

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-246389

(P2011-246389A)

(43) 公開日 平成23年12月8日(2011.12.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 231/56 (2006.01)	C O 7 D 231/56 C S P C	4 C O 6 3
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04	4 C O 6 5
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 8 6
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 6 Z	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 134 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-121049 (P2010-121049)	(71) 出願人	502240113 オンコセラピー・サイエンス株式会社 神奈川県川崎市高津区坂戸3丁目2-1
(22) 出願日	平成22年5月26日 (2010.5.26)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
		(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
		(74) 代理人	100148699 弁理士 佐藤 利光
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 T T K阻害作用を有する縮環ピラゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 T T K プロテインキナーゼの有効な阻害剤を提供し、ひいては有効な医薬を提供すること。

【解決手段】 本発明において提供される化合物およびその関連発明（たとえば、医薬組成物、T T K阻害剤等）によって解決された。本出願人は、T T Kキナーゼの作用を阻害し、上記病気を治療する医薬品を製剤化するのに特に有用になるような特定の特性を有する新規の一連の化合物を見出した。したがって、本化合物は、T T Kキナーゼの作用を阻害することによって有効と考えられる疾患において有用である。

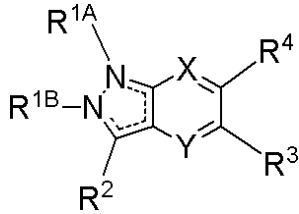
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

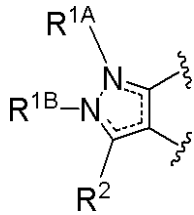
(式中、

Xは - C (- R ') = または - N = であり、

Yは - C (- R '') = または - N = であり、

R ' および R '' は各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

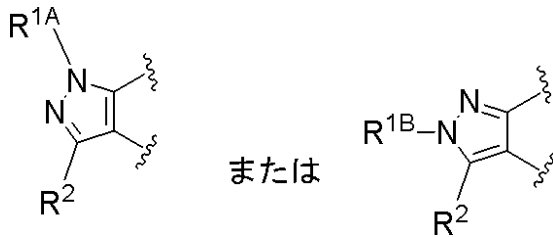
【化 2】



20

で示される基は、

【化 3】



30

(式中、R^{1A} は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、R^{1B} は水素または置換もしくは非置換のアルキルである) で示される基であり、R² は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R³ は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のカルバモイル、

40

式： - O R^c (式中、R^c は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。) で示される基または

式： - N R^d R^e (式中、R^d および R^e は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロ

50

アルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは R^d と R^e は隣接する窒素原子と一緒に、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。) で示される基であり、

R^4 は置換もしくは非置換のカルバモイル、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のヘテロアリールで置換されたアミノ、または置換もしくは非置換のヘテロサイクリルで置換されたアミノ、である化合物(ただし、

(i) X が $-C(-H)=$ であり、Y が $-C(-H)=$ であり、

R^3 が置換アルキル、式: $-NR^dR^e$ (ここで、 R^d は水素であり、

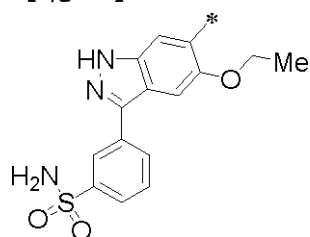
R^e は水素または置換アシルである。) で示される基またはシアノであり、 R^4 がフッ素である化合物、

(ii) R^4 がシアノであり、 R^3 が置換もしくは非置換のアルキルオキシ、またはフェニルである化合物、

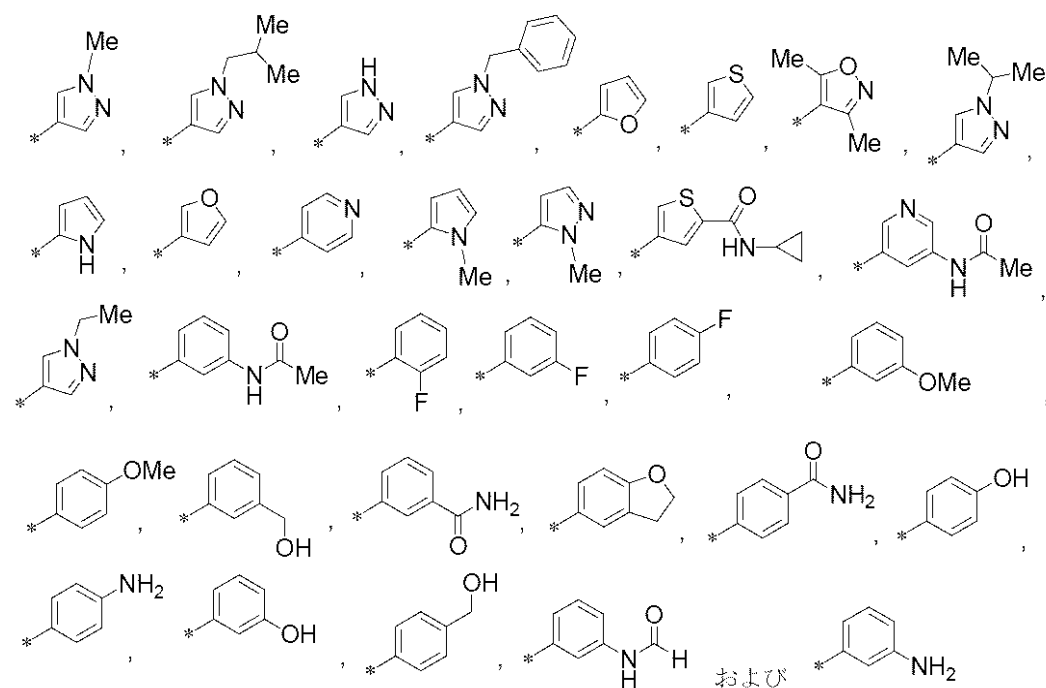
(iii) R^4 がクロロまたはフェニルであり、 R^3 が置換もしくは非置換のアルキルオキシである化合物、ならびに

(iv) 以下に示す化合物:

【化4】

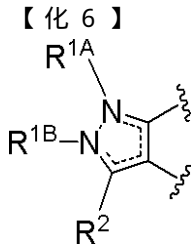


【化5】

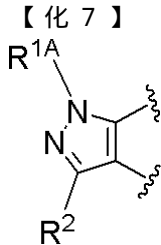


で示される化合物を除く)、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項2】



で示される基が、



(式中、 R^{1A} は水素原子である) で示される基であり、

R^2 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R^3 が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、式： $-OR^c$ (式中、 R^c は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のアリールである。) で示される基または式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d および R^e は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、または R^d と R^e は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。) で示される基であり、 R^4 が、置換もしくは非置換のカルバモイル、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換されたアミノまたは置換もしくは非置換ヘテロサイクリルで置換されたアミノである、請求項 1 記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 3】

R^2 が置換もしくは非置換のアリールであり、

R^3 が式： $-OR^c$ (式中、 R^c は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである。) で示される基、または式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d が水素、 R^e が、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルである。) で示される基であり、

R^4 が、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項 2 記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

R^3 が式： $-OR^c$ (式中、 R^c は請求項 3 と同義) で示される基または式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d および R^e は請求項 3 と同義) で示される基であり、

R^4 が置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項 3 記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 5】

R^3 が、式： $-OR^c$ (式中、 R^c は請求項 3 と同義) で示される基である、請求項 4 に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

R³が、式： $-NR^dR^e$ （式中、R^dおよびR^eは請求項3と同義）で示される基である、請求項4に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項7】

請求項1～6のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

【請求項8】

TTK阻害剤である請求項7記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、TTK（TTKプロテインキナーゼ）活性の阻害・抑制作用を有する縮環ピラゾール誘導体に関する。他の局面では、本発明は、この縮環ピラゾール誘導体を含む医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼとは、他のタンパク質分子にリン酸基を付加する（リン酸化する）酵素である。タンパク質キナーゼは、ATPからタンパク質分子内のアミノ酸残基にある水酸基にリン酸基を移し共有結合させる活性を有する。多くのタンパク質キナーゼはタンパク質分子中のセリンとスレオニンの水酸基に反応するもの（セリン/スレオニンキナーゼ）、チロシンの水酸基に反応するもの（チロシンキナーゼ）、これら3種類全てに反応するもの（二重特異性キナーゼ）がある。タンパク質キナーゼの活性は精密に調節されており、タンパク質キナーゼ自身もリン酸化によって調節を受けることもある。これらの調節は他の活性化（または抑制）タンパク質や低分子化合物の結合、細胞内での局在変化等によって起きる。キナーゼの機能異常は病気の原因になることも多い。

【0003】

TTKプロテインキナーゼは、基質となるタンパク質中のセリン、スレオニンおよびチロシン残基をリン酸化する（例えば、非特許文献1参照）二重特異性キナーゼである。キナーゼ活性を発現するのに必要とされるキナーゼドメインが知られている（例えば、非特許文献1および2参照）。内因性の基質として、Mad1（例えば、非特許文献3参照）、Spcl10p（Nuf1p）（例えば、非特許文献4参照）、CHK2（例えば、非特許文献5参照）、Bo realin（例えば、非特許文献6参照）等が知られている。TTK発現は、細胞増殖と関連し、そして細胞周期の制御において役割を果たす。また、特許文献1には、TTKが悪性卵巣癌で発現していること、TTKの発現量を測定する工程を含むスクリーニング方法が記載されている。また、特許文献2には、TTK活性のスクリーニング方法としてp38MAPKの部分ペプチドを基質として利用したTTK活性測定方法が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第01/94629号パンフレット

【特許文献2】特開2007-104911号公報

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Millsら、J.Biol.Chem.(1992)267,16000-16006

【非特許文献2】Lindbergら、Oncogene(1993)8,351-359

【非特許文献3】Liuら、Mol.Biol.Cell.(2003)14,1638-51

【非特許文献4】Friedmanら、J.Biol.Chem.(2001)276,17958-17967

【非特許文献5】Weiら、J.Biol.Chem.(2005)280,7748-7757

【非特許文献6】Jellumaら、Cell(2008)25,233-246

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

本発明は、T T Kプロテインキナーゼの有効な阻害剤を提供し、ひいては有効な抗がん剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

上記課題は、本発明において提供される化合物およびその関連発明（たとえば、医薬組成物、T T K阻害剤等）によって解決された。

【 0 0 0 8 】

本出願人は、T T Kキナーゼの作用を阻害し、上記病気を治療する医薬品を製剤化するのに特に有用になるような特定の特性を有する新規の一連の化合物の発見に成功した。特に、本化合物は、充実性腫瘍か、血液の腫瘍のいずれかとして発生するT T Kキナーゼが活性であることがわかっているガンのような増殖性の病気の治療において、特に、結腸直腸のガン、乳ガン、肺ガン、前立腺ガン、膵臓ガンまたは膀胱ガンおよび腎臓ガン、同様に、白血病およびリンパ腫のような病気において有用である。

10

【 0 0 0 9 】

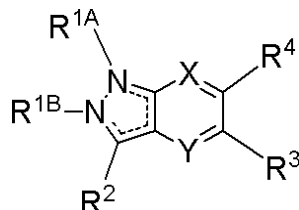
したがって、たとえば、本発明は、以下を提供する。

【 0 0 1 0 】

(1)式(I) :

【 0 0 1 1 】

【化1】



20

【 0 0 1 2 】

(式中、

Xは - C (- R ') = または - N = であり、

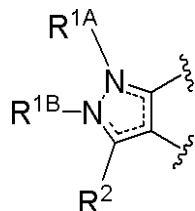
Yは - C (- R ") = または - N = であり、

R ' および R " は各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

30

【 0 0 1 3 】

【化2】

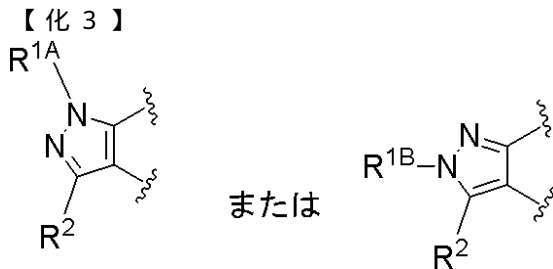


40

【 0 0 1 4 】

で示される基は、

【 0 0 1 5 】



【 0 0 1 6 】

10

(式中、 R^{1A} は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、 R^{1B} は水素または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される基であり、 R^2 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R^3 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のカルバモイル、

式： $-OR^c$ (式中、 R^c は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。)で示される基または

20

式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d および R^e は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは R^d と R^e は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)で示される基であり、

R^4 は置換もしくは非置換のカルバモイル、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のヘテロアリールで置換されたアミノ、または置換もしくは非置換のヘテロサイクリルで置換されたアミノ、である化合物(ただし、

30

(i) X が $-C(-H)=$ であり、Y が $-C(-H)=$ であり、

R^3 が置換アルキル、式： $-NR^dR^e$ (ここで、 R^d は水素であり、

R^e は水素または置換アシルである。)で示される基またはシアノであり、

R^4 がフッ素である化合物、

(ii) R^4 がシアノであり、 R^3 が置換もしくは非置換のアルキルオキシ、または非置換のフェニルである化合物、

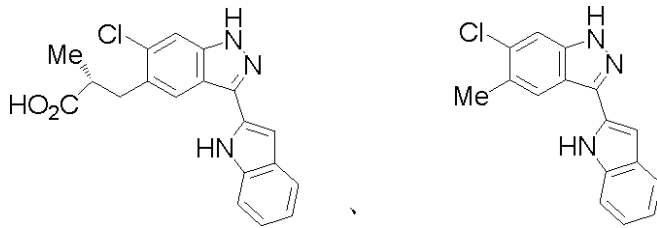
40

(iii) R^4 がクロロまたは置換もしくは非置換のフェニルであり、 R^3 が置換もしくは非置換のアルキルオキシである化合物、ならびに

(iv) 以下に示す化合物：

【 0 0 1 7 】

【化4】



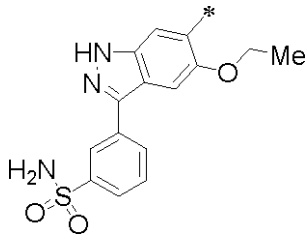
【0018】

10

および

【0019】

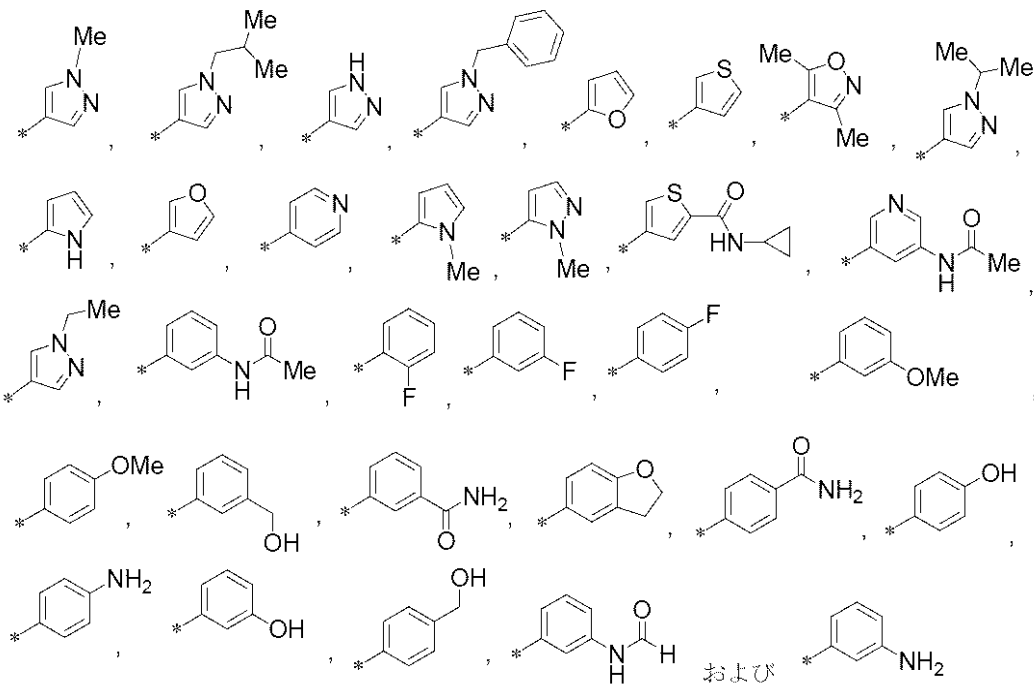
【化5】



20

【0020】

【化6】



30

40

【0021】

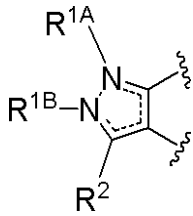
で示される化合物を除く)、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0022】

(2)

【0023】

【化 7】

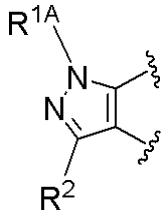


【0024】

で示される基が、

【0025】

【化 8】



【0026】

(式中、 R^{1A} は水素原子である) で示される基であり、 R^2 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 R^3 が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、式： $-OR^c$ (式中、 R^c は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、

置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のアリールである。) で

示される基または式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d および R^e は各々独立して水素、置換も

しくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール

、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換も

しくは非置換のヘテロサイクリル、または R^d と R^e は隣接する窒素原子と一緒にあって

、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。) で示される基であり、

 R^4 が、置換もしくは非置換のカルバモイル、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の

アリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールで

置換されたアミノまたは置換もしくは非置換ヘテロサイクリルで置換されたアミノである

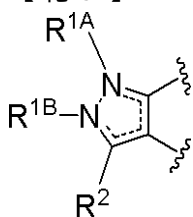
、項目(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0027】

(3)

【0028】

【化 9】



【0029】

で示される基が、

【0030】

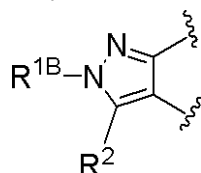
10

20

30

40

【化10】



【0031】

(式中、 R^{1B} は水素原子である)で示される基であり、
 R^2 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、
 R^3 が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、式： $-OR^c$
(式中、 R^c は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、
置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のアリールである。)で
示される基または式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d および R^e は各々独立して水素、置換も
しくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール
、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換も
しくは非置換のヘテロサイクリル、または R^d と R^e は隣接する窒素原子と一緒に
なっていて、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)で示される基であり、
 R^4 が、置換もしくは非置換のカルバモイル、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の
アリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールで
置換されたアミノまたは置換もしくは非置換ヘテロサイクリルで置換されたアミノである
、項目(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

10

20

【0032】

(4) R^2 が置換もしくは非置換のアリールであり、
 R^3 が式： $-OR^c$ (式中、 R^c は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非
置換のアリールである。)で示される基、または式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d が水素、
 R^e が、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは
非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルである。)で示される基
であり、
 R^4 が、置換もしくは非置換のカルバモイル、または置換もしくは非置換のヘテロアリール
である、項目(1)~(3)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩または
それらの溶媒和物。

30

【0033】

(5) R^3 が式： $-OR^c$ (式中、 R^c は項目(4)と同義)で示される基または式：
 $-NR^dR^e$ (式中、 R^d および R^e は項目(4)と同義)で示される基であり、
 R^4 が置換もしくは非置換のヘテロアリールである、項目(1)~(4)のいずれかに記
載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【0034】

(6) R^3 が、式： $-OR^c$ (式中、 R^c は項目(4)と同義)で示される基である、
項目(1)~(5)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれら
の溶媒和物。

40

【0035】

(7) R^3 が、式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d および R^e は項目(4)と同義)で示さ
れる基である、項目(1)~(6)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される
塩またはそれらの溶媒和物。

【0036】

(8) 項目(1)~(7)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩または
それらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

【0037】

(9) TTK阻害剤である項目(8)記載の医薬組成物。

50

【 0 0 3 8 】

(1 0) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する T T K 阻害剤。

【 0 0 3 9 】

(1 1) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗がん剤。

【 0 0 4 0 】

(1 2) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する免疫系疾患治療剤。

【 0 0 4 1 】

(1 3) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する免疫抑制剤。

【 0 0 4 2 】

(1 4) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する自己免疫疾患治療剤。

【 0 0 4 3 】

(1 5) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を製造する方法、システム、装置、キット等。

【 0 0 4 4 】

(1 6) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を調製する方法、システム、装置、キット等。

【 0 0 4 5 】

(1 7) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を使用する方法、システム、装置、キット等。

【 0 0 4 6 】

(1 8) T T K に関連する疾患、障害または状態の処置または予防のための医薬である項目 (8) 記載の医薬組成物。

【 0 0 4 7 】

(1 9) がんの治療および / または予防のための、項目 (8)、(9)、(1 8) のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 4 8 】

(2 0) 項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、がんの予防または治療方法。

【 0 0 4 9 】

(2 1) がんの治療薬および / または予防薬の製造のための、項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

【 0 0 5 0 】

(2 2) がんの治療および / または予防のための、項目 (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【 0 0 5 1 】

従って、本発明のこれらおよび他の利点は、以下の詳細な説明を読めば、明白である。

【 発明の効果 】

【 0 0 5 2 】

本発明は、T T K プロテインキナーゼの有効な阻害剤を提供し、ひいてはがん等の T T K に関連する疾患、障害または状態に対する有効な医薬を提供する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 3 】

以下、本発明を最良の形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。

10

20

30

40

50

従って、単数形の修飾語等（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」等の冠詞など）は、特に言及しない限り、その複数形の内容をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当上記分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

【0054】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせられて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

10

【0055】

本明細書、特に実施例において使用される略語を以下の表1に記載した。

【0056】

表1

【0057】

【表 1 - 1】

略語	名称
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
DIC	<i>N,N</i> -ジイソプロピルカルボジイミド
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
DIEA	<i>N,N</i> -ジイソプロピルアミン
TEA	トリエチルアミン
NMM	<i>N</i> -メチルモルホリン
Boc ₂ O	ジ- <i>tert</i> -ブチル ジカーボネート
TrCl	トリチルクロリド
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
NMP	<i>N</i> -メチルピロリドン
DMSO	ジメチルスルホキシド
THF	テトラヒドロフラン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMA	<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド
MeCN	アセトニトリル
TFA	トリフルオロ酢酸
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル
S-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル
X-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
DPPF	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
Xantphos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン
Pd(PPh ₃) ₄	パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム
PdCl ₂ (dppf)・CH ₂ Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン錯体
TosMIC	トシルメチルイソシアニド
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
ADDP	1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン
DDQ	2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ- <i>p</i> -ベンゾキノン
Tf ₂ O	無水トリフルオロメタンスルホン酸
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1-ビス(ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
NaHMDS	ナトリウムヘキサメチルジシラジド
NBS	<i>N</i> -ブロモスクシンイミド

10

20

30

40

【 0 0 5 8 】

【表 1 - 2】

NIS	N-ヨードスクシンイミド
DCM	ジクロロメタン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMAP	N,N-ジメチルアミノピリジン
SEM	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル
AcOH	酢酸
MeOH	メタノール
EtOH	エタノール
Me	メチル
Et	エチル

10

【0059】

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0060】

本明細書中、「アルキル」とは、炭素数1～10個の直鎖状または分枝状のアルキル基を包含し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6または1～4個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

20

【0061】

本明細書中、「アルケニル」とは、上記「アルキル」に1個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状または分枝状のアルケニルを包含し、例えば、ビニル、1-プロベニル、2-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

【0062】

本明細書中、「アルキニル」とは、上記「アルキル」に1個またはそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状または分枝状のアルキニルを包含し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等が挙げられる。さらに1個またはそれ以上の二重結合を有していてもよい。

30

【0063】

本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素数3～15の環状飽和炭化水素基を包含し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、橋かけ環式炭化水素基、スピロ炭化水素基などが挙げられる。好ましくは、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、橋かけ環式炭化水素基が挙げられる。

【0064】

なお、本明細書中、「橋かけ環式炭化水素基」とは、2つ以上の環が2個またはそれ以上の原子を共有している炭素数5～12の脂肪族環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはビシクロ[2.1.0]ペンチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチルおよびビシクロ[3.2.1]オクチル、トリシクロ[2.2.1.0]ヘプチル、ビシクロ[3.3.1]ノナン、1-アダマンチル、2-アダマンチルなどが挙げられる。

40

【0065】

また、本明細書中、「スピロ炭化水素基」とは、2つの炭化水素環が1個の炭素原子を共有して構成されている環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはスピロ[3.4]オクチルなどが挙げられる。

50

【0066】

本明細書中、「シクロアルケニル」は、炭素数3～7個の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を包含し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルが挙げられ、好ましくはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルである。シクロアルケニルには、環中に不飽和結合を有する橋かけ環式炭化水素基およびスピロ炭化水素基も含む。

【0067】

本明細書中、「アリール」とは、単環芳香族炭化水素基（例：フェニル）および多環芳香族炭化水素基（例：1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を包含する。好ましくは、フェニルまたはナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

10

【0068】

本明細書中、「ヘテロアリール」とは、単環芳香族複素環式基および縮合芳香族複素環式基を包含する。単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を包含する。縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を包含する。

20

【0069】

本明細書中、「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、チエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例：1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例：1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例：1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例：1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例：1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例：2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例：3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例：2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例：3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ピリジル（例：2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例：3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例：2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例：3-フラザニル）、ピラジニル（例：2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例：1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例：2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例：2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾイミダゾリル（例：1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル（例：2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル）、シンノリニル（例：3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル）、キナゾリル（例：2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル）、キノリル（例：2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、フタラジニル（例：1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル）、イソキノリル（例：1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、

30

40

50

7 - イソキノリル、8 - イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例: 2 - プテリジニル、4 - プテリジニル、6 - プテリジニル、7 - プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例: 1 - アクリジニル、2 - アクリジニル、3 - アクリジニル、4 - アクリジニル、9 - アクリジニル)、インドリル(例: 1 - インドリル、2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル、7 - インドリル)、イソインドリル、フェナジニル(例: 1 - フェナジニル、2 - フェナジニル)またはフェノチアジニル(例: 1 - フェノチアジニル、2 - フェノチアジニル、3 - フェノチアジニル、4 - フェノチアジニル)等が挙げられる。

【0070】

本明細書中、「ヘテロサイクル」とは、酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を環内に1~4個含んでもよく、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい非芳香族複素環式基を包含する。また、そのような非芳香族複素環式基がさらに炭素数1~4のアルキル鎖で架橋されていてもよく、シクロアルカン(5~6員環が好ましい)やベンゼン環が縮合していてもよい。非芳香族であれば、飽和でも不飽和でもよい。好ましくは5~8員環であるが、さらに非芳香族複素環が縮合していてもよい。例えば、1 - ピロリニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、ピロリジノン、1 - イミダゾリニル、2 - イミダゾリニル、4 - イミダゾリニル、1 - イミダゾリジニル、2 - イミダゾリジニル、4 - イミダゾリジニル、イミダゾリジノン、1 - ピラゾリニル、3 - ピラゾリニル、4 - ピラゾリニル、1 - ピラゾリジニル、3 - ピラゾリジニル、4 - ピラゾリジニル、ペペリジノン、ペペリジノ、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、ピペラジノン、2 - モルホリニル、3 - モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル等が挙げられる。

10

20

【0071】

本明細書中、「アルコキシ」とは、例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n - プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n - ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec - ブチルオキシ、tert - ブチルオキシ、n - ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2 - ペンチルオキシ、3 - ペンチルオキシ、n - ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、2 - ヘキシルオキシ、3 - ヘキシルオキシ、n - ヘプチルオキシ、n - オクチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C1 - C6アルコキシが挙げられる。さらに好ましくは、C1 - C4アルコキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルコキシ」を意味する。

30

【0072】

本明細書中、「アシル」とは、ホルミル、置換または非置換のアルキルカルボニル、置換または非置換のアルケニルカルボニル、置換または非置換のシクロアルキルカルボニル、置換または非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換または非置換のアリールカルボニル、置換または非置換のヘテロアリールカルボニル、置換または非置換のヘテロサイクルカルボニルを包含する。

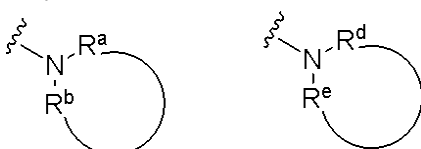
【0073】

本明細書中、「R^aとR^bは隣接する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成」および「R^dとR^eは隣接する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成」におけるヘテロ環とは、以下の環が挙げられる。

40

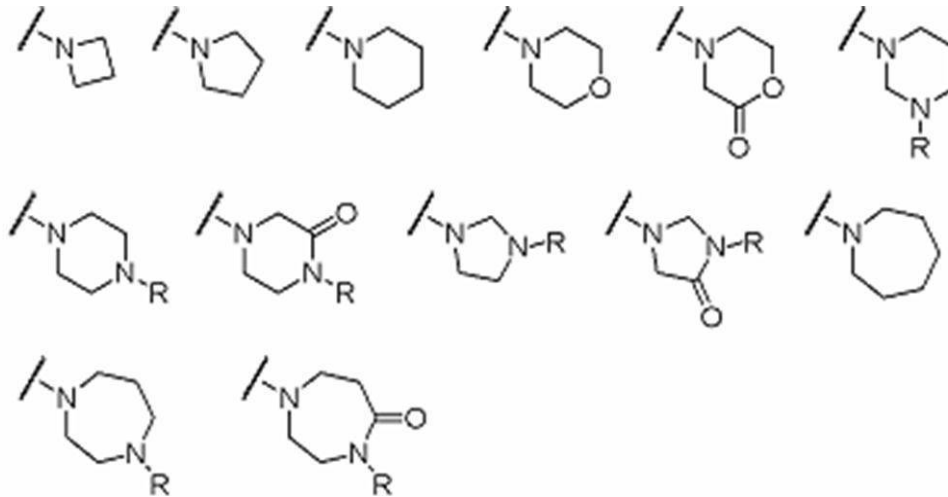
【0074】

【化11】



【0075】

【化 1 2】



10

【0076】

(ここで、Rとしては、例えば、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシが挙げられる)。

【0077】

本明細書中、「置換もしくは非置換のアルキル」、「置換もしくは非置換のアルケニル」、「置換もしくは非置換のアルキニル」、「置換もしくは非置換のアリール」、「置換もしくは非置換のシクロアルキル」、「置換もしくは非置換のシクロアルケニル」、「置換もしくは非置換のヘテロアリール」、「置換もしくは非置換のヘテロサイクル」、「置換もしくは非置換のアルコキシ」、「置換もしくは非置換のアシル」または「R^aとR^bは隣接する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成」におけるヘテロ環、における置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、ハロゲン化アルキル(例: CF₃、CH₂CF₃、CH₂CCl₃)、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アルキル(例: メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)、アルケニル(例: ビニル)、アルキニル(例: エチニル)、シクロアルキル(例: シクロプロピル、アダマンチル)、シクロアルキルアルキル(例: シクロヘキシルメチル、アダマンチルメチル)、シクロアルケニル(例: シクロプロペニル)、アリール(例: フェニル、ナフチル)、アリールアルキル(例: ベンジル、フェネチル)、ヘテロアリール(例: ピリジル、フリル)、ヘテロアリールアルキル(例: ピリジルメチル)、ヘテロサイクル(例: ピペリジル)、ヘテロサイクルアルキル(例: モルホルルメチル)、アルコキシ(例: メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ)、ハロゲン化アルコキシ(例: OCF₃)、アルケニルオキシ(例: ビニルオキシ、アリルオキシ)、アリールオキシ(例: フェニルオキシ)、アルキルオキシカルボニル(例: メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、アリールアルキルオキシ(例: ベンジルオキシ)、アミノ[アルキルアミノ(例: メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ)、アシルアミノ(例: アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ)、アリールアルキルアミノ(例: ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ]、アルキルアミノアルキル(例: ジエチルアミノメチル)、スルファモイル、オキソ等からなる群から選択される。1~4個の当該置換基で置換されていてもよい。

20

30

40

【0078】

本明細書中、「置換もしくは非置換のアミノ」および「置換もしくは非置換のカルバモイル」の置換基としては、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロサイクルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロサイクルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルホニル、シクロ

50

アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロサイクルスルホニル、アルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロサイクルスルフィニル、メルカプト、スルフィノ、スルホ、ヒドロキシ、アミノなどが挙げられる。

【0079】

本明細書中、「置換もしくは非置換のアルキルカルボニル」および「ハロゲン化アルキル」、アルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニルのアルキル部分は、上記「アルキル」を意味する。

【0080】

本明細書中、「置換もしくは非置換のアルコキシ」および「ハロゲン化アルコキシ」のアルコキシ部分は、上記「アルコキシ」を意味する。

10

【0081】

本明細書中、「置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」を意味する。

【0082】

本明細書中、「置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」を意味する。

【0083】

本明細書中、「置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル」のシクロアルケニル部分は、上記「シクロアルケニル」を意味する。

20

【0084】

本明細書中、「置換もしくは非置換のアリールカルボニル」のアリール部分は、上記「アリール」を意味する。

【0085】

本明細書中、「置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル」のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」を意味する。

【0086】

本明細書中、「置換もしくは非置換のヘテロサイクルカルボニル」のヘテロサイクル部分は、上記「ヘテロサイクル」を意味する。

【0087】

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、以下の塩が挙げられる。

30

【0088】

塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

40

【0089】

酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

【0090】

50

溶媒和物とは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、アルコール（例：エタノール）和物や水和物等が挙げられる。水和物としては、1水和物、2水和物等を挙げることができる。

【0091】

（本発明の好ましい縮環ピラゾール誘導体化合物）

このTTK阻害活性を有する医薬組成物に含まれる化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物もしくはプロドラッグ（エステル、アミドなど）において、上記置換基は、本明細書において記載される任意の置換基でありえ、たとえば、課題を解決するための手段において例示した任意の好ましい置換基を使用することができる。

【0092】

本発明の縮環ピラゾール誘導体を考慮する場合、以下の要素を考慮することができる。

【0093】

本発明の好ましい実施形態において、以下（A1）～（A2）に例示する。各記号は上記記載と同義である。

【0094】

（A1）

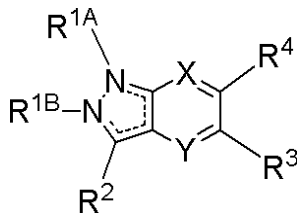
各置換基の定義は、特に断りのない限り、上記項目（1）と同義である。

【0095】

一般式（I）：

【0096】

【化13】



【0097】

において、

Xとしては、-C(-R') = または -N = が挙げられる。

【0098】

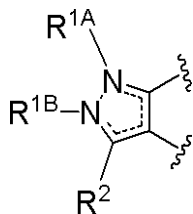
Yとしては、-C(-R'') = または -N = が挙げられる。

【0099】

R' および R'' としては、各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のアシルが挙げられる。

【0100】

【化14】



【0101】

で示される基は、

【0102】

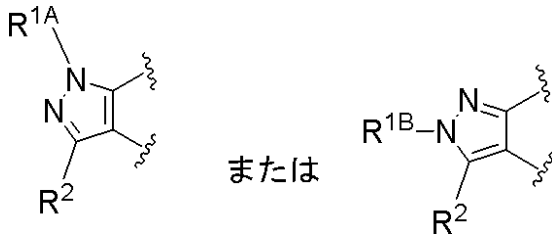
10

20

30

40

【化 15】



【0103】

(式中、 R^{1A} は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、 R^{1B} は水素または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される基が挙げられる。

10

【0104】

R^2 としては、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールが挙げられる。

【0105】

R^3 としては、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のカルバモイル、

式： $-OR^c$ (式中、 R^c は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。)で示される基または

20

式： $-NR^dR^e$ (式中、 R^d および R^e は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは R^d と R^e は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)で示される基が挙げられる。

【0106】

30

R^4 としては、置換もしくは非置換のカルバモイル、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のヘテロアリールで置換されたアミノ、または置換もしくは非置換のヘテロサイクリルで置換されたアミノが挙げられる。

【0107】

ただし、

(i) X が $-C(-H)=$ であり、Y が $-C(-H)=$ であり、 R^3 が置換アルキル、式： $-NR^dR^e$ (ここで、 R^d は水素であり、 R^e は水素または置換アシルである。)で示される基またはシアノであり、 R^4 がフッ素である化合物、

40

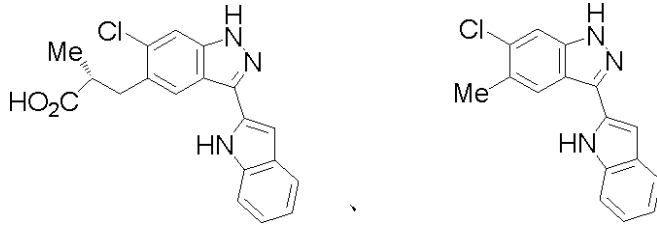
(ii) R^4 がシアノであり、 R^3 が置換もしくは非置換のアルキルオキシ、またはフェニルである化合物、

(iii) R^4 がクロロまたはフェニルであり、 R^3 が置換もしくは非置換のアルキルオキシである化合物、ならびに

(iv) 以下に示す化合物：

【0108】

【化16】

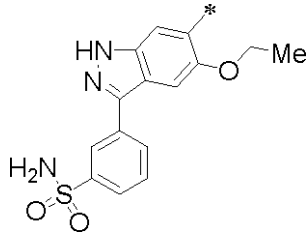


【0109】

および

【0110】

【化17】

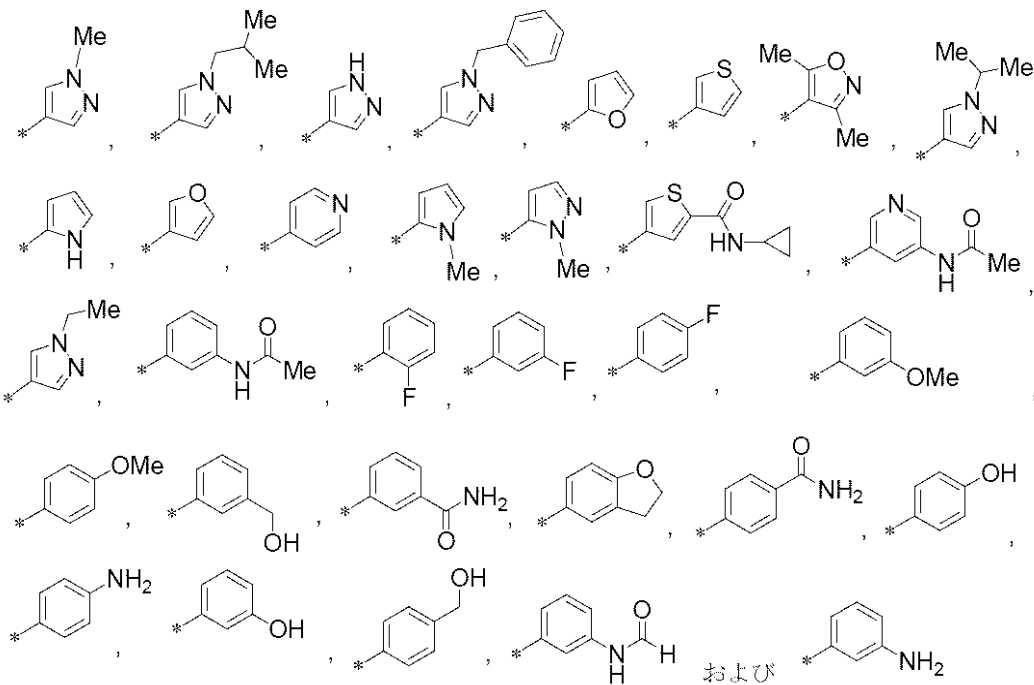


10

20

【0111】

【化18】



30

40

【0112】

で示される化合物を除く。

【0113】

(A2)

各置換基の定義は、特に断りのない限り、上記項目(1)と同義である。

【0114】

一般式(I)において、

R^{1A}としては、水素が挙げられる。

50

【0115】

R²としては、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールが挙げられる。

【0116】

例えば、R²としては、置換もしくは非置換のアリールが挙げられる。

【0117】

R³としては、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、式： $-OR^c$ （式中、R^cは置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のアリールである。）で示される基または式： $-NR^dR^e$ （式中、R^dおよびR^eは各々独立して水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、またはR^dとR^eは隣接する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。）で示される基が挙げられる。

10

【0118】

例えば、R³としては、式： $-OR^c$ （式中、R^cは置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである。）で示される基、または式： $-NR^dR^e$ （式中、R^dが水素、R^eが、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルである。）で示される基が挙げられる。

20

【0119】

例えば、R³としては、式： $-OR^c$ （式中、R^cは項目（3）と同義）で示される基または式： $-NR^dR^e$ （式中、R^dおよびR^eは項目（3）と同義）で示される基が挙げられる。

【0120】

例えば、R³としては、式： $-OR^c$ （式中、R^cは項目（3）と同義）で示される基が挙げられる。

【0121】

例えば、R³としては、式： $-NR^dR^e$ （式中、R^dおよびR^eは項目（3）と同義）で示される基が挙げられる。

30

【0122】

R⁴としては、置換もしくは非置換のカルバモイル、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換されたアミノまたは置換もしくは非置換ヘテロサイクリルで置換されたアミノが挙げられる。

【0123】

例えば、R⁴としては、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のヘテロアリールが挙げられる。

【0124】

例えば、R⁴としては、置換もしくは非置換のヘテロアリールが挙げられる。

40

【0125】

別の実施形態において、本発明は、上記のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、あるいはそのプロドラッグ（たとえば、エステル類、アミド類）を含有する医薬組成物を提供する。

【0126】

本明細書において、「プロドラッグ」、「プロドラッグ化合物」とは、化学的または代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によってまたは生理条件下で分解することによって薬学的に活性を示す本発明化合物の誘導体である。いろいろな形のプロドラッグが、当該技術分野において知られている。このようなプロドラッグ誘導体の例につい

50

ては、次の文献 (a) ~ (f) を参照することができる。参照することができる。式 (I) の化合物のプロドラッグは、式 (I) の化合物中に存在する官能基を、生体内で開裂すると親化合物が放出されるような修飾方法で修飾することによって製造される。たとえば、プロドラッグは、式 (I) の化合物中のヒドロキシ、スルフヒドリルまたはアミノ基が、生体内で開裂されるとそれぞれ遊離ヒドロキシ、アミノ、またはスルフヒドリル基を再生する基と結合している式 (I) の化合物を含む。プロドラッグの例は、これらに限定されないが、式 (I) の化合物中のヒドロキシ官能基のエステル (例えば、アセタート、ホルマート、およびベンゾアート誘導体)、カルバマート (例えば、N, N - ジメチルアミノカルボニル) などを含む。

(a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

(b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen;

(c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

(d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

(e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); および

(f) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

【 0 1 2 7 】

1 つのプロドラッグ基の例は、ヒトまたは動物体内で開裂して親酸を生じる薬学的に許容しうるエステルの *in vivo* 開裂可能エステル基である。たとえば、プロドラッグ基は、それが結合しているカルボキシ基と一緒に、 C_{1-6} アルキルエステルまたは C_{1-6} シクロアルキルエステル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチルまたはシクロペンチルのエステル; C_{1-6} アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチルエステル; C_{1-6} アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチルエステル; フタリジルエステル; C_{3-8} シクロアルコキシカルボニルオキシ C_{1-6} アルキルエステル、例えば、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステル; 1, 3-ジオキソラン-2-イルメチルエステル、例えば、5-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イルメチルエステル; C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチルエステル; アミノカルボニルメチルエステルおよびそのモノ-またはジ- N -(C_{1-6} アルキル)変型、例えば、N, N-ジメチルアミノカルボニルメチルエステルおよび N-エチルアミノカルボニルメチルエステルのような薬学的に許容しうるエステル、および置換または非置換の複素環式基の薬学的に許容しうるエステルを形成する。1 つの実施形態では、プロドラッグは、イソプロピルまたはシクロペンチルのような C_{1-4} アルキル基、または N-メチルテトラヒドロピリジルのような置換されていてよい複素環式基より選択されるものとのエステルが挙げられる。

【 0 1 2 8 】

上記に列挙した具体的な化合物の任意の化合物を含む本発明の医薬組成物は、TTK 阻害剤であることをも特徴とする。したがって、TTK の阻害を必要とする患者に投与することによって薬効を発揮する任意の医薬組成物が提供される。

【 0 1 2 9 】

別の実施形態では、本発明は、がんまたは免疫疾患の処置または予防のための医薬であって、上記に列挙した具体的な化合物の任意の化合物を含む医薬を提供する。

【 0 1 3 0 】

(製造方法)

本発明化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

【 0 1 3 1 】

10

20

30

40

50

以下に、本発明の化合物の製造方法を記載する。

【0132】

本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

【0133】

原料化合物は、市販の化合物であるか、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、Yakugaku Zasshi 1986, 106(11), 995-1001、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 5095-5099、Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2695-2697、Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4363に記載されたもの、このほか本明細書において記載されたものならびに本明細書において他に引用された文献に記載されるものならびに他に公知の化合物を利用することができる。

10

【0134】

本発明の化合物の中には、互変異性体、位置異性体、光学異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0135】

本発明の化合物の塩を取得したいとき、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

【0136】

また、本発明の化合物およびその製薬上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物（水和物ないし溶媒和物）の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

20

【0137】

これらの誘導体は、体内にて変換されて活性化されるものであり、本明細書において「プロドラッグ」とも称する。プロドラッグの例としては、たとえば、上記塩、溶媒和物のほか、エステル（たとえば、アルキルエステルなど）、アミドなども含まれることが理解される。

【0138】

本発明の化合物の例は、実施例において種々列挙されており、当業者はこれらを参考にして、本発明の例示されていない化合物をも製造、使用することができる。

30

【0139】

本発明はまた、本発明の化合物を製造するシステム、装置、キットにも関する。そのようなシステム、装置、キットの構成要件は、当該分野において公知のものを利用することができるが、当業者は適宜設計することができることが理解される。

【0140】

（一般合成法）

実施例に記載した本発明の化合物の代表的な一般合成法を、一般合成法1～12に示した。実施例に記載の化合物は、概ねこれらに従って合成したが、特にこれらの方法に限定はされるものではない。化合物の製造にあたり利用可能な反応溶媒、塩基、パラジウム触媒、およびホスフィン配位子を下記に記載した。一般合成法1～12においては、それらの中でも好ましいものを提示したが、特にそれらに限定されるものではない。

40

（1）反応溶媒：DMF、NMP、DMA、ジメチルスルホキシド、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）、飽和炭化水素類（例、シクロヘキサン、ヘキサンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、エステル類（例、酢酸メチル、酢酸エチルなど）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル類（例、アセトニトリルなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、t-ブタノールなど）、水およびそれらの混合溶媒等。

（2）塩基：金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）、金属水酸化物（例、水酸化ナ

50

トリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)、金属アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなど)、炭酸水素ナトリウム、金属ナトリウム、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)、ピリジン、アルキルリチウム(*n*-BuLi、*sec*-BuLi、*tert*-BuLi)等。

(3)パラジウム触媒: Pd(PPh₃)₄、PdCl₂、Pd₂(dba)₃、Pd(dba)₂、Pd(OAc)₂、PdCl₂(dppf)、PdCl₂(PPh₃)₂等。

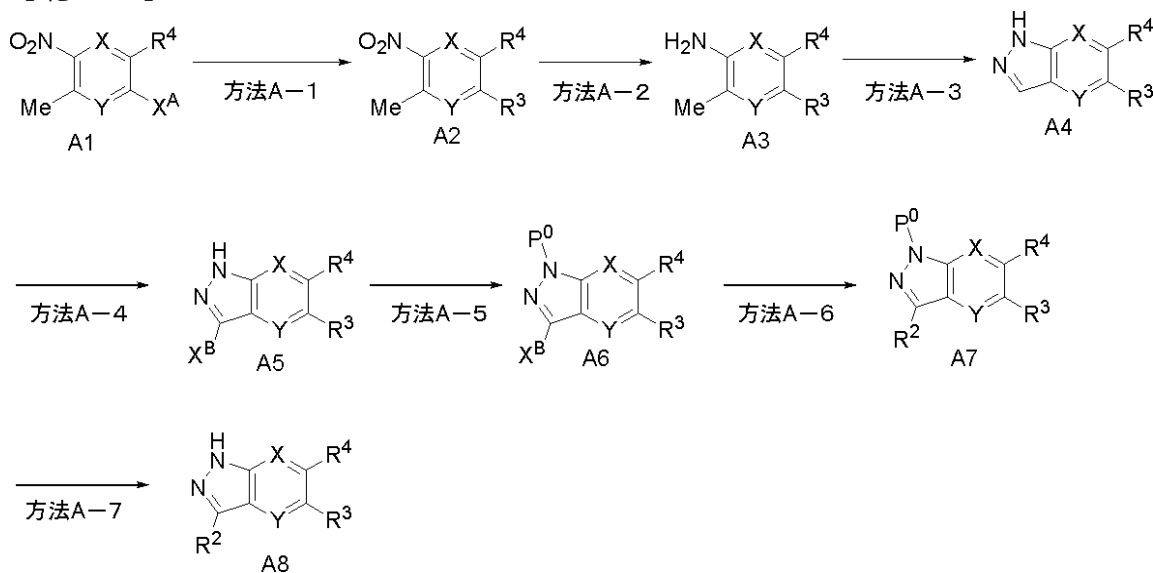
(4)ホスフィン配位子: PPh₃、BINAP、Xantphos、S-Phos、X-Phos、DPPF、*t*-Bu₃P、トリス *o*-トリルホスフィン等。

【0141】

(一般合成法1)

【0142】

【化19】



【0143】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、X^AおよびX^Bはハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す。P⁰は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、SEM基など)を示す。式(A1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0144】

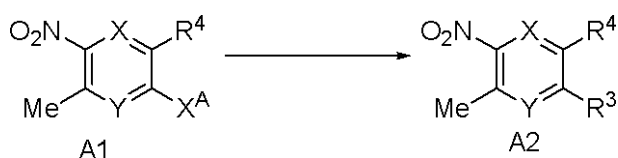
式(A1)で示される化合物から、方法A-1~7により本発明の化合物である式(A8)を合成する方法である。方法A-1~7について、以下に詳細に記載する。

【0145】

方法(A-1)

【0146】

【化20】



【0147】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、X^Aはハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す

。式(A1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0148】

式(A1)に示される化合物に各種求核剤を反応させて置換基R³を導入し、式(A2)で示される化合物を製造する工程である。求核剤としては、例えば金属アルコキシド、アミン誘導体、または金属エノラートなどが挙げられる。その際、金属アルコキシドは、入手可能な場合は市販品の化合物を用い、入手できない場合は、対応するアルコール、および金属ナトリウムから調製するか、または対応するアルコールに対して水素化ナトリウム、または水酸化カリウムなどの塩基を用い系内で調製して反応させることができる。反応溶媒としては(1)記載の反応溶媒を用いることができ、DMF、NMP、DMA、THF、またはジオキサンが好ましいが、本条件下で反応する溶媒でなければ特に限定されない。反応温度は特に限定されないが、反応性の低い場合は適宜加温して調製することができる。アミン誘導体を求核剤として用いる場合も、金属アルコキシドと同様の反応溶媒、反応温度で実施できる。その際、アミン誘導体を式(A1)で示される化合物に対して2等量以上用いるか、等量の塩基存在下で実施することが望ましい。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミンや炭酸カリウムなどの金属炭酸塩が望ましい。

10

【0149】

式(A1)で示される化合物には、例えば有機ボロン酸(鈴木反応)、有機スズ(Stille反応)、アルケン誘導体(Heck反応)アルキン誘導体(菌頭反応)、アミン誘導体(Buchwald反応)、および有機亜鉛(根岸反応)などのカップリング反応を用いてR³を導入することもできる。その際、反応溶媒、パラジウム触媒、ホスフィン配位子、塩基下で上述した有機ボロン酸などの試薬を反応させることができる。塩基も(2)記載の塩基を用いることができるが、好ましくは、金属塩基(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムなど)、金属アルコキシド(ナトリウム-t-ブトキシド、カリウム-t-ブトキシドなど)、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)を用いることができるが、用いなくて良い場合もある。いずれのカップリング反応も文献既知であるので、それらに従えばよい。溶媒は上記の求核置換反応と同様の溶媒を用いることができるが、好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼンなど)、およびアルコール類である。反応温度は、室温から溶媒の沸点程度まで可能だが、反応の進行程度によって適宜選択すればよい。反応の進行が遅い場合はマイクロウェーブ反応装置を用いてさらに昇温させてもよい。

20

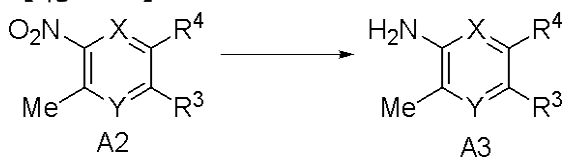
30

【0150】

方法(A-2)

【0151】

【化21】



40

【0152】

(式中、各記号は前記と同義であり、式(A2)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0153】

式(A2)に示される化合物に各種還元剤を用いてニトロ基を還元し、式(A3)に示される化合物に変換する工程である。還元剤としては、パラジウム炭素、または酸化白金(PtO₂)を触媒として用い、水素雰囲気下で実施することが好ましいが、R³、R⁴

50

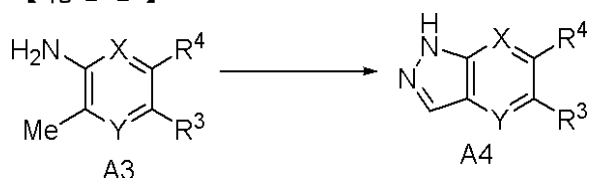
にハロゲンなど水素添加反応を受けやすい官能基を含む場合は、Fe存在下で、塩化アンモニウム、塩酸、酢酸などの酸を添加する方法、FeCl₃、および活性炭存在下でヒドラジンを作用させる方法、SnCl₂を用いる方法等で実施することが好ましい。その際、反応溶媒としては(1)記載のものが挙げられるが、メタノール、エタノール、酢酸エチル、トルエン、DMF、NMP、DMAなどの有機溶媒と、場合によってはそれらと水との混合溶媒を用いることが好ましい。反応温度としては、室温から用いる溶媒の沸点までの温度が好ましいが、特に限定されるものではなく、反応の進行によって適宜選択すればよい。上記の反応はいずれも公知であるので、基本的には既知文献に従って合成すればよい。

【0154】

方法(A-3)

【0155】

【化22】



【0156】

(式中、各記号は前記と同義であり、式(A3)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0157】

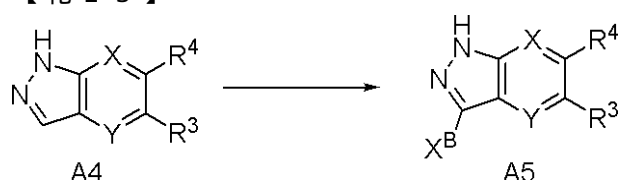
式(A3)に示されるo-トルイジン誘導体、または2-メチル-3-アミノピリジン誘導体をインダゾールまたはピラゾロ[4,3-b]ピリジン誘導体へ変換する工程である。この際、式(A3)は、アミド基などで保護されていてもよく、亜硝酸塩、または亜硝酸エステル存在下で、反応溶媒としては酢酸、または無水酢酸を用いて実施することが好ましい。亜硝酸塩としては、ナトリウムまたはカリウム塩、亜硝酸エステルとしては、亜硝酸イソamil、または亜硝酸t-ブチルなどを用いることができる。反応温度は、特に限定されないが、0程度の低温から反応溶媒の沸点程度で実施できる。この場合も反応の進行程度によって適宜選択すればよい。

【0158】

方法(A-4)

【0159】

【化23】



【0160】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、X^Bはハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)を示す。式(A4)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0161】

式(A4)に示される化合物をハロゲン化し、式(A5)に示される化合物に変換する工程である。式(A5)のX^Bはハロゲンを示し、その際、ハロゲンとしてはヨウ素、または臭素が好ましく、中でもヨウ素が特に好ましい。ハロゲン化は、公知の方法が数多く存在しており、それらの方法に従って実施できるが、特にヨウ素を用い、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウム、または炭酸水素ナトリウムなどの無機塩存在下、反応溶媒としてDMF、NMP、DMA、ジクロロメタンなどを用いることが好ましい。反応温度は

10

20

30

40

50

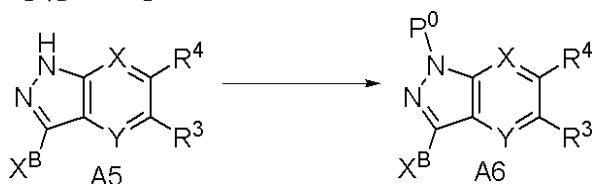
、室温が好ましいが、沸点程度まで昇温させることも可能で、反応の進行程度によって適宜選択すればよい。

【0162】

方法(A-5)

【0163】

【化24】



10

【0164】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、 X^B はハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)を示す。 P^0 は保護基を示す。式(A5)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0165】

式(A5)で示される化合物のインダゾールまたはピラゾロ[4,3-b]ピリジン環の1位の窒素に保護基(式中の P^0)を導入する工程である。保護基としては、以下に記載の方法(A-6)のクロスカップリング反応において脱保護されないものであれば特に限定されないが、Boc基、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基などのカルバメート系官能基、メトキシメチル(MOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基などを用いることができる。上記の保護基は、公知の方法に従って導入できるが、例えばBoc基の場合は、二炭酸ジ-t-ブチルを用い、トリエチルアミンなどの有機塩基、または水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基存在下、反応溶媒としてはDMF、NMP、DMA、ジクロロメタン、またはそれらと水との混合溶媒を用いて反応させればよく、場合によっては、DMApを触媒量添加することで反応の進行が促進される。反応温度は0程度から室温が好ましいが、反応の進行によって適宜選択すればよい。本方法において、保護基によってはインダゾール環1位のみでなく2位が保護された化合物が得られる場合もあるが、それらの混合物を用いても以下に記載の方法(A-6)を実施することができる。

20

30

【0166】

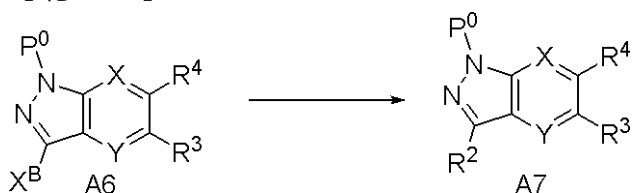
また、式(A5)で示される化合物とハロゲン化アルキルを反応することにより、 R^1 が置換もしくは非置換のアルキルである化合物を合成することができる。反応条件は、上記の保護基を導入する工程と同様に行えばよい。

【0167】

方法(A-6)

【0168】

【化25】



40

【0169】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、 X^B はハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)を示す。 P^0 は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基など)を示す。式(A6)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

50

【0170】

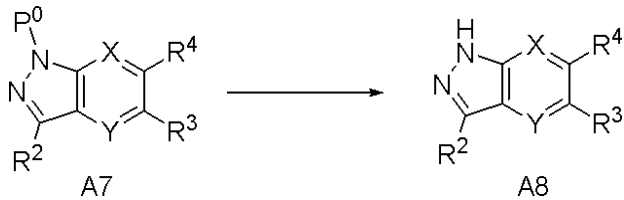
式(A6)に示される化合物と置換基 R^2 を有する試薬とでクロスカップリング反応を行い、式(A7)で示される化合物に変換する工程である。クロスカップリング反応は、方法(A-1)に準じて実施することができる。この際、(3)に示したパラジウム触媒、場合によっては(4)に示すホスフィン配位子、および(2)に示す塩基存在下、有機ボロン酸試薬を用いる鈴木カップリング反応を用いるのが好ましい。有機ボロン酸は、入手可能な場合は市販化合物を用い、公知化合物の場合は既知法に従い合成した。また一般合成法2に示した方法でも合成することができる(式(B2)、(B4)、(B7)および(B10)で示される化合物)。

【0171】

方法(A-7)

【0172】

【化26】



【0173】

(式中、各記号は前記と同義であり、 P^0 は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基など)を示す。式(A7)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0174】

式(A7)で示される化合物の保護基を脱保護し、式(A8)で示される化合物に変換する工程である。脱保護は、常法に従って実施できるが、例えばBoc基の場合は、反応溶媒としてジクロロメタンを用い、反応溶媒の50%容量程度のトリフルオロ酢酸を作用させることが好ましいが、この方法に限定されるものではない。その他の保護基についても、公知の方法に従って脱保護すればよい。

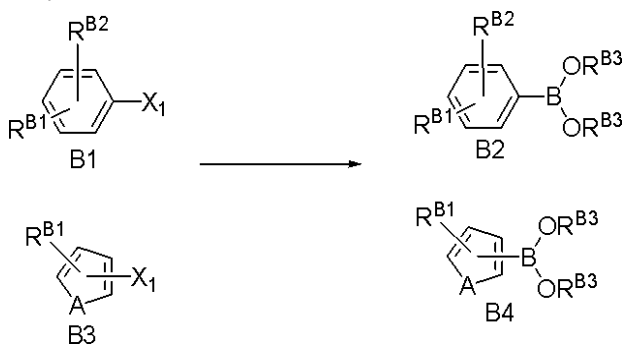
【0175】

(一般合成法2)

方法(B-1)

【0176】

【化27】



【0177】

(式中、各記号は前記と同義であり、 X_1 はハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す。Aは、N、O、およびSを示す。 R^{B1} 、 R^{B2} および R^{B3} としては、アルキル、アリール、アルケニル、アシル、アミノ、アルコキシ、カルバモイル、スルファモイルなど、置換基として適切な任意のものを挙げるができる。これらの置換基は本明細書において例示される)。

【0178】

10

20

30

40

50

式(B2)、および(B4)を、式(B1)、および(B3)を出発原料として合成する方法である。式(B1)、および(B3)で示される化合物は、公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。X₁は、ハロゲン、または脱離基を示す。ハロゲンとしては、ヨウ素および臭素が、脱離基としては、OTf基(トリフルオロメタンスルホン酸エステル)が好ましい。対応する有機ボロン酸、または有機ボロン酸エステルへの変換は、式(B1)または(B3)で示されるハロゲン化合物をn-ブチルリチウム等のアルキルリチウムを用いてリチオ化した後に、ホウ酸エステルを作用させることにより式(B2)または(B4)で示される化合物に変換できる。反応溶媒としては、THF、ジオキサンなどアルキルリチウムと反応しない溶媒でなければ特に限定されない。リチオ化反応の温度は、-78程度低温から0程度が好ましく、ホウ酸エステル添加後は室温まで昇温させても良い。ホウ酸エステルは、メチルエステルまたはイソプロピルエステルが好ましく、反応後に水、または、希塩酸水溶液などを添加することで有機ボロン酸に変換できる。また、式(B2)および(B4)に示される化合物は、式(B1)または(B3)で示される化合物、一般合成法1の方法(A-1)で用いたパラジウム触媒、塩基、反応溶媒、およびビス(ピナコラト)ジボラン存在下、室温から溶媒の沸点程度で反応させることにより得ることができる。

10

【0179】

以下、R^{B2}に置換基を導入する方法を例示する。

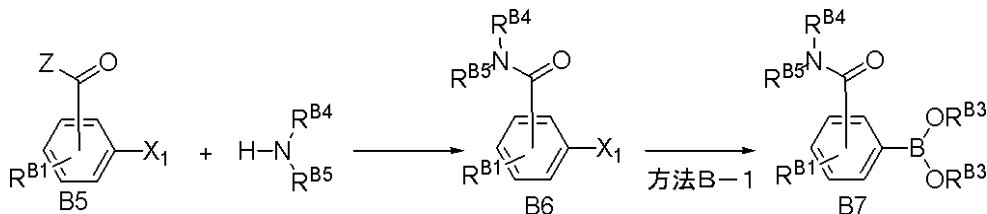
【0180】

方法(B-2)

20

【0181】

【化28】



【0182】

(式中、各記号は前記と同義であり、X₁はハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す。Zとしては、ハロゲン、アルコキシなどの脱離基として適切な任意のものを示す。また、R^{B1}、R^{B3}、R^{B4}、およびR^{B5}としては、アルキル、アリール、アルケニル、アシル、アミノ、アルコキシなど、置換基として適切な任意のものを挙げることができる。これらの置換基は本明細書において例示される。式(B5)、および式(HN-R^{B4}R^{B5})で示される化合物は、公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

30

【0183】

式(B5)で示される化合物を式(HN-R^{B4}R^{B5})で示される化合物と塩基および縮合剤存在下で反応させ、式(B6)で示される化合物を合成する方法である。

40

【0184】

反応溶媒としては、(1)記載の反応溶媒を用いることができるが、中でもDMF、NMP、DMA、THF、またはジオキサンが好ましいが、本条件下で反応する溶媒でなければ特に限定されない。

【0185】

塩基としては、(2)記載の塩基を用いることができるが、好ましくは、例えば金属水素化物(例、水素化ナトリウムなど)、金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)等が挙げられる。塩基は必ずしも使用する必要はないが、必要に応じて用いることができる。

50

【0186】

縮合剤としては、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、BOP（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスフェート）、PyBOP（ヘキサフルオロリン酸（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム）、PyBrop（ヘキサフルオロリン酸 プロモトリスピロリジノホスホニウム）、HATU、DPPA（ジフェニルリン酸アジド）、WSC（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩）、DMT-MM（4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド）などを用いることができる。また、これらの試薬は、例えばHOSu（1-ヒドロキシスクシンイミド）、HOBT（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）、HOAt（1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール）などと組み合わせて使用することができる。

10

【0187】

好ましくは、反応溶媒としてエーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンなど）、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、塩基として有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど）、縮合剤としてHATUまたはPyBOP（ヘキサフルオロリン酸（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム）を用いて行えばよい。反応温度、反応時間は特に限定されないが、通常は室温にて反応を実施し、反応の進行が遅い場合には加温することによって反応が促進される場合もある。

20

【0188】

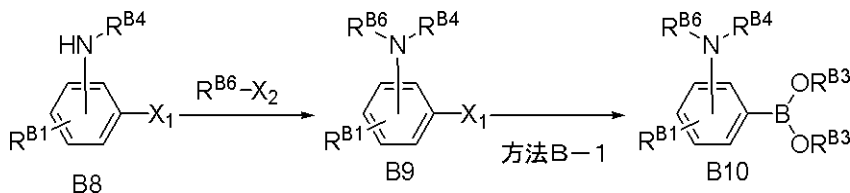
また式（B6）で示される化合物は、方法（B-1）に記載の方法の反応により、式（B7）で示される対応する有機ボロン酸、または有機ボロン酸エステルへ変換することができる。

【0189】

方法（B-3）

【0190】

【化29】



30

【0191】

（式中、各記号は前記と同義であり、 X_1 および X_2 はハロゲン（例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など）またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す。 $R^{\text{B}1}$ 、 $R^{\text{B}3}$ 、 $R^{\text{B}4}$ 、および $R^{\text{B}6}$ としては、アルキル、アリール、アルケニル、アシル、アミノ、アルコキシ、スルファモイル、カルバモイルなど、置換基として適切な任意のものを挙げるができる。これらの置換基は本明細書において例示される。式（B8）で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい）。

40

【0192】

式（B8）で示される化合物を式（ $R^{\text{B}6}\text{-X}_2$ ）と反応させ、式（B9）で示される化合物を合成する方法である。好ましくは、 X_2 はハロゲン基、またはOTf基が挙げられる。反応は、（1）記載の溶媒中に行えばよく、好ましくは、NMP、DMA、DMSO、ジオキサン、トルエン、エタノールなどのアルコール類である。反応温度は50 から使用する溶媒が還流する温度で行えばよく、反応速度が遅い場合は、マイクロウェーブ反応装置を用いて250 程度まで昇温しても良い。塩基としては、（2）記載の塩基を用いることができるが、使用しなくてもよい。

【0193】

50

また式 (B 9) で示される化合物は、方法 (B - 1) に記載の方法の反応により、式 (B 1 0) で示される対応する有機ボロン酸、または有機ボロン酸エステルへ変換することができる。

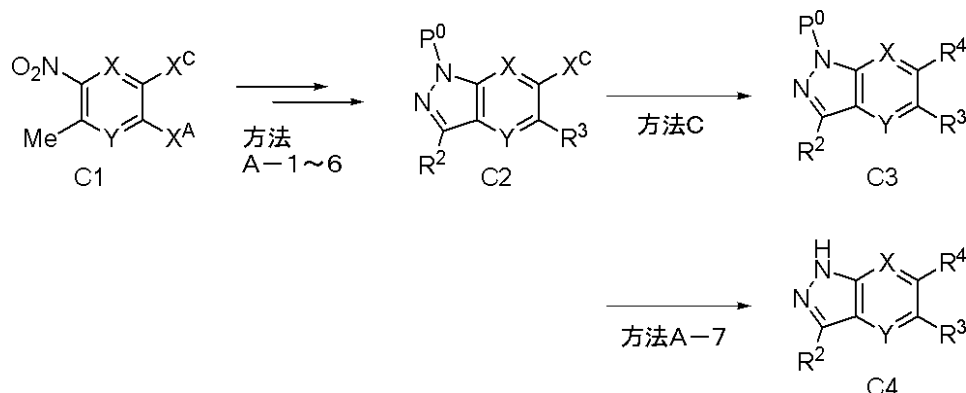
【 0 1 9 4 】

(一般合成法 3)

式 (A 1) で示される化合物において、 R^4 が X^c である場合、以下の方法で、インダゾール環 6 位に置換基を導入することができる。

【 0 1 9 5 】

【 化 3 0 】



【 0 1 9 6 】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、 X^A および X^c はハロゲン (例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など) または OMs 基、 OTs 基、 OTf 基、 ONs 基等の脱離基を示す。 P^0 は保護基 (例えば、 Boc 基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基など) を示す。式 (C 1) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい) 。

20

【 0 1 9 7 】

方法 (C)

式 (C 2) に示される化合物に各種求核剤を反応させて置換基 R^4 を導入し、式 (C 3) で示される化合物を合成する方法である。または、式 (C 2) に記載の化合物に対して、例えば有機ボロン酸 (鈴木反応)、有機スズ ($Stille$ 反応)、アルケン誘導體 ($Heck$ 反応)、アルキン誘導體 (菌頭反応)、アミン誘導體 ($Buchwald$ 反応)、および有機亜鉛 (根岸反応) などのカップリング反応を用いて、 R^4 を導入することもできる。いずれも、一般合成法 1 の方法 (A - 1) と同様の条件で実施することができる。式 (C 2) で示される化合物は、式 (C 1) で示される化合物に対し、一般合成法 1 に記載の方法 (A - 1) ~ (A - 6) を用いて、合成される。

30

【 0 1 9 8 】

さらに、式 (C 3) で示される化合物は、方法 (A - 7) に記載の方法の反応により、式 (C 4) で示される本発明の化合物を合成することができる。

【 0 1 9 9 】

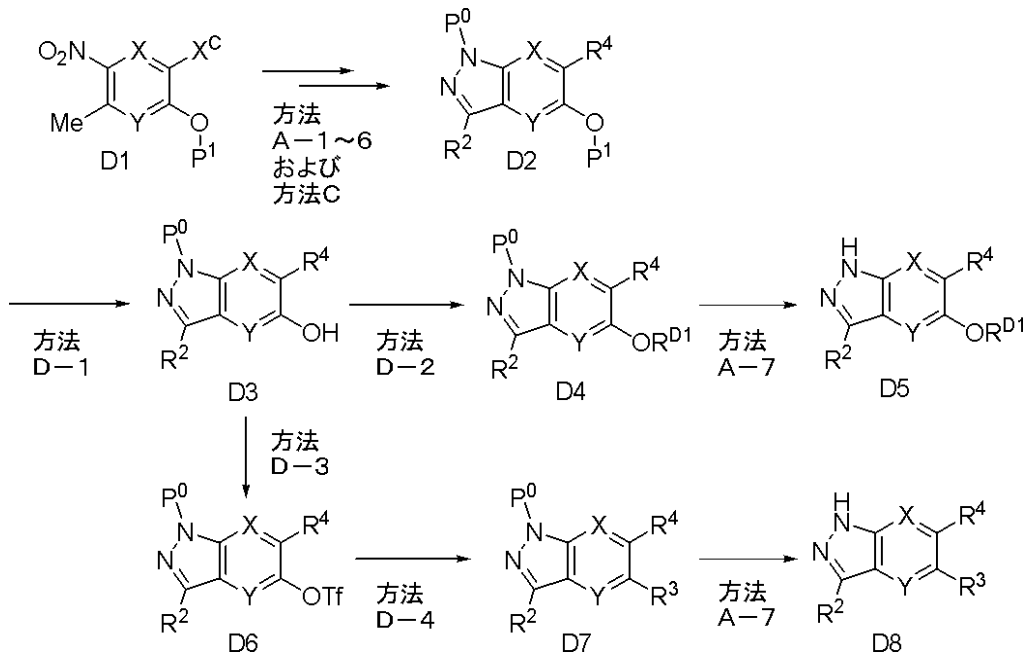
(一般合成法 4 - 1)

式 (A 1) で示される化合物において、 R^3 が $O-P^1$ の場合、以下の方法で、インダゾール環の 5 位に置換基を導入することができる。

40

【 0 2 0 0 】

【化 3 1】



10

【0201】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、X^cはハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す。P⁰およびP¹は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基など)を示す。式(D1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

20

【0202】

式(D2)で示される化合物から、方法(D-1)、方法(D-2)および方法(A-7)を用いて、本発明の化合物である式(D5)ならびに、方法(D-1)、方法(D-3)、方法(D-4)および方法(A-7)を用いて、式(D8)を合成する方法である。式(D2)で示される化合物は、上記に記載の方法(A-1)~(A-6)および方法(C)を用いることにより合成することができる。方法(D-1)~(D-4)について、以下に詳細に記載する。

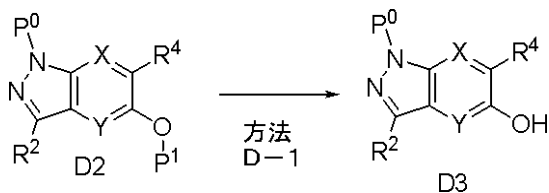
30

【0203】

方法(D-1)

【0204】

【化 3 2】



40

【0205】

(式中、各記号は前記と同義であり、P⁰およびP¹は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基など)を示す。式(D2)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0206】

式(D2)で示される化合物の保護基P¹を脱保護し、式(D3)で示される化合物に変換する工程である。脱保護は、常法に従って実施できるが、ヒドロキシ保護基P¹のみを脱保護し、アミノ保護基P⁰を脱保護しない条件で実施される。例えばP⁰をBoc基、P¹をベンジル基で保護した場合、パラジウム炭素を用いた水素添加反応を用いること

50

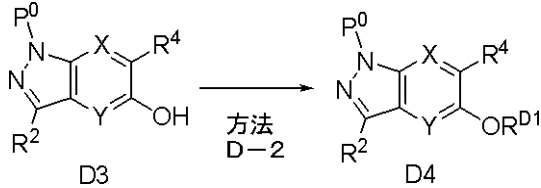
によりベンジル基のみを選択的に脱保護できるが、この方法に限定されるものではない。その他の保護基についても、公知の方法に従って脱保護すればよい。

【0207】

方法(D-2)

【0208】

【化33】



10

【0209】

(式中、各記号は前記と同義であり、 R^{D1} としては、アルキル置換基として適切な任意のものを挙げることができる。これらの置換基は本明細書において例示される)。

【0210】

式(D3)で示される化合物を塩基存在下でアルキル化試薬と反応させ、式(D4)で示される化合物に変換する工程である。アルキル化試薬としては、例えばベンジルプロマイドなどが上げられる。塩基としては、(2)記載の塩基を用いることができるが、好ましくは、例えば金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)等が挙げられる。塩基は必ずしも使用する必要はないが、必要に応じて用いることができる。反応溶媒としては(1)記載の反応溶媒を用いることができるが、中でもDMF、NMP、DMA、THF、またはジオキサランが好ましいが、本条件下で反応する溶媒でなければ特に限定されない。反応温度は特に限定されないが、反応性の低い場合は適宜加温して調製することができる。

20

【0211】

さらに、式(D4)で示される化合物は、方法(A-7)に記載の方法と同様の条件により、式(D5)で示される本発明の化合物を合成することができる。

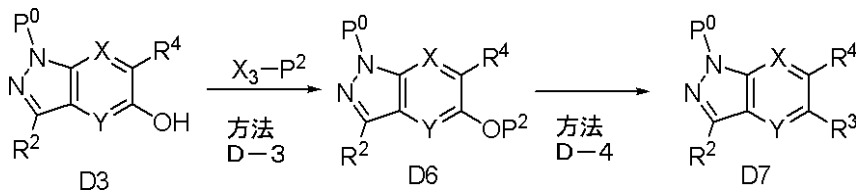
【0212】

方法(D-3)および方法(D-4)

30

【0213】

【化34】



【0214】

(式中、各記号は前記と同義であり、 P^0 は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基など)を示す。 X_3 はハロゲン基、(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはMs基、Ts基、Tf基、Ns基等の脱離基を示す。式($X_3 - P^2$)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

40

【0215】

式(D3)で示される化合物と $X_3 - P^2$ とを反応させ、式(D6)で示される化合物に変換する工程である。この反応で得られた式(D6)で示される化合物の X_3 基としては、脱離基、例えば、Ms基、Ts基、Tf基、Ns基等があげられる(ここで、「Ms」はメタンシルホニル基、「Ts」はパラトルエンシルホニル基、「Tf」はトリフルオロメタンシルホニル基、「Ns」はオルトニトロベンゼンシルホニル基を表す)。好ましくは、 P^2 基はTf基に変換される。反応は、トリフルオロメタンシルホン酸無水物を

50

用いて、トリエチルアミン、DIEA、ピリジン、水素化ナトリウム、LHMDSなどの塩基存在下、ジクロロメタン、THF、ジオキサンなどの溶媒を用いて実施することができる。文献既知の方法であるので、それらに従って実施できる。

【0216】

さらに、式(D6)で示される化合物に対し、クロスカップリング反応を行うことにより、式(D7)で示される化合物を合成できる。クロスカップリング反応は、方法(A-1)と同様の条件を用いて実施される。

【0217】

式(D7)で示される化合物は、方法(A-7)に記載の方法と同様の条件により、式(D8)で示される本発明の化合物を合成することができる。

10

【0218】

(一般合成法4-2)

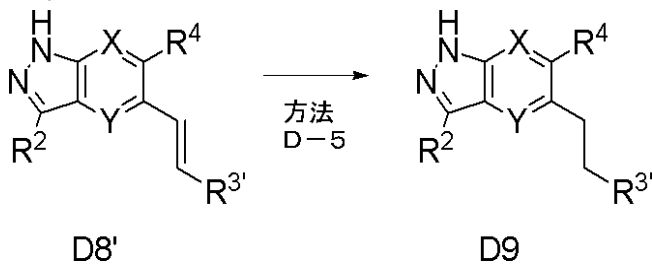
式(D8)で示される化合物において、R³が置換もしくは非置換のアルケニル(式(D8'))の場合、以下の方法で、R³に置換もしくは非置換のアルキルを有する化合物(D9)に変換することができる。

【0219】

方法(D-5)

【0220】

【化35】



20

【0221】

(式中、各記号は前記と同義であり、R^{3'}はアルキル、アリール、アルケニル、アシル、アミノ、アルコキシ、スルファモイル、カルバモイルなど、置換基として適切な任意のものを挙げることができる。)

30

式(D8')で示される化合物に触媒を用いて水素添加することにより、式(D9)で示される化合物に変換する工程である。触媒としては、パラジウム炭素などを用いることができるが、本反応は当業者に公知の方法であり、上記に限定されるものではない。

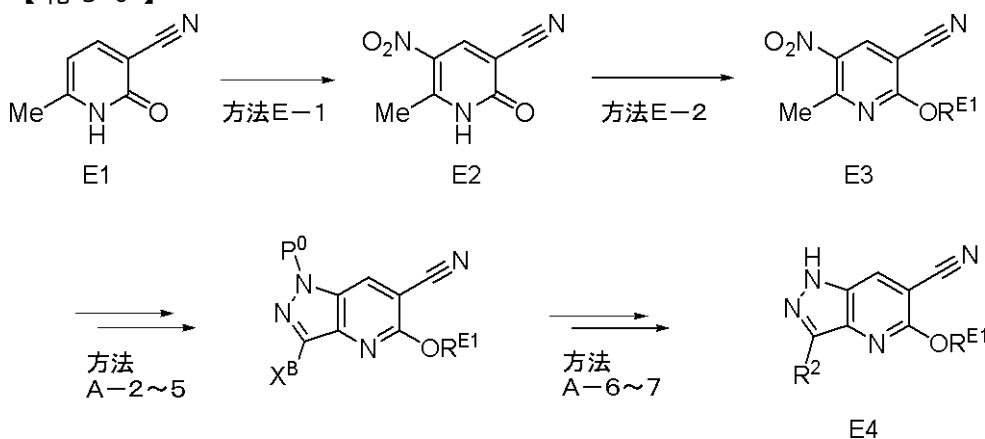
【0222】

(一般合成法5)

以下の方法により、Yが窒素の場合の本発明の化合物(E4)を合成することができる。

【0223】

【化36】



40

50

【0224】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、 X^B はハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す。P⁰は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基など)を示す。R^{E1}としては、アルキル、アリール、アシルなどの置換基として適切な任意のものを挙げることができる。これらの置換基は本明細書において例示される。式(E1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0225】

式(E1)で示される化合物から、方法(E-1)および(E-2)を用いて、式(E3)で示される化合物を合成する方法である。さらに、式(E3)で示される化合物は、方法(A-2)~(A-7)を用いて、本発明の化合物である式(E4)を合成することができる。方法(E-1)および(E-2)について、以下に詳細に記載する。

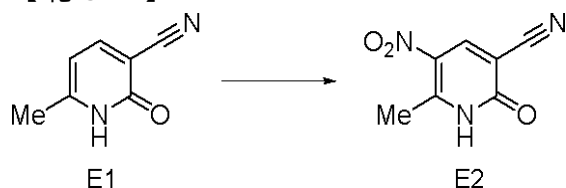
10

【0226】

方法(E-1)

【0227】

【化37】



20

【0228】

(式中、各記号は前記と同義である。式(E1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0229】

式(E1)をニトロ化することにより、式(E2)で示される化合物を合成する方法である。例えば硫酸溶媒中で硝酸、硝酸カリウム、又は硝酸ナトリウム存在下で反応を実施することができる。反応温度は、特に限定されないが、好ましくは、0 程度の低温から室温で実施できる。この場合、温度は反応の進行程度によって適宜選択すればよい。

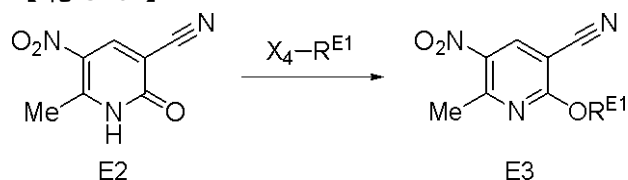
30

【0230】

方法(E-2)

【0231】

【化38】



【0232】

(式中、各記号は前記と同義である。R^{E1}としては、アルキル置換基として適切な任意のものを挙げることができる。これらの置換基は本明細書において例示される。X₄はハロゲン基、(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す。X₄-R^{E1}および式(E2)で示される化合物は、公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

40

【0233】

式(E2)で示される化合物とX₄-R^{E1}と塩基存在下で反応させ、式(E3)で示される化合物を合成する方法である。塩基としては、(2)記載の塩基を用いることができるが、好ましくは、例えば金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水

50

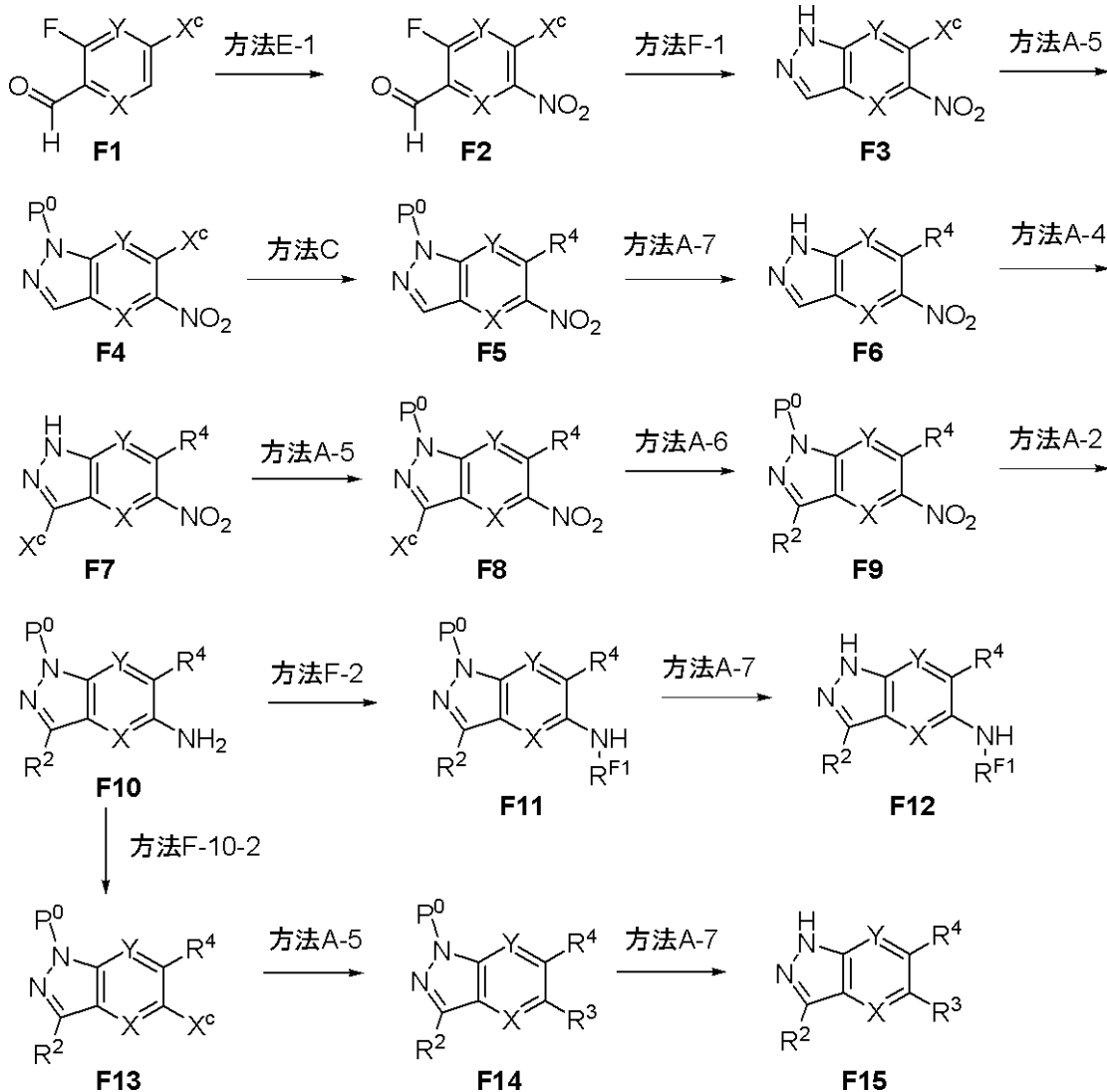
酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)、金属水素化物(水素化ナトリウムなど)等が挙げられる。反応溶媒としては(1)記載の反応溶媒を用いることができるが、中でもDMF、NMP、DMA、THF、またはジオキサンが好ましいが、本条件下で反応する溶媒でなければ特に限定されない。反応温度は特に限定されないが、反応性の低い場合は適宜加温して調製することができる。

【0234】

(一般合成法6)

【0235】

【化39】



10

20

30

40

【0236】

(式中、各記号は前記と同義であり、R^{F1}は置換、または非置換のアルキル、ヘテロサイクル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールなど適切な任意のものを挙げるができる。)

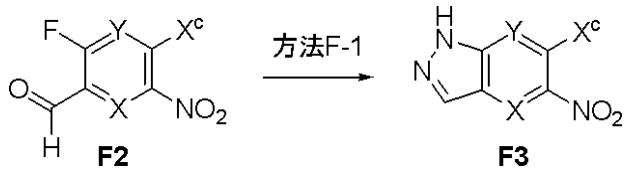
式(F12)、及び式(F15)に示される化合物は、式(F1)に示される化合物から上記に示される方法に従って合成することができる。方法(F-1)及び方法(F-2)について、以下に詳細に記載する。

【0237】

方法(F-1)

【0238】

【化40】



【0239】

方法(F-1)は式(F2)に示される化合物から、ヒドラジン、またはその水和物を用いて環化させ式(F3)に示される化合物を合成する方法である。例えば、DMF、NMP、アセトニトリル、THF、ジオキサン、及びアルコール系溶媒中で、ヒドラジン、またはその水和物存在下で反応を実施できる。反応温度は特に限定されないが、反応の進行が遅い場合は150 ぐらいまで昇温させることができる。

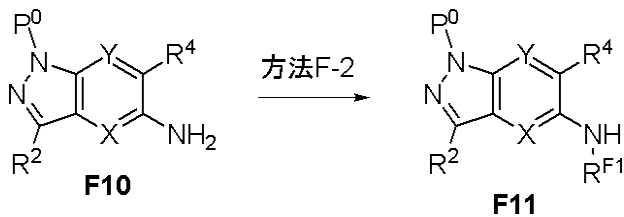
10

【0240】

方法(F-2)

【0241】

【化41】



20

【0242】

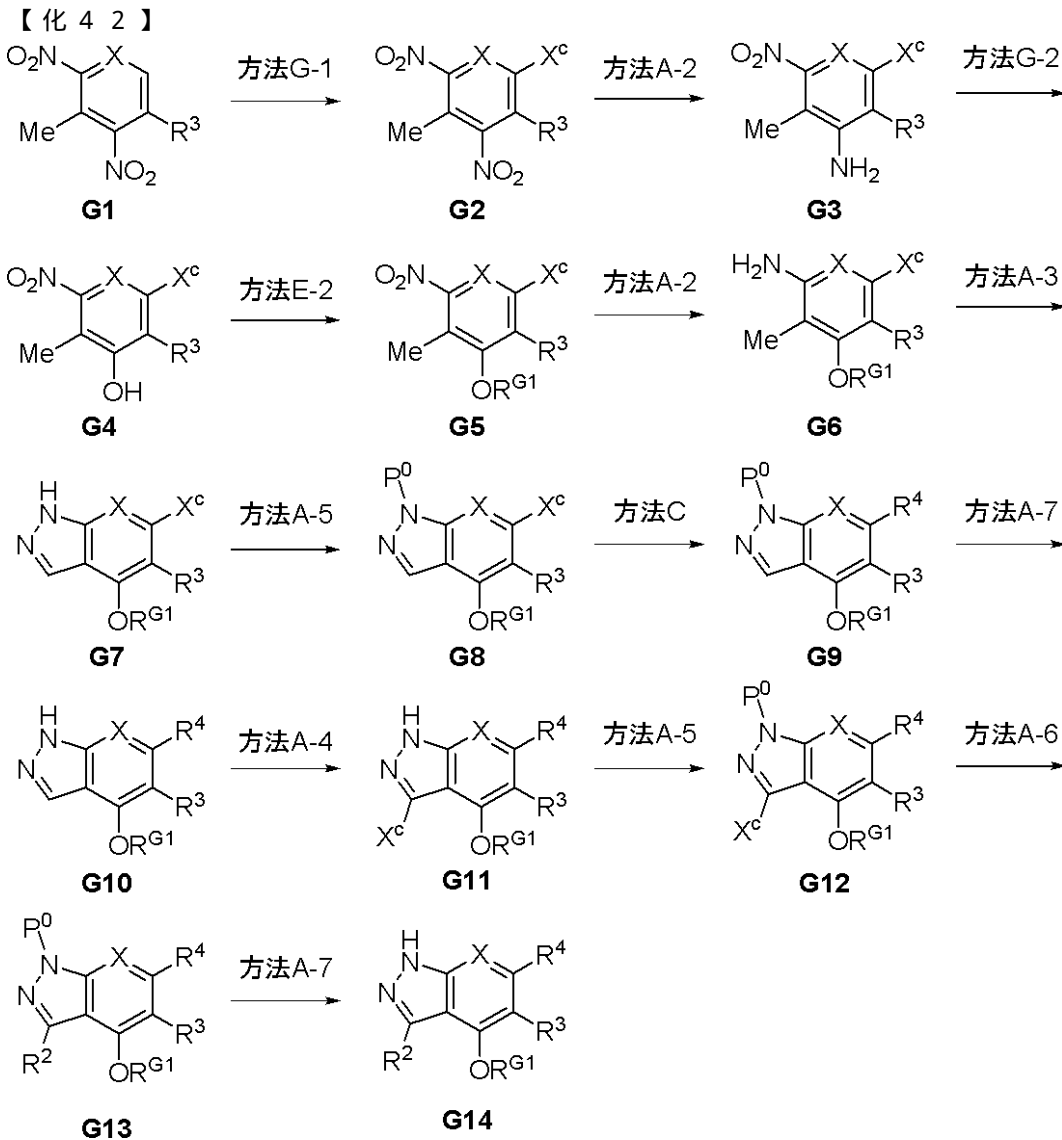
方法(F-2)は式(F10)に示される化合物から、アルデヒド、またはケトン存在下で還元的アルキル化反応により対応する式(F11)で示される化合物を合成する方法である。例えば、DMF、NMP、アセトニトリル、THF、ジオキサン、及びジクロロメタン溶媒中で、アルデヒド、またはケトン、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム、または水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下で反応を実施できる。反応温度は特に限定されないが、反応の進行の遅い場合は、80 ぐらいまで昇温させることができる。

30

【0243】

(一般合成法7)

【0244】



10

20

30

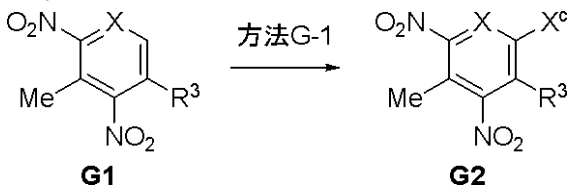
【 0 2 4 5】

(式中、各記号は前記と同義であり、 R^{G1} は置換、または非置換のアルキル、ヘテロサイクル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールなど適切な任意のものを挙げる事ができる。)

式(G14)で示される化合物は、式(G1)に示される化合物から上記に示される方法に従って合成することができる。方法(G-1)及び方法(G-2)について、以下に詳細に記載する。

【 0 2 4 6】

方法(G-1)

【 0 2 4 7】**【化 4 3】**

40

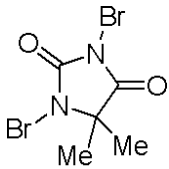
【 0 2 4 8】

方法(G-1)は式(G1)に示される化合物から、ハロゲン化反応により式(G2)で示される化合物を合成する方法である。ハロゲン化反応については既知文献に従って合成すればよいが、例えば、式(G15)

50

【 0 2 4 9 】

【 化 4 4 】

**G15**

【 0 2 5 0 】

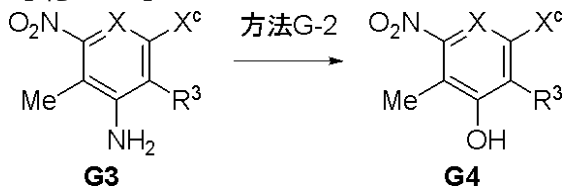
で示されるハロゲン化試薬存在下、硫酸溶媒中で実施できる。反応温度は、0 から室温程度が好ましい。

【 0 2 5 1 】

方法 (G - 2)

【 0 2 5 2 】

【 化 4 5 】

**G3****G4**

20

【 0 2 5 3 】

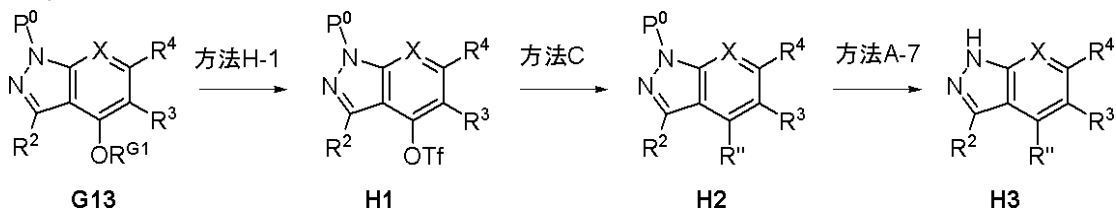
方法 (G - 2) は式 (G 3) に示される化合物から、ジアゾ化合物を経由して式 (G 2) で示される化合物を合成する方法である。本反応については既知文献に従って合成すればよいが、例えば、亜硝酸塩、または亜硝酸エステルを用いてジアゾ化した後に、硫酸水溶液に対応するジアゾ化合物を添加することにより実施できる。反応温度は、ジアゾ化反応は 0 ~ 5 程度が好ましく、硫酸水溶液に添加後は還流する温度まで昇温させても良い。

【 0 2 5 4 】

(一般合成法 8)

【 0 2 5 5 】

【 化 4 6 】

**G13****H1****H2****H3**

30

【 0 2 5 6 】

(式中、各記号は前記と同義である。)

式 (H 3) で示される化合物は、式 (G 1 3) に示される化合物から上記に示される方法に従って合成することができる。方法 (H - 1) について、以下に詳細に記載する。

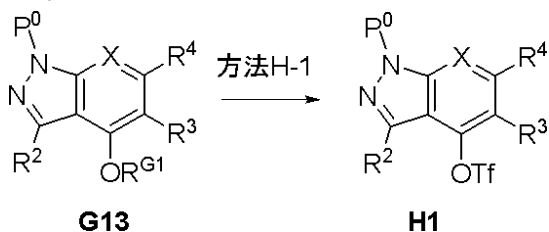
40

【 0 2 5 7 】

方法 (H - 1)

【 0 2 5 8 】

【 化 4 7 】

**G13****H1**

50

【0259】

方法(H-1)は式(G13)に示される化合物から、 R^{G1} で示される置換基を脱保護した後に、Tf(トリフルオロメタンスルホニル)基に置換して式(H1)で示される化合物を合成する方法である。 R^{G1} については、例えば、ベンジル基($R^{G1} = -CH_2Ph$)を用いることができ、その際の脱保護は、水素雰囲気下でパラジウム炭素を触媒として反応させることにより実施できるが、 R^{G1} で示される置換基、及びその脱保護は、この方法に限定されるものではなく耕地の方法に従って実施することができる。次に方法(D-3)に従って実施することにより、式(H1)で示される化合物を合成できる。

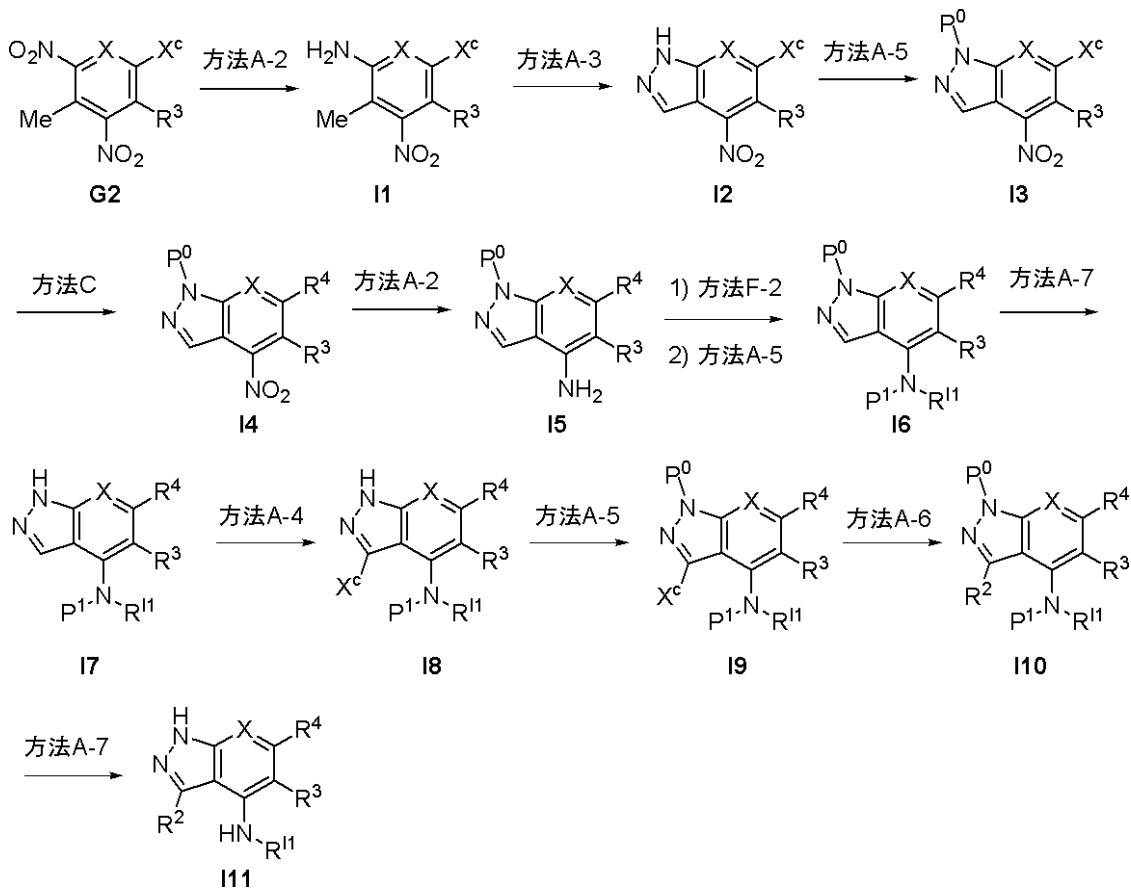
【0260】

(一般合成法9)

10

【0261】

【化48】



20

30

【0262】

(式中、各記号は前記と同義であり、 R^{I1} は置換、または非置換のアルキル、ヘテロサイクル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールなど適切な任意のものを挙げるができる。)

式(I11)で示される化合物は、式(G2)に示される化合物から上記に示される方法に従って合成することができる。

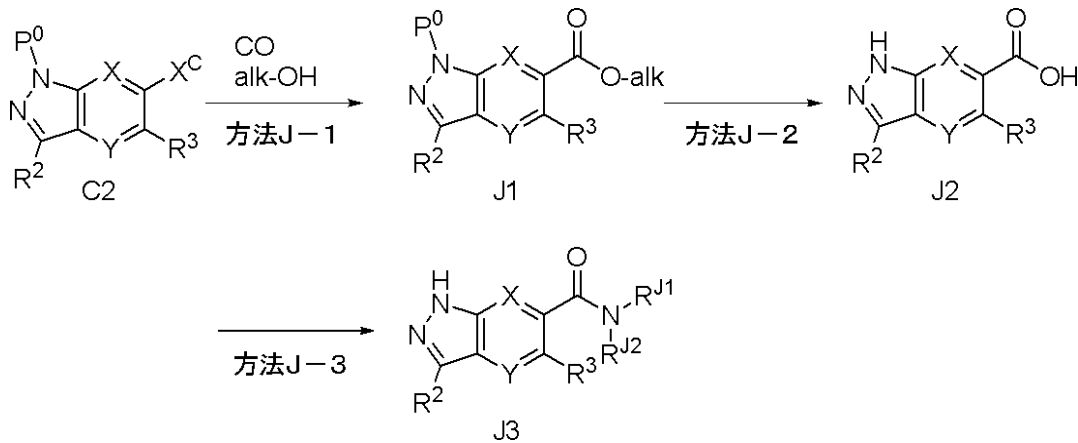
40

【0263】

(一般合成法10)

【0264】

【化 4 9】



10

【 0 2 6 5】

(式中、各記号は前記と同義であり、alkは低級アルキルを示し、 R^{J1} 、 R^{J2} は、それぞれ置換、または非置換のアルキル、ヘテロサイクル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールなど適切な任意のものを挙げることができる。)

式(J3)で示される化合物は、式(C2)に示される化合物から上記に示される方法に従って合成することができる。

【 0 2 6 6】

以下に詳細に記載する。

20

【 0 2 6 7】

方法(J-1)

式(J1)で示される化合物は、式(C2)で示される化合物を一酸化炭素を用いてカルボニル化することにより合成することができる。一酸化炭素を用いたカルボニル化反応については既知文献に従って合成すればよいが、例えば、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ などのパラジウム触媒、およびトリエチルアミンなどの塩基の存在下、DMF-アルコール溶媒中で実施できる。

【 0 2 6 8】

方法(J-2)

式(J2)で示される化合物は、式(J1)で示される化合物を加水分解することにより合成することができる。反応溶媒は、ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル系溶媒、エタノール、メタノールなどのアルコール系溶媒、DMF、DMA、DMSO、およびNMPなどの溶媒と水を混合して用い、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを用いることができる。反応温度は室温が望ましいが、反応の進行が遅い場合はさらに昇温させても良い。

30

【 0 2 6 9】

方法(J-3)

式(J3)で示される化合物は、式(J2)で示される化合物を式 $HNR^{J1}R^{J2}$ で示されるアミン化合物と縮合させることにより合成できる。反応溶媒としては、DMF、NMP、DMA、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルなどを用いることができる。縮合剤としては、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、BOP(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスフェート)、PyBOP(ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム)、PyBrop(ヘキサフルオロリン酸プロモトリスピロリジノホスホニウム)、HATU、DPPA(ジフェニルリン酸アジド)、WSC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)、DMT-MM(4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド)などを用いることができる。また、これらの試薬は、例えばHOSu(1-ヒドロキシスクシンイミド)、HOBT(1-ヒドロキシベンゾト

40

50

リアゾール)、HOAt(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)などと組み合わせて使用することができる。場合によっては、トリエチルアミンやDIEAなど有機アミン存在下で実施することが好ましい。反応温度、および反応時間は特に限定されないが、通常は室温にて反応を実施し、反応の進行が遅い場合には加温することによって反応が促進される場合もある。

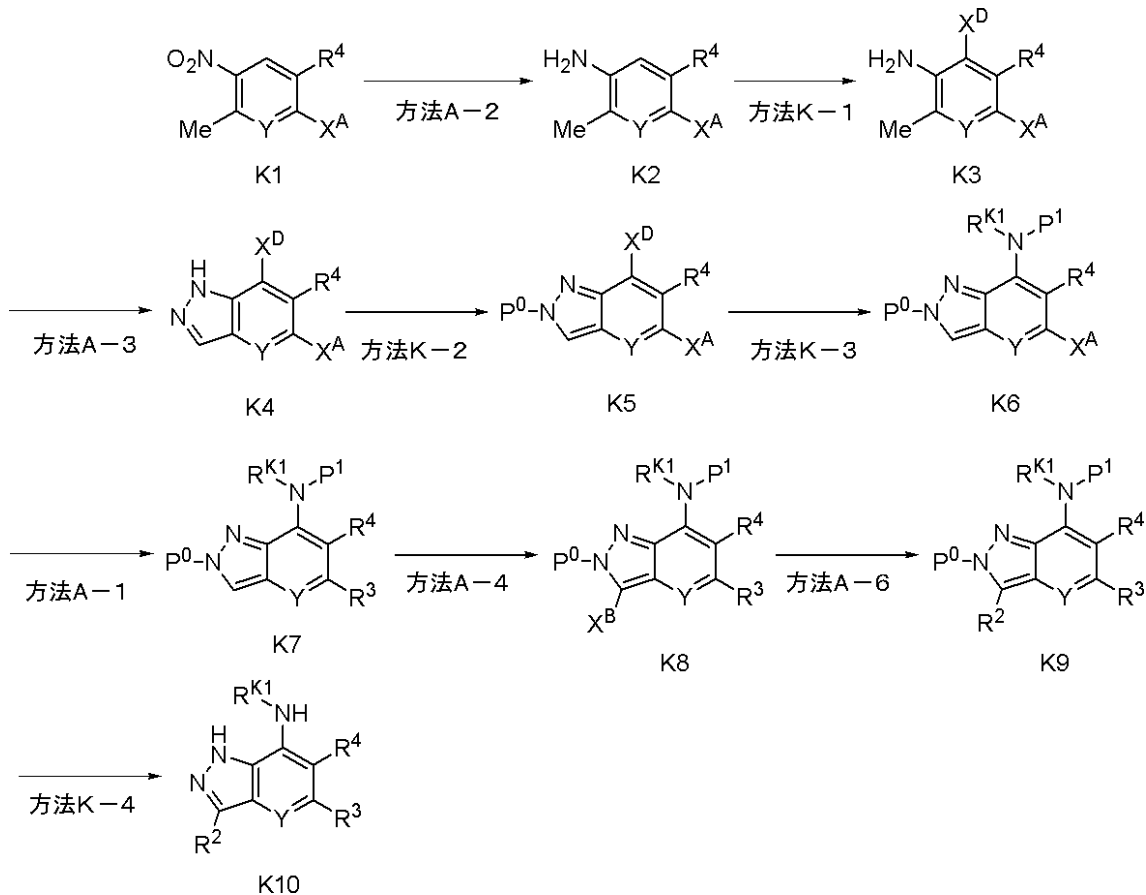
【0270】

(一般合成法11)

以下の方法により、Xが、 $-C(-R')$ であり、R'が置換もしくは非置換のアミノ基である場合の本発明の化合物(K10)を合成することができる。

【0271】

【化50】



10

20

30

40

50

【0272】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、X^Aはハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、Otf基、ONs基等の脱離基を示す。X^BおよびX^Dは、それぞれハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)を示す。P⁰およびP¹は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、SEM基など)を示す。式(K1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0273】

式(K10)で示される化合物は、式(K1)に示される化合物から上記に示される方法に従って合成することができる。方法(K-1)、方法(K-2)、方法(K-3)及び方法(K-4)について、以下に詳細に記載する。

【0274】

方法(K-1)

式(K3)で示される化合物は、式(K2)で示される化合物を、ハロゲン化することにより合成することができる。ハロゲン化反応については既知文献に従って合成すればよいが、例えば、メタノール溶媒中、酢酸存在下で臭素と反応させることにより実施できる

。

【0275】

方法(K-2)

式(K5)で示される化合物は、方法(A-5)に従って、式(K4)で示される化合物のインダゾールまたはピラゾロ[4,3-b]ピリジン環の2位の窒素をアルキル化することにより合成することができる。例えば、DMF、及びNMPなどの反応溶媒中、ヨウ化メチル、ベンジルブロミド、およびp-メトキシベンジルブロミドなどのアルキル化試薬存在下、0 ~ 室温程度の反応温度で実施できる。

【0276】

方法(K-3)

式(K6)で示される化合物は、式(K5)で示される化合物を、方法(A-1)に従ってアミン化合物(H_2NR^{K1})とカップリングさせ、さらに方法(A-5)に従って保護基(P^1)を導入することにより合成することができる。

【0277】

方法(K-4)

式(K10)で示される化合物は、式(K9)で示される化合物を、方法(A-7)に従って保護基 P^0 、 P^1 を脱保護することにより合成することができる。

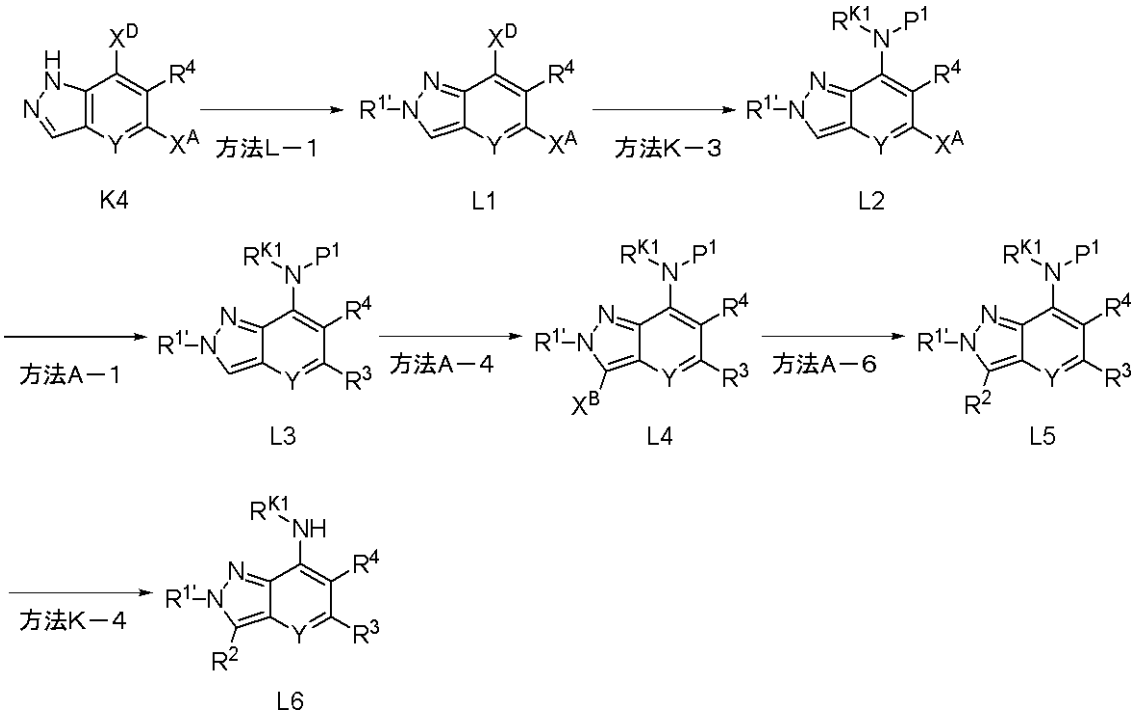
【0278】

(一般合成法12)

以下の方法により、 X^A が、 $-C(-R')$ であり、 R' が置換もしくは非置換のアミノ基である場合の本発明の化合物(L6)を合成することができる。

【0279】

【化51】



【0280】

(式中、各記号は前記と同義であり、また、 X^A はハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)またはOMs基、OTs基、OTf基、ONs基等の脱離基を示す。 X^B および X^D は、それぞれハロゲン(例えば、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素など)を示す。 P^0 および P^1 は保護基(例えば、Boc基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、SEM基など)を示す。式(K1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい)。

【0281】

10

20

30

40

50

式 (L 6) で示される化合物は、式 (K 4) に示される化合物から上記に示される方法に従って合成することができる。方法 (L - 1) について、以下に詳細に記載する。

【 0 2 8 2 】

方法 (L - 1)

式 (L 1) で示される化合物は、式 (K 4) で示される化合物を塩基存在下でアルキル化試薬と反応させ、インダゾールまたはピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン環の 2 位の窒素に R¹ 基を導入する工程である。アルキル化試薬としては、例えばヨウ化メチル、ベンジルプロミド、および p-メトキシベンジルプロミドなどが挙げられる。塩基としては、(2) 記載の塩基を用いることができるが、好ましくは、例えば炭酸セシウムが挙げられる。反応温度は、0 ~ 室温程度が好ましい。

10

【 0 2 8 3 】

本発明の製造は、上記好ましい実施形態を適宜改変し、あるいは組み合わせ、あるいは公知技術を付加することによって実施することができる。

【 0 2 8 4 】

本発明の化合物は、保護基を用いて保護することができる。たとえば、代表的には、ハロゲン (I、B r、C l、F など)、低級 (ここでは、代表的に C 1 - C 6 を示すがこれに限定されない。) アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ等を表す。) において、適宜の置換基を当該分野で公知の手法により保護することによって製造することができる。このような保護基としては、例えばエトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等の、Protective Groups in Organic Synthesis、T.W.Green著、John Wiley & Sons Inc. (1 9 8 1 年) 等に記載されている保護基をあげることができる。保護基の導入および脱離方法は、有機合成化学で常用される方法 [例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、T.W.Greene著、John Wiley & Sons Inc. (1 9 8 1 年) 参照] 等に記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法 [例えば、Comprehensive Organic Transformations、R.C.Larock著 (1 9 8 9 年) 等] によっても行うことができ、本発明の化合物の中には、これを合成中間体としてさらに新規な誘導体へ導くことができるものもある。上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

20

30

【 0 2 8 5 】

(T T K プロテインキナーゼ)

「 T T K プロテインキナーゼ」とは、特許文献 2 において記載され、定義された酵素であり、たとえば、Genbank NM_003318として登録されたアミノ酸配列、または当該アミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、付加、挿入または置換されたものであって、かつキナーゼ活性を有するものであるアミノ酸配列を含有するポリペプチド等が挙げられる。ここで、好ましいアミノ酸配列については、特許文献 2 に列挙されている任意のものを採用することができる。ここで、「 T T K プロテインキナーゼの活性」および「 T T K 活性」とは、スレオニンおよび/またはセリンおよび/またはチロシンのリン酸化を意味する。たとえば、p 3 8 M A P K (特許文献 2 参照) においては 1 8 0 番目のスレオニンおよび/または 1 8 2 番目のチロシンのリン酸化が挙げられる。 T T K 活性は、特許文献 2 のスクリーニング方法に使用する測定方法を用いて測定することが可能である。ポリペプチドがキナーゼ活性を有するか否かは、例えば、ポリペプチド、 T T K 活性測定用基質およびリン酸基供与体を接触させ、 T T K 活性を測定し、同一の条件における野生型 T T K プロテインキナーゼの T T K 活性と比較することにより、調べることができる。公知の T T K 活性測定用基質およびリン酸供与体を利用することができる。また、本発明記載の新規 T T K 活性測定用基質を用いてもよい。 T T K 活性については、非特許文献 1 に記載されるようなものを参酌することができる。そして、 T T K 活性の測定

40

50

は、たとえば、特許文献2に記載されたものを挙げるができる。そして、TTKプロテインキナーゼは、TTKプロテインキナーゼ活性を有するポリペプチドであればよく、つまり、キナーゼ活性ドメインとして公知である特許文献2に記載のアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、付加、挿入または置換されていてもよく、かつキナーゼ活性を有するものであるアミノ酸配列を含有するポリペプチドであればよい。ポリペプチドの全長や修飾基の付加、アミノ酸残基の改変等は必要に応じて適宜選択され、本明細書に記載の配列のみに限定されない。したがって、本明細書では、単に「TTK」と称したときにおいても、格別の注釈がない限りこの「TTKプロテインキナーゼ」と同義に用いられることが理解される。なおTTKには、以下の別名があり、これを参照することもできる。

TTK TTKプロテインキナーゼ (TTK PROTEIN KINASE)
 hMPS1 ヒト単極紡錘体1 (human MONOPOLARSPINDLE 1)
 PYT ホスホチロシン-ピックド スレオニンキナーゼ (PHOSPHOTYROSINE-PICKED THREONINE KINASE)
 MPS1L1 単極紡錘体1-様1 (MONOPOLARSPINDLE 1-LIKE 1)
 ESK ESK、マウスESK(=EC STY キナーゼ)のホモログ (ESK; MOUSE HOMOLOG OF ESK(=EC STY Kinase))。

【0286】

本発明のスクリーニング方法により得られた化合物またはその塩は、TTK活性の上昇に関連して発症する疾患に対する治療または予防作用を発揮し得る。例えば、本発明のスクリーニング方法によれば、TTK活性の上昇が関与して発症する癌、免疫疾患等に有効な治療剤または予防剤の候補化合物をスクリーニングすることができる。

【0287】

上記「癌」としては、固形癌、血管腫、血管内皮腫、肉腫、カボシ肉腫および造血器腫瘍等の種々の悪性新生物が例示され、大腸癌および肝癌等が包含され、さらにこれら癌の転移をも包含する。本発明は、TTKキナーゼの作用を阻害し、上記病気を治療する医薬品を製剤化するのに特に有用になるような特定の特性を有する新規の一連の化合物の発見に成功した。特に、本化合物は、充実性腫瘍か、血液の腫瘍のいずれかとして発生するTTKキナーゼが活性であることがわかっているガンのような増殖性の病気の治療において、特に、結腸直腸のガン、乳ガン、肺ガン、前立腺ガン、膵臓ガンまたは膀胱ガンおよび腎臓ガン、同様に、白血病およびリンパ腫のような病気において有用である。

【0288】

「免疫疾患」としては、例えば、アトピー、喘息、リウマチ、膠原病、アレルギー等が例示される。

【0289】

また、本発明の化合物またはその塩により、TTKプロテインキナーゼに関連する疾患、例えば、TTKプロテインキナーゼが関与する癌、免疫疾患等の治療または予防に用いるための医薬組成物が提供される。

【0290】

上記医薬組成物は、本発明の化合物またはその塩を有効成分として含有することに1つの特徴がある。したがって、該医薬組成物は、TTKプロテインキナーゼに関連して発症する疾患に対して、該酵素の活性の抑制を介して作用し得るという優れた効果を発揮する。例えば、本発明の医薬組成物は、癌、免疫疾患等、特に、TTK活性に関連して発症する癌、免疫疾患等に対して、該酵素活性の抑制を介して作用し得るという優れた効果を発揮する。該医薬組成物を癌の治療または予防に用いる場合は、通常の方法、例えば、放射線療法、化学療法、とりわけ腫瘍細胞を事前感応化するためのDNA劣化剤を施すのと同様に、またはその前でも使用できる。

【0291】

上記医薬組成物中における前記化合物またはその塩の含有量は、治療目的の疾患、患者の年齢、体重等により適宜調節することができ、治療上有効量であればよく、低分子化合

10

20

30

40

50

物または高分子化合物の場合、例えば、0.0001~1000mg、好ましくは、0.001~100mg、ポリペプチドまたはその誘導体の場合、例えば、0.0001~1000mg、好ましくは、0.001~100mg、核酸またはその誘導体の場合、例えば、0.00001~100mg、好ましくは、0.0001~10mgであることが望ましい。

【0292】

上記医薬組成物は、前記化合物またはその塩を安定に保持し得る種々の助剤をさらに含有してもよい。具体的には、有効成分の送達対象となる部位に到達するまでの間に、有効成分が分解することを抑制する性質を呈する薬学的に許容されうる助剤、賦形剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等が挙げられる。

10

【0293】

上記医薬組成物の投与形態は、有効成分の種類；投与対象となる個体、器官、局所部位、組織；投与対象となる個体の年齢、体重等に応じて、適宜選択される。前記投与形態としては、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射、局所投与等が挙げられる。

【0294】

また、上記医薬組成物の投与量も、有効成分の種類；投与対象となる個体、器官、局所部位、組織；投与対象となる個体の年齢、体重等に応じて、適宜選択される。投与としては、特に限定されないが、有効成分が、低分子化合物または高分子化合物である場合、前記有効成分の量として、例えば、0.0001~1000mg/kg体重、好ましくは、0.001~100mg/kg体重、ポリペプチドまたはその誘導体の場合、例えば、0.0001~1000mg/kg体重、好ましくは、0.001~100mg/kg体重、核酸またはその誘導体の場合、例えば、0.00001~100mg/kg体重、好ましくは、0.0001~10mg/kg体重の1回投与量となるように、1日につき、複数回、例えば、1~3回投与すること等が挙げられる。

20

【0295】

(医薬)

本発明の化合物またはその製薬上許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが好ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用される。

【0296】

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが好ましく、経口または例えば、直腸内、口腔内、皮下、筋肉内、静脈内等の非経口をあげることができる。

30

【0297】

投与形態としては、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤等がある。経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニト等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

40

【0298】

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性製剤からなる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

【0299】

局所製剤は、活性化化合物を1種もしくはそれ以上の媒質、例えば鉱油、石油、多価アルコール等または局所医薬製剤に使用される他の基剤中に溶解または懸濁させて調製する。

50

【0300】

腸内投与のための製剤は、通常の担体、例えばカカオ脂、水素化脂肪、水素化脂肪カルボン酸等を用いて調製し、座剤として提供される。

【0301】

本発明では、非経口剤においても、経口剤で例示したグリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤（抗酸化剤を含む）、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

【0302】

本発明の化合物もしくはその製薬上許容される塩の有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、投与量は、1日当たり0.01～1000mg/人、好ましくは5～500mg/人であり、投与回数は、1日1回または分割して投与するのが好ましい。

10

【0303】

本発明の化合物は、好ましくは、p38MAPKペプチドを用いたTTKキナーゼ活性抑制作用を有する化合物のスクリーニングの場合のTTK IC50が被検物質なしの場合の蛍光値を基準に、被検物質の抑制活性が1μM以下、好ましくは、0.1μM以下、より好ましくは、0.01μM以下の値を有するもの、あるいは、癌細胞増殖阻害化合物のスクリーニング（A549アッセイ）の場合には、10nM～10μMの範囲内、好ましくは、10μM未満、より好ましくは、5μM未満、さらに好ましくは1μM未満のIC50値をもつような化合物である。

20

【0304】

製剤化に関するさらなる情報については、Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990年の第5巻の第25.2章を参照することができる。

【0305】

本発明はまた、本発明の医薬組成物を製造するシステム、装置、キットにも関する。そのようなシステム、装置、キットの構成要件は、当該分野において公知のものを利用することができ、当業者は適宜設計することができることが理解される。

【0306】

本発明はまた、本発明の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を使用するシステム、装置、キットにも関する。そのようなシステム、装置、キットの構成要件は、当該分野において公知のものを利用することができ、当業者は適宜設計することができることが理解される。

30

【0307】

本発明化合物は、医薬としての有用性を備えた化合物である。ここで、医薬としての有用性としては、代謝安定性がよい点、薬物代謝酵素の誘導も少ない点、他の薬剤を代謝する薬物代謝酵素の阻害も小さい点、経口吸収性の高い化合物である点、クリアランスが小さい点、または、半減期が薬効を発現するために十分長い点などが含まれる。

【0308】

本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

40

【実施例】

【0309】

以下、実施例によって本発明を更に詳細に説明するが、この実施例等により本発明の技術的範囲が限定されるものではない。

【0310】

使用機器、および測定条件などは下記に記載したものを採用した。

【0311】

LC/MS分析は、Waters社のシステムを使用した（ZQ2000質量検出器；1525 HPLCポンプ

50

; 2996フォトダイオードアレイ検出器; 2777オートサンプラー)。分析は、逆相C18カラム (Waters, X-Bridge C18, 4.6×50mm, 5 μM) を使用し、水/アセトニトリル (0.1% ギ酸) を溶出溶媒として用いた。溶出条件は、流速3 mL/minにおいて0 - 100%アセトニトリル (3分 リニアグラジエント)、および100%アセトニトリル (1分) で実施した。記載したLC/MS t_R は、LC/MS分析における目的化合物の保持時間 (分) を示し、ピーク検出は254 nmにおけるUVを用いた。

【0312】

逆相分取液体クロマトグラフィーは、Waters社のシステムを用いて実施した (ZQ 2000 質量検出器; 2525 HPLCポンプ; 2996フォトダイオードアレイ検出器; 2777オートサンプラー)。逆相C18カラム (Waters, X-Bridge, 19×50 mm, 5 μM) を使用し、水/アセトニトリル (0.1% ギ酸) を溶出溶媒として用いた。溶出条件は、流速25 mL/minで0 - 100%アセトニトリル (5分 リニアグラジエント)、および100%アセトニトリル (2分) で実施した。

10

【0313】

シリカゲルクロマトグラフィーは、山善 (YFLC - Wprep2XY)、モリテックス (Purif-2)、およびイスコ社 (Combi Flash Companion) のシステムを使用した。カラムは山善のHi-Flash column (S~5L) を用い、溶出溶媒は、ヘキサン/酢酸エチル、またはクロロホルム/メタノールを使用した。

【0314】

¹H NMRスペクトルは、Varian Gemini-300 (300 MHz)、およびBruker AV-400 (400 MHz) を使用して測定した。ケミカルシフトは、TMS (テトラメチルシラン) を内部標準として、値 (ppm) で記載した。分析結果には、s: シングレット、d: ダブルレット、t: トリプレット、q: カルテット、m: マルチプレット、br: ブロード、を略語として使用した。

20

【0315】

マイクロウェーブ反応装置は、Biotage社 initiator 8、およびinitiator 60を使用した。

【0316】

(評価方法)

p38 MAPKペプチドを用いたTTKキナーゼ活性抑制作用を有する化合物のスクリーニング被検物質1.0 μl (溶媒: 10%(v/v)DMSO)、TTK溶液5 μl (組成: 4 μg/ml TTK, 25mM Tris-HCl, pH7.5, 5mM -glycerophosphate, 2mM DTT, 0.1mM Na₃VO₄, 5mM MgCl₂, 0.1%(w/v) BSA)、基質溶液5 μl (組成: 60 μM p38 MAPKペプチド, 60 μM ATP, 25mM Tris-HCl, pH7.5, 5mM -glycerophosphate, 2mM DTT, 0.1mM Na₃VO₄, 5mM MgCl₂, 0.1%(w/v) BSA) をポリプロピレン製384穴マイクロタイタープレート (コーニング社) 中で混和し、恒温湿潤器に入れた。温度25、湿度95%で一晩静置した後、反応停止液 (組成: 25mM Tris-HCl, pH 7.5, 100mM EDTA, 0.01%(v/v) TritonX-100, 0.1%(w/v) BSA) 50 μl を加え混和した。ここから1.7 μl 抜き取り、ポリプロピレン製384穴マイクロタイタープレート (コーニング社) 中で反応停止液60 μl と混和した後、40 μl を384穴黒色NeutrAvidinプレート (ピアス社) に移し、シールをして室温下30分間インキュベートした。プレートをTTBS (組成: 10mM Tris, 40mM Tris-HCl, 150mM NaCl₂, 0.05%(v/v) Tween20) 100 μl で3回洗浄後、1次抗体溶液 (Anti-phosphop38抗体-28B10 (Cell Signaling社、#9216)) を40 μl 加えて室温下1時間インキュベートした。同様にTTBS 100 μl で3回洗浄後、2次抗体溶液 (Eu-N1 labeled Anti-mouse IgG (Perkin Elmer社、#AD0124)) を40 μl 加えて、室温下30分間インキュベートした。プレートをTTBS100 μl で5回洗浄後、エンハンス液 (Perkin Elmer社) を40 μl 加えて室温下5分間インキュベートし、ARVO (Perkin Elmer社) により615nmの蛍光値を測定した。被検物質なしの場合の蛍光値を基準に、被検物質の抑制活性を算定し、TTKキナーゼ活性抑制作用を示した化合物をTTK活性抑制剤の候補化合物として得た。

30

40

【0317】

50

癌細胞増殖阻害化合物のスクリーニング

10%のFBS（ハイクローン社）を加えたD-MEM(ナカライテスク社) により（以下、培養液）、適当な濃度に調整した細胞浮遊液（RERF-LC-A1,A549 : 1×10^4 /ml、MRC5 : 3×10^4 /mlと 1×10^5 /ml）を $100 \mu\text{l}$ /wellで96ウェルプレート（以下、ウェルプレート）に加えて、1日間37度のCO₂インキュベータで培養した。96 ウェルアッセイブロック内にTKキナーゼ活性抑制作用を示した10mMの化合物（100%DMSO溶液）を $998 \mu\text{l}$ の培養液に $2 \mu\text{l}$ 加えて $20 \mu\text{M}$ 溶液を作成し、二倍希釈系列で10濃度調製した。次に、細胞を用意したウェルプレートの各ウェルに、上記化合物希釈液を $100 \mu\text{l}$ /wellずつ加えて、 $200 \mu\text{l}$ /wellとした。その後、さらに3日間37度のCO₂インキュベータで培養した。ウェルプレートの各ウェルに細胞数測定用WST-8キット（キシダ化学）溶液を $10 \mu\text{l}$ ずつ添加し、CO₂インキュベータ内で1~4時間呈色反応を行った。マイクロプレートリーダーで450 nm（参照波長620 nm）の吸光度を測定した後、被検物質なしの場合の吸光度値を基準に被検物質の抑制活性を算定し、癌細胞での増殖阻害作用を示した化合物を選択した。

【0318】

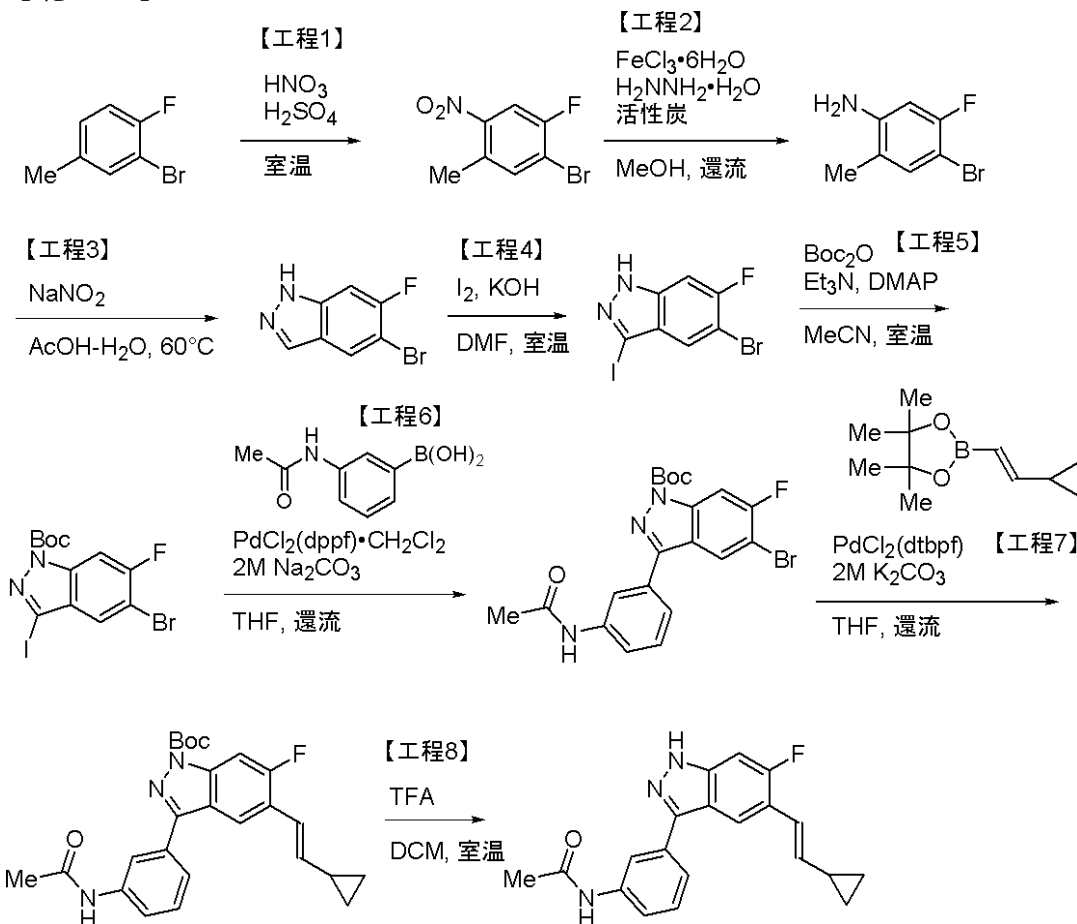
（実施例1）

実施例1-1

(E)-N-(3-(5-(2-シクロプロピルビニル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

【0319】

【化52】



【0320】

工程1：1-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-4-ニトロベンゼン

硝酸（21.2 g, 15 mL, 17.3 mmol）に濃硫酸（27.6 g, 15 mL）を0 で加えた。得られた溶液に2-ブロモ-1-フルオロ-4-メチルベンゼン（22.61 g, 15 mL, 120 mmol）を同温で10分間かけて滴下した後、室温にて5時間攪拌した。反応溶液を氷水にあげて析出した固体をろ取し、水、飽和重曹水、およびメタノール/水（1/1）溶液にて洗浄

することにより、表題化合物 (21.1 g, 90 mmol, 75%) を固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.49 (d, J = 0.3 Hz, 4H), 7.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

【0321】

工程2: 4-ブromo-5-フルオロ-2-メチルアニリン

1-ブromo-2-フルオロ-5-メチル-4-ニトロベンゼン (21.1 g, 90 mmol)、活性炭 (3.24 g)、及び3塩化鉄・6水和物 (1.46 g, 5.4 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液を10分間加熱還流した後に、加熱還流下でヒドラジン水和物 (18.0 g, 17.5 mL, 360 mmol) を30分間かけて滴下した。加熱還流下で5時間攪拌した後に、室温に戻した。反応液をセライトろ過し、濃縮した後に、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキササン/クロロホルム; 60 - 100%クロロホルム グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (17.7 g, 87.0 mmol, 96%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.00 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

【0322】

工程3: 5-ブromo-6-フルオロ-1H-インダゾール

4-ブromo-5-フルオロ-2-メチルアニリン (17.7 g, 87 mmol) の酢酸 (870 mL) 溶液に亜硝酸ナトリウム (6.57 g, 95 mmol) の水溶液 (8.7 mL) をゆっくり加えて、60 °C で5時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後に酢酸エチル、及び飽和重曹水を加え希釈した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル; 0 - 20%酢酸エチル グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (14.9 g, 69.5 mmol, 80%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 13.29 (s, 1H).

【0323】

工程4: 5-ブromo-6-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール

特許願2008-285971の実施例1 - 262 (工程5) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (22.2 g, 65.0 mmol, 94%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 13.73 (s, 1H).

【0324】

工程5: tert-ブチル 5-ブromo-6-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

特許願2008-285971の実施例1 - 262 (工程6) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (27.1 g, 61.4 mmol, 94%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.63 (s, 9H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).

【0325】

工程6: tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-5-ブromo-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

tert-ブチル 5-ブromo-6-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (441 mg, 1.0 mmol)、2M Na₂CO₃水溶液 (2.0 mL, 4.0 mmol)、及びPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (82 mg, 0.1 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に3-アセトアミドフェニル硼酸 (179 mg, 1.0 mmol) を加え、加熱還流下で3時間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキササン/酢酸エチル; 30 - 80%酢酸エチル グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (354 mg, 0.79 mmol, 79%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.66 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 7.46-7.49 (

m, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 10.16 (s, 1H).

【0326】

工程7: (E)-tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(2-シクロプロピルビニル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-5-ブromo-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (50 mg, 0.11 mmol)、2M K₂CO₃水溶液 (223 μL, 0.45 mmol)、及びPdCl₂(dtbpf) (3.6 mg, 0.0056 mmol)のTHF (2 mL)溶液に(E)-2-(2-シクロプロピルビニル)ボロン酸 ピナコールエステル (65 mg, 69 μL, 0.335 mmol) を加え、加熱還流下で3時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 30 - 80%酢酸エチル グラジエント)にて精製することにより表題化合物 (49 mg, 0.11 mmol, 100%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.57-0.60 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 3H), 1.66 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 6.07 (dd, J = 16.0, 9.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 436 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 2.68 min.

【0327】

工程8: 表題化合物

(E)-tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(2-シクロプロピルビニル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (49 mg, 0.11 mmol)にジクロロメタン:TFA = 1:1溶液 (2 mL)を加え2時間撹拌した。反応溶液に飽和重曹水、及び酢酸エチルを加えた後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 40 - 100%酢酸エチル グラジエント)にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて固化させることにより表題化合物 (37 mg, 0.11 mmol, 100%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.56-0.58 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 2H), 1.65-1.66 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 5.96 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.24 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 336 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.95 min.

【0328】

実施例 1 - 2

(E)-N-(3-(6-シアノ-5-(2-シクロプロピルビニル)-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

【0329】

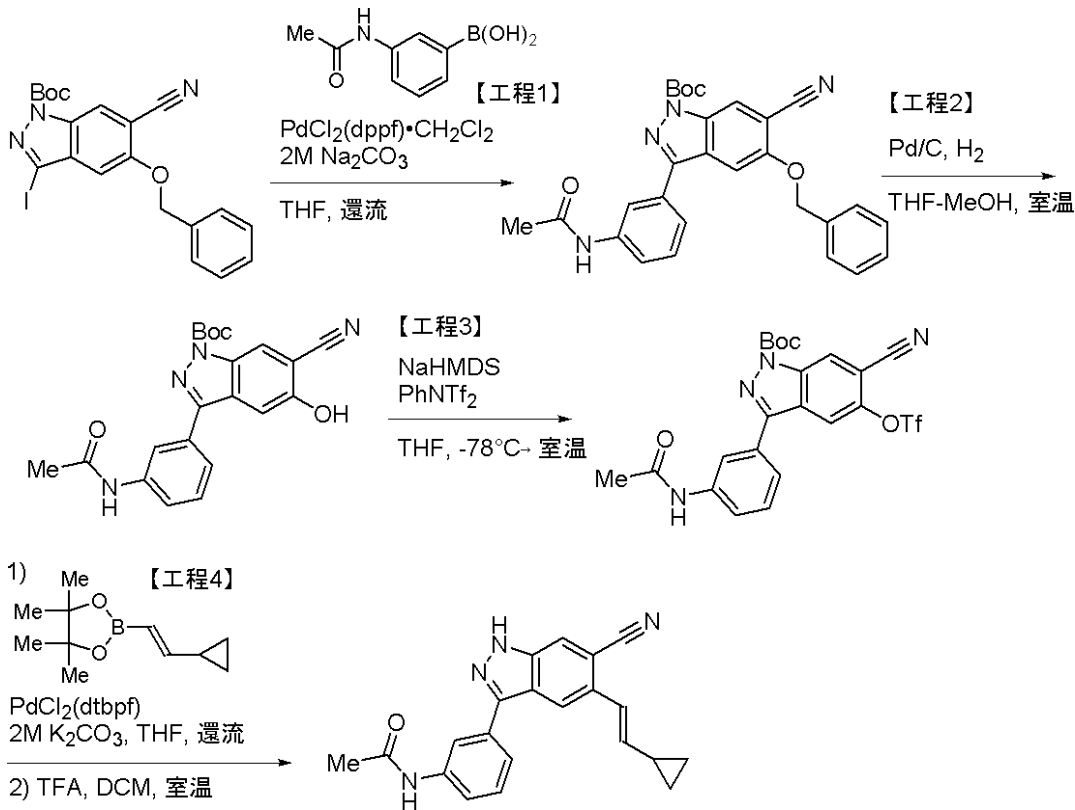
10

20

30

40

【化53】



10

20

【0330】

工程1: tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

実施例1-1(工程6)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(77.6 mg, 0.161 mmol, 16%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.68 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.34-7.56 (m, 6H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.20 (s, 1H).

30

【0331】

工程2: tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(77 mg, 0.933 mmol)のTHF:メタノール = 1:1(20 mL)溶液に10%パラジウム炭素(30 mg)を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮することにより表題化合物(55 mg, 0.14 mmol, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.66 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).

40

MS (ESI) $m/z = 393$ (M+H) $^+$.

LC/MS $t_R = 1.91$ min.

【0332】

工程3: tert-ブチル 3-(3-アセトアミドドフェニル)-6-シアノ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(98 mg, 0.25 mmol)のTHF(5 mL)溶液にNaHMDS(1.06 M THF溶液; 259 μL , 0.275 mmol)を-78で加え、同温で1時間攪拌した。次にPhNTf₂(107 mg, 0.30 mmol)を-78で加えた後に、室温まで昇温して更に1時間攪拌した。反応

50

溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル；30 - 80% 酢酸エチル グラジエント）にて精製することより表題化合物（111 mg, 0.21 mmol, 85%）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.69 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.19 (s, 1H).

【 0 3 3 3 】

工程4：表題化合物

10

実施例 1 - 1（工程7、及び8）の方法に準じて合成することにより、表題化合物（33 mg, 0.095 mmol, 45%）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.60-0.63 (m, 2H), 0.86-0.89 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 6.10 (dd, J = 15.6, 9.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 13.70 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 343 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.89 min.

【 0 3 3 4 】

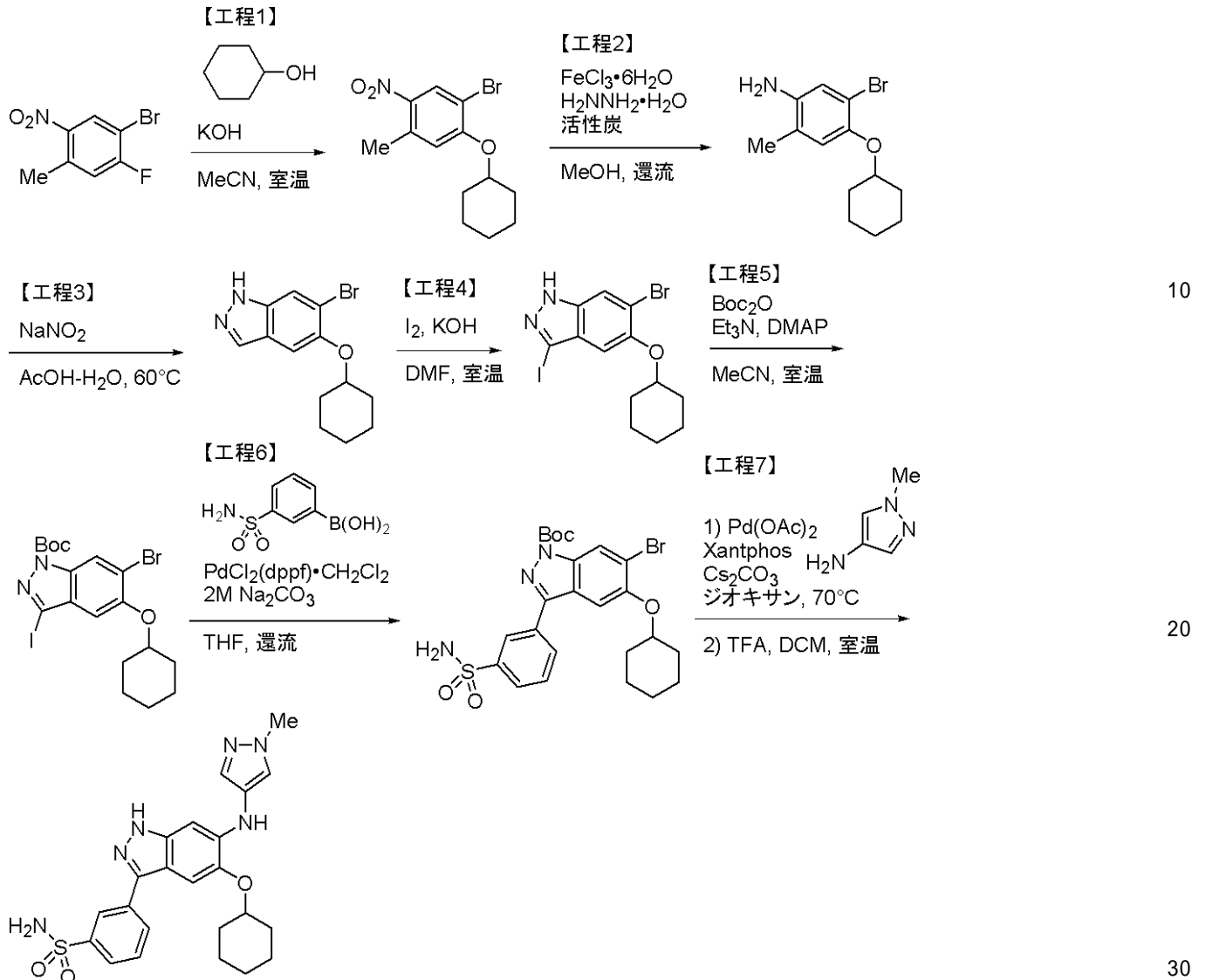
20

実施例 1 - 3

3-(5-(シクロヘキシルオキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 3 5 】

【化 5 4】



10

20

30

【 0 3 3 6】

工程1：1-ブromo-2-(シクロヘキシルオキシ)-4-メチル-5-ニトロベンゼン

1-ブromo-2-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (3 g, 12.82 mmol)、及びシクロヘキサノール (18.9 g, 20.0 mL, 189 mmol) のアセトニトリル (107 mL) 溶液に、水酸化カリウム (9.35 g, 167 mmol) を0 にて加えた。室温に昇温した後に22時間攪拌した。反応溶液を水、及び酢酸エチルにて希釈した後、酢酸エチルを加えて分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル; 0 - 10%酢酸エチル グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (12.5 g, 39.9 mmol, 36%) を得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.37-1.61 (m, 6H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 4.67-4.74 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

【 0 3 3 7】

工程2：5-ブromo-4-(シクロヘキシルオキシ)-2-メチルアニリン

実施例 1 - 1 (工程2) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (9.61 g, 3.8 mmol, 85%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.23-1.37 (m, 3H), 1.39-1.49 (m, 3H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (s, 1H).

50

【 0 3 3 8 】

工程3：6-プロモ-5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール

実施例 1 - 1 (工程3)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (7.5 g, 25.4 mmol, 75%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.31-1.41 (m, 3H), 1.47-1.60 (m, 3H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 12.95 (s, 1H).

【 0 3 3 9 】

工程4：6-プロモ-5-(シクロヘキシルオキシ)-3-ヨード-1H-インダゾール

特許願2008-285971の実施例 1 - 2 6 2 (工程5)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (10.7 g, 25.4 mmol, 100%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.35-1.63 (m, 6H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 4.48-4.55 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 13.41 (s, 1H).

【 0 3 4 0 】

工程5：tert-ブチル 6-プロモ-5-(シクロヘキシルオキシ)-3-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

特許願2008-285971の実施例 1 - 2 6 2 (工程6)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (13.3 g, 25.5 mmol, 91%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.37-1.63 (m, 5H), 1.62 (s, 9H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 4.64-4.71 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

【 0 3 4 1 】

工程6：tert-ブチル 6-プロモ-5-(シクロヘキシルオキシ)-3-(3-スルファモイルフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

実施例 1 - 1 (工程6)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (1.24 g, 2.26 mmol, 59%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.36-1.62 (m, 6H), 1.67 (s, 9H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 4.64-4.72 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.36-8.37 (m, 2H).

【 0 3 4 2 】

工程7：表題化合物

tert-ブチル 6-プロモ-5-(シクロヘキシルオキシ)-3-(3-スルファモイルフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (83 mg, 0.15 mmol)、炭酸セシウム (73 mg, 0.23 mmol)、及び酢酸パラジウム (6.7 mg, 0.030 mmol)のジオキサン (2 mL)溶液に1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン (73 mg, 0.75 mmol)を加え、70 で8時間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC (アセトニトリル/水/0.3%ギ酸： 10-100% アセトニトリル)にて精製した。得られた化合物を、実施例 1 - 2 6 6 (工程8)の方法に準じて処理することにより、表題化合物 (20 mg, 0.042 mmol, 28%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.23-1.44 (m, 3H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (s, 3H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.35-8.36 (m, 1H), 12.62 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 467 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.73 min.

【 0 3 4 3 】

10

20

30

40

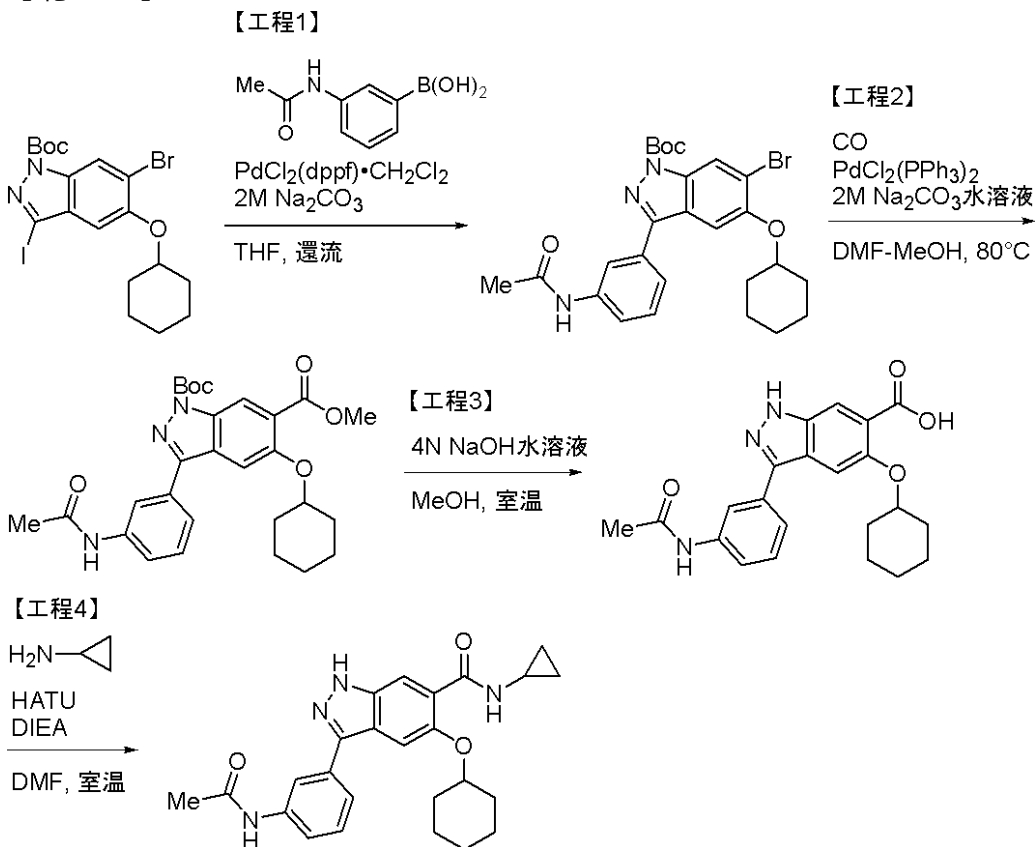
50

実施例 1 - 4

3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(シクロヘキシルオキシ)-N-シクロプロピル-1H-インダゾール6-カルボキサミド

【 0 3 4 4 】

【 化 5 5 】



10

20

【 0 3 4 5 】

工程1: tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-6-ブromo-5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

30

実施例 1 - 1 (工程6) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (1.66 g, 0.15 mmol, 82%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.23-1.89 (m, 19H), 2.09 (s, 3H), 4.60-4.67 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 3H), 8.35 (s, 2H), 10.17 (s, 1H).

【 0 3 4 6 】

工程2: 1-tert-ブチル 6-メチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール-1,6-ジカルボキシレート

40

tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-6-ブromo-5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (264 mg, 0.50 mmol)、及びPdCl₂(PPh₃)₂ (49 mg, 0.07 mmol) のDMF:メタノール=5:1 (6 mL) 溶液にトリエチルアミン (304 mg, 4.16 μL, 3.0 mmol) を加え、一酸化炭素 (CO) 雰囲気下、80 °C で8時間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル; 30 - 100% 酢酸エチル グラジエント) にて精製することより表題化合物 (136 mg, 0.268 mmol, 54%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.35-1.87 (m, 19H), 2.09 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.57-4.64 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 4H), 8.37 (s, 2H), 10.18 (s, 1H).

50

【 0 3 4 7 】

工程3：3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール-6-カルボン酸

1-tert-ブチル 6-メチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール-1,6-ジカルボキシレート (254 mg, 0.50 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL, 8 mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。反応溶液に2N塩酸水溶液を加え析出した固体をろ取することにより表題化合物 (158 mg, 0.402 mmol, 80%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.31-1.89 (m, 9H), 2.08 (s, 3H), 4.40-4.47 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.30 (s, 1H).

10

【 0 3 4 8 】

工程4：表題化合物

3-(3-アセトアミドフェニル)-5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (70 mg, 0.178 mmol)、DIEA (35 mg, 47 μL, 0.267 mmol)、及びシクロプロピルアミン (31 mg, 0.534 mmol) のDMF (1 mL) 溶液にHATU (101 mg, 0.267 mol) を加えて室温で4時間撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈した後、酢酸エチルを加えて分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC (アセトニトリル/水/0.3%ギ酸：10-100% アセトニトリル) にて精製し、表題化合物 (23.2 mg, 0.054 mmol, 30%) を得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.50-0.56 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H), 1.33-1.58 (m, 6H), 1.68 (br s, 2H), 1.96 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 13.27 (s, 1H).

【 0 3 4 9 】

(実施例2)

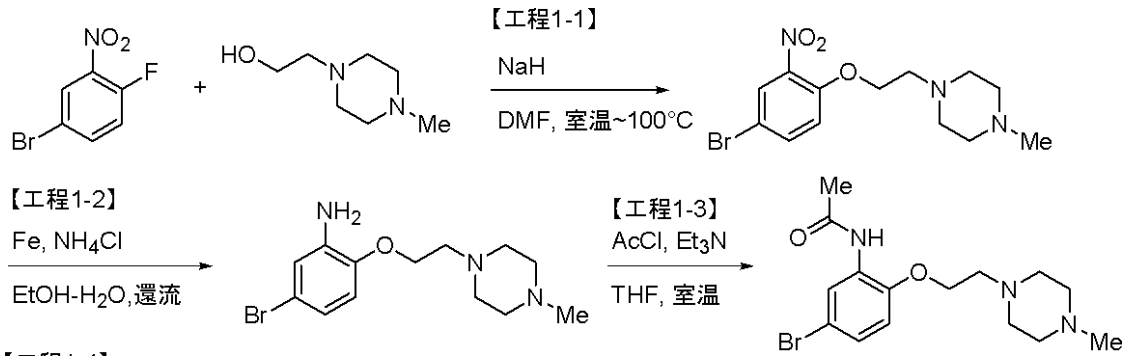
実施例2 - 1

N-(5-(5-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アセトアミド

30

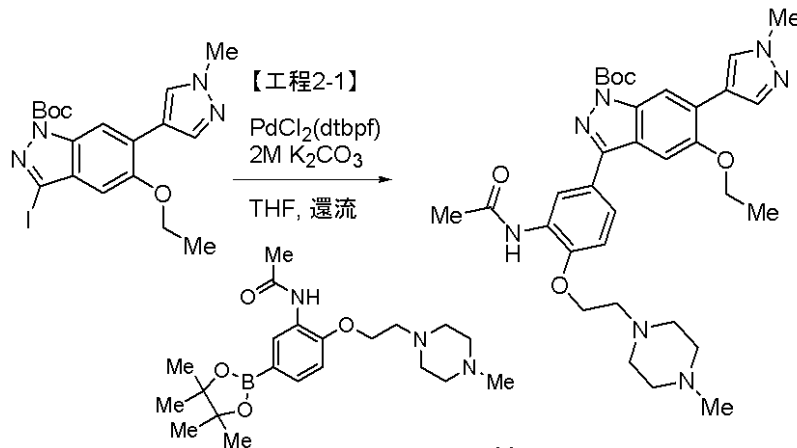
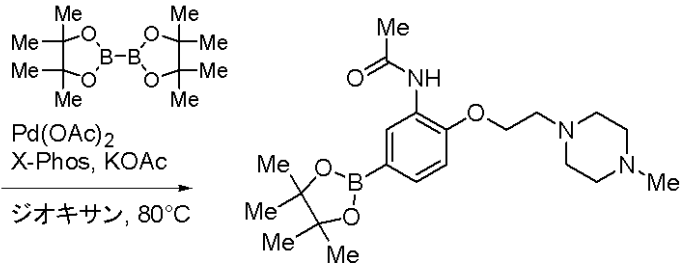
【 0 3 5 0 】

【化56】



10

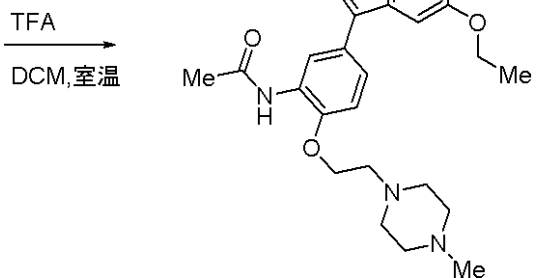
【工程1-4】



20

30

【工程2-2】



40

【0351】

工程1-1：1-(2-(4-プロモ-2-ニトロフェノキシ)エチル)-4-メチルピペラジン

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノール (3.25 g, 22.5 mmol) のDMF (25 mL) 溶液に55%水素化ナトリウム (1.18 g, 27.0 mmol) を0 で加えて30分撹拌した後に、4-プロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (4.95 g, 2.77 mL, 22.5 mmol) を加えた。室温で30分撹拌した後に、100 で4時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール; 0-10%メタノール グラジエント)

50

にて精製することにより表題化合物 (5.22 g, 15.2 mmol, 67%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.11 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 2.44 (br s, 4H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

【0352】

工程1-2: 5-ブromo-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)アニリン

実施例2-123 (工程3) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (4.68 g, 4.9 mmol, 98%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.13 (s, 5H), 2.29 (br s, 6H), 2.46 (br s, 4H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.98 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 5.05 (s, 3H), 6.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 3H).

10

【0353】

工程1-3: N-(5-ブromo-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アセトアミド

5-ブromo-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)アニリン (4.68 g, 14.9 mmol)、及びトリエチルアミン (1.66 g, 2.27 mL, 16.4 mmol) のTHF (37 mL) 溶液にアセチルクロリド (AcCl) (1.29 g, 1.17 mL, 16.4 mmol) を0 で加えて、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を飽和重曹水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール; 5-20%メタノール グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (3.86 g, 10.8 mmol, 73%) を得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.29 (brs, 4H), 2.47 (brs, 4H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H).

【0354】

工程1-4:

N-(5-ブromo-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アセトアミド (800 mg, 2.25 mmol)、酢酸カリウム (KOAc) (441 mg, 4.49 mmol)、及びPd(OAc)₂ (25.2 mg, 0.112 mmol) のジオキサン (10 mL) 溶液にピナコールジボラン (684 mg, 2.69 mmol) を加え、80 で9時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え希釈した後、不溶物をセライトろ過にて除去し、減圧濃縮することにより表題化合物 (900 mg, 2.23 mmol, 99%) を茶色オイルとして得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.15 (s, 12H), 1.26 (s, 12H), 2.06 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.30 (br s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).

40

【0355】

工程2-1:

実施例1-1 (工程7) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (96 mg, 0.155 mmol, 73%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.68 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.19-4.26 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.16 (s, 1H).

【0356】

50

工程2-2：表題化合物

実施例 1 - 1 (工程8) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (62 mg, 0.120 mmol, 81%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.24-2.42 (m, 4H), 2.44-2.64 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12-4.24 (m, 4H), 7.20 (d J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 12.90 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 518 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 0.97 min.

10

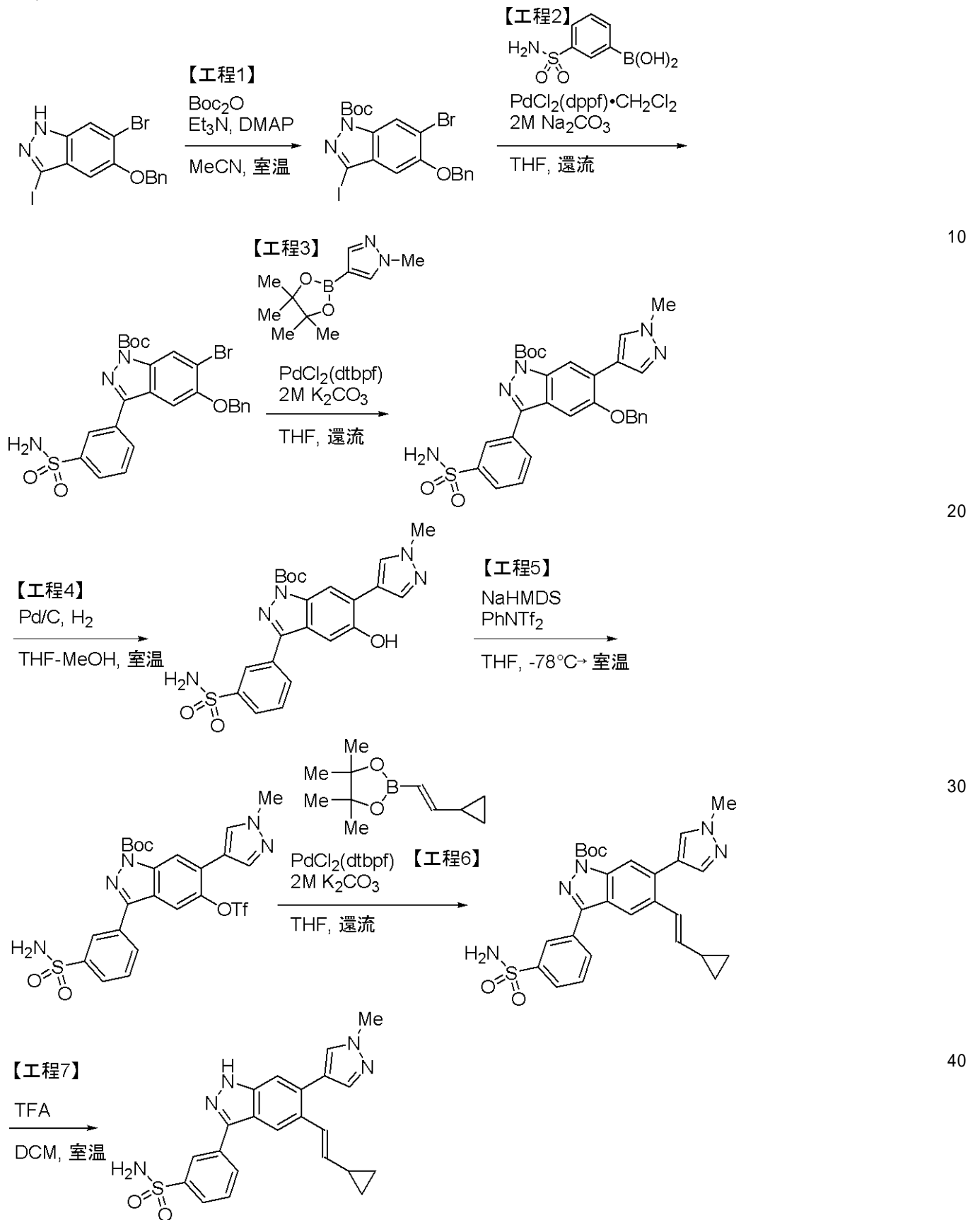
【 0 3 5 7 】

実施例 2 - 2

(E)-3-(5-(2-シクロプロピルビニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 5 8 】

【化57】



10

20

30

40

【0359】

工程1: tert-ブチル 5-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

実施例 1 - 1 (工程5) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (24.9 g, 47 50

.1 mmol, 94%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.71 (s, 9H), 5.23 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 2H), 8.44 (s, 1H).

【0360】

工程2: tert-ブチル 5-(ベンジルオキシ)-6-プロモ-3-(3-スルファモイルフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

実施例 1 - 1 (工程6)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (2.20 g, 3.94 mmol, 47%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.67 (s, 9H), 5.35 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.39 (s, 1H).

10

【0361】

工程3: tert-ブチル 5-(ベンジルオキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-スルファモイルフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

実施例 1 - 1 (工程7)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (2.31 g, 4.13 mmol, 100%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.69 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52-7.55 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.97-7.98 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.40-8.41 (m, 1H).

20

【0362】

工程4: tert-ブチル 5-ヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-スルファモイルフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

実施例 1 - 2 (工程2)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (1.05 g, 2.24 mmol, 57%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.69 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

30

【0363】

工程5: tert-ブチル 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

実施例 1 - 2 (工程3)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (116 mg, 0.193 mmol, 11%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.70 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20-8.26 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H).

40

【0364】

工程6: (E)-tert-ブチル 5-(2-シクロプロピルビニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-スルファモイルフェニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート

実施例 1 - 1 (工程7)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (92.5 mg, 0.178 mmol, 97%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.53-0.56 (m, 2H), 0.77-0.85 (m, 2H), 1.06 (s, 1H), 1.67 (s, 10H), 3.93 (s, 3H), 5.88 (dd, J = 15.5, 9.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H).

50

【0365】

工程7：表題化合物

実施例 1 - 1 (工程8) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (30.5 mg, 0.073 mmol, 42%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.53-0.54 (m, 2H), 0.79-0.80 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.79 (dd, J = 15.6, 9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 13.32 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 420 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.62 min.

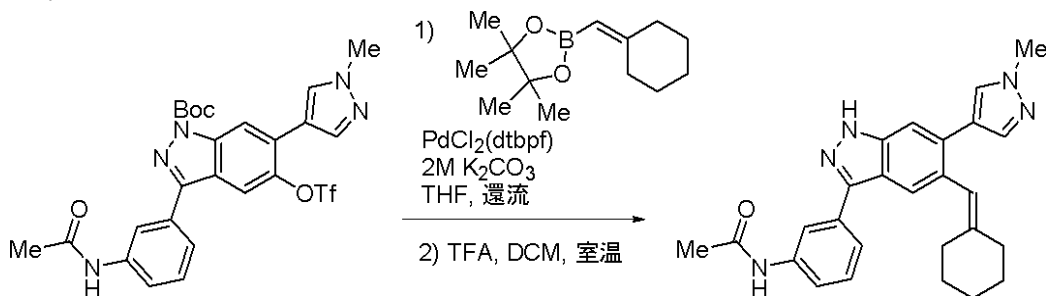
【 0 3 6 6 】

実施例 2 - 3

N-(3-(5-(シクロヘキシリデンメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

【 0 3 6 7 】

【 化 5 8 】



【 0 3 6 8 】

実施例 1 - 1 (工程7、及び工程8) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (68 mg, 0.16 mmol, 32%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.44 (s, 2H), 1.59-1.62 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.25-2.27 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 426 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.90 min.

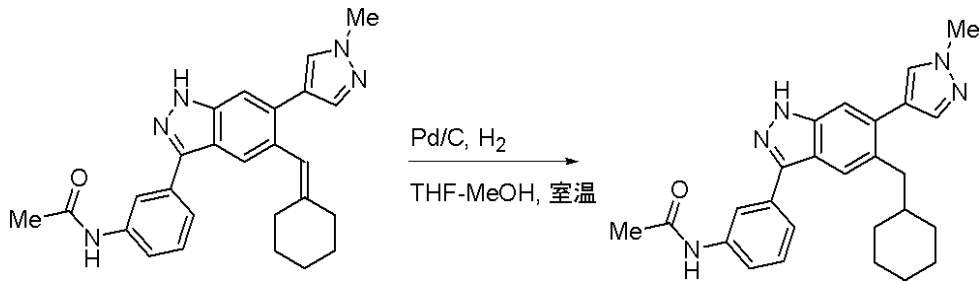
【 0 3 6 9 】

実施例 2 - 4

N-(3-(5-(シクロヘキシルメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

【 0 3 7 0 】

【化59】



【0371】

10

実施例1-2(工程2)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(24.3 mg, 0.057 mmol, 56%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.86-0.88 (m, 2H), 1.06-1.09 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.53-1.57 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.71 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 428 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.97 min.

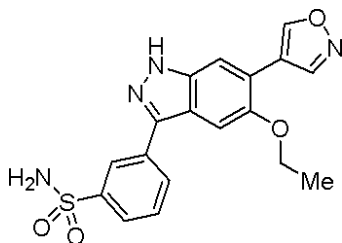
【0372】

20

実施例2-5

【0373】

【化60】



30

【0374】

表題化合物は、対応するボロン酸エステルを用いて特許願2008-285971(実施例2-4)の方法に準じて合成した。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 13.46 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 385 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.58 min.

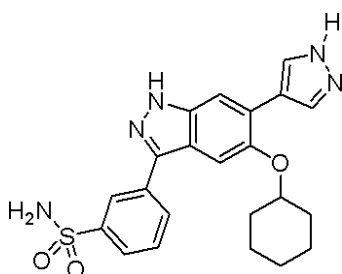
【0375】

40

実施例2-6

【0376】

【化61】



50

【 0 3 7 7 】

表題化合物は、対応するアルコール、及びボロン酸エステルを用いて特許願2008-285971(実施例 2 - 4)の方法に準じて合成した。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 1.24-1.70 (m, 8H), 1.99-2.01 (m, 2H), 4.53-4.58 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.09-8.16 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 12.93 (s, 1H), 13.23 (s, 1H).

MS (ESI) $m/z = 438$ (M+H) $^+$.

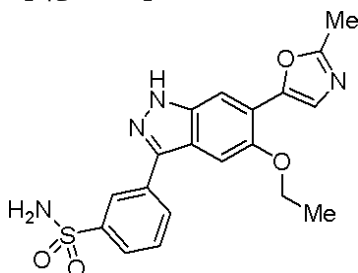
LC/MS $t_R = 1.57$ min.

【 0 3 7 8 】

実施例 2 - 7

【 0 3 7 9 】

【 化 6 2 】



10

20

【 0 3 8 0 】

表題化合物は、対応するボロン酸エステルを用いて特許願2008-285971(実施例 2 - 4)の方法に準じて合成した。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1.50 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.26 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 13.40 (s, 1H).

【 0 3 8 1 】

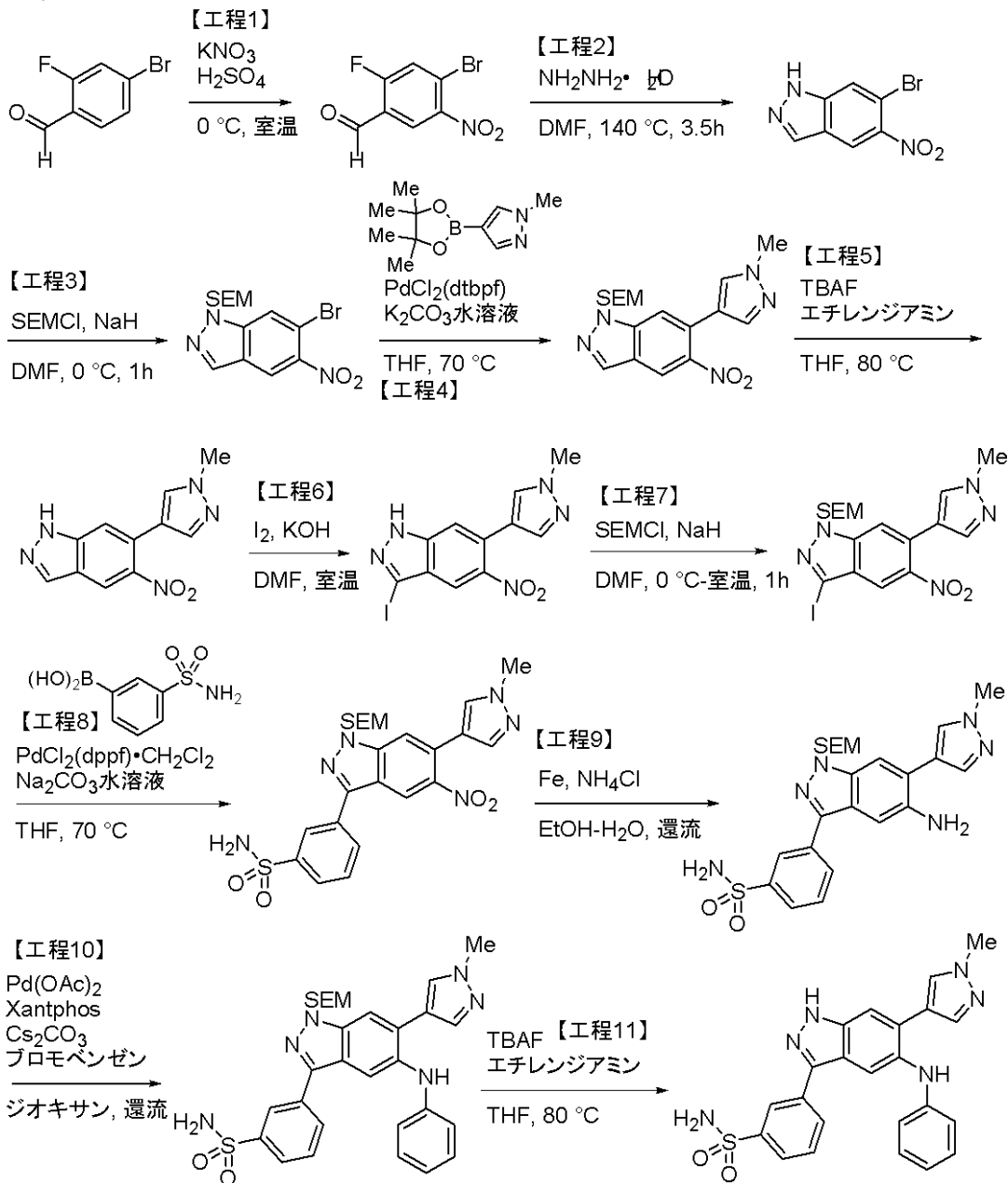
実施例 2 - 8

3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(フェニルアミノ)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

30

【 0 3 8 2 】

【化63】



10

20

30

【0383】

工程1：4-プロモ-2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド

硝酸カリウム (38 g, 379 mmol) の濃硫酸 (288 mL) 溶液に4-プロモ-3-フルオロトルエン (70 g, 345 mmol) を0 で加えて、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を氷水にあけて析出した固体をろ取り、水、及び飽和重曹水にて洗浄することにより、表題化合物 (80 g, 323 mmol, 94%) を肌色固体として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 10.12 (s, 1H).

【0384】

工程2：6-プロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール

4-プロモ-2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド (80.2 g, 323 mmol) のDMF (1280 mL) 溶液にヒドラジン・水和物 (17.8 g, 17.3 mL, 356 mmol) を室温に加えて、150 にて1.5時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮にて除去し、得られた残渣に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食

50

塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮して酢酸エチル/ヘキサン溶液で固化させることにより表題化合物 (72.4 g, 299 mmol, 93%) を茶色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.07 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 13.71 (brs, 1H).

【0385】

工程3: 6-プロモ-5-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール

6-プロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール (5.0 g, 20.7 mmol)、及び60%水素化ナトリウム (909 mg, 22.7 mmol) のDMF (40 mL) 溶液に2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (3.62 g, 3.83 mL, 21.7 mmol) を0 で加えて1.5時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィ- (酢酸エチル/ヘキサン; 5-20%酢酸エチル グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (3.62 g, 9.71 mmol, 47%)、及び6-プロモ-5-ニトロ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-インダゾール (2.20 g, 5.92 mmol, 29%) を得た。これらを合わせて次の反応に使用した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.11 (s, 9H), 0.88 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 8.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 0.3 Hz, 1H).

【0386】

工程4: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール

工程3で得られた化合物 (6.08 g, 16.3 mmol)、2N炭酸カリウム水溶液 (31.9 mL, 63.8 mmol)、及びPdCl₂(dtbpf) (520 mg, 0.797 mmol) のTHF (37 mL) 溶液に1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (3.98 g, 19.1 mmol) を加え、加熱還流下で3.5時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮することにより、表題化合物 (7.74 g, 20.7 mmol, >100%) を得た (6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾールとの混合物)。

MS (ESI) m/z = 374 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 2.10 min.

【0387】

工程5: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1H-インダゾール

工程4で得られた化合物 (7.7 g)、及びエチレンジアミン (4.93 g, 5.54 mL, 82 mmol) のTHF (32 mL) 溶液にTBAF (1M THF溶液; 82 mL, 82 mmol) を室温で加えて加熱還流下で8時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィ- (酢酸エチル/ヘキサン; 30-100%酢酸エチル グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (3.11 g, 12.8 mmol, 79%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.88 (s, 3H), 7.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (d-d, J = 0.6 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 13.56 (brs, 1H).

【0388】

工程6: 3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1H-インダゾール

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1H-インダゾール (3.10 g, 12.8 mmol) のDMF (34 mL) 溶液に、ヨウ素 (4.69 g, 18.5 mmol)、及び水酸化カリウム (3.58 g, 63.7 mmol) を室温にて加え、2時間攪拌した。1N塩酸水溶液に反応溶液を0で加えて、更に5%Na₂S₂O₃水溶液を加えて0にて20分間攪拌した。得られた固体をろ取り、酢酸エチルに加熱溶解させた後にセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物 (4.62 g, 12.5 mmol, 98%) を茶色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.88 (s, 3H), 7.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 13.97 (s, 1H).

【0389】

10

工程7: 3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール

3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1H-インダゾール (4.62 g, 12.5 mmol)、及び60%水素化ナトリウム (651 mg, 16.3 mmol) のDMF (40 mL) 溶液に2-(トリメチルシリル)エトキシメチル クロリド (2.61 g, 2.76 mL, 15.7 mmol) を0で加えて、室温で40分間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン; 10 - 50%酢酸エチル グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (5.51 g, 11.0 mmol, 88%)^{*} を黄色固体として得た。

20

^{*}表題化合物は、2-SEM体の混合物として得た。以後の反応では異性体混合物として使用した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.11 (s, 9H), 0.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 7.52 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (d, J = 0.3 Hz, 1H).

【0390】

工程8: 3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール (5.49 g, 11 mmol)、2M Na₂CO₃水溶液 (22 mL, 44 mmol)、及びPdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (898 mg, 1.1 mmol) のTHF (52 mL) 溶液に3-スルファモイルフェニルボロン酸 (3.74 g, 13.2 mmol) を加え、加熱還流下で3時間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 20 - 100%酢酸エチル グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (5.16 g, 9.76 mmol, 89%) を黄色固体として得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.11 (s, 9H), 0.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 7.52 (brs, 2H), 7.65 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.42 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).

40

【0391】

工程9: 3-(5-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (5.09 g, 9.63 mmol)、及び塩化アンモニウム (558 mg, 10.4 mmol) のエタノール (40 mL) /水 (44 mL) 溶液に鉄粉 (2.33 g, 41.7 mmol) を加えて、加熱還流下で45分間攪拌した。反応溶液

50

をセライトろ過した後、溶媒を濃縮した。得られた残渣に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン；30 - 100%酢酸エチル グラジエント）にて精製することにより表題化合物（4.27 g, 8.57 mmol, 89%）を黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.11 (s, 9H), 0.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (brs, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.39 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 499 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.79 min.

10

【0392】

工程10：3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(フェニルアミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

3-(5-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (300 mg, 0.602 mmol)、炭酸セシウム (294 mg, 0.902 mmol)、Xantphos (104 mg, 0.180 mmol) 及びPd(OAc)₂ (27 mg, 0.120 mmol) のジオキサン (6 mL) 溶液にプロモベンゼン (113 mg, 0.722 mmol) を加え、加熱還流下で6時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン；30 - 100%酢酸エチル グラジエント）にて精製することにより表題化合物 (153 mg, 0.266 mmol, 44%) を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.11 (s, 9H), 0.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.57-6.67 (m, 3H), 7.06 (d-d, J = 7.5 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.45 (brs, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.37 (t, J = 1.8 Hz, 1H).

30

【0393】

工程11：表題化合物

3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(フェニルアミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (148 mg, 0.257 mmol)、及びエチレンジアミン (124 mg, 0.139 mL, 2.06 mmol) のTHF (1 mL) 溶液にTBAF (1M THF溶液；2.06 mL, 2.06 mmol) を室温で加えて加熱還流下で18時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を飽和塩化アンモニウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮することにより表題化合物 (85 mg, 0.191 mmol, 74%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.81 (s, 3H), 6.56-6.67 (m, 3H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.45 (brs, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 13.38 (brs, 1H).

40

MS (ESI) m/z = 445 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.50 min.

【0394】

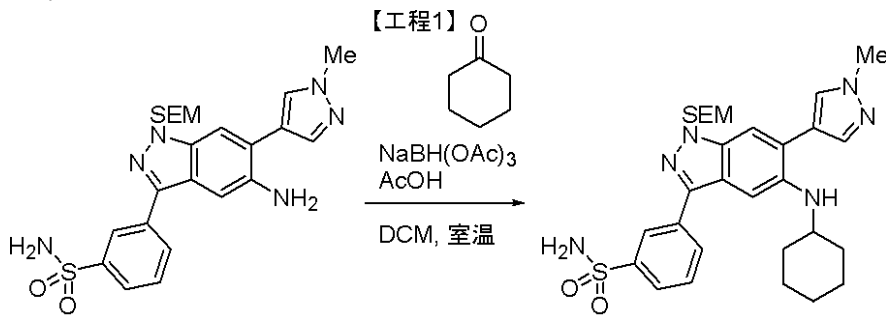
実施例2 - 9

3-(5-(シクロヘキシルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0395】

50

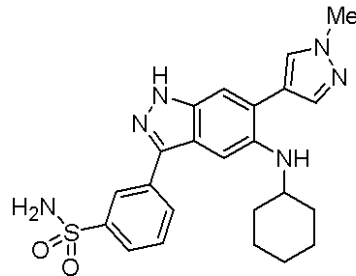
【化64】



10

【工程2】

TBAF
エチレンジアミン
THF, 80 °C



【0396】

工程1: 3-(5-(シクロヘキシルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (150 mg, 0.301 mmol)、シクロヘキサノン (37 μ L, 0.361 mmol)、及び酢酸 (34 μ L, 0.602 mmol) のジクロロメタン (3.0 mL) 溶液にNaBH(OAc)₃ (128 mg, 0.602 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮することにより表題化合物 (175 mg, 0.301 mmol, 100%) を淡黄色アモルファスとして得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.10 (s, 9H), 0.82 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.16-1.48 (m, 5H), 1.55-1.77 (m, 3H), 1.96-2.06 (m, 2H), 3.57 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.70-7.77 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 8.40-8.43 (m, 1H).

30

MS (ESI) m/z = 581 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 2.35 min.

【0397】

工程2: 表題化合物

実施例2-8(工程11)の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (104 mg, 0.231 mmol, 79%) を肌色固体として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.13-1.29 (m, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.54-1.72 (m, 3H), 1.95-2.06 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.46 (brs, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 8.42 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 13.04 (s, 1H).

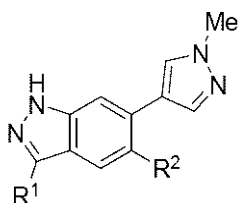
MS (ESI) m/z = 451 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.44 min.

【0398】

【表 2 - 1】

表2-1



10

【0399】

表 2 - 1 に記載した化合物は、実施例 2 - 1、2 - 4、および 2 - 8 の方法に準じて合成した。

【0400】

【表 2 - 1 A】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例 2-10			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.36-0.43 (m, 2H), 0.62-0.69 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (brs, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.07 (d-d, J = 1.8 Hz, 8.1Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8Hz, 1H), 13.14 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 438 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.59 min.</p>
実施例 2-11			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 13.04 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 476 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.40 min.</p>
実施例 2-12			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.68 (brs, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.93 (d-d, J = 1.5 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 12.87 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 388 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.31 min.</p>

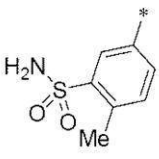
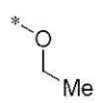
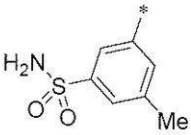
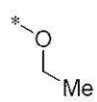
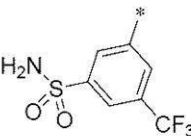
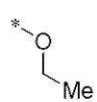
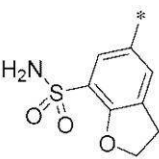
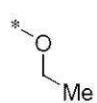
20

30

40

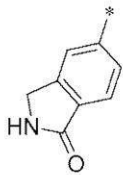

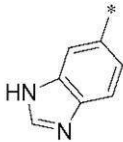

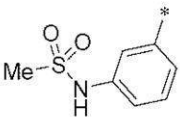

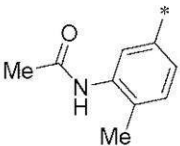

【0401】

【表 2 - 1 B】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例 2-13			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (brs, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (d-d, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 13.16 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 412 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.44 min.</p>
実施例 2-14			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.45 (brs, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 13.20 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 412 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.47 min.</p>
実施例 2-15			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.63 (brs, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 13.50 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 466 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.71 min.</p>
実施例 2-16			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.37 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.76 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (brs, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 13.03 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 440 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.35 min.</p>

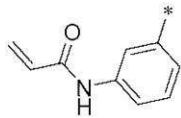

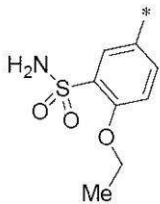

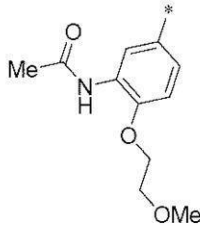



【 0 4 0 2 】

【表 2 - 1 C】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-17			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 374 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.20 min.</p>	10
実施例 2-18			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 12.53 (brs, 1H), 12.98 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 359 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 0.97 min.</p>	
実施例 2-19			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.88 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.92 (brs, 1H), 13.08 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 412 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.47 min.</p>	20
実施例 2-20			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 390 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.43 min.</p>	30

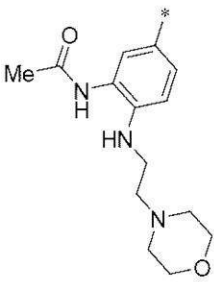
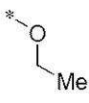
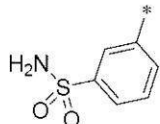
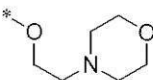
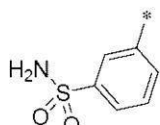
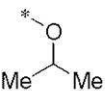
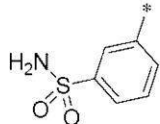
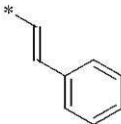
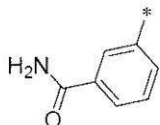

【 0 4 0 3 】

【表 2 - 1 D】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-21			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.79 (d-d, J = 2.1 Hz, 10.2 Hz, 1H), 6.29 (d-d, J = 2.1 Hz, 17.1 Hz, 1H), 6.48 (d-d, J = 10.2 Hz, 17.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 388 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.53 min.</p>	10
実施例 2-22			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.08 (brs, 2H), 7.34 (d-d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.15 (d-d, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 13.08 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 442 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.46 min.</p>	20
実施例 2-23			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.63 (d-d, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 12.90 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 450 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.47 min.</p>	30
実施例 2-24			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 449 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.35 min.</p>	40

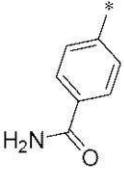
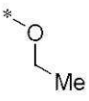
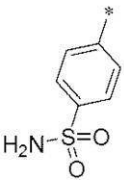
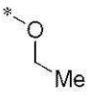
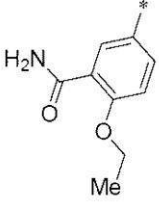
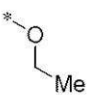
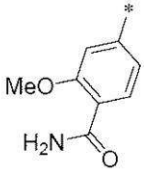
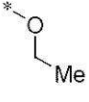
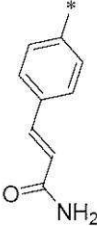
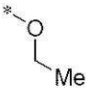
【 0 4 0 4 】

【表 2 - 1 E】

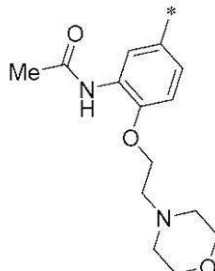
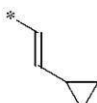
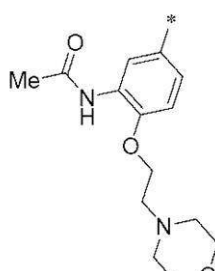
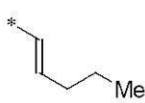
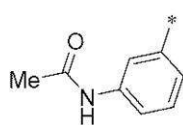
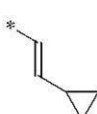
実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-25			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.40–2.50 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56–3.66 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.13 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60–7.66 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 504 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 0.93 min.</p>	10
実施例 2-26			<p>MS (ESI) m/z = 483 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 0.96 min.</p>	
実施例 2-27			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 7.47–7.49 (m, 3H), 7.71 (br s, 2H), 7.79–7.81 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.15–8.19 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 13.23 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.70 min.</p>	20
実施例 2-28			<p>MS (ESI) m/z = 456 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 2.02 min.</p>	
実施例 2-29			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.51 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.15–8.19 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 362 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.28 min.</p>	30

【 0 4 0 5 】

【表 2 - 1 F】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-30			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.02-8.05 (m, 6H), 8.19 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 362 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.21 min.</p>	10
実施例 2-31			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 13.26 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 398 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.32 min.</p>	
実施例 2-32			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.42-1.50 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.99 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 406 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.49 min.</p>	20
実施例 2-33			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.65-7.67 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 13.19 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 392 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.25 min.</p>	30
実施例 2-34			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 8.01-8.04 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 388 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.32 min.</p>	40

【表 2 - 1 G】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例 2-35			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.55 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.60–1.61 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.77–2.80 (m, 2H), 3.57–3.61 (m, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.22–4.25 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 15.4, 9.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.65 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 527 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.21 min.</p>
実施例 2-36			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.50 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 2.16–2.19 (m, 6H), 2.77–2.80 (m, 2H), 3.60–3.62 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 6.21 (dt, J = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 529 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.26 min.</p>
実施例 2-37			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.60–1.61 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.78 (dd, J = 15.8, 9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.41–7.44 (m, 2H), 7.55–7.68 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.12 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 398 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.67 min.</p>

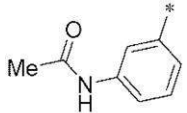
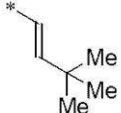
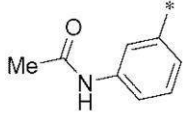
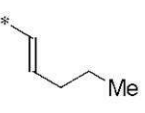
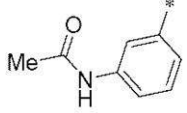
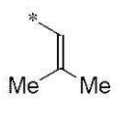
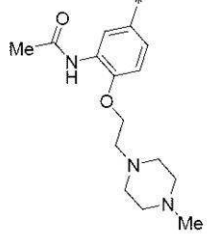
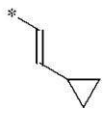
10

20

30

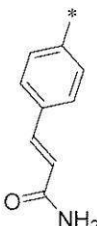
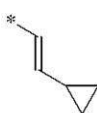
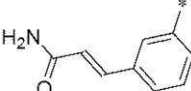
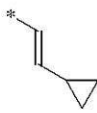
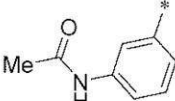
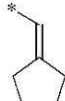
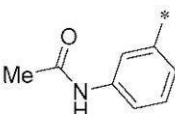
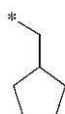
【 0 4 0 7 】

【表 2 - 1 H】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-38			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.17 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.25 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 414 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.91 min.</p>	10
実施例 2-39			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.51 (td, J = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.22 (dt, J = 15.7, 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.59 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 400 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.83 min.</p>	20
実施例 2-40			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.78 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54-7.66 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 386 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.64 min.</p>	
実施例 2-41			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.53-0.56 (m, 2H), 0.77-0.81 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 1H), 2.16 (d, J = 5.0 Hz, 6H), 2.73-2.77 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.21 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 5.76 (dd, J = 15.6, 8.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 540 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.17 min.</p>	30 40

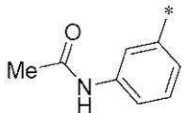
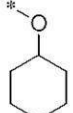
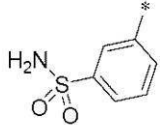
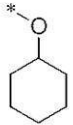
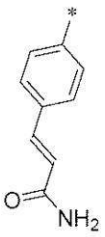
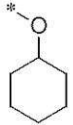
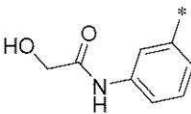
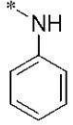
【 0 4 0 8 】

【表 2 - 1 I】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-42			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>0.53-0.58 (m, 2H), 0.76-0.85 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.81 (dd, J = 15.5, 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.47 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.06 (t, J = 3.9 Hz, 3H), 13.22 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 410 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.52 min.</p>	10
実施例 2-43			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>0.54-0.56 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.81 (dd, J = 15.6, 8.9 Hz, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 5H), 7.92 (s, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 13.21 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 410 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.61 min.</p>	20
実施例 2-44			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.67-1.70 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 412 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.81 min.</p>	30
実施例 2-45			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.17-1.23 (m, 2H), 1.43-1.54 (m, 6H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 414 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.83 min.</p>	40

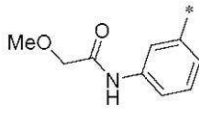
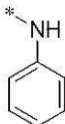
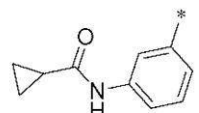
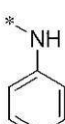
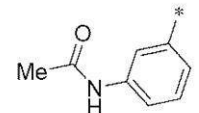
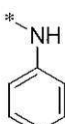
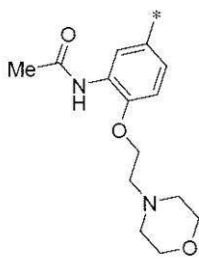
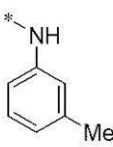
【 0 4 0 9 】

【表 2 - 1 J】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-46			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.27-1.70 (m, 8H), 2.01-2.07 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.49-4.53 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 13.01 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 430 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.81 min.</p>	10
実施例 2-47			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.40-1.60 (m, 8H), 1.99-2.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.52-4.56 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 542 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.74 min.</p>	
実施例 2-48			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.40-1.54 (m, 8H), 1.97-2.01 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.56-4.59 (m, 1H), 6.66 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.47 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 13.13 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 442 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.63 min.</p>	20
実施例 2-49			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>3.81 (s, 3H), 4.00 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.54-6.65 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 459 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.47 min.</p>	30

【 0 4 1 0 】

【表 2 - 1 K】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-50			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3.37 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.54–6.66 (m, 3H), 7.02–7.09 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67–7.82 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 13.21 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 453 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.66 min.</p>	10
実施例 2-51			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.75–0.86 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.55–6.66 (m, 3H), 7.02–7.10 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 10.33 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 449 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.75 min.</p>	20
実施例 2-52			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2.06 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.54–6.65 (m, 3H), 7.02–7.09 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 423 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.56 min.</p>	30
実施例 2-53			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2.11 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.45–2.55 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.54–3.64 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.37–6.47 (m, 3H), 6.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 566 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.23 min.</p>	40

【 0 4 1 1 】

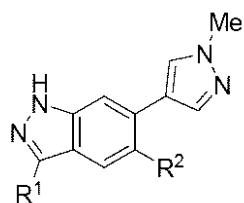
【表 2 - 1 L】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例 2-54			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2.11 (s, 3H), 2.45–2.54 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.54–3.63 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.54–6.66 (m, 3H), 7.01–7.10 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 13.06 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 552 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.13 min.</p>
実施例 2-55			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3.81 (s, 3H), 6.24–6.48 (m, 3H), 7.06 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (brs, 2H), 7.65–7.83 (m, 4H), 7.89–7.95 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 13.43 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 463 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.54 min.</p>
実施例 2-56			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3.80 (s, 3H), 6.77–6.90 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (brs, 2H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74–7.84 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 13.40 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 513 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.73 min.</p>
実施例 2-57			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2.12 (s, 3H), 2.36–3.12 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (brs, 2H), 6.55–6.66 (m, 3H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.05 (brs, 1H), 13.07 (brs, 1H).</p> <p>MS (ESI) <i>m/z</i> = 565 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS <i>t</i>_R = 1.55 min.</p>

【 0 4 1 2 】

【表 2 - 2】

表 2-2



【 0 4 1 3 】

表 2 - 2 に記載した化合物は、実施例 2 - 9 の方法に準じて合成した。

【 0 4 1 4 】

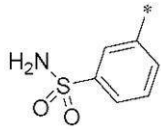
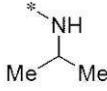
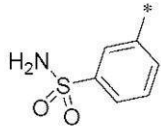
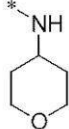
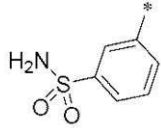
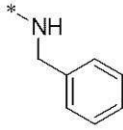
10

20

30

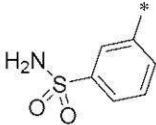
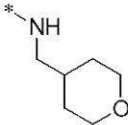
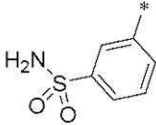
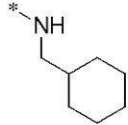
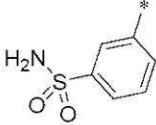
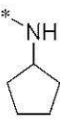
40

【表 2 - 2 A】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-58			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.69 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.46 (brs, 2H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 411 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.05 min.</p>	10
実施例 2-59			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.37-1.53 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (brs, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 13.06 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 453 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.66 min.</p>	20
実施例 2-60			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3.93 (s, 3H), 4.39 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.44 (brs, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.89 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.37 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 13.02 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 459 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.54 min.</p>	30

【 0 4 1 5 】

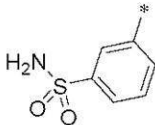
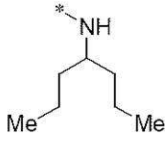
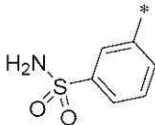
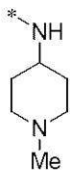
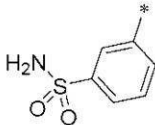
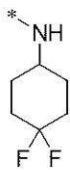
【表 2 - 2 B】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-61			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.17-1.33 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 3.0 Hz, 11.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.46 (brs, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 13.05 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 467 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.23 min.</p>	10
実施例 2-62			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>0.90-1.33 (m, 5H), 1.57-1.86 (m, 6H), 2.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (brs, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.14 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 13.04 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 465 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.79 min.</p>	20
実施例 2-63			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.44-1.74 (m, 6H), 1.97-2.10 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45 (brs, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.14 (dt, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 13.05 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = (M+H)⁺. LC/MS t_R = min.</p>	30

40

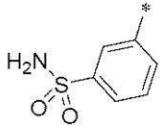
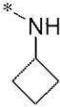
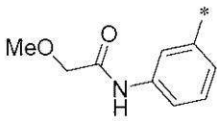
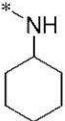
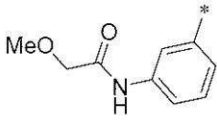
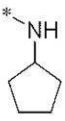
【 0 4 1 6 】

【表 2 - 2 C】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-64			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.23-1.55 (m, 8H), 3.45 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44 (brs, 2H), 7.67 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 13.04 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 467 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.86 min.</p>	10
実施例 2-65			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.38-1.56 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.46 (brs, 2H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 13.06 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 466 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 0.77 min.</p>	20
実施例 2-66			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.46-1.65 (m, 2H), 1.86-2.14 (m, 6H), 3.58 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (brs, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 487 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.58 min.</p>	30

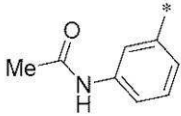
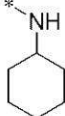
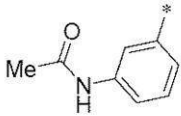
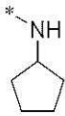
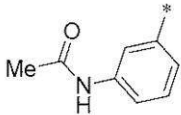
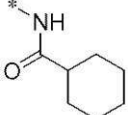
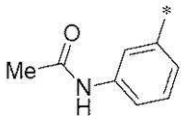
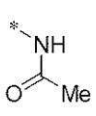
【 0 4 1 7 】

【表 2 - 2 D】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-67			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.71-1.99 (m, 4H), 2.38-2.50 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.46 (brs, 2H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 423 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.42 min.</p>	10
実施例 2-68			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.12-1.30 (m, 3H), 1.34-1.51 (m, 2H), 1.53-1.74 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37-7.52 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 459 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.51 min.</p>	20
実施例 2-69			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.41-1.75 (m, 6H), 1.99-2.14 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 445 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.59 min.</p>	30

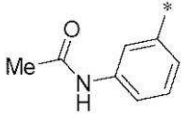
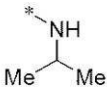
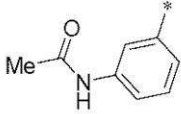
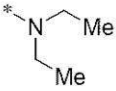
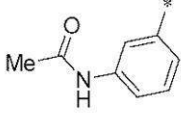

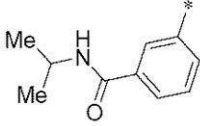
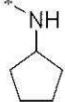
【 0 4 1 8 】

【表 2 - 2 E】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-70			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.12-1.31 (m, 3H), 1.32-1.52 (m, 2H), 1.54-1.74 (m, 3H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 429 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.43 min.</p>	10
実施例 2-71			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.42-1.74 (m, 6H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 414 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.40 min.</p>	20
実施例 2-72			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.08-1.48 (m, 5H), 1.58-1.88 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 457 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.43 min.</p>	30
実施例 2-73			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>2.04 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 389 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 0.97 min.</p>	40

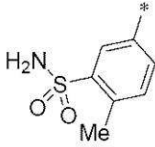
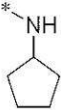
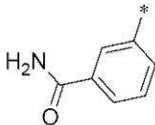
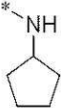
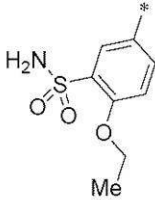
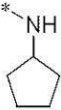
【 0 4 1 9 】

【表 2 - 2 F】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-74			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.09 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 389 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.05 min.</p>	10
実施例 2-75			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.99 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 403 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 0.88 min.</p>	20
実施例 2-76			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.25-1.75 (m, 6H), 1.97-2.12 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 375 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = 1.03 min.</p>	30
実施例 2-77			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.45-1.76 (m, 6H), 1.96-2.12 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.37-8.44 (m, 2H), 11.93 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 375 (M+H)⁺.</p> <p>LC/MS t_R = min.</p>	40

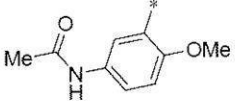
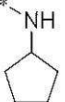
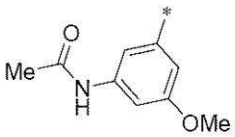
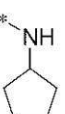
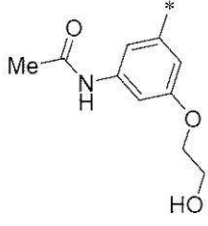
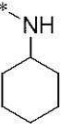
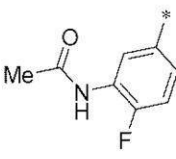
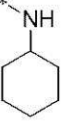
【 0 4 2 0 】

【表 2 - 2 G】

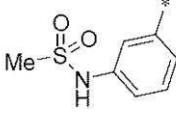
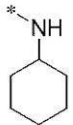
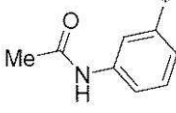
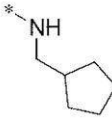
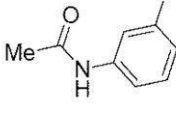
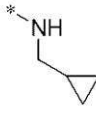
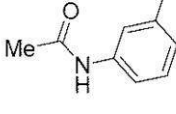
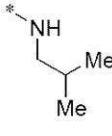
実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-78			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.42-1.75 (m, 6H), 1.97-2.12 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (brs, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 12.95 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 451 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.55 min.</p>	10
実施例 2-79			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.44-1.76 (m, 6H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.93 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 401 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.27 min.</p>	20
実施例 2-80			<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.46-1.75 (m, 6H), 1.98-2.12 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.23-4.33 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.03 (brs, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.1 Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 12.86 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 481 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.53 min.</p>	30

【 0 4 2 1 】

【表 2 - 2 H】

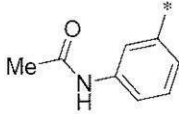
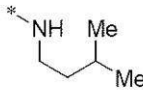
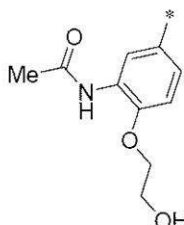
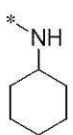
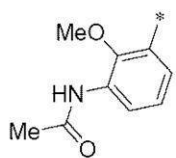
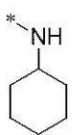
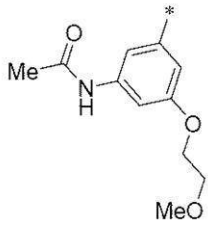
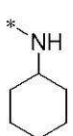
実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-81			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.41-1.73 (m, 6H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 2.1 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 445 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.27 min.</p>	10
実施例 2-82			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.42-1.75 (m, 6H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.23 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).</p> <p>MS (ESI) m/z = 445 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.51 min.</p>	20
実施例 2-83			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.15-1.23 (3H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.36-3.39 (1H, m), 3.75-3.77 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.04-4.11 (3H, m), 4.90-4.92 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, s), 10.01 (1H, s), 12.93 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 489 (M+H)⁺.</p>	30
実施例 2-84			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.15-1.23 (3H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.36-3.39 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.08-4.09 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.33-7.38 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.69-8.71 (1H, d J=16.0 Hz), 9.85 (1H, s), 12.93 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 447 (M+H)⁺.</p>	40

【表 2 - 2 I】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-85			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.11-1.24 (3H, m), 1.35-1.41 (2H, m), 1.57-1.67 (3H, m), 1.98-2.00 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.36-3.38 (1H, m), 3.92(3H, s), 4.08-4.10 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.15-7.17 (1H, t), 7.31 (1H, s), 7.43-7.47(1H, t, J=8.0 Hz), 7.67-7.71(2H, t, J=8.0 Hz), 7.9 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.88 (1H, s), 12.87 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 465 (M+H)⁺.</p>	10
実施例 2-86			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.27-1.31 (2H, m), 1.51-1.61 (4H, m), 1.75-1.78 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.25 (1H, m), 3.04-3.07 (2H, m), 3.9 (3H, s), 4.33-4.36 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.39-7.46 (1H, m), 7.60-7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02 (1H, s), 8.40 (1H, s), 10.04 (1H, s), 12.83 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 429 (M+H)⁺.</p>	20
実施例 2-87			<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>0.24-0.27 (2H, m), 0.46-0.50 (2H, m), 1.17 (1H, s), 2.09 (3H, s), 2.99-3.03 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.34-4.44 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.497-7.518 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.611-7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.35 (1H, s), 10.05 (1H, s), 12.85 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 401 (M+H)⁺.</p>	30
実施例 2-88			<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>0.95-1.07 (6H, m), 1.98 (1H, s), 2.09 (3H, s), 2.95-2.98 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.34-4.41 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.41-7.45 (1H, m), 7.60-7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.41 (1H, s), 10.04 (1H, s), 12.83 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 403 (M+H)⁺.</p>	40

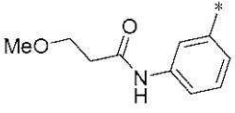
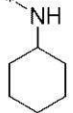
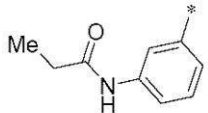
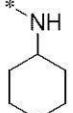
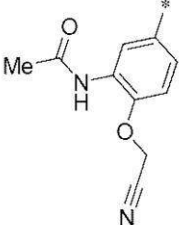
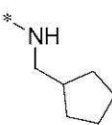
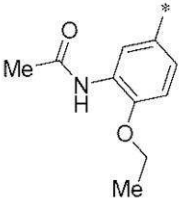
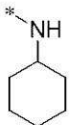
【 0 4 2 3 】

【表 2 - 2 J】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-89			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.04-1.07 (6H, m), 1.53-1.57 (1H, m), 1.70 (1H, s), 2.08 (3H, m), 3.13-3.15 (2H, m), 3.92 (1H, s), 4.35-4.36 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.39-7.43 (2H, m), 7.60-7.62 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.72 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.44 (1H, s), 10.04 (1H, s), 12.83 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 417 (M+H)⁺.</p>	10
実施例 2-90			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.18-1.23(3H, m), 1.39-1.45 (2H, m), 1.58-1.67 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.37-3.39 (1H, s), 3.79 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.04-4.08 (3H, m), 5.13 (1H, s), 7.14-7.16 (2H, t), 7.27 (1H, s), 7.58-7.60(1H, d), 7.70 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.12 (1H, s), 12.69 (1H, s)</p> <p>MS (ESI) m/z = 489 (M+H)⁺.</p>	20
実施例 2-91			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.17-1.22 (1H, s, J=11.6Hz), 1.23-1.35 (5H, m), 1.52-1.63 (3H, m), 2.16 (3H, s), 3.19-3.20 (1H, s), 3.32-3.41 (3H, m), 3.92 (1H, s), 4.04-4.02 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.80 (1H, d), 7.14-8.05 (7H, m), 9.35 (1H, s), 12.83 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 459 (M+H)⁺.</p>	30
実施例 2-92			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.19-1.22 (3H, m), 1.35-1.41 (2H, m), 1.52-1.65 (3H, m), 2.02-2.08 (5H, m), 3.37 (4H, m), 3.69-3.71 (2H, d), 3.92(3H, s), 4.14-4.16 (3H, m), 7.11-7.15(3H, m), 7.29 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.98-8.02 (2H, d), 10.02(1H, s), 12.84 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 503 (M+H)⁺.</p>	40

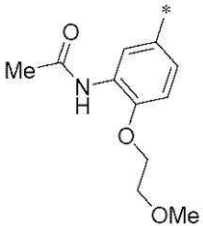
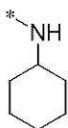
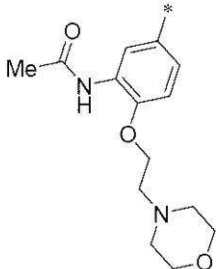
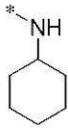
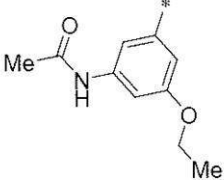
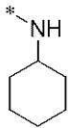
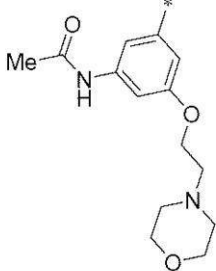
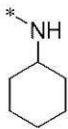
【 0 4 2 4 】

【表 2 - 2 K】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-93			<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.18-1.23 (3H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.58-2.62 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.26(3H, s), 3.42(1H, s), 3.65-3.66 (2H, t), 3.92(3H, s), 4.08 (1H, s), 7.20-7.40 (4H, m), 7.59-7.62 (1H, b), 7.71 (1H, s), 8.02(1H, s), 8.65 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.83 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 473 (M+H)⁺.</p>	10
実施例 2-94			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.10-1.14(3H, m), 1.15-1.23 (3H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.37-2.39 (2H, d), 3.33-3.42(1H, m), 3.92(3H, s), 4.09(1H, s), 7.21-7.39(4H, m), 7.59-7.60(1H, br), 7.71 (1H, s), 8.02(1H, s), 8.61(1H, s), 9.98(1H, s), 12.83(1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 443 (M+H)⁺.</p>	20
実施例 2-95			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.27-1.30 (2H, m), 1.52-1.61 (4H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.14 (1H, m), 3.05 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.37 (1H, s), 5.26 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.29-7.33 (2H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.41(1H, s), 12.78 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 484 (M+H)⁺.</p>	30
実施例 2-96			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.21-1.23 (3H, m), 1.40-1.43 (5H, m), 1.65 (3H, m), 2.04 (2H, s), 2.15 (3H, s), 3.34 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.02(1H, s), 4.16-4.18 (2H, d), 7.13-7.16 (2H, m), 7.27(1H, s), 7.60 (1H, d), 7.71(1H, s), 8.01(1H, s), 8.73(1H, s), 9.05 (1H, s), 12.67 (1H, s)</p> <p>MS (ESI) m/z = 473 (M+H)⁺.</p>	40

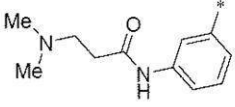
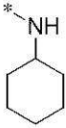
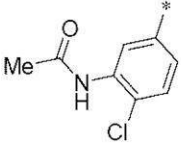
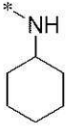
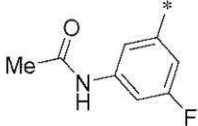
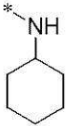
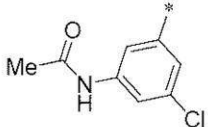
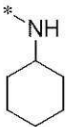
【 0 4 2 5 】

【表 2 - 2 L】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-97			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.87 (1H, m), 1.21-2.01 (10H, m), 2.15 (3H, s), 3.37 (4H, s), 3.75 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.05-4.07 (1H, d), 4.22-4.24 (2H, m), 7.14-7.27 (3H, m), 7.59-7.70 (2H, m), 7.9(1H, s), 8.01 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03 (1H, s), 12.69 (1H, s)</p> <p>MS (ESI) m/z = 503 (M+H)⁺.</p>	10
実施例 2-98			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.15-1.17 (3H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.58-1.65 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.76-2.78 (2H, t), 3.02 (1H, s), 3.38 (1H, s), 3.59-3.61 (4H, t), 3.87 (3H, s), 4.04-4.06 (1H, d), 4.21-4.23 (2H, d, J = 4.0 Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 7.59-7.61 (1H, t), 7.70(1H, s), 8.01(1H, s), 8.69 (1H, s), 9.05 (1H, s), 12.69 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 558 (M+H)⁺.</p>	20
実施例 2-99			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.19-1.22 (3H, m), 1.35-1.39 (5H, m), 1.52-1.63 (3H, m), 2.07 (5H, s), 3.32 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.08-4.11 (3H, m), 7.10-7.13 (3H, d, J=13.6Hz), 7.29 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.82 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 474 (M+H)⁺.</p>	30
実施例 2-100			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.19-1.22 (3H, m), 1.35-1.41 (2H, m), 1.52-1.65 (3H, m), 2.06-2.09 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.61-2.63 (4H, t), 2.82-2.85 (2H, t), 3.37(1H, m), 3.71-3.73 (4H, m), 3.97(3H, s), 4.20-4.22 (2H, t), 4.59(1H, s), 7.19(1H, s), 7.23 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.84(2H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 558 (M+H)⁺.</p>	40

【 0 4 2 6 】

【表 2 - 2 M】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例 2-101			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.18-1.33(3H, m), 1.46-1.52 (2H, m), 1.64-1.75 (3H, m), 2.09-2.12 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.62-2.65(2H, t), 2.79-2.82(2H, t), 3.36 (1H, m), 3.45 (1H, m), 4.00(3H, s), 7.27 (1H, s), 7.35(1H, s), 7.43-7.47(2H, m), 7.65-7.66 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.44 (2H, s). MS (ESI) m/z = 486 (M+H)⁺.</p>
実施例 2-102			<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.15-1.17 (3H, m), 1.42-1.46 (2H, m), 1.58-1.65 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.41 (1H, s), 3.87 (3H, s), 4.10-4.12 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.56-7.58 (1H, d, J=8), 7.71(2H, s), 8.02 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.92 (1H, s). MS (ESI) m/z = 463 (M+H)⁺.</p>
実施例 2-103			<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.18-1.23 (3H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.42 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.12 (1H, s), 7.12(1H, s), 7.31-7.35 (3H, m), 7.72 (1H, s), 8.02(1H, s), 8.24 (1H, s), 10.26 (1H, s), 12.97 (1H, s). MS (ESI) m/z = 447 (M+H)⁺.</p>
実施例 2-104			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.15-1.20 (3H, m), 1.42-1.46 (2H, m), 1.58-1.65 (3H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.41 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.10-4.12(1H, d), 7.13 (1H, s), 7.30(1H, s), 7.56-7.58 (1H, d, J=8), 7.71 (2H, s), 8.02 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.92 (1H, s). MS (ESI) m/z = 463 (M+H)⁺.</p>

10

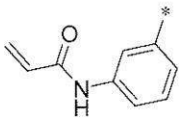
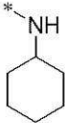
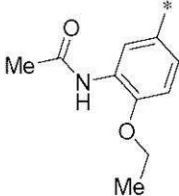
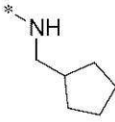
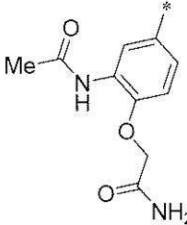
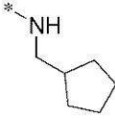
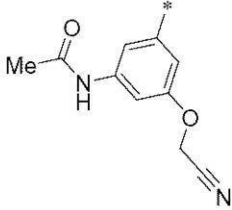
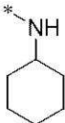
20

30

40

【 0 4 2 7 】

【表 2 - 2 N】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例 2-105			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.15-1.23 (3H, m), 1.44 (2H, m), 1.58-1.66 (3H, m), 2.04 (2H, s), 3.44(1H, s), 3.92(3H, s), 4.09(1H, s), 5.78(1H, d), 6.29-6.33(1H, d), 6.50(1H, m), 7.22 (1H, s), 7.30(1H, s), 7.42-7.44(2H, m), 7.68-7.71(2H, m), 8.02(1H, s), 8.70(1H, s), 10.24(1H, s), 12.85(1H, s)</p> <p>MS (ESI) m/z = 441 (M+H)⁺</p>
実施例 2-106			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.26-1.29 (2H, m), 1.38-1.42 (3H, m), 1.49-1.52 (4H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.24 (1H, s), 3.01-3.04 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.12-4.18 (2H, m), 4.32-4.33 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.12-7.14 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (1H, s), 7.57-7.60 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.02 (1H, s), 12.66 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 473 (M+H)⁺</p>
実施例 2-107			<p>MS (ESI) m/z = 502 (M+H)⁺</p>
実施例 2-108			<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.15-1.29 (5H, m), 1.56-1.67 (3H, m), 1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.37 (1H, m), 3.93-4.28 (4H, m), 5.26 (2H, s), 7.25-7.28 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.06-8.09 (2H, m), 10.18 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 484 (M+H)⁺</p>

10

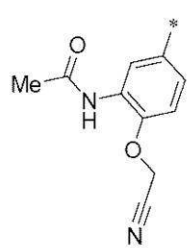
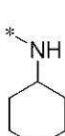
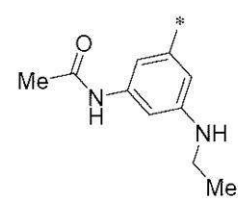
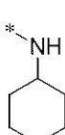
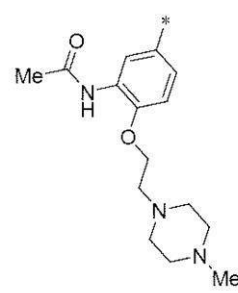
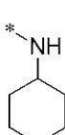
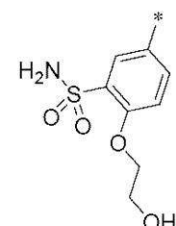
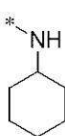
20

30

40

【 0 4 2 8 】

【表 2 - 20】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-109			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.17 (1H, s), 1.29-1.31 (4H, m), 1.57-1.60 (1H, m), 1.68 (2H, s), 1.95-1.96 (2H, m), 2.15 (3H, s), 3.29-3.31 (1H, s), 3.89-3.93 (3H, m), 5.29 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.33-7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.67-7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.46 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 484 (M+H)⁺.</p>	10
実施例 2-110			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.21-1.29 (8H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.19-3.21 (2H, d), 3.29 (1H, s), 3.93 (3H, s), 6.98-7.23 (2H, m), 7.42 (2H, s), 7.76 (2H, s), 8.07 (1H, s), 10.06 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 472 (M+H)⁺.</p>	20
実施例 2-111			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.27-1.35 (6H, m), 1.57-1.60 (1H, m), 1.67-1.69 (2H, m), 1.95-1.97 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.21-3.52 (8H, m), 3.93 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.212-7.233 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.38 (1H, s), 7.63-7.65 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.75 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.16 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 571 (M+H)⁺.</p>	30
実施例 2-112			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.21-1.26 (4H, m), 1.39-1.42 (2H, m), 1.67-1.70 (4H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 3.81-3.82 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.13-4.15 (1H, m), 4.23-4.25 (2H, m), 5.29 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.12 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.39-7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12-8.15 (1H, m), 8.36-8.36 (1H, m), 12.89 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 511 (M+H)⁺.</p>	40

【 0 4 2 9 】

【表 2 - 2 P】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-113			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 3.88 (1H, s), 3.99-4.02 (3H, m), 4.35-4.37 (2H, m), 7.413-7.435 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.15-8.18 (1H, m), 8.44 (1H, s). MS (ESI) m/z = 497 (M+H)⁺.</p>	10
実施例 2-114			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.23-1.32 (6H, m), 1.57-1.59 (1H, m), 1.69-1.70 (2H, m), 1.92 (2H, s), 2.84 (3H, s), 3.24 (2H, s), 3.38-3.46 (8H, m), 3.93 (3H, s), 4.49 (2H, s), 7.34 (2H, s), 7.42-7.45 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.16-8.18 (1H, m), 8.38-8.38 (1H, d, J = 2.5Hz). MS (ESI) m/z = (M+H)⁺. LC/MS t_R = min.</p>	20
実施例 2-115			<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>1.53-1.59 (4H, m), 1.68-1.70 (2H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.36-3.44 (8H, m), 3.77 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.32 (2H, s), 7.37 (1H, s), 7.42-7.44 (1H, d, J = 10Hz), 7.75 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.15-8.17 (1H, m), 8.38 (1H, s). MS (ESI) m/z = 579 (M+H)⁺.</p>	30

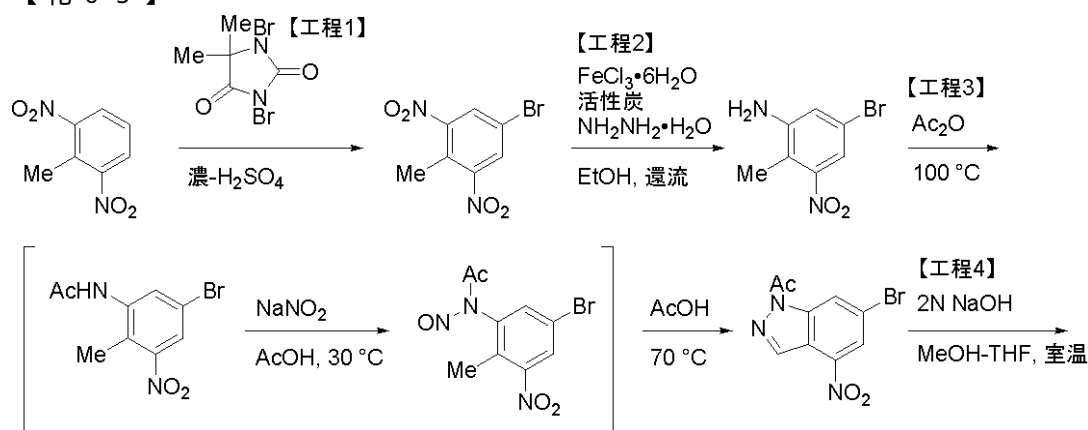
【 0 4 3 0 】

実施例 2 - 1 1 6

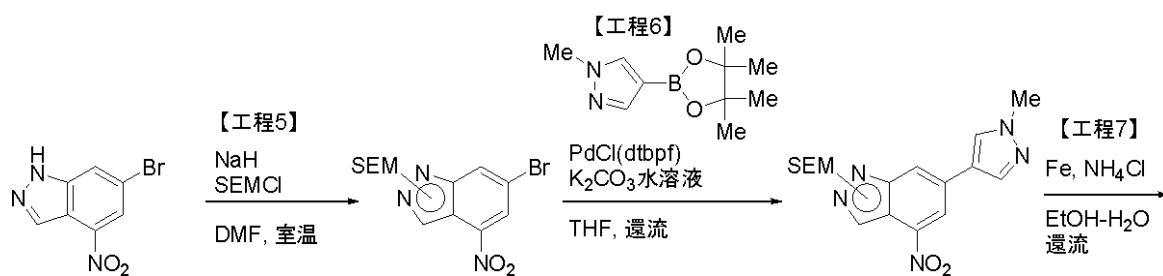
N-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(フェニルアミノ)-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

【 0 4 3 1 】

【化65】



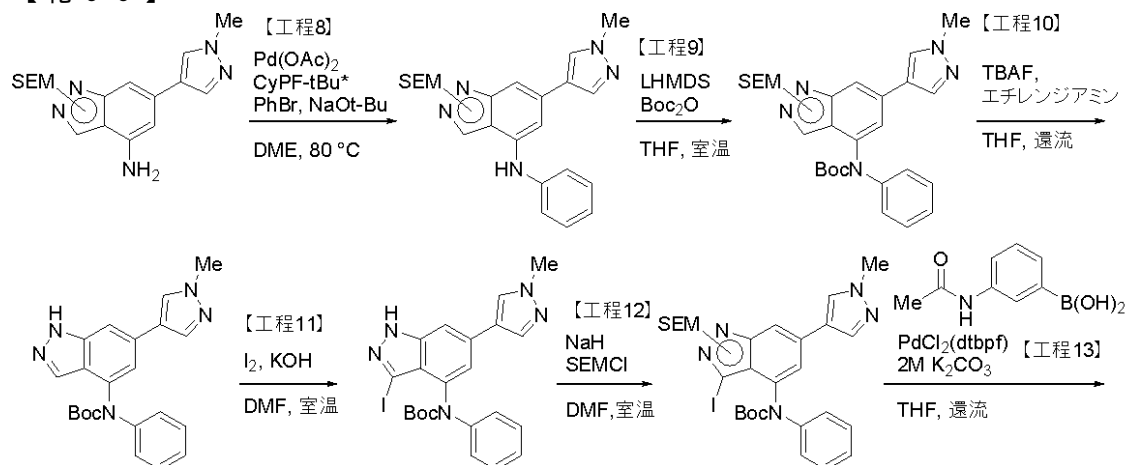
10



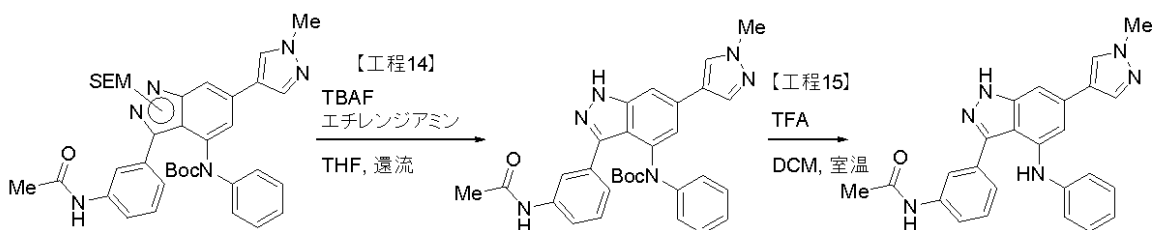
20

【0432】

【化66】



30



40

【0433】

工程1: 5-プロモ-2-メチル-1,3-ジニトロベンゼン

2-メチル-1,3-ジニトロベンゼン (30.5 g, 165 mmol) の硫酸 (140 mL) 溶液に1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (25 g, 87 mmol) を室温にて(内温37 以下を維持しながら)加えた。1時間攪拌した後に、反応溶液を氷水に加えて析出した固体をろ取り、水で洗浄することにより表題化合物 (43.2 g, 165 mmol, 99%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.52 (s, 3H), 8.12 (s, 2H).

【0434】

50

工程2: 5-プロモ-2-メチル-3-ニトロアニリン

5-プロモ-2-メチル-1,3-ジニトロベンゼン (43 g, 153 mmol) のエタノール (140 mL) 溶液に活性炭 (6 g)、及び $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4.4 g, 16.3 mmol) を加えて10分間加熱還流した。ヒドラジン水和物 (16.9 g, 16.4 mL, 331 mmol) を水 (10 mL) で希釈して得られた水溶液を、反応溶液に加熱還流しながら1時間かけて滴下し、さらに50分間加熱還流した。反応溶液をセライトろ過し、減圧濃縮することにより表題化合物 (35.3 g, 153 mmol, 93%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.18 (s, 3H), 3.97 (brs, 2H), 6.69 (d, $J=2.1$, 1H), 7.29 (d, $J=2.1$, 1H).

LC/MS t_R = 1.67 min.

mp 100-101。

10

【0435】

工程3: 1-アセチル-6-プロモ-4-ニトロ-1H-インダゾール

5-プロモ-2-メチル-3-ニトロアニリン (10 g, 43.3 mmol) の酢酸 (140 mL) / 無水酢酸 (50 mL) 溶液を100 で10分間攪拌した。反応溶液に亜硝酸ナトリウム (4.5 g, 69.6 mmol) を室温にて内温が30 以下を維持するように加えた後に、70 で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に水を加えることにより析出した固体をろ取することにより表題化合物 (10.7 g, 37.7 mmol, 87%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.84 (s, 3H), 8.40 (d, $J=1.5$, 1H), 8.74 (d, $J=0.6$, 1H), 9.05 (dd, $J=1.5$, 0.6, 1H).

LC/MS t_R = 2.25 min.

mp 156.5-157.5。

20

【0436】

工程4: 6-プロモ-4-ニトロ-1H-インダゾール

1-アセチル-6-プロモ-4-ニトロ-1H-インダゾール (23.4 g, 82 mmol) のメタノール (120 mL) / THF (240 mL) 溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で15分間攪拌した。反応溶液を2 mol/L塩酸水溶液で中和して減圧濃縮した後に、得られた残渣を水で洗浄することにより表題化合物 (16.9 g, 70 mmol, 85%) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.20 (d, $J=1.5$, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.54 (d-like, 1H), 13.9 (brs, 1H).

LC/MS t_R = 1.68 min.

mp 247-249。

30

【0437】

工程5: 6-プロモ-4-ニトロ-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール

表題化合物は、実施例2-8(工程7)の方法に準じて合成した(1-SEM体:2-SEM体=2:1の混合物として得た, 93%)。

1-SEM体: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) -0.47 (s, 9H), 0.89 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.29 (d, $J=1.5$, 1H), 8.59 (m, 1H).; mp 113-114; LC/MS t_R = 3.06 min.

2-SEM体: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) -0.13 (s, 9H), 0.97 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 8.28 (m, 2H), 8.72 (m, 1H).; mp 113-114; LC/MS t_R = 3.06 min.

40

【0438】

工程6: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ニトロ-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール

6-プロモ-4-ニトロ-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール (222 mg, 0.597 mmol)、2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (1.19 mL, 0.774 mmol)、及び $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (12 mg, 0.018 mmol) のTHF (2.4 mL) 溶液に1-メチルピ

50

ラゾール-4-ボロン酸 ピナコールエステル (161 mg, 0.774 mmol) を加え、加熱還流下で4時間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 20 - 50%酢酸エチル グラジエント) にて精製することより表題化合物 (219 mg, 0.585 mmol, 98%) を得た。

1-SEM体: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) -0.53 (s, 9H), 0.90 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 5.82 (s, 2H), 7.81 (d-like, 1H), 7.91 (d, $J=0.9$, 1H), 7.96 (dd, $J=0.9$, 0.9, 1H), 8.29 (d, $J=0.9$, 1H), 8.57 (d, $J=0.9$, 1H).; LC/MS t_R = 2.25 min.

10

2-SEM体: -0.01 (s, 9H), 0.98 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.88 (d, $J=0.6$, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.34 (d, $J=0.9$, 1H), 8.69 (d, $J=0.9$, 1H).; LC/MS t_R = 2.41 min.

【0439】

工程7: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-4-アミン

表題化合物は実施例2-8(工程9)の方法に準じて合成した(57%)。

1-SEM: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) -0.06 (s, 9H), 0.90 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.16 (brs, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).; LC/MS t_R = 1.83 min.

20

2-SEM: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) -0.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (brs, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 8.01 (s, 1H).; LC/MS t_R = 1.71 min.

【0440】

工程8: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-フェニル-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-4-アミン

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-4-アミン (152 mg, 0.442 mmol)、ナトリウム-*t*-ブトキシド (NaOt-Bu) (63 mg, 0.656 mmol)、及びプロモベンゼン (89 mg, 0.57 mmol) のジメトキシエタン (1 mL) 溶液に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.5 mg)、および CyPF-*t*Bu (1-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノエチルフェロセン) (6.8 mg) のジメトキシエタン (0.3 mL) 溶液を加え、80 で20時間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 70 - 100%酢酸エチル グラジエント) にて精製することより表題化合物 (178 mg, 0.424 mmol, 96%) を無色オイルとして得た。

30

1-SEM: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) -0.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.72 (s, 2H), 6.11 (brs, 1H), 7.02-7.37 (m, 6H), 7.03 (d, $J=1.2$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (d, $J=0.9$, 1H), 7.86 (d, $J=1.2$, 1H).; LC/MS t_R = 2.51 min.

40

2-SEM: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.0 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.67 (s, 3H), 6.01 (brs, 1H), 6.95 (d, $J=0.9$, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.91 (d, $J=0.9$, 1H).; LC/MS t_R = 2.38 min.

【0441】

工程9: *tert*-ブチル6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)

50

エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-4-イル(フェニル)カーバメート

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-フェニル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-4-アミン (64 mg, 0.153 mmol) のTHF (1 mL) 溶液に1 mol/LリチウムヘキサメチルジシラザンTHF溶液(0.2 mL, 0.2 mmol)、及びBoc₂O(50 mg, 0.23 mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサソノ酢酸エチル; 40-100%酢酸エチル グラジエント)にて精製することより表題化合物(69 mg, 0.133 mmol, 87%)を黄色オイルとして得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) -0.07 (s, 9H), 0.89 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 3.57 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.72 (s, 2H), 7.14 (d, J=0.9, 1H), 7.28-7.30 (m, 5H), 7.49 (t-like, 1H), 7.64 (brs, 1H), 7.69 (d, J=0.9, 1H), 7.78 (d, J=-.6, 1H).; LC/MS t_R = 2.84 min.

【0442】

工程10: tert-ブチル 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル(フェニル)カーバメート

表題化合物は実施例2-8(工程11)の方法に準じて合成した(58%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.46 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 7.10 (d, J=1.2, 1H), 7.13 - 7.29 (m, 5H), 7.32 (t-like, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, J=0.6, 1H), 7.77 (d, J=0.9, 1H).

【0443】

工程11: tert-ブチル 3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル(フェニル)カーバメート

表題化合物は実施例2-8(工程6)の方法に準じて合成した(94%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.47 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.04 (d, J=1.2, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.45, d-like, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.74 (d-like, 1H).

【0444】

工程12: tert-ブチル 3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-4-イル(フェニル)カーバメート

表題化合物は、実施例2-8(工程7)の方法に準じて合成した(1-SEM体:2-SEM体=4:1の混合物として得た, 78%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) -0.38 (s, major), -0.16 (s, minor), 0.91 (m, 2H), 1.43 (s, minor), 1.45 (s, major), 3.63 (m, major), 3.71 (t-like, minor), 3.93 (s, 3H), 5.74 (s, major), 5.84 (s, minor), 7.04 (d, J=1.2, minor), 7.08 (d, J=1.2, major), 7.13 (m, 2H), 7.25-7.37 (m), 7.59 (d, J=1.2, major), 7.62 (d-like, minor), 7.65 (d-like, major), 7.76 (minor x 2), 7.78 (d, J=0.6, major).

【0445】

工程13: tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-4-イル(フェニル)カーバメート

tert-ブチル 3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-4-イル(フェニル)カーバメート (350 mg, 0.542 mmol)、2 mol/L炭酸カリウム水溶液 (1.0 mL, 2.0 mmol)、及びPdCl₂(dtbpf) (35 mg, 0.054 mmol) のTHF (3.5 mL) 溶液に3-アセチルフェニルボロン酸 (140 mg, 0.782 mmol) を加え、加熱還流下で23時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を

10

20

30

40

50

中圧シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル；60 - 100%酢酸エチル グラジエント）にて精製することより表題化合物（5.16 g, 9.76 mmol, 86%）を得た。

1-SEM: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) -0.06 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 3.65 (t-like, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.93-7.43 (m, 9H), 7.14 (d, $J=1.2$, 1H), 7.61 (d, $J=1.2$, 1H), 7.68 (d-like, 1H), 7.81 (d, $J=0.9$, 1H), 7.92 (brd, $J=7.8$).

2-SEM: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) -0.05 (s, 9H), 0.87 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 3.65 (t-like, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.48 ($J=10.5$, 2H), 6.7-7.4 (m, 9H), 7.14 (d, $J=1.2$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, $J=1.2$, 1H), 7.83 (d, $J=0.6$, 1H), 7.91 (brd, $J=7.5$).

10

【 0 4 4 6 】

工程14: tert-ブチル 3-(3-アセトアミドフェニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-4-イル(フェニル)カーバメート

表題化合物は実施例2-8(工程11)の方法に準じて合成した(65%)。

MS (ESI) m/z = 525 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.68 min.

【 0 4 4 7 】

工程15: 表題化合物

実施例 1 - 1 (工程8)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(128 mg, 0.303 mmol, 88%)を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.07 (brs, 1H), 6.91-6.98 (m, 4H), 7.19-7.35 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 7.70 (br, 2H), 8.01 (brs, 1H).

MS (ESI) m/z = 423 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.61 min.

mp 142 。

【 0 4 4 8 】

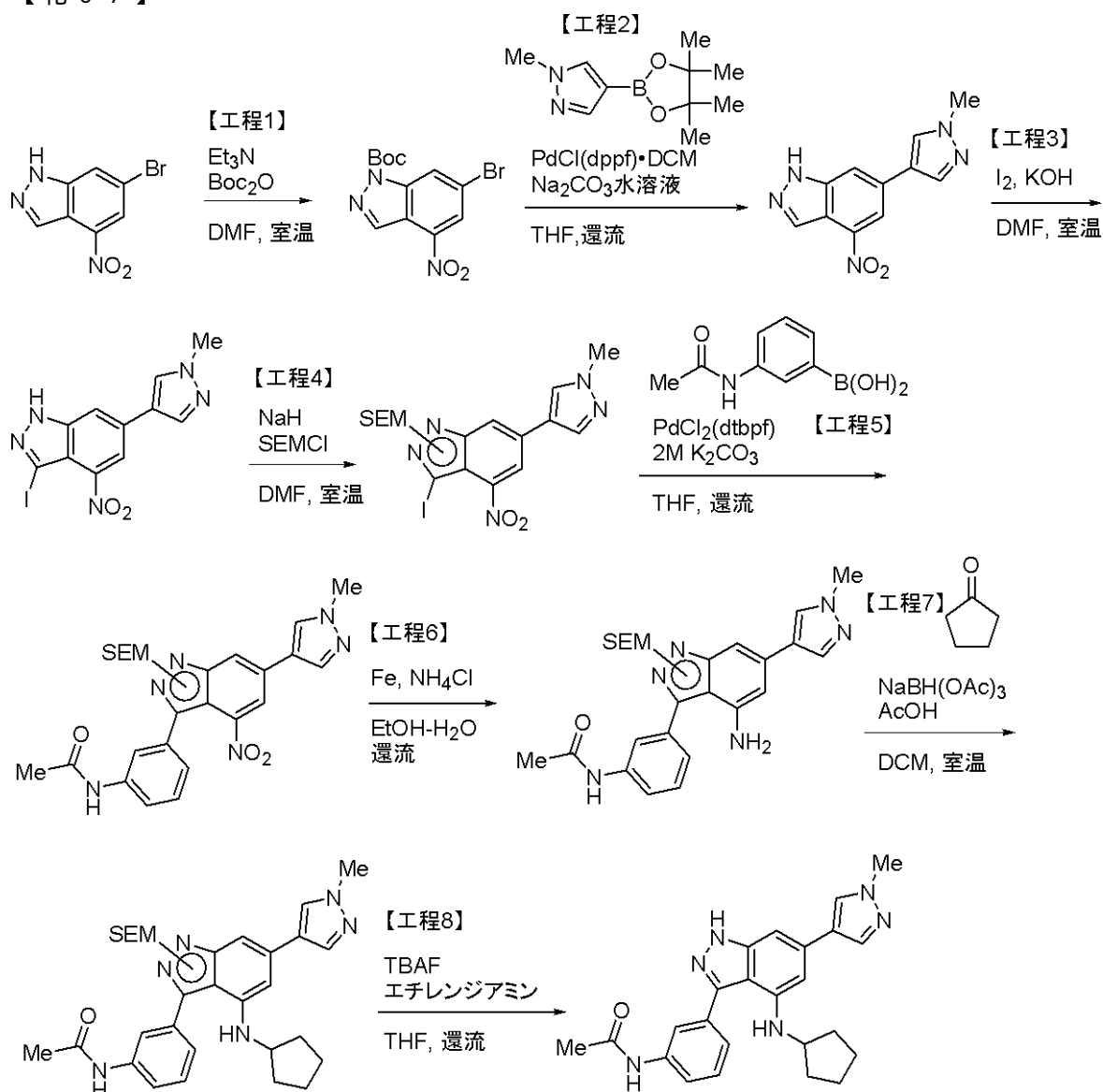
実施例 2 - 1 1 7

N-(3-(4-(シクロペンチルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

30

【 0 4 4 9 】

【化67】



10

20

30

【0450】

工程1: tert-ブチル 6-ブロモ-4-ニトロ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート
6-ブロモ-4-ニトロ-1H-インダゾール (242 mg, 1.00 mmol)、およびBoc₂O (324 mg, 1.49 mmol) のDMF (3.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.208 mL, 1.50 mmol) を室温で加え1時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルを加えて分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた固体を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 10%酢酸エチル) にて精製することにより表題化合物 (217 mg, 0.634 mmol, 63%) を無色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.75 (s, 9H), 8.37 (d, J=1.5, 1H), 8.76 (d, J=0.9, 1H), 8.85 (m, 1H)。

LC/MS t_R = 2.65 min.

mp 125-126 。

【0451】

工程2: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ニトロ-1H-インダゾール
tert-ブチル 6-ブロモ-4-ニトロ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (2.0 g, 5.85 mmol)、2 mol/L炭酸カリウム水溶液 (11 mL, 22 mmol)、及びPdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.405 g, 0.496 mmol) のジオキサン (50 mL) 溶液に1-メチルピラゾール-4-ボロン酸 ピナコールエステル (1.9 g, 9.13 mmol) を加え、加熱還流下で8.5時間

50

攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル；70%酢酸エチル）にて精製することより表題化合物（855 mg, 3.52 mmol, 60%）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.90 (s, 3H), 8.12 (br, 1H), 8.17 (br, 1H), 8.32 (d, J=0.9, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 13.83 (br, 1H)

LC/MS t_R = 1.25 min.

mp 272 °

10

【0452】

工程3: 3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ニトロ-1H-インダゾール

表題化合物は実施例2-8(工程6)の方法に準じて合成した(971 mg, 2.63 mmol, 76%; 茶色固体)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.89 (s, 3H), 8.04 (d-like, J=1.2, 1H), 8.07 (d-like, J=1.2, 1H), 8.11 (d-like, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.43 (d-like, 1H)

LC/MS t_R = 1.54 min.

【0453】

工程4: 3-ヨード-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ニトロ-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール

20

表題化合物は実施例2-8(工程7)の方法に準じて合成した(1-SEM体:2-SEM体=7:3の混合物として得た, 50%; 黄色オイル)。

1-SEM体: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.07 (s, 9H), 0.85 (t, J=7.8, 2H), 3.62 (t, J=7.8, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), ca. 8.18 (m, 2H), 8.44 (d-like, 1H), 8.48 (s, 1H).; LC/MS t_R = 2.73 min.

2-SEM体: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

LC/MS t_R = 2.62 min.

【0454】

工程5: N-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ニトロ-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

30

表題化合物は実施例2-116(工程13)の方法に準じて合成した(1-SEM体:2-SEM体=7:3の混合物として得た, 95%; 黄色固体)。

1-SEM体: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.08 (s, 9H), 0.88 (t, J=8.0, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.68 (t, J=8.0, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.96 (s, 2H), 7.03 (d, J=7.8, 1H), 7.39 (t, J=7.8, 1H), 7.64 (d, J=7.8, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.2, 1H), 8.49 (d, J=1.2, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.07 (brs, 1H).; LC/MS t_R = 2.24 min.

2-SEM体: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -0.05 (s, 9H), 1.21 (t-like, 2H), 2.09 (s, 3H), 3.60 (t-like, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 7.14 (d, J=7.5, 1H), 7.47 (t, J=7.5, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.72 (d, J=7.5, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.2, 1H), 8.39 (d, J=1.2, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.12 (brs, 1H).; LC/MS t_R = 2.24 min.

40

【0455】

工程6: N-(3-(4-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

表題化合物は実施例2-8(工程9)の方法に準じて合成した(1-SEM体:2-SEM体の混合物として得た, 93%; 無色オイル)。

1-SEM体: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) -0.04 (s, 9H), 0.93 (dd, J=8.4, 8.1, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.64 (dd, J=8.4, 8.1, 2H), 3.96 (s, 3H),

50

4.31 (brs, 1H), 5.71 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.81 (s, 1H).; LC/MS t_R = 1.96 min.

2-SEM体: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) -0.01 (s, 9H), 0.91 (dd, $J=8.2$, 8.2, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.75 (dd, $J=8.2$, 8.2, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.35 (d, $J=0.9$, 1H), 7.24 (d, $J=0.9$, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 4H), 7.60 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 - 7.81 (m, 1H), 7.79 (s, 1H).; LC/MS t_R = 1.85 min.

【 0 4 5 6 】

工程7: N-(3-(4-(シクロペンチルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-(1及び2)-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド

表題化合物は実施例2-9(工程1)の方法に準じて合成した(1-SEM体:2-SEM体の混合物として得た, 68%)。

1-SEM体: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) -0.06 (s, 9H), 0.91 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.40 (brd, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.5$, 1H), 7.42 (t, $J=7.5$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.5$, 1H), 7.82 (s, 1H).; LC/MS t_R = 2.51 min.

2-SEM体: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) -0.03 (s, 9H), 0.88 (m, 2H), 1.28 (brm, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.86 (brm, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.47 (s, 3H), 6.11 (d, $J=0.9$, 1H), 7.12 (d, $J=0.9$, 1H), 7.28 (d, $J=7.8$, 1H), 7.48 (t, $J=7.8$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, $J=-.4$, 1H), 7.86 (d, $J=7.8$, 1H).; LC/MS t_R = 2.39 min.

【 0 4 5 7 】

工程8: 表題化合物

表題化合物は実施例2-8(工程11)の方法に準じて合成した(40 mg, 0.097 mmol, 54%)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.36 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.37 (brs, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.5$, 1H), 8.10 (s, 1H)

MS (ESI) m/z = 415 (M+H)⁺.

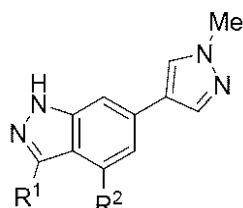
LC/MS t_R = 1.62 min.

mp 147 °.

【 0 4 5 8 】

【表 2 - 3】

表2-3

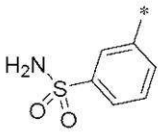
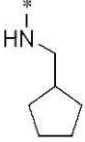
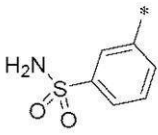
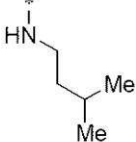
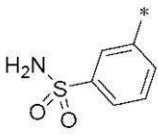
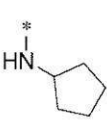


【 0 4 5 9 】

表 2 - 3 に記載した化合物は、実施例 2 - 1 1 7 の方法に準じて合成した。

【 0 4 6 0 】

【 表 2 - 3 A 】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例 2-118			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.49-1.61 (6H, m), 2.03-2.06 (1H, m), 3.05-3.08 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.18-4.21 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.37 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.47 (2H, s), 7.70-7.74 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.86-7.92 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, s), 13.05 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 451 (M+H)⁺.</p>
実施例 2-119			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>0.84-0.86 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.38-1.43 (2H, m), 1.52-1.53 (1H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.19-4.22 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.37 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.45 (2H, s), 7.67-7.71 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.86-7.89 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, s), 13.05 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 439 (M+H)⁺.</p>
実施例 2-120			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.32-1.34 (2H, m), 1.54 (4H, s), 1.96-1.99 (2H, m), 3.86-3.92 (4H, m), 4.25-4.27 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.39 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.46 (2H, s), 7.70-7.74 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.86-7.91 (3H, m), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, s), 13.05 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 437 (M+H)⁺.</p>

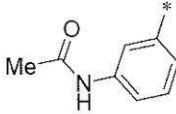
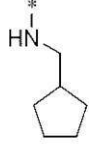
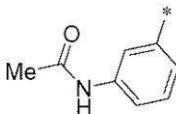
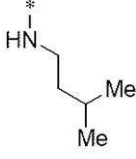
10

20

30

【 0 4 6 1 】

【表 2 - 3 B】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例 2-121			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.12-2.01 (9H, m), 2.06 (3H, s), 3.05-3.08 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.34 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.25-7.27 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.42-7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63-7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.10 (1H, s), 12.85 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 429 (M+H)⁺.</p>
実施例 2-122			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>0.83-0.85 (6H, d, J=6.0Hz), 1.33-1.38 (2H, m), 1.46-1.53 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.61 (2H, s), 3.11-3.16 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.32-4.35 (1H, t, J = 8.4 Hz), 6.31 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.20-7.22 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.24-7.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.41-7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.61-7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.13 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 417 (M+H)⁺.</p>

10

20

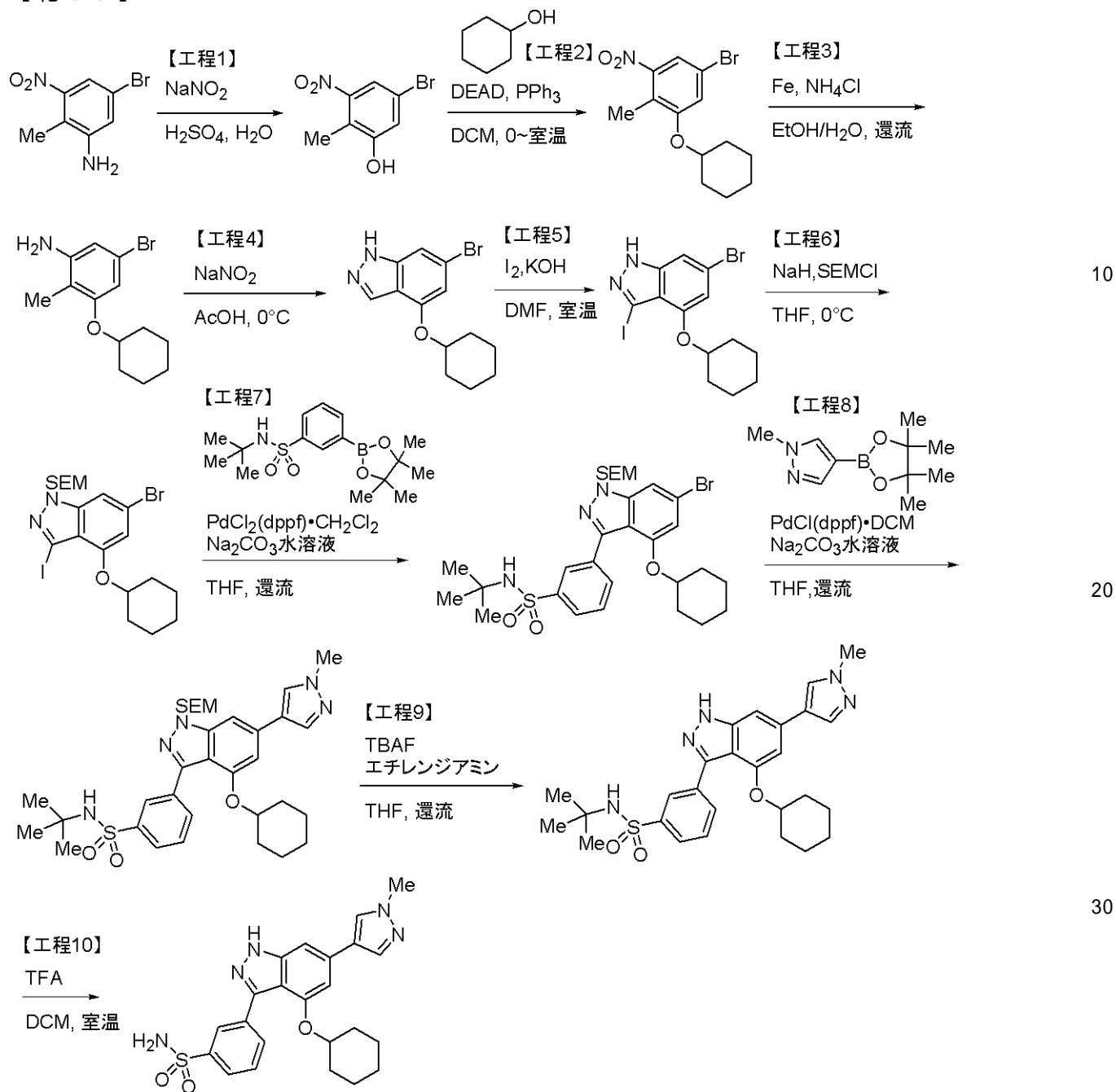
【 0 4 6 2 】

実施例 2 - 1 2 3

3-(4-(シクロヘキシルオキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 6 3 】

【化68】



【0464】

工程1: 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロフェノール

5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロアニリン (84 g, 364 mmol) の濃硫酸 (150 mL) / 水 (450 mL) 溶液に亜硝酸ナトリウム (30 g, 437 mmol) の水 (50 mL) 溶液を0 で加えて、室温にて1時間攪拌した。この反応溶液を、140 のバス温度で攪拌した60%硫酸水溶液 (750 mL) に滴下した。滴下後、内温が130 になるまで攪拌した後に、室温に戻した。反応溶液を氷水にあげた後に、酢酸エチルを加え分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 15%酢酸エチル) にて精製することより表題化合物 (28 g, 34%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.33 (s, 3H), 5.84 (brs, 1H), 7.16 (d, $J=1.8$, 1H), 7.56 (d, $J=1.8$, 1H).

LC/MS t_R = 1.92 min.

mp 143-145 。

【 0 4 6 5 】

工程2: 5-ブロモ-1-(シクロヘキシルオキシ)-2-メチル-3-ニトロベンゼン

5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロフェノール (20 g, 87 mmol)、シクロヘキサノール (25.8 g, 258 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (67.6 g, 258 mmol) のジクロロメタン (500 mL) 溶液にDEAD (45 g, 258 mmol) を0 で加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル; 10%酢酸エチル) にて精製することより表題化合物 (22 g, 75%) を無色オイルとして得た。

10

MS (ESI) $m/z = 314$ (M+H)⁺.

【 0 4 6 6 】

工程3: 5-ブロモ-3-(シクロヘキシルオキシ)-2-メチルアニリン

5-ブロモ-1-(シクロヘキシルオキシ)-2-メチル-3-ニトロベンゼン (1.0 g, 3.17 mmol)、及び塩化アンモニウム (847 mg, 15.8 mmol) のエタノール (15 mL) / 水 (6.0 mL) 溶液に鉄粉 (710 mg, 12.7 mmol) を加えて、加熱還流下で1時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を濃縮した。得られた残渣に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル; 10%酢酸エチル) にて精製することより表題化合物 (3.4 g, 65%) を得た。

20

MS (ESI) $m/z = 284$ (M+H)⁺.

【 0 4 6 7 】

工程4: 6-ブロモ-4-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール

5-ブロモ-3-(シクロヘキシルオキシ)-2-メチルアニリン (17 g, 60 mmol) の酢酸 (260 mL) 溶液に亜硝酸ナトリウム (4.97 g, 72 mmol) を0 で加えて、さらに0 で2時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチル、及び水を加え希釈した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮しすることより表題化合物 (6.9 g, 38%) を得た。

30

MS (ESI) $m/z = 295$ (M+H)⁺.

【 0 4 6 8 】

工程5: 6-ブロモ-4-(シクロヘキシルオキシ)-3-ヨード-1H-インダゾール

表題化合物は実施例2-8(工程6)の方法に準じて合成した(5.2 g, 53%)。

MS (ESI) $m/z = 421$ (M+H)⁺.

【 0 4 6 9 】

工程6: 6-ブロモ-4-(シクロヘキシルオキシ)-3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール

表題化合物は、実施例2-8(工程7)の方法に準じて合成した(6.2 g, 93%)。

MS (ESI) $m/z = 551$ (M+H)⁺.

40

【 0 4 7 0 】

工程7: 3-(6-ブロモ-4-(シクロヘキシルオキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド

表題化合物は、実施例1-1(工程6)の方法に準じて合成した(2.2 g, 57%)。

MS (ESI) $m/z = 636$ (M+H)⁺.

【 0 4 7 1 】

工程8: N-tert-ブチル-3-(4-(シクロヘキシルオキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

表題化合物は、実施例1-1(工程6)の方法に準じて合成した(1.4 g, 63%)。

50

MS (ESI) $m/z = 638 (M+H)^+$.

【 0 4 7 2 】

工程9: N-tert-ブチル-3-(4-(シクロヘキシルオキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

表題化合物は実施例2-8(工程11)の方法に準じて合成した(0.8 g, 72%)。

MS (ESI) $m/z = 508 (M+H)^+$.

【 0 4 7 3 】

工程10: 表題化合物

表題化合物は、実施例 1 - 1 (工程8)の方法に準じて合成した(200 mg, 28%)。

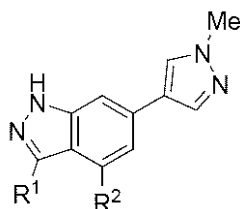
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 1.23-1.25 (1H, m), 1.36-1.39 (2H, m), 1.47-1.53 (3H, m), 1.61-1.64 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.66 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.37 (2H, s), 7.60-7.68 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.11-8.13 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8.27 (1H, s), 8.33-8.34 (1H, m), 13.23 (1H, s).

MS (ESI) $m/z = 452 (M+H)^+$.

【 0 4 7 4 】

【表 2 - 4】

表2-4



20

【 0 4 7 5 】

表 2 - 4 に記載した化合物は、実施例 2 - 1 2 3 の方法に準じて合成した。

【 0 4 7 6 】

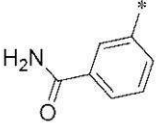
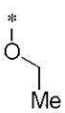
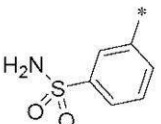
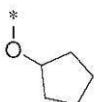
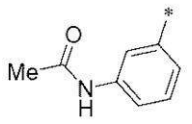
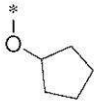
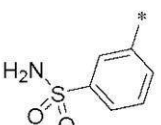
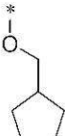
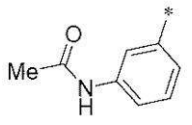
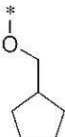
【表 2 - 4 A】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ
実施例2-124			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.03 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.36 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.00 (1H, s), 9.99 (1H, s), 12.57 (1H, s). MS (ESI) $m/z = 376 (M+H)^+$.
実施例2-125			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.34 (2H, s), 7.43 -7.87 (5H, m), 8.05 (1H, s), 12.67 (1H, s). MS (ESI) $m/z = 398 (M+H)^+$.

40

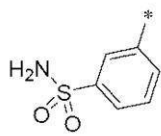
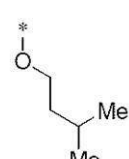
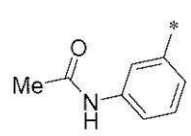
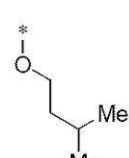
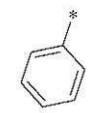
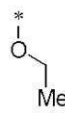
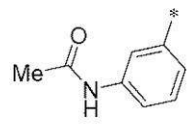
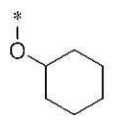
【 0 4 7 7 】

【表 2 - 4 B】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-126			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.45 (3H, t, J=5.6 Hz), 3.72 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.70 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.33-7.53 (4H, m), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, s), 12.657 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 362 (M+H)⁺.</p>	
実施例 2-127			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.53-1.60 (4H, m), 1.79-1.81 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.08 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.27-8.30 (1H, d, J = 12Hz), 13.25 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 438 (M+H)⁺.</p>	10
実施例 2-128			<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.53-1.59 (4H, m), 1.74-1.76 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.06 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.04 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.31-7.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.92 (1H, s), 13.05 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 416 (M+H)⁺.</p>	20
実施例 2-129			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.16-1.29 (2H, m), 1.51-1.56 (4H, m), 1.67-1.72 (2H, m), 2.39 (1H, s), 3.89 (3H, m), 4.02-4.04 (2H, m), 6.82 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.59-7.63 (2H, m), 7.80-7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (1H, s), 8.16-8.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.28 (1H, s), 8.34 (1H, s), 13.26 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 452 (M+H)⁺.</p>	30
実施例 2-130			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.23-1.28 (2H, m), 1.49-1.55 (4H, m), 1.67-1.69 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.29 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.99-4.04 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.29-7.33 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 9.94 (1H, s), 13.08 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 430 (M+H)⁺.</p>	40

【 0 4 7 8 】

【表 2 - 4 C】

実施例番号	R ¹	R ²	物性データ	
実施例 2-131			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>0.86-0.88 (6H, m), 1.65-1.68 (3H, m), 3.89 (3H, s), 4.16-4.19 (2H, m), 6.84 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.37 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.12-8.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.29 (1H, s), 8.33 (1H, s), 13.27 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 440 (M+H)⁺.</p>	10
実施例 2-132			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>0.85-0.86 (6H, m), 1.17-1.22 (1H, m), 1.62-1.63 (2H, m), 2.08 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.13-4.16 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.24-7.34 (2H, m), 7.55-7.64 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, s), 9.99 (1H, s), 13.09 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 418 (M+H)⁺.</p>	
実施例 2-133			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.44 (3H, t, J=5.6 Hz), 3.71 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=5.6 Hz), 6.69 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.24-7.26 (2H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 8.01 (1H, s), 12.60 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 319 (M+H)⁺.</p>	20
実施例 2-134			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p> <p>1.18 (1H, s), 1.28-1.30 (2H, m), 1.38 (3H, s), 1.48-1.52 (2H, m), 1.86 (2H, s), 2.06 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.62-4.64 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.30-7.34 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.95 (1H, s), 13.04 (1H, s).</p> <p>MS (ESI) m/z = 430 (M+H)⁺.</p>	30

【 0 4 7 9 】

(実施例 3)

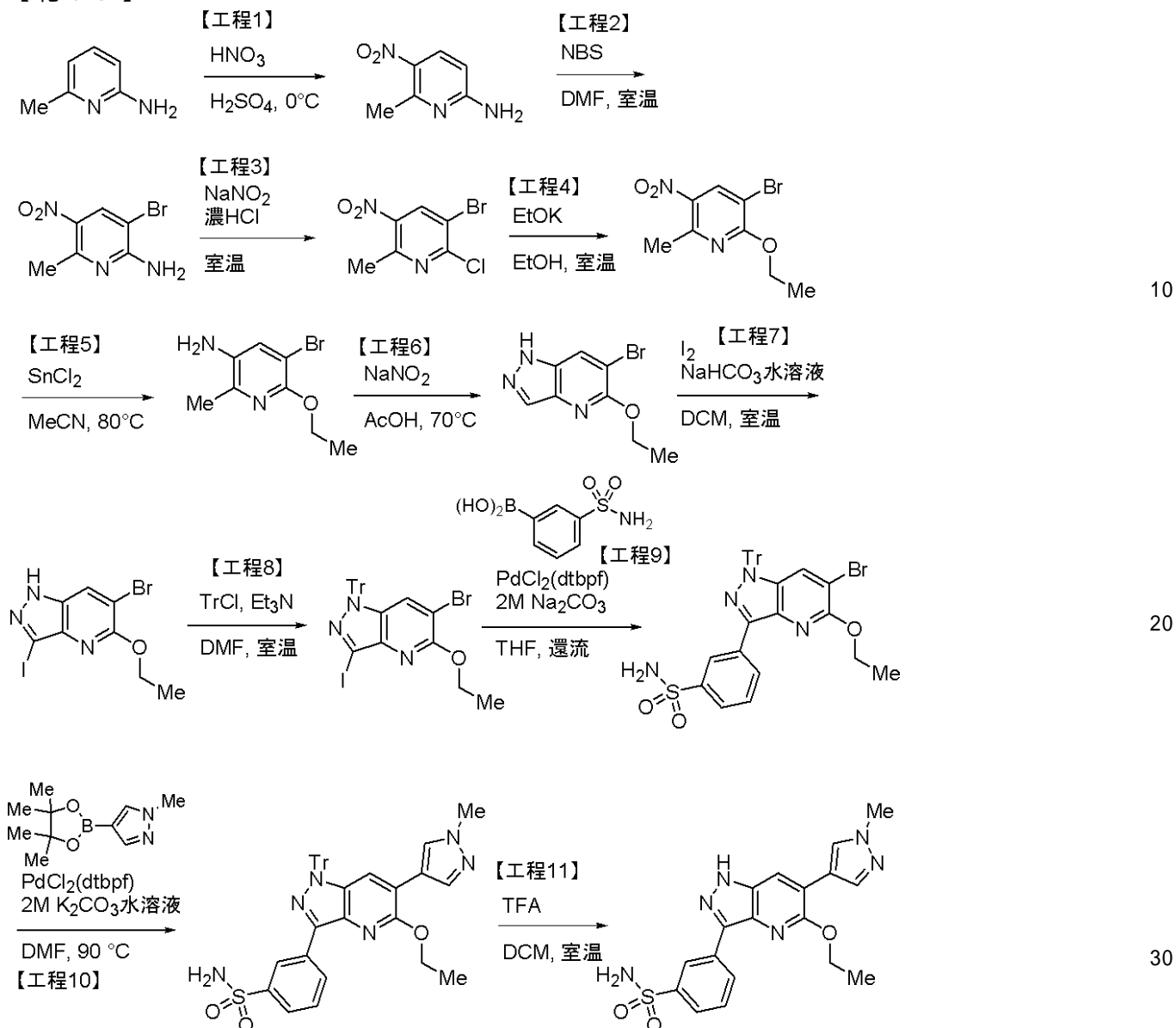
実施例 3 - 1

3-(5-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 8 0 】

40

【化69】



10

20

30

【0481】

工程1: 6-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン

濃硫酸 (185 mL) に2-アミノ-6-ピコリン (49.7 g, 459 mmol) を0 で加えて、次に硝酸 (22.5 mL, 503 mmol) を0 で30分かけて滴下した後に、0 で3時間撹拌した。反応溶液を氷水にあげて28%アンモニア水 (500 mL) で塩基性にした後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水にて洗浄し、トルエンを用いて再結晶化を行うことにより表題化合物 (24.5 g, 160 mmol, 35%) を黄土色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) 2.60 (s, 3H), 6.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 8.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

40

【0482】

工程2: 3-ブromo-6-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン

6-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン (23.4 g, 153 mmol) のDMF (234 mL) 溶液にNBS (32.6 g, 183 mmol) を加えて室温で1時間撹拌した。反応溶液を氷水にあげて、析出した固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄することにより表題化合物 (30.4 g, 131 mmol, 86%) を黄土色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) 2.59 (s, 3H), 8.38 (s, 1H).

【0483】

工程3: 3-ブromo-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン

50

3-ブロモ-6-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン (30.1 g, 130 mmol) の37%塩酸 (370 mL) 溶液に亜硝酸ナトリウム (13.4 g, 195 mmol) を0 で加えて、室温で終夜撹拌した。反応溶液を氷水にあけた後に、酢酸エチルを加え分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製することにより表題化合物 (18.4 g, 73.1 mmol, 56%) を橙色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.82 (s, 3H), 8.54 (s, 1H).

【0484】

工程4: 3-ブロモ-2-エトキシ-6-メチル-5-ニトロピリジン

10

3-ブロモ-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン (6.75 g, 26.8 mmol) のエタノール (68 mL) 溶液に2M ナトリウムエトキシド/エタノール溶液 (11.6 mL, 29.5 mmol) を0 で加えて、室温で1時間撹拌した。反応溶液に5%クエン酸水溶液、及び酢酸エチルを加え分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) にて精製することにより表題化合物 (2.48 g, 9.50 mmol, 35%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.54 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

【0485】

20

工程5: 5-ブロモ-6-エトキシ-2-メチルピリジン-3-アミン

3-ブロモ-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン (2.00 g, 7.66 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶液に塩化スズ2水和物 (5.19 g, 23.0 mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。反応溶液に飽和重曹水、及び酢酸エチルを加え分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製することにより表題化合物 (1.04 g, 4.50 mmol, 59%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

30

【0486】

工程6: 6-ブロモ-5-エトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

5-ブロモ-6-エトキシ-2-メチルピリジン-3-アミン (1.32 g, 5.71 mmol) の酢酸 (70 mL) 溶液に亜硝酸ナトリウム (434 mg, 6.28 mmol) を加えて、70 で2.5時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、飽和重曹水、及び酢酸エチルを加え分離して水相を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮して残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:クロロホルム=1:3) にて精製することにより表題化合物 (450 mg, 1.86 mmol, 33%) を橙色固体として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 8.05-8.06 (m, 2H).

【0487】

工程7: 6-ブロモ-5-エトキシ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

特許願2008-285971の実施例3-48 (工程5) の方法に準じて合成することにより、表題化合物 (650 mg, 1.77 mmol, 95%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (q, J = 6.5 Hz, 3H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

【0488】

工程8: 6-ブロモ-5-エトキシ-3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

50

特許願2008-285971の実施例3-48(工程6)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(710 mg, 1.16 mmol, 67%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.12-7.36 (m, 15H).

【0489】

工程9: 3-(6-プロモ-5-エトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例1-1(工程6)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(508 mg, 0.794 mmol, 81%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.52 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.59 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.18-7.36 (m, 21H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H), 9.16-9.17 (m, 1H). 10

【0490】

工程10: 3-(5-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例1-1(工程7)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(477 mg, 0.744 mmol, 95%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.56 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.65 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 20H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 8.55-8.59 (m, 1H), 9.23 (t, J = 1.6 Hz, 1H). 20

【0491】

工程11: 表題化合物

実施例1-1(工程8)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(50 mg, 0.125 mmol, 62%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.51 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.60 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (br s, 2H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 13.43 (br s, 1H). 30

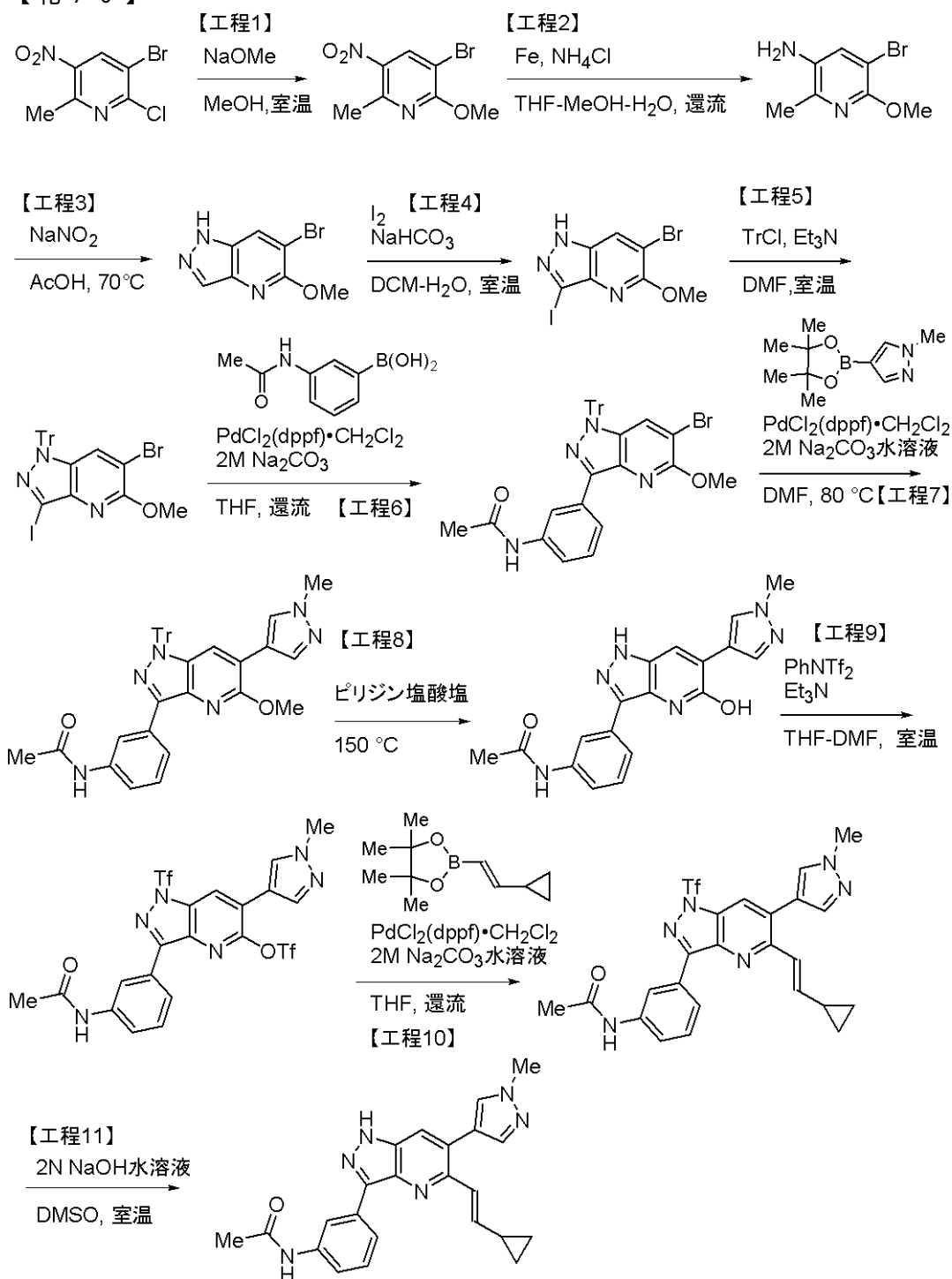
【0492】

実施例3-2

(E)-N-(3-(5-(2-シクロプロピルビニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

【0493】

【化70】



10

20

30

【0494】

40

工程1: 3-プロモ-2-メトキシ-6-メチル-5-ニトロピリジン
 3-プロモ-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン (18.3 g, 72.9 mmol) のメタノール (183 mL) 溶液に1M ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (80.0 mL, 80.0 mmol) を0 で加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液に5%クエン酸水溶液、及び酢酸エチルを加え分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮することにより表題化合物 (17.8 g, 72.1 mmol, 99%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.79 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 8.52 (s, 1H)

【0495】

50

工程2: 5-プロモ-6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-アミン

3-ブロモ-2-メトキシ-6-メチル-5-ニトロピリジン (17.8 g, 72.1 mmol)、及び塩化アンモニウム (17.4 g, 404 mmol) のメタノール (180 mL) /THF(180 mL)/水 (72 mL) 溶液に鉄粉 (22.6 g, 404 mmol) を加えて、加熱還流下で2時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後に、溶媒を濃縮した。得られた残渣に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮することにより表題化合物 (13.2 g, 60.6 mmol, 84%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.29 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.18 (s, 1H).

【0496】

工程3: 6-ブロモ-5-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

5-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-アミン (11.6 g, 5.71 mmol) の酢酸 (156 mL) 溶液に亜硝酸ナトリウム (4.04 g, 58.6 mmol) を加えて、70 °Cで3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、飽和重曹水、及び酢酸エチルを加え分離して水相を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮して残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:クロロホルム = 1:3) にて精製することにより表題化合物 (7.01 g, 30.7 mmol, 58%) を橙色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.94 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 13.28 (s, 1H).

【0497】

工程4: 6-ブロモ-3-ヨード-5-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

6-ブロモ-5-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (7.30 g, 32.0 mmol) のジクロロメタン (365 mL) 溶液に、ヨウ素 (12.2 g, 48.0 mmol)、及び5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (81 mL) を室温にて加え、終夜攪拌した。反応溶液にチオ硫酸ナトリウム水溶液、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出した。有機相をろ過後、減圧濃縮することにより表題化合物 (9.26 g, 26.2 mmol, 82%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.99 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 13.67 (s, 1H).

【0498】

工程5: 6-ブロモ-3-ヨード-5-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

6-ブロモ-3-ヨード-5-メトキシ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (202 mg, 0.571 mmol)、及びトリエチルアミン (116 mg, 0.158 mL, 1.14 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、トリチルクロリド (207 mg, 0.742 mmol) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液に水、及びクロロホルムを加え分離した後、水相をクロロホルムにて抽出した。合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、ヘキサン/酢酸エチルにて固化することにより表題化合物 (360 mg, 0.604 mmol) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.56 (s, 1H), 7.14-7.33 (m, 15H).

【0499】

工程6: N-(3-(6-ブロモ-5-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

6-ブロモ-3-ヨード-5-メトキシ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (3.0 g, 5.0 mmol)、2M Na₂CO₃水溶液 (10.1 mL, 20.1 mmol)、及びPdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (205 mg, 0.252 mmol) のTHF (60 mL) 溶液に3-アセトアミドフェニルボロン酸 (1.80 g, 10.1 mmol) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 50 - 100%酢酸エチル グラジエン

10

20

30

40

50

ト)にて精製することより表題化合物(2.12 g, 3.51 mmol, 70%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.08 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.17-7.47 (m, 19H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

【0500】

工程7: N-(3-(5-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

対応するボロン酸エステルを用いて実施例1-1(工程6)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(1.33 g, 2.20 mmol, 62%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.06 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.19-7.45 (m, 20H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

【0501】

工程8: N-(3-(5-ヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

N-(3-(5-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド(1.48 g, 2.54 mmol)に、ピリジン塩酸塩(7.37 g, 63.8 mmol)を加え、150 で20分間攪拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、析出した固体をろ取することにより表題化合物(399 mg, 1.15 mmol, 47%)を黄土色固体として得た。

MS (ESI) m/z = 349 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 0.80 min.

【0502】

工程9: 3-(3-アセトアミドフェニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル トリフルオロメタンスルホネート

N-(3-(5-ヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド(399 mg, 1.15 mmol)、及びトリエチルアミン(1.16 g, 1.59 mL, 11.5 mmol)のDMF(8 mL)溶液にN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド)(2.05 g, 5.73 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、析出した固体をろ取した。得られた固体を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル; 50-100%酢酸エチル グラジエント)にて精製することより表題化合物(507 mg, 0.828 mmol, 72%)を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z = 613 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 2.36 min.

【0503】

工程10: (E)-N-(3-(5-(2-シクロプロピルビニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

対応するボロン酸エステルを用いて実施例1-1(工程6)の方法に準じて合成することにより、表題化合物(53.5 mg, 0.101 mmol, 41%)を得た。

MS (ESI) m/z = 531 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 2.49 min.

【0504】

工程11: 表題化合物

(E)-N-(3-(5-(2-シクロプロピルビニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド(51.2 mg, 0.097 mmol)のDMSO(0.50 mL)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(0.097 mL, 0.193 mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。反応溶液に水を加えて希釈し析出した固体をろ取した。得られた固体を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホ

10

20

30

40

50

ルム/メタノール; 3-10%メタノール グラジエント)にて精製することより表題化合物 (29.5 mg, 0.074 mmol, 77%)を無色固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) 0.68-0.73 (m, 2H), 0.82-0.88 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.75 (dd, J = 15.0, 9.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 424 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.64 min.

【0505】

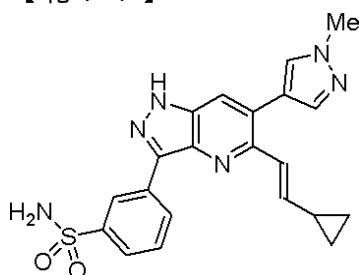
10

実施例 3 - 3

(E)-3-(5-(2-シクロプロピルビニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0506】

【化71】



20

【0507】

表題化合物は、実施例 1 - 1 の方法に準じて合成した。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) 0.66-0.67 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.10 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.79-7.81 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 13.43 (s, 1H).

【0508】

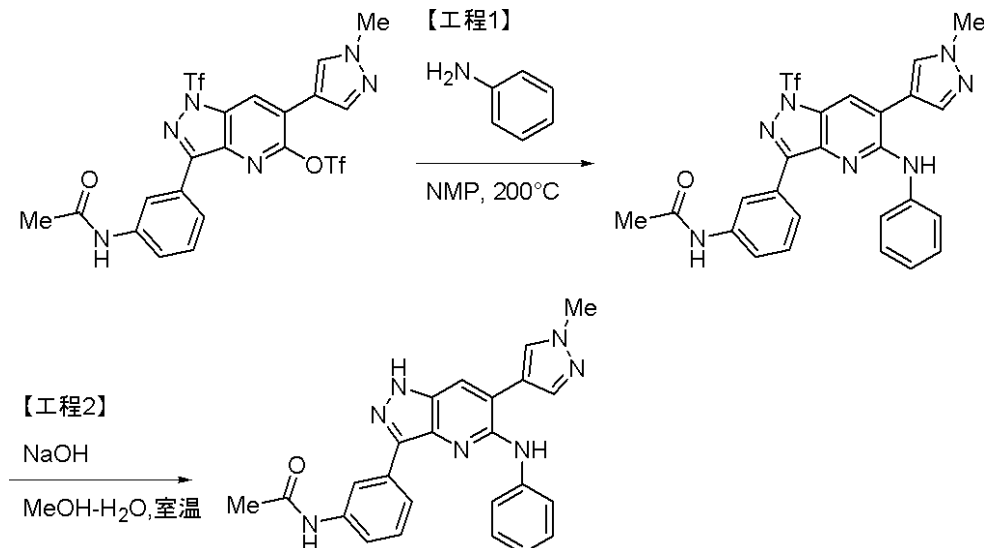
30

実施例 3 - 4

N-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

【0509】

【化72】



40

50

【0510】

工程1: N-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(フェニルアミノ)-1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド 3-(3-アセトアミドフェニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル トリフルオロメチルスルホネート (121 mg, 0.198 mmol) のNMP (2.2 mL) 溶液にアニリン (276 mg, 0.270 mL, 2.96 mmol) 加え、マイクロウェーブ照射下200 で30分間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水、及び酢酸エチルを加え分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を2N塩酸水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 50-100%酢酸エチル グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (100 mg, 0.181 mmol, 91%) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI) $m/z = 556 (M+H)^+$.

LC/MS $t_R = 2.34 \text{ min.}$

【0511】

工程2: 表題化合物

N-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(フェニルアミノ)-1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド (98 mg, 0.176 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.180 mL, 0.360 mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。反応溶液に水を加えて希釈し析出した固体をろ取した。得られた固体を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール; 3-10%メタノール グラジエント) にて精製することにより表題化合物 (32 mg, 0.076 mmol, 43%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) $m/z = 424 (M+H)^+$.

LC/MS $t_R = 1.87 \text{ min.}$

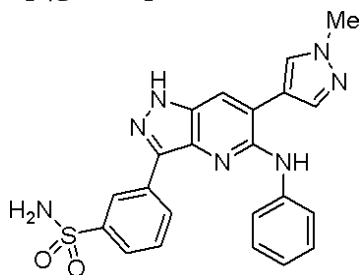
【0512】

実施例 3 - 5

3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0513】

【化73】



【0514】

表題化合物は、実施例 3 - 4 の方法に準じて合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 3.93 (s, 3H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.65 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.76-7.87 (m, 8H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.78-8.79 (m, 1H), 13.27 (brs, 1H)

【0515】

実施例 3 - 6

4-(5-(シクロペンチルオキ)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルベンズアミド

【0516】

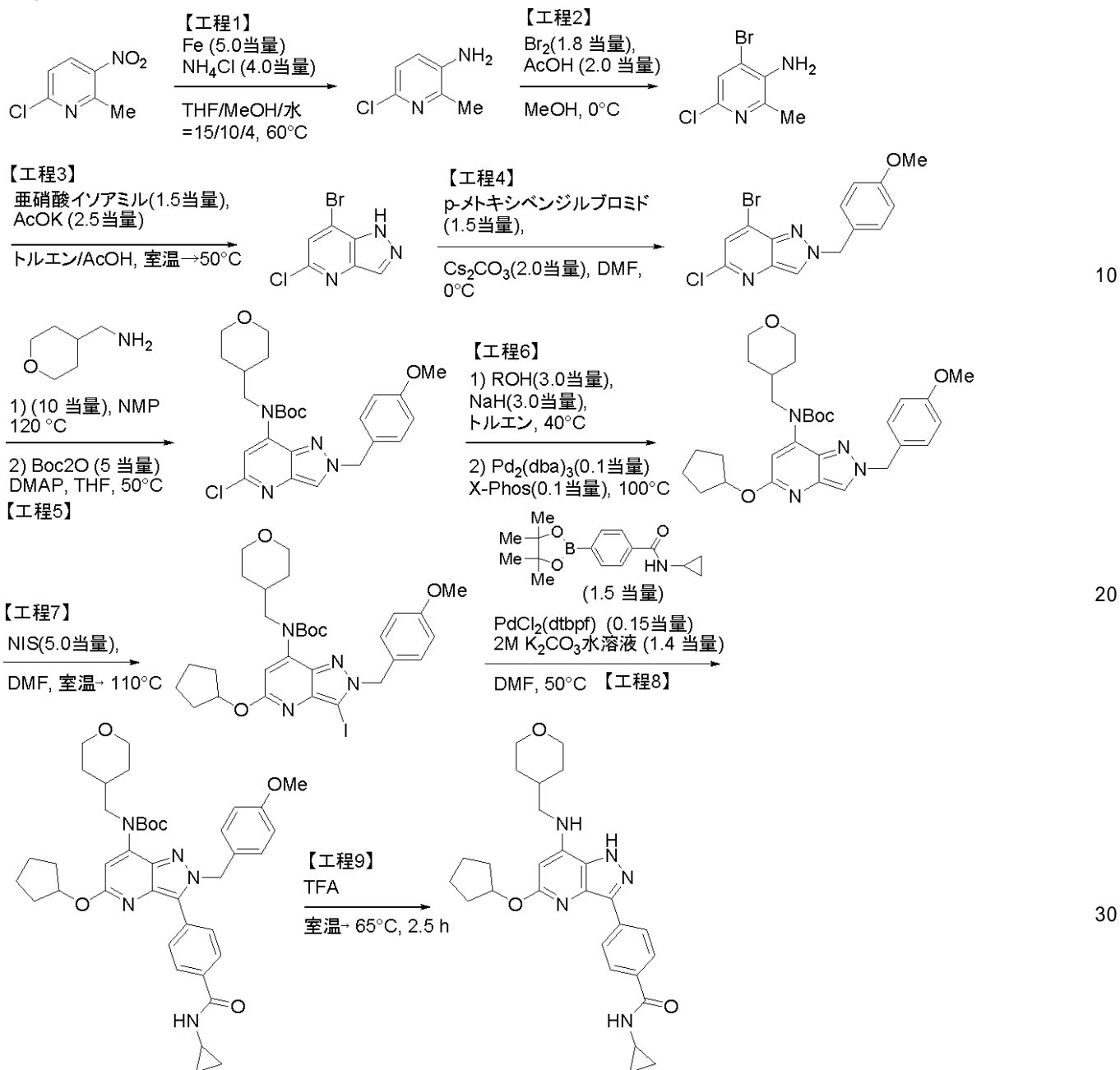
10

20

30

40

【化74】



10

20

30

【0517】

工程1: 6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン

6-クロロ-2-メチル-3-ニトロピリジン (10.0 g, 56.8 mmol)、及び塩化アンモニウム (12.1 g, 226 mmol) のTHF(150 mL)/メタノール(100 mL)/水(40.0 mL)溶液に鉄粉(15.9 g, 284 mmol)を加えて、60 で4時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後に、溶媒を濃縮した。得られた残渣に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮することより表題化合物(7.07 g, 49.6 mmol, 87%)を肌色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.40 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z = 143 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 0.89 min.

【0518】

工程2: 4-プロモ-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン

50

6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン (3.86 g, 27.1 mmol)、及び酢酸 (3.10 mL, 54.1 mmol) のメタノール (77 mL) 溶液に臭素 (2.51 mL, 48.7 mmol) を 0 で加え、同温で5時間攪拌した。反応溶液に亜硫酸ナトリウム (2.73 g) を加え、溶媒を減圧濃縮した。飽和重曹水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 50%酢酸エチル) にて精製することより表題化合物 (4.63 g, 20.9 mmol, 77%) を淡橙色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.44 (s, 3H), 4.06 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 221 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.58 min.

【0519】

工程3: 7-プロモ-5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

4-プロモ-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン (3.0 g, 13.6 mmol)、及び酢酸カリウム(KOAc) (3.32 g, 33.9 mmol) のトルエン (120 mL) /酢酸 (12 mL) 溶液に亜硝酸イソアミル (2.38 g, 2.74 mmol) を室温で加えて、5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル、及び水を加え希釈した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 50%酢酸エチル) にて精製することより表題化合物 (1.14 g, 4.86 mmol, 36%) を肌色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 14.12 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 232 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 1.37 min.

【0520】

工程4: 7-プロモ-5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

7-プロモ-5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (100 mg, 0.43 mmol)、及び炭酸セシウム (280 mg, 0.860 mmol) のDMF (1.0 mL) 溶液に4-メトキシベンジルプロミド (93 μL, 0.645 mmol) を 0 で加えて、同温で20分攪拌した。反応溶液に酢酸エチル、及び水を加え希釈した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 25%酢酸エチル) にて精製することより表題化合物 (86.4 mg, 0.245 mmol, 57%)、および1-(4-メトキシベンジル)体 (67.8 mg, 0.192 mmol, 45%) をそれぞれ白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.81 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 352 (M+H)⁺.

【0521】

工程5: tert-ブチル 5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート

7-プロモ-5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (635 mg, 1.80 mmol)、及び(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン (2.07 g, 18.0 mmol) のNMP (12 mL) 溶液を120 で3時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル、及び水を加え希釈した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥し、有機相を減圧濃縮した。得られた残渣、及びBoc₂O (983 mg, 4.50 mmol)、およびDMAP (46.1 mg) を加えて50 で8時間攪拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃

10

20

30

40

50

縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル； 0-50% 酢酸エチル グラジエント）にて精製することにより表題化合物（675 mg, 1.39 mmol, 77%）を無色オイルとして得た。

MS (ESI) $m/z = 487$ (M+H)⁺.

LC/MS $t_R = 2.50$ min.

【 0 5 2 2 】

工程6: tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート

1-メチルシクロヘキサノール (747 mg, 6.54 mmol)、及び60%水素化ナトリウム (262 mg, 6.54 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を40 °Cで30分間撹拌した後に、tert-ブチル 5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート (70 mg, 0.144 mmol)、Pd₂(dba)₃ (13.2 mg, 0.014 mmol)、およびX-Phos (14.1 mg, 0.029 mmol)を加えて100 °Cで1時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル； 0-50% 酢酸エチル グラジエント）にて精製することにより表題化合物 (20.7 mg, 0.039 mmol, 27%)を無色オイルとして得た。

MS (ESI) $m/z = 537$ (M+H)⁺.

LC/MS $t_R = 2.84$ min.

【 0 5 2 3 】

工程7: tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-3-ヨード-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート

tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート (20 mg, 0.037 mmol) のDMF (1.0 mL) 溶液に、NIS (41.9 mg, 0.186 mmol)を室温にて加え、3時間110 °Cで撹拌した。反応溶液に5%Na₂S₂O₃水溶液を加えて20分間撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮することにより表題化合物 (22.9 mg, 0.035 mmol, 93%)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.20-1.33 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.51-1.87 (m, 4H), 1.99-2.10 (m, 3H), 3.21 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79-3.93 (m, 4H), 5.51-5.58 (m, 1H), 5.57 (br s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H).

MS (ESI) $m/z = 663$ (M+H)⁺.

LC/MS $t_R = 3.18$ min.

【 0 5 2 4 】

工程8: tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-3-(4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート

tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-3-ヨード-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート (20 mg, 0.030 mmol)、4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニルボロン酸 ピナコールエステル (13.0 mg, 0.045 mmol)、及び炭酸水素カリウム (12.5 mg, 0.091 mmol) のDMF/水 (1.0 mL/0.1 mL) 溶液にPdCl₂(dtbpf) (2.95 mg, 4.53 μmol)を加え、50 °Cで1時間撹拌した。反応溶液に水、及び酢酸エチルを加え分離した後、水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル； 0-25%酢酸エチル グラジエント）にて精製することにより

より表題化合物 (15.5 mg, 0.22 mmol, 74%) を白色アモルファスとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.62-0.67 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 2H), 1.23-1.34 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.70-2.00 (m, 6H), 3.25 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.35-5.42 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

MS (ESI) m/z = 696.4 (M+H)⁺.

LC/MS t_R = 2.87 min.

【0525】

10

工程9: 表題化合物

tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-3-(4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート (15 mg, 0.022 mmol) のTFA (1.0 mL) 溶液を65で1.5時間攪拌した。反応溶液に2 mol/L炭酸カリウム水溶液を加えて中和した後に、酢酸エチルを加え分離した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を10%炭酸カリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンを用いて固化させることにより表題化合物 (4.1 mg, 8.62 μmol, 40%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z = 476.3 (M+H)⁺.

20

LC/MS t_R = 1.72 min.

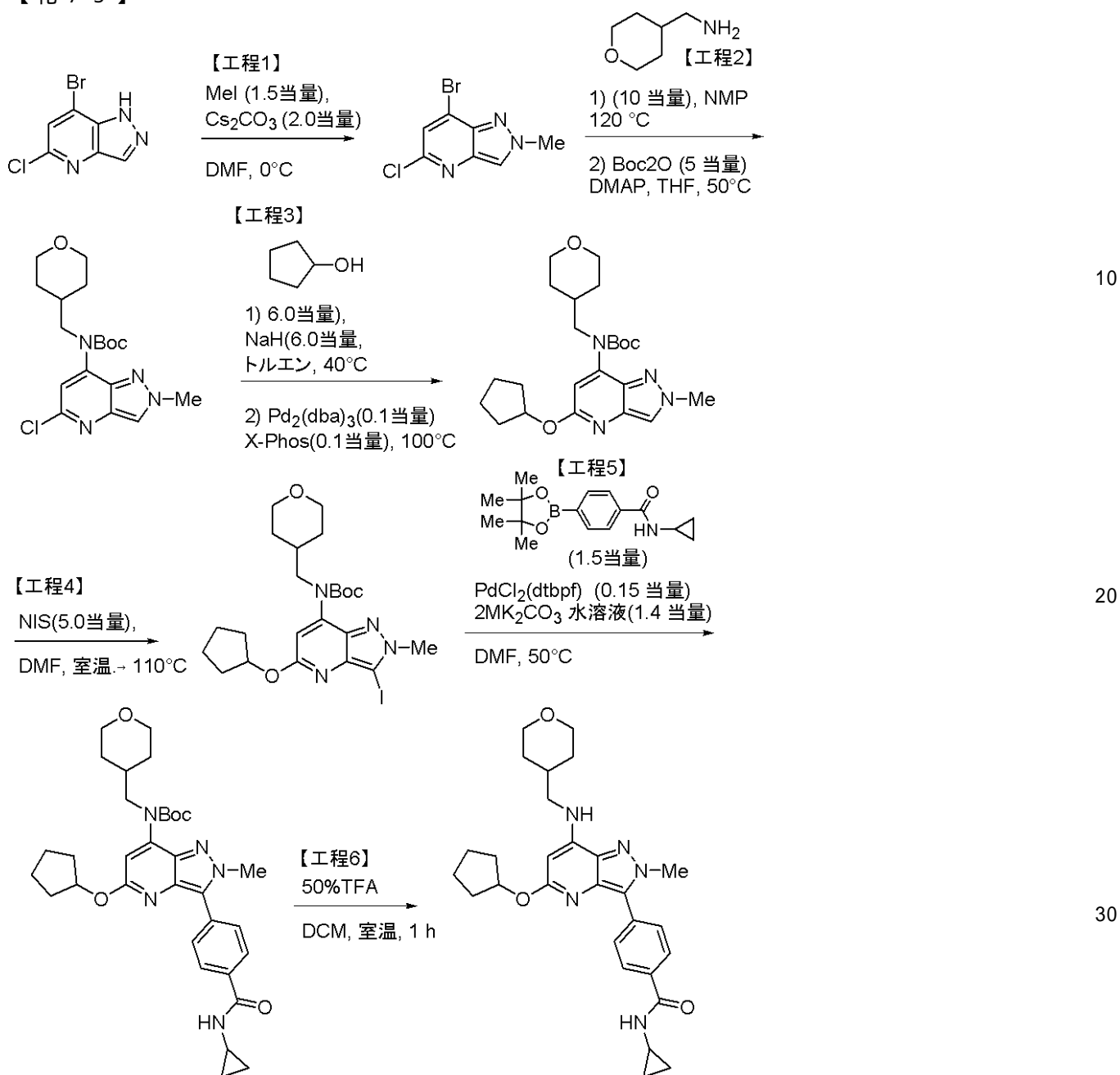
【0526】

実施例3-7

4-(5-(シクロペンチルオキシ)-2-メチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルベンズアミド

【0527】

【化75】



10

20

30

【0528】

工程1: 7-ブromo-5-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

7-ブromo-5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (200 mg, 0.86 mmol)、及び炭酸セシウム (561 mg, 1.72 mmol) のDMF (3.0 mL) 溶液にヨウ化メチル (183 mg, 1.29 mmol) を0 で加えて、同温で20分撹拌した。反応溶液に酢酸エチル、及び水を加え希釈した。水相を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機相を水、及び飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; 0-25%酢酸エチル) にて精製することより表題化合物 (66.6 mg, 0.270 mmol, 31%)、および1-メチル体 (109.8 mg, 0.445 mmol, 52%) をそれぞれ白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.29 (s, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

MS (ESI) m/z = 246 (M+H)⁺.

50

LC/MS $t_R = 1.53$ min.

(1-メチル体: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.39 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).; LC/MS $t_R = 1.79$ min.)

【0529】

工程2: tert-ブチル 5-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート

表題化合物は、実施例3-6(工程5)の方法に準じて合成した(73.5 mg, 0.193 mmol, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.22-1.35 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 1H), 3.27 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J = 11.2, 3.5$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

MS (ESI) $m/z = 381$ (M+H)⁺.

LC/MS $t_R = 2.02$ min.

【0530】

工程3: tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート

表題化合物は、実施例3-6(工程6)の方法に準じて合成した(13 mg, 0.030 mmol, 16%; 無色オイル)。

MS (ESI) $m/z = 431$ (M+H)⁺.

LC/MS $t_R = 2.47$ min.

【0531】

工程4: tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-3-ヨード-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート

表題化合物は、実施例3-6(工程7)の方法に準じて合成した(16.8 mg, 0.030 mmol, 100%; 淡黄色オイル)。

MS (ESI) $m/z = 557$ (M+H)⁺.

LC/MS $t_R = 2.97$ min.

【0532】

工程5: tert-ブチル 5-(シクロペンチルオキシ)-3-(4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カーバメート

表題化合物は、実施例3-6(工程8)の方法に準じて合成した(16.8 mg, 0.030 mmol, 100%; 淡黄色オイル)。

MS (ESI) $m/z = 590.3$ (M+H)⁺.

LC/MS $t_R = 2.83$ min.

【0533】

工程6: 表題化合物

表題化合物は、実施例3-6(工程9)の方法に準じて合成した(5.8 mg, 0.012 mmol, 53%; 白色固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 0.58-0.62 (m, 2H), 0.69-0.74 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.51-1.75 (m, 8H), 1.87-2.00 (m, 3H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.24-3.26 (m, 2H), 3.81-3.88 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.85 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H).

MS (ESI) $m/z = 490.3$ (M+H)⁺.

LC/MS $t_R = 1.41$ min.

【0534】

(実施例4)

10

20

30

40

50

TTKアッセイおよびA549アッセイの結果

以下にTTKアッセイおよびA549アッセイの結果の代表的なものを示す。

【0535】

【表3-1】

実施例	TTK IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	実施例	TTK IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)
1-2	0.067	IC ₅₀ ≤0.5	2-41	0.0125	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-1	0.018	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-42	0.0072	IC ₅₀ ≤0.5
2-2	0.0057	IC ₅₀ ≤0.5	2-43	0.0361	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-3	0.0098	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-44	0.0061	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-4	0.023	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-45	0.0118	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-6	0.0068	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-46	0.0056	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-7	0.0063	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	2-47	0.005	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-8	0.0039	IC ₅₀ ≤0.5	2-48	0.0057	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-9	0.0104	IC ₅₀ ≤0.5	2-49	0.0037	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-10	0.0074	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	2-50	0.0067	IC ₅₀ ≤0.5
2-11	0.0102	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-51	0.0112	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-12	0.0057	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	2-52	0.007	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-13	0.0037	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	2-53	0.0111	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-14	0.0098	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-54	0.0104	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-15	0.0119	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-55	0.0034	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-16	0.0059	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-56	0.0065	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-17	0.0089	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-57	0.0242	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-18	0.0169	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-58	0.016	IC ₅₀ ≤0.5
2-19	0.0231	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-59	0.01	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-20	0.0385	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-60	0.0094	IC ₅₀ ≤0.5
2-21	0.0259	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-61	0.0154	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-22	0.007	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	2-62	0.0112	IC ₅₀ ≤0.5
2-23	0.0373	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-63	0.0096	IC ₅₀ ≤0.5
2-24	0.0131	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-64	0.0125	IC ₅₀ ≤0.5
2-25	0.0168	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-65	0.0334	5.0<IC ₅₀ ≤10
2-26	0.0034	5.0<IC ₅₀ ≤10	2-66	0.0112	IC ₅₀ ≤0.5
2-27	0.0059	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-67	0.0307	IC ₅₀ ≤0.5
2-28	0.0096	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-68	0.0216	IC ₅₀ ≤0.5
2-29	0.0179	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-69	0.0096	IC ₅₀ ≤0.5
2-30	0.0286	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-70	0.012	IC ₅₀ ≤0.5
2-31	0.0325	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-71	0.0134	IC ₅₀ ≤0.5
2-32	0.0296	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-74	0.0335	0.5<IC ₅₀ ≤1.0
2-33	0.0283	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-76	0.0234	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-34	0.0139	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	2-77	0.0301	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-36	0.0221	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-78	0.0171	IC ₅₀ ≤0.5
2-37	0.0074	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	2-79	0.0098	IC ₅₀ ≤0.5
2-38	0.0134	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-80	0.0075	IC ₅₀ ≤0.5
2-39	0.0124	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-81	0.0409	1.0<IC ₅₀ ≤5.0
2-40	0.0216	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-82	0.0162	IC ₅₀ ≤0.5

10

20

30

40

【0536】

【表 3 - 2】

実施例	TTK IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	実施例	TTK IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	
2-83	0.0107	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	2-131	0.0095	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	
2-84	0.0084	IC ₅₀ ≤0.5	2-134	0.013	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	
2-85	0.0241	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	3-1	0.0072	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	
2-86	0.0134	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	3-2	0.0048	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	
2-87	0.0133	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	3-3	0.004	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	
2-88	0.0119	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	3-4	0.0037	IC ₅₀ ≤0.5	
2-89	0.0129	0.5<IC ₅₀ ≤1.0	3-5	0.0043	IC ₅₀ ≤0.5	
2-90	0.0081	IC ₅₀ ≤0.5	3-6	0.0353	1.0<IC ₅₀ ≤5.0	10
2-92	0.0138	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-93	0.0217	1.0<IC ₅₀ ≤5.0				
2-94	0.0102	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-95	0.0157	IC ₅₀ ≤0.5				
2-96	0.0142	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-97	0.0172	IC ₅₀ ≤0.5				
2-98	0.0313	IC ₅₀ ≤0.5				
2-99	0.0221	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-100	0.0281	1.0<IC ₅₀ ≤5.0				20
2-101	0.0463	1.0<IC ₅₀ ≤5.0				
2-102	0.012	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-103	0.0132	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-104	0.0127	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-105	0.0249	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-106	0.0247	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-107	0.0139	1.0<IC ₅₀ ≤5.0				
2-108	0.0098	IC ₅₀ ≤0.5				
2-109	0.0124	IC ₅₀ ≤0.5				
2-110	0.0149	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				30
2-111	0.0181	IC ₅₀ ≤0.5				
2-112	0.0082	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-113	0.0128	IC ₅₀ ≤0.5				
2-115	0.0414	IC ₅₀ ≤0.5				
2-118	0.0068	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				
2-119	0.0074	1.0<IC ₅₀ ≤5.0				
2-120	0.0075	1.0<IC ₅₀ ≤5.0				
2-121	0.0303	5.0<IC ₅₀ ≤10				
2-123	0.0067	IC ₅₀ ≤0.5				
2-127	0.0056	0.5<IC ₅₀ ≤1.0				40
2-128	0.0192	1.0<IC ₅₀ ≤5.0				
2-129	0.0085	IC ₅₀ ≤0.5				
2-130	0.0139	1.0<IC ₅₀ ≤5.0				

【 0 5 3 7 】

(実施例 5) CYP3A4 蛍光 MBI 試験

CYP3A4 蛍光 MBI 試験は、代謝反応による化合物の CYP3A4 阻害の増強を調べる試験であり、酵素に大腸菌発現 CYP3A4 を用いて、7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン (BFC) が CYP3A4 酵素により脱ベンジル化し、蛍光を発する代謝物 7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン (HFC) を生成する反応を指標として行った。

【 0 5 3 8 】

反応条件は以下のとおり：基質、5.6 $\mu\text{mol/L}$ 7-BFC；プレ反応時間、0または30分；反応時間、15分；反応温度、25（室温）；CYP3A4含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時62.5 pmol/mL ，反応時6.25 pmol/mL （10倍希釈時）；被検薬物濃度、0.625、1.25、2.50、5.00、10.0、20.0 $\mu\text{mol/L}$ （6点）。

【0539】

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（pH 7.4）中に酵素、被検薬物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル:0.5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4:1を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル:0.5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4:1を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定した（Ex = 420 nm、Em = 535 nm）。

10

【0540】

薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100%）とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性（%）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。IC₅₀値の差が5 μM 以上の場合を(+)とし、3 μM 以下の場合を(-)とした。

20

【0541】

（実施例6） CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト腫瘍CYP5分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化(CYP1A2)、トルブタミドのメチル-水酸化(CYP2C9)、メフェニトインの4'-水酸化(CYP2C19)、デキストロメトルファン(O脱メチル化(CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化(CYP3A4)を指標とし、それぞれの代謝物生成量が被検化合物によって阻害される程度を評価した。

【0542】

反応条件は以下のとおり：基質、0.5 $\mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、100 $\mu\text{mol/L}$ トルブタミド(CYP2C9)、50 $\mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン(CYP2C19)、5 $\mu\text{mol/L}$ デキストロメトルファン(CYP2D6)、1 $\mu\text{mol/L}$ テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、37；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2 mg タンパク質/mL；被検薬物濃度、1.0、5.0、10、20 $\mu\text{mol/L}$ （4点）。

30

【0543】

96穴プレートに反応溶液として、50 mM HEPES 緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始し、37、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1(v/v)溶液を添加することで反応を停止した。3000 rpm、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン(CYP1A2代謝物)を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体(CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4'-水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロメトルファン(CYP2D6代謝物)、テルフェナジナルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

40

【0544】

薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。

【0545】

（実施例7） FAT試験

凍結保存しているネズミチフス菌（Salmonella typhimurium TA98株、TA100株）20 μL を10 mL液体栄養培地（2.5% Oxoid nutrient broth No.2）に接種し37にて10時間、振盪前培養した。TA98株は9mLの菌液を遠心（2000 × g、10 分間）して培養液を除

50

去し、9mLのMicro F緩衝液(K_2HPO_4 : 3.5 g/L、 KH_2PO_4 : 1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$: 1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L)に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地(ビオチン: 8 μ g/mL、ヒスチジン: 0.2 μ g/mL、グルコース: 8 mg/mLを含むMicroF緩衝液)に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製した。被験物質DMSO溶液(最高用量50mg/mLから2倍公比で8段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 μ g/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25 μ g/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドDMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40 μ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20 μ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μ Lと試験菌液588 μ L(代謝活性化条件では試験菌液498 μ LとS9 mix 90 μ Lの混合液)を混和し、37 $^{\circ}$ Cにて90分間、振盪培養した。被験物質を暴露した菌液460 μ Lを、Indicator培地(ビオチン: 8 μ g/mL、ヒスチジン: 0.2 μ g/mL、グルコース: 8 mg/mL、プロモクレゾールパープル: 37.5 μ g/mLを含むMicroF緩衝液)2300 μ Lに混和し50 μ Lずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37 $^{\circ}$ Cにて3日間、静置培養した。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。

10

【0546】

(実施例8) 溶解性試験

化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10 mM化合物溶液を調製し、化合物溶液6 μ LをpH 6.8人工腸液(0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mLに0.2 mol/L NaOH 試液118 mL、水を加えて1000 mLとした)594 μ Lに添加した。25 $^{\circ}$ Cで16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水=1/1にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いて液中濃度を測定した。

20

【0547】

(実施例9) 代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、対象化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、肝で代謝される程度を評価した。

30

【0548】

ヒト肝ミクロソーム0.5 mgタンパク質/mLを含む0.2 mLの緩衝液(50 mmol/L tris-HCl pH7.4、150 mmol/L塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム)中で、1 mmol/L NADPH存在下で37 $^{\circ}$ C、0分あるいは30分間反応させた(酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(v/v)溶液の100 μ Lに反応液50 μ Lを添加、混合し、3000 rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の試験化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の試験化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。

【0549】

(実施例10) hERG試験

心電図QT間隔延長のリスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K⁺電流 (IKr)への作用を検討した。

40

【0550】

全自動パッチクランプシステム(PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.)を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持した後、+50 mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50 mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるIKrを記録した。発生する電流が安定した後、被験物質を目的の濃度(1.0 μ M)で溶解させた細胞外液(NaCl: 137 mmol/L、KCl: 4 mmol/L、 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1.8 mmol/L、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 mmol/L、グルコース: 10 mmol/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸): 10 mmol/L、pH=7.4)を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。得られたIKrから、解析ソフト

50

(DataXpress ver. 1、Molecular Devices Corporation)を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、被検物質適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群(0.1% ジメチルスルホキシド溶液)と比較して、被検物質のIKrへの影響を評価した。

【0551】

(実施例11：製剤例1 錠剤)

常法により次の組成からなる錠剤を製造する。

本発明の化合物	100mg	
乳糖	60mg	
馬鈴薯でんぷん	30mg	10
ポリビニルアルコール	2mg	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	
タール色素	微量。	

【0552】

(実施例12：製剤例2 散剤)

常法により次の組成からなる散剤を製造する。

本発明の化合物	150mg
乳糖	280mg。

【0553】

(実施例13：製剤例3 シロップ剤)

常法により次の組成からなるシロップ剤を製造する。

本発明の化合物	100mg	
精製白糖	40g	
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	40mg	
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	10mg	
チョコフレーバー	0.1cc	

これに水を加えて全量100ccとする。

【0554】

以上のように、本発明の好ましい実施形態を用いて本発明を例示してきたが、本発明は、この実施形態に限定して解釈されるべきものではない。本発明は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。当業者は、本発明の具体的な好ましい実施形態の記載から、本発明の記載および技術常識に基づいて等価な範囲を実施することができることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

【産業上の利用可能性】

【0555】

本発明は、TTKキナーゼ依存性疾患を処置するための医薬、それに使用される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を提供する。本発明化合物は上記記載した実施例の記載の通り、優れたTTKキナーゼ阻害作用を示す。

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 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 日下部 兼一

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 橋詰 浩

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC22 CC26 CC51 CC52 CC76 CC78
 DD07 DD10 DD22 EE01
 4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 HH02 JJ01 JJ03 JJ07
 KK05 KK07 KK08 KK09 LL01 PP03 PP07 PP09
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC39 BC50 BC67 BC69 BC73 CB05
 GA02 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA89 ZA96
 ZB05 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20