フィルターケーキを EtOH でリンスした。ろ液を濃縮して、1 - (3, 3 - ジメトキシプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミンを紫色のオイルとして得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC - MS条件A: $t_R = 0.16 - 0.21 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 172.03。

30

【0246】

工程2: 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (5.34 g、26.28 mmol) の DCM (135 mL) 中の溶液に、TBTU (12.66 g、39.42 mmol) と DIPEA (13.50 mL、78.84 mmol) を添加した。Rt にて 30 min 攪拌した後、DCM (15 mL) に溶解した 1 - (3, 3 - ジメトキシプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (4.50 g、26.29 mmol) と DMF (2 mL) を反応混合物に添加し、rt にて 1 h 攪拌し、次いで反応混合物を DCM と水で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (1x) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC (EtOAc / hept, 7:3) による精製により、N - (1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドを薄黄色の固体として得た。LC - MS条件A: $t_R = 0.82 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ = 357.06。

40

【0247】

工程3: THF (11.5 mL) 中の N - (1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (800 mg、2.25 mmol) に、2N HCl - 水溶液 (10.3 mL、20.60 mmol) を滴下し、得られた溶液を 1.5 h 還流した (80)。反応混合物を rt に到

50

達させ、次いで飽和 NaHCO_3 - 水溶液で中和し、有機溶媒を減圧下で除いた。残った水層を EtOAc (2x) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得、それを速やかに次の工程で使用した。LC-MS条件 C: $t_R = 0.72 \text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+ = 329.09$ 。

【0248】

実施例の製造

容易に入手できるか又は上記の通りに製造した対応するカルボン酸（出発物質 A を見よ。）及び容易に入手できるか又は上記の通りに製造した対応するアミン（出発物質 B を見よ。）から、上記の一般的手順 A に従って製造した実施例化合物を、以下の表 1 に記載する。

10

【0249】

【表 1】

表 1

| 実施例番号 | 式 (1) の化合物 | 出発物質 A | 出発物質 B | MS-データ m/z [M+H] ⁺ t_R [min] 方法 D |
|-------|--|----------------------------------|--|---|
| 1 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 [1-(2-フェノキシ-エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル]-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-(2-フェノキシ-エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 389. 2 1. 07 |
| 2 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 [1-(2-(3-フルオロフェニル)-エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル]-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-(2-(3-フルオロフェニル)-エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 391. 2 1. 09 |
| 3 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 (1-フェネチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-フェネチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 373. 2 1. 09 |
| 4 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(2-メチルベンゾイミダゾール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(2-メチルベンゾイミダゾール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 427. 3 0. 74 |
| 5 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 [1-(2-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル]-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | <i>N</i> -(2-(4-アミノ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロピリジン-2-アミン | 407. 3 0. 78 |

20

30

40

【0250】

【表2】

| | | | | | |
|----|--|----------------------------------|---|---------------|----|
| 6 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | <i>N</i> -(2-(4-アミノ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-5-メチルピリジン-2-アミン | 403.3 0.73 | |
| 7 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(3-メトキシ-フェニル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 403.3 1.08 | 10 |
| 8 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(3-メトキシ-フェノキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(3-メトキシ-フェノキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 419.2 1.07 | |
| 9 | 5-フェニル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 437.2 0.96 | 20 |
| 10 | 5-(3-フルオロ-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(3-フルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 455.2 0.99 | 30 |

【0251】

【表3】

| | | | | | |
|----|--|-----------------------------------|--|---------------|----|
| 11 | 5-(3-ジメチルアミノ-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 480.3 0.84 | |
| 12 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 472.3 1.01 | 10 |
| 13 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[3-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[3-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 428.3 1.16 | 20 |
| 14 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | <i>N</i> -(2-(4-アミノ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-4-フルオロピリジン-2-アミン | 407.3 0.78 | |
| 15 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | <i>N</i> -(2-(4-アミノ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-4-メトキシピリジン-2-アミン | 419.2 0.73 | 30 |

【0252】

【表4】

| | | | | | |
|----|--|--------------------------------------|---|---------------|----|
| 16 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-(2-(インドリン-1-イル)エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-アミン | 414.3 1.13 | |
| 17 | 5-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-{4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル}-アミン | 505.3 1.01 | 10 |
| 18 | 5-(3-モルフォリン-4-イル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-モルフォリノフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-{4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル}-アミン | 521.3 0.85 | 20 |
| 19 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 [1-(3-インドール-1-イル-プロピル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル]-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-(3-インドール-1-イル-プロピル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 426.3 1.16 | |
| 20 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,5-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-{4,5-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル}-アミン | 450.3 0.75 | 30 |

【0253】

【表5】

| | | | | | |
|----|--|------------------------------------|--|---------------|----|
| 21 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[3-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[3-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 458.3 0.99 | |
| 22 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[3-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[3-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 458.3 1.15 | 10 |
| 23 | 5-ピリミジン-4-イル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(ピリミジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)エチル]-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン | 438.3 0.96 | 20 |
| 24 | 5-(3,4-ジメチル-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(3,4-ジメチルフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 456.3 1.07 | |
| 25 | 5-(3-メトキシ-4-メチル-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 472.3 1.06 | 30 |

【0254】

【表6】

| | | | | | |
|----|---|---------------------------------|---|---------------|----|
| 26 | 5-(3-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-フルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 446.2 0.99 | |
| 27 | 5-フェニル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 428.2 0.96 | 10 |
| 28 | 5-(4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 458.3 0.96 | 20 |
| 29 | 5-(2-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(2-フルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 446.2 0.91 | |
| 30 | 5- <i>m</i> -トリル-チアゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)チアゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 458.2 1.01 | 30 |

【0255】

【表7】

| | | | | |
|----|---|------------------------------------|--|---------------|
| 31 | 5-(3,4-ジメチル-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3,4-ジメチルフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 486.3 1.06 |
| 32 | 5-(3-メトキシ-4-メチル-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 502.3 1.05 |
| 33 | 5-(3-フルオロ-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-フルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 476.3 0.98 |
| 34 | 5-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 458.3 0.95 |
| 35 | 5-(4-メトキシ-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 488.3 0.96 |

10

20

30

【0256】

【表 8】

| | | | | |
|----|--|-------------------------------------|---|-----------------|
| 36 | 5-(2-フルオロ-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(2-フルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 476. 2 0. 9 |
| 37 | 5-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3(トリフルオロメトキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 512. 3 1. 09 |
| 38 | 5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3(トリフルオロメチル)フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 496. 2 1. 07 |
| 39 | 5-(3-クロロ-フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-クロロフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 462. 2 1. 05 |
| 40 | 5-ビフェニル-3-イル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 504. 3 1. 13 |

10

20

30

【 0 2 5 7 】

【表 9】

| | | | | | |
|----|---|------------------------------------|---|-----------------|----|
| 41 | 5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(4(トリフルオロメチル)フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 496. 3 1. 08 | |
| 42 | 5-フェニル-チアゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}アミド | 5-フェニルチアゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 444. 2 0. 95 | 10 |
| 43 | 5-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 478. 2 1. 03 | 20 |
| 44 | 5-(3,4-ジメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(3,4-ジメチルフェニル)チアゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 472. 3 1. 07 | |
| 45 | 5-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-チアゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(6-メトキシピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イルアミン | 475. 2 0. 9 | 30 |

【 0 2 5 8 】

【表 10】

| | | | | |
|-----|--|---|--|---------------|
| 66 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル}アミド | 5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)エチル]-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-アミン | 442.3 0.86 |
| 144 | 5-(3-メチル-イソキサゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 433.2 0.85 |
| 145 | 5-イソキサゾール-3-イル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 5-(イソキサゾール-3-イル)4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸 | 1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルアミン | 419.2 0.79 |

10

20

【0259】

容易に入手できるか又は上記の通りに製造した対応するカルボン酸（出発物質 A を見よ。）及び容易に入手できるか又は上記の通りに製造した対応するアミン（出発物質 B を見よ。）から、上記の一般的手順 B に従って製造した実施例化合物を、以下の表 2 に記載する。

【0260】

【表 1 1】

表 2

| 実施例 番号 | 式 (1) の化合物 | 出発物質 A | 出発物質 B | MS-データ m/z [M+H] ⁺ t _R [min] 方法 D |
|-----------|---|---------------------------------|--|--|
| 46 | 5-フェニル-オキサゾール4カルボン酸 {1-[2-(2-メチル-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール4-イル}アミド | 5-フェニルオキサゾール4カルボン酸 | 1-[2-(2-メチル-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール4-イルアミン | 413. 2 0. 68 |
| 47 | 5-(3,4ジメチル-フェニル)-オキサゾール4カルボン酸 {1-[2-(2-メチル-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール4-イル}アミド | 5-(3,4ジメチルフェニル)オキサゾール4カルボン酸 | 1-[2-(2-メチル-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール4-イルアミン | 441. 3 0. 79 |
| 48 | 5-(3-メトキシ4-メチル-フェニル)-オキサゾール4カルボン酸 {1-[2-(2-メチル-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール4-イル}アミド | 5-(3-メトキシ4-メチルフェニル)オキサゾール4カルボン酸 | 1-[2-(2-メチル-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール4-イルアミン | 457. 3 0. 78 |
| 49 | 5-(3,4ジメチル-フェニル)-オキサゾール4カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)エチル]-1H-ピラゾール4-イル}アミド | 5-(3,4ジメチルフェニル)オキサゾール4カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)エチル](4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)アミン | 464. 3 0. 99 |

【 0 2 6 1 】

【表 1 2】

| | | | | |
|----|--|------------------------------------|---|-----------------|
| 50 | 5-(3-メトキシ-4-メチル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン | 480. 3 0. 98 |
| 51 | 5-(3-シアノ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-シアノフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン | 461. 2 0. 84 |
| 52 | 5-(3-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(3-フルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン | 454. 3 0. 91 |
| 53 | 5-(2-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(2-フルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン | 454. 3 0. 83 |

【 0 2 6 2 】

【表 1 3】

| | | | | |
|----|--|------------------------------|---|-----------------|
| 54 | 5-フェニル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン | 436. 2 0. 87 |
| 55 | 5-(4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-アミド | 5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 | [2-(4-アミノ-ピラゾール-1-イル)-エチル]-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン | 466. 2 0. 88 |

【 0 2 6 3 】

上記の通りに製造したピラゾール - アナログ (出発物質 A を見よ。) 及び容易に入手できるか又は上記の通りに製造した対応するプロモ - アナログ (出発物質 B を見よ。) から、上記の一般的手順 C に従って製造した実施例化合物を、以下の表 3 に記載する。

10

20

30

40

50

【 0 2 6 4 】

【 表 1 4 】

表 3

| 実施例 番号 | 式 (I) の化合物 | 出発物質 A | 出発物質 B | MS-データ m/z [M+H] ⁺ t _R [min] 方法 D |
|-----------|--|---|---|--|
| 56 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カル ボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラ ゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4 -イル)-5-(<i>m</i> -トリル) オキサゾール-4-カル ボキサミド | 3-(2-プロモエチ ル)-5-メトキシ- 1 <i>H</i> -インドール | 442. 3 1. 02 |
| 57 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カル ボン酸 {1-[2-(1-メチル-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラ ゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4 -イル)-5-(<i>m</i> -トリル) オキサゾール-4-カル ボキサミド | 3-(2-プロモ-エチ ル)-1-メチル-1 <i>H</i> - インドール | 426. 3 1. 13 |
| 58 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カル ボン酸 {1-[2-(1 <i>H</i> -インドール-3- イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4- イル}-アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4 -イル)-5-(<i>m</i> -トリル) オキサゾール-4-カル ボキサミド | 3-(2-プロモエチ ル)-1 <i>H</i> -インドー ル | 412. 2 1. 05 |
| 59 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カル ボン酸 {1-[2-(6-メトキシ-1 <i>H</i> -イン ドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラ ゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4 -イル)-5-(<i>m</i> -トリル) オキサゾール-4-カル ボキサミド | 3-(2-プロモ-エチ ル)-6-メトキシ- 1 <i>H</i> -インドール | 442. 3 1. 03 |
| 60 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カル ボン酸 {1-[2-(6-メトキシ-1-メチル -1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]- 1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4 -イル)-5-(<i>m</i> -トリル) オキサゾール-4-カル ボキサミド | 3-(2-プロモエチ ル)-6-メトキシ- 1-メチル-1 <i>H</i> -イ ンドール | 456. 3 1. 11 |
| 61 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カル ボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1-メチル -1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]- 1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4 -イル)-5-(<i>m</i> -トリル) オキサゾール-4-カル ボキサミド | 3-(2-プロモエチ ル)-5-メトキシ- 1-メチル-1 <i>H</i> -イ ンドール | 456. 3 1. 11 |

10

20

30

【 0 2 6 5 】

【表 15】

| | | | | |
|----|---|---|---|-----------------|
| 62 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド | 3-(2-プロモ-エチル)-5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール | 430. 3 1. 05 |
| 63 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド | 3-(2-プロモエチル)-5-メトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン | 443. 3 0. 86 |
| 64 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(6-メトキシ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド | 1-(2-プロモエチル)-6-メトキシ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール | 443. 3 0. 75 |
| 65 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド | 3-(プロモメチル)-4-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール | 442. 3 1. 08 |

10

20

【0266】

上記の通りに製造したピラゾール - アナログ (出発物質 A を見よ。) 及び上記の通りに製造したメチルスルフォニル - アナログ (出発物質 B を見よ。) から、上記の一般的手順 D に従って製造した実施例化合物を、以下の表 4 に記載する。

【0267】

【表 16】

表 4

| 実施例番号 | 式 (I) の化合物 | 出発物質 A | 出発物質 B | MS-データ <i>m/z</i> [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ <i>t_r</i> [min] 方法 D |
|-------|---|---|---|---|
| 67 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[3-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド | 3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)プロピル メタンスルホネート | 449. 3 1. 04 |
| 68 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[3-(4-エトキシ-6-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド | 3-(4-エトキシ-6-メトキシピリミジン-2-イル)プロピル メタンスルホネート | 463. 3 1. 1 |

30

40

【0268】

上記の通りに製造した構造 36 のスルフォニル - アナログ (出発物質 A を見よ。(表 5 において、36 a は、2 - (4 - (5 - (*m*-トリル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1*H*-ピラゾール - 1-イル)エチル)メタンスルホネートを意味し、36 b は、

50

2 - (4 - (5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートを意味する。) として、 3 6 c は、 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (5 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートを意味する。) 及び容易に入手できるか又は文献に従って製造した求核試薬 (出発物質 B を見よ。) から、上記の一般的手順 E に従って製造した実施例化合物を以下の表 5 に記載する。

【 0 2 6 9 】

【 表 1 7 】

表 5

| 実施例 番号 | 式 (I) の化合物 | 出発物質 A | 出発物質 B | MS-データ m/z [M+H] ⁺ t _R [min] 方法 D |
|-----------|--|--------|---------------------------------------|--|
| 69 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 a | ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-オール | 433. 2 1. 04 |
| 70 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ベンゾオキサゾール - 2-イルスルファニル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | ベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール | 446. 2 1. 11 |
| 71 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(2-メチル-ベンゾオキサゾール - 6-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 2-メチルベンゾ [d]オキサゾール - 6-オール | 444. 3 0. 98 |
| 72 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(インドール-1-イル-エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 1 <i>H</i> -インドール | 412. 3 1. 1 |
| 73 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルオキシ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 5-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-オール | 461. 2 1. 08 |
| 74 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(6-フルオロ-インドール-1-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール | 430. 3 1. 11 |

【 0 2 7 0 】

10

20

30

40

【表 18】

| | | | | | |
|----|--|-------|--|-------------------|----|
| 75 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(7-フルオロ-インドール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 7-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール | 430. 2 1. 14 | |
| 76 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 [1-[2-(ベンゾイミダゾール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール | 413. 2 0. 73 | 10 |
| 77 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メチル-インドール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 5-メチル-1 <i>H</i> -インドール | 426. 3 1. 15 | |
| 78 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(6-メトキシ-ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 6-メトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン | 443. 2 1. 11 | |
| 79 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4-メトキシ-ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 4-メトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン | 443. 3 0. 81 | 20 |
| 80 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(2,4-ジメトキシ-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 2,4-ジメトキシ-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン | 474. 1* 1. 01* | |
| 81 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 5-メチルピリジン-2-オール | 404. 3 1. 03 | 30 |

【 0 2 7 1 】

【表 19】

| | | | | |
|----|--|-------|-------------------------------------|-----------------|
| 82 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(3-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 3-フルオロフェノール | 407. 2 1. 09 |
| 83 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 4,6-ジメトキシ-1 <i>H</i> -インドール | 472. 3 1. 07 |
| 84 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 4-フルオロフェノール | 407. 2 1. 08 |
| 85 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(7-メチル-インドール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 7-メチル-1 <i>H</i> -インドール | 426. 2 1. 15 |
| 86 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 4,6-ジメチルピリジン-2-オール | 418. 3 1. 01 |
| 87 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 6-メチルピリジン-2-オール | 404. 3 1. 02 |
| 88 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン | 413. 2 0. 92 |
| 89 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 5-フルオロピリジン-2-オール | 408. 2 1. 02 |

10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 20】

| | | | | |
|----|--|-------|---|-----------------|
| 90 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 (1-[2-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アミド | 3 6 b | 4-メチルピリジン-2-オール | 404. 2 1. 01 |
| 91 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 (1-[2-(6-クロロ-ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アミド | 3 6 b | 6-クロロ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン | 447. 2 1. 1 |
| 92 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 (1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アミド | 3 6 b | 4,6-ジメトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン | 473. 3 1. 1 |
| 93 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 (1-[2-(5-メトキシ-ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アミド | 3 6 b | 5-メトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン | 443. 3 0. 71 |
| 94 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 (1-[2-(6-メトキシ-プリン-9-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アミド | 3 6 b | 6-メトキシ-9 <i>H</i> -プリン | 445. 3 0. 82 |
| 95 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 (1-[2-(6-メトキシ-プリン-7-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アミド | 3 6 b | 6-メトキシ-7 <i>H</i> -プリン | 445. 3 0. 79 |
| 96 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 (1-[2-(インドール-1-イル)-エチル]-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アミド | 3 6 c | 1 <i>H</i> -インドール | 440. 3 1. 11 |

10

20

30

【 0 2 7 3 】

【表 2 1】

| | | | | |
|-----|--|-------|--|-----------------|
| 97 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 [1-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-エチル)-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル]アミド | 3 6 c | 1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール | 441. 3 0. 75 |
| 98 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 c | 5-メトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン | 471. 3 0. 72 |
| 99 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(6-メトキシ-ピロロ[3,2- <i>c</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 c | 6-メトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>c</i>]ピリジン | 471. 3 0. 67 |
| 100 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-インドール-1-イル)-エチル]-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 c | 5,6-ジメトキシ-1 <i>H</i> -インドール | 500. 3 1. 02 |
| 101 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(6-メトキシ-ピロロ[3,2- <i>c</i>]ピリジン-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 6-メトキシ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>c</i>]ピリジン | 443. 3 0. 66 |
| 102 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジメトキシ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | 3 6 b | 5,6-ジメトキシ-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール | 473. 3 0. 73 |
| 103 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 [1-(2-ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル-エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル]アミド | 3 6 b | 1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>c</i>]ピリジン | 413. 3 0. 62 |

10

20

30

【 0 2 7 4 】

【表 2 2】

| | | | | |
|-----|---|-------|---|-----------------|
| 104 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール | 442. 3 1. 07 |
| 105 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(6-メトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 6-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール | 442. 3 1. 08 |
| 106 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5,6-ジクロロ-インドール-1-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 5,6-ジクロロ-1 <i>H</i> -インドール | 480. 2 1. 21 |
| 107 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-クロロ-インドール-1-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 5-クロロ-1 <i>H</i> -インドール | 446. 2 1. 16 |
| 108 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-クロロ-6-メトキシ-インドール-1-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 5-クロロ-6-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール | 476. 2 1. 13 |
| 109 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(3-フェニル-ピロール-1-イル)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | 3 6 b | 3-フェニル-1 <i>H</i> -ピロール(Organic Letters 2002, Vol. 4, No. 20, p. 3537-3539) | 438. 3 1. 14 |

* = LC / MS 条件 B。3 6 a = 2 - (4 - (5 - (*m* - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1 *H* - ピラゾール - 1 - イル) エチル メタンスルホネート、3 6 b = 2 - (4 - (5 - (*m* - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1 *H* - ピラゾール - 1 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート) 及び 3 6 c = 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (5 - (*m* - トリル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド) - 1 *H* - ピラゾール - 1 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

【 0 2 7 5 】

容易に入手できるか又は上記の通りに製造した出発物質及び出発物質 B から、上記の一般的手順 F , G , H , I 及び J に従って製造した実施例化合物を以下の表 6 に記載する。

【 0 2 7 6 】

10

20

30

【表 2 3】

表 6

| 実施例 番号 | 式 (1) の化合物 | 出発物質 A 及び 出発物質 B | 手順 | MS-データ m/z [M+H] ⁺ t _R [min] 方法 D |
|-----------|---|--|----|--|
| 110 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イ ルアミノ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル}アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピ ラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -ト リル)オキサゾール-4-カル ボキサミド及び 2-クロロ-4,6-ジメトキシピ リミジン | F | 450. 3 0. 94 |
| 111 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(キナゾリン-2-イルアミノ)エチ ル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピ ラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -ト リル)オキサゾール-4-カル ボキサミド及び 2-クロロキナゾリン | F | 440. 3 0. 79 |
| 112 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2 -イルアミノ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4 -イル}アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピ ラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -ト リル)オキサゾール-4-カル ボキサミド及び 2,5-ジクロロベンゾ[d]オキ サゾール | F | 463. 2 1. 03 |
| 113 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルア ミノ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル} アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピ ラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -ト リル)オキサゾール-4-カル ボキサミド及び 2-クロロベンゾ[d]オキサゾ ール | F | 429. 2 0. 9 |

10

20

30

【 0 2 7 7 】

【表 2 4】

| | | | | |
|-----|---|---|---|-----------------|
| 114 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]}1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロ-5-メチルピリミジン | F | 404. 3 0. 79 |
| 115 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-エチル]}1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロキノキサリン | F | 440. 3 0. 9 |
| 116 | 5- <i>m</i> -トリル-チアゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)-エチル]}1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)チアゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロベンゾ[<i>d</i>]オキサゾール | F | 445. 2 0. 9 |
| 117 | 5- <i>m</i> -トリル-チアゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-エチル]}1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)チアゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロキノキサリン | F | 456. 2 0. 9 |
| 118 | 5- <i>m</i> -トリル-チアゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]}1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)チアゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロ-5-メチルピリミジン | F | 420. 2 0. 78 |

10

20

30

【 0 2 7 8 】

【表 2 5】

| | | | | |
|-----|--|--|---|-----------------|
| 119 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロピリミジン | F | 390. 2 0. 77 |
| 120 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4-メトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロ-4-メトキシピリミジン | F | 420. 2 0. 73 |
| 121 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(キナゾリン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロキナゾリン | F | 440. 3 0. 75 |
| 122 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロベンゾ[d]オキサゾール | F | 429. 2 0. 81 |

10

20

【 0 2 7 9 】

【表 2 6】

| | | | | | |
|-----|---|--|---|-----------------|----|
| 123 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル アミノ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール4-イ ル}アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピ ラゾール4-イル)-5-(<i>m</i> -ト リル)オキサゾール4-カル ボキサミド及び 4,6-ジメチル-2-(メチルスル フォニル)ピリミジン | I | 418. 3 0. 75 | |
| 124 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-5-メチル-ピリミジ ン-2-イルアミノ)エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾ ール4-イル}アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピ ラゾール4-イル)-5-(<i>m</i> -ト リル)オキサゾール4-カル ボキサミド及び 4,6-ジメトキシ-5-メチル-2- (メチルスルフォニル)ピリ ミジン | I | 464. 3 1. 15 | 10 |
| 125 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール4-カルボン酸 {1-[(<i>R</i>)-2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2- イルアミノ)プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール4 -イル}アミド | (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(2-アミノプロピ ル)-1 <i>H</i> -ピラゾール4-イ ル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾ ール4-カルボキサミド及び 2-クロロ-4,6-ジメトキシピ リミジン | G | 464. 3 0. 98 | 20 |
| 126 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール4-カルボン酸 {1-[(<i>S</i>)-2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2- イルアミノ)プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール4 -イル}アミド | (<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(2-アミノプロピル)- 1 <i>H</i> -ピラゾール4-イル)-5- (<i>m</i> -トリル)オキサゾール4- カルボキサミド及び 2-クロロ-4,6-ジメトキシピ リミジン | G | 464. 3 0. 98 | 30 |

【 0 2 8 0 】

【表 27】

| | | | | |
|-----|--|--|---|---------------|
| 127 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -イミダゾール4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -イミダゾール4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール4-カルボキサミド及び 2-クロロ4,6-ジメトキシピリミジン | H | 450.3 0.83 |
| 128 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール4-カルボン酸 {1-[2-(5-プロモ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール4-カルボキサミド及び 5-プロモ-2-クロロピリミジン | H | 468 0.99 |
| 129 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール4-カルボン酸 {1-[2-(2,6-ジメトキシ-ピリミジン4-イルアミノ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-アミノエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール4-カルボキサミド及び 4-クロロ-2,6-ジメトキシピリミジン | H | 450.3 0.83 |
| 130 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール4-カルボン酸 {1-[3-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(3-アミノプロピル)-1 <i>H</i> -ピラゾール4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール4-カルボキサミド及び 2-クロロ4,6-ジメトキシピリミジン | H | 464.3 0.93 |

10

20

【 0 2 8 1 】

30

【表 28】

| | | | | | |
|-----|--|--|---|-----------------|----|
| 131 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[3-(4-メトキシ-ピリミジン-2-イルア ミノ)-プロピル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル}アミド | <i>N</i> -(1-(3-アミノプロピル)-1 <i>H</i> - ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> - トリル)オキサゾール-4-カ ルボキサミド及び 2-クロロ-4-メトキシピリミ ジン | H | 434. 3 0. 76 | |
| 132 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イ ルオキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル}アミド | <i>N</i> -(1-(2-ヒドロキシエチル)- 1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5- (<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4- カルボキサミド及び 2-クロロ-4,6-ジメトキシピ リミジン | J | 451. 2 1. 02 | 10 |
| 133 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルオ キシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル} アミド | <i>N</i> -(1-(2-ヒドロキシエチル)- 1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5- (<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4- カルボキサミド及び 2-クロロベンゾ[d]オキサゾ ール | J | 430. 2 1. 04 | 20 |
| 134 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(5-メチルピリミジン-2-イルオキ シ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル} アミド | <i>N</i> -(1-(2-ヒドロキシエチル)- 1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5- (<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4- カルボキサミド及び 2-クロロ-5-メチルピリミジ ン | J | 405. 2 0. 91 | |
| 135 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(キナゾリン-2-イルオキシ)エチ ル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}アミド | <i>N</i> -(1-(2-ヒドロキシエチル)- 1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5- (<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4- カルボキサミド及び 2-クロロキナゾリン | J | 441. 1 0. 99 | 30 |

【 0 2 8 2 】

【表 29】

| | | | | | |
|-----|--|---|---|---------------|----|
| 136 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(キノキサリン-2-イルオキシ)-エチル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-ヒドロキシエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロキノキサリン | J | 441.3 1.05 | |
| 137 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エチル]-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-ヒドロキシエチル)-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロ-4,6-ジメトキシピリミジン | J | 479.3 1.02 | 10 |
| 138 | 5- <i>m</i> -トリル-オキサゾール-4-カルボン酸 {1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-エチル]-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル}-アミド | <i>N</i> -(1-(2-ヒドロキシエチル)-3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-5-(<i>m</i> -トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド及び 2-クロロベンゾ[d]オキサゾール | J | 458.3 1.05 | 20 |

【0283】

実施例 139

N-(1-(2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)(エチル)アミノ)エチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-5-(*m*-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド

N-(1-(2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)アミノ)エチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-5-(*m*-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド (80 mg、0.178 mmol) の DMF (1 mL) 中の氷冷溶液に、NaH (12 mg、0.27 mmol) を添加した。氷浴を除き、混合物を rt にて 40 min 攪拌し、次いで 1-ブromoエタン (20 μL、0.25 mmol) を添加し、rt にて 18 h 攪拌した。反応混合物に数滴の水を添加し、prep. HPLC で直接精製した。LC-MS 条件 D: $t_R = 1.19 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 478.3$ 。

【0284】

実施例 140

N-(1-(2-(1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)エチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-5-(*m*-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド

N-(1-(2-オキシエチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-5-(*m*-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド (157 mg、0.45 mmol) の、MeCN (1 mL) と DCM (0.8 mL) 中の溶液に、1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン (66 mg、0.45 mmol)、次いで STAB (190 mg、0.90 mmol) と 1 滴の AcOH を添加した。Rt にて 18 h 攪拌した後、反応混合物をろ過し、prep. HPLC で直接精製した。LC-MS 条件 D: $t_R = 0.77 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 442.3$ 。

【0285】

実施例 141

rac-N-(1-(1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド

マイクロ波チューブに、MeCN(0.8mL)中のrac-N-(1-(ピロリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド(40mg、0.11mmol)、2-クロロ-4,6-ジメトキシピリミジン(18mg、0.10mmol)及びCs₂CO₃(175mg、0.228mmol)を添加した。反応混合物に180℃にて30minマイクロ波を照射し、次いで反応混合物をDCM(30mL)で希釈した。オレンジ色の層を分離し、H₂O(5mL)と塩水(5mL)で洗浄した。合わせたオレンジ色の層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。FC(hex/EtOAc、3:7)Rf=0.4)により精製して、表題化合物(27mg)を黄色がかった固体として得た。LC-MS条件D:t_R=1.16min、[M+H]⁺=490.3。

【0286】

実施例142

N-(1-(3-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド

N-(1-(3-(6-メトキシインドリン-1-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド(69mg、0.15mmol)のアセトン(1.0mL)中の溶液を、MnO₂(50mg、0.575mmol)のアセトン(0.5mL)中の懸濁液に滴下した。暗色の反応混合物を18h攪拌した後、混合物をセライト上でろ過し、アセトンでリンスし、溶媒を減圧下で除いた。prep.HPLCによる精製により、表題化合物(11mg)を赤味がかった固体として得た。LC-MS条件D:t_R=1.14min、[M+H]⁺=456.3。

【0287】

実施例143

N-(1-(3-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド

N-(1-(3-(5-メトキシインドリン-1-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(m-トリル)オキサゾール-4-カルボキサミド(69mg、0.15mmol)のアセトン(1.0mL)中の溶液を、MnO₂(50mg、0.575mmol)のアセトン(0.5mL)中の懸濁液に滴下した。暗色の反応混合物を18h攪拌した後、混合物をセライト上でろ過し、アセトンでリンスし、溶媒を減圧下で除いた。prep.HPLCによる精製により、表題化合物(5mg)を茶色のオイルとして得た。LC-MS条件D:t_R=1.12min、[M+H]⁺=456.3。

【0288】

II. 生物学的アッセイ

両オレキシン受容体に対する拮抗活性を、下記の手順を用いて各実施例化合物について測定した：

イン ヴイトロ アッセイ：細胞内カルシウムの測定：

ヒトオレキシン-1受容体及びヒトオレキシン-2受容体を発現しているチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞をそれぞれ300µg/mLのG418、100U/mLのペニシリン、100µg/mLのストレプトマイシン及び10%熱不活性化牛胎児血清(FCS)を含む培地(L-グルタミン含有HAM F-12)で培養する。予め、ハンクス平衡塩溶液(HBSS)に溶解した1%ゼラチンで被覆した384穴の黒色の透明底の滅菌プレート(Greiner)に1穴当り20、000個の細胞を播種する。播種したプレートは、5%のCO₂下、37℃で一晩インキュベートする。

【0289】

作働薬のヒトオレキシン-Aを、MeOH:水(1:1)中の1mM保存溶液として調製し、アッセイでの使用に際しては、0.1%牛血清アルブミン(BSA)、0.375

10

20

30

40

50

g / l の NaHCO_3 及び 20 mM の HEPES を含む HBSS に、3 nM の最終濃度に希釈する。

【0290】

拮抗薬は DMSO に 10 mM の保存溶液として調製したのち、384 穴のプレート中で、DMSO を用いて、次いで、0.1% 牛血清アルブミン (BSA)、0.375 g / l の NaHCO_3 及び 20 mM の HEPES を含む HBSS 中に希釈液を移すことにより希釈する。アッセイの日に、染色バッファー 50 ml (1% の FCS、20 mM の HEPES、0.375 g / l の NaHCO_3 、5 mM のプロベネシド (シグマ) 及び 3 μM の蛍光カルシウム指示薬の fluo-4 AM (10% のプルロン酸を含む DMSO 中の 1 mM 保存溶液) (モルキュラープロブス社製) を含む HBSS) を各ウェルに添加する。その 384 穴セルプレートを 37 °C で 50 分間、5% CO_2 下でインキュベートし、続いて、測定前に、30 分間、RT にて平衡化する。

10

【0291】

蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR Tetra、Molecular Devices) 内で、各ウェル 10 μl の容量の拮抗薬をプレートに添加し、120 分間又は (明示的に示した場合には) 10 分間インキュベートし、最後に各ウェル 10 μl の作働薬を加える。各ウェルの蛍光を 1 秒間隔で測定し、各蛍光ピークの高さを、拮抗薬をピークルに代えた 3 nM のオレキシン-A によって誘発される蛍光ピークの高さと比較する。IC₅₀ 値 (作働薬による反応を 50% 抑制するために必要とされる化合物の濃度) を測定し、そして同じプレート上の対照化合物 (a on-plate reference compound) について得られた IC₅₀ 値を用いて標準化してもよい。最適化条件は、ピペット操作のスピード及び細胞分裂レジムの調整により確立した。算出される IC₅₀ 値は、各日の細胞アッセイ操作により変動する。この種の変動は、当業者に既知である。

20

【0292】

実施例化合物の OX_2 受容体に対する拮抗活性を表 7 に示す。

【0293】

【表 3 0】

表 7

| 実施例 | IC ₅₀ OX ₂ [nM] |
|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|
| 1 | 984 [#] | 37 | 13 | 73 | 1990 [#] | 109 | 864 |
| 2 | 1780 [#] | 38 | 16 | 74 | 67 [#] | 110 | 19 |
| 3 | 1277 [#] | 39 | 2 | 75 | 180 [#] | 111 | 133 [#] |
| 4 | 176 | 40 | 73 | 76 | 65 | 112 | 507 [#] |
| 5 | 471 [#] | 41 | 594 | 77 | 204 [#] | 113 | 235 [#] |
| 6 | 1040 [#] | 42 | 65 | 78 | 4 | 114 | 2610 |
| 7 | 399 [#] | 43 | 20 | 79 | 548 [#] | 115 | 286 [#] |
| 8 | 514 [#] | 44 | 225 | 80 | 94 | 116 | 237 |
| 9 | 29 [#] | 45 | 235 | 81 | 1851 [#] | 117 | 129 |
| 10 | 53 [#] | 46 | 597 | 82 | 931 [#] | 118 | 959 [#] |
| 11 | 15 [#] | 47 | 757 | 83 | 9 | 119 | 1160 [#] |
| 12 | 28 | 48 | 3800 | 84 | 973 [#] | 120 | 78 [#] |
| 13 | 502 | 49 | 51 | 85 | 376 [#] | 121 | 328 [#] |
| 14 | 379 | 50 | 238 | 86 | 474 [#] | 122 | 2775 [#] |
| 15 | 254 | 51 | 353 | 87 | 794 [#] | 123 | 262 [#] |
| 16 | 368 | 52 | 25 | 88 | 136 [#] | 124 | 180 |

10

20

30

40

【表 3 1】

| | | | | | | | |
|----|------|----|------------------|-----|-------------------|-----|------------------|
| 17 | 201 | 53 | 41 | 89 | 2100 [#] | 125 | 354 |
| 18 | 134 | 54 | 118 | 90 | 2020 [#] | 126 | 270 |
| 19 | 389 | 55 | 100 | 91 | 108 [#] | 127 | 75 [#] |
| 20 | 870 | 56 | 2 | 92 | 65 [#] | 128 | 1160 |
| 21 | 1830 | 57 | 265 | 93 | 230 | 129 | 30 |
| 22 | 247 | 58 | 236 | 94 | 1081 [#] | 130 | 57 |
| 23 | 9020 | 59 | 1655 | 95 | 492 [#] | 131 | 43 |
| 24 | 51 | 60 | 665 | 96 | 183 | 132 | 25 |
| 25 | 146 | 61 | 22 | 97 | 457 | 133 | 941 [#] |
| 26 | 6 | 62 | 98 | 98 | 765 | 134 | 869 [#] |
| 27 | 2 | 63 | 15 | 99 | 207 | 135 | 226 [#] |
| 28 | 35 | 64 | 6 | 100 | 472 | 136 | 627 [#] |
| 29 | 7 | 65 | 111 | 101 | 29 | 137 | 1021 |
| 30 | 30 | 66 | 27 | 102 | 63 | 138 | 966 |
| 31 | 24 | 67 | 28 | 103 | 297 | 139 | 631 [#] |
| 32 | 110 | 68 | 84 | 104 | 784 | 140 | 909 |
| 33 | 146 | 69 | 414 [#] | 105 | 9 | 141 | 320 |

10

20

30

40

【 0 2 9 5 】

【表 3 2】

| | | | | | | | |
|-----------|-----|-----------|------------------|------------|-----|------------|-----|
| 34 | 343 | 70 | 110 [#] | 106 | 81 | 142 | 47 |
| 35 | 233 | 71 | 949 [#] | 107 | 507 | 143 | 891 |
| 36 | 287 | 72 | 86 | 108 | 40 | 144 | 17 |
| | | | | | | 145 | 53 |

10

: 10 分間インキュベートした化合物を用いて測定した IC₅₀ 値

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | F I | | |
|-------------|---------|-----------|---------|---------|-------|
| C 0 7 D | 487/04 | (2006.01) | C 0 7 D | 487/04 | 1 4 0 |
| A 6 1 K | 31/422 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/422 | |
| A 6 1 K | 31/4439 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4439 | |
| A 6 1 K | 31/506 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/506 | |
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/5377 | |
| A 6 1 K | 31/427 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/427 | |
| A 6 1 K | 31/423 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/423 | |
| A 6 1 K | 31/437 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/437 | |
| A 6 1 K | 31/52 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/52 | |
| A 6 1 K | 31/517 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/517 | |
| A 6 1 K | 31/498 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/498 | |
| A 6 1 K | 31/519 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/519 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 25/20 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/20 | |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 | |
| A 6 1 P | 1/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/14 | |

- (72)発明者 マーティン ポリ
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラーセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 クリストフ ボス
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラーセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 クリスティーン ブロッチ
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラーセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 マルクス ゲーデ
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル グラベンリング 9
- (72)発明者 ビビア ハイドマン
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラーセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ティエリー シファーレン
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラーセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ジョディ ティー ウィリアムズ
 スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラーセ 16 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内

審査官 伊藤 佑一

- (56)参考文献 国際公開第2010/044054(WO, A1)
 特表2007-519630(JP, A)
 特表2009-516742(JP, A)
 国際公開第2010/051236(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)