

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-533181

(P2008-533181A)

(43) 公表日 平成20年8月21日(2008.8.21)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|-----------------|-------------|
| C07D 487/04 (2006.01) | C07D 487/04 138 | 4C050 |
| C07D 519/00 (2006.01) | C07D 519/00 301 | 4C072 |
| A61K 31/4188 (2006.01) | C07D 519/00 CSP | 4C086 |
| A61K 31/5377 (2006.01) | C07D 519/00 311 | |
| A61K 31/437 (2006.01) | A61K 31/4188 | |

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く

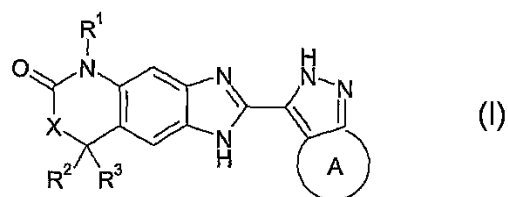
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2008-502295 (P2008-502295) | (71) 出願人 | 591003013 |
| (86) (22) 出願日 | 平成18年3月17日 (2006. 3. 17) | | エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成19年9月20日 (2007. 9. 20) | | F. HOFFMANN-LA ROCH |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2006/002477 | | E AKTIENGESELLSCHAFT |
| (87) 国際公開番号 | W02006/108488 | | T |
| (87) 国際公開日 | 平成18年10月19日 (2006. 10. 19) | | スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ |
| (31) 優先権主張番号 | 05008112.4 | (74) 代理人 | 100099759 |
| (32) 優先日 | 平成17年4月14日 (2005. 4. 14) | | 弁理士 青木 篤 |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | (74) 代理人 | 100077517 |
| | | | 弁理士 石田 敬 |
| | | (74) 代理人 | 100087871 |
| | | | 弁理士 福本 積 |
| | | (74) 代理人 | 100087413 |
| | | | 弁理士 古賀 哲次 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 三環式アゾール誘導体、それらの製造及び医薬品としての使用

(57) 【要約】

本発明の対象は、式 (I) の化合物、それらの医薬として許容される塩、鏡像異性型、ジアステレオマー及びラセミ体、上記化合物の調製、それらを含む薬剤及びそれらの製造、並びに病気、例えば癌の抑制又は予防における上記の化合物の使用である。

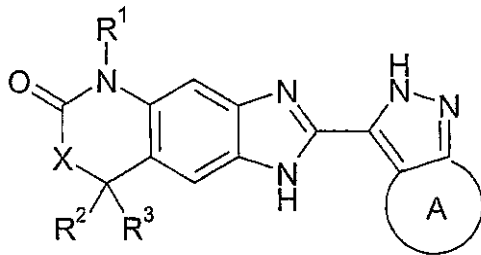


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



式 I

{ 式中、

R¹は、水素；

アルキル、アルケニル又はアルキニルであり

(ここで、当該アルキル、アルケニル又はアルキニルは、任意に、ニトロ、シアノ又は - Y - R⁴により 1 又は複数回置換される)；

Y は、単結合、- C (O) NH -、- C (O) N (アルキル) -、- N (アルキル) C (O) -、- NH C (O) -、- NH C (O) NH -、- NH C (O) N (アルキル) -、- N H S (O)₂ -、- S (O)₂ NH -、- S (O)₂ N (アルキル) -、- S (O)₂ -、- S (O) -、- C (O) O -、- O C (O) -、- C (O) -、- P (O) (アルキル) -、- NH -、- N (アルキル) -、- O - 又は - S - であり；

R⁴は、アルキル(ここで、当該アルキルは、任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、- C (O) OH 又は - C (O) NH₂により 1 又は複数回置換される)；

アリール(ここで、当該アリールは、任意に、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロゲン化 (C₁ - C₄) アルキル又はハロゲン化 (C₁ - C₄) アルコキシにより 1 又は複数回置換される)；

ヘテロアリール(ここで、当該ヘテロアリールは、任意に、アルキルにより 1 又は複数回置換される)；

シクロアルキル；又は

ヘテロシクリルであり；

R²は、水素又はアルキルであり；

R³は、水素又はアルキルであり；

或いは、R²及び R³は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₅ - C₆) シクロアルキル環を形成し；

X は、単結合、- C H₂ - 又は - C (アルキル)₂ - であり；

A 環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員飽和環であり

(ここで、当該 A 環は、任意に、アルキルにより 1 又は複数回置換されることができる)；

当該 A 環が 1 個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、

- C H₂ - フェニル、

- C (O) - アルキル、

10

20

30

40

50

- C(O) - シクロアルキル、
 - C(O) - ヘテロシクリル、
 - C(O) - (CH₂)_n - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより 1 又は 2 回置換される)、

- C(O) - (CH₂)_n - ヘテロアリール、
 - C(O) - NH - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより 1 又は 2 回置換される)、又は

- S(O)₂ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより 1 又は 2 回置換される) により 1 回置換されることができ;

n は、0、1 又は 2 である }

及び、その全ての医薬として許容される塩。

【請求項 2】

A 環が、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員飽和環であり、当該 A 環は、任意に、アルキルにより 1 又は複数回置換されることができる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ は、水素又はアルキルであり

(ここで、当該アルキルは、任意に、- Y - R⁴により 1 回置換される) ;

Y は、単結合であり ;

R⁴ は、ヘテロシクリルであり ;

R² は、アルキルであり ;

R³ は、アルキルであり ;

X は、単結合であり ;

A 環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員飽和環であり

(ここで、当該 A 環は、任意に、アルキルにより 1 又は複数回置換されることができる)、

当該 A 環が 1 個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、

- CH₂ - フェニル、

- C(O) - シクロアルキル、

- C(O) - ヘテロシクリル、

- C(O) - (CH₂)_n - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲンにより 1 又は 2 回置換される)、

- C(O) - (CH₂)_n - ヘテロアリール、

- C(O) - NH - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、アルキルにより 1 又は 2 回置換される)、又は

- S(O)₂ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲンにより 1 又は 2 回置換される) により 1 回置換されることができ ; 且つ

n は、0 又は 1 である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹、R² 及び R³ は、アルキルであり ;

X は、単結合であり ;

A 環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員、好ましくは 5 ~ 6 員飽和環であり

(ここで、当該 A 環は、任意に、アルキルにより 1 又は複数回置換されることができる)

)、

当該 A 環が 1 個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、

- CH_2 - フェニル、
- $\text{C}(\text{O})$ - シクロアルキル、
- $\text{C}(\text{O})$ - ヘテロシクリル、
- $\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_n$ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲンにより 1 又は 2 回置換される)、
- $\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_n$ - チエニル、
- $\text{C}(\text{O}) - \text{NH}$ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、アルキルにより 1 又は 2 回置換される)、又は
- $\text{S}(\text{O})_2$ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲンにより 1 又は 2 回置換される) により 1 回置換されることができ；且つ

n は、0 又は 1 である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 は、水素又はアルキルであり

(ここで、当該アルキルは、任意に、 $-\text{Y}-\text{R}^4$ により 1 回置換される)；

Y は、単結合であり；

R^4 は、ヘテロシクリルであり；

R^2 は、アルキルであり；

R^3 は、アルキルであり；

X は、単結合であり；且つ

A 環は、5 ~ 7 員炭化水素環である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

以下のものから成る群から選択される、請求項 5 に記載の化合物：

7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

7, 7 - ジメチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5, 7, 7 - トリメチル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

7, 7 - ジメチル - 5 - プロピル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；及び

7, 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

10

20

30

40

50

ル - 6 - オン ;

7, 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ; 及び

5, 7, 7 - トリエチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン

。

【請求項 7】

R¹、R²及びR³は、アルキルであり ;

Xは、単結合であり ; 且つ

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員飽和環であり

(ここで、当該 A 環は、任意に、アルキルにより 1 又は複数回置換されることができ)

、

当該 A 環が 1 個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、

- CH₂ - フェニル、

- C(O) - シクロアルキル、

- C(O) - ヘテロシクリル、

- C(O) - (CH₂)_n - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲンにより 1 又は 2 回置換される)、

- C(O) - (CH₂)_n - チエニル、

- C(O) - NH - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、アルキルにより 1 又は 2 回置換される)、又は

- S(O)₂ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲンにより 1 又は 2 回置換される) により 1 回置換されることができ ; 且つ

n は、0 又は 1 である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

以下のものから成る群から選択される、請求項 7 に記載の化合物 :

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

2 - (5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] - ピリジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

2 - (5 - ベンジル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

2 - (5 - シクロプロパンカルボニル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

5 - エチル - 2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - アセチル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル } - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

50

10

20

30

40

5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

2 - (4, 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - [5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

2 - (4, 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

3 - (5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 2 - イル) - 4, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2, 6 - ジエチル - フェニル) - アミド ;

5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

3 - (5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 2 - イル) - 4, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2, 6 - ジエチル - フェニル) - アミド ; 及び

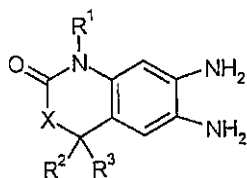
5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 2 - [5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン。

【請求項 9】

以下の段階、

a) 式 I I の化合物を

【化 2】



式II,

{ 式中、X、R¹、R²及びR³は、請求項 1 において上記で与えた意味を有する }
式 I I I の化合物と反応させて

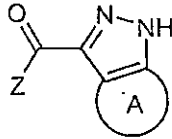
10

20

30

40

【化 3】



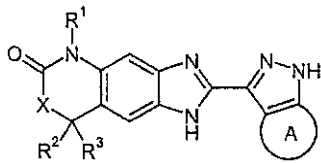
式III,

10

{ 式中、A環は、請求項1において上記で与えた意味を有し、Zは、-OH、-Cl、-H、-OMe又はヒドロキシベンゾトリアゾールである }

式Iの化合物を得ること

【化 4】



式I,

20

b) 式Iの化合物を単離すること；及び

c) 必要であれば、式Iの化合物を、その医薬として許容される塩に変換すること、を含んで成る、請求項1に記載の式Iの化合物の調製のための方法。

【請求項10】

30

医薬として許容される賦形剤と共に、請求項1～8に記載の1つ以上の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項11】

腫瘍成長の阻害のための、請求項1～8に記載の1つ以上の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項12】

腫瘍成長の阻害のための、対応する薬剤を製造するための、請求項1～8に記載の化合物の使用。

【請求項13】

抗増殖剤としての、請求項1～8に記載の化合物の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の三環式アゾール誘導体、それらの製造のための方法、それらを含む医薬組成物及びそれらの製造、並びに医薬活性剤としてのこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼは、タンパク質にリン酸基を付加することにより、多くの異なるシグナル伝達プロセスを制御する (Hunter, T., Cell 50 (1987) 823-829)；特に、セリン/スレオニンキナーゼは、セリン又はスレオニン残基のアル

50

コール部分においてタンパク質をリン酸化する。セリン/スレオニンキナーゼファミリーは、細胞成長、移動、分化、遺伝子発現、筋収縮、グルコース代謝、細胞タンパク質合成、及び細胞周期の調節を制御する。

【0003】

Auroraキナーゼは、必須の有糸分裂イベントの完了に必須であるタンパク質リン酸化イベントにおいて重要な役割を果たすと考えられているセリン/スレオニンキナーゼファミリーである。Auroraキナーゼファミリーは、3つの重要なメンバーから構成される：Aurora A、B及びC（それぞれ、Aurora-2、Aurora-1及びAurora-3としても知られている）。Aurora-1及びAurora-2は、SugenのUS6,207,401及び関連特許及び特許出願（例えば、EP0868519及びEP1051500）に記載されている。

10

【0004】

Aurora Aに関しては、それが新規の癌原遺伝子であるという多くの証拠が存在する。大部分のヒト腫瘍細胞株、並びに原発性結腸直腸、乳腺及び他の腫瘍において、Aurora A遺伝子は増幅し、転写物/タンパク質は高度に発現する。Aurora Aの過剰発現は、中心体の増幅及び異数性における顕著な増大により示される遺伝的不安定性をもたらし、Rat1線維芽細胞及びマウスNIH3T3細胞をインビトロにおいて癌化することが示された。Aurora Aを形質転換したNIH3T3細胞は、ヌードマウス中で腫瘍として成長する（Bischoff, J. R., and Plowman, G. D., Trends Cell Biol. 9 (1999) 454-459; Giet, R., and Prigent, C, J. Cell Sci. 112 (1999) 3591-3601; Nigg, E. A., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2 (2001) 21-32; Adams, R. R., et al., Trends Cell Biol. 11 (2001) 49-54）。更に、Aurora Aの増幅は、異数性及び積極的な臨床的挙動に関連し（Sen, S., et al., J. Natl. Cancer Inst. 94 (2002) 1320-1329）、その遺伝子座の増幅は、リンパ節転移陰性乳癌を有する患者の予後不良と相互に関連がある（Isola, J. J., et al., Am. J. Pathology 147 (1995) 905-911）。これらの原因に関して、Aurora Aの過剰発現が、染色体分離及び有糸分裂チェックポイント制御に関連することにより、癌表現型に寄与することが提案されている。

20

30

【0005】

Aurora A転写物が減少したヒト腫瘍細胞株は、有糸分裂を停止させる。従って、選択的な阻害剤によるAuroraキナーゼの特異的な阻害は、抑制されない増殖を止め、有糸分裂チェックポイントの制御を回復し、腫瘍細胞のアポトーシスをもたらすことが認識される。その結果、異種移植モデルにおいては、Aurora阻害剤は、腫瘍成長を遅らせ、後退を誘導する（Harrington, E. A., et al., Nat. Med. 10 (2004) 262-267）。

【0006】

タンパク質キナーゼに対する低分子量阻害剤は、当業界において広く知られている。Aurora阻害に関して、このような阻害剤は、すなわち、以下の特許及び特許出願において特許請求されているキナゾリン誘導体に基づいている：WO00/44728；WO00/47212；WO01/21594；WO01/21595；WO01/21596；WO01/21597；WO01/77085；WO01/55116；WO95/19169；WO95/23141；WO97/42187；WO99/06396；以下の特許及び特許出願において特許請求されているピラゾール及びトリアゾール誘導体：WO02/22601；WO02/22602；WO02/22603；WO02/22604；WO02/22605；WO02/22606；WO02/22607；WO02/22608；WO02/50065；WO02/50066；WO02/057259；WO02/059112；WO02/059111；WO02/062789；WO

40

50

02/066461; WO02/068415; ピリミジン誘導体: WO03/077921; WO03/078423; WO03/078426; WO03/078427; WO04/000833 又はイミダゾール、オキサゾール及びチアゾール誘導体: WO02/96905; WO04/005283。

【0007】

JP03/231687は、ニュートロフィン阻害剤及び鎮痛剤としての縮合ピラゾール誘導体に関する。WO03/035065は、キナーゼ阻害剤としての、特にキナーゼインサートドメイン含有受容体(KDR)チロシンキナーゼ、脾臓チロシンキナーゼ(SYK)及び誘導性T細胞キナーゼ(ITK)に対する阻害剤としてのベンズイミダゾール誘導体に関する。WO2005/007653は、キナーゼ阻害剤としての、特に免疫グロブリン及びEGF(上皮成長因子)リピート2(Tie2)を有するチロシンキナーゼ及びKDRチロシンキナーゼに対する阻害剤としての置換4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジンに関する。

10

【0008】

いくつかの関連する三環式化合物は、US4,835,280A及びUS4,954,498Aから、赤血球集合の阻害剤として知られている。また、Mertens, A., et al., J. Med. Chem. 30(1987)1279-1287; von der Saal, W., et al., J. Med. Chem. 32(1989)1481-1491; US4,666,923A; US4,695,567A及びUS4,863,945Aは、赤血球集合阻害剤としての関連するトリサイクル(tricyclic)について記載する。US5,121,186Aは、心不全、高血圧症及び他の疾患の処置のための関連するトリサイクルについて記載する。WO2005/111040は、抗増殖剤としてのチューブリン阻害活性を有するピロロベンズイミダゾロンについて記載する。

20

【発明の開示】

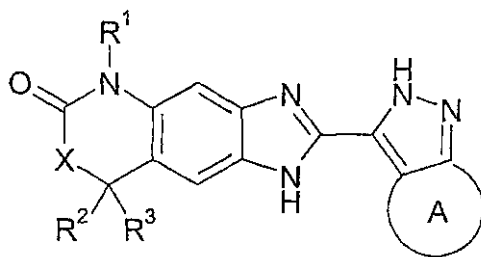
【0009】

発明の概要

本発明は、一般式Iの三環式アゾール誘導体

【化1】

30



式I

40

{ 式中、

R¹は、水素；

アルキル、アルケニル又はアルキニルであり

(ここで、当該アルキル、アルケニル又はアルキニルは、任意に、ニトロ、シアノ又は - Y - R⁴により1又は複数回置換される)；

Yは、単結合、- C(O)NH-、- C(O)N(アルキル)-、- N(アルキル)C(O)-、- NH C(O)-、- NH C(O)NH-、- NH C(O)N(アルキル)-

50

、 - N H S (O)₂ - 、 - S (O)₂ N H - 、 - S (O)₂ N (アルキル) - 、 - S (O)₂ - 、 - S (O) - 、 - C (O) O - 、 - O C (O) - 、 - C (O) - 、 - P (O) (アルキル) - 、 - N H - 、 - N (アルキル) - 、 - O - 又は - S - であり；

R⁴は、アルキル（ここで、当該アルキルは、任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、- C (O) O H 又は - C (O) N H₂により1又は複数回置換される）；

アリール（ここで、当該アリールは、任意に、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロゲン化 (C₁ - C₄) アルキル又はハロゲン化 (C₁ - C₄) アルコキシにより1又は複数回置換される）；

ヘテロアリール（ここで、当該ヘテロアリールは、任意に、アルキルにより1又は複数回置換される）；

シクロアルキル；又は

ヘテロシクリルであり；

R²は、水素又はアルキルであり；

R³は、水素又はアルキルであり；

或いは、R²及びR³は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₅ - C₆) シクロアルキル環を形成し；

Xは、単結合、- C H₂ - 又は - C (アルキル)₂ - であり；

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である5～7員飽和環であり

(ここで、当該A環は、任意に、アルキルにより1又は複数回置換されることができ

る)、

当該A環が1個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、

- C H₂ - フェニル、

- C (O) - アルキル、

- C (O) - シクロアルキル、

- C (O) - ヘテロシクリル、

- C (O) - (C H₂)_n - フェニル（ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより1又は2回置換される）、

- C (O) - (C H₂)_n - ヘテロアリール、

- C (O) - N H - フェニル（ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより1又は2回置換される）、又は

- S (O)₂ - フェニル（ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより1又は2回置換される）により1回置換されることができ；

nは、0、1又は2である}

及び、その全ての医薬として許容される塩に関する。

【0010】

本発明の化合物は、タンパク質キナーゼ阻害剤としての活性を示す。多くの疾患は、タンパク質キナーゼに介在される事象により引き起こされる異常な細胞応答に関連する。これらの疾患としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経疾患、神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギー及び喘息、アルツハイマー病又はホルモン関連疾患が挙げられる。従って、治療剤として効果的なタンパク質キナーゼ阻害剤を見つけるために、医薬品化学において多くの努力がなされてきた。

【0011】

本発明の化合物は、具体的には、Auroraファミリーキナーゼ阻害剤、特にAurora Aキナーゼ阻害剤としての活性を示し、その結果、当該キナーゼに介在される疾

10

20

30

40

50

患の処置に有用であり得る。Aurora Aの阻害は、細胞周期のG2期における細胞周期停止を引き起こし、腫瘍細胞株において抗増殖効果を発揮する。これは、Aurora A阻害剤が、すなわち過剰増殖疾患、例えば癌、特に結腸直腸、乳腺、肺、前立腺、膵臓、胃、膀胱、卵巣、黒色腫、神経芽細胞腫、頸部、腎臓(kidney)又は腎臓(renal)癌、白血病又はリンパ腫の処置に有用であり得ることを示唆する。急性骨髄性白血病(AML、急性リンパ性白血病(ALL)、及び消化管間質腫瘍(GIST))の処置が含まれる。

【0012】

本発明の対象は、式Iの化合物及びそれらの互変異性体、医薬として許容される塩、鏡像異性型、ジアステレオマー及びラセミ体、Auroraキナーゼ阻害剤としてのそれらの使用、上記化合物の調製、それらを含む薬剤及びそれらの製造、並びに病気、特に上記の病気及び疾患、例えば腫瘍又は癌(例えば、結腸直腸、乳腺、肺、前立腺、膵臓、胃、膀胱、卵巣、黒色腫、神経芽細胞腫、頸部、腎臓(kidney)又は腎臓(renal)癌、白血病又はリンパ腫)の処置、抑制又は予防或いは対応する薬剤の製造における上記の化合物の使用である。

10

【0013】

発明の詳細な説明

本明細書中で用いる場合、用語「アルキル」は、1~6個、好ましくは1~4個の炭素原子を含む飽和の直鎖又は分岐鎖炭化水素、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-ブチル、t-ブチルを意味する。

20

【0014】

本明細書中で用いる場合、用語「アルケニル」は、1つの二重結合を含み、2~6個、好ましくは2~4個の炭素原子を有する不飽和の直鎖又は分岐脂肪族炭化水素基を意味する。このような「アルケニル基」の例は、ビニル(エテニル)、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル及び5-ヘキセニルである。

【0015】

本明細書中で用いる場合、用語「アルキニル」は、1つの三重結合を含み、2~6個、好ましくは2~4個の炭素原子を有する不飽和の直鎖又は分岐脂肪族炭化水素基を意味する。このような「アルキニル基」の例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル及び5-ヘキシニルである。

30

【0016】

本明細書中で用いる場合、用語「アルコキシ」は、アルキル-O-基(ここで、アルキルは上記で規定される)を意味する。

【0017】

本明細書中で用いる場合、用語「アルキルアミノ」は、アルキル-NH-基(ここで、アルキルは上記で規定される)を意味する。

40

【0018】

本明細書中で用いる場合、用語「ジアルキルアミノ」は、(アルキル)₂N-基(ここで、アルキルは上記で規定される)を意味する。

【0019】

本明細書中で用いる場合、用語「アルキル、アルケニル、アルキニル(ここで、当該アルキル、アルケニル又はアルキニルは、任意に、ニトロ、シアノ又は-Y-R⁴により1又は複数回置換される);」は、任意に、ニトロ、シアノ又は-Y-R⁴により1~3回、好ましくは1~2回、特に1回置換された上記のアルキル、アルケニル又はアルキニルを意味する。

50

【0020】

本明細書中で用いる場合、用語「アルキル（ここで、当該アルキルは、任意に、1又は複数回置換される）」は、任意に、ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素により、1～6回、好ましくは1～3回置換された、或いは任意に、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-C(O)OH$ 又は $-C(O)NH_2$ により1～3回、好ましくは1～2回置換された上記のアルキルを意味する。このような任意に置換されたアルキル基の例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペルフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペルフルオロエトキシ、2-ヒドロキシ-ブチル、2-ヒドロキシ-エチル、2-ヒドロキシ-プロピル、3-ヒドロキシ-ブチル、2,3-ジヒドロキシ-プロピル、2,3-ジヒドロキシ-ブチル、1,2,3-トリヒドロキシ-プロピル、2-ヒドロキシ-ペンチル、2-メトキシ-エチル、2-エトキシ-エチル、4-メトキシ-ブチル、2-メトキシ-ブチル、2-エトキシ-プロピル、3-プロポキシ-ブチル、2,3-ジメトキシ-プロピル、2-エトキシ-3-メトキシ-プロピル、2,3-ジエトキシ-ブチル、1,2,3-トリメトキシ-プロピル、2-メトキシ-ペンチル、2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル、2-(2-エトキシ-エトキシ)-エチル、2-(2-プロポキシ-エトキシ)-エチル、3-(2-メトキシ-エトキシ)-プロピル、3-(1-メトキシ-エトキシ)-プロピル、4-(2-エトキシ-エトキシ)-ブチル、2-アミノ-ブチル、2-アミノ-エチル、2-アミノ-プロピル、3-アミノ-プロピル、3-アミノ-ブチル、2,3-ジアミノ-プロピル、2-メチルアミノ-ブチル、2-エチルアミノ-エチル、2-ジメチルアミノ-エチル、2-ジメチルアミノ-プロピル、3-ジエチルアミノ-プロピル、3-アミノ-ブチル、2,3-ジアミノ-プロピル、好ましくは、2,3-ジヒドロキシ-プロピル、2-メトキシ-エチル、2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシである。

10

20

【0021】

本明細書中で用いる場合、用語「ここで、当該アリールは、任意に、1又は複数回置換される」は、 R^4 中のアリール基が、任意に、1～5回、好ましくは1～3回、特に1～2回置換されることを意味する。

30

【0022】

本明細書中で用いる場合、用語「ここで、当該ヘテロアリールは、任意に、1又は複数回置換される」は、 R^4 中のヘテロアリール基が、任意に、可能であれば1～2回、好ましくは1回置換されることを意味する。

【0023】

本明細書中で用いる場合、用語「ここで、当該A環は、任意に、1又は複数回置換されることができる」は、環が、任意に、可能であれば1～3回、好ましくは1～2回置換されることを意味する。

【0024】

本明細書中で用いる場合、用語「ハロゲン化アルキル」は、ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素により1又は複数回置換された上記のアルキル基を意味する。例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペルフルオロエチルなど、特にトリフルオロメチルである。

40

【0025】

本明細書中で用いる場合、用語「ハロゲン化アルコキシ」は、ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素により1又は複数回置換された上記のアルコキシ基を意味する。例は、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペルフルオロエトキシなど、特にトリフルオロメトキシである。

【0026】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、特にフッ素及び塩素を意味する。

50

【 0 0 2 7 】

用語「シクロアルキル」は、3～7個、好ましくは3～6個の環原子を有する単環飽和炭化水素環を意味する。このような飽和炭素環基は、任意に、1又は複数回、好ましくはアルキルにより1～3回、特に1～2回置換されることができる。好ましくは、このような飽和炭素環基は、非置換である。このような飽和炭素環基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、3-メチル-シクロペンチル、3,3-ジメチル-シクロヘキシル、3-メチル-シクロヘキシル、2-メチル-シクロヘキシル、好ましくはシクロプロピルである。

【 0 0 2 8 】

R^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒に、 R^2 及び R^3 により形成されるシクロアルキル環は、好ましくはシクロペンチル、又はシクロヘキシル環、特にシクロペンチル環である。

10

【 0 0 2 9 】

A環の置換基の定義におけるシクロアルキル環は、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル環、特にシクロプロピル環である。

【 0 0 3 0 】

用語「ヘテロシクリル」は、N、O又はSから独立に選択される最大で3個、好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子である、5～6個の環原子を有する飽和単環を意味する。このような飽和複素環基は、任意に、a)アルキル、好ましくはメチルにより、b)-C(O)-アルキル、好ましくはアセチルにより、c)オキソにより、或いはd)-S(O)₂-アルキルにより、1又は複数回、好ましくは1又は2回置換されることができる。好ましい置換基は、a)アルキル又はb)-C(O)-アルキルである。このような飽和複素環基の例としては、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、N-アセチル-ピペラジニル、ピペラジン-2-オン、ピペリジルなど、好ましくはモルホリノ(4-モルホリニル)が挙げられる。

20

【 0 0 3 1 】

用語「アリール」は、6～10個の環炭素原子を有する単環式又は二環式芳香環を意味する。このようなアリール基の例は、フェニル及びナフチル、好ましくはフェニルである。

【 0 0 3 2 】

用語「ヘテロアリール」は、N、O又はSから独立に選択される最大で3個、好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子である、5～10個、好ましくは5～6個の環原子を有する単環式又は二環式芳香環を意味する。このようなヘテロアリール基の例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニルなど、特にピリジルが挙げられる。

30

【 0 0 3 3 】

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニル(ここで、当該アルキル、アルケニル又はアルキニルは、任意に、ニトロ、シアノ又は-Y-R⁴により、1又は複数回置換される)である。

40

【 0 0 3 4 】

Yは、単結合、-C(O)NH-、-C(O)N(アルキル)-、-N(アルキル)C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)N(アルキル)-、-NHS(O)₂-、-S(O)₂NH-、-S(O)₂N(アルキル)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-P(O)(アルキル)-、-NH-、-N(アルキル)-、-O-又は-S-、好ましくは単結合である。

【 0 0 3 5 】

50

R^4 は、アルキル（ここで、当該アルキルは、任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-C(O)OH$ 又は $-C(O)NH_2$ により、1又は複数回置換される）；アリアル（ここで、当該アリアルは、任意に、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、ハロゲン化 $(C_1 - C_4)$ アルキル又はハロゲン化 $(C_1 - C_4)$ アルコキシにより、1又は複数回置換される）；ヘテロアリアル（ここで、当該ヘテロアリアルは、任意に、アルキルにより1又は複数回置換される）；シクロアルキル；又はヘテロシクリルである。好ましくは、 R^4 は、ヘテロシクリル、特にモルホリノである。

【0036】

R^2 は、水素又はアルキル、好ましくはアルキルであり； R^3 は、水素又はアルキル、好ましくはアルキルであり；或いは、 R^2 及び R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 $(C_5 - C_6)$ シクロアルキル環を形成する。好ましくは、 R^2 及び R^3 は、両方ともアルキルである。

【0037】

Xは、単結合、 $-CH_2-$ 、又は $-C(\text{アルキル})_2-$ 、好ましくは単結合である。

【0038】

A環は、任意に、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1又は2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子である、5～7員、好ましくは5～6員飽和環である。A環が、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を含む場合、当該ヘテロ原子は隣接しない。当該A環は、任意に、可能であれば、アルキルにより、1又は複数回、好ましくは1～3回、特に1～2回置換されることができる。このようなA環の例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、メチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、1,1-ジメチルシクロヘキシル、1,3-ジメチルシクロヘキシル、1,4-ジメチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロフラン、ピロリジン、N-メチルピロリジン、N-エチルピロリジン、N-イソプロピルピロリジン、テトラヒドロチオフェン、[1,3]ジオキサラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、N-イソプロピルピペリジン、テトラヒドロチオピラン、アゼパン、[1,3]ジオキサセパン、[1,3]ジオキセパン及び[1,4]ジチエパン、好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロピラン、ピペリジン及びテトラヒドロチオピランが挙げられる。

【0039】

A環が1個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、 $-CH_2-$ フェニル、 $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)$ -シクロアルキル、 $-C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-C(O)-(CH_2)_n$ -フェニル（ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより1又は2回置換される）、 $-C(O)-(CH_2)_n$ -ヘテロアリアル、 $-C(O)-NH$ -フェニル（ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより1又は2回置換される）、又は $-S(O)_2$ -フェニル（ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより1又は2回置換される）により1回置換されることができる。この窒素含有A環は、好ましくは $-CH_2-$ フェニル、 $-C(O)$ -シクロアルキル（好ましくは、 $-C(O)$ -シクロプロピル）、 $-C(O)$ -ヘテロシクリル（好ましくは、 $-C(O)$ -モルホリノ）、 $-C(O)-(CH_2)_n$ -フェニル（ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン（好ましくは、フッ素）により1又は2回置換される）、 $-C(O)-(CH_2)_n$ -ヘテロアリアル（好ましくは、 $-C(O)-(CH_2)_n$ -チエニル）、 $-C(O)-NH$ -フェニル（ここで、当該フェニルは、任意に、アルキ

10

20

30

40

50

ルにより1又は2回置換される)、又は-S(O)₂-フェニル(ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン(好ましくは、フッ素)により1又は2回置換される)より置換される。このような置換窒素含有A環の例としては、例えばN-ベンジル-ピロリジン、N-アセチル-ピロリジン、N-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン、N-(モルホリン-4-カルボニル)-ピペリジン、N-[(2,6-ジエチル-フェニル)-アミノカルボニル]-ピペリジン、N-(2-チオフェン-2-イル-アセチル)-ピペリジンなどが挙げられる。

【0040】

nは、0、1又は2、好ましくは0又は1である。

【0041】

A環とピラゾールとの縮合により形成されるこの環系は、8~10員、好ましくは8~9員二環系(2,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペンタピラゾール又は互変異性型2,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペンタピラゾール;4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール又は互変異性型4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール;2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-シクロヘプタピラゾール又は互変異性型1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-シクロヘプタピラゾール)であり、ここで、A環の1又は2個、好ましくは1個の炭素原子(架橋原子を除く)は、任意に、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択されるヘテロ原子により置換されることができる。A環の2個の炭素原子が、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択されるヘテロ原子により置換される場合、当該ヘテロ原子は隣接しない。

【0042】

A環のピラゾールとの縮合により形成されるこのような環系の例としては、2,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペンタピラゾール、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール、2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-シクロヘプタピラゾール、2,6-ジヒドロ-4H-フロ[3,4-c]ピラゾール、2,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール、2,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピラゾール、2,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピラゾール、2H-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピラゾール、2,4,6,7-テトラヒドロ-ピラノ[4,3-c]ピラゾール、2,4,5,7-テトラヒドロ-ピラノ[3,4-c]ピラゾール、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、2,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、2,4,6,7-テトラヒドロ-チオピラノ[4,3-c]ピラゾール、2,4,5,7-テトラヒドロ-チオピラノ[3,4-c]ピラゾール、2,4-ジヒドロ-[1,3]ジオキシノ[4,5-c]ピラゾール、2,7-ジヒドロ-4,6-ジオキサ-1,2-ジアザ-インデン、4,5-ジヒドロ-2H-6,8-ジオキサ-1,2-ジアザ-アズレン及び6,7-ジヒドロ-2H,5H-4,8-ジチア-1,2-ジアザ-アズレン、好ましくは2,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペンタピラゾール、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール、2,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール、2,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピラゾール、2,4,6,7-テトラヒドロ-ピラノ[4,3-c]ピラゾール、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び2,4,6,7-テトラヒドロ-チオピラノ[4,3-c]ピラゾールが挙げられる。

【0043】

Yが-NH-又はN(アルキル)-であり、R⁴がアルキルである場合、当該アルキルは置換されたものであり、当該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-C(O)OH又は-C(O)NH₂から選択される。

【0044】

Yが-O-であり、R⁴がアルキルである場合、当該アルキルは置換されたものであり、当該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコシアルコキシ、アミノ、アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ、ジアルキルアミノ、 $-C(O)OH$ 又は $-C(O)NH_2$ から選択される。

【0045】

本明細書中で用いる場合、質量分析法(MS)との関連で、用語「API+」は、ポジティブ大気圧イオン化モードを指す。

【0046】

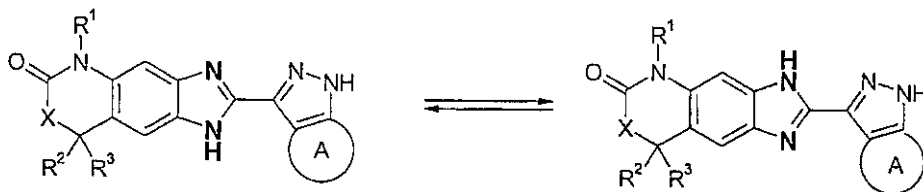
本明細書中で用いる場合、核磁気共鳴(NMR)との関連で、用語「D₆-DMSO」は、重水素化ジメチルスルホキシドを指す。

【0047】

式Iの化合物は、異なる互変異性型、及び様々なそれらの混合物で存在することができる。式Iの化合物の全ての互変異性型及びそれらの混合物は、本発明の対象である。例えば、式Iの三環系のイミダゾール部分は、以下で示される2つの互変異性型で存在することができる：

10

【化2】



20

式I

【0048】

また、例えば式Iのピラゾール環は、以下に示す2つの互変異性型を形成することができる：

【化3】



30

式I

40

【0049】

本発明の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である5~7員飽和環である

(ここで、当該A環は、任意に、アルキルにより1又は複数回置換されることができる)}。

【0050】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

50

{ 式中、

R¹は、水素又はアルキルであり

(ここで、当該アルキルは、任意に、- Y - R⁴により1回置換される)；

Yは、単結合であり；

R⁴は、ヘテロシクリル、好ましくはモルホリノであり；

R²は、アルキルであり；

R³は、アルキルであり；

Xは、単結合であり；

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1又は2個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である5～7員、好ましくは5～6員飽和環であり

(ここで、当該A環は、任意に、アルキルにより1又は複数回置換されることができる)、

当該A環が1個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、

- CH₂-フェニル、

- C(O)-シクロアルキル、好ましくは-C(O)-シクロプロピル、

- C(O)-ヘテロシクリル、好ましくは-C(O)-モルホリノ

- C(O)-(CH₂)_n-フェニル(ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、好ましくはフッ素により1又は2回置換される)、

- C(O)-(CH₂)_n-ヘテロアリール、好ましくは-C(O)-(CH₂)_n-チエニル、

- C(O)-NH-フェニル(ここで、当該フェニルは、任意に、アルキルにより1又は2回置換される)、又は

- S(O)₂-フェニル(ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、好ましくはフッ素により1又は2回置換される)により1回置換されることができ；且つ

nは、0又は1である}。

【0051】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{ 式中、

R¹、R²及びR³は、アルキルであり；

Xは、単結合であり；

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である5～7員、好ましくは5～6員飽和環であり

(ここで、当該A環は、任意に、アルキルにより1又は複数回置換されることができる)、

当該A環が1個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、

- CH₂-フェニル、

- C(O)-シクロアルキル、

- C(O)-ヘテロシクリル、

- C(O)-(CH₂)_n-フェニル(ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲンにより1又は2回置換される)、

- C(O)-(CH₂)_n-チエニル、

- C(O)-NH-フェニル(ここで、当該フェニルは、任意に、アルキルにより1又は2回置換される)、又は

- S(O)₂-フェニル(ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲンにより1又は2回置換される)により1回置換されることができ；且つ

nは、0又は1である}。

【0052】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{ 式中、

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を任意に含み、残

10

20

30

40

50

りの環原子は炭素原子である5～7員飽和環である(ここで、当該A環は、任意に、アルキルにより1又は複数回置換されることが出来る) }。

【0053】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、アルキルであり；

Xは、単結合であり；且つ

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である5～7員飽和環である(ここで、当該A環は、任意に、アルキルにより1又は複数回置換されることが出来る) }。

10

【0054】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

R^4 は、ヘテロシクリルである}。

【0055】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

R^4 は、ヘテロシクリルであり；且つ

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である5～7員飽和環である(ここで、当該A環は、任意に、アルキルにより1又は複数回置換されることが出来る) }。

20

【0056】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

Xは、単結合である}。

【0057】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

Xは、単結合であり；且つ

A環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を任意に含み、残りの環原子は炭素原子である5～7員飽和環である(ここで、当該A環は、任意に、アルキルにより1又は複数回置換されることが出来る) }。

30

【0058】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

A環は、5～7員飽和炭化水素環である}。

【0059】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

Xは、単結合であり；且つ

A環は、5～7員、好ましくは5～6員飽和炭化水素環である}。

40

【0060】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物である

{式中、

R^1 は、水素又はアルキルであり

(ここで、当該アルキルは、任意に、-Y- R^4 により1回置換される)；

Yは、単結合であり；

R^4 は、ヘテロシクリル、好ましくはモルホリノであり；

R^2 は、アルキルであり；

R^3 は、アルキルであり；

50

X は、単結合であり；且つ

A 環は、5 ~ 7 員、好ましくは 5 ~ 6 員炭化水素環である }。

【 0 0 6 1 】

このような化合物は、例えば以下のものから成る群から選択されることができる：

7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

7, 7 - ジメチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5, 7, 7 - トリメチル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

7, 7 - ジメチル - 5 - プロピル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；及び

7, 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；

7, 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン；及び

5, 7, 7 - トリエチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン。

【 0 0 6 2 】

本発明の別の実施態様は、式 I の化合物である

{ 式中、

R¹、R²及びR³は、アルキルであり；

X は、単結合であり；且つ

A 環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員、好ましくは 5 ~ 6 員飽和環であり

(ここで、当該 A 環は、任意に、アルキルにより 1 又は複数回置換されることができ)

、
当該 A 環が 1 個の窒素を含む場合は、当該窒素は、任意に、

- CH₂ - フェニル、

- C (O) - シクロアルキル、好ましくは - C (O) - シクロプロピル、

- C (O) - ヘテロシクリル、好ましくは - C (O) - モルホリノ

- C (O) - (CH₂)_n - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、好ましくはフッ素により 1 又は 2 回置換される)、

10

20

30

40

50

- C(O) - (CH₂)_n - チエニル、
- C(O) - NH - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、アルキルにより 1 又は 2 回置換される)、又は
- S(O)₂ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、好ましくはフッ素により 1 又は 2 回置換される) により 1 回置換されることができ; 且つ n は、0 又は 1 である}。

【0063】

このような化合物は、例えば以下のものから成る群から選択されることができ:

- 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 2 - (1,4,6,7 - テトラヒドロ - ピラノ [4,3 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン; 10
- 2 - (5 - ベンジル - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,3 - c] - ピリジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 2 - (4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 2 - (5 - ベンジル - 1,4,5,6 - テトラヒドロ - ピロロ [3,4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン; 20
- 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 2 - (1,4,6,7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4,3 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 2 - (5 - シクロプロパンカルボニル - 1,4,5,6 - テトラヒドロ - ピロロ [3,4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 5 - エチル - 2 - {5 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - アセチル] - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,3 - c] ピリジン - 3 - イル} - 7,7 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 7,7 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン; 30
- 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 7,7 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 2 - (4,6 - ジヒドロ - 1H - チエノ [3,4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン; 40
- 5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 2 - [5 - (2 - チオフエン - 2 - イル - アセチル) - 1,4,5,6 - テトラヒドロ - ピロロ [3,4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 2 - (4,6 - ジヒドロ - 1H - チエノ [3,4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7,7 - ジメチル - 5,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 6 - オン;
- 3 - (5 - エチル - 7,7 - ジメチル - 6 - オキソ - 3,5,6,7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4,5 - f] インドール - 2 - イル) - 4,6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3,4 - c] ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2,6 - ジエチル - フェニル) - アミド; 50

5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン ;

3 - (5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 2 - イル) - 4, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2, 6 - ジエチル - フェニル) - アミド ; 及び

5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 2 - [5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン。

10

【 0 0 6 4 】

本発明の別の実施態様は、式 I の化合物である

{ 式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、アルキルであり ;

X は、単結合であり ; 且つ

A 環は、酸素、窒素又は硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員、好ましくは 5 ~ 6 員飽和環である }。

【 0 0 6 5 】

本発明の別の実施態様は、式 I の化合物である

{ 式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、アルキルであり ;

X は、単結合であり ; 且つ

A 環は、1 個の窒素を含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員、好ましくは 5 ~ 6 員飽和環であり、

ここで、当該窒素は

- CH_2 - フェニル、

- C (O) - アルキル、

- C (O) - シクロアルキル、

- C (O) - ヘテロシクリル、

- C (O) - (CH_2)_n - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより 1 又は 2 回置換される)、

30

- C (O) - (CH_2)_n - ヘテロアリール、

- C (O) - NH - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより 1 又は 2 回置換される)、又は

- S (O)₂ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより 1 又は 2 回置換される) により 1 回置換され ; 且つ

40

n は、0、1 又は 2 である }。

【 0 0 6 6 】

本発明の別の実施態様は、式 I の化合物である

{ 式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、アルキルであり ;

X は、単結合であり ; 且つ

A 環は、1 個の窒素を含み、残りの環原子は炭素原子である 5 ~ 7 員、好ましくは 5 ~ 6 員飽和環であり、

ここで、当該窒素は

- CH_2 - フェニル、

50

- C(O) - シクロアルキル、好ましくは - C(O) - シクロプロピル、
 - C(O) - ヘテロシクリル、好ましくは - C(O) - モルホリノ
 - C(O) - (CH₂)_n - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、好ましくはフッ素により 1 又は 2 回置換される)、
 - C(O) - (CH₂)_n - チエニル、
 - C(O) - NH - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、アルキルにより 1 又は 2 回置換される)、又は
 - S(O)₂ - フェニル (ここで、当該フェニルは、任意に、ハロゲン、好ましくはフッ素により 1 又は 2 回置換される) により 1 回置換され; 且つ
- n は、0 又は 1 である}。

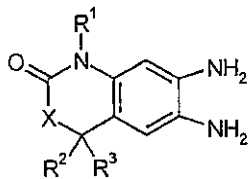
10

【0067】

本発明の別の実施態様は、以下の段階を含んで成る、式 I の化合物の調製のための方法である

a) 式 I I の化合物を

【化 4】



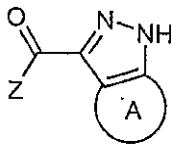
20

式II,

{ 式中、X、R¹、R²及びR³は、式 I に対して上記で与えた意味を有する }
式 I I I の化合物と反応させて

【化 5】

30

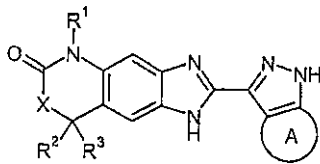


式III,

40

{ 式中、A 環は、式 I に対して上記で与えた意味を有し、Z は、- OH、- Cl、- H、- OMe 又はヒドロキシベンゾトリアゾールである }
式 I の化合物を得ること

【化6】



式 I,

10

b) 式 I の化合物を単離すること ; 及び

c) 必要であれば、式 I の化合物を、その医薬として許容される塩に変換すること。

【0068】

本発明の対象である式 I の三環式化合物、又はその医薬として許容される塩は、化学的に関連した化合物の調製に適用可能であることが知られた任意の方法により調製することができる。式 I の化合物、又はその医薬として許容される塩を調製するのに用いる場合、このような方法は、以下の代表的なスキーム 1 ~ 3 及び実施例により説明される（ここでは、別段断りのない限り、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y 及び A 環は、式 I に対して上記で与えた意味を有する）。必要な出発物質は市販されているか、或いは、それらは、有機化学の標準的な手順により得ることができる。このような出発物質の調製は、付随の実施例の中に、又はスキーム 1 ~ 3 に関して以下で引用する文献に記載されている。或いは、必要な出発物質は、説明されるものと類似の方法により得ることができ、これは有機化学者の通常の技術の範囲内である。

20

【0069】

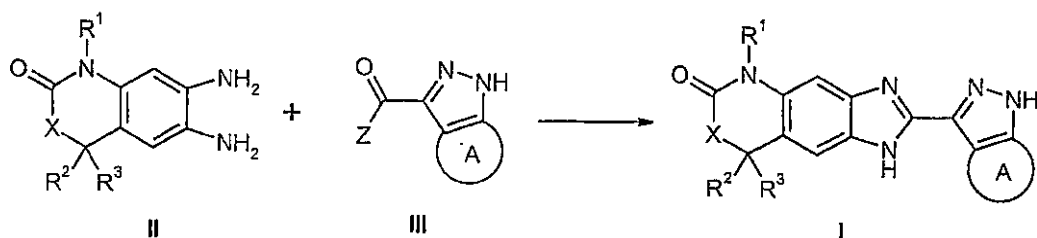
式 I の三環式縮合イミダゾール環は、文献に記載の方法と同様に、異なる合成経路により形成することができる (Mertens, A., et al., J. Med. Chem. 30 (1987) 1279 - 1287; US 4,695,567 A)。

【0070】

式 I の化合物の調製のための 1 つの経路 (スキーム 1) は、式 I I のジアミンから出発し、これは、カルボン酸 (Z が -OH である式 I I I の化合物)、酸塩化物 (Z が -Cl である、式 I I I の化合物)、アルデヒド (Z が -H である式 I I I の化合物)、メチルカルボン酸塩 (Z が -OMe である式 I I I の化合物)、又は活性化エステル (A が例えばヒドロキシベンゾトリアゾールである式 I I I の化合物) と反応させることができる。詳細な手順に関しては、Mertens, A., et al., J. Med. Chem. 30 (1987) 1279 - 1287 及び US 4,695,567 A を参照のこと。

30

【化7】



スキーム 1

40

50

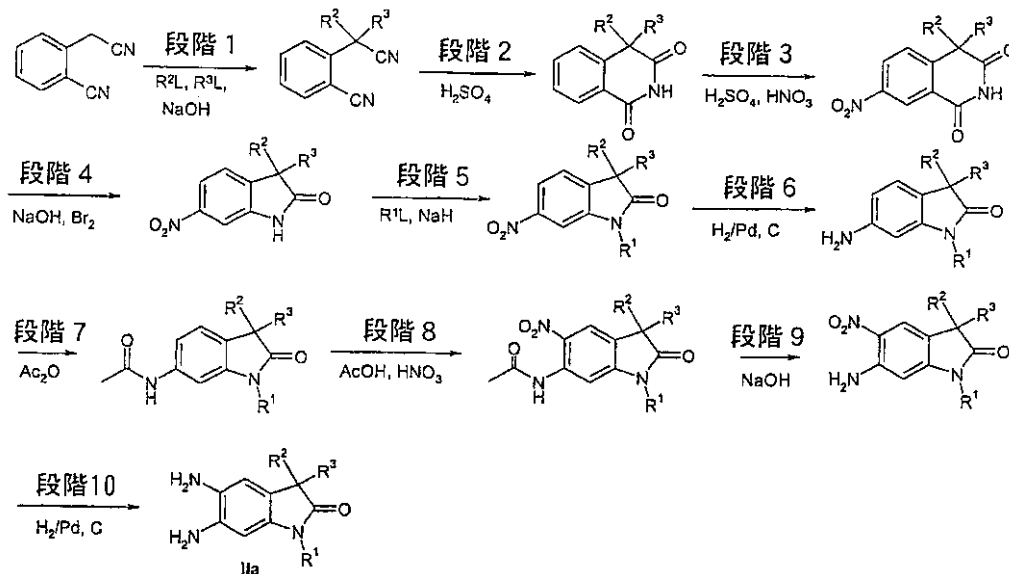
【0071】

スキーム1において、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びXは、式Iに対して上記で与えた意味を有し、Zは、-OH、-Cl、-H、-OMe又は、例えばヒドロキシベンゾトリアゾールである。

【0072】

式IIのジアミン又はその前駆体の合成は、Mertens, A., et al. (J. Med. Chem. 30 (1987) 1279 - 1287); von der Saal, W., et al (J. Med. Chem. 32 (1989) 1481 - 1491); US 4,666,923 A、US 4,695,567 A、US 4,863,945 A及びUS 4,985,448 Aに記載されている。例えば、式IIのジアミン(式中、Aは単結合である)はIIaと命名され、スキーム2aに示されるように、US 4,666,923 A、DE 3410168及びMertens, A., et al. (J. Med. Chem. 30 (1987) 1279 - 1287)に従って合成することができる。

10



20

30

スキーム2a

【0073】

スキーム2aにおいて、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、式Iに対して上記で与えた意味を有し、Lは、脱離基、例えばヨウ素、臭素、塩素、トリフレートなどを表す。

【0074】

代わりの方法において、式IIaのジアミンは、スキーム2bに示すように、式IIb(Aが単結合であり、 R^1 が水素である、化合物II)のジアミンのアルキル化により得ることができる。

40

【化9】



スキーム2b

10

【0075】

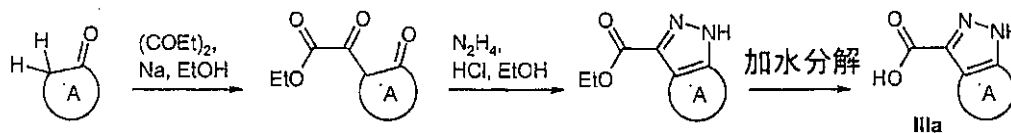
式IIbのジアミンは、段階5の省略下でスキーム1に従って合成することができる。

【0076】

スキーム1における式IIIのアネレート化(annelete)ピラゾールは市販されているか、或いは、それらは、「Z」及び「A環」の性質に従って、異なる合成経路により調製することができる。「Z」が水素である場合、対応するアネレート化ピラゾール3-カルボン酸は、IIIaと命名され、例えば以下のスキーム3に示されるように製造することができる。

20

【化10】



スキーム3

30

【0077】

スキーム3において、Aは、式Iに対して上記で与えた意味を有する。-メチレン基を有する様々な環式カルボニル化合物は、シュウ酸ジエチルにより混合Claisen縮合を受ける。得られた、-ジケトエステルは、ヒドラジンと縮合させ、アネレート化ピラゾールを得ることができる。エステル官能基の加水分解後に、所望のアネレート化ピラゾール3-カルボン酸IIIaが得られる(例えば、van Herk, T., et al., J. Med. Chem. 46 (2003) 3945-3951を参照のこと)。

40

【0078】

Zが-OEtであり、Aが1個の窒素原子(ここで、当該窒素は、メチルにより置換される)を含む5~7員飽和環である式IIIの化合物(特に、4-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル及び4-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,2,4-トリアザ-アズレン-3-カルボン酸エチルエステル)の調製は、Mohrle, H., et al., Chem. Ber. 119 (1986) 3591-3599に記載されており、ジアゾ酢酸エステルとの反応により対応するラクタムアセタールから出発する。

50

【0079】

基 R¹上の特定の置換基は、上記の合成順序の条件に対して不活性ではあり得ず、当業界で知られた標準的な保護基による保護を必要とし得る。例えば、アミノ又はヒドロキシ基は、アセチル又は tert-ブトキシカルボニル誘導体として保護されることができる。或いは、いくつかの置換基は、反応順序の終わりに、他のものから得ることができる。例えば、式 I の化合物は、基 R¹上にニトロ、エトキシカルボニル、スルホン酸置換基を有するように合成することができ、この置換基は、最終的に、標準的な方法により、アミノ-、アルキルアミノ-、ジアルキルアミノ-、アシルアミノ-、アルキルスルホニルアミノ-、アリールスルホニルアミノ置換基、又はカルボキサミド置換基、又はスルホンアミド置換基へと変換される。

10

【0080】

本発明の化合物又はその医薬として許容される塩及び治療上不活性な担体を含む薬剤は、本発明の対象であり、それらの生成のための方法のように、それは、本発明の1つ以上の化合物及び/又は医薬として許容される塩、及び必要であれば1つ以上の他の治療上有益な物質を、1つ以上の治療上不活性な担体と一緒に生薬投与形態にすることを含んで成る。

【0081】

本発明によると、本発明の化合物及びその医薬として許容される塩は、病気の抑制又は予防に有用である。それらの Aurora チロシンキナーゼ阻害及びそれらの抗増殖活性に基づいて、当該化合物は、ヒト又は動物における癌などの疾患の処置、及び対応する薬剤の製造に有用である。用量は、様々な因子、例えば投与方法、種、年齢及び/又は個々の健康状態に依存する。

20

【0082】

本発明の実施態様は、医薬として許容される賦形剤と共に、1つ以上の式 I の化合物を含む医薬組成物である。

【0083】

本発明の別の実施態様は、Aurora ファミリーチロシンキナーゼの不適切な活性化により介在される疾患の処置のための、医薬として許容されるアジュバントと共に、活性成分として1つ以上の式 I の化合物を含む医薬組成物である。

【0084】

本発明の別の実施態様は、腫瘍成長の阻害のための、1つ以上の式 I の化合物を含む医薬組成物である。

30

【0085】

本発明の別の実施態様は、結腸直腸、乳腺、肺、前立腺、膵臓、胃、膀胱、卵巣、黒色腫、神経芽細胞腫、頸部、腎臓 (kidney) 又は腎臓 (renal) 癌、白血病又はリンパ腫の処置のための、医薬として許容されるアジュバントと共に、活性成分として1つ以上の式 I の化合物を含む医薬組成物である。

【0086】

本発明の別の実施態様は、急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ性白血病 (ALL)、及び消化管間質腫瘍 (GIST) の処置のための、医薬として許容されるアジュバントと共に、活性成分として1つ以上の式 I の化合物を含む医薬組成物である。

40

【0087】

本発明の別の実施態様は、Aurora ファミリーチロシンキナーゼの不適切な活性化により介在される疾患の処置のための薬剤の製造のための、式 I の1つ以上の化合物の使用である。

【0088】

本発明の別の実施態様は、腫瘍成長の阻害のための対応する薬剤の製造のための、式 I の化合物の使用である。

【0089】

本発明の別の実施態様は、結腸直腸、乳腺、肺、前立腺、膵臓、胃、膀胱、卵巣、黒色

50

腫、神経芽細胞腫、頸部、腎臓 (kidney) 又は腎臓 (renal) 癌、白血病又はリンパ腫の処置のための対応する薬剤の製造のための、式 I の化合物の使用である。

【 0 0 9 0 】

本発明の別の実施態様は、急性骨髄性白血病 (A M L)、急性リンパ性白血病 (A L L)、及び消化管間質腫瘍 (G I S T) の処置のための薬剤の製造のための、式 I の化合物の使用である。

【 0 0 9 1 】

本発明の別の実施態様は、Aurora Aチロシンキナーゼ阻害剤としての式 I の化合物の使用である。

【 0 0 9 2 】

本発明の別の実施態様は、抗増殖剤としての式 I の化合物の使用である。

【 0 0 9 3 】

本発明の別の実施態様は、癌の処置のための1つ以上の式 I の化合物の使用である。

【 0 0 9 4 】

本発明の化合物は、それらの医薬として許容される塩の形態で存在することができる。用語「医薬として許容される塩」は、式 I の化合物の生物学的有効性及び性質を保持し、適切な無毒性の有機酸又は無機酸から形成される従来の酸付加塩を指す。酸付加塩の例としては、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸から得られるもの、及び有機酸、例えば p - トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸から得られるものなどが挙げられる。医薬化合物 (すなわち、薬剤) の塩への化学的修飾は、化合物の改善された物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性及び溶解性を得るための、医薬化学者に周知の方法である。例えば、Bastin, R. J., et al (Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427 - 435) を参照のこと。

【 0 0 9 5 】

式 I の化合物は、1つ又はいくつかのキラル中心を含むことができ、その結果、ラセミ形態又は光学活性形態で存在することができる。ラセミ酸塩は、既知の方法に従って、鏡像異性体に分離することができる。例えば、結晶化により分離することのできるジアステレオマー塩は、光学活性酸、例えば D - 又は L - カンファースルホン酸を用いた反応によりラセミ混合物から形成される。或いは、鏡像異性体の分離は、市販されているキラル H P L C - 相 (H P L C : 高速液体クロマトグラフィー) 上のクロマトグラフィーを用いることにより達成することもできる。

【 0 0 9 6 】

薬理活性

式 I の化合物及びそれらの医薬として許容される塩は、有益な薬理特性を有する。当該化合物は、Aurora キナーゼファミリーの阻害剤としての活性を示し、抗増殖活性を示すことも見出された。その結果、本発明の化合物は、Aurora ファミリー、好ましくは Aurora A のキナーゼの既知の過剰発現による病気の治療及び / 又は予防において、特に上記の病気の治療及び / 又は予防において有用である。Aurora キナーゼファミリーの阻害剤としての本化合物の活性は、以下の生物学的試験により実証される：

【 0 0 9 7 】

Aurora A の阻害剤に関する $I C_{50}$ の測定

試験の原理

Aurora A は、紡錘体集合及び染色体分離に関連する、セリンスレオニンキナーゼである。

【 0 0 9 8 】

この試験は、基質 (G S T - ヒストン H 3) が試験プレートに結合し、キナーゼによりリン酸化される、典型的な E L I S A 型試験である。リン酸化は、マウス抗ホスホペプチド m A b 及び H R P 標識抗マウス p A b により検出される。この試験は、 $I C_{50}$ 測定に有効である。

10

20

30

40

50

【0099】

キナーゼ活性は、酵素結合免疫測定法 (ELISA) により測定した: Maxisorp 384 ウエルプレート (Nunc) を、グルタチオン-S-トランスフェラーゼのN末端に融合したヒストンH3の1~15残基を含んで成る、組み換え融合タンパク質で被覆した。その後、プレートを、リン酸緩衝化生理食塩水中の1mg/mLのI-ブロック (Tropix カタログ#T2015 - カゼインの高度精製形態) の溶液でブロックした。適切な量の変異体 Aurora A キナーゼを、試験化合物及び30 µMのATPと混合することにより、ELISAプレートのウエル中で、キナーゼ反応を実施した。反応緩衝液は、1 µg/mLのI-ブロックを加えた10xキナーゼ緩衝液 (Cell Signaling カタログ#9802) であった。反応は、25mMのEDTAの添加により40分後に止めた。洗浄後、抗-リン-ヒストンH3 (Ser10) 6G3mAb (Cell Signaling カタログ#9706) 及びヒツジ抗マウスpAb-HRP (Amersham カタログ#NA931V) の添加、その後の、TMB (Kirkegaard & Perry Laboratoriesからの3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン) を用いた発色により、基質のリン酸化を検出した。吸収の読み取り後、非線形曲線適合 (Xlfit software (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK)) を用いて、IC₅₀ 値を計算した。結果を表1に示す。

10

【0100】

【表1】

20

結果: 表1

| 実施例番号 | IC50 Aurora A キナーゼ阻害 [µM] |
|------------------------------------|------------------------------|
| 5 | 0.017 |
| 9 | 0.012 |
| 11 | 0.016 |
| 16 | 0.055 |
| 17 | 0.014 |
| 13, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 26, 28 | 0.001-0.500 |

30

【0101】

抗増殖活性

本化合物の抗増殖剤としての活性を、以下の生物学的試験により実証する。

【0102】

HCT116細胞におけるCellTiter-Glo (登録商標) 試験

CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存性試験 (Promega) は、存在するATP (これは、代謝的に活性な細胞の存在を示す) の定量に基づいた、培養下の生存細胞の数を決定する同質的な方法である。

40

【0103】

HCT116細胞 (ヒト大腸癌、ATCC-No. CCL-247) を、GlutaMAX (登録商標) I (Invitrogen、カタログNo. 61870-010)、2.5%のウシ胎仔血清 (FCS、SigmaカタログNo. F4135 (FBS)); 100ユニット/mLのペニシリン/100 µg/mLのストレプトマイシン (= InvitrogenからのPen/Strep カタログNo. 15140) を含むRPMI 1640培地中で培養した。試験のために、同一の培地中に、細胞を、1ウエルあたり1000個の細胞で、384ウエルプレートに播種した。次の日に、試験化合物を、30 µM

50

~ 0.0015 μ Mの範囲の様々な濃度(10の濃度、1:3)で添加した。5日後に、CellTiter - Glo(登録商標)試験を、製造者の使用説明書に従って実施した(Promegaからの、CellTiter - Glo(登録商標)発光細胞生存性試験)。概要:細胞プレートを、約30分間で室温まで平衡化し、その後、CellTiter - Glo(登録商標)試薬を添加した。内容物を、15分間慎重に混合し、細胞溶解を誘導した。45分後に、発光シグナルを、Victor 2で測定した(走査型マルチウエル分光光度計、Wallac)。

【0104】

詳細:

1日目:

- 培地: GlutaMAX(登録商標)I(Invitrogen、カタログNo. 61870)、5%のFCS(SigmaカタログNo. F4135)、Pen/Strep(Invitrogen、カタログNo. 15140)を含むRPMI 1640。
- HCT116(ATCC-No. CCL-247): 384ウエルプレートの1ウエルあたりの60 μ l中に1000個の細胞(Greiner 781098、 μ Clear-plate white)
- 播種後に、37、5%のCO₂で24時間プレートをインキュベートする

10

【0105】

2日目: 誘導(化合物で処理、10の濃度):

最も高い濃度として30 μ Mの最終濃度を得るために、3.5 μ lの10mMの化合物ストック溶液を、163 μ lの培地に直接添加した。その後、以下の段階e)の希釈手順を続けた。

20

【0106】

2番目に高い濃度から最も低い濃度を得るために、1:3の希釈段階による連続希釈を、以下に記載の手順(a-e)に従って続けた:

- a) 2番目に高い濃度に関して、10 μ lの10mMの化合物のストック溶液を、20 μ lのジメチルスルホキシド(DMSO)に添加
- b) このDMSO希釈列において希釈 8 x 1:3(常に、10 μ lから20 μ lのDMSO)(3333, 3 μ Mから0.51 μ Mの濃度の9個のウエルが得られる)
- c) 各濃度に希釈 1:47, 6(3, 5 μ lの化合物を163 μ lの培地に希釈)
- e) 細胞プレート中で、全ての濃度の10 μ lを60 μ lの培地に添加
DMSOの最終濃度: 全てのウエルにおいて0.3%
そして、30 μ Mから0.0015 μ Mの範囲の、化合物の10の最終濃度を得られる。

30

- 各化合物を、3重に試験する。

- 37、5%のCO₂で120時間(5日間)インキュベートする。

【0107】

分析:

1ウエルあたり、30 μ lのCellTiter - Glo(登録商標)試薬(Promegaから購入した、CellTiter - Glo(登録商標)緩衝液及びCellTiter - Glo(登録商標)基質(凍結乾燥)から調製)を添加する、

40

- 室温で15分間振盪する

- 振盪せずに、室温で更に45分間インキュベートする

【0108】

測定:

- Victor 2 走査型マルチウエル分光光度計(Wallac)、発光モード(0.5秒/リード、477nm)

- 非線形曲線適合(XLfit software(ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK))を用いてIC50を測定する

50

【0109】

全ての化合物で、HCT 116 細胞生存性の顕著な阻害が検出された。これは表 2 に示す化合物により例証される。

【0110】

【表 2】

結果：表 2

| 実施例番号 | IC50 HCT 116 [μ M] |
|--|-------------------------|
| 2 | 0.430 |
| 4 | 0.224 |
| 6 | 0.682 |
| 9 | 0.108 |
| 15 | 1.504 |
| 24 | 0.741 |
| 28 | 0.338 |
| 1, 3, 7, 8, 11, 13, 16, 17, 18, 21, 23, 25, 26 | 0.100-2.000 |

10

20

【0111】

本発明の化合物及びそれらの医薬として許容される塩は、薬剤として、例えば医薬組成物の形態で用いることができる。当該医薬組成物は、例えば錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、ハード及びソフトゼラチンカプセル、溶液、エマルジョン又は懸濁液の形態で経口投与することができる。しかし、投与は、経直腸的、例えば坐剤の形態で、或いは経皮的、例えば注射溶液の形態で行うこともできる。

【0112】

上記の医薬組成物は、本発明の化合物を、医薬として不活性な無機又は有機担体で処理することにより得ることができる。例えば、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠及びハードゼラチンカプセル用のそのような担体として、ラクトース、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを用いることができる。ソフトゼラチンカプセルに適した担体は、例えば植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。しかし、活性物質の性質に依存して、ソフトゼラチンカプセルの場合は、通常担体は必要とされない。溶液及びシロップの製造に適した担体は、例えば水、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐剤に適した担体は、例えば天然又は硬化油、ワックス、脂肪、半固体又は液体ポリオールなどである。

30

【0113】

医薬組成物は、更に、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、着香料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝液、マスキング剤又は抗酸化剤を含むことができる。それらは、更に他の治療上有益な物質を含むこともできる。

40

【0114】

医薬組成物は、例えば以下のものを含んでなる：

a) 錠剤製剤（湿式造粒法）：

【表 3】

| 項目 | 成分 | Mg/錠剤 | | | |
|----|------------------------------|-------|-----|-----|-----|
| | | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 1. | 式 I の化合物 | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | 無水ラクトースDTG (直接的錠剤化グレード) | 125 | 105 | 30 | 150 |
| 3. | Sta-Rx 1500 (アルファ化デンプン粉末) | 6 | 6 | 6 | 30 |
| 4. | 微結晶性セルロース | 30 | 30 | 30 | 150 |
| 5. | ステアリン酸マグネシウム | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 合計 | 167 | 167 | 167 | 831 |

10

【0115】

製造手順：

1. 項目 1、2、3 及び 4 を混合し、精製水を用いて造粒する。
2. 50 で顆粒を乾燥させる。
3. 顆粒を適切な製粉装置に通過させる。
4. 項目 5 を添加し、3 分間混合する；適切なプレス上で圧縮する。

20

【0116】

b) カプセル製剤：

【表 4】

| 項目 | 成分 | mg/カプセル | | | |
|----|--------------|---------|-----|-----|-----|
| | | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 1. | 式 I の化合物 | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | 含水ラクトース | 159 | 123 | 148 | --- |
| 3. | トウモロコシデンプン | 25 | 35 | 40 | 70 |
| 4. | タルク | 10 | 15 | 10 | 25 |
| 5. | ステアリン酸マグネシウム | 1 | 2 | 2 | 5 |
| | 合計 | 200 | 200 | 300 | 600 |

30

【0117】

製造手順：

1. 適切な混合器中で項目 1、2 及び 3 を、30 分間混合する。
2. 項目 4 及び 5 を添加し、3 分間混合する。
3. 適切なカプセル中に充填する。

40

【0118】

c) マイクロ懸濁液

1. 4.0 g のガラスビーズを特注のチューブ GL 25, 4 cm に量り取る（ビーズは、チューブの半分を満たす）。
2. 50 mg の化合物を添加し、へらで分散させ、ボルテックスする。
3. 2 ml のゼラチン溶液（重量 ビーズ：ゼラチン溶液 = 2：1）を添加し、ボルテックスする。
4. キャップし、光保護のためアルミニウムホイル中に包む。
5. 製粉のため、カウンターバランスを用意する。
6. Ret sch 製粉器中で、4 時間、20 / s で製粉する（いくつかの物質に関しては、30 / s で最大 24 時間）。

50

7. 受容バイアルに結合したフィルターホルダー上のフィルター(100 μm)の2層を用いた、400 gでの2分間の遠心分離により、ビーズから懸濁液を抽出する。

8. 抽出物をメスシリンダーに移す。

9. 最終体積に到達するか又は抽出物が透明になるまで、少量(ここでは、1 ml段階)での洗浄を繰り返す。

10. ゼラチンで最終体積まで充填し、均質化する。

【0119】

以下の実施例及び引用文献は、本発明の理解を助けるために提供され、その真の範囲は、添付の特許請求の範囲において示される。本発明の精神から逸脱することなく、説明される手順において変更が可能であることが理解される。

10

【実施例】

【0120】

実験手順:

A: 出発物質

A1. 5, 6-ジアミノ-1-エチル-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オンの調製

i) 1-エチル-3, 3-ジメチル-6-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン

無水N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)(35 ml)中の3, 3-ジメチル-6-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン(6 g, 29.10 mmol)の溶液を、水素化ナトリウムで処理した。得られた懸濁液を、1時間60 で攪拌した。DMF(10 ml)中のプロモエタン(2.17 mL, 3.17 g, 29.10 mmol)の溶液を添加した。この混合物を室温まで冷却し、1時間攪拌した。溶媒の除去後、混合物を水(100 ml)で急冷し、酢酸エチル(3 × 100 ml)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発させて、粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチル/n-ヘプタン(1:3)による溶出により、5.94 g(87%)の黄色の固体を得た。

20

【0121】

MS: M = 235.3 (ESI+)

【化11】

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.16 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 3.81 (q, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.97 (d, 1H)

【0122】

ii) 6-アミノ-1-エチル-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン

40

メタノール/テトラヒドロフラン(THF)(1:1, 80 ml)中の1-エチル-3, 3-ジメチル-6-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン(5.9 g, 25.19 mmol)の溶液に、木炭上のパラジウム(10%, 1.2 g)を添加し、混合物を4時間室温で水素化した。ろ過及び溶媒の蒸発後に、5.05 g(98%)の6-アミノ-1-エチル-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オンを、白色の固体として単離した。

【0123】

MS: M = 205.0 (API+)

【化 1 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.11 (t, 3H), 1.17 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 5.12 (br, 2H), 6.21 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.92 (d, 1H)

【 0 1 2 4】

i i i) N - (1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセトアミド 10

無水酢酸 (8 0 m l) 中の 6 - アミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (5 . 0 5 g , 2 4 . 7 2 m m o l) の溶液を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を氷水 (1 5 0 m l) に注ぎ、室温まで温め、再び 2 時間攪拌した。酢酸エチル (3 × 1 0 0 m l) による抽出後、混合した有機層を飽和 NaHCO_3 溶液 (3 × 1 0 0 m l) 、塩水 (1 0 0 m l) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後に、粗生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n - ヘプタン 1 : 1) により精製し、淡黄色の固体として 5 . 6 g (9 1 %) の N - (1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセトアミドを得た。 20

【 0 1 2 5】

MS : M = 2 4 7 . 1 (A P I +)

【化 1 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.13 (t, 3H), 1.23 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 9.97 (br, 1H)

【 0 1 2 6】

i v) N - (1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセトアミド 30

無水酢酸 (7 0 m l) 中の N - (1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセトアミド (5 . 6 g , 2 2 . 7 3 m m o l) の溶液に、硝酸 (1 0 0 % , 1 . 9 6 g , 1 . 2 9 m l , 3 1 . 2 m m o l) を 0 で添加した。混合物を 3 0 分間攪拌し、その後、氷水 (1 5 0 m l) に注いだ。4 時間の攪拌の後、混合物を酢酸エチル (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。混合した有機層を、水酸化ナトリウム溶液 (1 M , 1 0 0 m l) 及び水 (1 0 0 m l) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n - ヘプタン 1 : 1) により精製し、黄色の固体として 5 . 2 g (7 8 %) の N - (1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセトアミドを得た。 40

【 0 1 2 7】

MS : M = 2 9 2 . 0 (A P I +)

【化 1 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.16 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 7.54 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 10.39 (br, 1H)

【 0 1 2 8】

v) 6 - アミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

10

N - (1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アセトアミド (5 . 2 g , 1 7 . 8 5 m m o l) を、エタノール (4 0 m l) 中に溶解した。塩酸 (2 5 % , 8 m l , 8 1 . 4 4 m m o l) の添加後に、混合物を還流下で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、その後水 (8 0 m l) で急冷した。吸引により黄色の沈殿を単離し、エタノール / 水 (1 : 1) で洗った。固体を酢酸エチルに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、オレンジ色の固体として 4 . 1 5 g (9 3 %) の 6 - アミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンを得た。

【 0 1 2 9】

MS : M = 2 5 0 . 0 (A P I +)

20

【化 1 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.15 (t, 3H), 1.27 (s, 6H), 3.64 (m, 2H), 6.54 (s, 1 H), 7.67 (br, 2H), 7.95 (s, 1H)

【 0 1 3 0】

vi) 5 , 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

30

エタノール (8 0 m l) 中の 6 - アミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (4 . 1 5 g , 1 6 . 6 5 m m o l) の溶液に、 PtO_2 (0 . 4 g) を添加し、混合物を室温で 3 . 5 時間水素化した。ろ過及び溶媒の蒸発後、オレンジ色の固体として、3 . 2 5 g (8 9 %) の 5 , 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンを単離した。

【 0 1 3 1】

MS : M = 2 2 0 . 0 (A P I +)

【化 1 6】

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.10 (t, 3H), 1.13 (s, 6H), 3.53 (m, 2H), 4.08 (br, 2H), 4.48 (br, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)

【 0 1 3 2】

A 2 . 5 , 6 - ジアミノ - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

5 , 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 1) に関して説明したのと同様の 6 段階合成において、5 , 6 - ジアミノ -

50

1, 3, 3 - トリメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンを調製した。

【0133】

MS : M = 206.1 (API+)

【化17】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.57 (s, 6H), 3.43 (s, 3H), 4.94 (br, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.95 (s, 1H)

10

【0134】

A 3.5, 6 - ジアミノ - 3, 3 - ジメチル - 1 - プロピル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

5, 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A1) に関して説明したのと同様の6段階合成において、5, 6 - ジアミノ - 3, 3 - ジメチル - 1 - プロピル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンを調製した。

【0135】

MS : M = 234.1 (API+)

【化18】

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.82 (t, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 4.16 (br, 2H), 4.45 (br, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)

【0136】

A 4.5, 6 - ジアミノ - 1 - イソプロピル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

30

5, 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A1) に関して説明したのと同様の6段階合成において、5, 6 - ジアミノ - 3, 3 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンを調製した。

【0137】

MS : M = 234.1 (API+)

【化19】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.12 (s, 6H), 1.33 (d, 6H), 4.09 (br, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.46 (br, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.48 (s, 1H)

40

【0138】

A 5.5, 6 - ジアミノ - 3, 3 - ジメチル - 1 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

5, 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A1) に関して説明したのと同様の6段階合成において、5, 6 - ジアミノ - 3, 3 - ジメチル - 1 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンを調製した。

50

【 0 1 3 9 】

MS : M = 3 1 9 . 1 (A P I +)

【 化 2 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.14 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 2.26 (t, 2H),
2.33 (m, 4H), 3.56 (m, 6H), 4.39 (br, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)

【 0 1 4 0 】

A 6 . 5 , 6 - ジアミノ - 3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

i) 3 , 3 - ジエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

濃縮硫酸 (5 0 m l) 中の 3 , 3 - ジエチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (1 0 . 0 g 、 5 2 . 8 4 m m o l 、 M e r t e n s e t a l . , J . M e d . C h e m . 3 0 (1 9 8 7) 1 2 7 9 - 1 2 8 7) の溶液に、0 で、硝酸 (6 5 % 、 5 . 1 2 g 、 3 . 6 3 m l 、 5 2 . 8 4 m m o l) 及び濃縮硫酸 (1 0 m l) の混合物をゆっくりと添加した。室温で 2 時間後、混合物を氷水に注いだ。沈殿をろ過し、水で洗い、乾燥させて、1 1 . 7 g の 3 , 3 - ジエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (4 9 . 9 5 m m o l 、 9 4 %) を得た。

MS : M = 2 3 5 . 1 (E S I +)

【 0 1 4 1 】

i i) 3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

無水 N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) (6 0 m l) 中の 3 , 3 - ジエチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (1 1 . 7 g 、 4 9 . 9 5 m m o l) の溶液を、水素化ナトリウム (1 . 5 5 8 g 、 6 4 . 9 3 m m o l) で処理した。得られた懸濁液を、6 0 で 1 時間攪拌した。2 - ヨード - プロパン (4 . 9 9 m l 、 8 . 4 9 g 、 4 9 . 9 5 m m o l) の溶液を添加した。混合物を 6 0 で更に 3 時間保持し、氷水に注いで室温まで冷却した。沈殿をろ過し、水で洗い、乾燥させて、1 2 . 6 g の 3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (4 5 . 6 0 m m o l 、 9 1 %) を得た。

MS : M = 2 7 7 . 1 (E S I +)

【 0 1 4 2 】

i i i) 5 - アミノ - 3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

メタノール/テトラヒドロフラン (T H F) (1 : 1 、 8 0 m l) 中の 3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (1 2 . 6 g 、 4 5 . 6 0 m m o l) の溶液に、木炭上のパラジウム (1 0 % 、 1 . 2 g) を添加し、混合物を室温で 4 時間水素化した。触媒のろ過後、溶媒を蒸発させ、残渣をイソ - ヘキサんでトリチュレートして、9 . 7 g の 5 - アミノ - 3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (3 9 . 3 7 m m o l 、 8 6 %) を得た。

MS : M = 2 4 7 . 1 (E S I +)

【 0 1 4 3 】

i v) N - (3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - アセトアミド

無水酢酸 (5 7 m l) 中の 5 - アミノ - 3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (9 . 7 g 、 3 9 . 3 7 m m o l) の溶液を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、室温まで温め、再び 2 時間攪拌した。酢酸エチル

10

20

30

40

50

による抽出後、混合した有機層をNaOH水溶液(1M)及び塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をイソヘキサンでトリチュレートし、10.4gのN-(3,3-ジエチル-1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(36.06mmol、91%)を得た。

MS:M=289.2(ESI+)

【0144】

v) N-(3,3-ジエチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド

濃縮硫酸(50ml)中のN-(3,3-ジエチル-1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(10.4g、36.06mmol)の溶液に、0 で硝酸(65%、3.84g、2.72ml、39.67mmol)及び濃縮硫酸(10ml)の混合物をゆっくりと添加した。室温で2時間後、混合物を氷水に注いだ。沈殿をろ過し、水で洗い、乾燥させた。粗物質を、シリカゲルクロマトグラフィー(イソヘキサン/酢酸エチル 1:1)により精製し、所望されないN-(3,3-ジエチル-1-イソプロピル-7-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(5.5g)に加えて、2.2gのN-(3,3-ジエチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(6.60mmol、18%)が得られた。

10

MS:M=332.2(ESI-)

20

【0145】

vi) 5-アミノ-3,3-ジエチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

N-(3,3-ジエチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド(2.2g、6.60mmol)を、エタノール(50ml)に溶解した。塩酸(25%、3.2ml、33.0mmol)の添加後、混合物を還流下で3時間加熱した。ほとんどの溶媒を蒸発させ、水を添加した。混合物を、NaOH水溶液の添加により弱くアルカリ化した。混合物を酢酸エチルにより抽出し、混合した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、1.9gの5-アミノ-3,3-ジエチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(6.52mmol、99%)を得た。

30

MS:M=290.1(ESI-)

【0146】

vii) 5,6-ジアミノ-3,3-ジエチル-1-イソプロピル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

メタノール/テトラヒドロフラン(THF)(1:1、80ml)中の5-アミノ-3,3-ジエチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(1.9g、6.52mmol)の溶液に、木炭上のパラジウム(10%、1.2g)を添加し、混合物を室温で4時間水素化した。ろ過後、溶媒を蒸発させ、残渣をイソヘキサンでトリチュレートし、1.7gの5,6-ジアミノ-3,3-ジエチル-1-イソプロピル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(6.50mmol、99%)を得た。

40

【0147】

MS:M=262.3(ESI+)

【化 2 1】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.44 (t, 6H), 1.34 (d, 6H), 1.55 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 4.40 (br, 4H), 4.45 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.46 (s, 1H)

【 0 1 4 8 】

A 7 . 5 , 6 - ジアミノ - 1 , 3 , 3 - トリエチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

10

5 , 6 - ジアミノ - 3 , 3 - ジエチル - 1 - イソプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 6) に関して説明したのと同様の 7 段階合成において、5 , 6 - ジアミノ - 1 , 3 , 3 - トリエチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンを調製した。

【 0 1 4 9 】

MS : M = 2 4 8 . 1 (A P I +)

【化 2 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.43 (t, 6H), 1.08 (t, 3H), 1.55 (q, 2H), 1.63 (q, 2H), 3.54 (q, 2H), 4.10 (br, 2H), 4.48 (br, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.43 (s, 1H)

20

【 0 1 5 0 】

A 8 . 5 - ベンジル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステルの調製

i) (1 - ベンジル - 4 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル) - オキソ - 酢酸エチルエステル

ナトリウム (1 . 3 4 0 g 、 5 8 . 2 8 m m o l) を、窒素雰囲気下で、氷冷エタノール (5 0 m l) に添加した。0 で 1 5 時間後、溶液を - 1 0 に冷却し、シュウ酸ジエチルエステル (7 . 7 2 2 g 、 5 2 . 8 4 m m o l) を液滴により添加した。その後、エタノール (3 0 m l) 中の 1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - オン (9 . 9 9 5 g 、 5 2 . 8 1 m m o l) の溶液を、1 時間以内に添加した。反応混合物を室温まで温め、5 時間後溶媒を蒸発させて、粗 (1 - ベンジル - 4 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル) - オキソ - 酢酸エチルエステル (1 7 . 0 7 g) を得た。これを、更に精製せずに、次の反応に用いた。

30

MS : M = 2 9 0 . 1 (E S I +)

【 0 1 5 1 】

i i) 5 - ベンジル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

0 の酢酸 (6 0 m l) 中の (1 - ベンジル - 4 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル) - オキソ - 酢酸エチルエステル (1 7 . 0 7 g) の溶液に、ヒドラジン水和物 (2 . 9 5 9 g 、 5 9 . 1 0 m m o l) を添加した。還流下で 6 時間 1 2 0 まで加熱した後、反応混合物を室温まで冷却し、水 (1 5 0 m l) 及び酢酸エチル (1 5 0 m l) で処理した。有機相を、pH 7 ~ 8 まで、飽和重炭酸塩水溶液で洗った。混合した水相を、酢酸エチルで 2 回再抽出し、混合した有機相を MgSO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル中の 0 . 5 % のトリエチルアミン) にかけて、3 . 0 0 g の 5 - ベンジル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1 0 . 5 1 m m o l 、 1 7 . 8 %) を得た。

40

MS : M = 2 8 6 . 1 (A P I +)

【 0 1 5 2 】

50

A 9 . 5 - ベンジル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルの調製

i) (1 - ベンジル - 4 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - オキソ - 酢酸エチルエステル

A 8 に関して説明したのと同様の方法において、i) (1 - ベンジル - 4 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - オキソ - 酢酸エチルエステルを、1 - ベンジル - 3 - ピロリジノンから調製した。

MS : M = 276 . 1 (API +)

【 0 1 5 3 】

ii) 5 - ベンジル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

A 8 に関して記載したものと同様の方法において、ii) 5 - ベンジル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを、(1 - ベンジル - 4 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル) - オキソ - 酢酸エチルエステルから調製した。

MS : M = 272 . 0 (API +)

【 0 1 5 4 】

A 10 . 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルの調製

エタノール/テトラヒドロフラン (THF) (1 : 2 , 60 ml) 中の 5 - ベンジル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (A 9 , 2 . 74 g , 10 . 099 mmol) の溶液に、木炭上のパラジウム (10 % , 0 . 55 g) を添加し、混合物を室温、44 mbar で 4 . 5 時間水素化した。触媒のろ過後に、溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから再結晶させて、1 . 50 g の 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (8 . 278 mmol , 82 %) を得た。

MS : M = 182 . 2 (ESI +)

【 0 1 5 5 】

A 11 . 5 - (2 , 6 - ジエチル - フェニルカルバモイル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸の調製

i) 5 - (2 , 6 - ジエチル - フェニルカルバモイル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

DMF (3 ml) 中の 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (A 10 , 200 mg , 1 . 104 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (223 . 4 mg , 308 μ l , 2 . 208 mmol) 及び DMF (1 ml) 中の 1 , 3 - ジエチル - 2 - イソシアナト - ベンゼン (193 . 4 mg , 191 μ l , 1 . 104 mmol) の溶液を添加した。室温で 1 時間後、混合物を水 (40 ml) で処理した。水相を酢酸エチルで抽出し、混合した有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘプタン 2 : 1) により精製し、304 mg の 5 - (2 , 6 - ジエチル - フェニルカルバモイル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 853 mmol , 77 %) を得た。

MS : M = 357 . 2 (ESI +)

【 0 1 5 6 】

ii) 5 - (2 , 6 - ジエチル - フェニルカルバモイル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

THF (4 ml) 中の 5 - (2 , 6 - ジエチル - フェニルカルバモイル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (245 mg , 0 . 687 mmol) の溶液に、NaOH (2 N , 2 ml , 4 . 0 mmol) を添加し、還流下で 2 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、HCl (2 N) で酸

10

20

30

40

50

性化した。水相を酢酸エチルで抽出し、混合した有機相を塩水で洗い、 $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を蒸発させて、225 mgの5-(2,6-ジエチル-フェニルカルバモイル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸(0.685 mmol、99%)を得た。

MS : M = 329.1 (ESI+)

【0157】

A12.5-シクロプロパンカルボニル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸の調製

i) 5-シクロプロパンカルボニル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

THF(2 ml)中の1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(A10、100 mg、0.552 mmol)の溶液に、0でシクロプロパンカルボニル塩化物(63.5 mg、0.607 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(178.3 mg、240 μ l、1.380 mmol)を添加した。室温で12時間攪拌した後、混合物をNaOH(2N、0.5 ml)及び水(5 ml)で急冷した。水相を酢酸エチルで抽出し、混合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させて、98 mgの5-シクロプロパンカルボニル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(0.393 mmol、71%)を得た。

MS : M = 250.0 (API+)

【0158】

ii) 5-シクロプロパンカルボニル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸

A11に関して説明したものと同様の方法において、ii) 5-シクロプロパンカルボニル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸を、5-シクロプロパンカルボニル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルから調製した。

【0159】

A13.5-(2-チオフエン-2-イル-アセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸

i) 5-(2-チオフエン-2-イル-アセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

A12に関して説明したものと同様の方法において、i) 5-(2-チオフエン-2-イル-アセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(A10)及びチオフエン-2-イル-アセチル塩化物から調製した。

MS : M = 306.2 (API+)

【0160】

ii) 5-(2-チオフエン-2-イル-アセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸

A11に関して説明したものと同様の方法において、ii) 5-(2-チオフエン-2-イル-アセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸を、5-(2-チオフエン-2-イル-アセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルから調製した。

MS : M = 278.1 (ESI+)

【0161】

A14.5-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸

i) 5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

A 1 2 に関して説明したものと同様の方法において、i) 5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (A 1 0) 及び 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル塩化物から調製した。

MS : M = 340.0 (ESI+)

【0162】

ii) 5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

10

A 1 1 に関して説明したものと同様の方法において、ii) 5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸を、5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルから調製した。

MS : M = 310.0 (ESI-)

【0163】

A 1 5 . 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

20

i) オキソ - (4 - オキソ - テトラヒドロ - チオピラン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステル

A 8 に関して説明したものと同様の方法において、i) オキソ - (4 - オキソ - テトラヒドロ - チオピラン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステルを、テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オンから調製した。

MS : M = 215.0 (API-)

【0164】

ii) 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

30

A 8 に関して説明したものと同様の方法において、ii) 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを、オキソ - (4 - オキソ - テトラヒドロ - チオピラン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステルから調製した。

MS : M = 213.1 (ESI+)

【0165】

iii) 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

40

A 1 1 に関して説明したものと同様の方法において、iii) 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸を、1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルから調製した。

MS : M = 183.1 (ESI-)

【0166】

A 1 5 . 4, 6 - ジヒドロ - 1H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

i) オキソ - (4 - オキソ - テトラヒドロ - チオフエン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステル

A 8 に関して説明したものと同様の方法において、i) オキソ - (4 - オキソ - テトラヒドロ - チオフエン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステルを、ジヒドロ - チオフエン - 3 - オンから調製した。

【0167】

50

ii) 4, 6 - ジヒドロ - 1H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

A 8 に関して説明したものと同様の方法において、ii) 4, 6 - ジヒドロ - 1H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを、オキソ - (4 - オキソ - テトラヒドロ - チオフェン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステルから調製した。

MS : M = 199 . 0 (API +)

【 0 1 6 8 】

iii) 4, 6 - ジヒドロ - 1H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸
A 11 に関して説明したものと同様の方法において、ii) 4, 6 - ジヒドロ - 1H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸を、4, 6 - ジヒドロ - 1H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルから調製した。

10

MS : M = 171 . 0 (API +)

【 0 1 6 9 】

最終生成物

実施例 1

7, 7 - ジメチル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン
5, 6 - ジアミノ - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (143 mg、0.75 mmol)、及び 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - カルボン酸 (114 mg、0.75 mmol) を、ポリリン酸 (5.10 g、53.12 mmol) 及び五酸化リン (190 mg、1.34 mmol) と共に混合し、窒素下、150 で 6 時間攪拌した。混合物を氷水 (25 ml) で急冷し、得られた溶液を、アンモニア水溶液を添加することにより pH 7 ~ 8 に調節して、その後酢酸エチル (3 x 50 ml) で 2 回抽出した。混合した有機相を水 (50 ml) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。粗生成物を、HPLクロマトグラフィーにより精製した。37 mg (16%) の薄茶色の固体を得た。

20

【 0 1 7 0 】

MS : M = 308 . 1 (API +)

【 化 2 3 】

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.29 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 6.88 (br, 1H), 6.95 (br, 1H), 10.23 (br, 1H)

【 0 1 7 1 】

実施例 2

5, 7, 7 - トリメチル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

40

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、5, 7, 7 - トリメチル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

【 0 1 7 2 】

MS : M = 322 . 0 (API +)

【化 2 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.31 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 6.95 及び 7.23 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.39 及び 7.61 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.48 (br, 1H), 12.70 (br, 1H)

【 0 1 7 3 】

実施例 3

10

5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

【 0 1 7 4 】

MS : M = 336 . 2 (API +)

【化 2 5】

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.18 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.76 (q, 2H), 6.98 及び 7.27 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.37 及び 7.61 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.50 (br, 1H), 12.75 (br, 1H)

【 0 1 7 5 】

実施例 4

30

7 , 7 - ジメチル - 5 - プロピル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、7 , 7 - ジメチル - 5 - プロピル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

【 0 1 7 6 】

MS : M = 350 . 1 (API +)

【化 2 6】

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_6 -DMSO): δ (ppm) = 0.85 (m, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.66 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 6.98 及び 7.27 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.37 及び 7.61 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.41 及び 12.50 (br, 1H, 2つの互変異性型), 12.70 (br, 1H)

【 0 1 7 7 】

実施例 5

50

5 - イソプロピル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロ

ペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、5 - イソプロピル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

【 0 1 7 8 】

MS : M = 3 5 0 . 1 (A P I +)

【 化 2 7 】

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.29 (s, 6H), 1.44 (d, 6 H), 2.51 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.1-7.6 (br, 互変異性型, 2H), 12.75 (br, 2H)

【 0 1 7 9 】

実施例 6

7 , 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、7 , 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペンタピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

【 0 1 8 0 】

MS : M = 4 3 5 . 2 (A P I +)

【 化 2 8 】

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.31 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 2.29 (m, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.75 (t, 2H), 6.02 及び 7.29 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.37 及び 7.58 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.41 及び 12.50 (br, 2H)

【 0 1 8 1 】

実施例 7

7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

【 0 1 8 2 】

MS : M = 3 2 2 . 0 (A P I +)

40

【化 2 9】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $D_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 1.29 (s, 6H), 1.76 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 6.88 及び 6.99 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.28 及び 7.52 (s, 1H, 2つの互変異性型), 10.18 及び 10.24 (br, 1H, 2つの互変異性型), 12.32 及び 12.46 (br, 1H), 12.72 及び 12.74 (br, 1H, 2つの互変異性型)

10

【 0 1 8 3】

実施例 8

5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

20

【 0 1 8 4】

MS : M = 350 . 1 (API +)

【化 3 0】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $D_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 1.19 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.76 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.75 (q, 2H), 6.95 及び 7.29 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.35 及び 7.63 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.48 及び 12.53 (br, 1H), 12.75 (br, 1H)

30

【 0 1 8 5】

実施例 9

5 - イソプロピル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、5 - イソプロピル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

40

【 0 1 8 6】

MS : M = 364 . 1 (API +)

【化 3 1】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $D_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 1.28 (s, 6H), 1.45 (d, 6H), 1.76 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.08 及び 7.33 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.35 及び 7.60 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.40 及び 12.52 (br, 1H), 12.75 (br, 1H)

50

【 0 1 8 7 】

実施例 1 0

7, 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、7, 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

【 0 1 8 8 】

MS : M = 4 4 9 . 1 (A P I +)

【 化 3 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 1.30 (s, 6H), 1.78 (m, 6H), 2.29 (m, 6H), 2.64 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.74 (t, 2H), 7.00 及び 7.31 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.34 及び 7.59 (s, 1 H, 2つの互変異性型), 12.51 及び 12.53 (br, 1H, 2つの互変異性型), 12.74 及び 12.76 (br, 1H, 2つの互変異性型)

10

20

【 0 1 8 9 】

実施例 1 1

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、7, 7 - ジメチル - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

30

【 0 1 9 0 】

MS : M = 3 5 2 . 1 (A P I +)

【 化 3 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.60 (t, 3H), 1.72 (s, 6H), 3.19 (t, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.30 (t, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.39 及び 7.71 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.79 及び 8.05 (s, 1H, 2つの互変異性型), 13.08 及び 13.13 (br, 1H, 2つの互変異性型), 13.43 及び 13.45 (br, 1H, 2つの互変異性型)

40

【 0 1 9 1 】

実施例 1 2

5, 7, 7 - トリエチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 に関して説明したものと同様の方法において、5, 7, 7 - トリエチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、適切な出発物質から調製した。

。

【 0 1 9 2 】

50

MS : M = 378.3 (ESI+)

【化34】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 0.45 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.81 (m, 8H), 2.65 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.77 (q, 2H), 6.95 及び 7.25 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.27 及び 7.50 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.50 及び 12.53 (br, 1H, 2つの互変異性型), 12.75 及び 12.78 (br, 1H, 2つの互変異性型)

10

【0193】

実施例13

2 - (5 - ベンジル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

5 , 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 1、1.109 g、5.057 mmol)、及び 5 - ベンジル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (A 8、1.44 g、5.046 mmol) を、ポリリン酸 (16.82 g、117.6 mmol) 及び五酸化リン (4.305 g、30.33 mmol) と共に混合し、窒素下、150 で12時間攪拌した。混合物を、氷水 (70 ml) で急冷し、得られた溶液を、アンモニア水溶液を添加することにより pH 7 ~ 8 に調整した。冷蔵庫において3時間後に、沈殿をろ過し、HPLクロマトグラフィーにより精製して、580 mg の 2 - (5 - ベンジル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン (1.316 mmol、26%) を得た。

20

【0194】

MS : M = 441.1 (API+)

【化35】

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.13 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 2.76 (m, 4H), 3.70 - 3.84 (m, 6H), 6.95 及び 7.29 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.27 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 4H), 7.41 及び 7.60 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.55 及び 12.61 (s, 1H, 2つの互変異性型)

【0195】

実施例14

5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

メタノール/テトラヒドロフラン (THF) (1 : 3、12 ml) 中の 2 - (5 - ベンジル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン (実施例 13、76 mg、0.172 mmol) の溶液に、木炭上のパラジウム (10%、30 mg) を添加し、混合物を、室温、32 mbar で4時間水素化した。触媒をろ過後、溶媒を蒸発させて、39.3 mg の 5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン

40

50

- 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン
(0 . 1 1 2 m m o l、6 5 %) を得た。

【 0 1 9 6 】

M S : M = 3 5 1 . 1 (A P I +)

【 化 3 6 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.18 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.69(t, 2H),
3.04 (t, 2H), 3.69 - 3.81 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.96 及び 7.28 (s, 1H, 2つの互変異
性型), 7.37 及び 7.61 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.51 - 12.98 (s, 2H)

10

【 0 1 9 7 】

実施例 1 5

5 - エチル - 2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - アセチル] - 4, 5, 6
, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル } - 7, 7 - ジ
メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン

窒素雰囲気下の完全な DMF (1 m l) 中の (4 - フルオロ - フェニル) - 酢酸 (2 4
m g、0 . 1 5 6 m m o l) の溶液に、N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エ
チルカルボジイミド塩酸塩 (3 3 m g、0 . 1 7 2 m m o l) 及びヒドロキシベンゾトリ
アゾール水和物 (2 6 m g、0 . 1 7 0 m m o l) を添加した。室温で 3 0 分後に、5 -
エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4
, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] イ
ンドール - 6 - オン (実施例 1 4、5 0 m g、0 . 1 4 3 m m o l) を添加し、2 時間攪
拌を続けた。反応混合物を水で処理し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合した有機
相を重炭酸塩溶液で洗い、M g S O₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残渣を H P L クロ
マトグラフィーにより精製し、3 1 . 2 m g の 5 - エチル - 2 - { 5 - [2 - (4 - フル
オロ - フェニル) - アセチル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4,
3 - c] ピリジン - 3 - イル } - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ
[4, 5 - f] インドール - 6 - オン (0 . 0 5 7 m m o l、4 0 %) を得た。

20

30

【 0 1 9 8 】

M S : M = 4 8 7 . 0 (A P I +)

【 化 3 7 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.18 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.62 - 2.77 (d,
2H), 3.67 - 3.93 (m, 6H), 4.76 - 4.95 (d, 2H), 6.97 及び 7.31 (s, 1H, 2つの互変異
性型), 7.04 - 7.20 (m, 2H), 7.22 - 7.35 (m, 2H), 7.37 及び 7.69 (s, 1H,
2つの互変異性型), 12.56 - 12.85 (s, 1H), 12.88 - 13.19 (s, 1H)

40

【 0 1 9 9 】

実施例 1 6

5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒド
ロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 -
ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 5 に関して説明したものと同様の方法において、5 - エチル - 2 - [5 - (4
- フルオロ - ベンゾイル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 -
c] ピリジン - 3 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4

50

, 5 - f] インドール - 6 - オンを、5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン (実施例 1 4) 及び 4 - フルオロ - 安息香酸から調製した。

【 0 2 0 0 】

MS : M = 4 7 1 . 2 (A P I -)

【 化 3 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.18 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 6.96 及び 7.37 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.31 (t, 2H), 7.41 及び 7.73 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.57 (m, 2H), 12.53 - 12.86 (s, 1H), 13.07 及び 13.11 (s, 1H, 2つの互変異性型)

10

【 0 2 0 1 】

実施例 1 7

5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

20

0 の完全な THF (1 m l) 中の 5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン (実施例 1 4 、 6 0 m g 、 0 . 1 7 1 m m o l) の溶液に、窒素雰囲気下で、4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル塩化物 (3 7 m g 、 0 . 1 8 8 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (5 5 . 1 m g 、 0 . 4 2 6 m m o l) を添加した。室温で 3 時間後に、溶媒を蒸発させ、残渣を H P L クロマトグラフィーにより精製して、3 4 m g の 5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン (0 . 0 5 9 8 m m o l 、 3 5 %) を得た。

30

【 0 2 0 2 】

MS : M = 5 0 8 . 2 (A P I -)

【 化 3 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.19 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 2.78 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.97 及び 7.36 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.47 (t, 2H), 7.38 及び 7.70 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.90 (t, 2H), 12.61 - 12.88 (s, 1H), 12.89 - 13.19 (s, 1H)

40

【 0 2 0 3 】

実施例 1 8

5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 1 7 に関して説明したものと同様の方法において、5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - (4 , 5 ,

50

6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン(実施例14)及びモルホリン-4-カルボニル塩化物から調製した。

【0204】

MS: M = 462.2 (API-)

【化40】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.19 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 2.82 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.76 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.96 及び 7.33 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.37 及び 7.66 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.65 及び 12.70 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.99 及び 13.02 (s, 1H, 2つの互変異性型)

10

【0205】

実施例19

2-(5-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)-5-エチル-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン

20

実施例13に関して説明したものと同様の方法において、2-(5-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)-5-エチル-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オンを、5,6-ジアミノ-1-エチル-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(A1)及び5-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(A9)から調製した。

【0206】

MS: M = 427.4 (ESI+)

【化41】

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.09 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.74 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 6.96 及び 6.25 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.27 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.37 及び 7.60 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.60 (br, 1H), 12.95 及び 13.25 (br, 1H, 2つの互変異性型)

【0207】

実施例20

3-(5-エチル-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸(2,6-ジエチル-フェニル)-アミド

40

窒素雰囲気下の完全なDMF(4ml)中の5-(2,6-ジエチル-フェニルカルバモイル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸(A11、230mg、0.700mmol)の溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(128.7mg、0.841mmol)、トリエチルアミン(212.6mg、293μl、2.101mmol)及び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(161.1mg、0.841mmol)を添加した。室温で2時間後、DMF(2ml)中の5,6-ジアミノ-1-エチル-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(A1、153.6mg、0.700mmol)

50

o 1) の溶液を添加し、室温で 18 時間撹拌を続けた。ほとんどの DMF を蒸発させ、反応混合物を水で処理した。水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、混合した有機相の溶媒を蒸発させた。残渣を、エタノール (7 ml) に溶解し、HCl (32%、4 ml) で処理し、還流下で 3 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をアンモニア (25%) でアルカリ化した。水相を酢酸エチルで 3 回抽出し、混合した有機相を塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により精製し、163 mg の 3-(5-エチル-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸(2,6-ジエチル-フェニル)-アミド(0.319 mmol、45%) を得た。

【0208】

MS: M = 512.3 (ESI+)

【化42】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.15 (m, 9H), 1.31 (s, 6H), 2.61 (q, 4H), 3.76 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.00 及び 7.24 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.10 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.40 及び 7.60 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.81 (br, 1H), 12.50 及び 12.80 (br, 1H, 2つの互変異性型), 13.25 及び 13.50 (br, 1H, 2つの互変異性型)

【0209】

実施例 21

3-(5-イソプロピル-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸(2,6-ジエチル-フェニル)-アミド
 実施例 20 に関して説明したものと同様の方法において、3-(5-イソプロピル-7,7-ジメチル-6-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-f]インドール-2-イル)-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸(2,6-ジエチル-フェニル)-アミドを、5-(2,6-ジエチル-フェニルカルバモイル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸(A11) 及び 5,6-ジアミノ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(A4) から調製した。

【0210】

MS: M = 526.2 (ESI+)

【化43】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.15 (t, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.45 (d, 6H), 2.61 (q, 4H), 4.58 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.30 及び 7.40 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.40 及び 7.58 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.81 (s, 1H), 12.65 及び 12.78 (br, 1H, 2つの互変異性型), 13.25 及び 13.50 (br, 1H, 2つの互変異性型)

【0211】

実施例 22

2 - (5 - シクロプロパンカルボニル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 20 に関して説明したものと同様の方法において、2 - (5 - シクロプロパンカルボニル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、5 - シクロプロパンカルボニル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (A 1 2) 及び 5 , 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 1) から調製した。

10

【 0 2 1 2 】

MS : M = 4 0 5 . 2 (A P I +)

【 化 4 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.84 (m, 4H), 1.19 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.91 (m, 1H), 3.78 (q, 2H), 4.55 及び 4.65 (s, 2H, 回転異性体), 4.92 及び 5.01 (s, 2H, 回転異性体), 7.05 及び 7.26 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.45 及び 7.65 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.75 (br, 1H), 13.30 及び 13.55 (br, 1H, 2つの互変異性型)

20

【 0 2 1 3 】

実施例 23

5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - [5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 20 に関して説明したものと同様の方法において、5 - エチル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - [5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - f] インドール - 6 - オンを、5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (A 1 3) 及び 5 , 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 1) から調製した。

30

【 0 2 1 4 】

MS : M = 4 6 1 . 1 (E S I +)

【 化 4 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.19 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 3.77 (q, 2H), 4.02 及び 4.07 (s, 2H, 回転異性体), 4.51 - 4.98 (s, 4H, 回転異性体), 6.98 (m, 2H), 7.10 及び 7.28 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.40 (m, 1H), 7.50 及び 7.62 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.50 及び 12.82 (1H, 互変異性型及び回転異性体), 13.25 - 13.55 (1H, 互変異性型及び回転異性体)

40

【 0 2 1 5 】

実施例 24

5 - イソプロピル - 7 , 7 - ジメチル - 2 - [5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセ

50

チル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル]
- 5) 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 20 に関して説明したものと同様の方法において、5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 2 - [5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オンを、5 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (A 13) 及び 5, 6 - ジアミノ - 1 - イソプロピル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 4) から調製した。

【 0 2 1 6 】

MS : M = 475 . 1 (ESI +)

【 化 4 6 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.30 (s, 6H), 1.45 (d, 6H), 4.03 及び 4.07 (s, 2H, 回転異性体), 4.51 - 4.98 (4H, 回転異性体), 4.58 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.10 - 7.30 (1H, 互変異性型及び回転異性体), 7.40 (m, 1H), 7.50 - 7.65 (1H, 互変異性型及び回転異性体), 12.40 - 12.80 (1H, 回転異性体及び互変異性型), 13.20 - 13.55 (1H, 回転異性体及び互変異性型)

10

20

【 0 2 1 7 】

実施例 25

5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 20 に関して説明したものと同様の方法において、5 - エチル - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オンを、5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (A 14) 及び 5, 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 1) から調製した。

30

【 0 2 1 8 】

MS : M = 495 . 2 (ESI +)

【 化 4 7 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.18 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 3.76 (q, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.05 及び 7.26 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.47 (m, 2H), 7.26 及び 7.62 (s, 1H, 2つの互変異性型), 8.01 (m, 2H), 12.45 及び 12.70 (br, 1H, 2つの互変異性型), 13.20 及び 13.52 (br, 1H, 2つの互変異性型)

40

【 0 2 1 9 】

実施例 26

5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f]

50

] インドール - 6 - オン

実施例 20 に関して説明したものと同様の方法において、5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 2 - (1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オンを、1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - チオピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (A 15) 及び 5, 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 1) から調製した。

【0220】

MS : M = 368 . 3 (ESI +)

【化48】

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.19 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.92 (s, 4H), 3.75 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.97 及び 7.29 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.37 及び 7.63 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.63 及び 12.68 (br, 1H, 2つの互変異性型), 12.96 及び 13.00 (br, 1H, 2つの互変異性型)

【0221】

実施例 27

2 - (4, 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 20 に関して説明したものと同様の方法において、2 - (4, 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - エチル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オンを、4, 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (A 15) 及び 5, 6 - ジアミノ - 1 - エチル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 1) から調製した。

【0222】

MS : M = 354 . 2 (ESI +)

【化49】

20

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.18 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.75 (q, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 6.98 及び 7.28 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.38 及び 7.65 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.70 (br, 1H), 13.00 (br, 1H)

【0223】

実施例 28

2 - (4, 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オン

実施例 20 に関して説明したものと同様の方法において、2 - (4, 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - f] インドール - 6 - オンを、4, 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (A 15) 及び 5, 6 - ジアミノ - 1 - イソプロピル - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (A 4) から調製した。

40

50

【 0 2 2 4 】

MS : M = 3 6 8 . 1 (E S I +)

【 化 5 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.29 (s, 6H), 1.44 (d, 6H), 4.02 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.09 及び 7.34 (s, 1H, 2つの互変異性型), 7.34 及び 7.63 (s, 1H, 2つの互変異性型), 12.55 (br, 1H), 13.05 (br, 1H)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|---|--|---|
| | | International application No PCT/EP2006/002477 |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/4188 A61P35/00 A61P43/00 ADD. C07D209/00 C07D235/00 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | D. BERGER ET AL.: "8-Anilinoimidazo[4,5-g]quinoline-7-carbonitriles as Src Kinase Inhibitors" BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 12, 2002, pages 2761-2765, XP002334095 * Schemes 1 - 3 * | 1-13 |
| Y | & WO 03/035065 A (AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.) 1 May 2003 (2003-05-01) claims 1-238 | 1-13 |
| A | WO 92/05173 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 2 April 1992 (1992-04-02) claims 1-79 | 1-13 |
| Y | WO 2005/007653 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 27 January 2005 (2005-01-27) claims 1-24 | 1-13 |
| -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents : | | |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | | "G" document member of the same patent family |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| Date of the actual completion of the international search 7 June 2006 | | Date of mailing of the international search report 16/06/2006 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Herz, C |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/002477

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 03/035644 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 1 May 2003 (2003-05-01) claims 1-46 ----- | 1-13 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/002477

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 03035065 | A | 01-05-2003 | BR 0213562 A | 31-08-2004 |
| | | | CA 2465247 A1 | 01-05-2003 |
| | | | EP 1441725 A1 | 04-08-2004 |
| | | | JP 2005509633 T | 14-04-2005 |
| | | | MX PA04003954 A | 29-11-2004 |
| WO 9205173 | A | 02-04-1992 | AU 8628791 A | 15-04-1992 |
| | | | CA 2091690 A1 | 26-03-1992 |
| | | | CN 1062908 A | 22-07-1992 |
| | | | EP 0550589 A1 | 14-07-1993 |
| | | | JP 6503814 T | 28-04-1994 |
| | | | MX 9101228 A1 | 04-05-1992 |
| | | | ZA 9107613 A | 26-08-1992 |
| WO 2005007653 | A | 27-01-2005 | AU 2004256945 A1 | 27-01-2005 |
| | | | CA 2532122 A1 | 27-01-2005 |
| | | | EP 1646632 A2 | 19-04-2006 |
| | | | US 2005096345 A1 | 05-05-2005 |
| WO 03035644 | A | 01-05-2003 | CA 2466813 A1 | 01-05-2003 |
| | | | EP 1442034 A1 | 04-08-2004 |
| | | | FR 2831536 A1 | 02-05-2003 |
| | | | JP 2005509639 T | 14-04-2005 |
| | | | MX PA04003381 A | 18-06-2004 |
| | | | US 2005009894 A1 | 13-01-2005 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 K 31/437 | |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 0 5 |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01) | A 6 1 P 37/06 | |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| | A 6 1 P 9/00 | |
| | A 6 1 P 11/06 | |
| | A 6 1 P 25/28 | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100145436

弁理士 小池 慎太郎

(72) 発明者 ゲオルゲス, ギイ

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 9 2 ハバツハ, アム ベルクグラーベン 1 1

(72) 発明者 ゴラー, ベルンハルト

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, アム ブルクホルツ 4 アー

(72) 発明者 クレル, ハンス - ビリ

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ツークシュピッツシュトラッセ 1 4 アー

(72) 発明者 リンベルク, アンヤ

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, アホルンシュトラッセ 1 3

(72) 発明者 ライフ, ウルリケ

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, バイデンバーク 6

(72) 発明者 ルーガー, ペトラ

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, アウフ デア ライテン 4

(72) 発明者 ルート, マティアス

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ファルケンシュトラッセ 7 8

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA08 BB05 CC04 EE03 FF02 GG03 HH04

4C072 MM01 MM02 MM08 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB03 CB22 CB27 MA01 MA04 MA05

NA14 ZA01 ZA16 ZA36 ZA59 ZB08 ZB11 ZB13 ZB21 ZB26

ZC20