

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5808820号
(P5808820)

(45) 発行日 平成27年11月10日 (2015. 11. 10)

(24) 登録日 平成27年9月18日 (2015. 9. 18)

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| (51) Int. Cl. | F I |
| C O 7 D 235/30 (2006. 01) | C O 7 D 235/30 C S P B |
| C O 7 D 401/04 (2006. 01) | C O 7 D 401/04 |
| C O 7 D 401/14 (2006. 01) | C O 7 D 401/14 |
| C O 7 D 403/04 (2006. 01) | C O 7 D 403/04 |
| C O 7 D 403/12 (2006. 01) | C O 7 D 403/12 |

請求項の数 15 (全 245 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2013-542551 (P2013-542551) | (73) 特許権者 | 515096136 |
| (86) (22) 出願日 | 平成23年12月9日 (2011. 12. 9) | | オレクソ アクチボラグ |
| (65) 公表番号 | 特表2014-502281 (P2014-502281A) | | スウェーデン エスイー75105 ウブ |
| (43) 公表日 | 平成26年1月30日 (2014. 1. 30) | | サラ ボックス 303 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2011/072257 | (74) 代理人 | 100086771 |
| (87) 国際公開番号 | W02012/076673 | | 弁理士 西島 孝喜 |
| (87) 国際公開日 | 平成24年6月14日 (2012. 6. 14) | (74) 代理人 | 100088694 |
| 審査請求日 | 平成25年7月30日 (2013. 7. 30) | | 弁理士 弟子丸 健 |
| (31) 優先権主張番号 | 10194458.5 | (74) 代理人 | 100094569 |
| (32) 優先日 | 平成22年12月10日 (2010. 12. 10) | | 弁理士 田中 伸一郎 |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | (74) 代理人 | 100084663 |
| | | | 弁理士 箱田 篤 |
| | | (74) 代理人 | 100093300 |
| | | | 弁理士 浅井 賢治 |

最終頁に続く

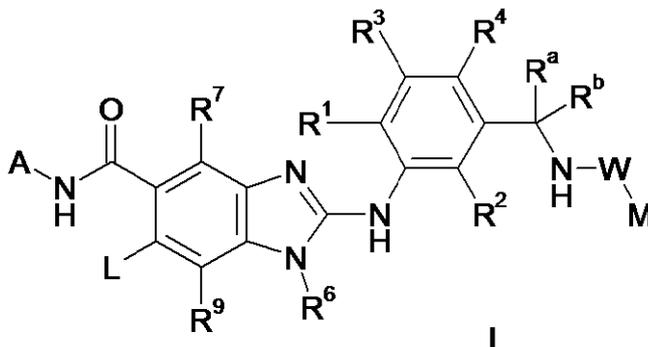
(54) 【発明の名称】 6-アミノ-2-フェニルアミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド誘導体およびそれらのマイクロソームプロスタグランジンE2シンターゼ-1阻害薬としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、またはその塩。

【化1】



(式中、

R¹は、ハロ、OH、-CN、C₁₋₃アルキル、C₂₋₆アルキニル、OC₁₋₃アルキル(後の3種の基は、フルオロ、-CN、=O、OH、-OCH₃、-OCF₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し;

R²は、ハロ、-CN、C₁₋₃アルキル、OC₁₋₃アルキル(後の2種の基は、フルオロ、-CN、=O、OH、-OCH₃、-OCF₃から選択される1つまたは複数の置換基で

置換されていてもよい)を表し;

R^3 および R^4 は、独立に、水素、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル(後の2種の基は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し;

R^a 、 R^b は、独立に、水素、1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを表すか、または、双方が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキレン環もしくは4~6員ヘテロシクロアルキレン環(これら2種の環は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を形成し;

W は、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N$
 R^d -(これらの基は、炭素または硫黄原子を経由して $-NH-$ 部分の窒素に結合されている)を表し;

10

R^d は、水素、 C_{1-3} アルキルを表し;

M は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{0-4} アルキル-{これら4種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、 $-OC_{1-3}$ アルキル[後の7種のアルキル基は、フルオロ、 OH 、 $-CN$ 、 OC_{1-2} アルキル(このアルキル基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]、アリール、ヘテロアリール[この2種の基は、ハロ、 OH 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル(この2種のアルキル基は1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい}、またはアリール、ヘテロアリール{この2種の基は、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、アリール、ヘテロアリール[後の2種の基は、ハロ、 OH 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル(後の2種のアルキル基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{0-2}$ アルキル-アリール、 $-SC_{1-3}$ アルキル(これらのアルキル、アルキニル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはシクロアルキル基は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい}を表し;

20

30

R^6 は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} アルキニル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{0-2} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル- C_{0-2} アルキル[後の4種の基は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 OH またはフルオロで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し;

R^7 および R^9 は、独立に、水素、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル- C_{0-2} アルキル-、 C_{1-5} アルキル- $O-$ 、 C_{3-5} シクロアルキル- C_{0-2} アルキル- $O-$ (後の4種の基で、アルキルおよびシクロアルキル部分は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 OH 、 $-OC_{1-3}$ アルキルから選択される1つもしくは複数の置換基によって、または1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい1つもしくは複数の C_{1-3} アルキル基によって置換されていてもよい)を表し;

40

L は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または4~10員のヘテロシクロアルキル基(この基は、窒素原子を通してベンゾイミダゾールに結合されており、フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリール環に縮合環化されていてもよく、かつ1つまたは複数の置換基 R^{12} で置換されていてもよい)を表し;

R^{10} および R^{11} は、独立に、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル

50

- C₀₋₄アルキル - または C₄₋₇ヘテロシクロアルキル - C₀₋₄アルキル - [これら4種の基は、フルオロ、-OH、NH₂、-C(O)NH₂、-CN、=O、C₁₋₃アルキル、-NH(C₁₋₃アルキル)、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-OC₁₋₅アルキル、-OC₃₋₆シクロアルキル、-OC₄₋₆ヘテロシクロアルキル、-SC₁₋₃アルキル、-S(O)C₁₋₃アルキル、-S(O)₂C₁₋₃アルキル(後の9種の基は、フルオロ、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、または
 アリール - C₀₋₄アルキル - 、ヘテロアリール - C₀₋₄アルキル - [これら2種の基は、ハロ、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃アルキル、C₃₋₅シクロアルキル、C₁₋₃アルキル - O - 、C₃₋₅シクロアルキル - O - (後の4種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

10

各 R¹²は、独立に、ハロ、-OH、-NH₂、=O、-CN、-C(=O)-NH₂、C₁₋₄アルキル、C₃₋₅シクロアルキル - C₀₋₂アルキル - 、C₄₋₅ヘテロシクロアルキル - C₀₋₂アルキル - 、C₁₋₄アルキル - O - 、C₁₋₃アルキル - C(=O) - 、-C(=O) - NH(C₁₋₃アルキル)、-C(=O) - N(C₁₋₃アルキル)₂[後の7種の基は、フルオロ、-OH、オキソ、-NH₂、-CN、C₁₋₃アルキル、-NH(C₁₋₃アルキル)、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-OC₁₋₃アルキル、-OC₃₋₅シクロアルキル(後の5種の基は、フルオロ、-CF₃、-CHF₂、-CH₂Fから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、または

20

アリール - C₀₋₄アルキル - 、ヘテロアリール - C₀₋₄アルキル - [これら2種の基は、ハロ、-OH、-CN、C₁₋₃アルキル、C₃₋₅シクロアルキル、C₁₋₃アルキル - O - 、C₃₋₅シクロアルキル - O - (後の4種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

Aは、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈アルキニル、アリール - C₀₋₃アルキル - 、C₃₋₈シクロアルキル - C₀₋₃アルキル - 、4~7員ヘテロシクロアルキル - C₀₋₃アルキル - 、ヘテロアリール - C₀₋₃アルキル - (これら6種の基で、アルキル - 、アルキニル - 、シクロアルキル - およびヘテロシクロアルキル部分は、R¹⁴から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリール部分は、R¹⁵から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し；

30

各 R¹⁴は、独立に、フルオロ、-OH、-CN、=O、-NH₂、-NH(C₁₋₃アルキル)、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-OC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル(後の4種の基で、アルキル部分は、フルオロ、-CN、=O、-NH₂、-NH(C₁₋₃アルキル)、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-OH、-OC₁₋₃アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)、またはアリール、ヘテロアリール[これら2種の基は、ハロ、OH、-CN、C₁₋₃アルキル、OC₁₋₃アルキル(後の2種のアルキル基は1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

各 R¹⁵は、独立に、ハロ、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₃アルキル)、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-OC₁₋₃アルキル(後の3種の基で、アルキル部分は、フルオロ、-CN、=O、-NH₂、-NH(C₁₋₃アルキル)、N(C₁₋₃アルキル)₂、-OH、-OC₁₋₃アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)、またはアリール、ヘテロアリール[これら2種の基は、ハロ、OH、-CN、C₁₋₃アルキル、OC₁₋₃アルキル(後の2種のアルキル基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]、またはC₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル(これらのアルキル、アルキニル、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル基は、フルオロ、-CN、=O、-NH₂、-NH(C₁₋₃アルキル)、N(C₁₋₃アルキル)₂、-OH、OC₁₋₃アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されてい

40

50

てもよい)を表す)

【請求項2】

R^1 が、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル(後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 が、ハロ、 C_{1-3} アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

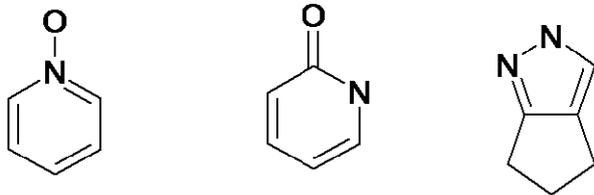
R^3 、 R^4 、 R^7 および R^9 が、独立に、水素、フルオロ、クロロ、メチルを表す、請求項1から3までのいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項5】

Mが、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-1} アルキル-(これら2種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル($-OH$ または1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)、またはフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、または

【化2】



20

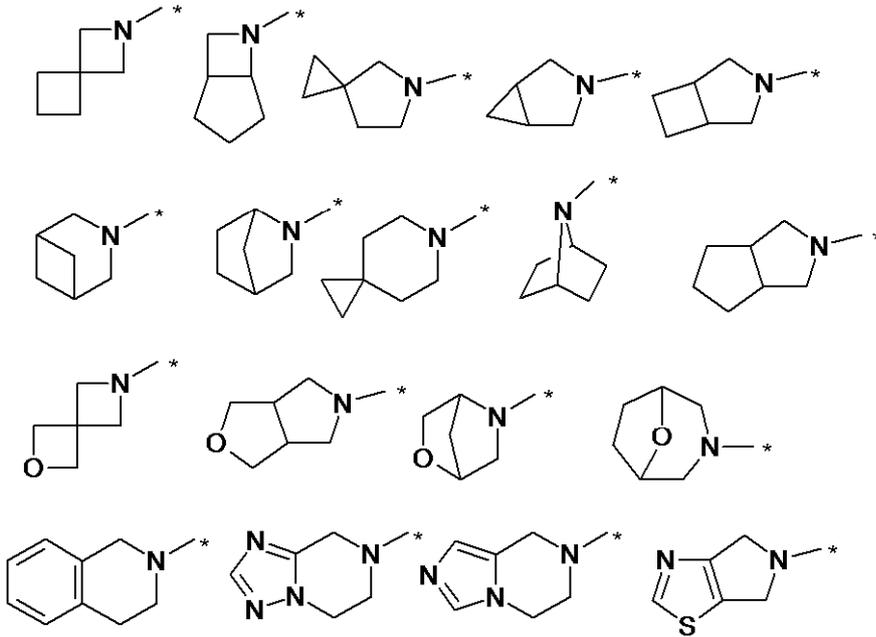
[これらの基のすべては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル(これらのアルキル基は、フルオロまたは $-OH$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表す、請求項1から4までのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

Lが、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、またはアゼチジニル-、ピロリジニル-、チアゾリジニル-、ピペリジニル-、モルホリニル-、チオモルホリニル-、ピペラジニル-、または

30

【化3】



10

(これら複素環基のすべては、1つまたは複数の置換基 R^{12} で置換されているとしてもよく、上記の基は、窒素原子を經由してベンゾイミダゾール核に結合されている) を表し;

20

R^{10} および R^{11} が、独立に、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-5} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル -、または C_{4-6} ヘテロシクロアルキル - C_{0-1} アルキル - [これら4種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-SC_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-3}$ アルキル (後の5種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されているともよい) から選択される1つまたは複数の基で置換されているともよい]、またはフェニル - C_{0-1} アルキル -、イミダゾリル - C_{0-1} アルキル -、トリアゾリル - C_{0-1} アルキル - (これら3種の基は、フルオロ、クロロ、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されているともよい) を表し;

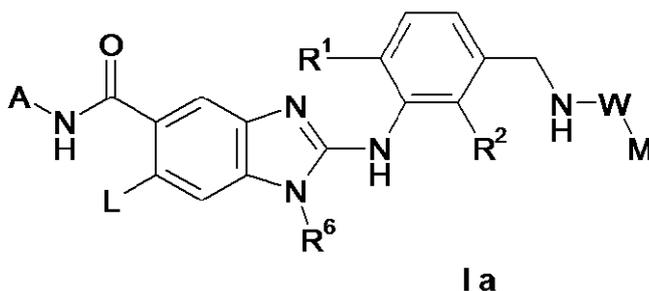
30

各 R^{12} が、独立に、フルオロ、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル - O - (後の3種の基は、フルオロまたは $-OH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されているともよい)、またはフェニル [八口、 C_{1-3} アルキル (1つまたは複数のフッ素原子で置換されているともよい) から選択される1つまたは複数の置換基で置換されているともよい] を表す、請求項1から5までのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

式I aの化合物である請求項1から6までのいずれか1項に記載の化合物。

【化4】



40

(式中、

R^1 は、八口、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル (後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されているともよい) を表し;

50

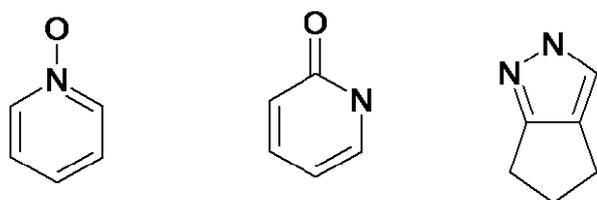
R^2 は、ハロ、 C_{1-3} アルキル（1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）を表し；

R^6 は、水素、 C_{1-5} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル - C_{0-2} アルキル [後の2種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル（ OH 、 $-OC_{1-3}$ アルキルまたは $-C(O)-NH_2$ で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

Wは、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ （これらの基は、炭素または硫黄原子を經由して $-NH-$ 部分の窒素に結合されている）を表し；

Mは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル - [これら2種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル（ $-OH$ または1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、またはフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、または

【化5】



[これらの基のすべては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル（これらのアルキル基は、フルオロまたは $-OH$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

Aは、 C_{1-6} アルキル、アリール - C_{0-3} アルキル -、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{0-3} アルキル -、4~7員ヘテロシクロアルキル - C_{0-3} アルキル -、ヘテロアリール - C_{0-3} アルキル -（これらの基で、アルキル -、シクロアルキル - およびヘテロシクロアルキル部分は、 R^{14} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリール部分は、 R^{15} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい）を表し；

各 R^{14} は、独立に、フルオロ、 C_{1-3} アルキル（1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）、フェニル（1つまたは複数のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

各 R^{15} は、独立に、ハロ、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 C_{1-5} アルキル（後の2種の基は、1つもしくは複数の $-OH$ 、または1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）を表し；

Lは、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、またはアゼチジニル -、ピロリジニル -、チアゾリジニル -、ピペリジニル -、モルホリニル -、チオモルホリニル -、ピペラジニル -、または

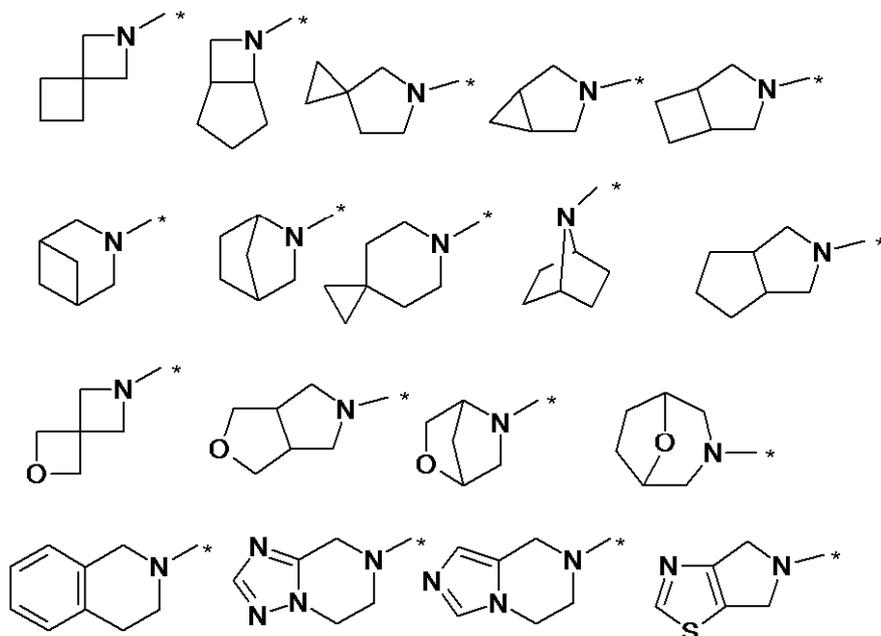
10

20

30

40

【化6】



10

(これらの複素環基のすべては、1つまたは複数の置換基 R^{12} で置換されていてよく、上記の基は、窒素原子を通してベンゾイミダゾール核に結合されている) を表し;

20

R^{10} および R^{11} は、独立に、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-5} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル -、または C_{4-6} ヘテロシクロアルキル - C_{0-1} アルキル - [これら4種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-SC_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-3}$ アルキル (後の5種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてよい) から選択される1つまたは複数の基で置換されていてよい]、または

フェニル - C_{0-1} アルキル -、イミダゾリル - C_{0-1} アルキル -、トリアゾリル - C_{0-1} アルキル - (これら3種の基は、フルオロ、クロロ、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよい) を表し;

30

各 R^{12} は、独立に、フルオロ、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル - O - (後の3種の基は、フルオロまたは $-OH$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてよい)、またはフェニル [八口、 C_{1-3} アルキル (1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてよい) から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよい] を表す)

【請求項8】

A が、フェニル - C_{0-2} アルキル -、ピリジル - C_{0-1} アルキル -、ピリミジニル - C_{0-1} アルキル -、チエニル - C_{0-1} アルキル -、チアゾリル - C_{0-1} アルキル -、チアジアゾリル - C_{0-1} アルキル -、イソキサゾリル - C_{0-1} アルキル -、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル -、ピペリジン - 4 - イル (これらの基で、アルキル - またはシクロアルキル - およびピペリジン - 4 - イル部分は、 R^{14} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよく、フェニルまたはヘテロアリール部分は R^{15} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよい) を表し;

40

各 R^{14} が、独立に、フルオロ、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、エチル (1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてよい)、フェニル (1つまたは複数のフッ素または塩素原子で置換されていてよい) を表し;

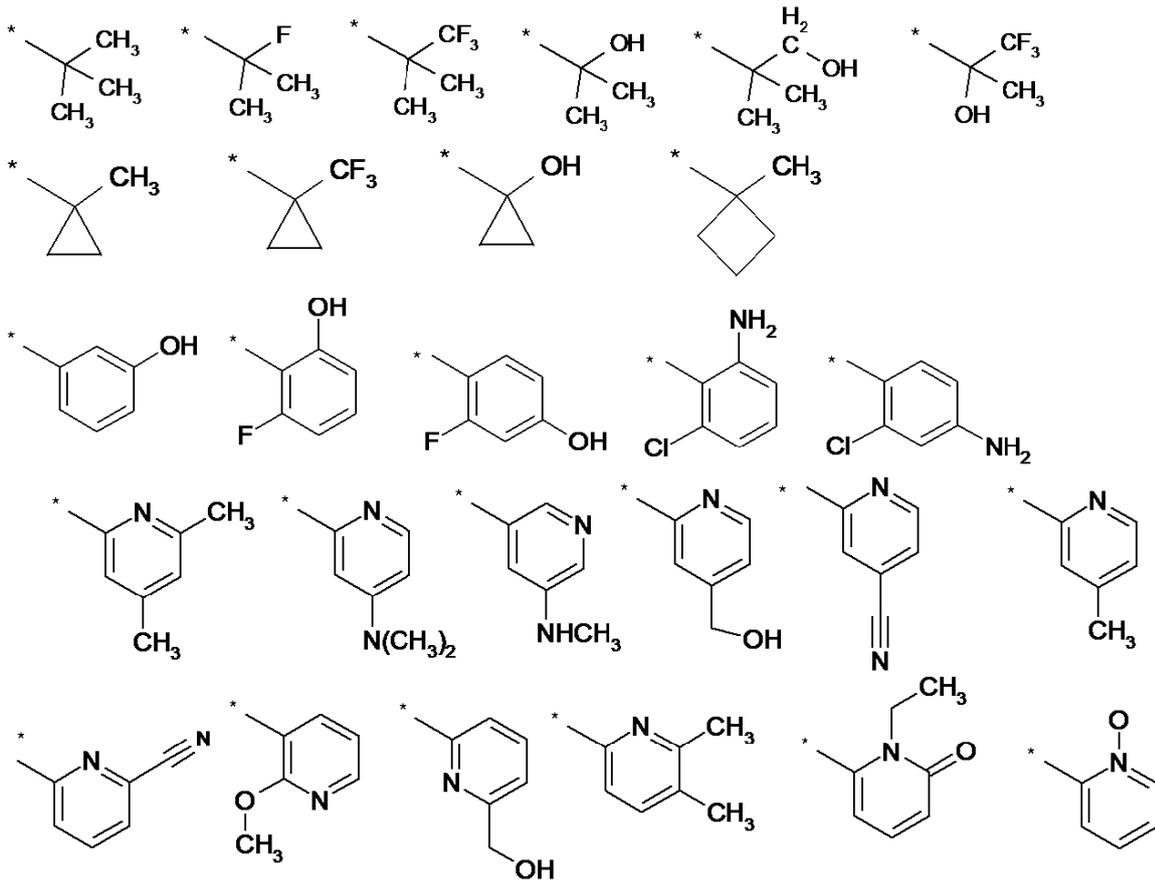
各 R^{15} が、独立に、フルオロ、クロロ、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{2-4} アルキル ($-OH$ または1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてよい)、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ を表す、請求項1から7までのいずれか1項に記載の化合物。

50

【請求項 9】

M が、

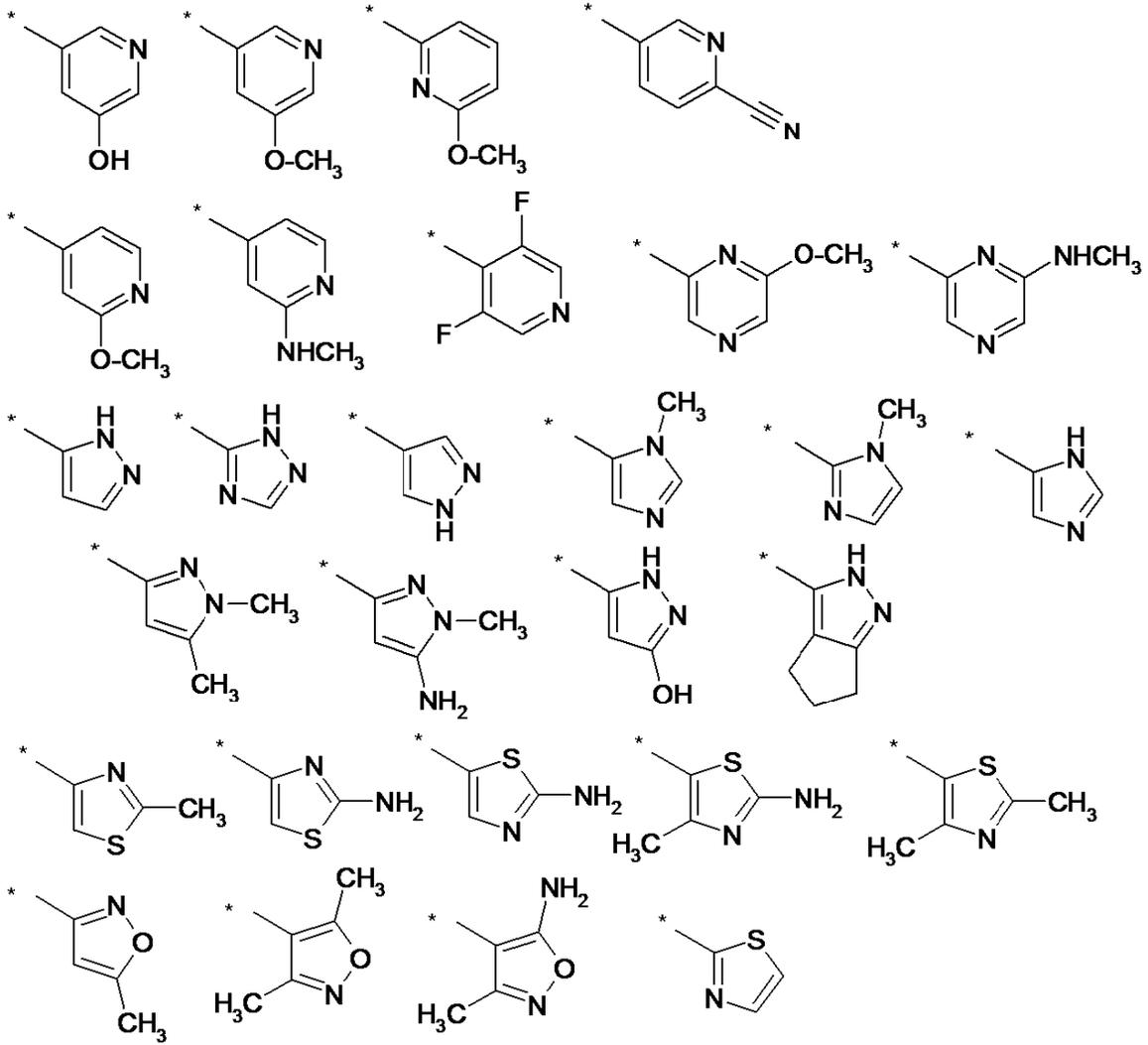
【化 7】



10

20

【化 8】



10

20

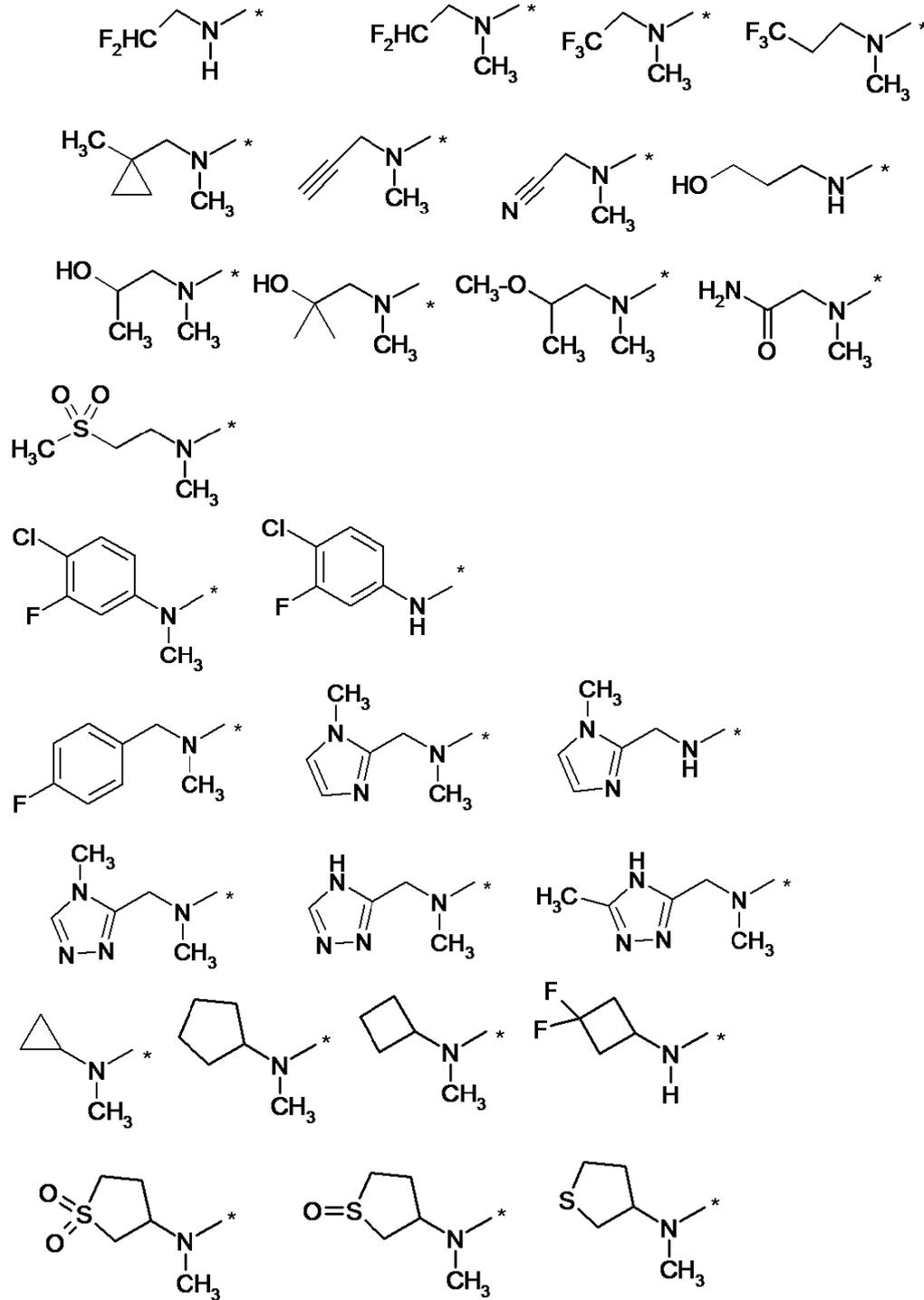
から選択される基を表す、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 10】

L が、

【化9】

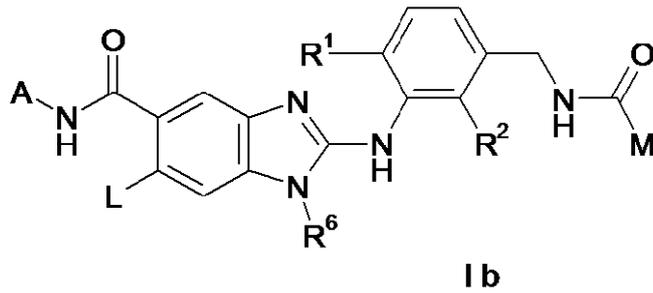


から選択される基を表す、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

式 I b の化合物である請求項 1 から 1 0 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 1 2】



10

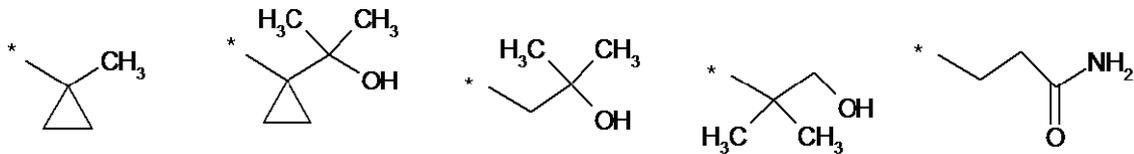
(式中、

R¹は、フルオロ、クロロを表し；

R²は、フルオロ、クロロを表し；

R⁶は、水素、CH₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、tert-ブチル、

【化 1 3】

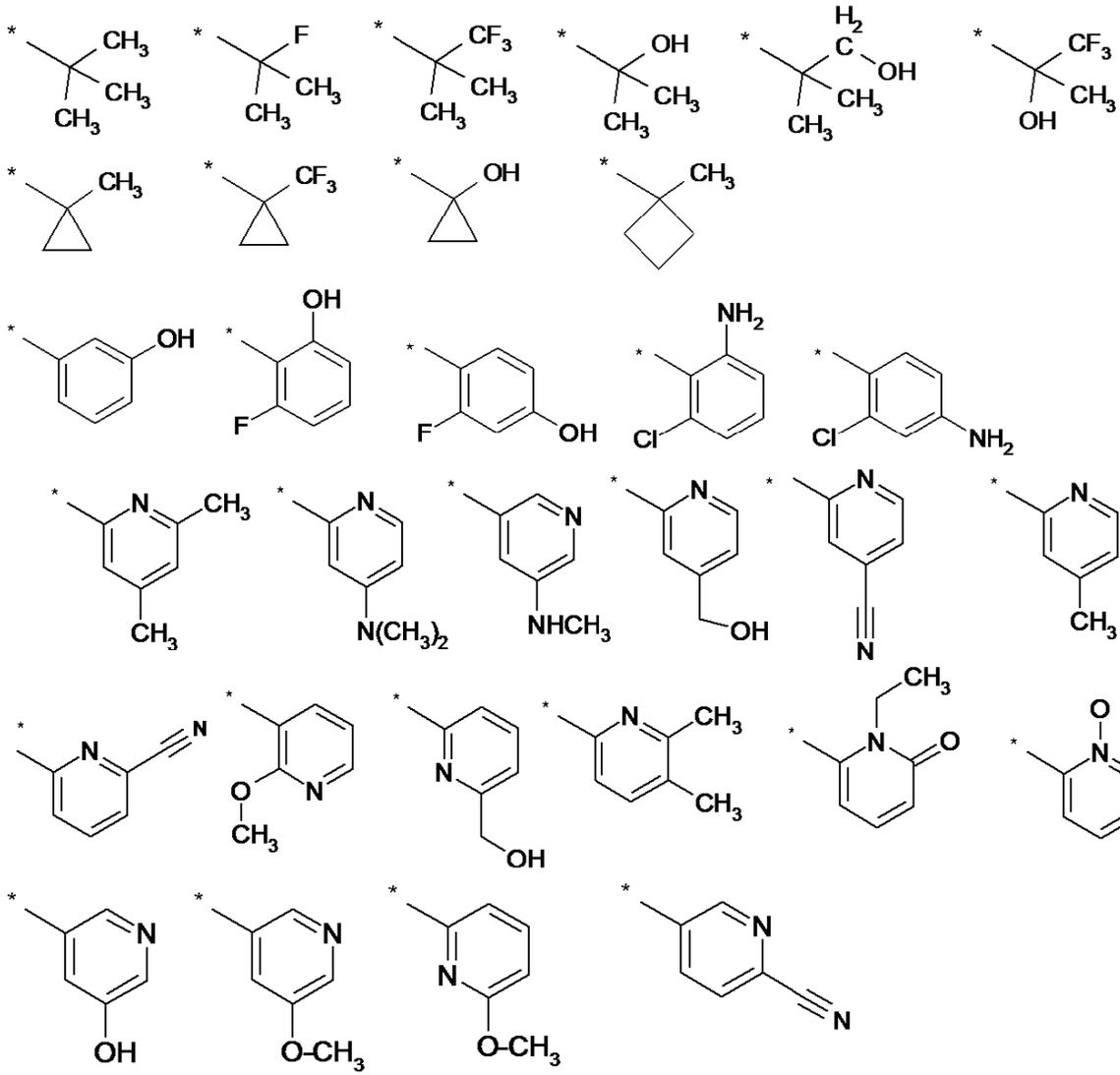


20

を表し；

Mは、

【化 1 4】

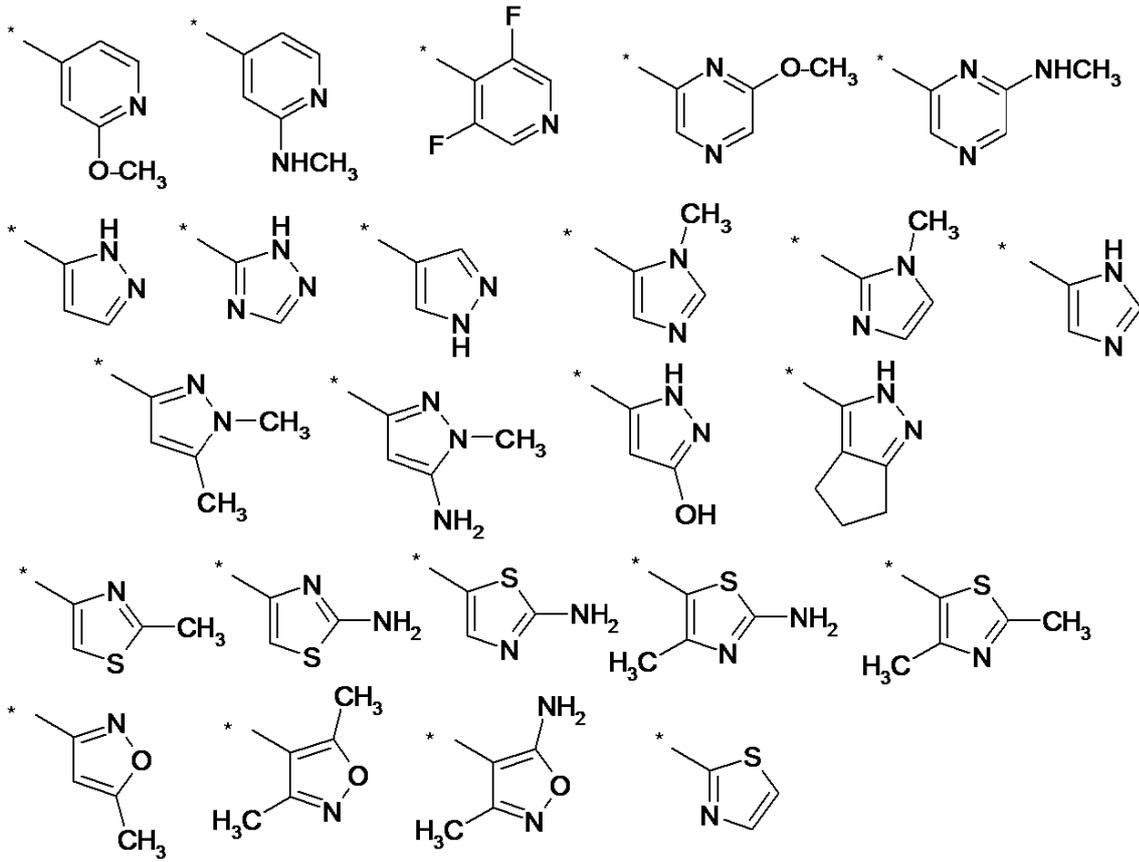


10

20

30

【化15】



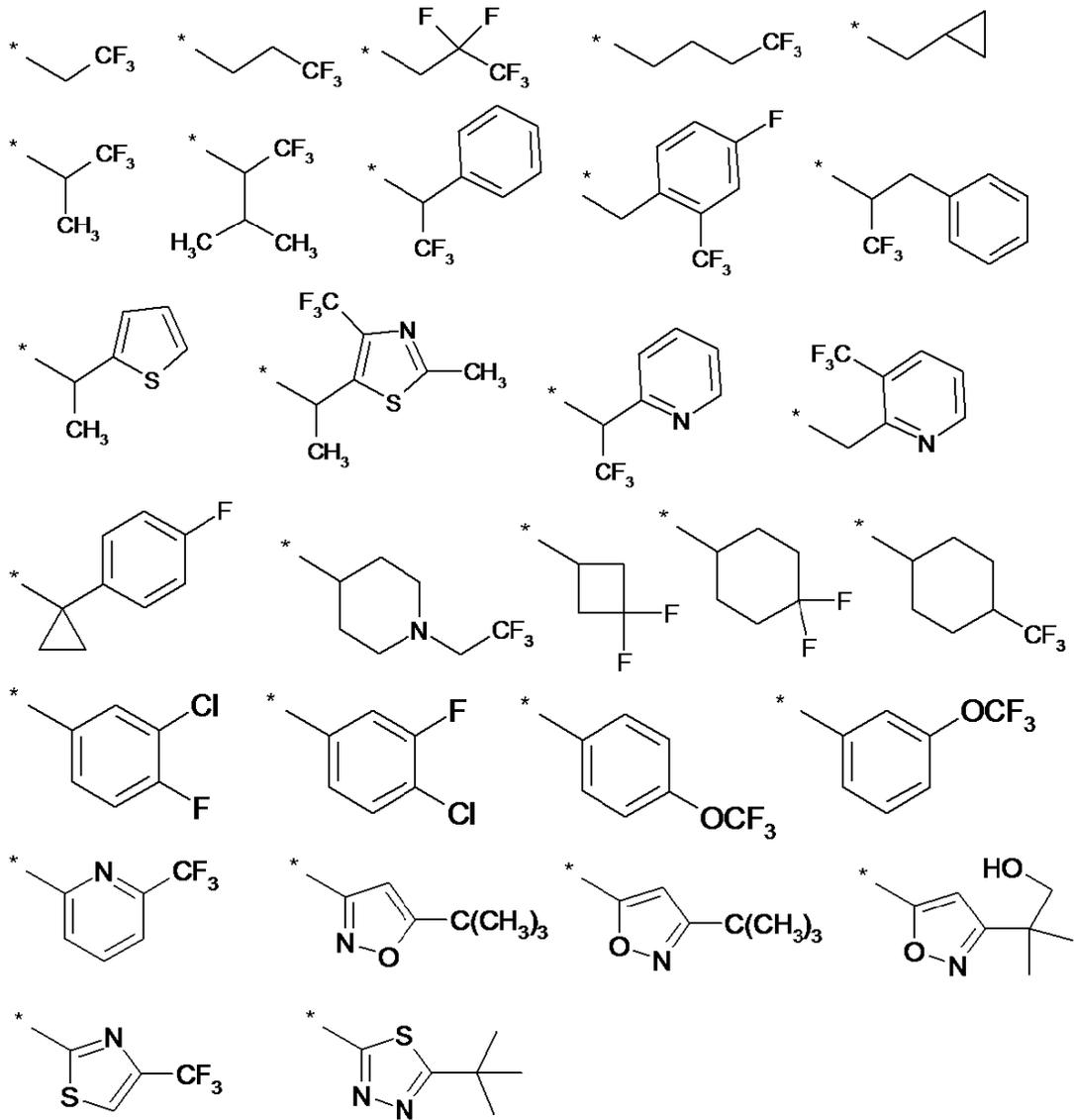
10

20

から選択される基を表し；

Aは、

【化16】



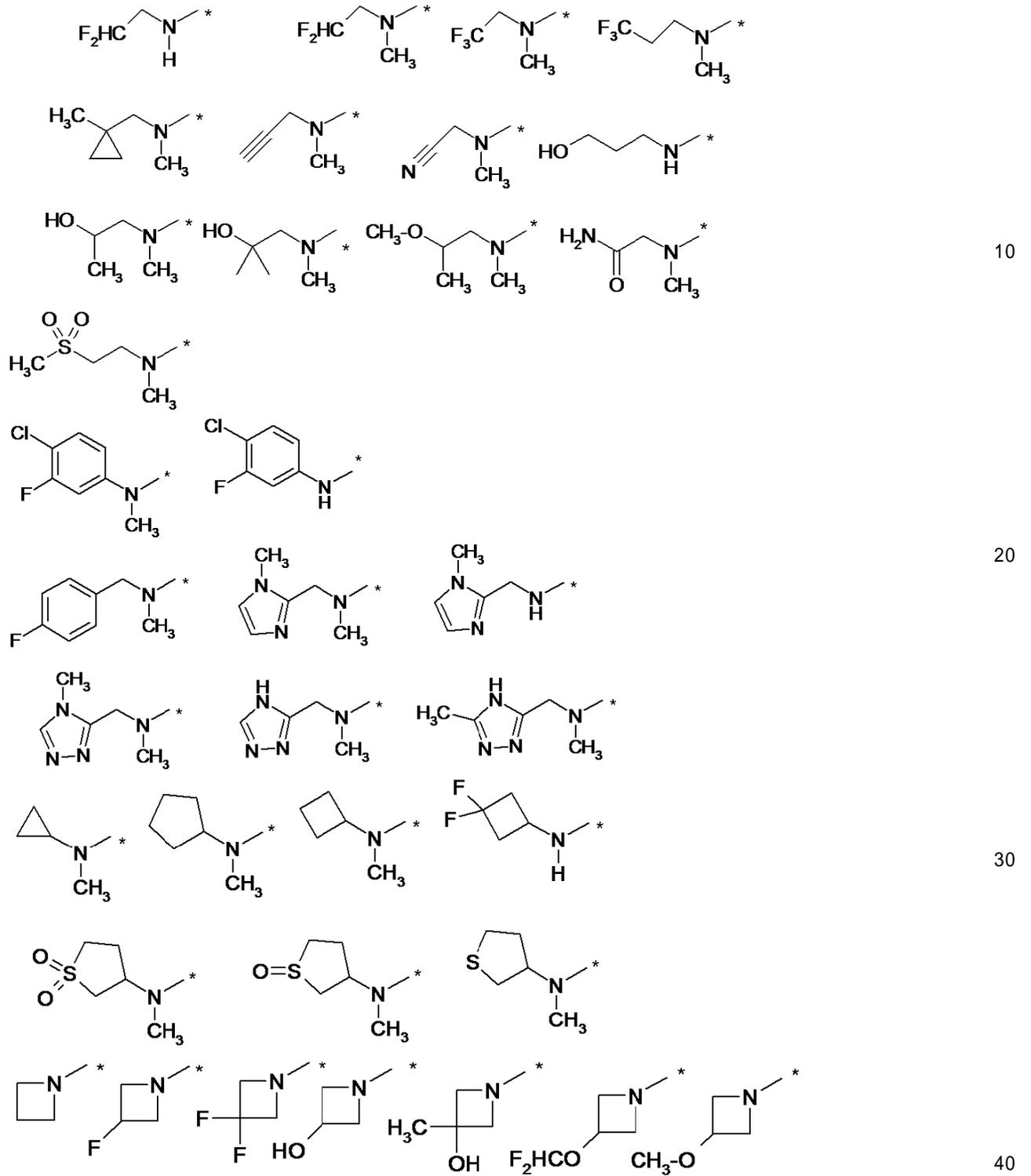
10

20

30

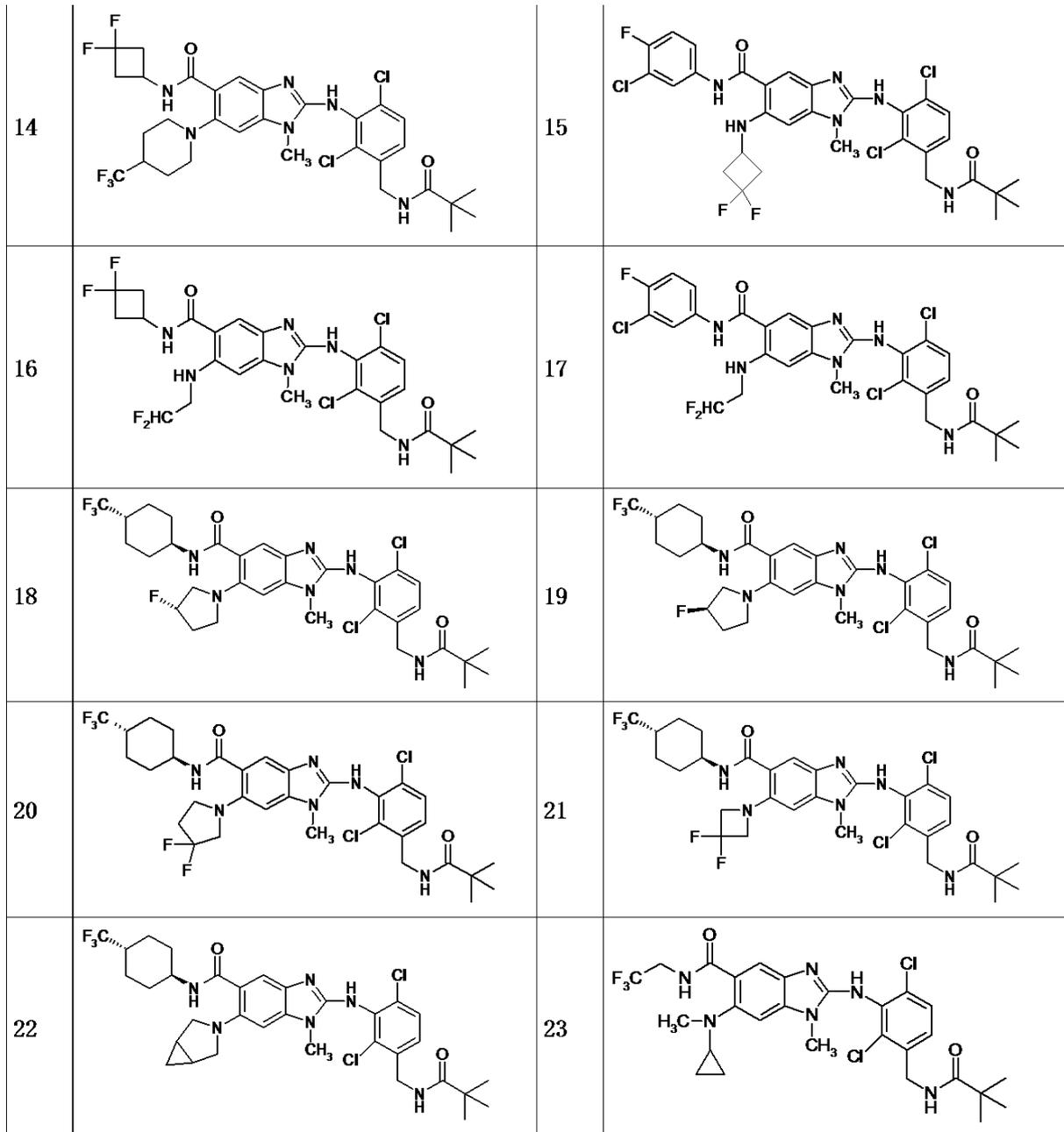
から選択される基を表し；
Lは、

【化 17】



【化 19】

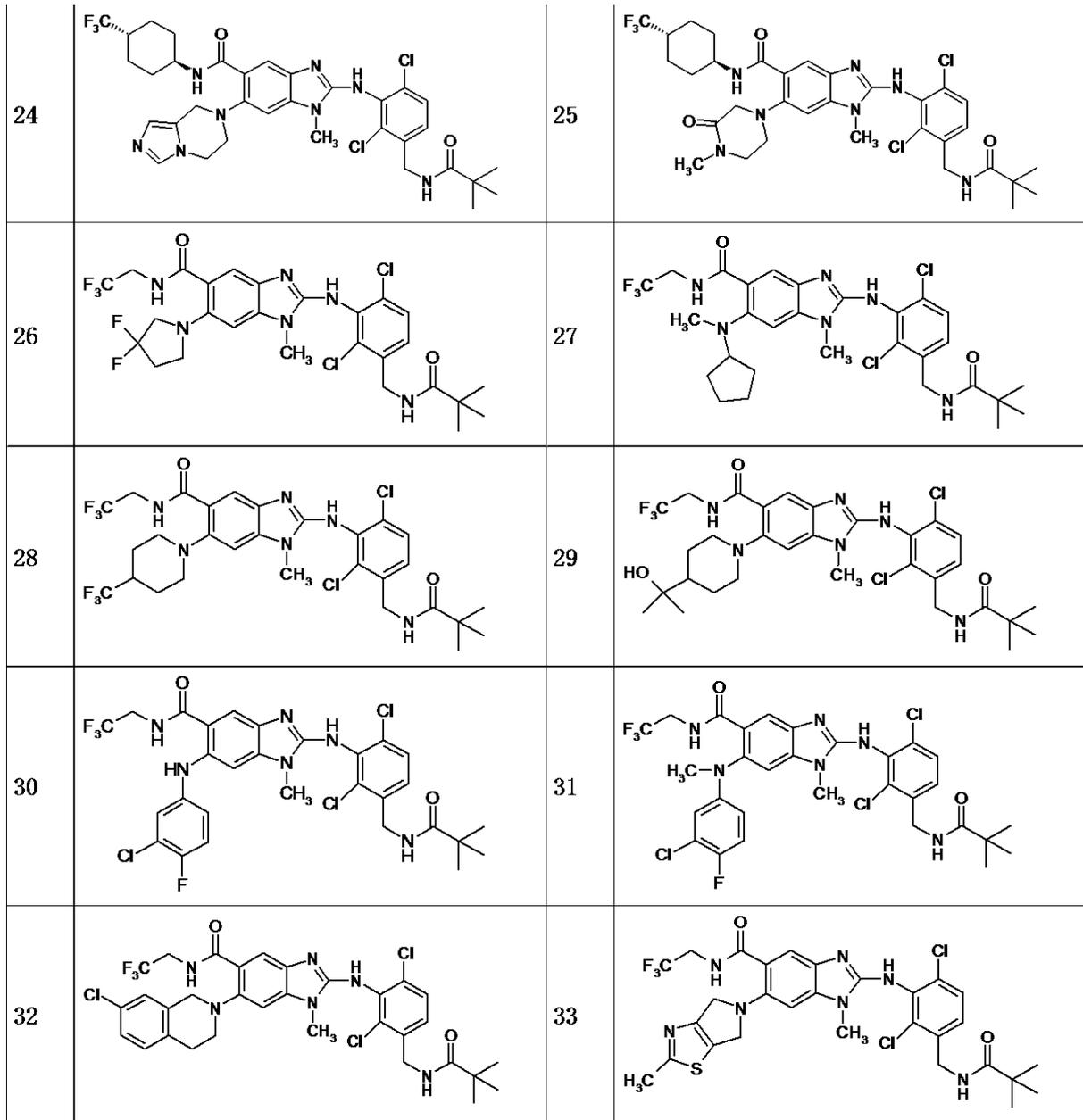
| | 構造 | | 構造 | |
|----|----|----|----|----|
| 1 | | 2 | | |
| | | 4 | | 10 |
| 5 | | 6 | | 20 |
| | | 10 | | |
| 11 | | 12 | | 30 |

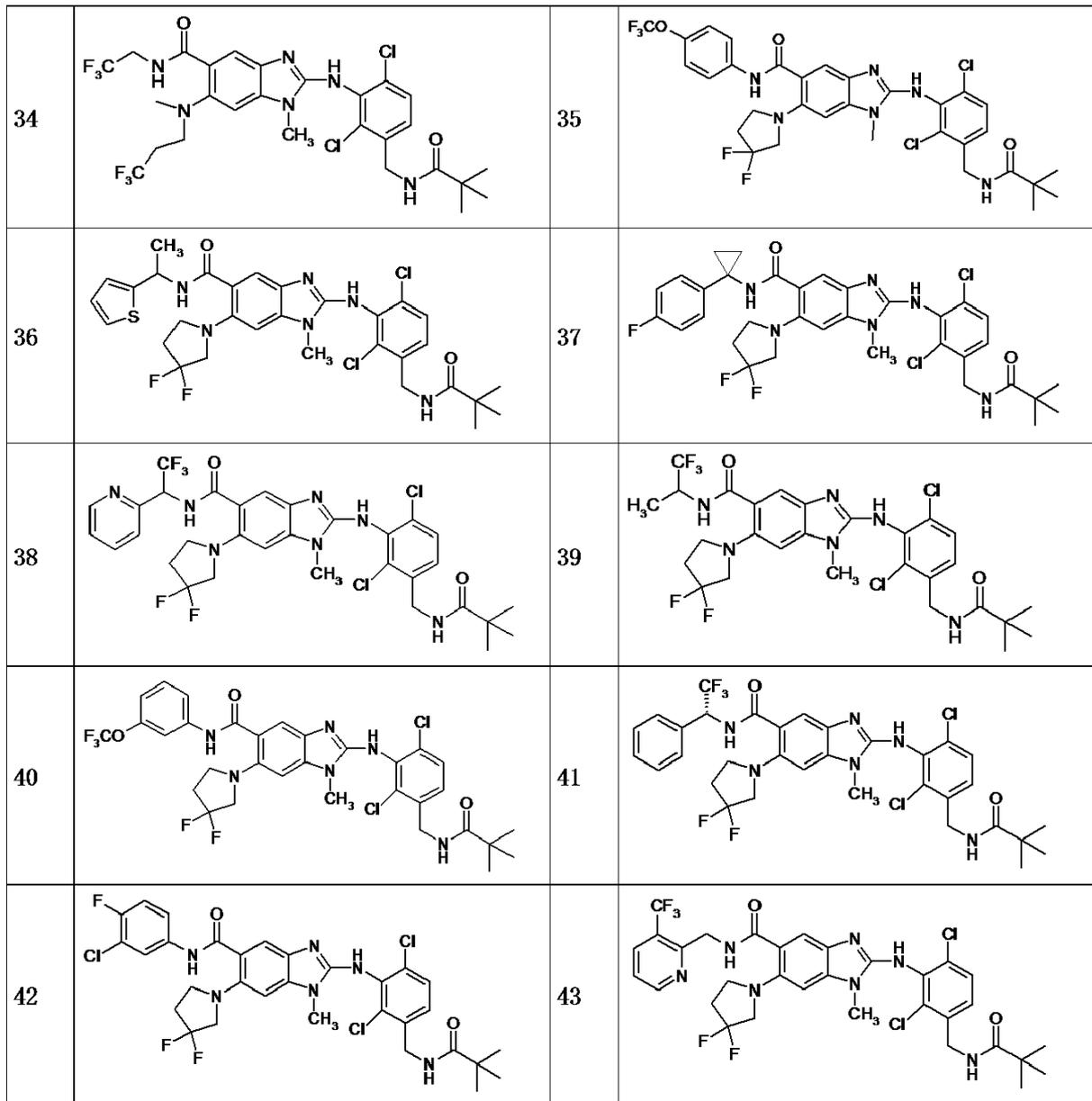


10

20

30

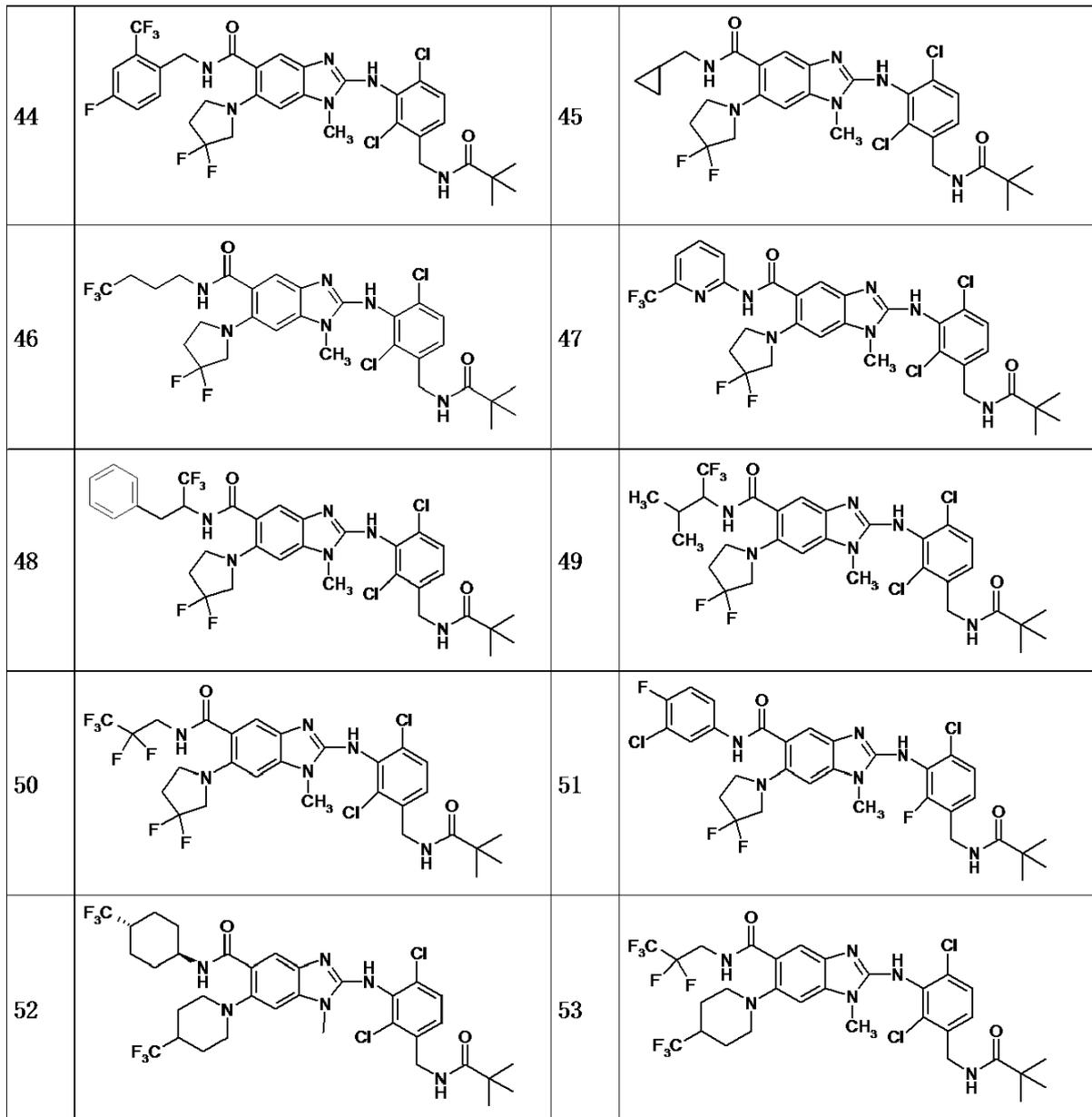




10

20

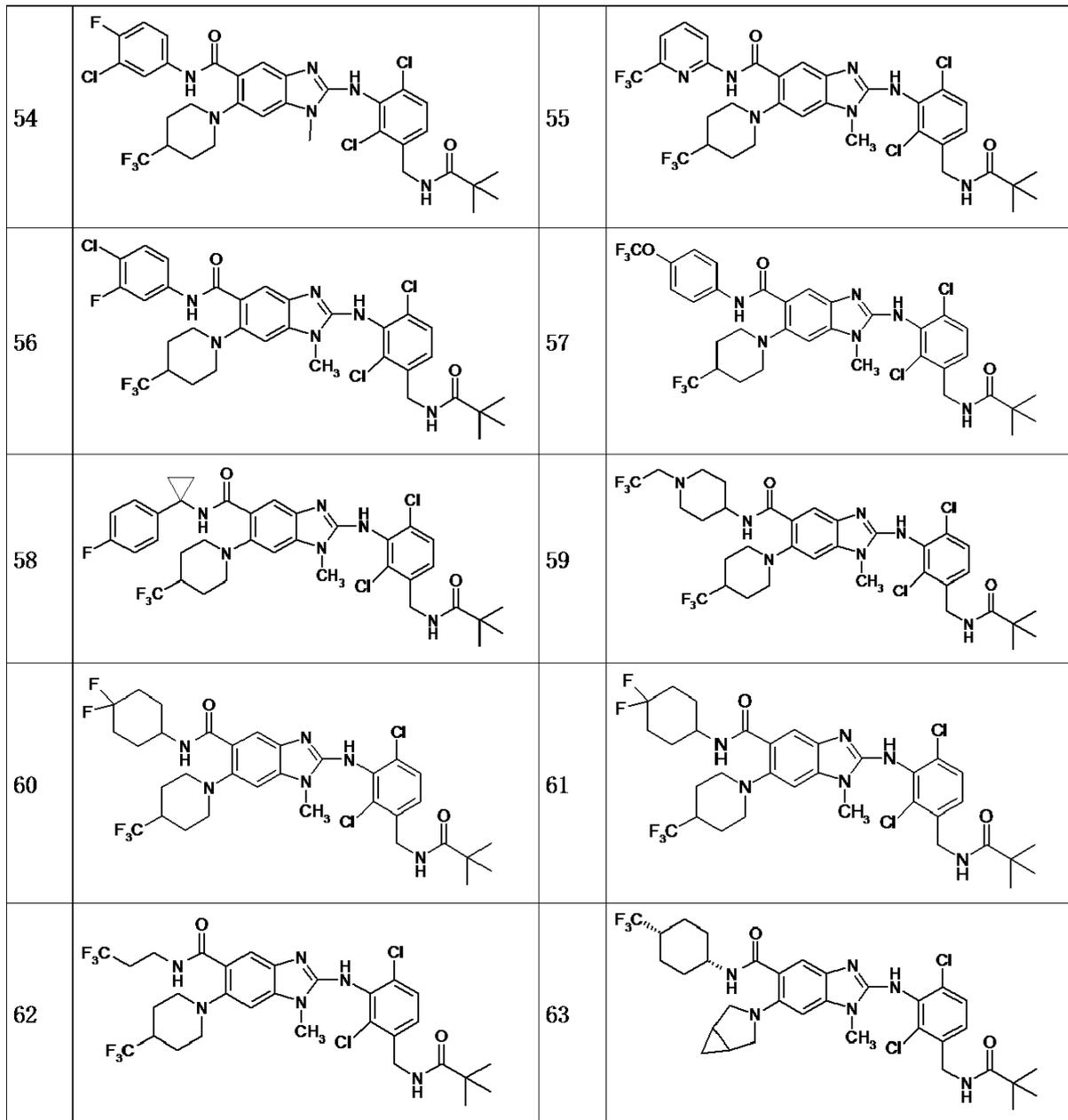
30



10

20

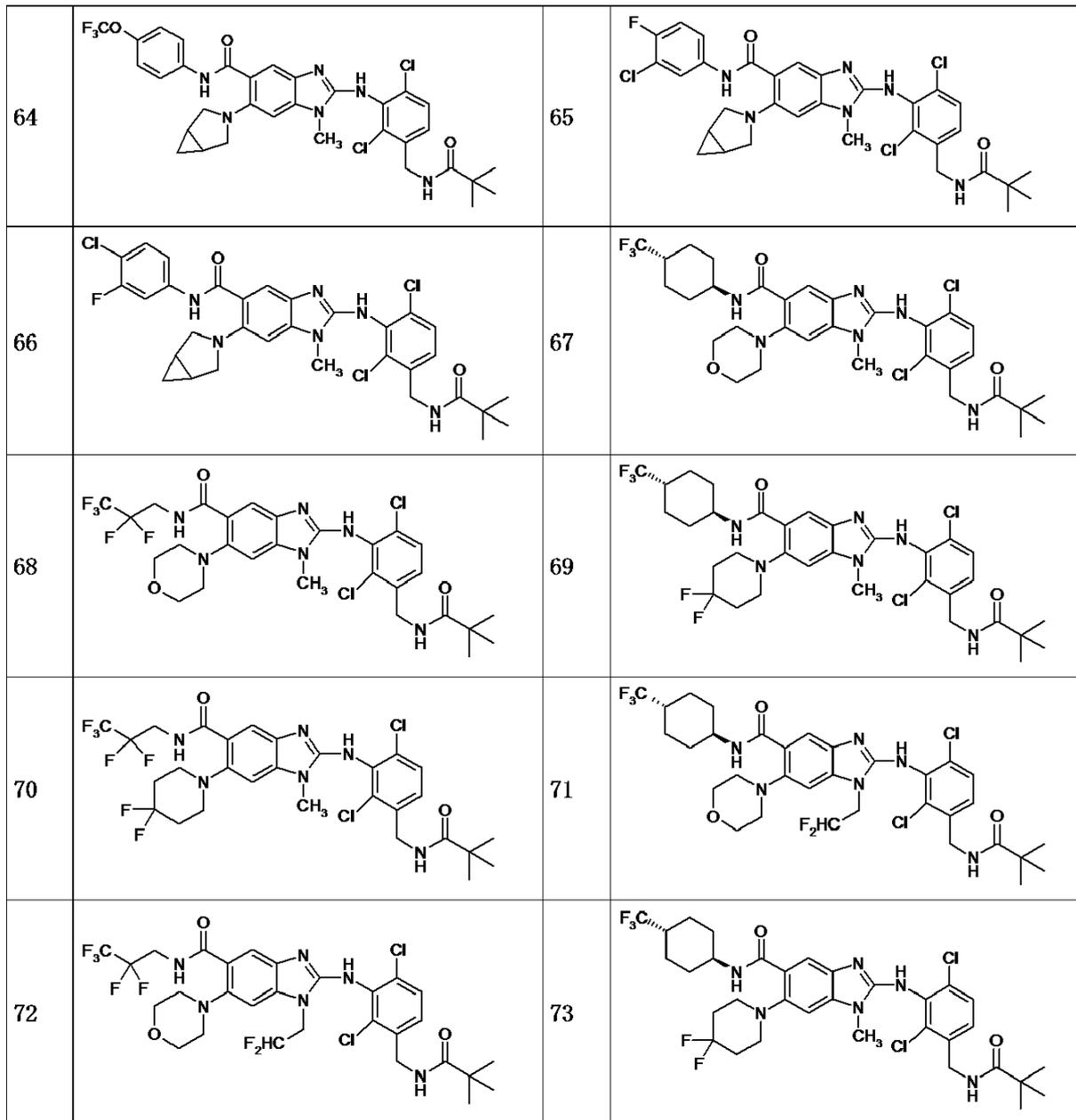
30

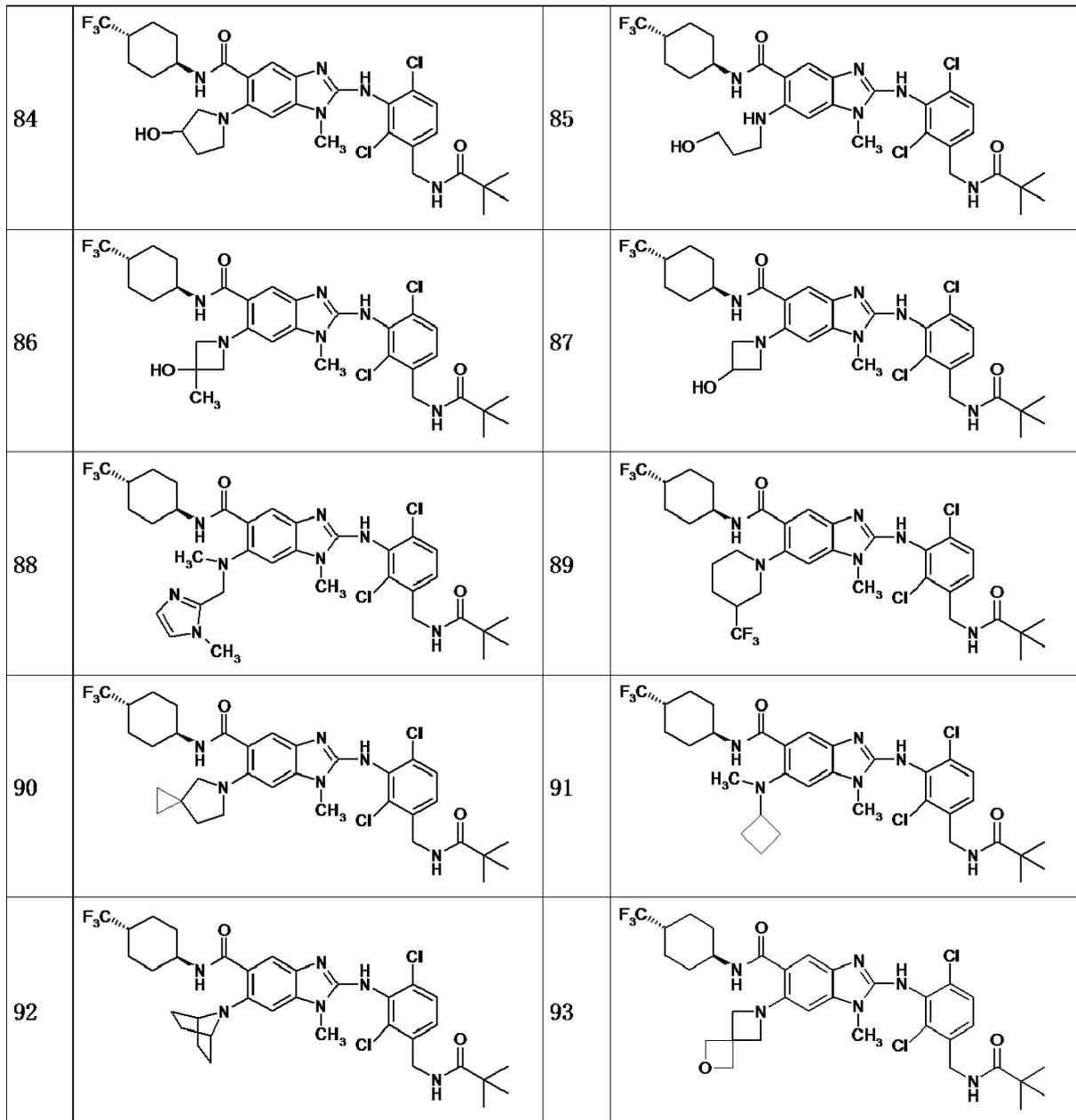


10

20

30

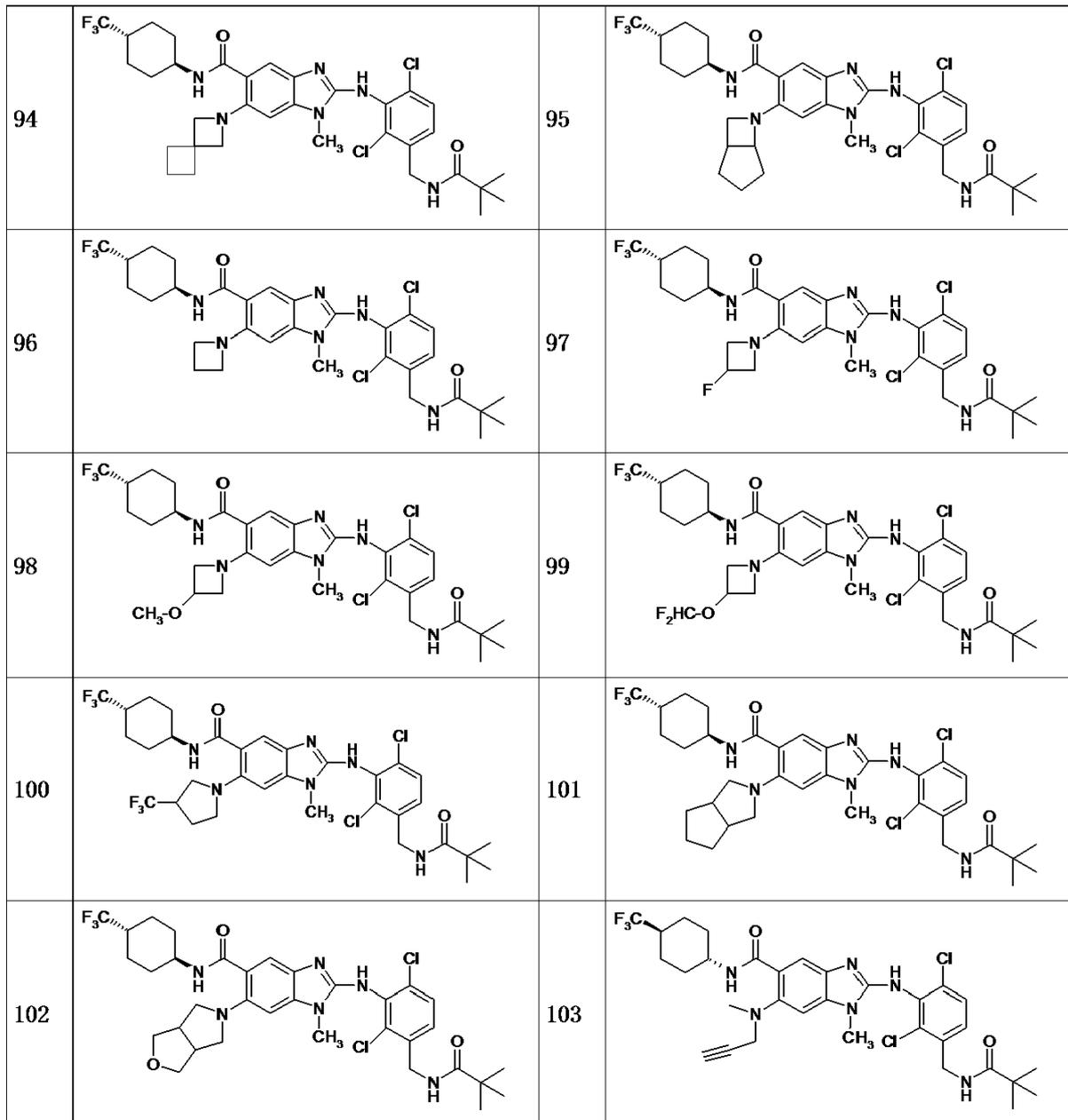




10

20

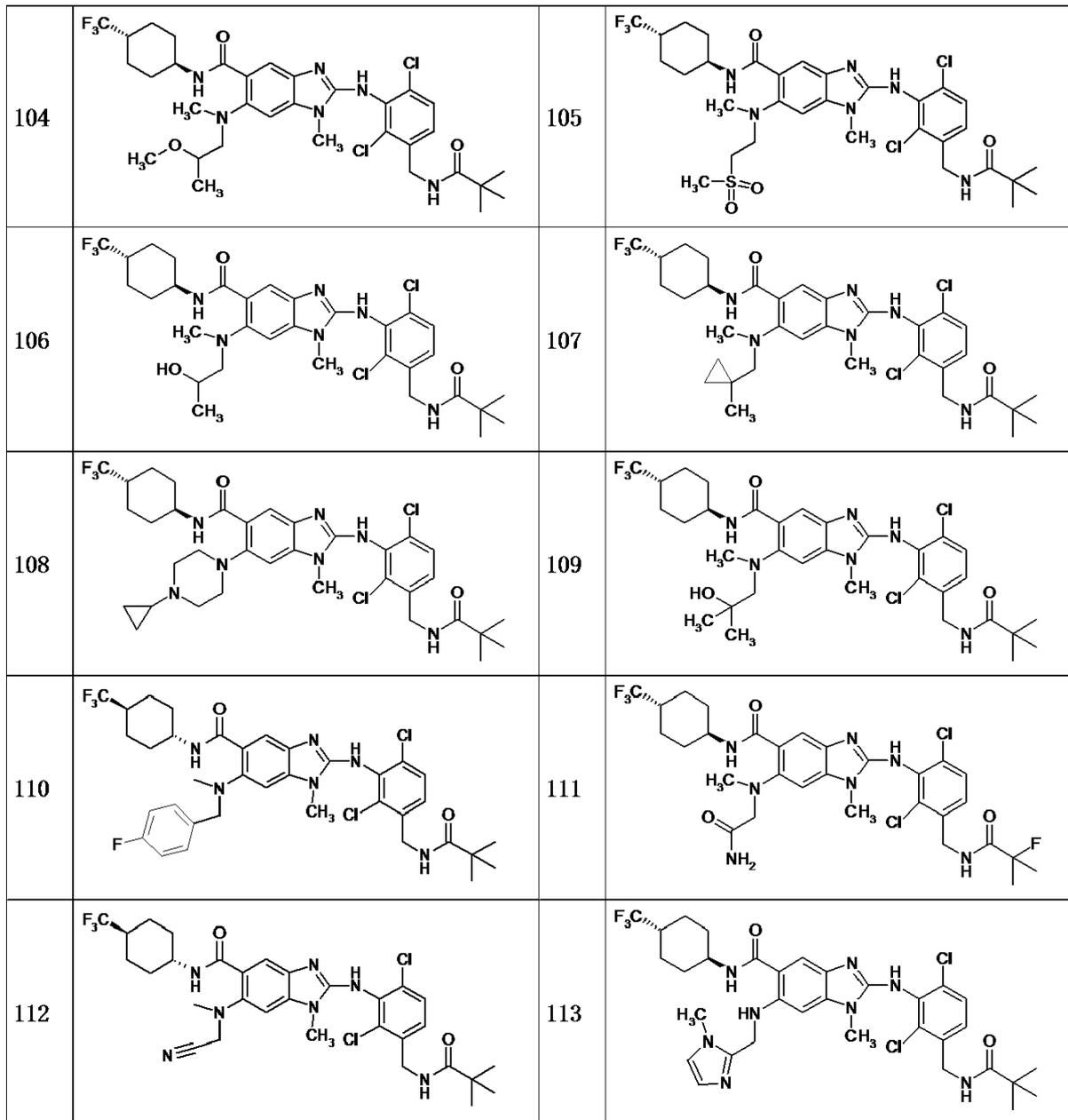
30



10

20

30



10

20

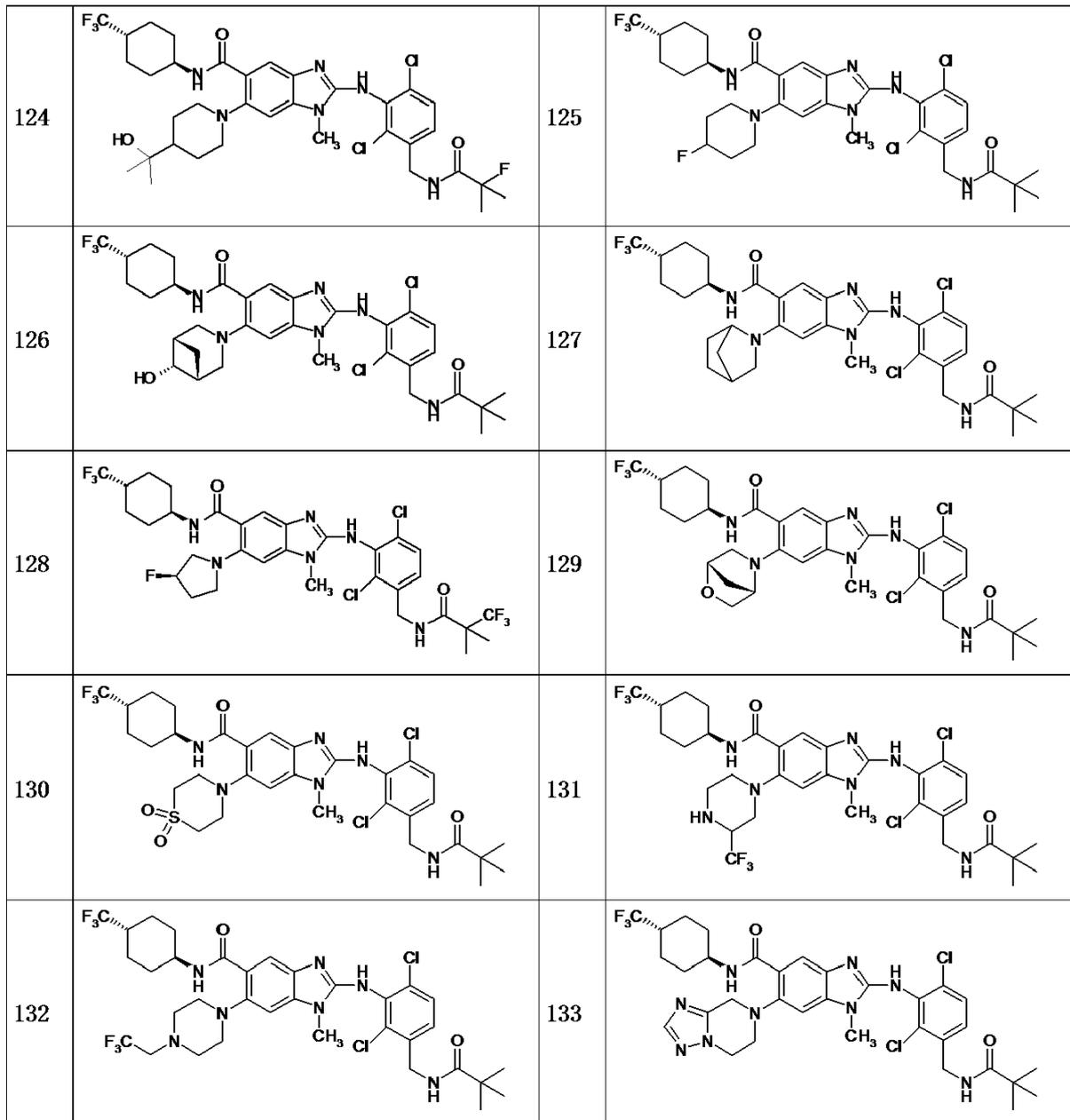
30

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 114 | | 115 | |
| 116 | | 117 | |
| 118 | | 119 | |
| 120 | | 121 | |
| 122 | | 123 | |

10

20

30



10

20

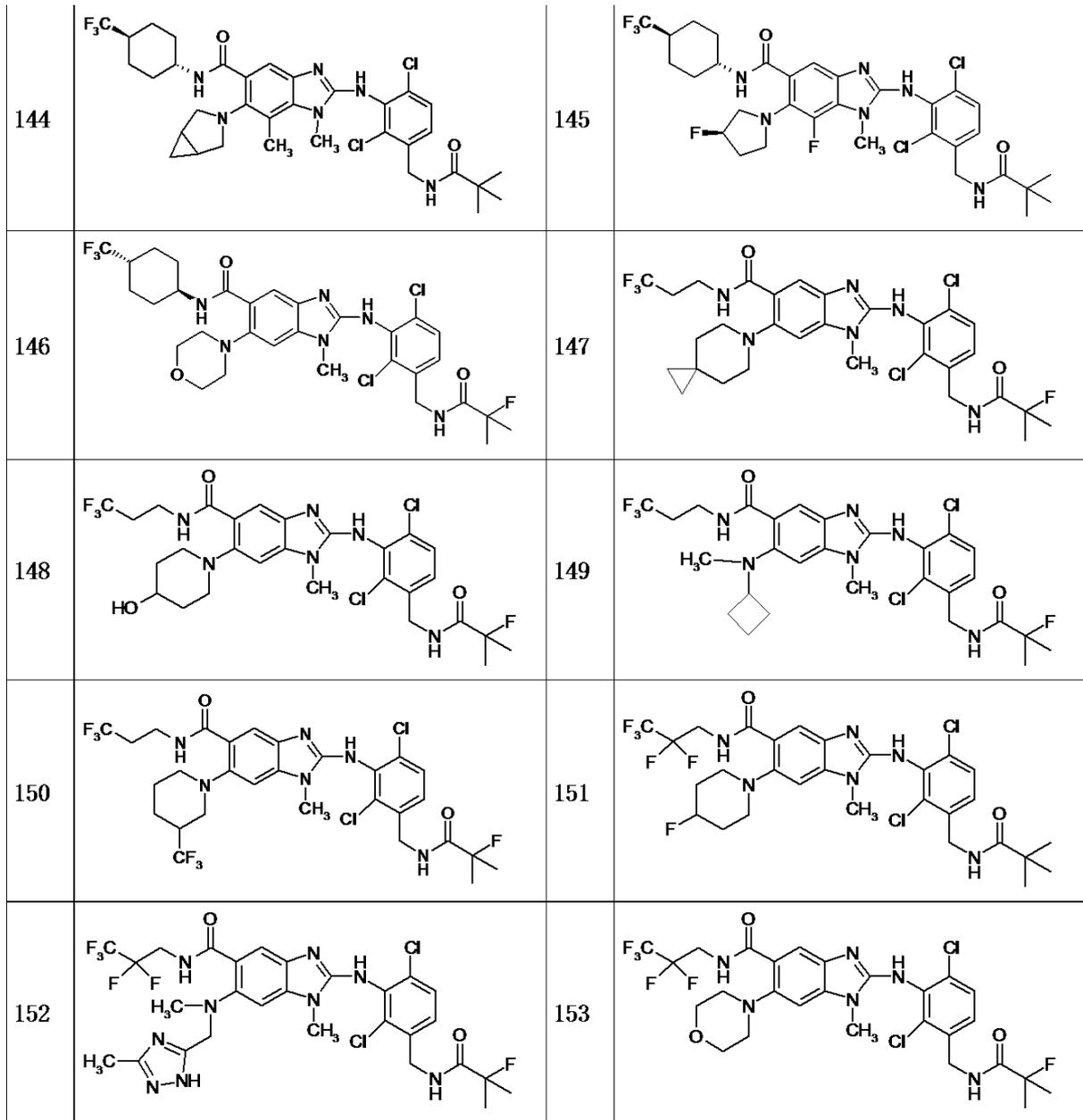
30

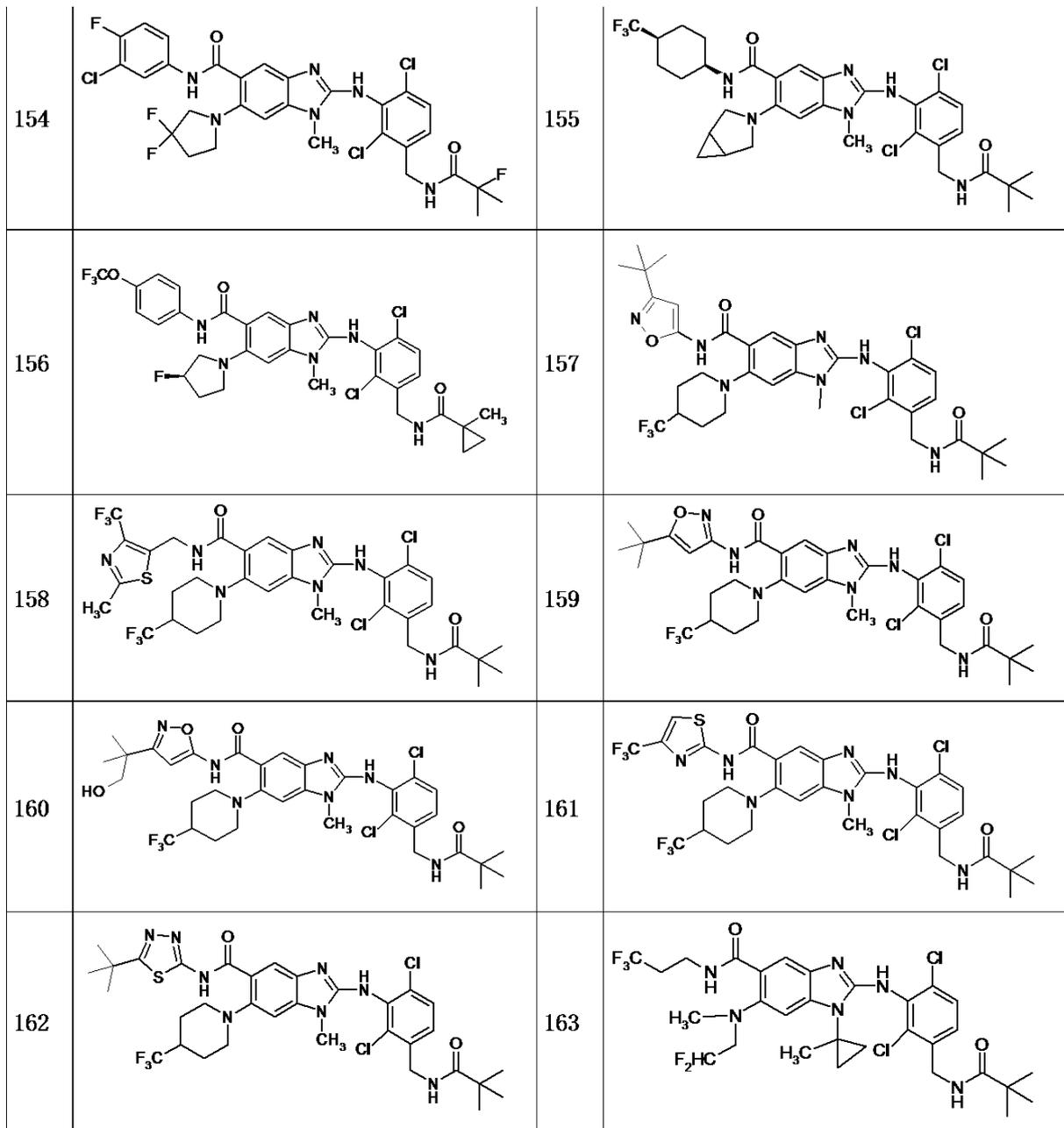
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 134 | | 135 | |
| 136 | | 137 | |
| 138 | | 139 | |
| 140 | | 141 | |
| 142 | | 143 | |

10

20

30

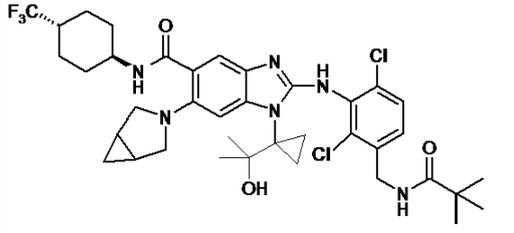
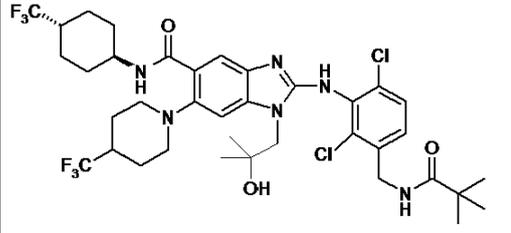
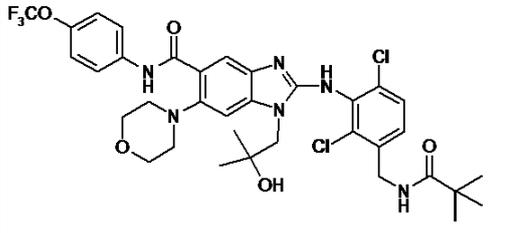
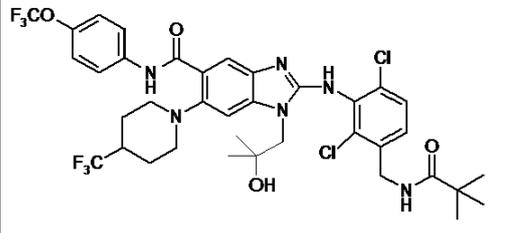
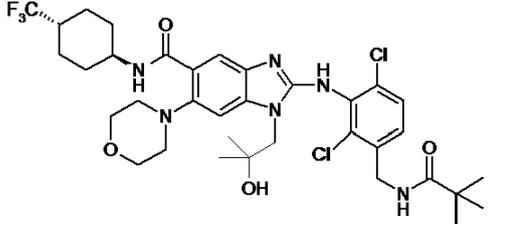
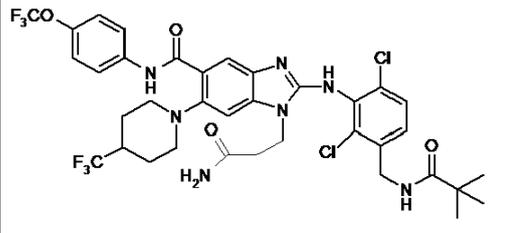
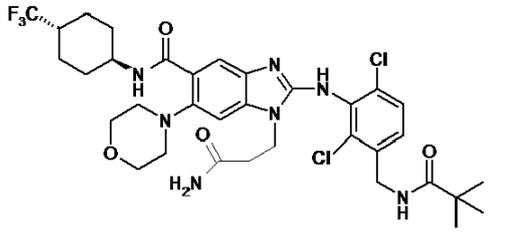
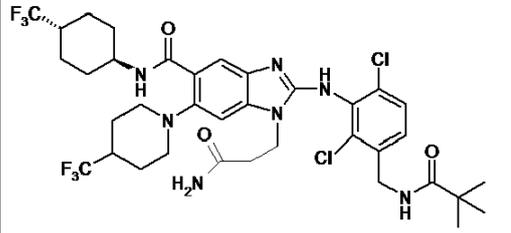
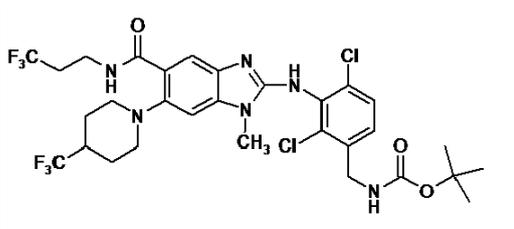
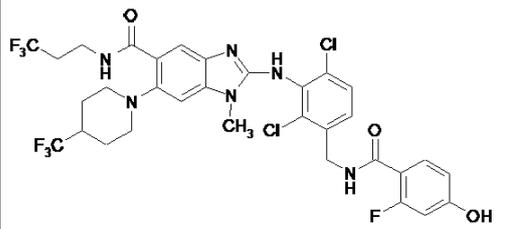




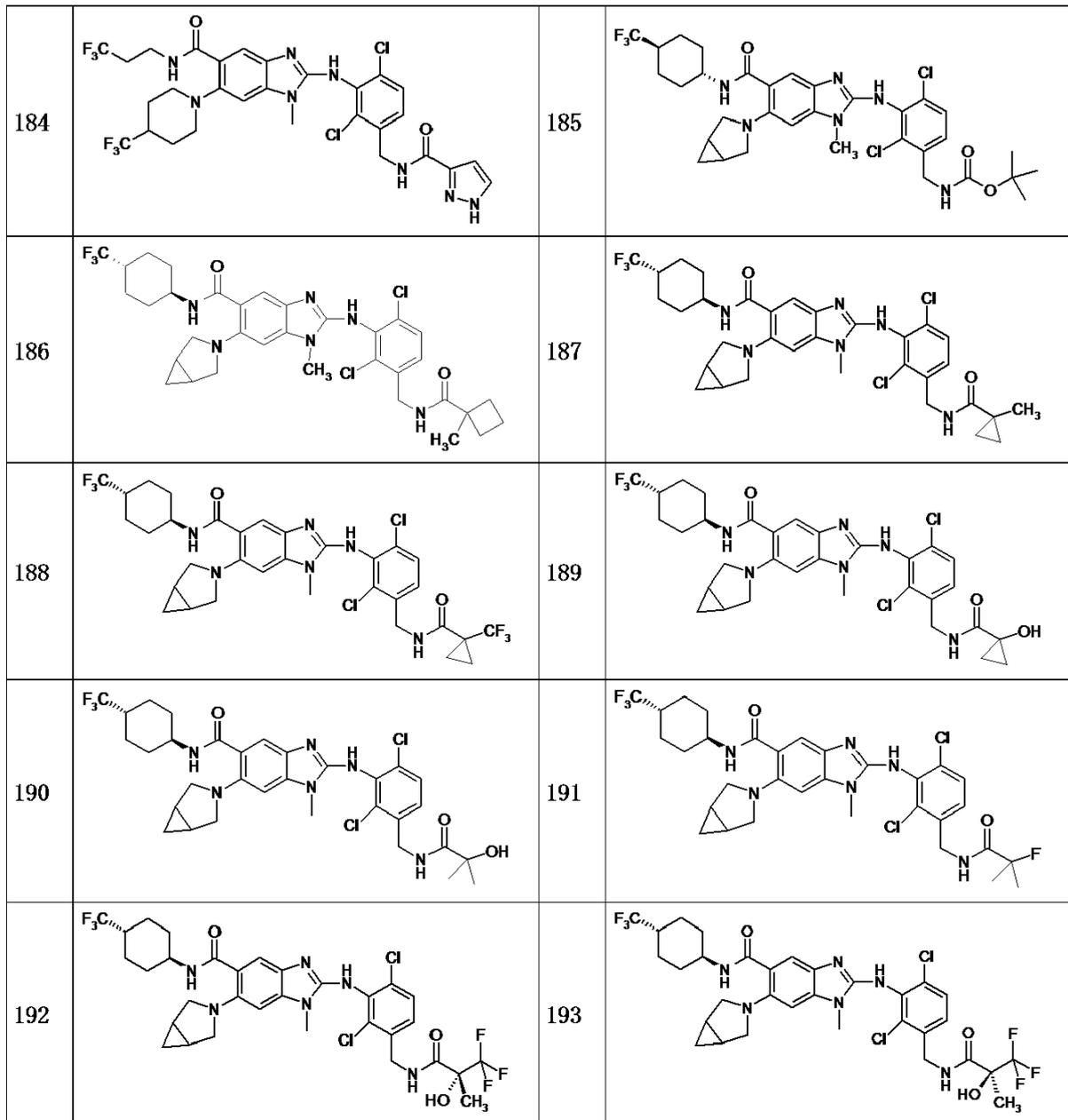
10

20

30

| | | | | |
|-----|---|-----|--|----|
| 164 |  | 165 |  | 10 |
| 166 |  | 167 |  | 20 |
| 168 |  | 169 |  | 30 |
| 170 |  | 171 |  | |
| 172 |  | 173 |  | |

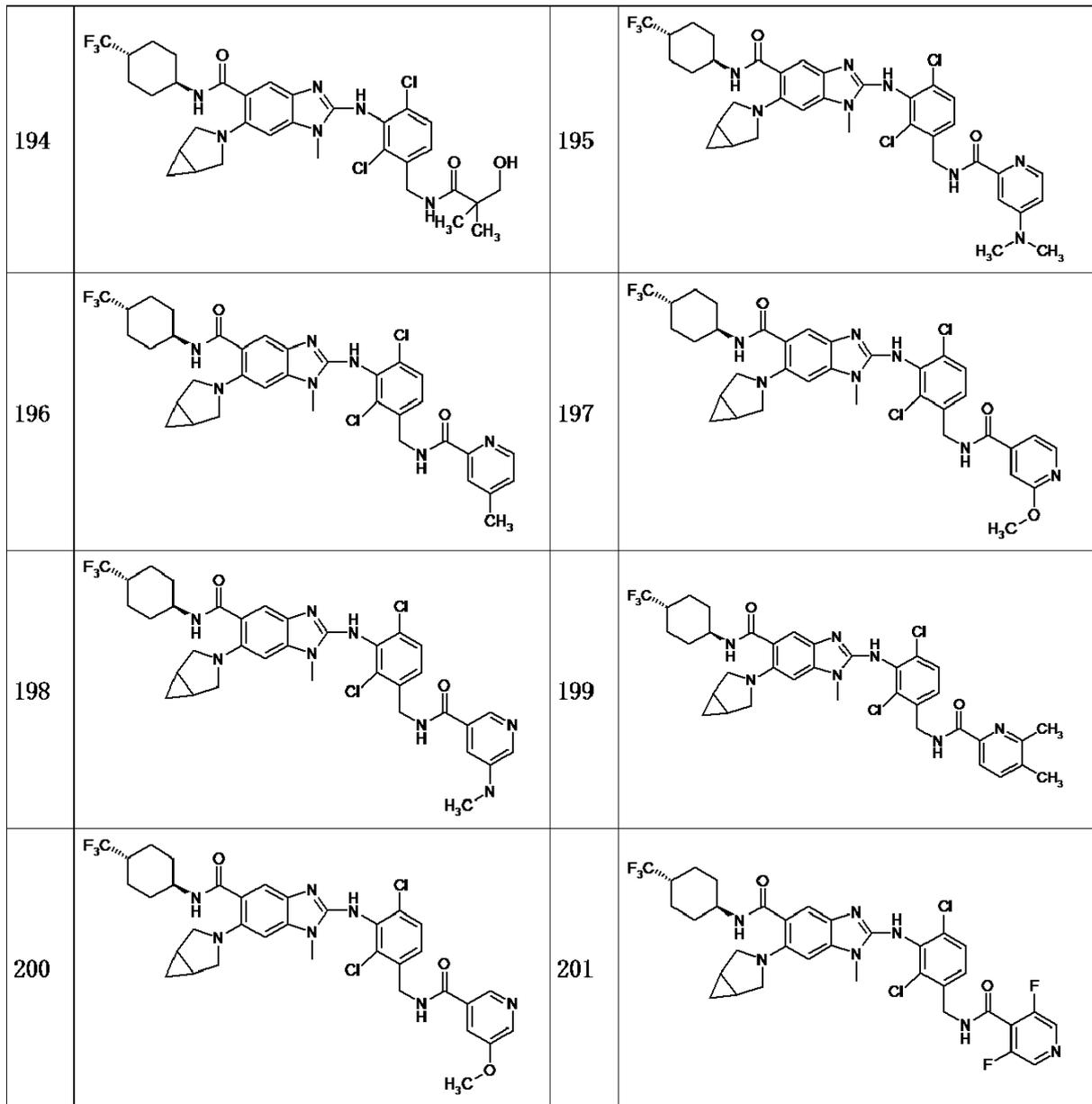
| | | | | |
|-----|--|-----|--|----|
| 174 | | 175 | | |
| 176 | | 177 | | 10 |
| 178 | | 179 | | 20 |
| 180 | | 181 | | 30 |
| 182 | | 183 | | |



10

20

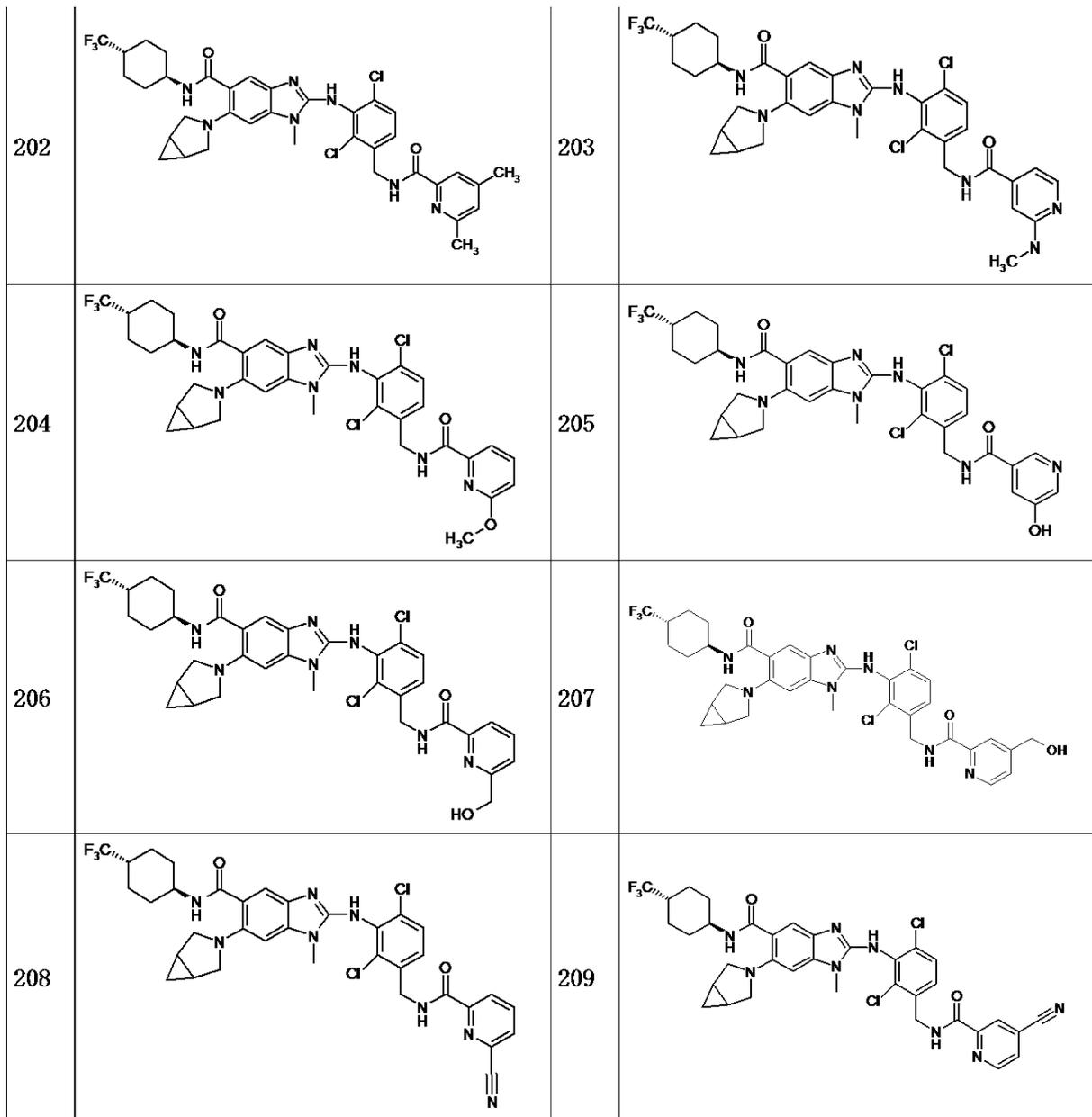
30



10

20

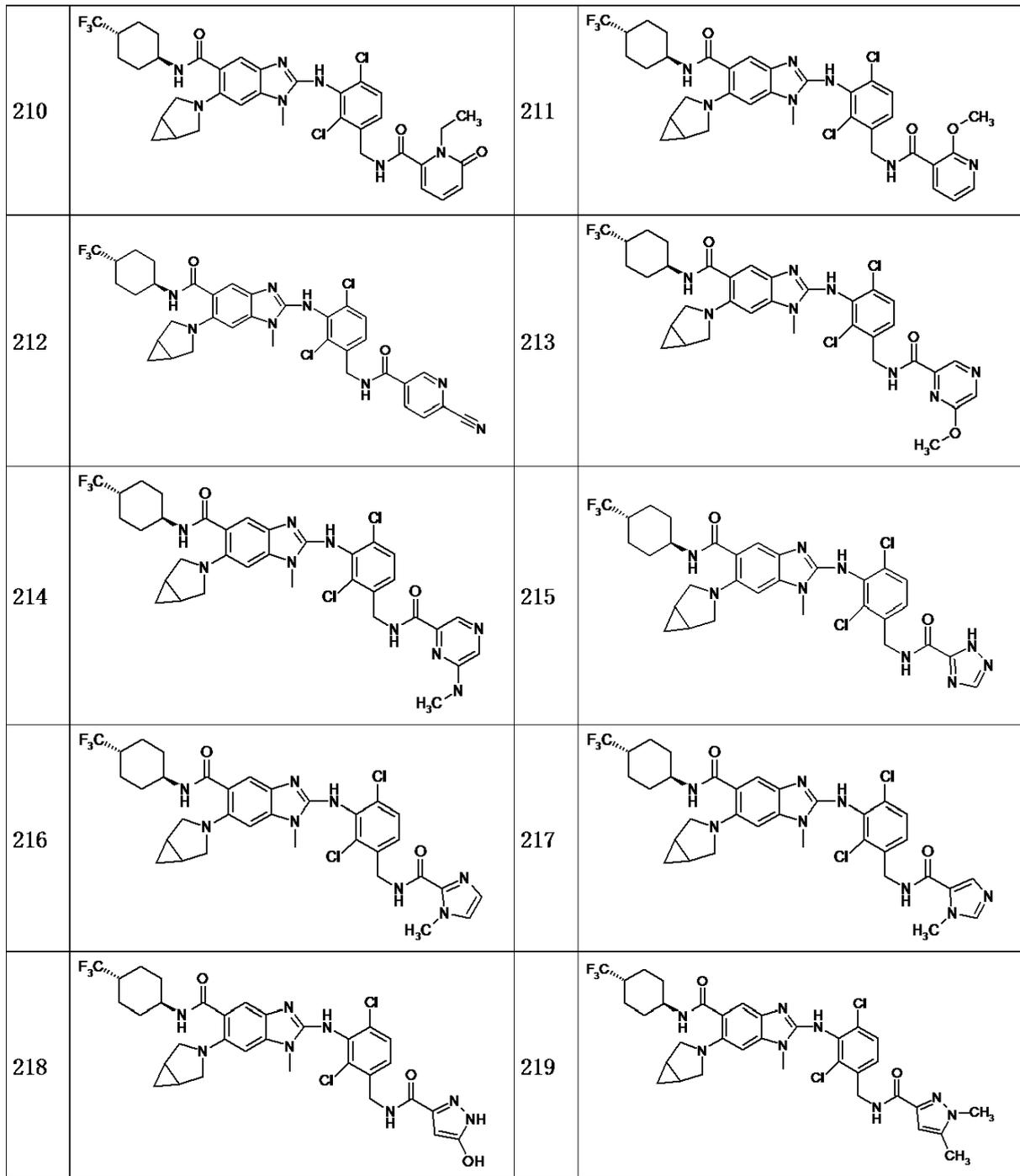
30



10

20

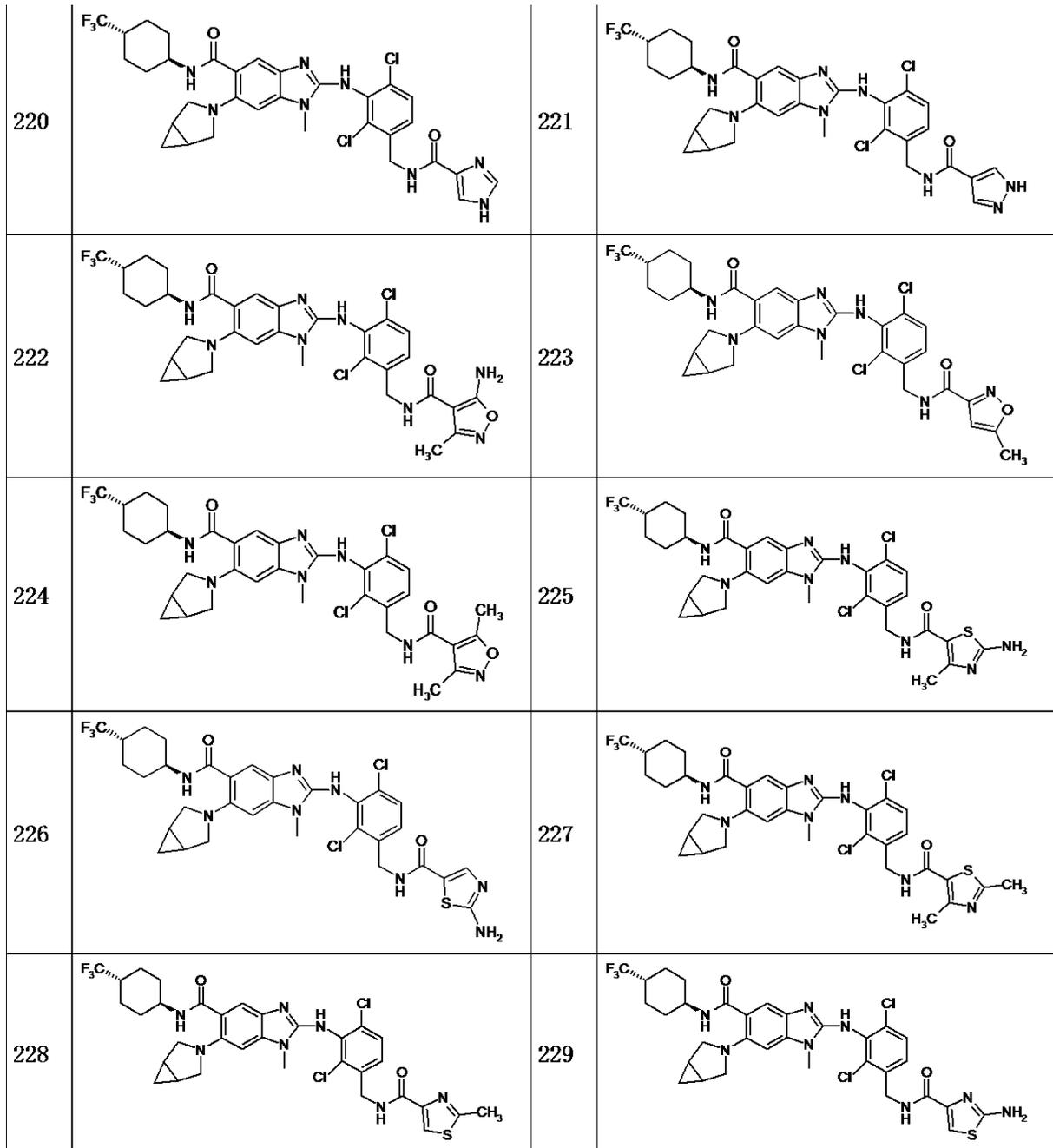
30

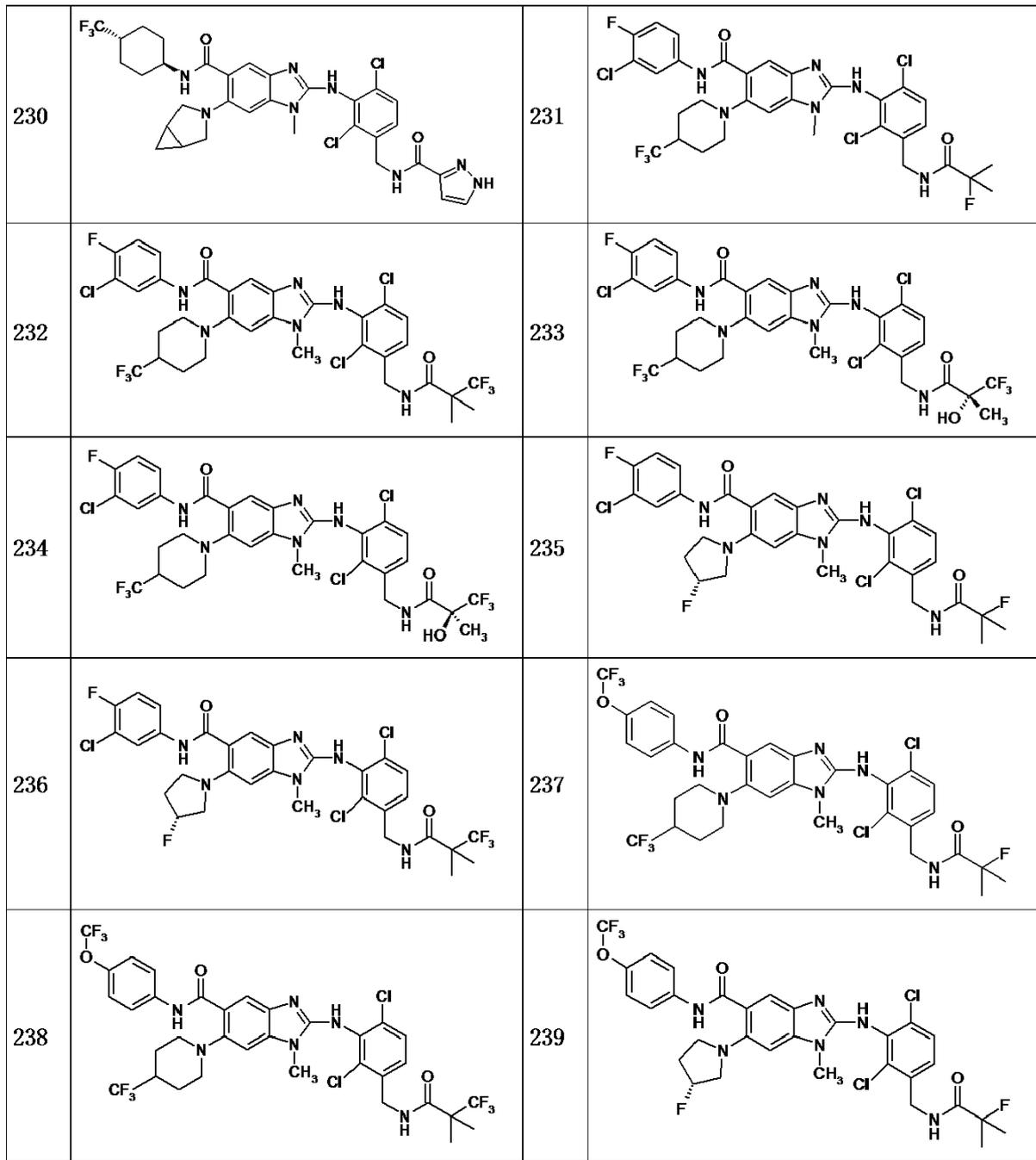


10

20

30

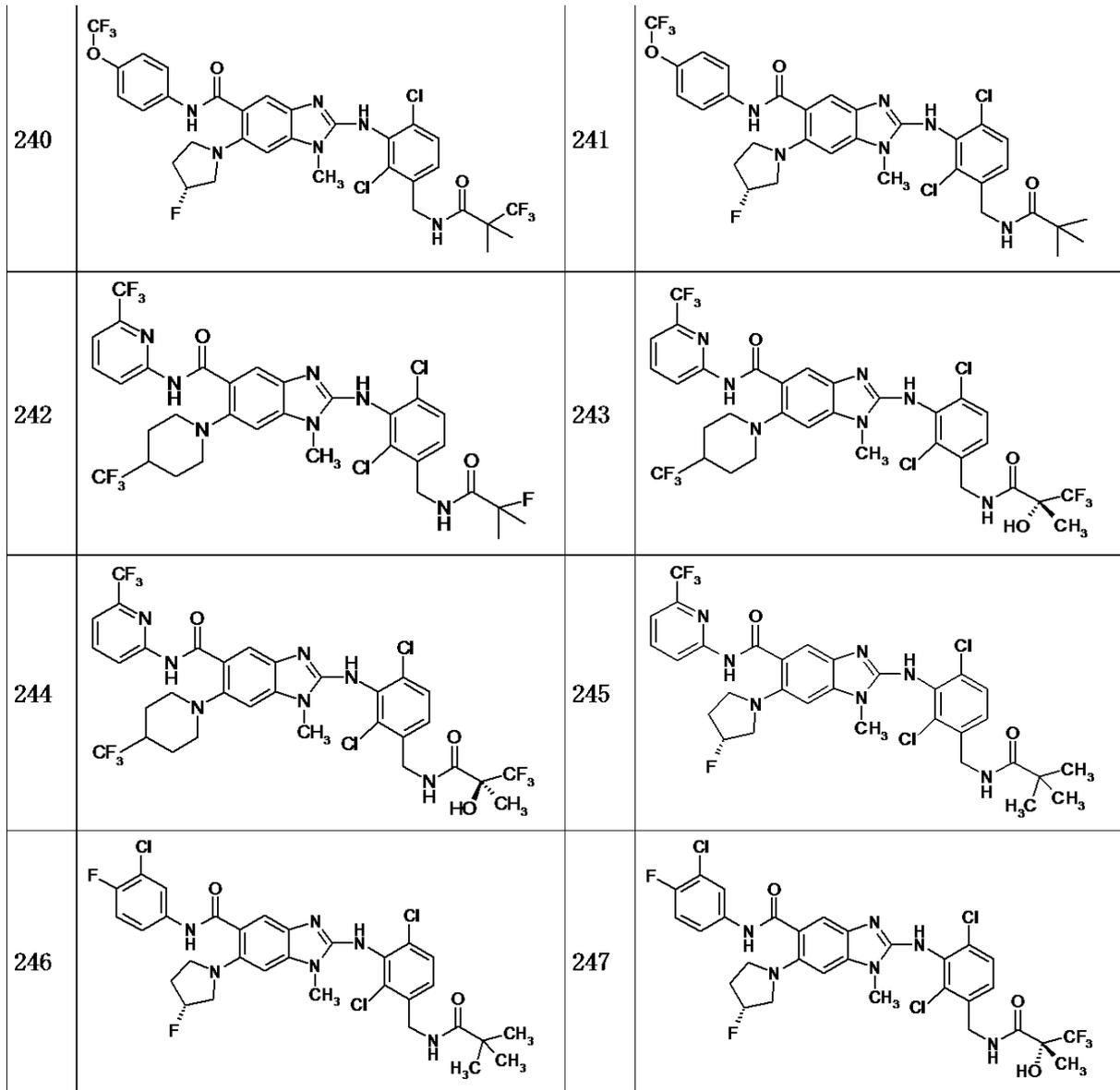




10

20

30



| | | | | |
|-----|--|-----|--|----|
| 258 | | 259 | | 10 |
| 260 | | 261 | | |
| 262 | | 263 | | 20 |
| 264 | | 265 | | 30 |
| 266 | | 267 | | |
| 268 | | 269 | | 40 |

を含む群から選択される、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

生理学的に許容される塩である請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の化合物、またはその生理学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 15】

炎症性疾患、および/または随伴状態の治療および/または予防において使用するための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ミクロソームプロスタグランジンE₂シンターゼ-1(mPGES-1)の阻害薬である新規な化合物、それらを含む医薬組成物、ならびに炎症性疾患および炎症性/侵害受容性疼痛などの随伴状態を治療および/または予防するための薬剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

限定はされないが、リウマチ様疾患(例えば、リウマチ様関節炎、骨関節炎)、内臓系の疾患(例えば、炎症性腸症候群)、自己免疫疾患(例えば、エリテマトーデス)、肺疾患(喘息およびCOPDのような)をはじめとする、本質的に炎症性である多くの急性および慢性の疾患/障害が存在する。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)およびシクロオキシゲナーゼ(COX)-2阻害薬を用いる最近の治療は効果的であるが、胃腸および心血管での副作用が蔓延することを示すことが多い。改善された副作用プロファイルを有しつつ同等の有効性を示す新たな治療選択肢が強く求められている。

mPGES阻害薬は、PGE₂の産生を下記のようなより特異的な方式で遮断するので、このような改善された副作用プロファイルを示す可能性がある。

【0003】

NSAIDおよびCOX-2阻害薬は、COX酵素の一方または双方のアイソフォームを阻害することを通して炎症および疼痛を減弱する。シクロオキシゲナーゼ(COX)酵素は、2種の形態で存在し、その1つは、多くの細胞および組織中で構成的に発現され(COX-1)、もう1つは、ほとんどの細胞および組織において炎症応答の間にサイトカインなどの炎症促進性刺激によって誘導される(COX-2)。COXは、アラキドン酸を不安定な中間体であるプロスタグランジンH₂(PGH₂)に代謝する。PGH₂は、さらに、PGE₂、PGF₂、PGD₂、プロスタサイクリンおよびトロンボキササンA₂をはじめとする他のプロスタグランジンに代謝される。これらのアラキドン酸代謝産物は、炎症促進作用を含む明白な生理学および病態生理学の活性を有することが知られている。特にPGE₂は、強力な炎症促進性メディエーターであることが知られており、また、発熱、炎症および疼痛を誘導することが知られている。したがって、PGE₂の形成を阻害することを考慮して、「NSAID」(非ステロイド性抗炎症薬)および「コキシブ(coxib)」(選択的COX-2阻害薬)をはじめとする多くの薬物が開発された。これらの薬物は、主としてCOX-1および/またはCOX-2の阻害によって作用し、それによってPGE₂の形成を低下させる。

しかし、COXの阻害は、その阻害がPGH₂のすべての下流代謝産物(その一部は有益な特性を有することが知られている)の形成低下をもたらすという欠点を有する。このため、COXの阻害によって作用する薬物は、有害な生物学的作用を引き起こすことが知られ/疑われている。

【0004】

例えば、NSAIDによるCOXの非選択的阻害は、胃腸での副作用を引き起こし、血小板および腎機能に影響を及ぼす可能性がある。コキシブによるCOX-2の選択的阻害でさえ、このような胃腸での副作用を低減するとはいえ、心血管の問題を引き起こすと考えられる。

それゆえ、炎症性疾患の上記副作用を引き起こさない代替治療は、臨床において実際に有益であろう。とりわけ、PGH₂の炎症促進性メディエーターPGE₂への変換を好ましくは選択的に阻害する薬物は、他の有益なアラキドン酸代謝産物の形成を付随して低下させることなしに、炎症応答を低下させると予想することができる。したがって、このような阻害は、前述の望ましくない副作用を軽減すると予想される。

【0005】

プロスタグランジンEシンターゼ(PGES)は、PGH₂をPGE₂に変換することが

10

20

30

40

50

、 C_{3-7} シクロアルキレン環もしくは4～6員ヘテロシクロアルキレン環（これら2種の環は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）を形成し；

【0008】

Wは、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^d-$ （これらの基は、炭素または硫黄原子を経由して $-NH-$ 部分の窒素に結合されている）を表し；

R^d は、水素、 C_{1-3} アルキルを表し；

Mは、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{0-4} アルキル-〔これら4種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、 $-OC_{1-3}$ アルキル〔後の7種のアルキル基は、フルオロ、 OH 、 $-CN$ 、 OC_{1-2} アルキル（このアルキル基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい〕、アリール、ヘテロアリール〔この2種の基は、ハロ、 OH 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル（この2種のアルキル基は1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい〕から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい〕、またはアリール、ヘテロアリール〔この2種の基は、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、アリール、ヘテロアリール〔後の2種の基は、ハロ、 OH 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル（後の2種のアルキル基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい〕、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{0-2}$ アルキル-アリール、 $-SC_{1-3}$ アルキル（これらのアルキル、アルキニル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはシクロアルキル基は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい〕}を表し；

【0009】

R^6 は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} アルキニル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{0-2} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル- C_{0-2} アルキル〔後の4種の基は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 OH またはフルオロで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい〕を表し；

R^7 および R^9 は、独立に、水素、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル- C_{0-2} アルキル-、 C_{1-5} アルキル- $O-$ 、 C_{3-5} シクロアルキル- C_{0-2} アルキル- $O-$ （後の4種の基で、アルキルおよびシクロアルキル部分は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 OH 、 $-OC_{1-3}$ アルキルから選択される1つもしくは複数の置換基によって、または1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい1つもしくは複数の C_{1-3} アルキル基によって置換されていてもよい）を表し；

【0010】

Lは、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または4～10員のヘテロシクロアルキル基（この基は、窒素原子を通してベンゾイミダゾールに結合されており、フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリール環に縮合環化されていてもよく、かつ1つまたは複数の置換基 R^{12} で置換されていてもよい）を表し；

R^{10} および R^{11} は、独立に、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル-または C_{4-7} ヘテロシクロアルキル- C_{0-4} アルキル-〔これら4種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 NH_2 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-5}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $-OC_{4-6}$ ヘテロシクロアルキル、 $-SC_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-3}$ アルキル(後の9種の基は、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_3$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、または
 アリール- C_{0-4} アルキル-、ヘテロアリール- C_{0-4} アルキル-[これら2種の基は、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-3} アルキル- O -、 C_{3-5} シクロアルキル- O - (後の4種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

【0011】

10

各 R^{12} は、独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル- C_{0-2} アルキル-、 C_{4-5} ヘテロシクロアルキル- C_{0-2} アルキル-、 C_{1-4} アルキル- O -、 C_{1-3} アルキル- $C(=O)$ -、 $-C(=O)-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(=O)-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ [後の7種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{3-5}$ シクロアルキル(後の5種の基は、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、または

アリール- C_{0-4} アルキル-、ヘテロアリール- C_{0-4} アルキル-[これら2種の基は、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-3} アルキル- O -、 C_{3-5} シクロアルキル- O - (後の4種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

20

【0012】

Aは、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} アルキニル、アリール- C_{0-3} アルキル-、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル-、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{0-3} アルキル-、ヘテロアリール- C_{0-3} アルキル-(これら6種の基で、アルキル-、アルキニル-、シクロアルキル-およびヘテロシクロアルキル部分は、 R^{14} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリール部分は、 R^{15} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し；

30

各 R^{14} は、独立に、フルオロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル(後の4種の基で、アルキル部分は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)、またはアリール、ヘテロアリール[これら2種の基は、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル(後の2種のアルキル基は1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

【0013】

各 R^{15} は、独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル(後の3種の基で、アルキル部分は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)、またはアリール、ヘテロアリール[これら2種の基は、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル(後の2種のアルキル基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]、または C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル(これらのアルキル、アルキニル、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル基は、フルオロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 OC_{1-3} アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されてい

40

50

てもよい)を表す。

【0014】

別法として、本発明は、式Iの化合物、またはその塩、とりわけその生理学的に許容される塩を提供し：

ここで、

R^1 は、ハロ、OH、-CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 OC_{1-3} アルキル(後の3種の基は、フルオロ、-CN、=O、OH、-OCH₃、-OCF₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し；

R^2 は、ハロ、-CN、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル(後の2種の基は、フルオロ、-CN、=O、OH、-OCH₃、-OCF₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し；

R^3 および R^4 は、独立に、水素、ハロ、-CN、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル(後の2種の基は、フルオロ、-CN、=O、OH、-OCH₃、-OCF₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し；

【0015】

R^a 、 R^b は、独立に、水素、1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを表すか、または、双方が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキレン環、もしくは4~6員ヘテロシクロアルキレン環(これら2種の環は1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を形成し；

Wは、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)O-、-C(O)N
 R^d - (これらの基は、炭素または硫黄原子を経由して-NH-部分の窒素に結合されている)を表し；

R^d は、水素、 C_{1-3} アルキルを表し；

【0016】

Mは、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{0-4} アルキル-{これら4種の基は、フルオロ、-OH、=O、-CN、-NH₂、 C_{1-3} アルキル、-NH(C_{1-3} アルキル)、-N(C_{1-3} アルキル)₂、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、- OC_{1-3} アルキル[後の7種のアルキル基は、フルオロ、OH、-CN、 OC_{1-2} アルキル(このアルキル基は1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]、アリール、ヘテロアリール[この2種の基は、ハロ、OH、-CN、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル(この2種のアルキル基は1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい}、またはアリール、ヘテロアリール{この2種の基は、ハロ、-OH、-CN、-NH₂、アリール、ヘテロアリール[後の2種の基は、ハロ、OH、-CN、 C_{1-3} アルキル、- OC_{1-3} アルキル(後の2種のアルキル基は1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]}、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、-NH₂、-NH(C_{1-3} アルキル)、-N(C_{1-3} アルキル)₂、- OC_{1-3} アルキル、-O- C_{0-2} アルキル-アリール、-SC₁₋₃アルキル(これらのアルキル、アルキニル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはシクロアルキル基は、フルオロ、-CN、=O、-NH₂、-NH(C_{1-3} アルキル)、-N(C_{1-3} アルキル)₂、-OH、- OC_{1-3} アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい}を表し；

R^6 は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} アルキニル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{0-2} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル- C_{0-2} アルキル(後の4種の基は、フルオロ、-CN、=O、 C_{1-3} アルキル、-OH、-NH₂、- OC_{1-3} アルキル、-NH(C_{1-3} アルキル)、-N(C_{1-3} アルキル)₂で置換されていてもよい)を表し；

R^7 および R^9 は、独立に、水素、ハロ、-CN、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル

10

20

30

40

50

、ハロ、OH、-CN、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル（後の2種のアルキル基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル [これらのアルキル、アルキニル、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル基は、フルオロ、-CN、=O、-NH₂、-NH(C_{1-3} アルキル)、N(C_{1-3} アルキル)₂、-OH、 OC_{1-3} アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表す。

【0020】

第2実施形態において、一般式Iの中で、A、L、M、W、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁹、R^a、R^bは、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

10

R¹は、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル（後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）を表す。

別の実施形態において、一般式Iの中で、A、L、M、W、R¹、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁹、R^a、R^bは、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

R²は、ハロ、 C_{1-3} アルキル（1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）を表す。

【0021】

別の実施形態において、一般式Iの中で、A、L、M、W、R¹、R²、R⁶、R^a、R^bは、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

20

R³、R⁴、R⁷およびR⁹は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、メチルを表す。

別の実施形態において、一般式Iの中で、A、L、M、W、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁹は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつR^aおよびR^bは、水素を表す。

別の実施形態において、一般式Iの中で、A、L、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁹、R^a、R^bは、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

Wは、-C(O)-、-S(O)₂-、-C(O)O-（これらの基は、炭素または硫黄原子を經由して-NH-部分の窒素に結合されている）を表す。

30

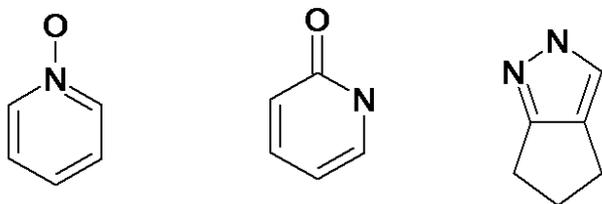
【0022】

別の実施形態において、一般式Iの中で、A、L、W、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁹、R^a、R^bは、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

Mは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{0-1} アルキル- [これら2種の基は、フルオロ、-OH、 C_{1-3} アルキル（-OHまたは1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい）から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、またはフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または

40

【化2】



[これらの基のすべては、ハロ、-OH、-CN、-NH₂、 C_{1-3} アルキル、-NH(C_{1-3} アルキル)、-N(C_{1-3} アルキル)₂、 OC_{1-3} アルキル（これらのアルキル基は、フルオロまたは-OHから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい）

50

から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表す。

【0023】

別の実施形態において、一般式Iの中で、A、L、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

Mは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル - [これら2種の基は、フルオロ、 C_{1-3} アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]を表す。

【0024】

別の実施形態において、一般式Iの中で、A、L、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

R^6 は、水素、 C_{1-5} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル - C_{0-2} アルキル [後の2種の基は、フルオロ、-OH、 C_{1-3} アルキル(OH、-OC $_{1-3}$ アルキルまたは-C(O)-NH₂で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表す。

別の実施形態において、一般式Iの中で、A、L、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

R^6 は、水素、 C_{1-5} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル - C_{0-2} アルキル(後の2種の基は、フルオロ、 C_{1-3} アルキル、-OC $_{1-3}$ アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表す。

【0025】

別の実施形態において、一般式Iの中で、L、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

Aは、 C_{1-6} アルキル、アリール - C_{0-3} アルキル - 、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{0-3} アルキル - 、4~7員ヘテロシクロアルキル - C_{0-3} アルキル - 、ヘテロアリール - C_{0-3} アルキル - (これらの基で、アルキル - 、シクロアルキル - およびヘテロシクロアルキル部分は、 R^{14} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリール部分は、 R^{15} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し；

各 R^{14} は、独立に、フルオロ、 C_{1-3} アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)、フェニル(1つまたは複数のハロゲン原子で置換されていてもよい)を表し；

各 R^{15} は、ハロ、-OC $_{1-3}$ アルキル、 C_{1-5} アルキル(後の2種の基は、1つもしくは複数の-OHまたは1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表す。

【0026】

別の実施形態において、一般式Iの中で、L、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

Aは、 C_{1-6} アルキル、アリール - C_{0-3} アルキル - 、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{0-3} アルキル - (これらの基で、アルキル - またはシクロアルキル部分は、 R^{14} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アリール部分は、 R^{15} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し；

各 R^{14} は、独立に、フルオロ、 C_{1-3} アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表し；

各 R^{15} は、独立に、ハロ、-OC $_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルキル(後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表す。

【0027】

10

20

30

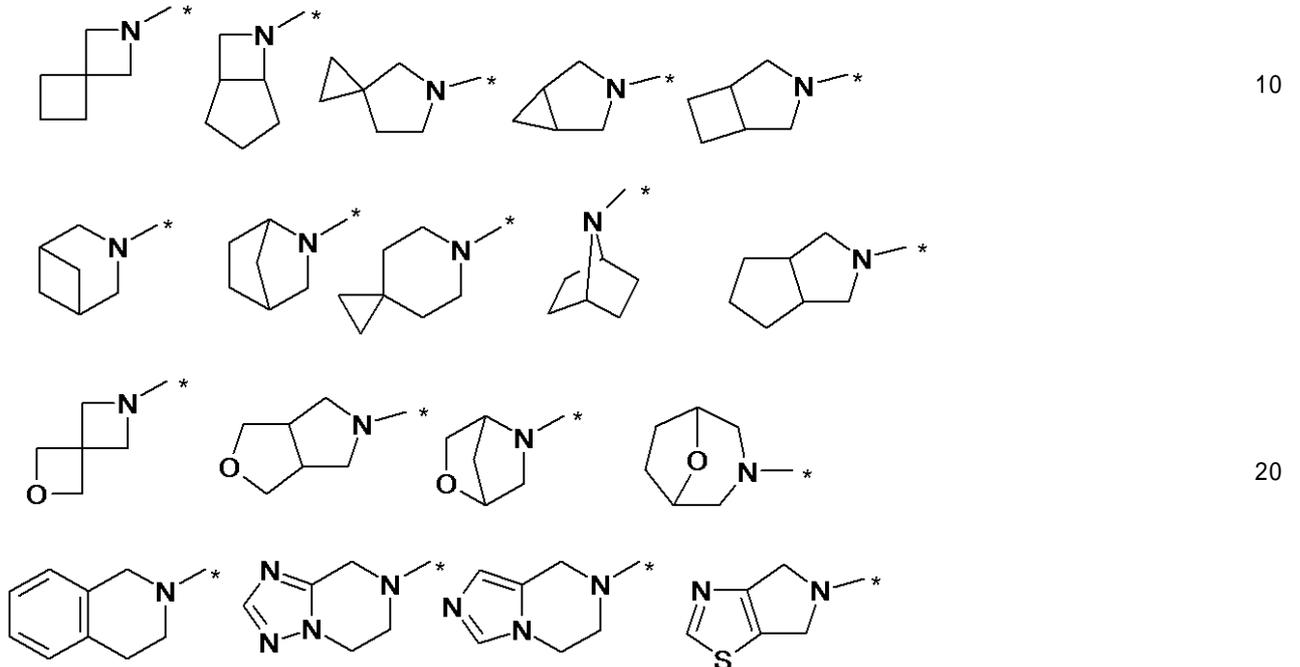
40

50

別の実施形態において、一般式 I の中で、A、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

Lは、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、またはアゼチジニル -、ピロリジニル -、チアゾリジニル -、ピペリジニル -、モルホリニル -、チオモルホリニル -、ピペラジニル -、または

【化 3】



(これら複素環基のすべては、1つまたは複数の置換基 R^{12} で置換されていてもよく、上記の基は、窒素原子を經由してベンゾイミダゾール核に結合されている) を表し；

R^{10} および R^{11} は、独立に、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-5} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル -、または C_{4-6} ヘテロシクロアルキル - C_{0-1} アルキル - [これら 4 種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-SC_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-3}$ アルキル (後の 5 種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい) から選択される 1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]、または

フェニル - C_{0-1} アルキル -、イミダゾリル - C_{0-1} アルキル -、トリアゾリル - C_{0-1} アルキル - (これら 3 種の基は、フルオロ、クロロ、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ から選択される 1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい) を表し；

各 R^{12} は、独立に、フルオロ、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル - O - (後の 3 種の基は、フルオロまたは $-OH$ から選択される 1つまたは複数の基で置換されていてもよい)、または

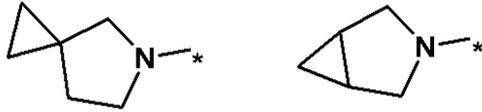
フェニル [ハロ、 C_{1-3} アルキル (1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい) から選択される 1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい] を表す。

【0028】

別の実施形態において、一般式 I の中で、A、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

Lは、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、またはアゼチジニル -、ピロリジニル -、ピペリジニル -、モルホリニル -、ピペラジニル -、または

【化4】



(これら複素環基のすべては、1つまたは複数の置換基 R^{12} で置換されていてもよく、かつフェニルまたは5もしくは6員のヘテロアリール環に縮合環化されていてもよく、上記の基は、窒素原子を經由してベンゾイミダゾール核に結合されている)を表し；

R^{10} および R^{11} は、独立に、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル - [これら2種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、または

アリール - C_{0-1} アルキル - [ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル - O - (後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

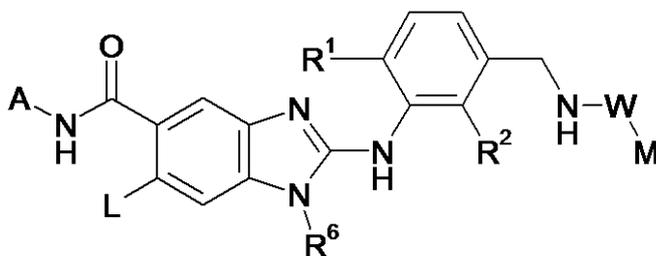
各 R^{12} は、独立に、フルオロ、 $=O$ 、 C_{1-4} アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)、または

フェニル[ハロ、 C_{1-3} アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表す。

【0029】

本発明のさらなる実施形態は、式I aの化合物を含み；

【化5】



I a

ここで、

R^1 は、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル(後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表し；

R^2 は、ハロ、 C_{1-3} アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表し；

R^6 は、水素、 C_{1-5} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル - C_{0-2} アルキル[後の2種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル(OH 、 $-OC_{1-3}$ アルキルまたは $-C(O)-NH_2$ で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表し；

Wは、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ (これらの基は、炭素または硫黄原子を經由して $-NH-$ 部分の窒素に結合されている)を表し；

【0030】

Mは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル - [これら2種の基は、フルオロ、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル($-OH$ または1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、またはフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、または

O) -NH₂、-SC₁₋₃アルキル、-S(O)C₁₋₃アルキル、-S(O)₂C₁₋₃アルキル(後の5種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、または
フェニル-C₀₋₁アルキル-、イミダゾリル-C₀₋₁アルキル-、トリアゾリル-C₀₋₁アルキル-(これら3種の基は、フルオロ、クロロ、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、-OCH₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し;

各R¹²は、独立に、フルオロ、-OH、=O、-C(=O)NH₂、C₁₋₄アルキル、C₃₋₅シクロアルキル、C₁₋₄アルキル-O-(後の3種の基は、フルオロまたは-OHから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)、または
フェニル[ハロ、C₁₋₃アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)]から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]を表す。

10

【0032】

本発明のさらなる実施形態は、式I aの化合物を含み：
ここで、

R¹は、ハロ、C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル(後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表し;

R²は、水素、ハロ、C₁₋₃アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表し;

R⁶は、水素、C₁₋₅アルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₀₋₂アルキル(後の2種の基は、フルオロ、C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し;

20

Wは、-C(O)-、-S(O)₂-、-C(O)O-(これらの基は、炭素または硫黄原子を經由して-NH-部分の窒素に結合されている)を表し;

Mは、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₀₋₁アルキル-[これら2種の基は、フルオロ、C₁₋₃アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)]から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]を表し;

Aは、C₁₋₆アルキル、アリール-C₀₋₃アルキル-、C₃₋₈シクロアルキル-C₀₋₂アルキル-(これら3種の基で、アルキル-またはシクロアルキル部分は、R¹⁴から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アリール部分は、R¹⁵から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい)を表し;

30

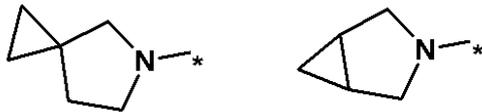
各R¹⁴は、独立に、フルオロ、C₁₋₃アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表し;

各R¹⁵は、独立に、ハロ、-OC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキル(後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)を表し;

【0033】

Lは、-NH₂、-NHR¹⁰、-NR¹⁰R¹¹、またはアゼチジニル-、ピロリジニル-、ピペリジニル-、モルホリニル-、または

【化8】



40

(これらの複素環基のすべては、1つまたは複数の置換基R¹²で置換されていてもよく、かつフェニルまたは5もしくは6員のヘテロアリール環に縮合環化されていてもよく、上記の基は、窒素原子を通してベンゾイミダゾール核に結合されている)を表し;

R¹⁰およびR¹¹は、独立に、C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₀₋₁アルキル-[これら2種の基は、フルオロ、-OH、C₁₋₃アルキル(1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)]から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい]、または

50

アリール - C_{0-1} アルキル - [八口、 - OH、 - CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル - O - (後の2種の基は、1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい) から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい] を表し；

各 R^{12} は、独立に、フルオロ、 = O、 C_{1-4} アルキル (1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)、または

フェニル [八口、 C_{1-3} アルキル (1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい) から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい] を表す。

【0034】

別の実施形態において、一般式 I または I a の中で、L、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

10

A は、フェニル - C_{0-2} アルキル - 、ピリジル - C_{0-1} アルキル - 、ピリミジニル - C_{0-1} アルキル - 、チエニル - C_{0-1} アルキル - 、チアゾリル - C_{0-1} アルキル - 、チアジアゾリル - C_{0-1} アルキル - 、イソキサゾリル - C_{0-1} アルキル - 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-1} アルキル - 、ピペリジン - 4 - イル (これらの基で、アルキル - またはシクロアルキル - およびピペリジン - 4 - イル部分は、 R^{14} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、フェニルまたはヘテロアリール部分は R^{15} から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい) を表し；

各 R^{14} は、独立に、フルオロ、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、エチル (1つまたは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)、フェニル (1つまたは複数のフッ素または塩素原子で置換されていてもよい) を表し；

20

各 R^{15} は、独立に、フルオロ、クロロ、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{2-4} アルキル (- OH または1つもしくは複数のフッ素原子で置換されていてもよい)、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ を表す。

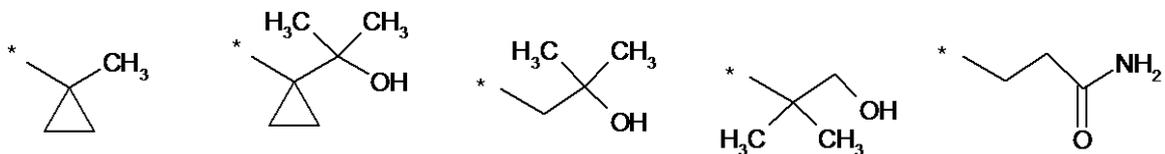
【0035】

別の実施形態において、一般式 I の中で、A、L、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

R^6 は、水素、 CH_3 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、tert - ブチル、

30

【化9】



を表す。

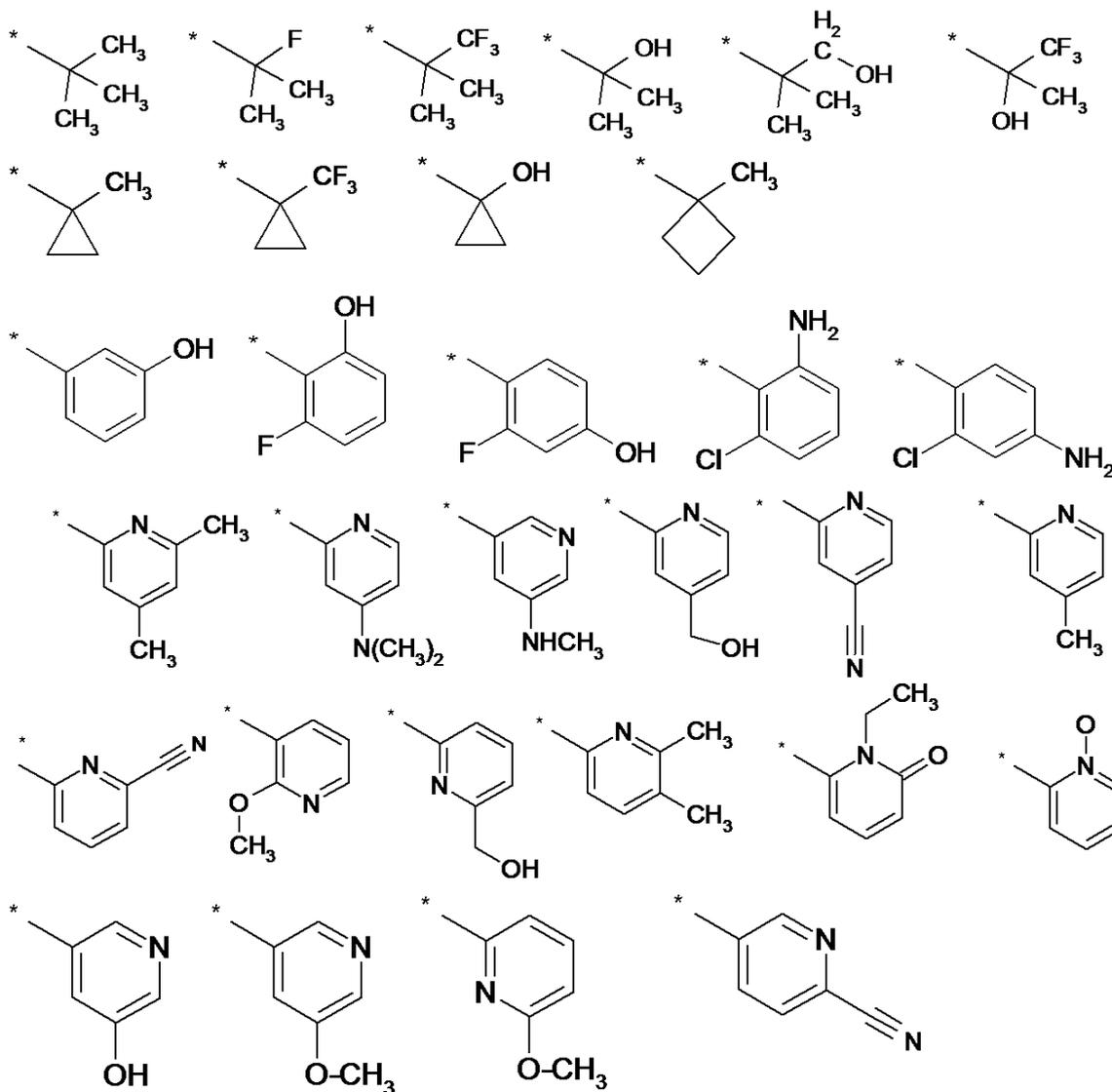
【0036】

別の実施形態において、一般式 I の中で、A、L、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

40

M は、

【化 10】

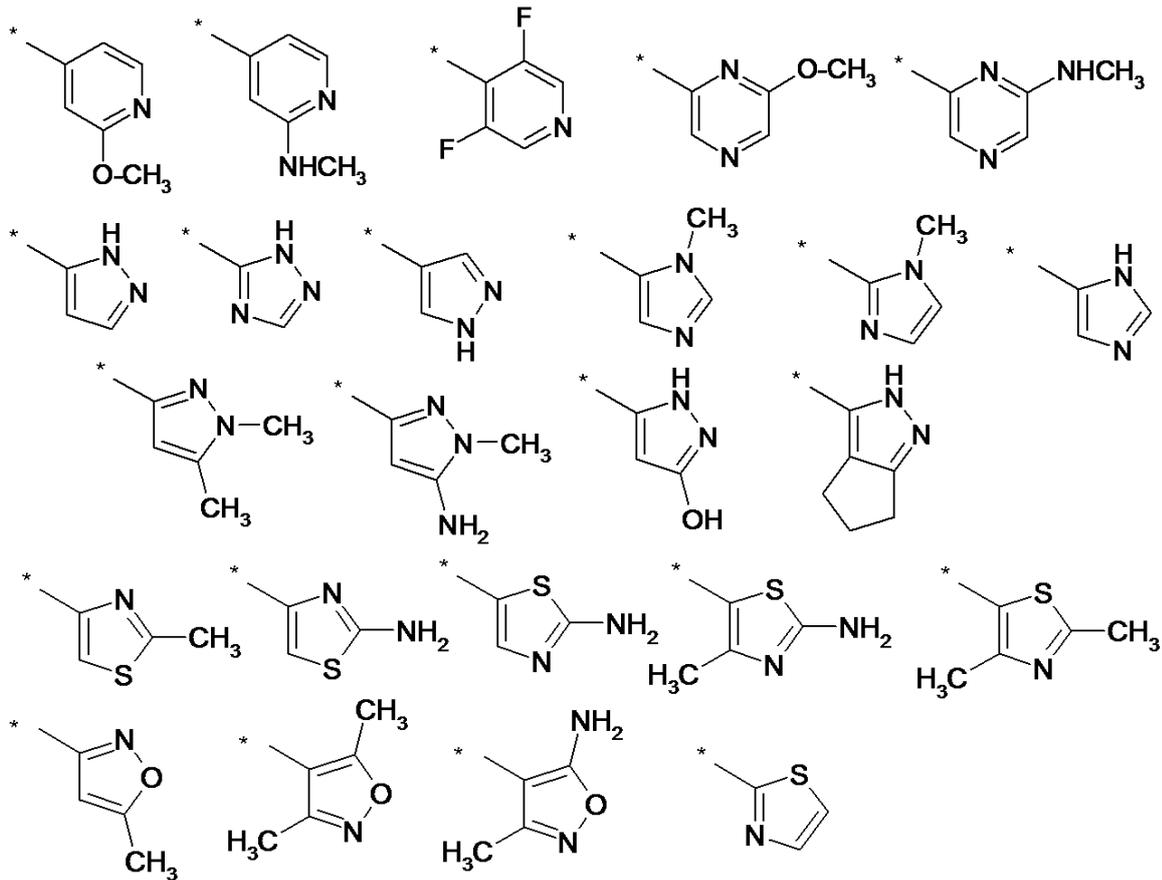


10

20

30

【化11】



10

20

から選択される基を表す。

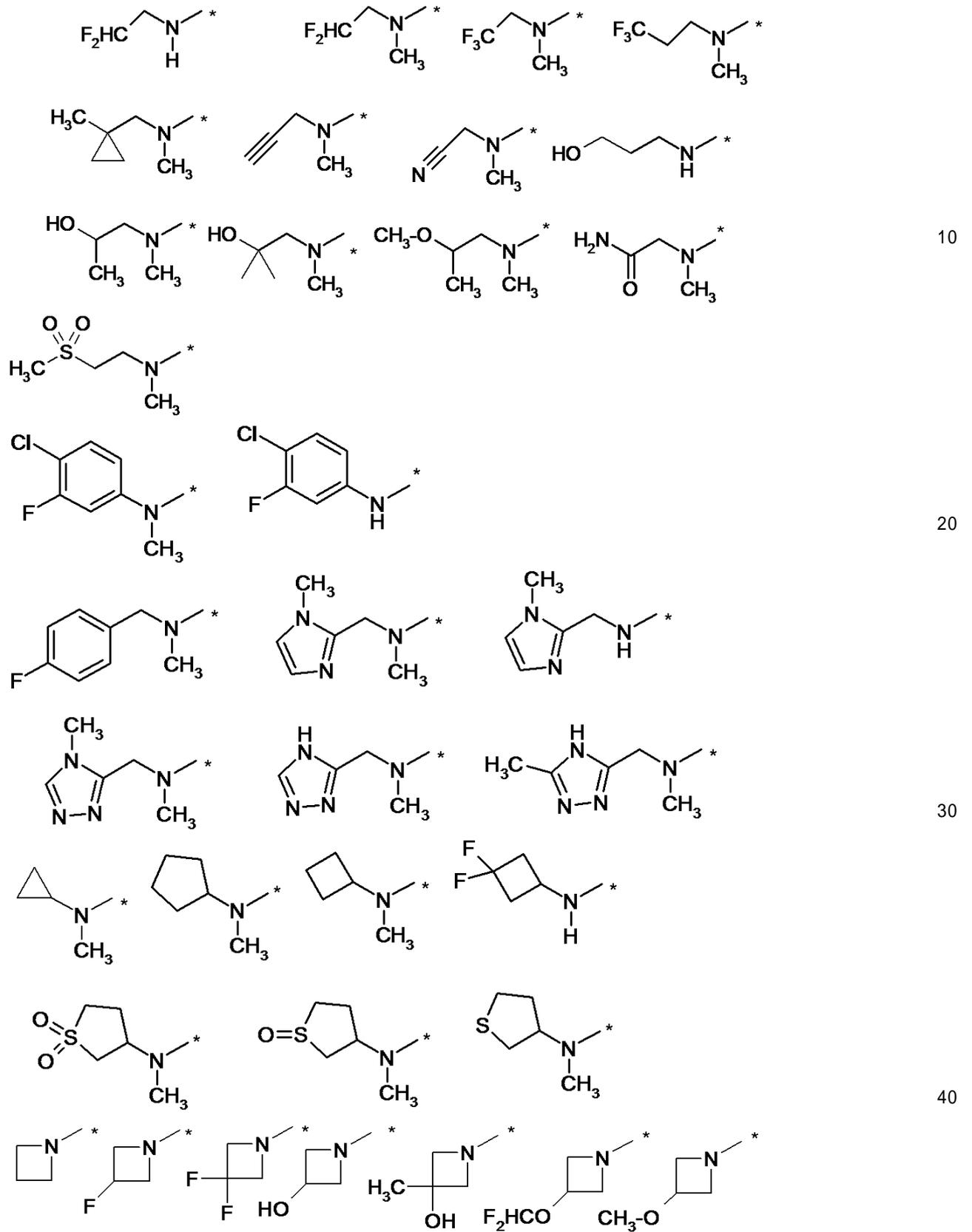
【0037】

別の実施形態において、一般式Iの中で、L、M、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 R^b は、前記実施形態のいずれかにおいて定義されたのと同様の意味を有し、かつ

Aは、

30

【化 1 3】



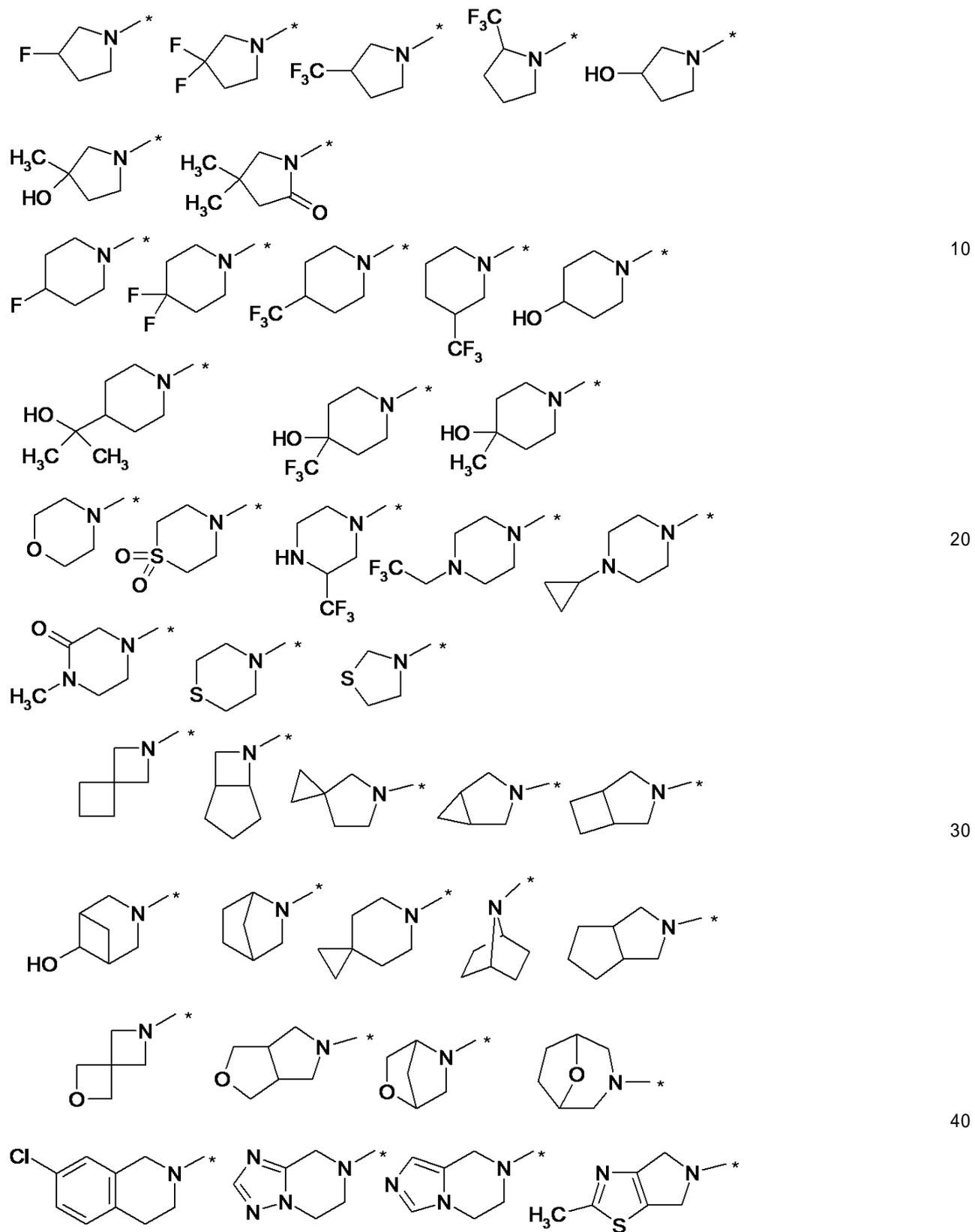
10

20

30

40

【化 1 4】

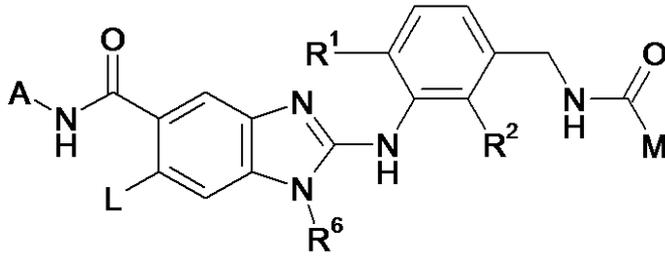


から選択される基を表す。

【0039】

本発明のさらなる実施形態は、式 I b の化合物を含み：

【化15】

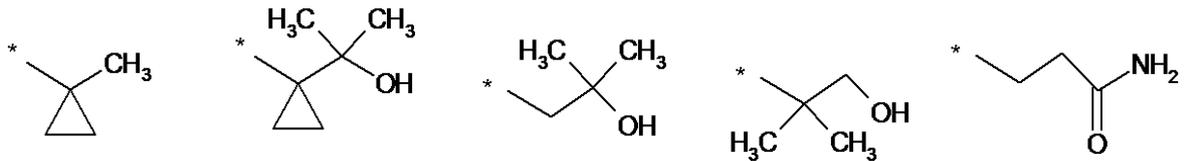


Ib

ここで、

R¹は、フルオロ、クロロを表し；R²は、フルオロ、クロロを表し；R⁶は、水素、CH₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、tert-ブチル、

【化16】



を表し；

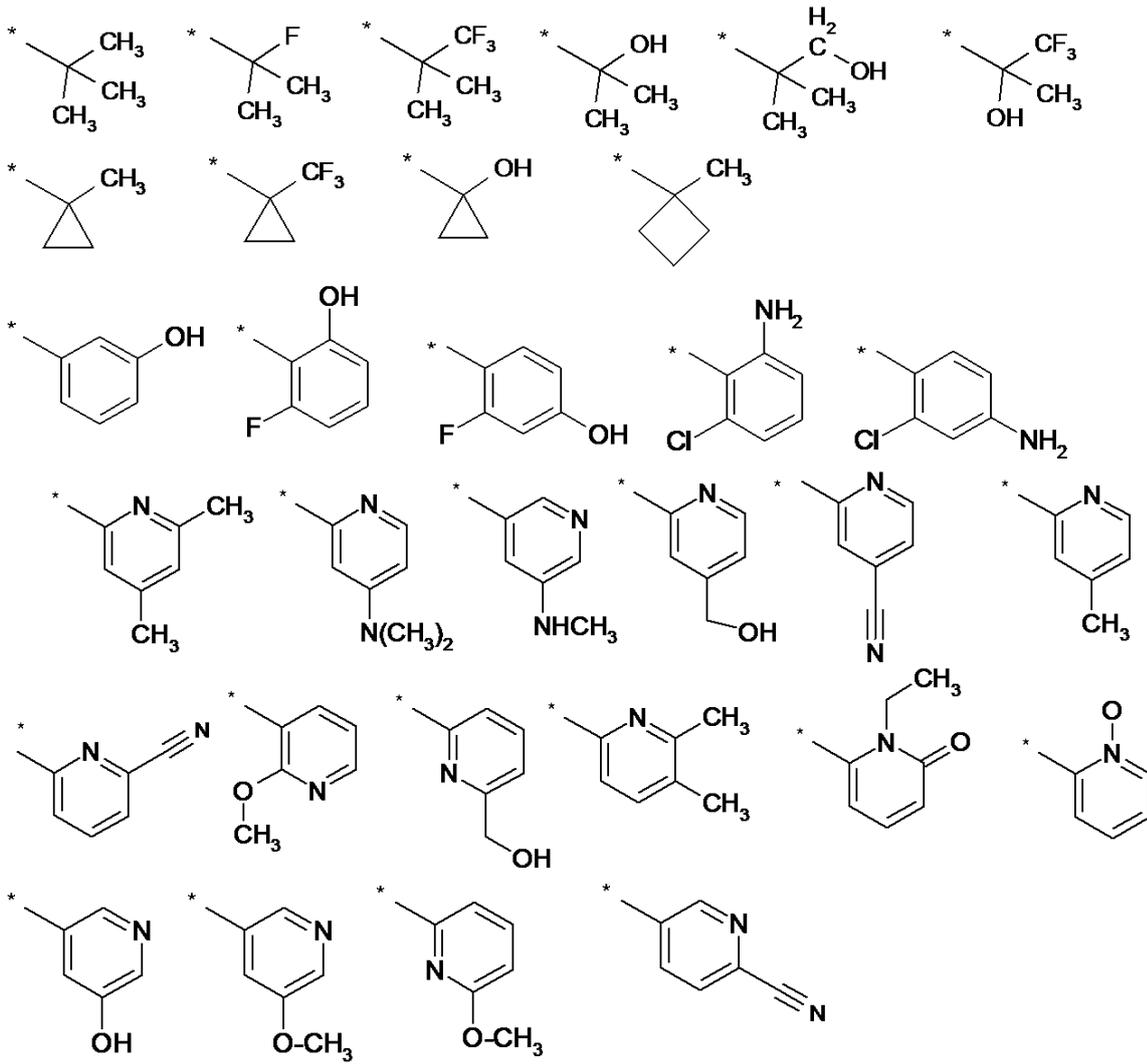
【0040】

Mは、

10

20

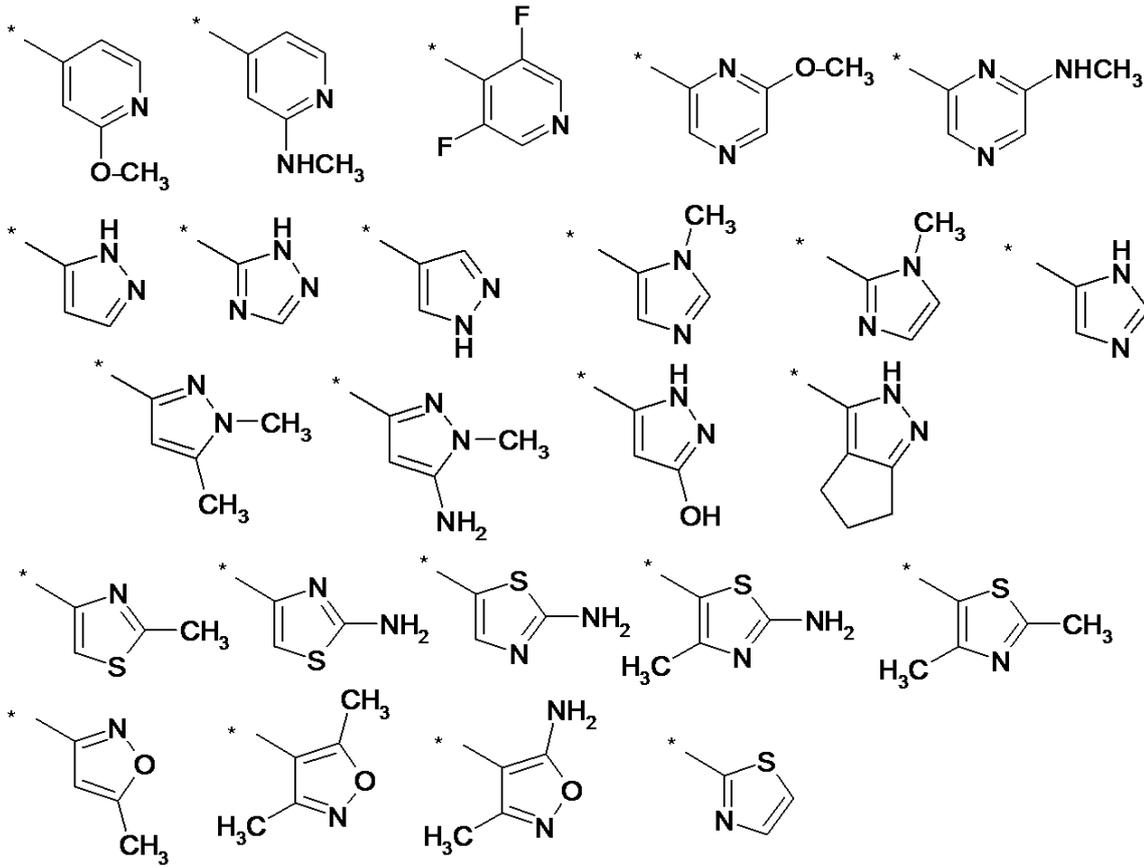
【化 17】



10

20

【化18】



10

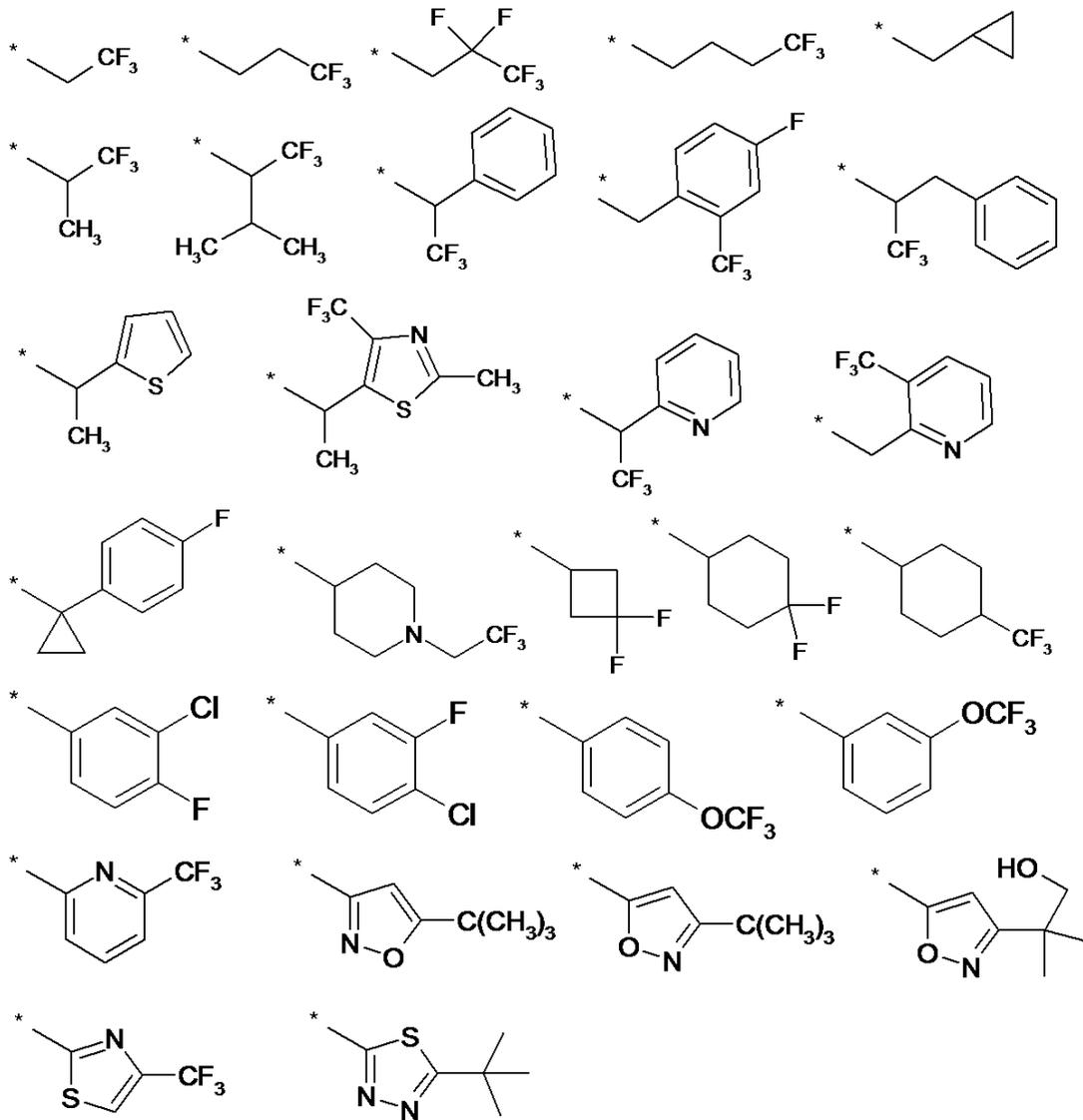
20

から選択される基を表し；

【0041】

Aは、

【化19】

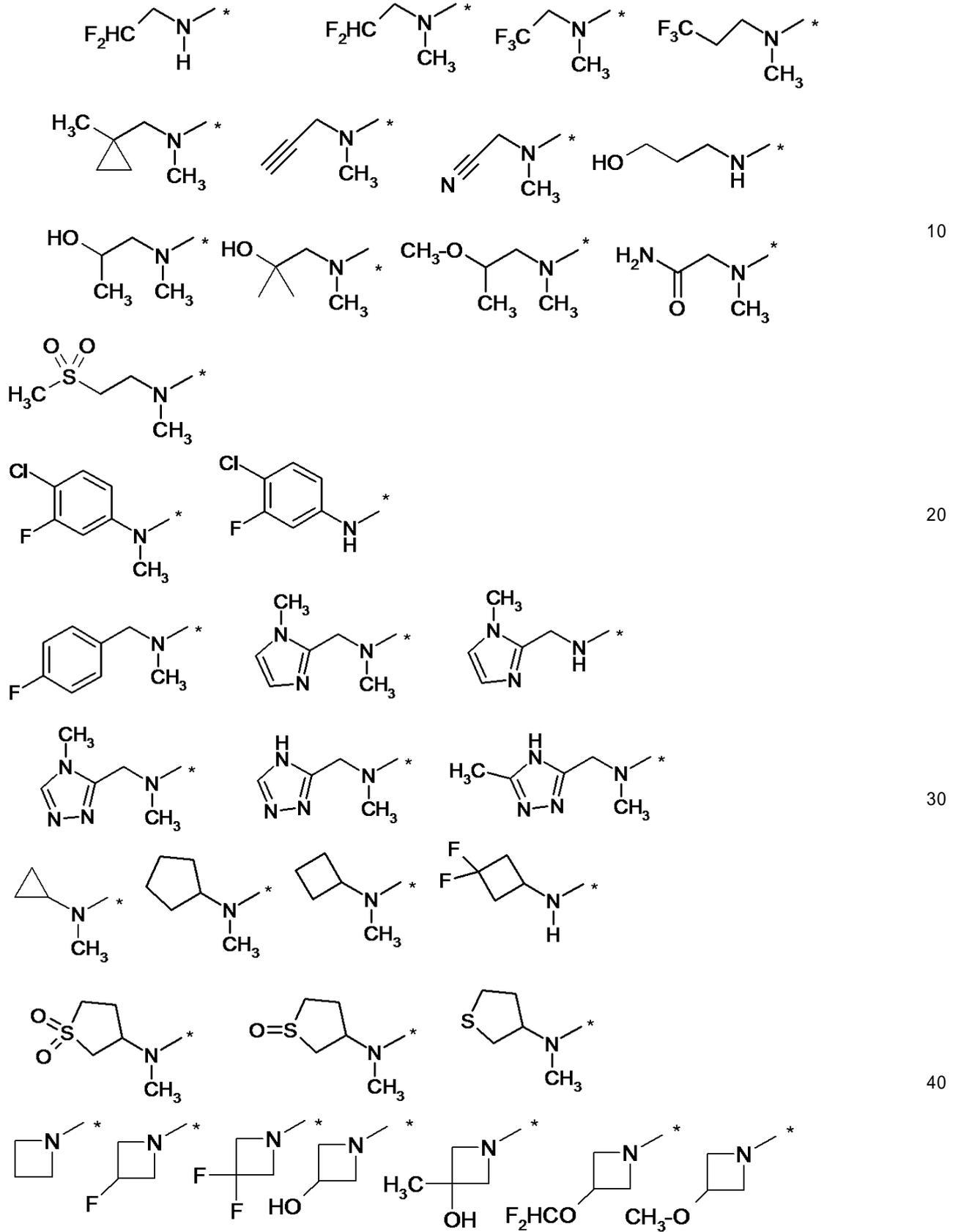


から選択される基を表し；

【0042】

Lは、

【化 20】



R⁶は、水素、C H₃を表し；

Mは、

【化22】

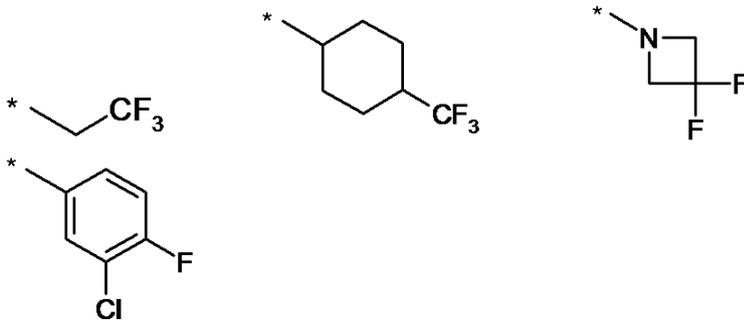


から選択される基を表し；

【0044】

Aは、

【化23】



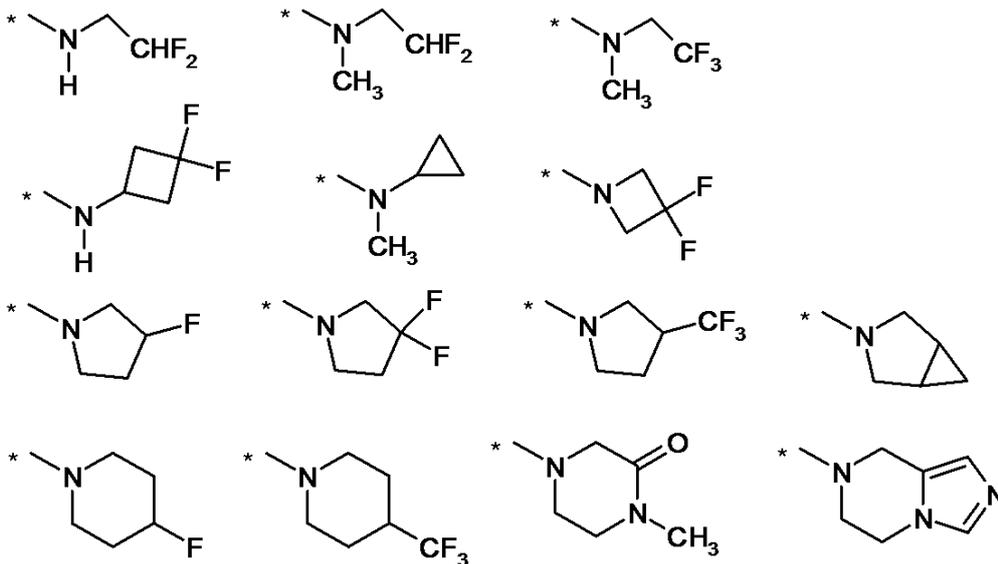
10

から選択される基を表し；

【0045】

Lは、

【化24】



20

30

から選択される基を表す。

【発明を実施するための形態】

【0046】

使用される用語および定義

一般的定義：

本明細書中で明確に定義されない用語は、その開示および文脈に照らして当業者がそれらの用語に付与するであろう意味を有するものとする。しかし、本明細書中で使用する場合、そうでないことを特記しない限り、以下の用語は、指示した意味を有し、かつ以下の約束ごとを守る。

以下で定義される基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、しばしば基の前に記され、例えば、C₁₋₆アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。一般に、2つ以上の下位基を含む基の場合、最後に示された下位基が

40

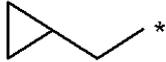
50

、そのラジカルの結合箇所であり、例えば、置換基「アリール - C₁₋₃アルキル - 」は、アリール基がC₁₋₃アルキル基に結合されており、そのアルキル基が、核に、または該置換基が結合される基に結合されていることを意味する。

本発明の化合物が、化学名の形式で、および式として示される場合、なんらかの矛盾があれば、式が優先するものとする。

定義されるような核分子に連結されている結合を指摘するために、下位式中で星印を使用することができ、例えば、シクロプロピルメチル - 基は、次の図で表される：

【化 2 5】



10

【 0 0 4 7】

互変異性体 / 立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：

特記しない限り、明細書および添付の特許請求の範囲の全体を通して、付与された化学式または名称は、互変異性体（例えば、1H - ベンゾイミダゾールは、3H - ベンゾイミダゾールを含有する対応する化合物と同一であると考えられる）、すべての立体、光学および幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E / Z異性体など）、ならびにそのラセミ化合物、さらには個々のエナンチオマーの様々な比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはこのような異性体およびエナンチオマーが存在する前記形態のいずれかの混合物、さらにはその薬学的に許容される塩をはじめとする塩、および例えば遊離化合物の溶媒和物をはじめとする水和物などのその溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を包含するものとする。

20

【 0 0 4 8】

塩：

本明細書中で、句「薬学的に許容される」は、正常な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応またはその他の問題もしくは合併症なしに、人類および動物の組織と接触させて使用するのに適し、かつ妥当な利益 / リスク比と釣り合った、それらの化合物、材料、組成物、および / または剤形について言及するために採用される。

本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を調製することによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが含まれる。例えば、このような塩としては、アンモニア、L - アルギニン、ペタイン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン（2, 2' - イミノビス（エタノール））、ジエチルアミン、2 - （ジエチルアミノ） - エタノール、2 - アミノエタノール、エチレンジアミン、N - エチル - グルカミン、ヒドラバミン、1H - イミダゾール、リシン、水酸化マグネシウム、4 - （2 - ヒドロキシエチル） - モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 - （2 - ヒドロキシエチル） - ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン（2, 2', 2'' - ニトリロトリス（エタノール））、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2, 2 - ジクロロ - 酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2, 5 - ジヒドロキシ安息香酸、4 - アセトアミド - 安息香酸、(+) - カンファー酸、(+) - カンファー - 10 - スルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、サイクラミン酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エチレンジアミノ四酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラカリン酸（galacarinic acid）、ゲンチジン酸、D - グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、グルタミン酸、グルタンチン酸（glutantic acid）、グルタル酸、2 - オキソ - グルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL - 乳酸、ラクトピオン酸、ラウリン酸、リシン、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフタレン - 1, 5 -

30

40

50

ジスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸（エンボン酸）、リン酸、プロピオン酸、(-) - L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、およびウンデシレン酸からの塩が挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などのような金属からのカチオンを用いて形成することができる（また、Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照されたい）。

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基形態を十分な量の適切な塩基または酸と、水中で、あるいはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリル、またはこれらの混合物のような有機希釈剤中で反応させることによって調製することができる。上記以外の、例えば本発明の化合物を精製または単離するのに有用であるその他の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）も本発明の一部を構成する。

【0049】

ハロゲン：

用語「ハロゲン」は、一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0050】

アルキル：

用語「C_{1-n}アルキル」（ここで、nは2～nの整数である）は、単独で、または別のラジカルと組み合わせられて、1～n個のC原子を有する非環式で飽和の分枝状または直鎖状炭化水素ラジカルを意味する。例えば、用語C₁₋₅アルキルは、ラジカルH₃C -、H₃C - CH₂ -、H₃C - CH₂ - CH₂ -、H₃C - CH(CH₃) -、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ -、H₃C - CH₂ - CH(CH₃) -、H₃C - CH(CH₃) - CH₂ -、H₃C - C(CH₃)₂ -、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ -、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH(CH₃) -、H₃C - CH₂ - CH(CH₃) - CH₂ -、H₃C - CH(CH₃) - CH₂ - CH₂ -、H₃C - CH₂ - C(CH₃)₂ -、H₃C - C(CH₃)₂ - CH₂ -、H₃C - CH(CH₃) - CH(CH₃) -、およびH₃C - CH₂ - CH(CH₂CH₃) - を包含する。

【0051】

アルキニル：

用語「C_{2-n}アルキニル」（ここで、nは3～nの整数である）は、少なくとも2個の炭素原子を有する、「C_{1-n}アルキル」についての定義中で規定されたような基（この基の少なくとも2つの炭素原子は三重結合によって互いに結合されている）に対して使用される。

【0052】

シクロアルキル：

用語「C_{3-n}シクロアルキル」（ここで、nは3を超える整数である）は、単独で、または別のラジカルと組み合わせられて、3～n個のC原子を有する単環、二環、三環または四環式の飽和炭化水素ラジカルを意味する。例えば、用語C₃₋₇シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。

用語「シクロアルキル」は、縮合、架橋およびスピロ環系を包含する。シクロアルキルラジカルは、さらに、フェニル環に、または5～6員ヘテロアリアル環、例えば、チエニル -、ピロリル -、チアゾリル -、オキサゾリル -、イソオキサゾリル -、イミダゾリル -、ピラゾリル -、トリアゾリル -、テトラゾリル -、ピリジニル -、ピリミジニル -、ピラジニル - もしくはピラジニル環に縮合されていてもよい。

【0053】

さらに、用語「シクロアルキル」は、次の例示構造を包含し、該例示構造は、アリアル

10

20

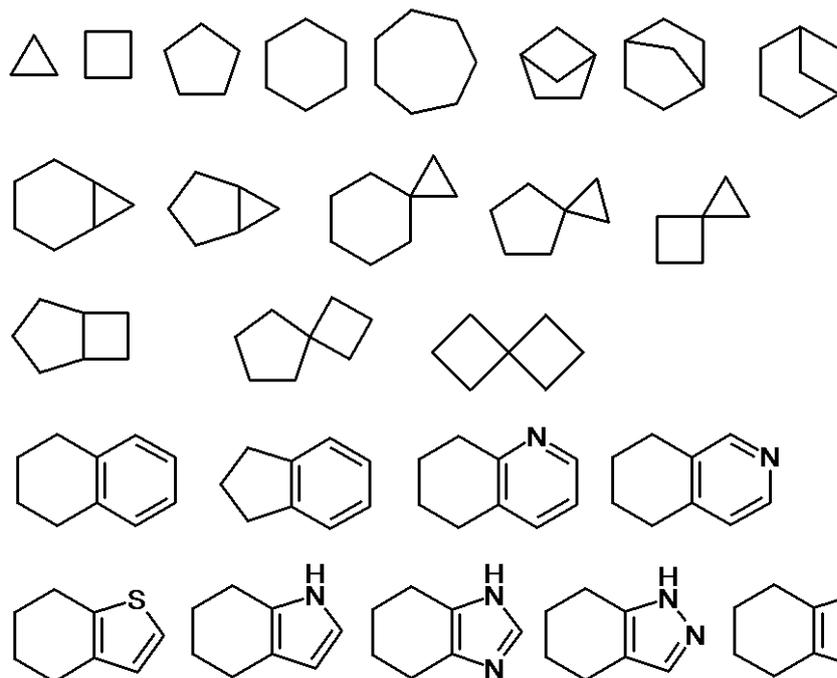
30

40

50

またはヘテロアリール部分の任意の原子への共有結合ではなく、シクロアルキル環部分の任意の原子への共有結合を介して結合され得るので、ラジカルとして描かれてはいない：

【化26】



10

20

【0054】

ヘテロシクロアルキル：

用語「4 - n員ヘテロシクロアルキル」（ここで、nは4を超える整数である）は、N、OまたはS(O)r（ここで、r = 0、1または2である）から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有し、4 ~ n個の環原子からなる、飽和または部分不飽和の単環式または多環式の環系を意味する。ヘテロシクロアルキル環系は、さらに、フェニル、または5 ~ 6員ヘテロアリール環（チエニル -、ピロリル -、チアゾリル -、オキサゾリル -、イソオキサゾリル -、イミダゾリル -、ピラゾリル -、トリアゾリル -、テトラゾリル -、ピリジニル -、ピリミジニル -、ピラジニル - またはピリダジニル環など）に縮合されていてもよい。用語「ヘテロシクロアルキル」は、すべての可能な異性形態を包含すると解釈される。

30

【0055】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、次の例示構造を包含し、該例示構造は、アリールまたはヘテロアリール部分の原子への共有結合ではなく、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル環部分の任意の原子への共有結合を介して結合され得るので、ラジカルとして描かれてはいない：

用語「アリール」は、本明細書中で使用する場合、単独で、または別のラジカルと組み合わせられて、6個の炭素原子を含有する炭素環式の芳香族単環式基を意味し、その基は、さらに、第2の5または6員の芳香族、飽和または不飽和の炭素環式基に縮合されていてもよい。用語「アリール」には、芳香族部分の任意の原子への共有結合を介して結合され得る、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルが含まれる。

【0057】

ヘテロアリール：

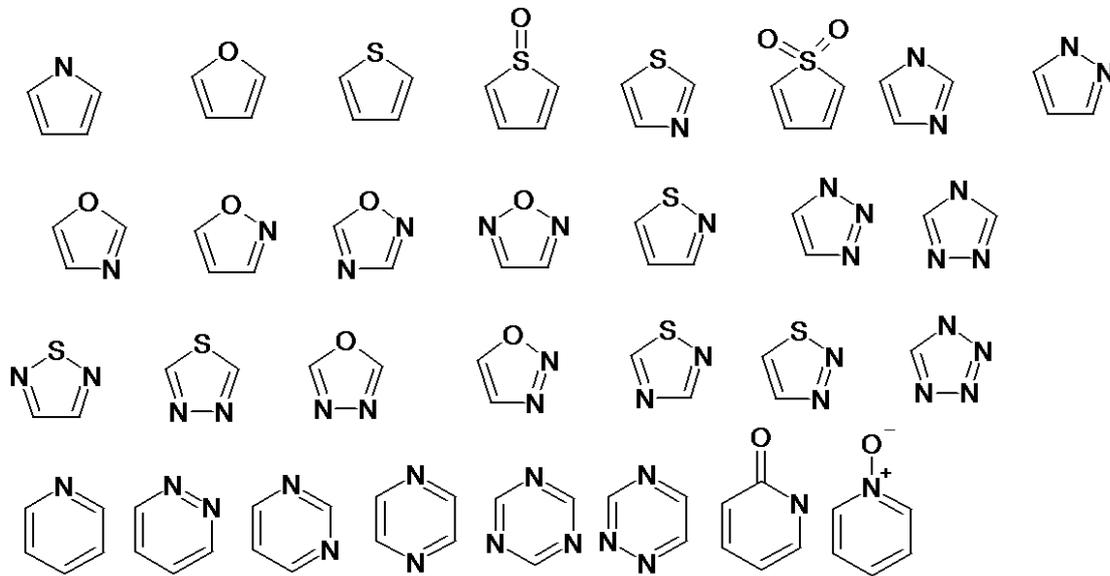
用語「ヘテロアリール」は、N、OまたはS(O)_r（ここで、 $r = 0, 1$ または2である）から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有する単環または多環式の環系を意味し、ここで、ヘテロ原子の少なくとも1つは芳香環の部分であり、該芳香環は、さらに、第2の5または7員の芳香族、飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基に縮合されていてもよい。用語「ヘテロアリール」は、すべての可能な異性形態を包含すると解釈される。

10

【0058】

用語「ヘテロアリール」は、次の例示構造を包含し、該例示構造は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分の原子への共有結合ではなく、ヘテロアリール環の任意の原子への共有結合を介して結合され得るので、ラジカルとして描かれてはいない：

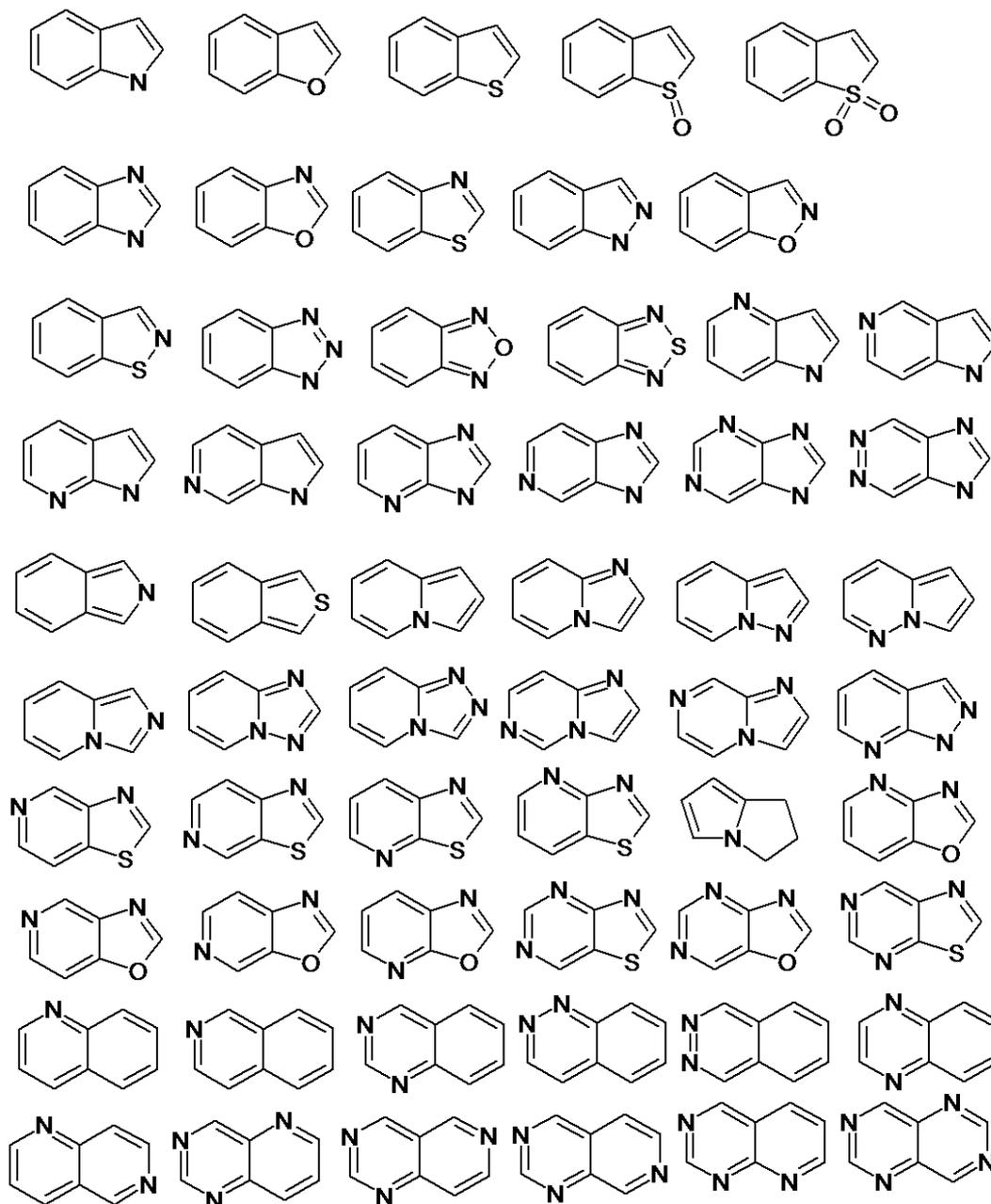
【化29】



20

30

【化30】



10

20

30

【0059】

調製方法

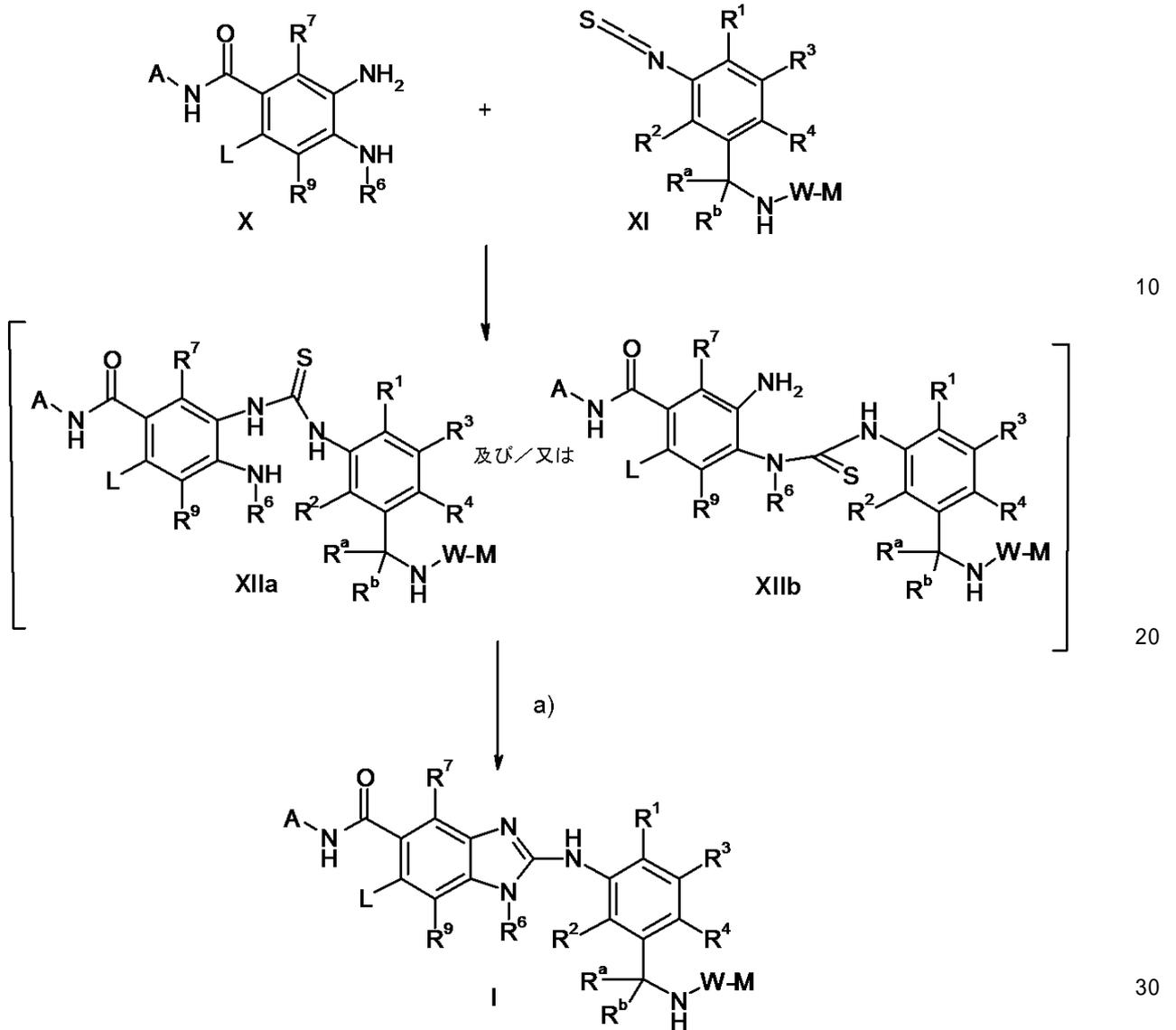
本発明の化合物は、当業者に周知である技術により、例えば、以後および実験の部に記載のように、または国際公開第2010/034796号、同2010/034797号および同2010/100249号中に記載の方法と同様に調製することができる。本発明のさらなる態様によれば、式Iの化合物の調製方法が提供され、該方法は、例えば、次のスキームA～Cにより実施することができる。

40

【0060】

スキームA（可変基は、すべて、請求項1で定義される通りである）

【化 3 1】

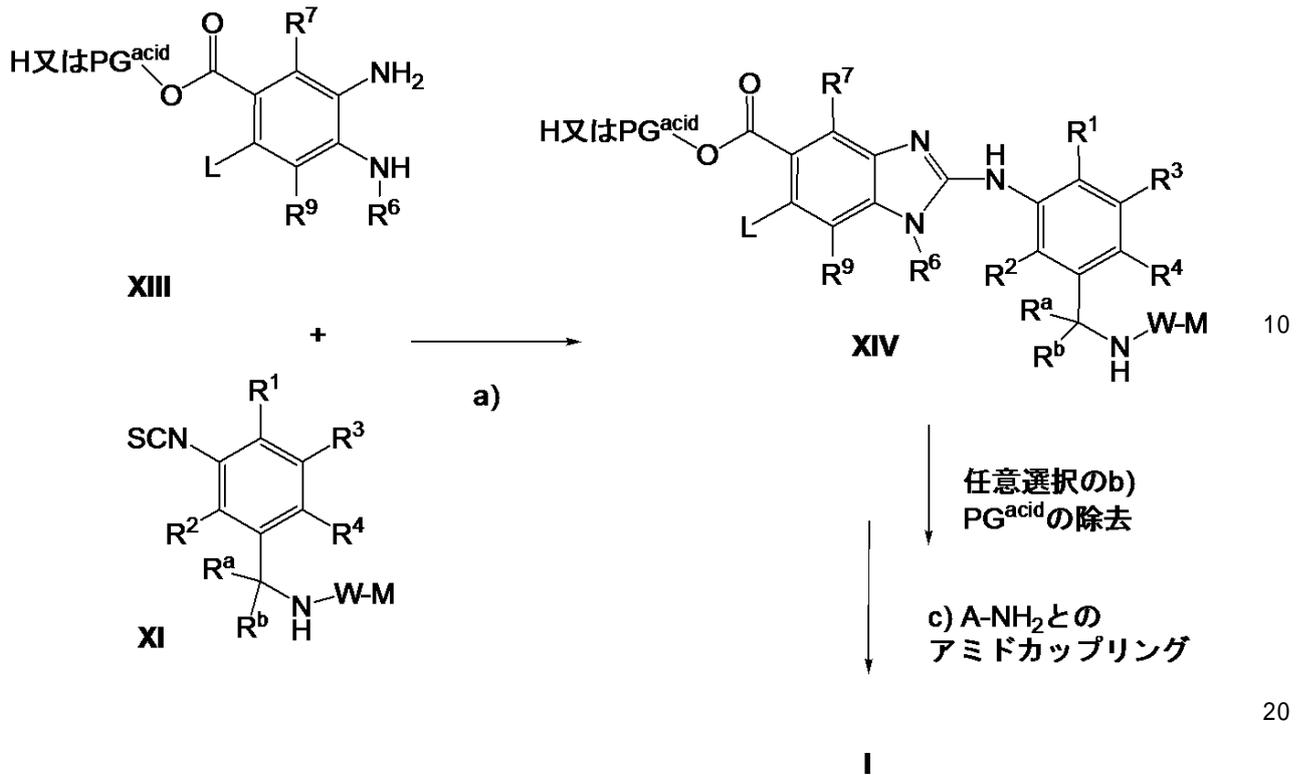


フェニレンジアミンXとチオイソシアネートXIとの間の反応(ステップa)は、当業者に公知の標準的条件下で、例えば、国際公開第2010/034796号または同2010/100249号に記載の方法と同様に、ジエチルエーテル(Et₂O)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン(DCM)、アセトニトリル(MeCN)および/またはテトラヒドロフラン(THF)などの適切な溶媒の存在下で実施することができる。反応は、例えばCH₃-I、またはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI、またはその塩、例えば塩酸塩)もしくはN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)などのカルボジイミドをベースにした化合物のような環化ステップを促進する適切な試薬の存在下で、あるいはアミン塩基、例えばトリエチルアミン(TEA)またはジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の存在下で、好ましくは実施することができる。反応は、0~200の間、好ましくは室温~100の間の任意の適切な温度で進行することができる。ステップaは、チオ尿素中間体XIIaおよび/またはXIIbを単離して段階的反應で、またはワンポット法で実施することができる。

【0061】

別法として、式Iの化合物は、スキームBにより合成することができる。スキームB(可変基は、すべて、請求項1で定義される通りであり、PG^{acid}は、カルボン酸官能基の保護基である)：

【化32】



保護基 PG^{acid} は、例えば "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) 中に記載のような当業者に周知で文献既知の、カルボン酸の保護基、例えば C_{1-5} -アルキル-、アリル-、またはベンジル基である。

ステップ a) は、スキーム A に記載のように実施できるが、XIII 中に非保護カルボン酸部分が存在するならば、添加物 (2, 2, 2-トリフルオロ-N, O-ビス-(トリメチルシリル)-アセトアミドなど) の存在下で実施することもできる。

ステップ b) は、既知の鹼化条件下で、例えば、エタノール (EtOH)、メタノール (MeOH)、DMF、MeCN、THF もしくはジオキサン中で水性 LiOH、NaOH もしくは KOH を用いて、または MeOH 中で Pd/C を用いて実施することができる。

ステップ c) でのアミド形成は、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (PPA)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、DCC、EDCI、カルボニルジイミダゾール (CDI)、カルボニルジトリアゾール (CDT)、1-クロロ-2-メチル-プロピル-ジメチルアミン、塩化オキサリルのようなさらなるインサイチュでの活性化剤、または最新のその他の活性化剤を用いて実施することができる。

【0062】

該カップリング反応は、NaOH、KOH、 NaHCO_3 、トリエチルアミン (TEA)、N-エチルジイソプロピルアミン (DIPEA)、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの、または最新のおよび例えば Houben-Weyl, "Methods in Organic Synthesis", Vol. E22a, p 425ff 中に記載のその他の適切な塩基の存在下で、好ましくは実施することができる。カップリング反応は、適切な溶媒、例えば、DCM、ジオキサン、THF、MeCN、DMF、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP) 中で、またはこれらの溶媒の混合物中で、0 ~ 100 の間の任意の

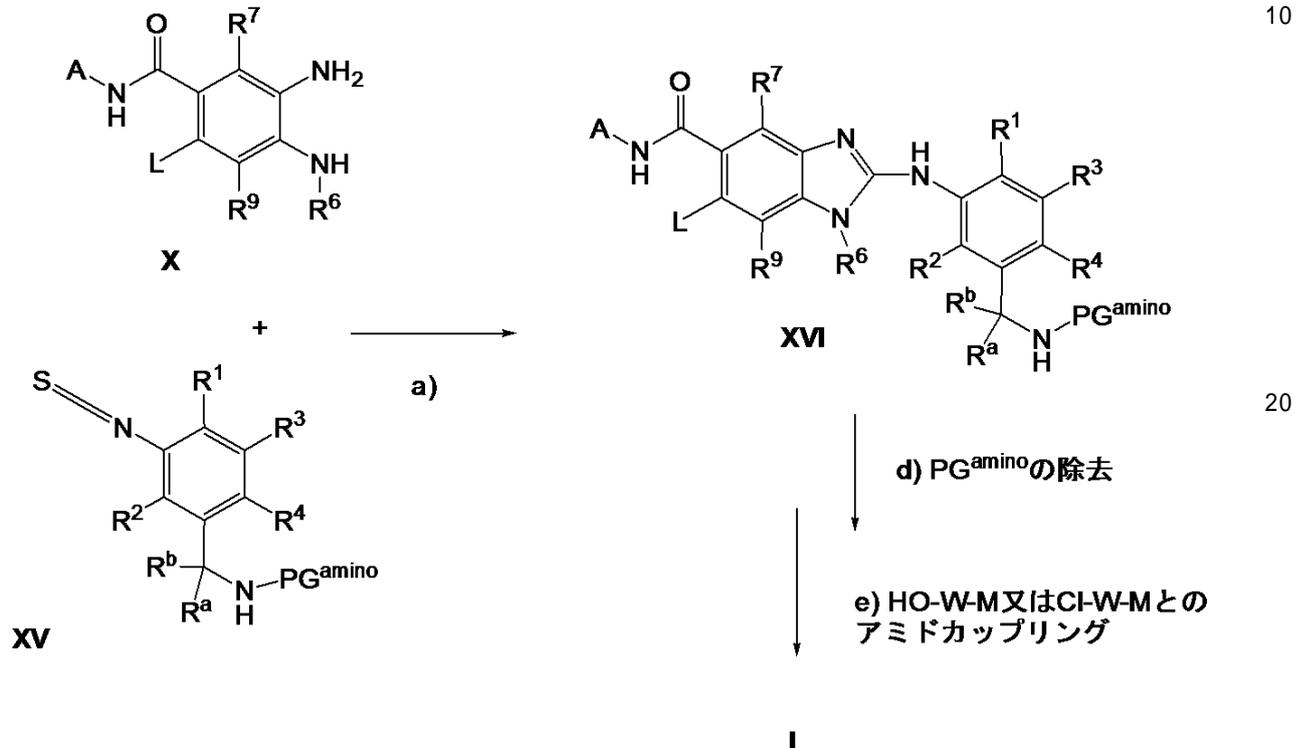
適切な温度で実施することができる。

PG^{acid} がメチルまたはエチル基であるなら、XIVのIへの変換は、ワンポット法で、ヘキサン、ジオキサン、THF中で、例えばトリメチルアルミニウムまたはトリエチルアルミニウムを用いて20～80℃で実施することもできる。

【0063】

別法として、式Iの化合物はスキームCにより合成することができる。
スキームC（可変基は、すべて、請求項1で定義される通りであり、 PG^{amino} は、ベンジル性アミノ基の保護基である）：

【化33】



XV中の保護基 PG^{amino} は、例えば"Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)中に記載のような当業者に周知で文献既知の、アミノ基の保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル-、ベンジルオキシカルボニル-、エトキシカルボニル-、メトキシカルボニル-、アリルオキシカルボニル-、またはトリフルオロメチルカルボニル基である。

ステップa)は、スキーム1に記載のように実施することができる。

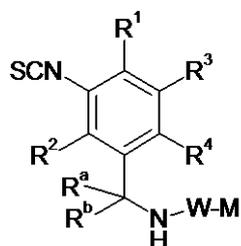
ステップd)において、XVI中の PG^{amino} は、当業者に周知であり、後に例示される技術により除去することができる。例えば、XVIを、例えば、トリフルオロ酢酸、HClまたは H_2SO_4 溶液、KOH、 $Ba(OH)_2$ 、Pd炭素(Pd/C)、トリメチルシリルエーゼドなどの適切な薬剤（保護基によって決まる）、または"Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)中に記載のようなその他の条件を使用して脱保護することができる。このステップのための適切な補助溶媒は、0～100℃の間の任意の適切な温度の、例えば、DCM、THF、MeCN、DMF、DMA、NMP、またはこれらの溶媒の混合物である。

ステップe)でのアミド形成は、酸であるHO-W-M、およびPPA、TBTU、HBTU、HATU、DCC、EDCI、CDI、CTI、1-クロロ-2-メチル-プロペニル-ジメチルアミン、塩化オキサリルのようなさらなるインサイチュの活性化剤、もしくは最新のその他の活性化剤を、スキームBのステップcと同様に用いて、または対応する酸クロリドCl-W-Mを類似の条件下でさらなるインサイチュの活性化剤なしに直接用いて実施することができる。

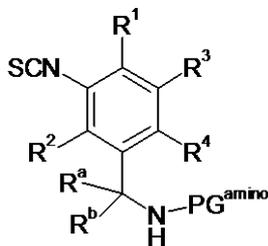
【0064】

カップリング反応は、NaOH、KOH、NaHCO₃、TEA、DIPEA、ピリジン、DMA Pなどの塩基、または最新のおよび例えばHouben-Weyl, "Methods in Organic Synthesis", Vol. E22a, p 425ff中に記載のその他の適切な塩基の存在下で、好ましくは実施される。カップリング反応は、適切な溶媒、例えば、DCM、ジオキサン、THF、MeCN、DMF、DMA、NMP中で、またはこれらの溶媒の混合物中で実施することができる。

【化34】



XI



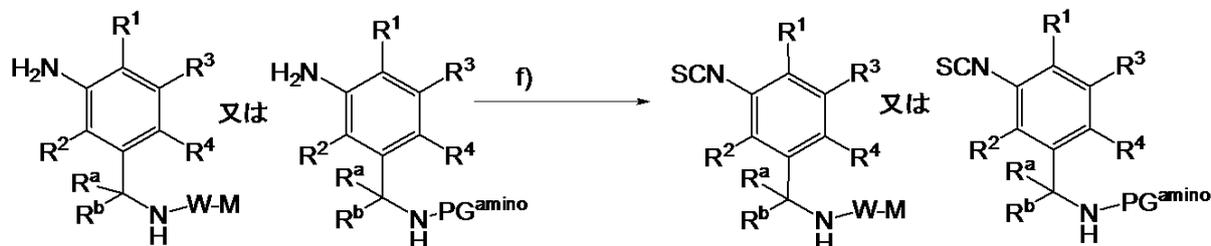
XV

構成ブロックXIおよびXV（ここで、可変基は、すべて、請求項1で定義される通りであり、PG^{amino}は、ベンジル性アミノ基の保護基）の合成は、当業者に公知であり、実験の部に詳細にまたは国際公開第2010/100249号中に例示されているスキームDによる標準的反応条件を採用している。

【0065】

スキームD（可変基は、すべて、請求項1で定義される通りであり、PG^{amino}は、ベンジル性アミノ基の保護基である）

【化35】



XVII

XVIII

XI

XV

ステップf)は、標準的文献法により、例えば1,1'-チオカルボニルジ-2-ピリドン、O,O'-ジ-2-ピリジルチオカーボネート、1,1'-チオカルボニルジイミダゾールなどの試薬を用いて、またはチオホスゲンを用いて、例えばDCM、ジオキサンもしくはDMFのような溶媒中で、DMA PまたはTEAのような塩基を任意選択で添加して0~150の間の温度で実施することができる。

【0066】

構成ブロックXVIIおよびXVIIIは、スキームEにより調製することができる。スキームE（可変基は、すべて、請求項1で定義される通りであり、PG^{amino}は、ベンジル性アミノ基の保護基である）：

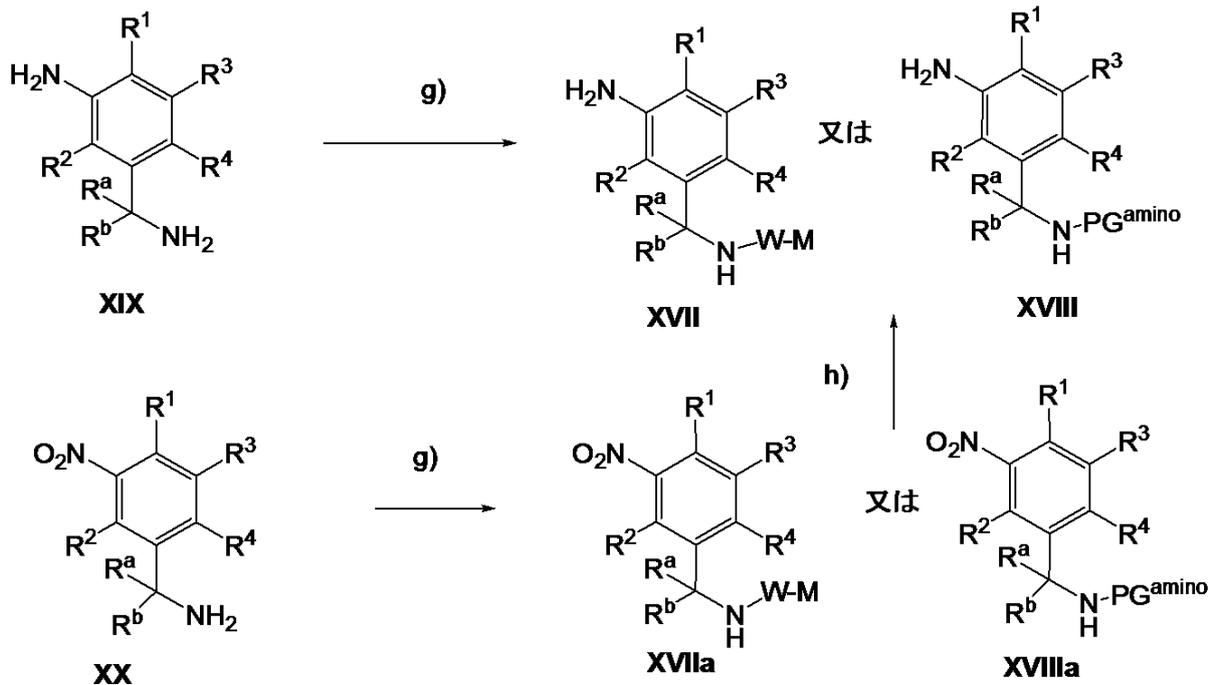
10

20

30

40

【化36】



10

ステップ g) におけるアミド形成は、化合物 XVII を合成するにはステップ c) もしくはステップ e) と同様にして、または化合物 XVIII を合成するにはアミノ基を保護するための一般的な試薬、例えば、二炭酸ジ-tert-ブチル、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸ベンジルもしくはクロロギ酸アリルを "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) 中に記載のような標準的な反応条件下で使用して実施することができる。

20

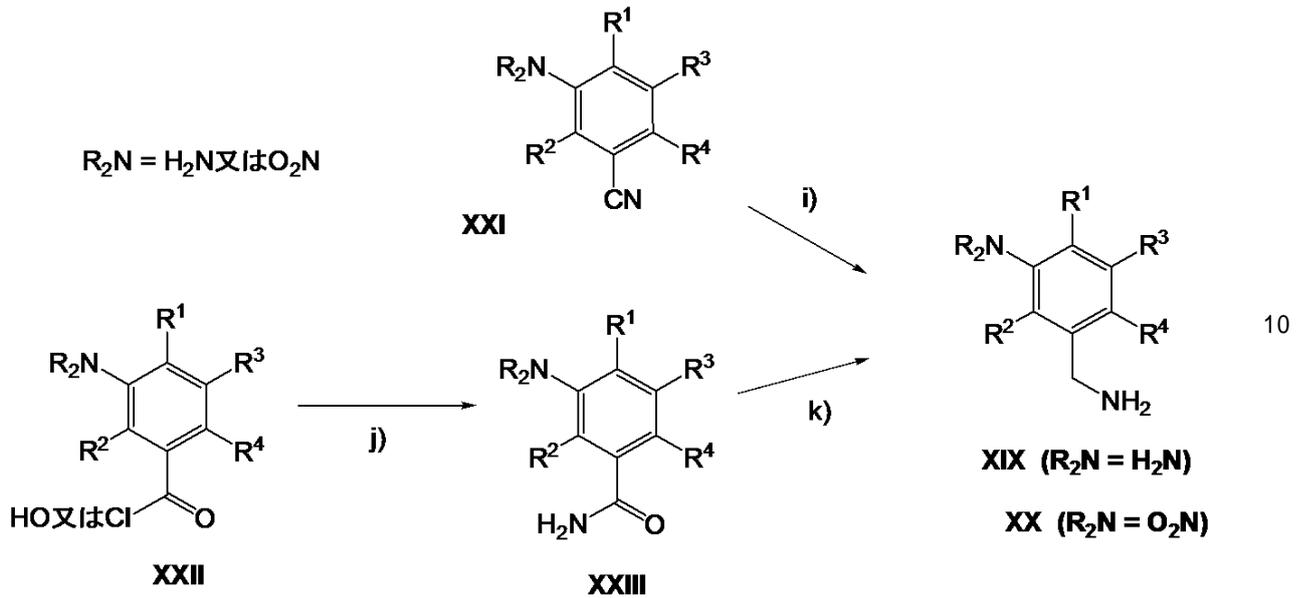
前駆体 XVIIa または XVIIIa 中のニトロ基は、ステップ h) で、文献既知の還元条件下で、例えば、MeOH、EtOH もしくは THF 中、Pd/C、Pt/C もしくは Ran 的存在下で、場合によっては HCl の存在する酸性条件下での水素化（好ましくは 1 ~ 5 バール）により、または SnCl₂/HCl、Na₂S₂O₄、Zn/HCl、Fe/HCl、Fe 粉末/NH₄Cl 水溶液を使用することによって、または文献、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim (1989) 中に記載の手順により還元することができる。このステップのための適切な溶媒は、例えば、0 ~ 100 °C の間の任意の適切な温度の、DCM、THF、MeCN、DMF、DMA、NMP、EtOH、MeOH、またはこれらの溶媒の混合物である。

30

【0067】

構成ブロック XIX および XX は、スキーム F ~ H により調製することができる。スキーム F (R^a および R^b は水素原子であり、その他の可変基は、すべて請求項 1 で定義される通りである) :

【化37】



ステップ i) は、MeOH または EtOH のような適切な溶媒中で Pd/C、PtO₂ もしくは RanNi のような触媒を用い、場合によっては添加物として HCl もしくは NH₃ を使用する 0 ~ 60 °C の間の温度での水素化 (1 ~ 5 バール) により、または THF、MeOH もしくは EtOH のような適切な溶媒中、LiAlH₄ もしくは BH₃ 含有試薬を文献既知の条件下で用いる還元により実施することができる。

ステップ j) は、ステップ e) について記載のアミドカップリング条件下で、カップリングの相手として NH₃ を使用して実施することができ、例えば、THF 中の 1-クロロ-2-メチル-プロピニル-ジメチルアミンを活性化剤として使用することができる。

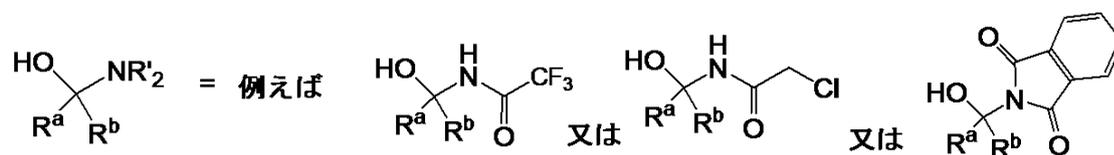
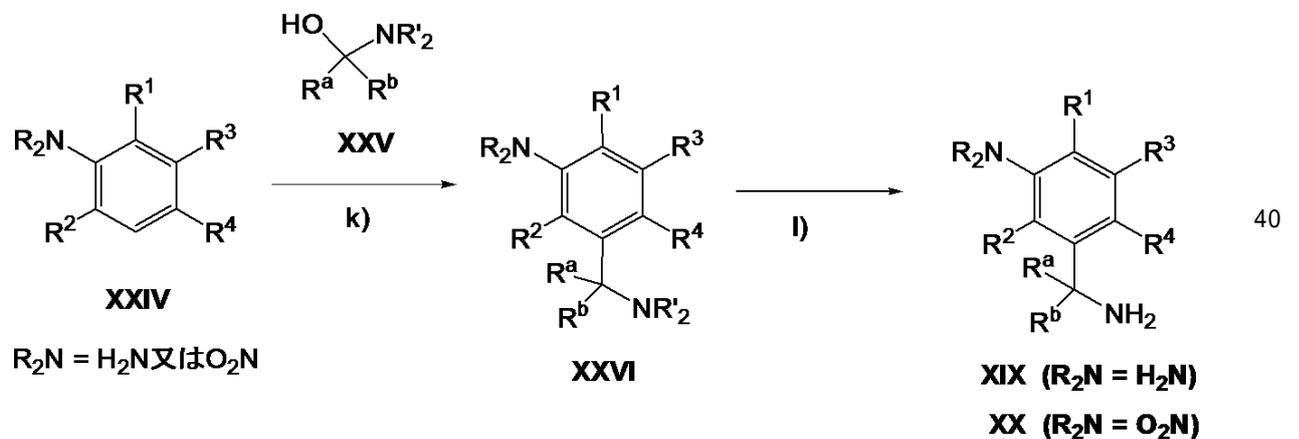
ステップ k) は、例えば R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, 1989, p.432-433 中に編集されるように、LiAlH₄ または BH₃ 含有試薬を文献既知の条件下で使用して、好ましくは LiAlH₄ を THF 中で 0 ~ 80 °C で用いて実施することができる。

【0068】

別法として、化合物 XIX および XX は、国際公開第 2010/100249 号に記載のように、または スキーム G により調製することができる。

スキーム G (可変基は、すべて、請求項 1 で定義される通りである) :

【化38】



ステップk)は、 $XXIV$ を試薬 XXV と、濃 H_2SO_4 または F_3CSO_3H 中、 $0 \sim 150$ の間、好ましくは $20 \sim 80$ の間の温度で混合することによって実施することができる。

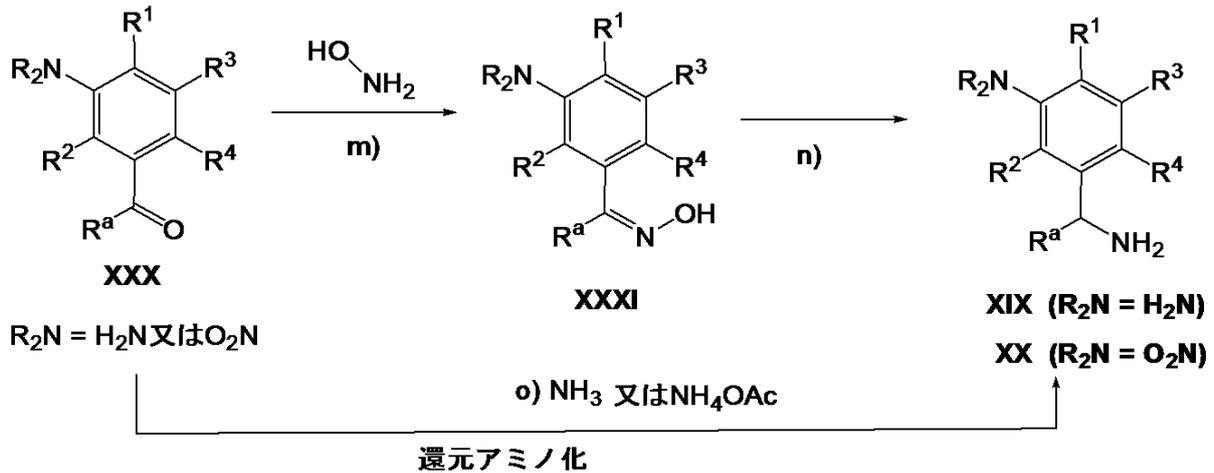
ステップl)は、対応する窒素保護基のための文献既知の脱保護法、例えば、フタルイミドのヒドラジンでの処理、あるいは $MeOH$ もしくは $EtOH$ 中の $NaOH$ のような塩基を $20 \sim 80$ の間の温度で使用する、または HCl 水溶液もしくはジオキサン中 HCl を $20 \sim 80$ の間の温度で使用する酸性条件下でのアミド結合の開裂を利用して実施することができる。

【0069】

別法として、化合物 $XXIX$ および XX は、スキームHにより調製することができる。

スキームH ($R^b = H$ 、可変基は、すべて、請求項1で定義される通りである)：

【化39】



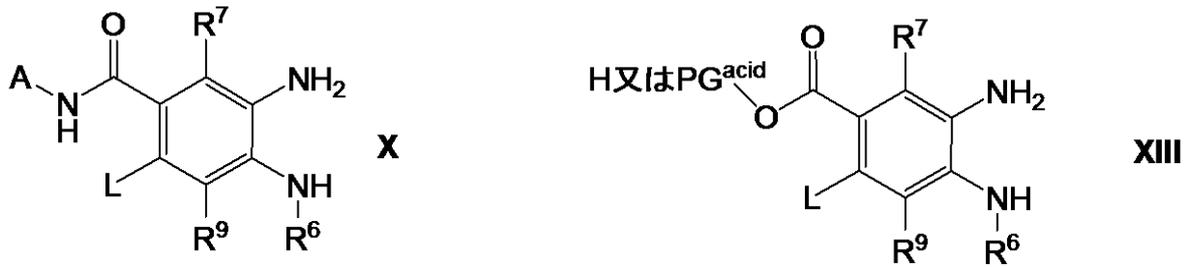
ステップm)は、 XXX を $HO-NH_2$ と、適切な溶媒、例えば $MeCN$ 、 DCM 、 THF 中で、場合によっては添加物として HCl を使用し、 $0 \sim 60$ の間の温度で混合して実施することができる。

ステップn)は、文献既知の還元条件を適用して、例えば、 $MeOH$ 、 $EtOH$ もしくは THF 中、 Pd/C もしくは $Ra-Ni$ の存在下で、場合によっては触媒として HCl もしくは $HOAc$ を使用する、好ましくは $1 \sim 5$ バールの H_2 圧での水素化により、または $SnCl_2/HCl$ 、 Zn/HCl 、 Fe/HCl 、 Fe 粉末/ NH_4Cl 水溶液を使用することによって、または文献、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim (1989)中に記載の手順により実施することができる。

【0070】

ステップo)は、文献既知の還元条件を適用して、例えば、アンモニアもしくはアンモニウム塩(例えば、酢酸アンモニウム)およびボラン試薬、例えば $NaBH_3CN$ 、 BH_3-THF -錯体もしくは BH_3-SMe_2 -錯体を水、 $MeOH$ 、 $EtOH$ 、 THF もしくはこれらの混合物中、緩衝化された条件、好ましくは $5 \sim 9$ の間の pH で使用して、または、 $MeOH$ 、 $EtOH$ 、もしくは THF 中で、触媒として Pd/C もしくは $Ra-Ni$ を使用し、場合によっては共触媒として HCl もしくは $HOAc$ を使用する水素化を採用して、または、文献、例えば国際公開第 $2010/100249$ 号もしくはR. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim (1989)中に記載の手順により実施することができる。

【化40】



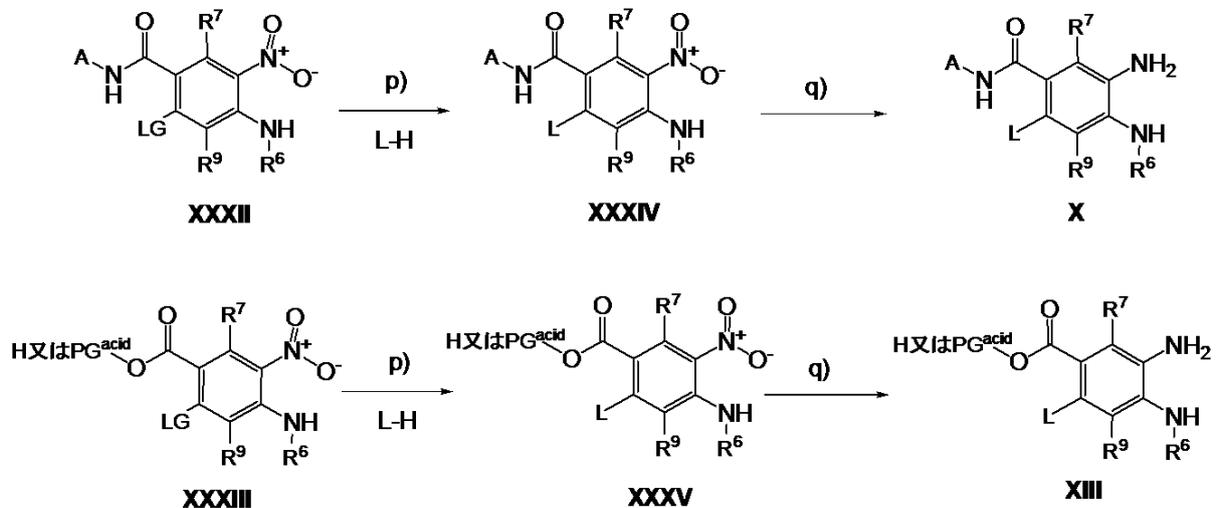
構成ブロックXおよびXIIIの合成は、実験の部またはスキームI中に記載のように実施することができ、ここで、A、L、R⁶、R⁷およびR⁹は、請求項1で定義される通りの意味を有し、PG^{acid}は、前記のような文献既知のカルボン酸保護基であり、LGは、芳香環上の脱離基（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードまたはトリフルオロメチルスルホニル基）である。個々のステップは、当業者に周知の標準的な文献法、例えば、国際公開第2010/034796号、同2010/034797号または同2010/100249号に記載の方法と同様にして実施することもできる。

10

【0071】

スキームI（可変基は、すべて、請求項1で定義される通りであり、LGは、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはCF₃(SO₃)のような脱離基である）

【化41】



20

30

ステップpは、構成ブロックXXXIIまたはXXXIIIの、アミンL-Hまたはその適切な塩との、文献既知の反応条件を使用する芳香族置換反応によって実施することができる。例えば、反応は、構成ブロックXXXIIまたはXXXIII（ここで、LGは、好ましくはフルオロまたはクロロ置換基である）を、適切な溶媒、例えばDMF、DMSO、DMA、NMP、またはこれらの溶媒の混合物中で、K₂CO₃、Na₂CO₃、Cs₂CO₃、TEA、DIPEAのような適切な塩基の存在下で、0~180の間の任意の適切な温度で採用して実施することができる。反応は、マイクロ波オーブン中、好ましくは80~170の間の温度で実施することもできる。

40

別法として、反応は、Pd触媒の存在下で実施することもでき、この場合、XXXIIまたはXXXIII中の好ましいLG基は、ブロモ、ヨードまたはトリフルオロメチルスルホニルである。例えば、Pd(PPh₃)₄を、適切な溶媒、例えばTHF、MeCN、DMF、またはこれらの溶媒の混合物中で、適切な塩基、例えばK₂CO₃、Na₂CO₃、Cs₂CO₃、TEA、DIPEAの存在下で、好ましくは0~120の間の温度で使用することができる。

ステップq)では、XXXIVまたはXXXV中のニトロ基を、文献既知の還元条件下で、例えば、MeOH、EtOH、もしくはTHF、またはこれらの混合物中、Pt/C

50

、Pd/Cまたはラネーニッケル(Ra/Ni)の存在下での、場合によってはHClの存在する酸性条件下での水素化(好ましくは1~5バール)により、あるいはSnCl₂/HCl、Na₂S₂O₄、Zn/HCl、Fe/HCl、Fe粉末/NH₄Cl水溶液を使用することによって、あるいは文献、例えばR. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim (1989)中に記載の手順によりアミノ基に還元することができる。このステップのための適切な溶媒は、0~100の間の任意の適切な温度の、例えば、DCM、THF、MeCN、DMF、DMA、NMP、EtOH、MeOH、またはこれらの溶媒の混合物である。

【0072】

生物学的アッセイ

10

mPGESタンパク質の産生

組換えヒトmPGES-1を発現するRosetta大腸菌からのマイクロソームは、下記のようにして得ることができる:

アンピシリン(50 μg/mL)およびクロラムフェニコール(34 μg/mL)を含む5 mLのLB培地に凍結培養物からの細菌を接種する。200 rpm、37 °Cで8時間インキュベートする。その後、アンピシリンおよびクロラムフェニコールを含有する500~1000 mLのLB培地に5 mLの培養物を接種し、0.8~1.0のOD₆₄₀まで増殖させる。誘導前に、培養物を+4 °Cまで冷やす。培養物を400 μMの最終濃度のIPTGで誘導する。タンパク質を、200 rpmで振盪しながら18~23 °Cの室温で一夜発現させる。

20

翌日に次のステップを実施することができる:

1. 細胞を、250 mLの遠心フラスコ中、7000 rpmで15分間スピンドウンする(Beckmann Coulter Avanti J-E遠心機)
2. 250 mLの培養物からのペレットを12.5 mLのホモジナイズ用緩衝液に溶解する
3. (15 mM Tris-HCl pH 8、1 mM EDTA pH 8、0.25 mM スクロース、2.5 mM GSH、50 mLの緩衝液につき1錠のプロテアーゼ阻害剤)
4. 細胞を、750 Wの超音波発生機の48%振幅で5×10秒間の超音波処理で崩壊させる
5. 2.5 mLのMgCl₂(100 mM)およびDNアーゼ12.5 μL(0.8 mg/mL)を添加し、氷上で30分間インキュベートする
6. 細菌破片を7000 rpmで15分間スピンドウンし、上清液を貯蔵する
7. 上清液中のタンパク質含有膜を、4 °C、120000×gで2時間の超遠心によって単離する(Sorvall T880ローター)。
8. 上清液を廃棄し、ペレットを20 mMリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4、KH₂PO₄およびK₂HPO₄緩衝液)中に超音波処理(5×10秒、50 W超音波発生機を30%で)によって溶解し、酵素を等分し、アリコートをして-80 °Cで貯蔵する。

30

【0073】

各実験を実施する前に、酵素のアリコートを解凍し、次いで、それを、2.5 mM GSHを含有する0.1 Mリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4、KH₂PO₄およびK₂HPO₄緩衝液)中に溶解することができる。

40

【0074】

mPGES-1酵素アッセイ

このアッセイの目的は、試験化合物のmPGES-1酵素に対する親和性を測定することである。

GSH(0.1 mol/Lのリン酸塩(Phosphat)緩衝液(pH 7.4)中に溶解された2.5 ミリモル/Lの還元型L-グルタチオン)を含有する緩衝液中の組換えヒトmPGES-1含有マイクロソーム懸濁液の47 μL(およそ0.5 μgタンパク質/ウェル)を、384ウェルプレート中に分注した後、1 μLの試験化合物を添加し、室温で25分間インキュベートする。酵素反応は、無水ジグリムに溶解された2 μLのPGH

50

2 (最終濃度 2 μ M) を添加することによって開始される。60 秒後に、反応を、 FeCl_2 を含有する停止用溶液 (10 μ L の 0.074 モル/L FeCl_2) を添加することによって終結させる。サンプルを、PBS (リン酸緩衝化生理食塩水) で 1:25 に希釈する。10 μ L の希釈サンプルを 384 ウェルの小容量プレートに移送する。形成された PGE_2 の量を定量するために、 PGE_2 の均一時間分解蛍光 (HTRF) 検出を、Cisbio からの市販キットを使用し、製造業者の推奨に従って実施した。この HTRF をベースにしたアッセイは、詳細に説明されている (Goedken et al., J Biomol Screen, 2008, 13(7), 619-625 参照)。簡潔には、希釈サンプルを 5 μ L の PGE_2 -d2 複合体および 5 μ L の抗 PGE_2 クリプテート複合体と混合する。プレートの一晩にわたるインキュベーション期間の後、適切なマイクロプレートリーダーを使用して蛍光を測定する。 10

ユーロピウムクリプテート (最大励起波長 = 307 nm、最大発光波長 = 620 nm) および d2 - PEG_2 (最大励起波長 = 620 nm、最大発光波長 = 655 nm) の蛍光を測定する。

特異的 HTRF の割合は、320 nm の励起パルスでの 620 nm での発光強度に対する 665 nm での発光強度の比率として測定される。定量用プレートは、また、HTRF の比率値から PGE_2 濃度を計算するための較正曲線として、様々な濃度の PGE_2 を有するウェルも含有する。

【0075】

すべての m PGE_2 酵素アッセイから、バックグラウンドを控除し、従来のソフトウェアを用いる非線形回帰で IC_{50} を計算する。 20

【0076】

【表 1 - 1】

表A. 酵素アッセイにおける化合物のmPGES-1阻害効果(IC₅₀値、nM)

| 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] |
|----|--------------|----|--------------|----|--------------|-----|--------------|
| 1 | 2 | 26 | 3 | 51 | 3 | 76 | 1 |
| 2 | 2 | 27 | 2 | 52 | 3 | 77 | 3 |
| 3 | | 28 | 2 | 53 | 2 | 78 | 2 |
| 4 | 5 | 29 | 2 | 54 | 2 | 79 | 3 |
| 5 | 2 | 30 | 5 | 55 | 2 | 80 | 2 |
| 6 | 4 | 31 | 4 | 56 | 1 | 81 | 4 |
| 7 | | 32 | 2 | 57 | 1 | 82 | 3 |
| 8 | | 33 | 3 | 58 | 3 | 83 | 2 |
| 9 | | 34 | 3 | 59 | 4 | 84 | 3 |
| 10 | 2 | 35 | 2 | 60 | 1 | 85 | 15 |
| 11 | 3 | 36 | 5 | 61 | 2 | 86 | 4 |
| 12 | 3 | 37 | 5 | 62 | 2 | 87 | 2 |
| | | 38 | 4 | 63 | 3 | 88 | 2 |
| 14 | 1 | 39 | 1 | 64 | 3 | 89 | 2 |
| 15 | 4 | 40 | 2 | 65 | 1 | 90 | 3 |
| 16 | | 41 | 2 | 66 | 3 | 91 | 4 |
| 17 | 3 | 42 | 2 | 67 | 4 | 92 | 2 |
| 18 | 3 | 43 | 3 | 68 | 4 | 93 | 3 |
| 19 | 3 | 44 | 4 | 69 | 2 | 94 | 4 |
| 20 | 3 | 45 | 5 | 70 | 2 | 95 | 2 |
| 21 | 4 | 46 | 3 | 71 | 1 | 96 | 16 |
| 22 | 5 | 47 | 2 | 72 | 4 | 97 | 3 |
| 23 | 4 | 48 | 2 | 73 | 2 | 98 | 5 |
| 24 | 5 | 49 | 4 | 74 | 3 | 99 | 1 |
| 25 | 4 | 50 | 3 | 75 | 1 | 100 | 3 |

10

20

30

【 0 0 7 7 】

【表 1 - 2】

表A. 酵素アッセイにおける化合物のmPGES-1阻害効果(IC₅₀値、nM)

| 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] |
|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|
| 101 | 2 | 126 | 2 | 151 | | 176 | 4 |
| 102 | 2 | 127 | 2 | 152 | | 177 | 2 |
| 103 | 1 | 128 | 2 | 153 | | 178 | 5 |
| 104 | 2 | 129 | 3 | 154 | 2 | 179 | 2 |
| 105 | 2 | 130 | 2 | 155 | 3 | 180 | |
| 106 | 2 | 131 | 2 | 156 | 2 | 181 | |
| 107 | 1 | 132 | 5 | 157 | 4 | 182 | 2 |
| 108 | 1 | 133 | 3 | 158 | 4 | 183 | |
| 109 | 2 | 134 | 2 | 159 | 3 | 184 | |
| 110 | 2 | 135 | 3 | 160 | 4 | 185 | |
| 111 | 2 | 136 | 3 | 161 | 3 | 186 | |
| 112 | 3 | 137 | 3 | 162 | 3 | 187 | |
| 113 | 8 | 138 | 2 | 163 | | 188 | |
| 114 | | 139 | 3 | 164 | 4 | 189 | |
| 115 | | 140 | 2 | 165 | 2 | 190 | |
| 116 | | 141 | 2 | 166 | 2 | 191 | |
| 117 | 2 | 142 | | 167 | | 192 | |
| 118 | 3 | 143 | | 168 | 3 | 193 | |
| 119 | 2 | 144 | 5 | 169 | | 194 | |
| 120 | 3 | 145 | 3 | 170 | | 195 | |
| 121 | 3 | 146 | | 171 | | 196 | |
| 122 | 3 | 147 | | 172 | | 197 | |
| 123 | | 148 | 3 | 173 | 2 | 198 | |
| 124 | | 149 | 3 | 174 | | 199 | |
| 125 | | 150 | 2 | 175 | 4 | 200 | |

10

20

30

【 0 0 7 8 】

【表 1 - 3】

表A. 酵素アッセイにおける化合物のmPGES-1阻害効果(IC₅₀値、nM)

| 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] |
|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|---|--------------|
| 201 | | 226 | | 251 | 3.8 | | |
| 202 | | 227 | | 252 | 2.9 | | |
| 203 | | 228 | | 253 | 5.7 | | |
| 204 | | 229 | | 254 | 3.1 | | |
| 205 | | 230 | | 255 | 4.3 | | |
| 206 | | 231 | 2.0 | 256 | 3.9 | | |
| 207 | | 232 | 1.7 | 257 | 1.9 | | |
| 208 | | 233 | 3.9 | 258 | 2.2 | | |
| 209 | | 234 | 3.1 | 259 | 4.1 | | |
| 210 | | 235 | 3.9 | 260 | 4.0 | | |
| 211 | | 236 | 3.3 | 261 | 2.9 | | |
| 212 | | 237 | 1.8 | 262 | | | |
| 213 | | 238 | 2.2 | 263 | | | |
| 214 | | 239 | 3.5 | 264 | | | |
| 215 | | 240 | 4.9 | 265 | | | |
| 216 | | 241 | 3.5 | 266 | | | |
| 217 | | 242 | 1.7 | 267 | | | |
| 218 | | 243 | 2.9 | 268 | | | |
| 219 | | 244 | 4.2 | 269 | | | |
| 220 | | 245 | 3.8 | | | | |
| 221 | | 246 | 2.9 | | | | |
| 222 | | 247 | 3.0 | | | | |
| 223 | | 248 | 6.7 | | | | |
| 224 | | 249 | 4.2 | | | | |
| 225 | | 250 | 1.7 | | | | |

10

20

30

【 0 0 7 9 】

A 5 4 9 細胞をベースにしたアッセイ

酵素アッセイは、高スループットアッセイであるが、その自然環境中に存在しない組換えタンパク質を使用することが欠点である。それゆえ、mPGES-1タンパク質を発現するヒト起源の細胞系(A 5 4 9)を使用する細胞アッセイが確立された。さらに、化合物が血漿タンパク質に結合され得るヒトでの状況を模擬するために、アッセイに50%ヒト血清を添加する。細胞環境中でのmPGES-1の試験と50%ヒト血清の存在とを組み合わせることによって、このアッセイは、純粋の酵素アッセイに比べて、mPGES阻害薬の治療潜在能力を判断するためのより高い妥当性を有する。

40

A 5 4 9 細胞(ATCC: CCL-185)を、37℃、5%CO₂の加湿されたインキュベーター中、10%FBSを含有するF-12K Nutrient Mixture(Kaighn's Mod. Gibco)中で約90%の集密度まで増殖させる。細胞を、トリプシン-EDTAを使用して引き離した。A 5 4 9 細胞を、384ウェルのコラーゲンプレート中の、1%のペニシリン-ストレプトマイシンおよび50%ヒト血清を含有するF-12培地に7000細胞/ウェルの密度(50μL)で播種した。細胞を3~4時間附着させた。その後、細胞を、ビヒクルまたは試験化合物の存在下で、50%ヒト血清、1%ペニシリン-ストレプトマイシンで補足され、5ng/mLの最終濃度のI

50

L - 1、および10 nMアラキドン酸を含有するF - 12k培地中で20 ~ 24時間インキュベートした。総容積は100 μ Lである。

細胞不含培地(10 μ L)中のPGE₂濃度は、Cisbioからの市販のHTRFキットを使用して測定した(前記のように)。試験化合物の不在下でのPGE₂の形成を100%とした。

IC₅₀値は、6 ~ 8点の用量設定から従来のソフトウェアを使用して得られた。

【0080】

表Bに挙げる化合物は、概して、PGE₂の産生を遮断するのに効果的である。式Iの化合物は、それゆえ、炎症性疾患、および炎症性/侵害受容性疼痛などの随伴状態を治療するための治療的潜在能力を有すると予想される。

【0081】

【表2 - 1】

表B. 細胞アッセイにおける化合物のmPGES-1阻害効果(IC₅₀値、nM)

| 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] |
|----|--------------|----|--------------|----|--------------|-----|--------------|
| 1 | 1 | 26 | 3,6 | 51 | <1 | 76 | 1 |
| 2 | <1 | 27 | 2 | 52 | <1 | 77 | 2 |
| 3 | | 28 | 1,5 | 53 | 1 | 78 | <1 |
| 4 | 20 | 29 | 3 | 54 | 1.4 | 79 | 1 |
| 5 | 39 | 30 | 144 | 55 | 5 | 80 | 1 |
| 6 | 4 | 31 | 33 | 56 | <1 | 81 | <1 |
| 7 | | 32 | 6 | 57 | 1 | 82 | 1 |
| 8 | | 33 | 8 | 58 | 1 | 83 | 1,4 |
| 9 | | 34 | 1 | 59 | <1 | 84 | 16 |
| 10 | 1 | 35 | 1 | 60 | 1 | 85 | 86 |
| 11 | 3 | 36 | 6,5 | 61 | <1 | 86 | 5 |
| 12 | 3 | 37 | 3 | 62 | <1 | 87 | 8 |
| | | 38 | 6 | 63 | 6 | 88 | 1,5 |
| 14 | <1 | 39 | 2 | 64 | 2.6 | 89 | 1 |
| 15 | 23 | 40 | <1 | 65 | 1 | 90 | 2 |
| 16 | 197 | 41 | 7 | 66 | 1,6 | 91 | <1 |
| 17 | 6 | 42 | 2 | 67 | 2 | 92 | 1,4 |
| 18 | 4 | 43 | 5 | 68 | 1 | 93 | 17 |
| 19 | 1 | 44 | 6 | 69 | 1 | 94 | 6 |
| 20 | 1 | 45 | 7 | 70 | 2 | 95 | 7 |
| 21 | 2,5 | 46 | 7 | 71 | <1 | 96 | 21 |
| 22 | 1,5 | 47 | 1 | 72 | 4 | 97 | 3 |
| 23 | 1 | 48 | 8 | 73 | <1 | 98 | 5 |
| 24 | 44 | 49 | 4 | 74 | 4 | 99 | 5 |
| 25 | 12 | 50 | 2 | 75 | 2 | 100 | 1 |

【0082】

10

20

30

40

【表 2 - 2】

表B. 細胞アッセイにおける化合物のmPGES-1阻害効果(IC₅₀値、nM)

| 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] |
|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|
| 101 | 1,5 | 126 | 1 | 151 | 1.4 | 176 | 34 |
| 102 | 1,5 | 127 | 6, 5 | 152 | 17 | 177 | 3 |
| 103 | <1 | 128 | 1 | 153 | 4.6 | 178 | 28 |
| 104 | 1 | 129 | 5 | 154 | <1 | 179 | >100 |
| 105 | 10 | 130 | 7 | 155 | 6 | 180 | >100 |
| 106 | <1 | 131 | 1 | 156 | 2 | 181 | >100 |
| 107 | <1 | 132 | 1.5 | 157 | 1 | 182 | 7 |
| 108 | <1 | 133 | 10 | 158 | 4 | 183 | >100 |
| 109 | 1 | 134 | <1 | 159 | 4 | 184 | >100 |
| 110 | 1.6 | 135 | 5 | 160 | 3 | 185 | |
| 111 | 22 | 136 | 1 | 161 | 3 | 186 | 2 |
| 112 | 1 | 137 | <1 | 162 | 2 | 187 | 1 |
| 113 | 62 | 138 | 3 | 163 | 2 | 188 | 1 |
| 114 | 3.5 | 139 | <1 | 164 | 7 | 189 | 3 |
| 115 | 2 | 140 | 5 | 165 | 3 | 190 | 9 |
| 116 | 80 | 141 | 1 | 166 | 12 | 191 | 2 |
| 117 | 2 | 142 | 2 | 167 | 2.4 | 192 | 1 |
| 118 | 10 | 143 | 2.6 | 168 | | 193 | 2.5 |
| 119 | 1 | 144 | 1 | 169 | 5 | 194 | 2.1 |
| 120 | 1 | 145 | 2.5 | 170 | 110 | 195 | 51 |
| 121 | 2.0 | 146 | <1 | 171 | 6 | 196 | 9 |
| 122 | 1 | 147 | 2 | 172 | | 197 | |
| 123 | 1 | 148 | 20 | 173 | 2 | 198 | >100 |
| 124 | 2 | 149 | 3 | 174 | >100 | 199 | 8 |
| 125 | 1.4 | 150 | 2 | 175 | 7 | 200 | >100 |

10

20

30

【 0 0 8 3 】

【表 2 - 3】

表B. 細胞アッセイにおける化合物のmPGES-1阻害効果(IC₅₀値、nM)

| 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] | 例 | IC50 [nM] |
|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|---|--------------|
| 201 | 6 | 226 | 98 | 251 | 1 | | |
| 202 | 57 | 227 | 43 | 252 | 1.4 | | |
| 203 | 46 | 228 | >100 | 253 | 2.4 | | |
| 204 | 49 | 229 | 4.6 | 254 | 1 | | |
| 205 | >100 | 230 | 40 | 255 | 4 | | |
| 206 | 42 | 231 | 1.1 | 256 | 1 | | |
| 207 | 170 | 232 | 1.4 | 257 | 3.5 | | |
| 208 | 21 | 233 | 1 | 258 | 4 | | |
| 209 | 6.5 | 234 | 8 | 259 | 2 | | |
| 210 | 8 | 235 | 4.4 | 260 | 2 | | |
| 211 | 106 | 236 | 2 | 261 | 1.6 | | |
| 212 | 1.7 | 237 | <1 | 262 | | | |
| 213 | 41 | 238 | 2 | 263 | | | |
| 214 | 113 | 239 | 5 | 264 | | | |
| 215 | >100 | 240 | 2 | 265 | | | |
| 216 | 27 | 241 | <1 | 266 | 23 | | |
| 217 | >100 | 242 | 5 | 267 | 1.7 | | |
| 218 | 98 | 243 | 4.5 | 268 | 6.5 | | |
| 219 | >100 | 244 | 27 | 269 | 55 | | |
| 220 | 119 | 245 | 2.4 | | | | |
| 221 | 53 | 246 | 1.5 | | | | |
| 222 | 100 | 247 | 3 | | | | |
| 223 | 12 | 248 | 6 | | | | |
| 224 | 67 | 249 | 6 | | | | |
| 225 | 71 | 250 | 1 | | | | |

10

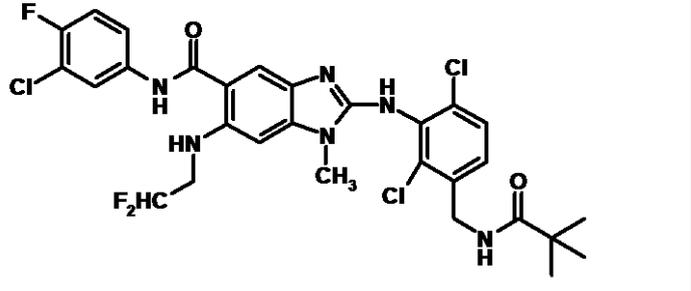
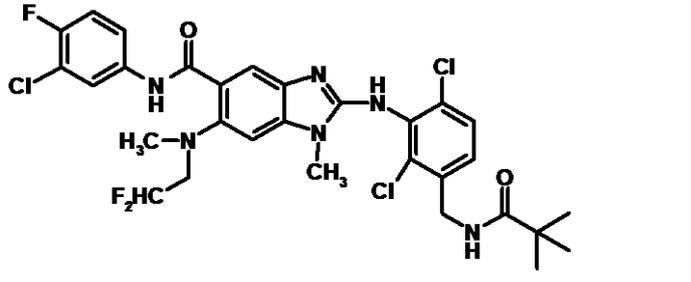
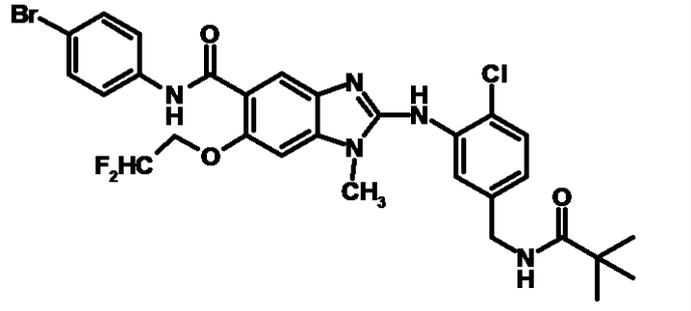
20

30

【 0 0 8 4 】

【表 3】

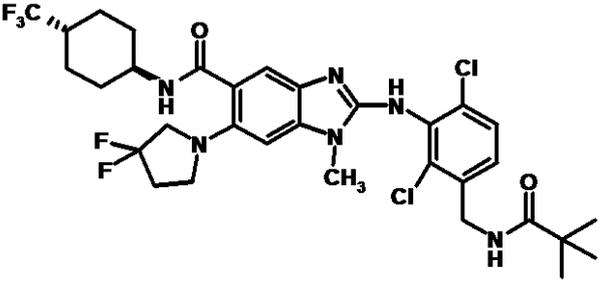
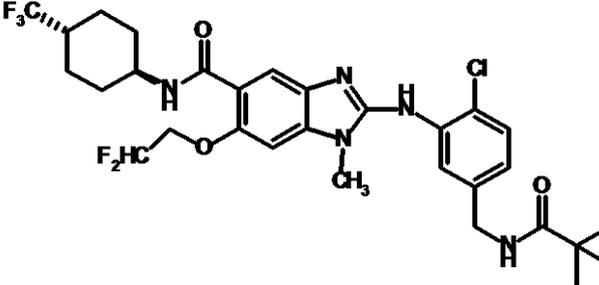
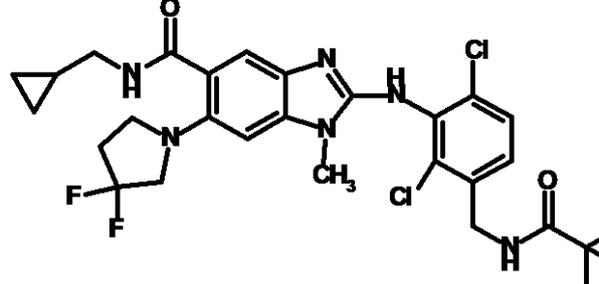
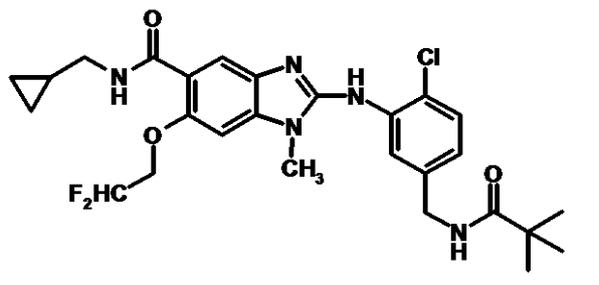
表C. 選択されたベンゾイミダゾールの酵素および細胞でのIC₅₀ (nM) の比較

| 構造 | 酵素 IC50 | 細胞 IC50 |
|--|------------|------------|
| <p data-bbox="193 656 260 689">例17</p>  | 3 | 6 |
| <p data-bbox="193 994 248 1028">例2</p>  | 2 | <1 |
| <p data-bbox="193 1361 539 1395">国際公開第2010/100249号</p>  | 3 | 10 |

10

20

30

| | | |
|--|---|------|
|  例20 | 3 | 1 |
|  国際公開第2010/100249号 | 3 | 17 |
|  例45 | 5 | 7 |
|  国際公開第2010/100249号 | 2 | >200 |

【 0 0 8 5 】

表 A、B および C は、酵素アッセイで測定した場合に m P G E S - 1 酵素に対して同様の親和性を有する化合物が、細胞をベースにしたアッセイにおいて異なる有効性を有する可能性があることを立証している。

細胞をベースにした薬理学的アッセイからのデータは、酵素アッセイからのデータと比較すると、治療有効濃度 / 用量のより優れた予想および見積もりを可能にすると考えられる。本発明の化合物は、双方のアッセイにおいて高い有効性を示す。したがって、それらの化合物は、おそらく、インビボでの使用により適していると思われる。

【 0 0 8 6 】

治療方法

本発明は、プロスタグランジン E シンターゼの阻害、とりわけミクロソームプロスタグランジン E₂ シンターゼ - 1 (m P G E S - 1) の阻害が治療上の利益を有する疾患およ

10

20

30

40

50

び／または状態の予防および／または治療、例えば、限定はされないが炎症性疾患および／または随伴状態の治療および／または予防において有用である式 I の化合物に関する。

用語「炎症」は、任意の炎症性の疾患、障害、もしくは状態それ自体、それに付随する炎症性要素を有する任意の状態、ならびに／または、とりわけ急性、慢性、潰瘍性、特異的アレルギー性、および壊死性炎症、ならびに当業者にとって公知の炎症のその他の形態を含む、症状としての炎症によって特徴づけられる任意の状態を包含すると理解される。したがって、該用語は、また、本発明の目的に関して、炎症性疼痛、一般的疼痛、および／または発熱を包含する。

状態が、それに付随した炎症性要素、または症状としての炎症によって特徴づけられる状態を有する場合、当業者は、本発明の化合物が、炎症性症状および／または状態に付随する炎症の治療において有用であり得ることを認識するであろう。

10

【 0 0 8 7 】

本発明の化合物は、また、対象での骨損失の低減におけるような、炎症機構に関連しない効果を有する可能性がある。このような状態には、骨粗鬆症、骨関節症、パジェット病、および／または歯周病が含まれる。

本発明のさらなる態様は、薬剤としての式 I の化合物に関する。

本発明の別の態様は、m P G E S - 1 の阻害が治療上の利益を有する疾患および／または状態の治療および／または予防のための式 I の化合物の使用である。

本発明のさらなる態様は、炎症性疾患および／または随伴状態の治療および／または予防のための式 I の化合物の使用である。

20

【 0 0 8 8 】

本発明は、また、次の疾患および状態の治療および／または予防のための式 I の化合物の使用に関する。

1 . リウマチ性疾患または自己免疫疾患または筋骨格疾患：例えば、軟組織リウマチ、リウマチ様関節炎、リウマチ性多発筋痛、反応性関節炎、腱鞘炎、痛風または代謝性関節炎、滑液包炎、腱炎、若年性関節炎、脊椎関節症（例えば、脊椎炎、剛直性脊椎炎のような）、乾癬性関節炎、サルコイドーシス、線維筋痛、筋炎、多発性筋炎、骨関節炎、外傷性関節炎、任意起源の膠原病（例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、皮膚筋炎、ステイル病、シェーグレン症候群、フェルティ症候群）、リウマチ熱およびリウマチ性心疾患、血管疾患（血管炎のような）、結節性多発性関節炎、ベーチェット症候群、巨細胞関節炎、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病、乾癬性関節炎、真菌性関節炎をはじめとするすべての形態のリウマチ性疾患（とりわけ前記状態のいずれかに付随する疼痛を含む）；

30

2 . 前兆を伴うおよび伴わない片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、および様々な起源の頭痛などの頭痛；

3 . 複合性局部痛症候群 I および I I 型のような交感神経維持型疼痛；

4 . 神経障害性疼痛、例えば、腰部痛、臀部痛、脚部痛、非ヘルペス性神経痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、神経損傷誘発性疼痛、後天性免疫不全症候群（A I D S）関連神経障害性疼痛、頭部外傷、毒素および化学療法に起因する神経損傷、幻肢痛、多発性硬化症、神経根引抜き損傷、有痛性外傷性単神経症、有痛性多発性神経障害、視床痛症候群、脳卒中後疼痛、中枢神経系損傷、術後疼痛、毛根管症候群、三叉神経痛、乳房切除後症候群、開胸後症候群、断端痛、反復運動痛、痛覚過敏および異痛症に付随する神経障害性疼痛、アルコール中毒およびその他の薬物誘導性疼痛；

40

【 0 0 8 9 】

5 . 骨腫瘍、リンパ性白血病、ホジキン病、悪性リンパ腫、リンパ肉芽腫症、リンパ肉腫、固形悪性腫瘍、広範性転移などの腫瘍によって誘導されるまたはそれに付随する癌性疼痛；

6 . 慢性骨盤痛などの内臓障害、膵炎、消化性潰瘍、間質性膀胱炎、膀胱炎、腎疝痛、狭心症、月経困難症、月経、婦人科の疼痛、過敏性腸疾患（I B S）、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、腎炎、前立腺炎、外陰部痛、非潰瘍性消化障害、非心原性胸

50

痛、心筋虚血；

7．感冒、アレルギー性鼻炎（季節性および通年性）、咽頭炎、扁桃炎、歯肉炎、喉頭炎、副鼻腔炎などのインフルエンザおよびウイルス／細菌感染症のような耳、鼻、口およびのどの炎症に付随する疾患、血管運動性鼻炎、発熱、枯草熱、甲状腺炎、耳炎、歯痛などの歯の状態、手術時および手術後の状態、三叉神経痛、ブドウ膜炎、虹彩炎、アレルギー性角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、視神経炎、脈絡膜炎、緑内障および交感神経性眼筋麻痺、ならびにこれらの疼痛；

8．H I Vおよび統合失調症、妄想障害、自閉症、情緒障害およびチック障害を含む、脳性浮腫および血管性浮腫などの神経学的疾患、例えばパーキンソン病およびアルツハイマー病などの脳性認知症、老人性認知症、多発性硬化症、癲癇、薬物抵抗性癲癇、脳卒中、重症筋無力症、脳脊髄炎、髄膜炎のような脳および髄膜の感染症；

9．アルミ沈着症、炭粉沈着症、アスベスト沈着症、石粉沈着症、ダチヨウ肺塵症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿繊維沈着症を含む塵肺のような労働関連疾患；

【 0 0 9 0 】

10．アレルギー性喘息（アトピー性または非アトピー性）および運動誘発性気管支狭窄を含む喘息、職業性喘息、喘息のウイルス性または細菌性憎悪、その他の非アレルギー性喘息および「喘鳴性乳児症候群」、肺気腫、成人性呼吸窮迫症候群を含む慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、気管支炎、肺炎、成人呼吸窮迫症候群（A R D S）、ハト飼育者病、農夫肺などの肺疾患；

11．乾癬および湿疹、皮膚炎、日焼け、熱傷などの皮膚疾患、ならびに捻挫、挫傷、および組織外傷；

12．心臓移植後アテローム性動脈硬化症を含む動脈硬化症のような炎症に関連づけられる血管および心臓の疾患、結節性汎動脈炎、結節性動脈周囲炎、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、巨細胞関節炎、再灌流傷害および結節性紅斑、血栓症（例えば、深部動脈血栓症、腎、肝、門脈静脈の血栓症）、冠動脈疾患、動脈瘤、血管拒絶、心筋梗塞、塞栓症、脳卒中、静脈血栓症をはじめとする血栓症、不安定狭心症を含む狭心症、冠動脈プラーク炎症、クラミジア誘発性炎症を含む細菌誘発性炎症、ウイルス誘発性炎症、ならびに冠動脈バイパス手術を含む血管移植、血管形成術、ステント留置、動脈内膜切除または動脈、静脈および毛細血管を含むその他の侵襲性手技をはじめとする血管再建手技などの手術手技に付随する炎症、動脈再狭窄；

13．糖尿病性脈管障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症などの糖尿病随伴症状、毛細血管前後抵抗または脾臓炎に付随する糖尿病性症状（例えば、高血糖症、多尿、タンパク尿ならびに亜硝酸塩およびカリクレイン尿排泄の増加）；

【 0 0 9 1 】

14．結腸直腸がん、脳がん、骨がんなどのがん、基底細胞癌などの上皮細胞由来新生物（上皮癌）、腺癌、口唇がん、口腔がん、食道がん、小腸がん、胃がん、結腸がんなどの消化器がん、肝がん、膀胱がん、膵がん、卵巣がん（o v a r y c a n c e r）、子宮頸部がん、肺がん、乳がん、扁平上皮および基底細胞がんなどの皮膚がん、前立腺がん、腎細胞癌をはじめとする良性および悪性腫瘍および新生物、ならびに身体の至るところの上皮細胞に影響を及ぼすその他の既知のがん；消化器がんのような新生物、バレット食道、肝がん、膀胱がん、膵臓がん、卵巣がん（o v a r i a n c a n c e r）、前立腺がん、子宮頸部がん、肺がん、乳がん、および皮膚がん；家族性線腫性ポリープ症（F A P）を含む線腫性ポリープ、ならびにポリープをF A Pの危機にある患者における形成から予防すること；

15．癲癇、例えば、抗血液量減少および／または抗低血圧剤のような敗血症性ショック、敗血症、骨粗鬆症、良性前立腺肥大症および過活動膀胱、腎炎、掻痒症、白斑、呼吸器、尿生殖器、消化器または血管領域での内臓運動の攪乱、創傷、アレルギー性皮膚反応、混合血管および非血管症候群、細菌感染症または外傷に付随する敗血症性ショック、中枢神経系損傷、組織傷害および術後発熱、かゆみに付随する症候群。

【 0 0 9 2 】

本発明によって好ましいのは、疼痛、とりわけ上に列挙した疾患または状態のいずれか1つに付随する疼痛を治療および/または予防するための、式Iの化合物の使用である。

本発明の別の態様は、前述の疾患および状態を治療および/または予防するための方法であり、該方法は、ヒトに有効量の式Iの化合物を投与することを含む。

【0093】

投与量

1日に適用できる式Iの化合物の用量範囲は、通常、0.01~5000mg、好ましくは1~2000mg、より好ましくは5~500mg、最も好ましくは10~250mgである。各投与単位は、好都合には、2~500mg、好ましくは5~250mgを含有することができる。

10

実際の薬学的有効量または治療投与量は、もちろん、患者の年齢および体重、投与経路、ならびに疾患の重症度など、当業者に公知の因子に依存する。いずれの場合も、組合せは、患者特有の状態に基づいて送達されるべき薬学的有効量を見込んだ投与量および方式で投与される。

【0094】

医薬製剤

式Iの化合物を投与するのに適した製剤は、当業者にとって明らかであり、例えば、錠剤、丸薬剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エレキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤および粉剤などが挙げられる。薬学的に有効な化合物の含有量は、全体として、組成物の1~99重量%、好ましくは10~90重量%、より好ましくは20~70重量%の範囲であるべきである。

20

適切な錠剤は、例えば、式Iによる1種または複数の化合物を、既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、担体、崩壊剤、補助薬、界面活性剤、結合剤および/または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層からなることもできる。

本発明のさらなる態様は、式Iの化合物を、薬学的に許容される補助薬、希釈剤または担体との混合物の状態を含む医薬製剤である。

【0095】

併用療法

本発明による化合物は、いずれかの兆候の治療、本発明の中心にある治療に関連して、当技術分野において使用すべきであることが知られている他の治療選択肢と併用することができる。

30

本発明による治療との組合せに適していると考えられるこのような治療選択肢の中には、

- ・COX-2阻害薬をはじめとする非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)；
- ・アヘン受容体作動薬；
- ・カンナビノイド作動薬または内在性カンナビノイド経路の阻害薬；
- ・ナトリウムチャンネル遮断薬；
- ・N型カルシウムチャンネル遮断薬；
- ・セロトニンおよびノルアドレナリン作動性モジュレーター；
- ・コルチコステロイド；
- ・ヒスタミンH1受容体拮抗薬；
- ・ヒスタミンH2受容体拮抗薬；
- ・プロトンポンプ阻害薬；
- ・ロイコトリエン拮抗薬および5-リポキシゲナーゼ阻害薬；
- ・局所麻酔薬；
- ・VR1作動薬および拮抗薬；
- ・ニコチン性アセチルコリン受容体作動薬；
- ・P2X3受容体拮抗薬；
- ・NGF作動薬および拮抗薬、または抗NGF抗体；
- ・NK1およびNK2拮抗薬；

40

50

- ・ブラジキニン B 1 拮抗薬；
- ・CCR2 拮抗薬；
- ・iNOS または nNOS または eNOS 阻害薬；
- ・NMDA 拮抗薬；
- ・カリウムチャンネルモジュレーター；
- ・GABA モジュレーター；
- ・セロトニンおよびノルアドレナリン作動性モジュレーター；
- ・抗片頭痛薬；
- ・プレガバリンまたはデュロキセチンなどの神経障害性疼痛薬がある。

前記リストは、限定的な性質を有するとは考えられない。

10

【0096】

次に、このような治療選択肢の代表例を示すものとする：

- ・COX-2 阻害薬をはじめとする非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)：プロピオン酸誘導体 (アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブヘン (fenhufen)、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、およびチオキサプロフェン)、酢酸誘導体 (インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパック、オクスピナック、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、およびゾメピラク)、フェナム酸誘導体 (メクロフェナム酸、メフェナム酸、およびトルフェナム酸)、ピフェニル-カルボン酸誘導体、オキシカム (イソキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、およびテノキシカム (tenoxicam))、サリチレート (アセチルサリチル酸、スルファサラジン)、ピラゾロン (アパゾン、ベズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン)、およびコキシブ (セレコキシブ、バレコキシブ、ロフェコキシブ、およびエトリコキシブ) など；

20

【0097】

- ・アシクロビル、テノビル、プレコナリル、ペラミビル、ポコサノールなどのような抗ウイルス薬；
- ・ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、ゲルダナマイシン、ドリベネム、セファレキシン、セファクロル、セフトジジム (ceftriaxime)、セフェピム、エリスロマイシン、バンコマイシン、アズトレオナム、アモキシシリン、バシトラシン、エノキサシン、マフェニド、ドキシサイクリン、クロラムフェニコールなどのような抗生物質
- ・アヘン受容体作動薬：モルフィン、プロポキシフェン (Darvon)、トラマドール、ブプレノルフィンなど、

30

【0098】

- ・ベサメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、トリアムシノロンおよびデフラザコルトなどのグルココルチコステロイド；限定はされないが、ヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine)、D-ペニシラミン、スルファサラジン (sulfasalazine)、オーラノフィン、金メルカプトプリン、タクロリムス、シロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、レフルノミド、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド、酢酸グラチラマー、ノバントロン、フィンゴリモド (FTY720)、ミノサイクリンおよびサリドマイドなどをはじめとする免疫抑制、免疫調節または細胞分裂阻害薬、；
- ・限定はされないが、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ (D2E7)、CDP571、および Ro45-2081 (レネルセプト) などの抗TNF抗体もしくはTNF受容体拮抗薬、または限定はされないが、CD-4、CTLA-4、LFA-1、IL-6、ICAM-1、C5、およびナタリズマブなどの標的に向けられる生物学的薬

40

50

剤；

- ・限定はされないが、キネレット (K i n e r e t) などの I L - 1 受容体拮抗薬；
- ・ナトリウムチャンネル遮断薬：カルバマゼピン、メキシレチン、ラモトリジン、テクチン、ラコサミドなど；
- ・N型カルシウムチャンネル遮断薬：ジコノチドなど；
- ・セロトニンおよびノルアドレナリン作動性モジュレーター：パロキセチン、デュロキセチン、クロニジン、アミトリプチリン、シタロプラム；
- ・ヒスタミンH1受容体拮抗薬：ブロモフェニラミン (b r o m o p h t n i r a m i n t)、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン (m e t h d i j a z i n e)、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミンピラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、フェキソフェナジンおよびレボセチリジンなど；
- ・ヒスタミンH2受容体拮抗薬：シメチジン、ファモチジンおよびラニチジンなど；
- ・プロトンポンプ阻害薬：オメプラゾール、パントプラゾールおよびエソメプラゾールなど；
- ・ロイコトリエン拮抗薬および5-リポキシゲナーゼ阻害薬：ザフィルルカスト、モンテルカスト、ブランルカストおよびジロートンなど；
- ・アンブロキシソール、リドカインなどの局所麻酔薬；
- ・カリウムチャンネルモジュレーター：レチガビンのような；
- ・GABAモジュレーター：ラコサミド、プレガバリン、ガバペンチンなど；
- ・抗片頭痛薬：スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン、テルカゲバント (t e l c e g e p a n t) など；
- ・R I - 7 2 4 などのNGF抗体。

10

20

【0099】

併用療法は、また、疼痛治療のための新たな成分、例えば、P2X3拮抗薬、VR1拮抗薬、NK1およびNK2拮抗薬、NMDA拮抗薬、mGluR拮抗薬などを用いて実行できる。

【0100】

化合物の併用は、好ましくは相乗的併用である。相乗効果は、例えば、Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984)で説明されているように、併用で投与された場合に、化合物の効果が、単剤として単独で投与された場合の化合物の相加効果に比べてより大きい場合に生じる。一般に、相乗効果は、化合物の最適に満たない濃度で最も明瞭に立証される。相乗効果は、個々の成分と比較して、併用のより低い細胞毒性、薬理学的効果の増加、または若干のその他の有益な効果によって存在できる。

30

40

【0101】

実験の部

一般式Iの例示化合物の調製

特記しない限り、以下に記載の例示化合物の1種または複数の互変異性形を、インサイチュで調製し、かつ/または単離することができる。以下に記載の例示化合物のすべての互変異性形が、開示されていると考えられたい。

【0102】

本発明を、以下の例により説明するが、そこでは、以下の省略形を採用することもある。

省略形：

| | |
|----------------------|----------------------|
| A c O H | 酢酸 |
| a q | 水性 |
| B o c | t e r t - ブトキシカルボニル |
| B o c ₂ O | 二炭酸ジ - t e r t - ブチル |

50

| | | |
|-------------------|---|----|
| CE | クロマトグラフィー装置 | |
| conc | 濃縮された | |
| DCM | ジクロロメタン | |
| DIC | N, N - ジイソプロピルカルボジイミド | |
| DIPEA | N - エチルジイソプロピルアミン | |
| DMSO | ジメチルスルホキシド | |
| DMF | N, N - ジメチルホルムアミド | |
| EDC | 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 | |
| EtOAc | 酢酸エチル | 10 |
| Et ₂ O | ジエチルエーテル | |
| EtOH | エタノール | |
| HATU | O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) N . N . N . N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート | |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー | |
| i - PrOH | イソプロパノール | |
| mCPBA | m - クロロ過安息香酸 (およそ 75%) | |
| MeCN | アセトニトリル | |
| MeOH | メタノール | |
| MS | 質量分光法 | 20 |
| NMP | N - メチル - 2 - ピロリドン | |
| PE | 石油エーテル | |
| PPA | 1 - プロピルホスホン酸環状無水物 | |
| Pd / C | 10%パラジウム / 炭素 | |
| Ra - Ni | ラネーニッケル | |
| RP | 逆相 | |
| rt | 室温 | |
| R _f | 保持係数 | |
| R _t | 保持時間 | |
| sat | 飽和された | 30 |
| TBTU | O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート | |
| TCDI | チオカルボニルジイミダゾール | |
| TEA | トリエチルアミン | |
| THF | テトラヒドロフラン | |
| TFA | トリフルオロ酢酸 | |
| TLC | 薄層クロマトグラフィー | |

【 0 1 0 3 】

分析方法

以下の例で示す化合物は、すべて、理論同位体パターンと合致する正しい質量スペクトルを示した。実務的理由により、主な同位体ピークの1つのみを、質量スペクトルの代表データとして示す。

【 0 1 0 4 】

TLCデータは、以下のTLCプレートを使用して得られる：

- a) シリカゲルプレート 60 F 2 5 4、Merck No 1 . 0 5 7 1 4 . 0 0 0 1、実験の部では「シリカゲル」と略記する
- b) 逆相プレート：RP - 8 F 2 5 4 s、Merck No : 1 . 1 5 6 8 4 . 0 0 0 1、実験の部では「RP - 8」と略記する
- c) 酸化アルミニウムプレート 60 F 2 5 4、Merck 1 . 0 5 7 1 3 . 0 0 0 1、実験の部では「Al₂O₃」と略記する。

チャンバーの飽和なしで測定された R_f 値を示す。

【0105】

マイクロ波の照射は、Biotageイニシエーターマイクロ波オープンおよびBiotageマイクロ波反応キットを使用して実施される。

フラッシュクロマトグラフィーでの精製は、Milliporeからのシリカゲル(MATREX(商標)、35~70 μ m)またはAlox(E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63~200 μ m, Artikel-Nr: 1.01097.9050)を使用して実施される。

【0106】

示されるHPLC/MSデータは、次の条件下で得られる：

10

CE1:

バイナリーポンプを備えたAgilent HP1200、Agilent MS6140、HiPALS1367C

ダイオードアレイ検出は、190~400nmの波長範囲で測定される。

質量分光検出の範囲：m/z100~m/z1000。

CE2:

Agilent HP1100、Agilent MS G6140

ダイオードアレイ検出は、210~400nmの波長範囲で測定される。

CE3:

ダイオードアレイおよびMS検出器を備えたWaters Acquity。

20

CE4:

ダイオードアレイおよびMS検出器を備えたAgilent1200。

CE5:

ダイオードアレイおよびWaters MS検出器を備えたAgilent1100。

【0107】

以下の方法を使用する(そうでないことを指摘しないなら、カラム温度は25である)。

方法A(CE2)

固定相：(カラム温度：60で一定)：XBridge C18、4.6x30mm、3.5 μ m

30

移動相：E1：0.1%のTFAを含む水、E2：0.1%のTFAを含むMeOH

溶離グラジエント：

| 時間(分) | % E1 | % E2 | 流速(mL/分) |
|-------|------|------|----------|
| 0.0 | 95 | 5 | 4 |
| 0.15 | 95 | 5 | 4 |
| 1.7 | 0 | 100 | 4 |
| 2.25 | 0 | 100 | 4 |

【0108】

方法B(CE1)：

固定相：Zorbax Stable Bond C18、1.8 μ m、3.0x30mm

40

移動相：E1：0.15%のHCOOHを含む水、E2：MeCN

溶離グラジエント：

| 時間(分) | % E1 | % E2 | 流速(mL/分) |
|-------|------|------|----------|
| 0.0 | 95 | 5 | 1.6 |
| 1.00 | 10 | 90 | 1.6 |
| 2.50 | 10 | 90 | 1.6 |
| 2.75 | 95 | 5 | 1.6 |

【0109】

方法C(CE1)

50

固定相：方法Bに記載した通り。

移動相：E1：0.15%のHCOOHを含む水、E2：MeCN

溶離グラジエント：

| 時間(分) | % E 1 | % E 2 | 流速(mL/分) |
|-------|-------|-------|----------|
| 0.00 | 95 | 5 | 1.6 |
| 2.25 | 10 | 90 | 1.6 |
| 2.50 | 10 | 90 | 1.6 |
| 2.75 | 95 | 5 | 1.6 |

【0110】

方法E(CE1)

10

固定相(カラム温度：40 で一定)：Waters XBridge C18、2.5 μm、3.0 × 30 mm

移動相および溶離グラジエントは方法Cに記載した通り。

方法F(CE3)

固定相(カラム温度：60 で一定)：Ascendis Express C18_2.1 × 50 mm、2.7 μm

移動相：E1：0.1%のTFAを含む水、E2：0.08%のTFAを含むMeCN

溶離グラジエント：

| 時間(分) | % E 1 | % E 2 | 流速(mL/分) |
|-------|-------|-------|----------|
| 0.0 | 95 | 5 | 1.5 |
| 0.7 | 1 | 99 | 1.5 |
| 0.8 | 1 | 99 | 1.5 |
| 0.81 | 95 | 5 | 1.5 |

20

【0111】

方法G(CE5)

固定相(カラム温度：60 で一定)：Sunfire C18_4.6 × 50 mm、3.5 μm

移動相：E1：0.1%のTFAを含む水、E2：MeOH

溶離グラジエント：

| 時間(分) | % E 1 | % E 2 | 流速(mL/分) |
|-------|-------|-------|----------|
| 0.00 | 80 | 20 | 2.0 |
| 1.7 | 0 | 100 | 2.0 |
| 2.5 | 0 | 100 | 2.0 |
| 2.6 | 80 | 20 | 2.0 |

30

【0112】

方法H(CE2)

固定相(カラム温度：60 で一定)：Sunfire C18_4.6 × 30 mm、3.5 μm

移動相：E1：0.1%のTFAを含む水、E2：MeOH

溶離グラジエント：

| 時間(分) | % E 1 | % E 2 | 流速(mL/分) |
|-------|-------|-------|----------|
| 0.00 | 95 | 5 | 4.0 |
| 0.15 | 95 | 5 | 4.0 |
| 1.7 | 0 | 100 | 4.0 |
| 2.25 | 0 | 100 | 4.0 |

40

【0113】

方法I(CE2)

固定相(カラム温度：60 で一定)：XBridge C18_4.6 × 30 mm、3.5 μm

移動相：E1：0.1%のNH₄OHを含む水、E2：MeOH

50

溶離グラジエント：

| 時間 (分) | % E 1 | % E 2 | 流速 (m L / 分) |
|---------|-------|-------|--------------|
| 0 . 0 0 | 9 5 | 5 | 4 . 0 |
| 0 . 1 5 | 9 5 | 5 | 4 . 0 |
| 1 . 7 | 0 | 1 0 0 | 4 . 0 |
| 2 . 1 | 0 | 1 0 0 | 4 . 0 |

【 0 1 1 4 】

方法 J (C E 1)

固定相 (カラム温度 : 6 0 で一定) : S u n f i r e C 1 8 _ _ 3 x 3 0 m m 、 2 . 5 μ m

10

移動相 : E 1 : 0 . 1 % の H C O O H を含む水、 E 2 : M e O H

溶離グラジエント：

| 時間 (分) | % E 1 | % E 2 | 流速 (m L / 分) |
|---------|-------|-------|--------------|
| 0 . 0 | 9 5 | 5 | 2 . 2 |
| 0 . 0 5 | 9 5 | 5 | 2 . 2 |
| 1 . 4 | 0 | 1 0 0 | 2 . 2 |
| 1 . 8 | 0 | 1 0 0 | 2 . 2 |

方法 K (C E 2)

固定相 (カラム温度 : 6 0 で一定) : X B r i d g e C 1 8 _ _ 4 . 6 x 3 0 m m 、 3 . 5 μ m

20

移動相 : E 1 : 0 . 1 % の N H ₄ O H を含む水、 E 2 : M e O H

溶離グラジエント：

| 時間 (分) | % E 1 | % E 2 | 流速 (m L / 分) |
|---------|-------|-------|--------------|
| 0 . 0 0 | 5 0 | 5 0 | 4 . 0 |
| 0 . 1 5 | 5 0 | 5 0 | 4 . 0 |
| 1 . 7 | 0 | 1 0 0 | 4 . 0 |
| 2 . 1 | 0 | 1 0 0 | 4 . 0 |

【 0 1 1 5 】

方法 L (C E 4)

固定相 (カラム温度 : 6 0 で一定) : H a l o C 1 8 _ _ 2 . 1 x 3 0 m m 、 2 . 7 μ m

30

移動相 : E 1 : 0 . 1 % の T F A を含む水、 E 2 : M e C N

溶離グラジエント：

| 時間 (分) | % E 1 | % E 2 | 流速 (m L / 分) |
|---------|-------|-------|--------------|
| 0 . 0 0 | 9 3 | 7 | 3 . 0 |
| 0 . 1 | 9 3 | 7 | 3 . 0 |
| 0 . 1 1 | 6 0 | 4 0 | 3 . 0 |
| 0 . 5 | 0 | 1 0 0 | 3 . 0 |

【 実施例 】

【 0 1 1 6 】

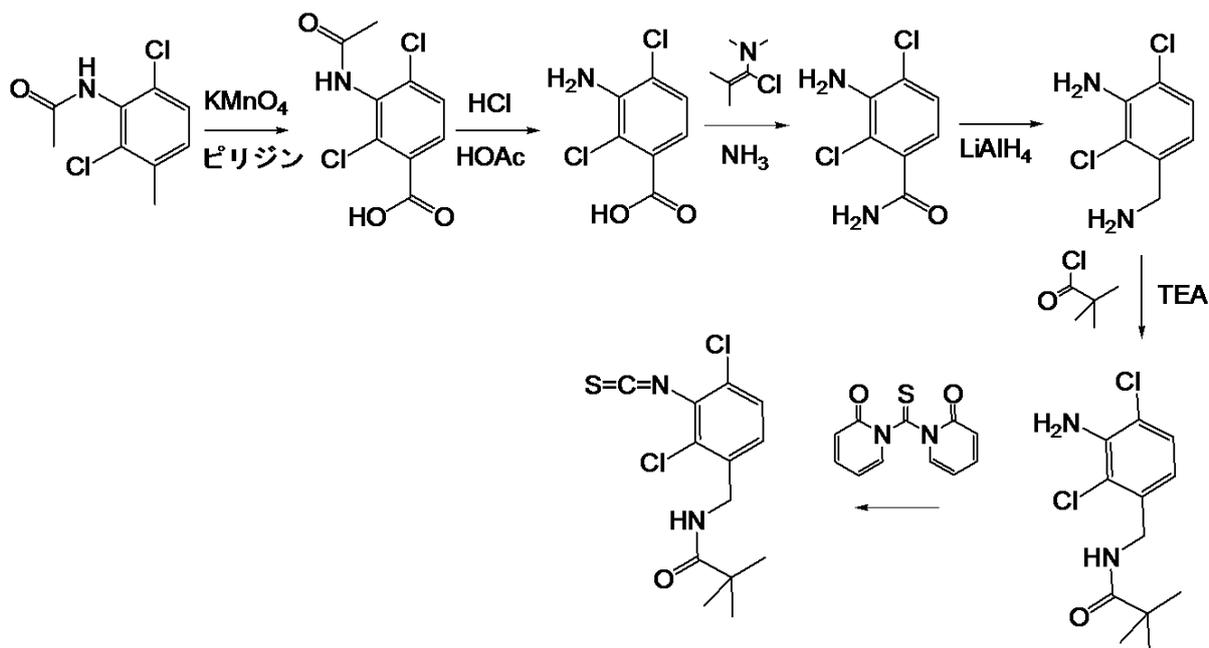
40

2 , 3 , 4 - 三置換ベンジルアミン型構成ブロックの合成

構成ブロック A :

N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

【化42】



10

(a) 3 - アセチルアミノ - 2 , 4 - ジクロロ - 安息香酸

ピリジン (30 mL) 中の N - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - メチル - フェニル) - アセト
アミド (13 g、59 ミリモル) に水 (110 mL) を添加する。混合物を 70 まで加
熱し、 KMnO_4 (47 g、298 ミリモル) を注意して分割添加する。6 時間還流した
後、反応混合物を、セライトの詰め物を通して濾過し、熱水で洗浄する。濾液を室温まで
冷却し、濃縮し、6 M HCl 水溶液で徐々に酸性とする。混合物を、氷浴中で冷却し、
濾過し、フィルターケーキを冷水で洗浄し、乾燥して、副標題化合物を得る。

20

収量 : 11.6 g (78%)。 $R_f = 0.1$ (シリカゲル、 $\text{DCM} : \text{EtOH} = 9 : 1$)
。 $\text{MS } m/z : 248 [M+H]^+$ 。

【0117】

(b) 3 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロ - 安息香酸

3 - アセチルアミノ - 2 , 4 - ジクロロ - 安息香酸 (21.0 g、84.6 ミリモル)
を、6 M HCl 水溶液 (120 mL) および酢酸 (250 mL) 中で還流下に 24 時間
攪拌する。反応混合物を、冷却し、濃縮し、水で希釈し、再び濃縮する。残留物を、水で
希釈し、冷却下で攪拌し、濾過する。フィルターケーキを洗浄し、乾燥して副標題化合物
を得る。

30

収量 : 16.8 g (96%)。 $\text{MS } m/z : 204 [M-H]^-$ 。 $\text{HPLC - 方法 C} :$
 $R_t = 1.46$ 分。

【0118】

(c) 3 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンズアミド

THF (320 mL) 中の 3 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロ - 安息香酸 (20.0 g、9
7.1 ミリモル) に、(1 - クロロ - 2 - メチル - プロピニル) - ジメチル - アミン (1
6.1 mL、116 ミリモル) を添加する。4 時間後、室温で混合物を濃 NH_3 (320
mL) に滴加し、室温で一夜攪拌する。反応混合物を、濃縮し、冷却し、濾過する。フィル
ターケーキを乾燥して副標題化合物を得る。

40

収量 : 17.4 g (87%)。 $\text{MS } m/z : 205 [M+H]^+$ 。 $\text{HPLC - 方法 C} :$
 $R_t = 1.19$ 分。

【0119】

(d) 3 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンジルアミン

THF (45 mL) 中の LiAlH_4 (THF 中 1 M、24.4 mL) に、 THF (4
5 mL) 中の 3 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンズアミド (2.00 g、9.8 ミリモ
ル) を滴加する。反応混合物を室温で 1 時間、還流下で 10 時間攪拌する。過剰の LiA

50

1 H₄を、冷却下でL.F. Fieser & M. Fieser Vol 1, p 584 Wiley 1967に記載のように失活させた。30分後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、副標題化合物を得る。

収量：1.85 g (99%)。R_f = 0.12 (シリカゲル、DCM : EtOH 95 : 5)。MS m/z : 191 [M+H]⁺。

【0120】

(e) N-(3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド

2,2-ジメチル-プロピオン酸クロリド(1.47 mL、11.9ミリモル)とTEA(4.14 mL、29.8ミリモル)とのTHF(90 mL)中混合物に、3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジルアミン(2.28 g、11.9ミリモル)を添加し、これを3時間攪拌する。反応混合物を、濃縮し、EtOAcで希釈し、5% NaHCO₃水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過、濃縮して、副標題化合物を得る。

収量：3.1 g (94%)。R_f = 0.61 (シリカゲル、DCM : EtOH 95 : 5)。

【0121】

(f) N-(2,4-ジクロロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド

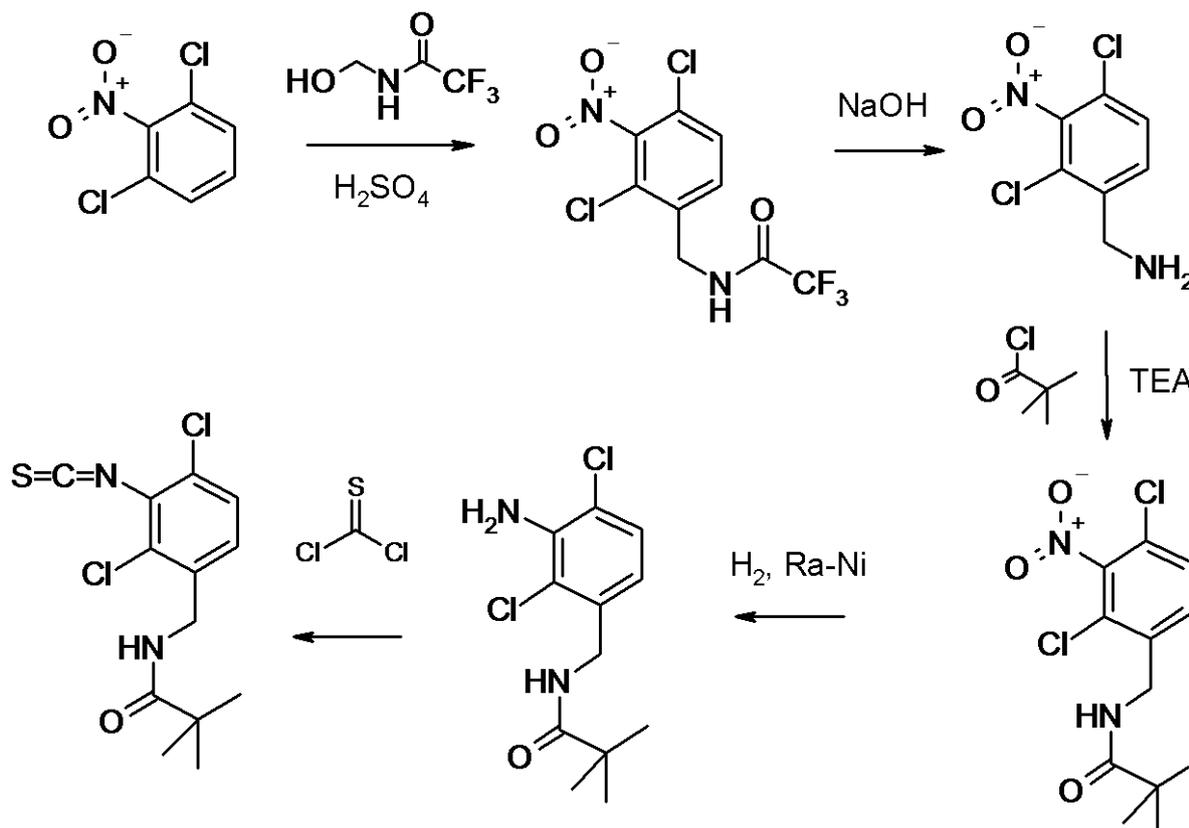
N-(3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド(5.50 g、20ミリモル)とジオキサン(200 mL)との混合物に、1,1'-チオカルボニルジ-2-ピリドン(4.87 g、21ミリモル)を添加し、室温で2時間、還流下で8時間攪拌する。混合物を、濃縮し、DCMで希釈し、シリカゲル上で濾過する。濾液を濃縮して副標題化合物を得る。

収量：6.00 g (95%)。HPLC-方法B : R_t = 1.58分。MS m/z : 318 [M+H]⁺。

【0122】

別法として、構成ブロックAは、次のスキームにより調製することもできる：

【化43】



(g) N-(3-ニトロ-2,4-ジクロロ-ベンジル)-2,2,2-トリフルオロア

10

20

30

40

50

セトアミド

2, 6 - ジクロロ - ニトロベンゼン (0 . 8 9 9 m L , 6 . 6 ミリモル) と濃 H_2SO_4 (1 5 m L) との混合物に、N - (ヒドロキシメチル) トリフルオロアセトアミド (6 . 6 ミリモル、0 . 9 4 6 g) を 7 5 で添加する。混合物を 7 5 で一夜攪拌し、氷水中に注ぎ入れ、1 時間攪拌する。沈殿物を濾過して集め、乾燥する。

収量 : 0 . 3 2 g (1 5 %) 。 MS [M - H] ⁻ = 3 1 5 、 H P L C - 方法 B : R_t = 1 . 4 3 分。

【 0 1 2 3 】

(h) 3 - ニトロ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンジルアミン

N - (3 - ニトロ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (0 . 6 6 g 、 純粋でなく、含有量およそ 5 0 %) 、 4 M NaOH 溶液 (1 . 3 m L 、 5 . 2 ミリモル) および MeOH (1 5 m L) の混合物を 4 時間還流する。次いで、混合物を、濃縮し、水で希釈し、4 M HCl で酸性とし、濾過し、4 M NaOH 溶液を添加し、これを EtOAc で抽出する。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過、濃縮する。

収量 : 0 . 1 7 g 。 MS m / z : 2 2 1 [M + H] ⁺ 。 H P L C - 方法 B : R_t = 1 . 0 2 分。

【 0 1 2 4 】

(i) N - (3 - ニトロ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

3 - ニトロ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンジルアミン (0 . 2 8 g 、 1 . 0 1 ミリモル) と TEA (0 . 3 5 m L 、 2 . 5 2 ミリモル) との THF (1 0 m L) 中混合物に、2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸クロリド (0 . 1 2 4 m L 、 1 . 0 1 ミリモル) を添加し、これを一夜攪拌する。反応混合物を、濃縮し、EtOAc で希釈し、5 % NaHCO₃ 水溶液およびブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過、濃縮する。

収量 : 0 . 2 9 g 。 MS m / z : 3 0 6 [M + H] ⁺ 。 H P L C - 方法 B : R_t = 1 . 4 2 分。

【 0 1 2 5 】

(g) N - (3 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

3 - ニトロ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンジルアミン (2 9 0 m g 、 0 . 9 5 ミリモル) 、 Ra - Ni (5 0 m g) および THF (1 5 m L) の混合物を水素雰囲気 (5 0 p s i) 下で 7 時間攪拌する。触媒を濾過して除去し、濾液を濃縮する。

収量 : 0 . 2 6 g 。 MS m / z : 2 7 6 [M + H] ⁺ 。 H P L C - 方法 B : R_t = 1 . 3 2 分。

【 0 1 2 6 】

(h) N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

2 . 5 m L の水中のチオホスゲン (0 . 4 5 m L 、 5 . 8 ミリモル) に、ジオキサン (4 . 0 m L) 中の N - (3 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミドの混合物を添加する。混合物を、一夜攪拌し、DCM で抽出し、有機相を 5 % NaHCO₃ 水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水する。濾過し濃縮した後、粗生成物を、DCM で希釈し、シリカゲルの詰め物を通して濾過し、濃縮する。

【 0 1 2 7 】

構成ブロック B :

(2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

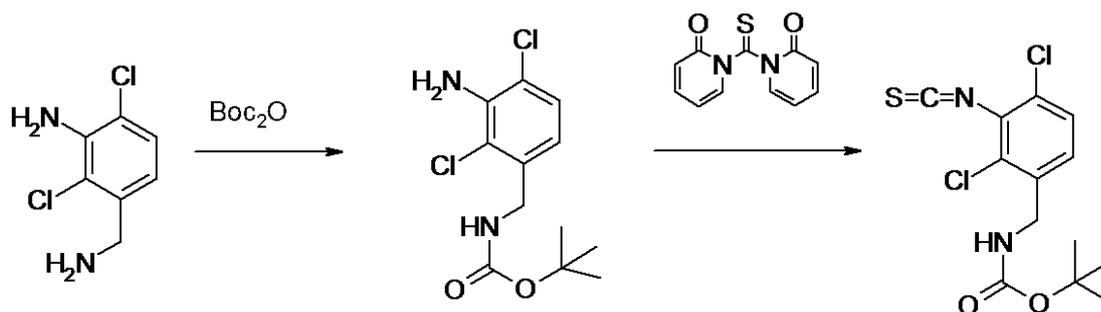
10

20

30

40

【化44】



10

(a) (3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジルアミン(1.16g、6.07ミリモル)、DCM(6.7mL)および1N NaOH溶液(12.1mL)の混合物に、DCM(3.3mL)中のBoc₂O(1.48g、6.68ミリモル)を0で添加する。混合物を、激しく2日間攪拌し、5%NH₃水溶液で希釈する。有機相を分離し、水相をDCMで2回洗浄する。合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過、濃縮して、副標題化合物を得る。

収量：1.71g(97%)。R_f=0.65(シリカゲル、DCM:EtOH 95:5)。MS m/z:291[M+H]⁺。

20

【0128】

(b) (2,4-ジクロロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.50g、1.7ミリモル)とジオキサソ(25mL)との混合物に、1,1'-チオカルボニルジ-2-ピリドン(0.42g、1.8ミリモル)を添加し、室温で2時間、還流下で2日間攪拌する。混合物を、濃縮し、DCMで希釈し、シリカゲル上で濾過する。濾液を濃縮して標題化合物を得る。

収量：0.49g(86%)。R_f=0.83(シリカゲル、DCM:EtOH 95:5)。

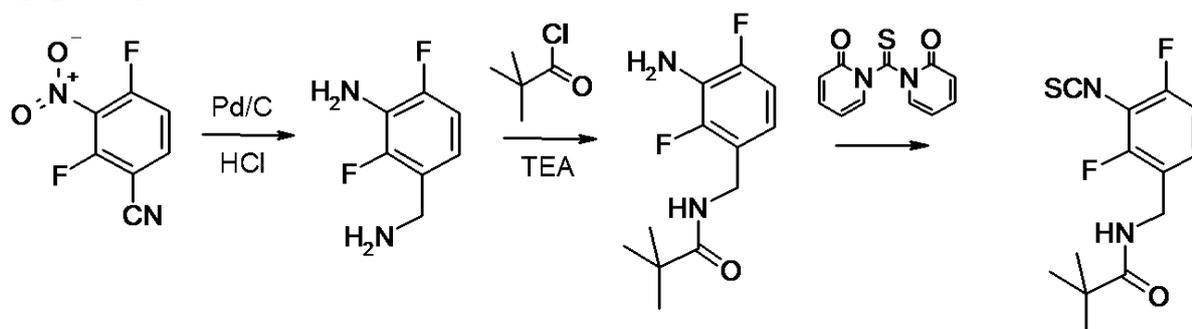
30

【0129】

構成ブロックC:

N-(2,4-ジフルオロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド

【化45】



40

(a) 3-アミノ-2,4-ジフルオロ-ベンジルアミン

3-ニトロ-2,4-ジフルオロ-ベンゾニトリル(500mg、2.72ミリモル)、Pd/C(200mg)、濃HCl(1.50mL)およびMeOH(25mL)の混合物を水素雰囲気(3パール)下に室温で一夜攪拌する。触媒を濾過して除去し、濾液を濃縮し、EtOHから2回蒸発させて、HCl塩として副標題化合物を得る。

収量：580mg。MS m/z:159[M+H]⁺。

50

【0130】

(b) N - (3 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

THF (10 mL) 中の 3 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルアミン (HCl 塩として 120 mg) に TEA (400 μ L、2.86 ミリモル)、続いてピバロイルクロリド (60 μ L、0.52 ミリモル) を添加し、混合物を室温で一夜攪拌する。反応混合物を、EtOAc および NaHCO₃ 飽和溶液で希釈し、有機層を、水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮して、副標題化合物を得る。

収量：110 mg。HPLC - 方法 B : R_t = 1.19 分。MS m/z : 243 [M + H]⁺。R_f = 0.45 (シリカゲル、DCM : EtOH 95 : 5)。

10

【0131】

(c) N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

N - (3 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (570 mg、2.35 ミリモル)、1,1'-チオカルボニルジ - 2 (1H) - ピリドン (550 mg、2.35 ミリモル) およびジオキサン (20 mL) の混合物を還流下で一夜攪拌する。反応混合物を、濃縮し、DCM で希釈し、シリカゲルの詰め物を通して濾過し、濾液を濃縮して、標題化合物を得る。

収量：440 mg (65%)。R_f = 0.80 (シリカゲル、DCM : EtOH 95 : 5)。

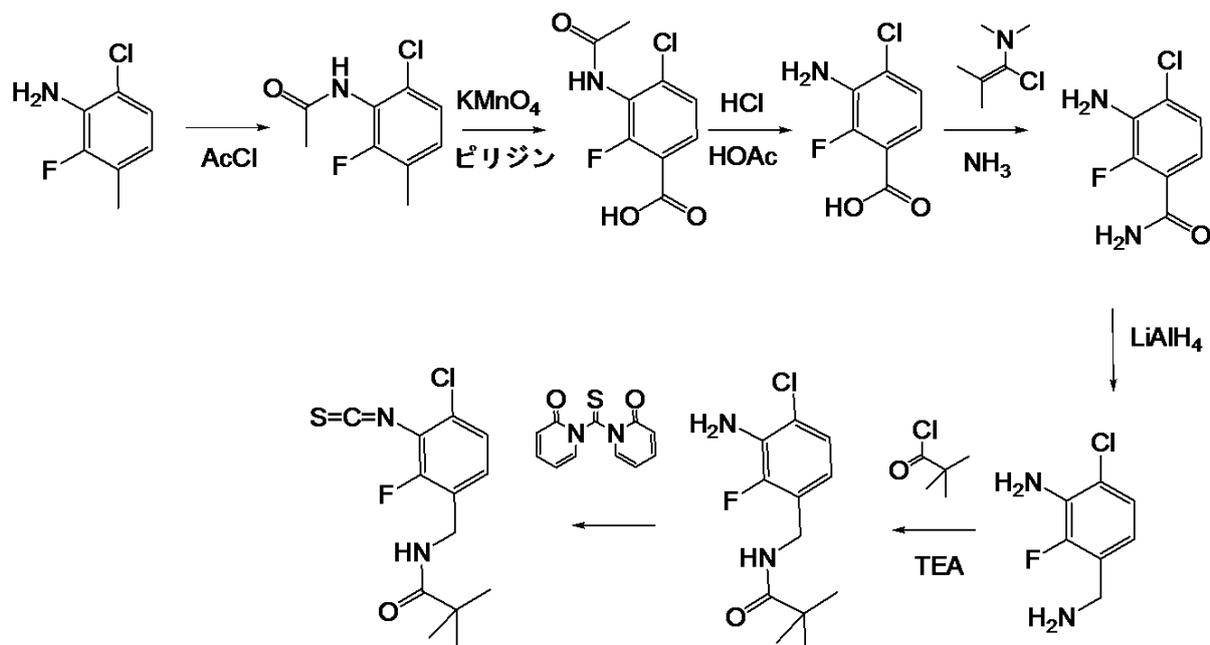
20

【0132】

構成ブロック D :

N - (4 - クロロ - フルオロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

【化46】



30

40

(a) N - (6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - アセトアミド

6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチル - アニリン (5.00 g、31.3 ミリモル) とトルエン (200 mL) との混合物に塩化アセチル (2.56 mL、36.0 ミリモル) を添加し、トルエン (50 mL) を追加し、混合物を 3 時間加熱還流する。次いで、これを氷浴で冷却し、形成された沈殿物を、濾取し、冷トルエンで洗浄し、乾燥する。

収量：4.75 g (75%)。HPLC - 方法 B : R_t = 1.12 分。MS m/z : 202 [M + H]⁺。

【0133】

50

(b) 3 - アセチルアミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 安息香酸

副標題化合物は、N - (6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - アセトアミドおよびピリジン中 KMnO_4 からステップ A a と同様にして調製される。

収率：49%。 $R_f = 0.2$ (シリカゲル、DCM / EtOH 4 : 1)。HPLC $R_t = 0.93$ 分 (方法 B)。MS $m/z : 232 [M+H]^+$ 。

【0134】

(c) 3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 安息香酸

副標題化合物は、3 - アセチルアミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 安息香酸および 6 M HCl 溶液からステップ A b と同様にして調製される。

収率：96%。HPLC $R_t = 1.10$ 分 (方法 B)。MS $m/z : 190 [M+H]^+$ 10

【0135】

(d) 3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンズアミド

副標題化合物は、3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 安息香酸、(1 - クロロ - 2 - メチル - プロピニル) - ジメチル - アミンおよび濃 NH_3 からステップ A c と同様にして調製される。

収率：69%。 $R_f = 0.3$ (シリカゲル、PE : EtOAc 4 : 6)。HPLC - 方法 B : $R_t = 0.97$ 分。MS $m/z : 189 [M+H]^+$ 。

【0136】

(e) 3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルアミン 20

粗副標題化合物は、3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンズアミドおよび LiAlH_4 からステップ A d と同様にして調製される。

HPLC - 方法 B : $R_t = 0.37$ 分。MS $m/z : 175 [M+H]^+$ 。

【0137】

(f) N - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

副標題化合物は、粗 3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルアミン、2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸クロリドおよび TEA から例 A e と同様にして調製される。

収率：36% (29% の副生物 : N - (3 - アミノ - 4 - クロロ - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド)。 $R_f = 0.6$ (シリカゲル、PE : EtOAc 6 : 4)。HPLC - 方法 B : $R_t = 1.27$ 分。MS $m/z : 259 [M+H]^+$ 。 30

【0138】

(g) N - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - イソチアシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

標題化合物は、N - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド、1 , 1' - チオカルボニルジ - 2 - ピリドンからステップ A f と同様にして調製される。

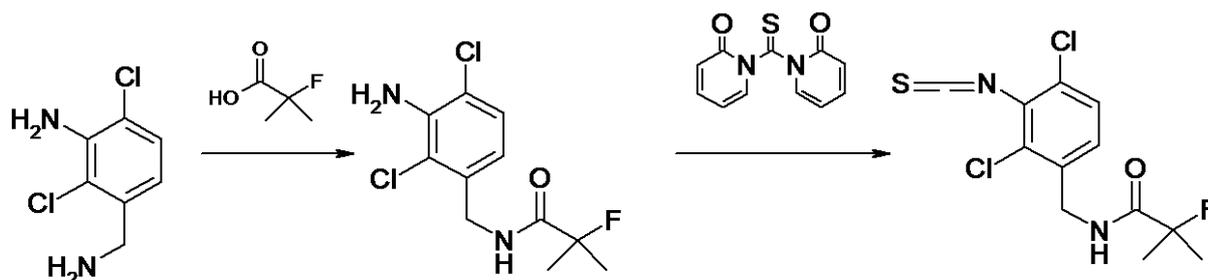
収率：65%、 $R_f = 0.9$ (シリカゲル、DCM : EtOH 95 : 5)。

【0139】

構成ブロック E :

N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 - メチル - 2 - フルオロ - プロピオンアミド 40

【化47】



(a) N-(3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジル)-2-メチル-2-フルオロ-プロピオンアミド 10

2-フルオロイソ酪酸(555 mg、5.2ミリモル)、3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジルアミン(1.00 g、5.2ミリモル)、TBTU(1.85 g、5.8ミリモル)、TEA(1.82 mL、13ミリモル)およびTHFの混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を、濃縮し、NaHCO₃飽和水溶液と共に攪拌し、生じる沈殿物を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥する。

収量：1.32 g(90%)。HPLC R_t=1.23分(方法A)。MS m/z：281[M+H]⁺。

【0140】

(b) N-(2,4-ジクロロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-2-メチル-2-フルオロ-プロピオンアミド 20

N-(3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジル)-2-メチル-2-フルオロ-プロピオンアミド(1.32 g、4.7ミリモル)とジオキサン(25 mL)との混合物に、1,1'-チオカルボニルジ-2-ピリドン(1.21 g、5.2ミリモル)を添加し、これを還流下で2日間攪拌する。混合物を水で希釈し、ジオキサンのほとんどを減圧下で除去し、生じる沈殿物を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥する。

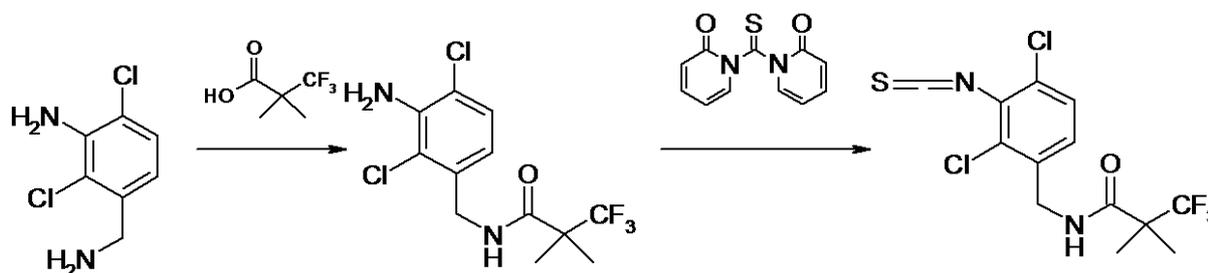
収量：1.46 g(96%)。HPLC R_t=1.60分(方法A)。MS m/z：321[M+H]⁺。

【0141】

構成ブロックF：

N-(2,4-ジクロロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-2-メチル-2-トリフルオロメチル-プロピオンアミド

【化48】



(a) N-(3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジル)-2-メチル-2-トリフルオロメチル-プロピオンアミド 40

2-トリフルオロメチル-イソ酪酸(2.85 mg、18ミリモル)、3-アミノ-2,4-ジクロロ-ベンジルアミン(3.49 g、18ミリモル)、TBTU(5.98 g、19ミリモル)、TEA(7.7 mL、55ミリモル)およびTHF(65 mL)の混合物を45℃で一晩攪拌する。混合物を、NaHCO₃飽和水溶液および水で洗浄し、有機相を、Na₂SO₄で脱水し、濾過、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン：EtOAc 11：1 7：3)で精製する。

収量：3.9 g(65%)。HPLC R_t=1.42分(方法I)。MS m/z：3 50

29 [M + H]⁺.

【0142】

(b) N - (2, 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - プロピオンアミド

N - (3 - アミノ - 2, 4 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - プロピオンアミド (3.90 g, 11.8ミリモル) とジオキサン (135 mL) との混合物に 1, 1' - チオカルボニルジ - 2 - ピリドン (3.12 g, 13ミリモル) を添加し、還流下で一夜攪拌する。混合物を水で希釈し、ジオキサンのほとんどを減圧で除去し、生じる沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥する。

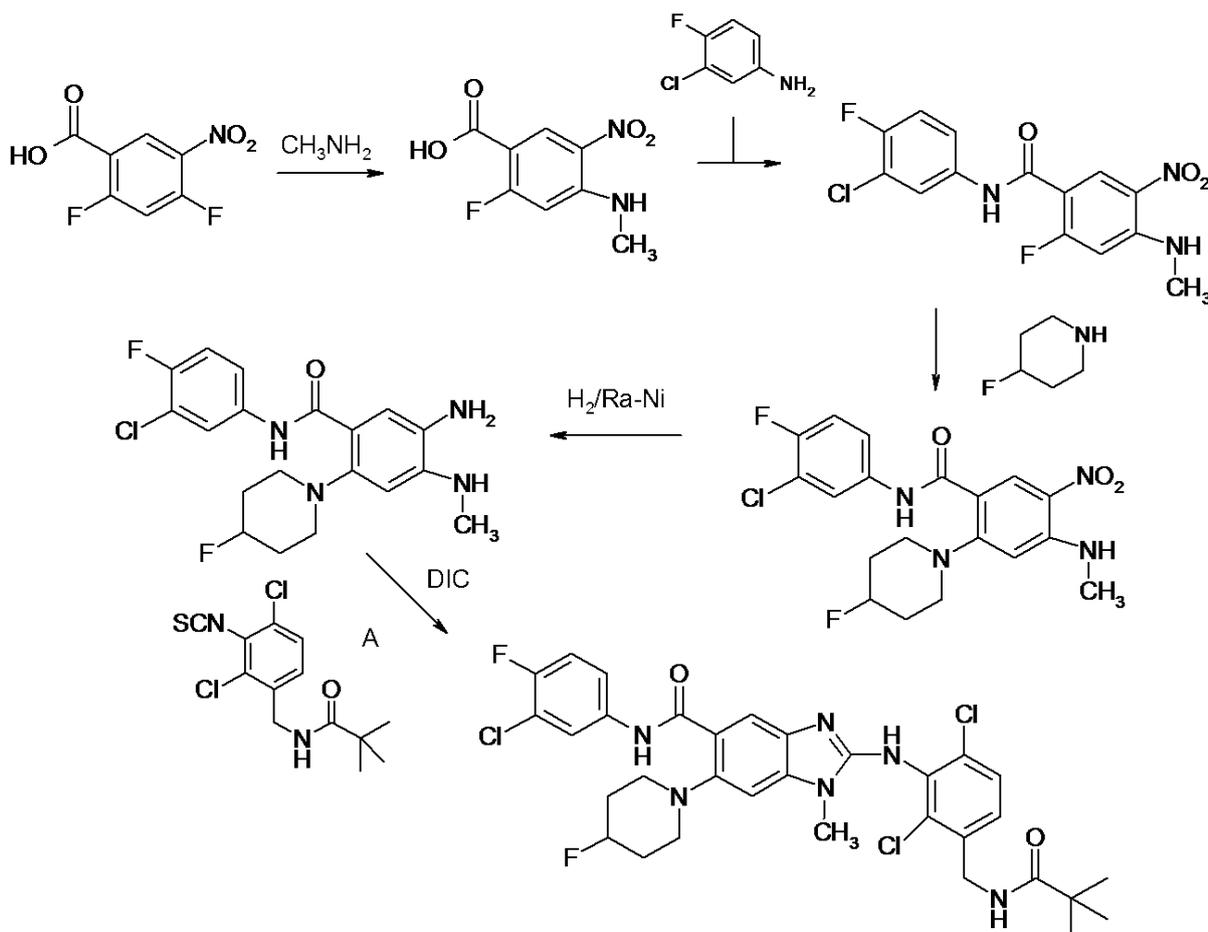
収量: 4.26 g (92%)。HPLC $R_t = 1.71$ 分 (方法 I)。MS m/z : 371 [M + H]⁺.

【0143】

(例 1)

N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - {2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化 49】



(a) 2 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸

2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸 (10.0 g, 49ミリモル) の水 (100 mL) 中氷冷混合物にメチルアミン (13.5 mL, 水中 40%) を添加し、これを室温で 30 分間攪拌する。混合物を、6 N HCl 水溶液を用いて酸性とし、沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、60 で乾燥する。粗製物を MeOH から再結晶する。最終生成物は、その位置異性体 4 - フルオロ - 2 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸によってわずかに汚染されている。

【0144】

10

20

30

40

50

(b) N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

2 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸 (0 . 5 0 0 g 、 2 . 3 4 ミリモル) 、 (1 - クロロ - 2 - メチル - プロピニル) - ジメチルアミン (0 . 3 7 1 mL 、 2 . 8 0 ミリモル) および D C M (5 0 mL) の混合物を 3 0 分間攪拌し、次いで、4 - フルオロ - 3 - クロロ - アニリン (0 . 3 4 0 g 、 2 . 3 4 ミリモル) および D I P E A (0 . 5 4 9 mL 、 3 . 1 5 ミリモル) を添加し、これを 2 時間攪拌する。混合物を濃縮し、水を添加し、沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥して、副標題化合物を得る。

収量 : 0 . 5 1 0 g (6 4 %) 。 H P L C $R_t = 1 . 4 7$ 分 (方法 B) 。 M S $m/z : 3 4 2 [M + H]^+$ 。

10

【 0 1 4 5 】

(c) N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

4 - フルオロピペリジン H C l 塩 (6 7 mg 、 0 . 4 8 ミリモル) 、 D I P E A (0 . 6 4 mL 、 3 . 7 3 ミリモル) 、 N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (1 5 0 mg 、 0 . 4 4 ミリモル) および M e C N (5 mL) の混合物を還流下で 6 時間攪拌する。次いで、混合物を、濃縮し、E t O A c で希釈し、水で洗浄し、濃縮する。

収量 : 1 8 0 mg 。 H P L C $R_t = 1 . 5 6$ 分 (方法 B) 。 M S $m/z : 4 2 5 [M + H]^+$ 。

20

【 0 1 4 6 】

(d) N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (9 0 mg 、 0 . 2 1 ミリモル) 、 R a - N i (3 0 mg) および T H F (1 0 mL) の混合物を 5 0 p s i の H₂ 雰囲気下で 4 時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

H P L C $R_t = 1 . 3 1$ 分 (方法 B) 。 M S $m/z : 3 9 5 [M + H]^+$ 。

【 0 1 4 7 】

(e) N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (9 0 mg 、 0 . 2 1 ミリモル) 、 N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (6 7 mg 、 0 . 2 1 ミリモル) および D M F (5 . 0 mL) の混合物を 4 時間攪拌する。次いで、E t O A c を添加し、有機相を、水で洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水し、濾過、濃縮する。残留物に D M F (5 . 0 mL) および D I C (3 8 μ L 、 0 . 2 4 ミリモル) を添加し、これを 8 0 ° で 3 時間攪拌する。粗混合物を、濃縮し、E t O A c で

30

40

希釈し、水で洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / D C M / E t O H 9 7 : 3) で精製する。

収量 : 7 0 mg (4 9 %) 。 $R_f = 0 . 3 8$ (D C M / E t O H 9 5 : 5) 。 M S $m/z : 6 7 7 [M + H]^+$ 。

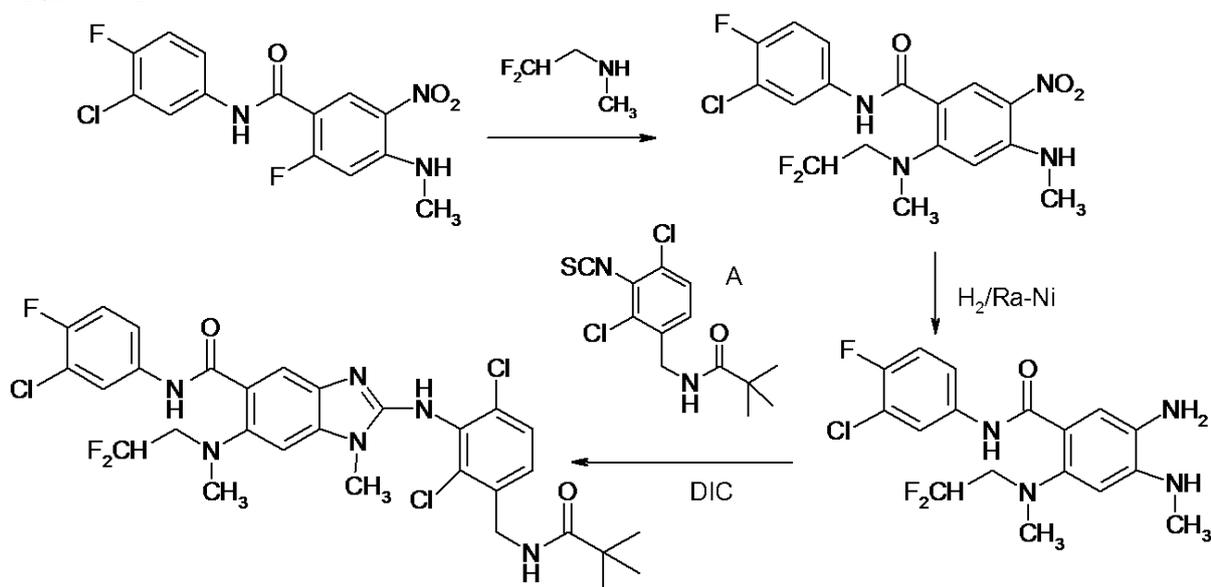
【 0 1 4 8 】

(例 2)

N - (4 - フルオロ - 3 - クロロ - フェニル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [N - メチル - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - アミノ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

50

【化50】



10

(a) N-(4-フルオロ-3-クロロ-フェニル)-2-[N-メチル-N-(2,2-ジフルオロエチル)-アミノ]-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

N-(2,2-ジフルオロエチル)-N-メチル-アミンHCl塩(64mg、0.48ミリモル)、DIPEA(0.64mL、3.73ミリモル)、N-(4-フルオロ-3-クロロ-フェニル)-2-フルオロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(150mg、0.44ミリモル)およびMeCN(5mL)の混合物を還流下で2週間攪拌する。次いで、混合物を、濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮し、次のステップでそのまま使用する。

20

【0149】

(b) N-(4-フルオロ-3-クロロ-フェニル)-2-[N-メチル-N-(2,2-ジフルオロエチル)-アミノ]-4-メチルアミノ-5-アミノ-安息香酸アミド

N-(4-フルオロ-3-クロロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-ピペリジニル)-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(上記反応からの粗製物)、Ra-Ni(100mg)およびTHF(10mL)の混合物を50psiのH₂雰囲気下で4時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

30

HPLC R_t = 1.40分(方法B)。MS m/z : 387 [M+H]⁺。

【0150】

(c) N-(4-フルオロ-3-クロロ-フェニル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオンアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[N-メチル-N-(2,2-ジフルオロエチル)-アミノ]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

上記反応からの粗混合物、N-(2,4-ジクロロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド(139mg、0.44ミリモル)およびDMF(5.0mL)を一夜攪拌する。次いで、EtOAcを添加し、有機相を、水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過、濃縮する。残留物にDMF(20mL)およびDIC(69μL、0.44ミリモル)を添加し、これを80℃で4時間攪拌する。混合物を、濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/DCM/EtOH 97:3)で精製する。

40

収量: 84mg。R_f = 0.29 (DCM/EtOH 95:5)。MS m/z : 669 [M+H]⁺。

【0151】

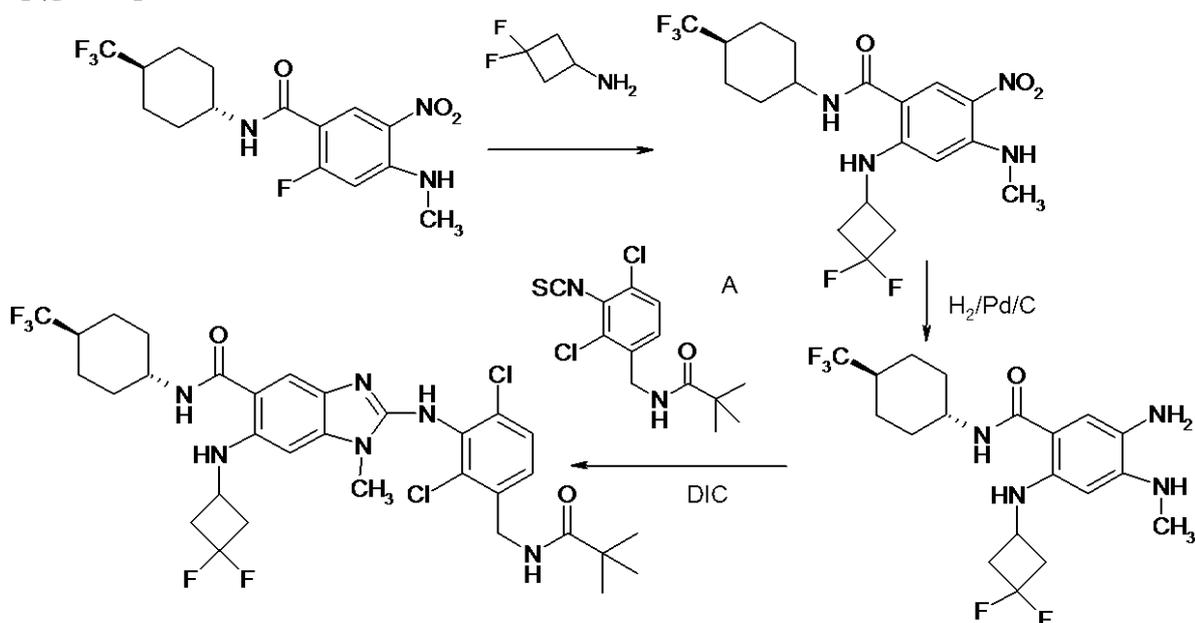
(例4)

N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-{2,6-ジクロ

50

ロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } -
6 - [3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルアミノ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾ
ール - 5 - カルボン酸アミド

【化51】



10

20

(a) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 , 3 -
ジフルオロ - シクロブチルアミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド
3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルアミン HCl 塩 (49 mg、0.34 ミリモル)、
DIPEA (0.26 mL、1.5 ミリモル)、N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメ
チル - シクロヘキシル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸ア
ミド (125 mg、0.34 ミリモル、国際公開第 2010 / 100249 号により調製)
および MeCN (5 mL) の混合物を還流下で 16 時間攪拌する。次いで、混合物を、濃
縮し、EtOAc で希釈し、水で洗浄し、濃縮、乾燥し、次のステップでそのまま使用す
る。

30

HPLC $R_f = 1.62$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 451 [M+H]^+$ 。

【0152】

(b) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 , 3 -
ジフルオロ - シクロブチルアミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド
N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 , 3 - ジ
フルオロ - シクロブチルアミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (上記
反応からの粗生成物)、Pd/C (50 mg) および MeOH (10 mL) の混合物を、
3 パールの H₂ 雰囲気下で 6 時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、次のステッ
プでそのまま使用する。

【0153】

(c) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 -
ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミ
ノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチルアミノ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイ
ミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

40

標題化合物は、上記反応の粗製物 (100 mg) および N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 -
イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (75 mg、0.
24 ミリモル)、DIC (43 μ L) および DMF (5.0 mL) から、2c と同様にし
て調製される。

収量 : 112 mg。 $R_f = 0.28$ (DCM / EtOH 95 : 5)。MS $m/z : 703 [M+H]^+$ 。

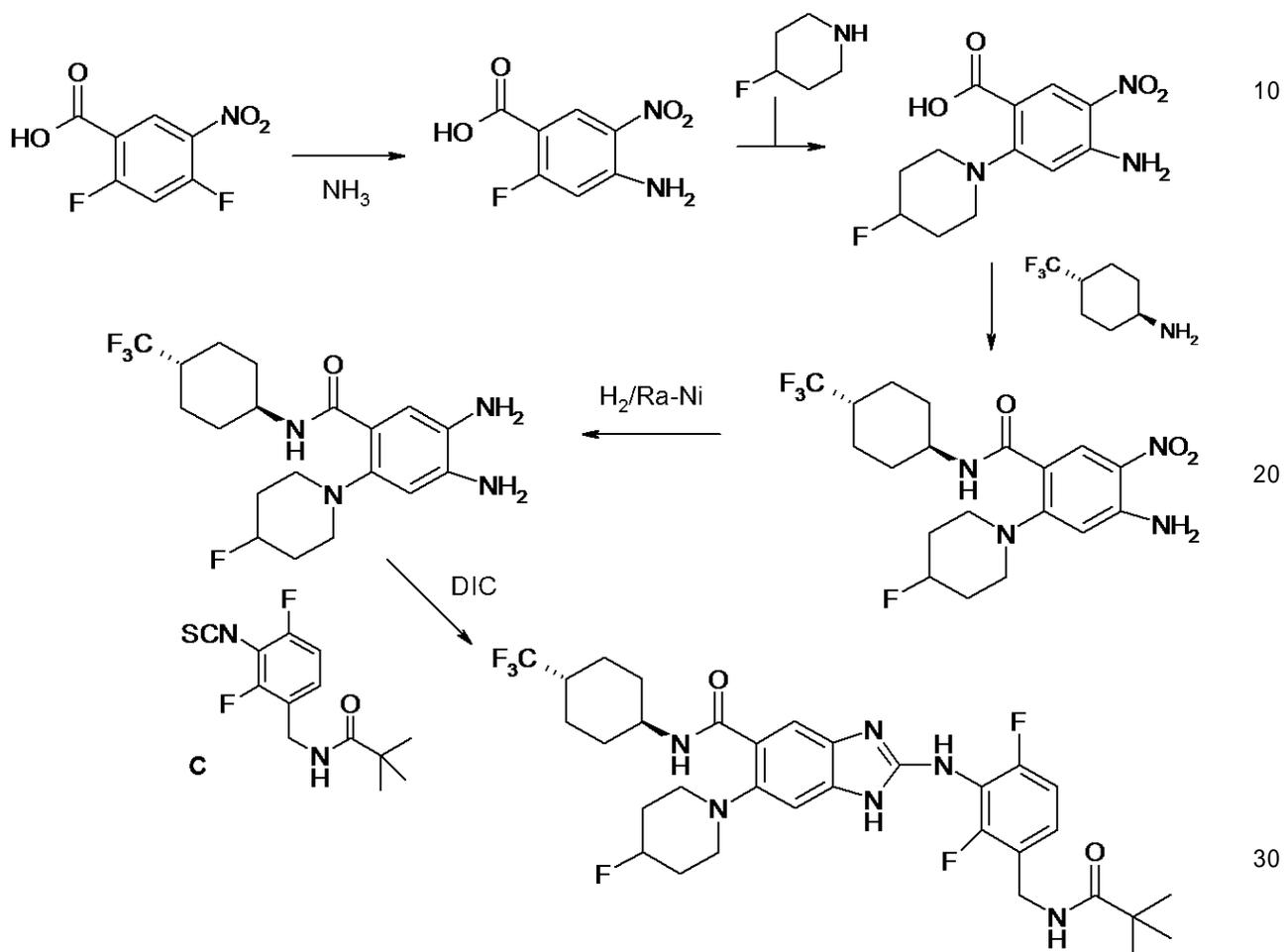
50

【0154】

(例5)

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - フルオロ - ピペリジニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化52】



(a) 2 - フルオロ - 4 - アミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸

THF (80 mL) 中の 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸 (6 . 0 g 、 30 ミリモル) の混合物にアンモニア水 (6 . 0 mL 、 水中 32 %) を添加し、これを室温で週末にわたって攪拌する。混合物を 6 N HCl 水溶液で酸性とし、沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、55 で乾燥し、次のステップでそのまま使用する。

【0155】

(b) 2 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 4 - アミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸

4 - フルオロピペリジン HCl 塩 (691 mg 、 4 . 9 ミリモル) 、 TEA (2 . 2 mL 、 16 ミリモル) 、 2 - フルオロ - 4 - アミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸 (900 mg 、 4 . 5 ミリモル) および DMF (15 mL) の混合物を 50 で 4 . 5 時間攪拌する。次いで、混合物を、濃縮し、水で希釈し、沈殿物を濾過、乾燥する。

収量： 1 . 2 g 。 HPLC $R_t = 1 . 26$ 分 (方法 E) 。

【0156】

(c) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 4 - アミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

2 - (4 - フルオロ - ピペリジニル) - 4 - アミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸 (0 . 100 g 、 0 . 35 ミリモル) 、 TBTU (119 mg 、 0 . 37 ミリモル) 、 TEA (0 .

50

15 mL、1.1ミリモル)およびTHF (5 mL)の混合物を5分間攪拌し、次いで、4-*trans*-トリフルオロメチル-シクロヘキシルアミンHCl塩 (72 mg、0.35ミリモル)を添加し、これを2.5時間攪拌する。混合物を、EtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液、水およびブラインで洗浄し、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濃縮する。

収量: 0.150 g (98%)。HPLC $R_t = 1.42$ 分(方法B)。MS m/z : 433 [M+H]⁺。

【0157】

(d) N-(*trans*-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-(4-フルオロ-ピペリジニル)-4,5-ジアミノ-安息香酸アミド

N-(*trans*-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-(4-フルオロ-ピペリジニル)-4-アミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド (150 mg、0.35ミリモル)、Ra-Ni (15 mg)、MeOH (2 mL)およびTHF (10 mL)の混合物を50 psiのH₂雰囲気下で1時間攪拌する。混合物を、濾過、濃縮する。

HPLC $R_t = 1.21$ 分(方法B)。MS m/z : 403 [M+H]⁺。

【0158】

(e) N-(*trans*-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-{2,6-ジフルオロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオンアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[4-フルオロ-ピペリジニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

標題化合物は、N-(*trans*-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-(4-フルオロ-ピペリジニル)-4,5-ジアミノ-安息香酸アミド (50 mg、0.12ミリモル)およびN-(2,4-ジフルオロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド (70 mg、0.24ミリモル)、DIC (30 μL)およびDMF (2.0 mL)から2cと同様にして調製される。

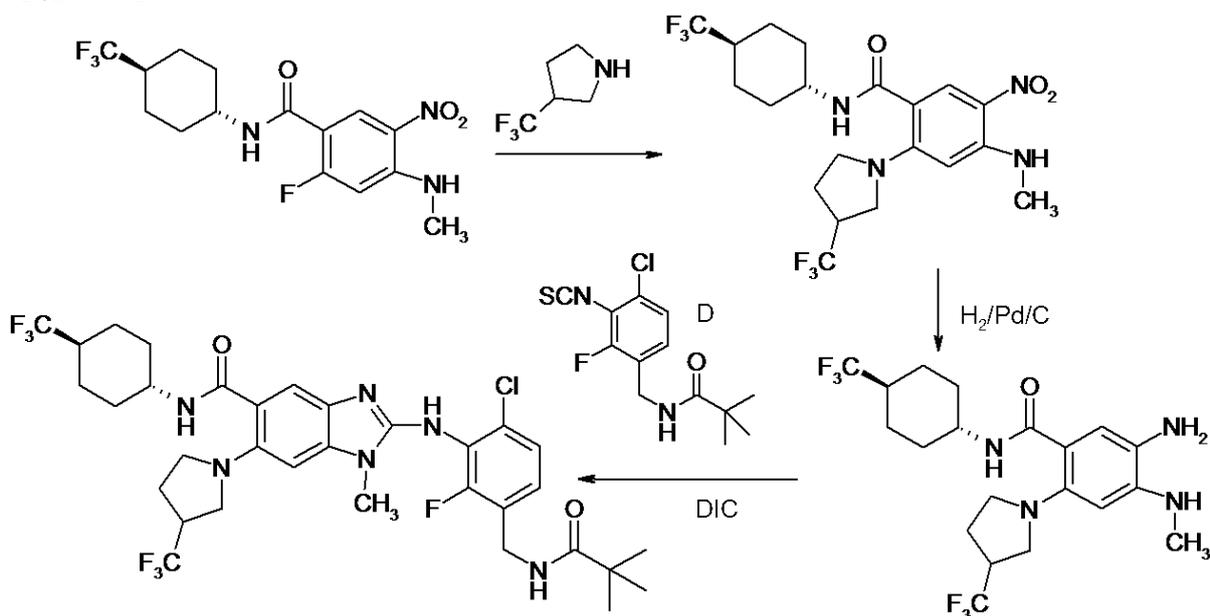
収量: 50 mg。R_f = 0.2 (DCM/MeOH 95:5)。HPLC $R_t = 1.42$ 分(方法B)。MS m/z : 653 [M+H]⁺。

【0159】

(例6)

N-(*trans*-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-{6-クロロ-2-フルオロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオンアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[3-トリフルオロメチル-ピロリジニル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

【化53】



(a) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 - トリフルオロメチル - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

3 - トリフルオロメチル - ピロリジン HCl 塩 (53 mg、0.30 ミリモル)、DIEPEA (0.40 mL、2.4 ミリモル)、N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (100 mg、0.28 ミリモル) および MeCN (2 mL) の混合物を還流下で 4.5 時間攪拌する。次いで、混合物を水で希釈し、形成される沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥する。

収量：110 mg (82%) ; $R_f = 1.52$ 分 (方法 B)。MS m/z : 483 [M + H]⁺。

10

【 0160 】

(b) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 - トリフルオロメチル - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 - トリフルオロメチル - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (110 mg、0.23 ミリモル)、Pd/C (10 mg)、THF (5 mL) および MeOH (10 mL) の混合物を 3 パールの H₂ 雰囲気下で 2 日間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、次のステップでそのまま使用する。

【 0161 】

(c) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - トリフルオロメチル - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

20

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 - トリフルオロメチル - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (80 mg、0.18 ミリモル)、N - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (53 mg、0.18 ミリモル) および DMF (2.0 mL) の混合物を 3.5 時間攪拌する。次いで、DIC (28 μ L、0.18 ミリモル) を添加し、これを 80 で一夜攪拌する。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM : EtOH 99 : 1 98 : 2) で精製する。

30

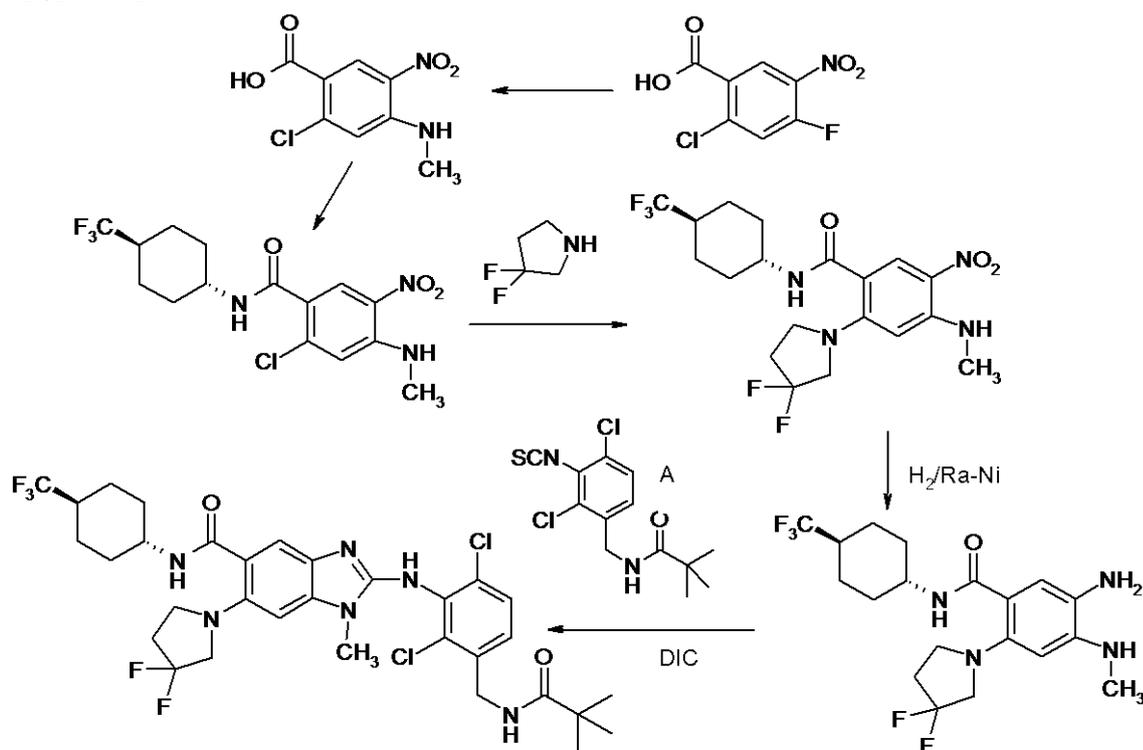
収量：52 mg。 $R_f = 0.4$ (DCM / EtOH 95 : 5)。 $R_t = 1.54$ 分 (方法 A)。MS m/z : 719 [M + H]⁺。

【 0162 】

(例 20)

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化54】



10

20

(a) 2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸

2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ-安息香酸(7.00g、31ミリモル)と水(70mL)との氷冷混合物にメチルアミン(40%水溶液、8.25mL)を添加する。2時間後に、メチルアミン溶液(0.5mL)を追加し、これをさらに3時間攪拌する。次いで、水(200mL)および1N HCl水溶液(47mL)を添加し、生じる沈殿物を、濾取し、水で洗浄し、乾燥する。

収量: 6.4g (88%); $R_t = 1.20$ 分(方法B)。MS m/z : 231 [M+H]⁺。

【0163】

(b) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸(2.00g、8.6ミリモル)、4-trans-トリフルオロメチル-シクロヘキシルアミンHCl塩(1.76g、8.6ミリモル)、TBTU(3.06g、9.5ミリモル)、DIPEA(4.4mL、20ミリモル)およびTHF(30mL)から手順5cと同様にして調製される。

【0164】

(c) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[3,3-ジフルオロ-ピロリジニル]-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(190mg、0.50ミリモル)、3,3-ジフルオロ-ピロリジンHCl塩(143mg、1.00ミリモル)、DIPEA(0.34mL、2.0ミリモル)およびジオキサン(10mL)から手順6aと同様にして調製される。

収量: 160mg。MS m/z : 451 [M+H]⁺。

【0165】

(d) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[3,3-ジフルオロ-ピロリジニル]-4-メチルアミノ-5-アミノ-安息香酸アミド

N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[3,3-ジフ

30

40

50

ルオロ - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (160 mg、0.35ミリモル)、Ra-Ni (80 mg)、THF (5 mL) の混合物を3パールのH₂雰囲気下で一夜撹拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

収量: 140 mg。HPLC $R_t = 1.41$ 分 (方法A)。MS $m/z : 421 [M + H]^+$ 。

【0166】

(e) N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - {2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [3, 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

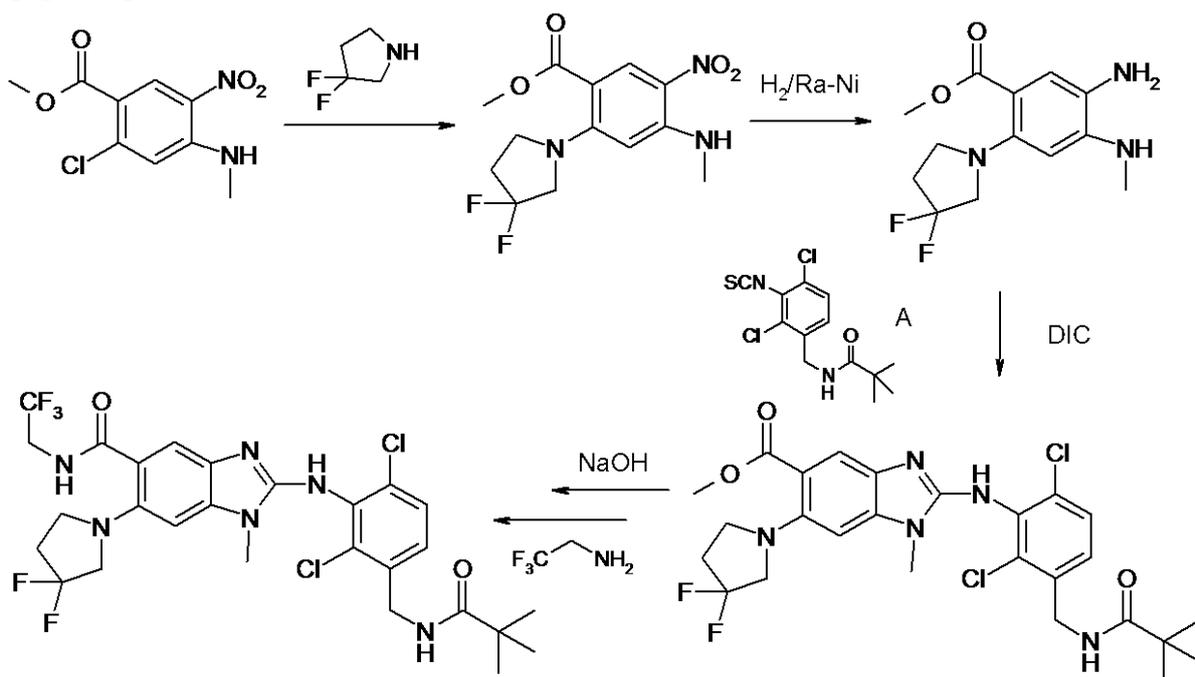
標題化合物は、N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3, 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (140 mg、0.33ミリモル) および N - (2, 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (93 mg、0.29ミリモル)、DIC (63 μ L) および MeCN (3.0 mL) から6cと同様にして調製される。

収量: 75 mg。HPLC $R_t = 1.51$ 分 (方法A)。MS $m/z : 704 [M + H]^+$ 。

【0167】

(例26)

N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - {2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [3, 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド
【化55】



(a) 2 - [3, 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチル

副標題化合物は、2 - クロロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチル (1.00 g、4.09ミリモル)、3, 3 - ジフルオロ - ピロリジンHCl塩 (880 mg、6.13ミリモル)、DIPEA (2.8 mL、16ミリモル) およびジオキサン (10 mL) から手順6aと同様にして調製される。

収量: 1.32 g。HPLC $R_t = 1.37$ 分 (方法A)。MS $m/z : 316 [M + H]^+$ 。

10

20

30

40

50

【0168】

(b) 2 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸メチル

2 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチル (1 . 3 2 g、4 . 1 9 ミリモル)、Pd / C (1 0 0 m g) および Me OH (2 5 m L) の混合物を 3 パールの H₂ 雰囲気下で 5 時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

収量 : 1 . 1 9 g。HPLC R_t = 1 . 0 1 分 (方法 A)。MS m / z : 2 8 6 [M + H]⁺。

【0169】

(c) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

標題化合物は、2 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸メチル (1 . 1 9 g、4 . 1 7 ミリモル) および N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (1 . 3 2 g、4 . 1 7 ミリモル)、DIC (0 . 6 5 m L、4 . 2 ミリモル) および DMF (2 0 m L) から 6 c と同様にして調製される。

収量 : 2 . 3 7 g。HPLC R_t = 1 . 3 8 分 (方法 A)。MS m / z : 5 6 8 [M + H]⁺。

【0170】

(d) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (2 . 3 7 g、4 . 1 7 ミリモル)、2 N NaOH 溶液 (9 . 8 m L) および EtOH (2 0 m L) の混合物を、室温で 1 時間、5 0 で 2 時間攪拌し、濃縮する。水を添加し、それを濾過する。濾液を 4 N HCl で酸性 (pH およそ 5) とし、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥する。

収量 : 1 . 9 8 g。HPLC R_t = 1 . 2 6 分 (方法 A)。MS m / z : 5 5 4 [M + H]⁺。

【0171】

(e) N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (5 0 m g、0 . 0 9 0 ミリモル)、TBTU (3 0 m g、0 . 0 9 5 ミリモル)、TEA (5 4 μ L、0 . 3 9 ミリモル) および THF (3 m L) の混合物を 1 0 分間攪拌し、次いで、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミン (8 . 5 μ L、0 . 1 1 ミリモル) を添加し、これを 2 時間攪拌する。混合物を、水および 2 N NaOH 溶液 (2 m L) で希釈し、生じる沈殿物を、濾過し、ジオキサンで希釈し、凍結乾燥する。

収量 : 3 0 m g。R_f = 0 . 4 (DCM / EtOH 9 5 : 5)。HPLC R_t = 1 . 3 7 分 (方法 B)。MS m / z : 6 3 5 [M + H]⁺。

【0172】

(例 2 9)

N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 -

10

20

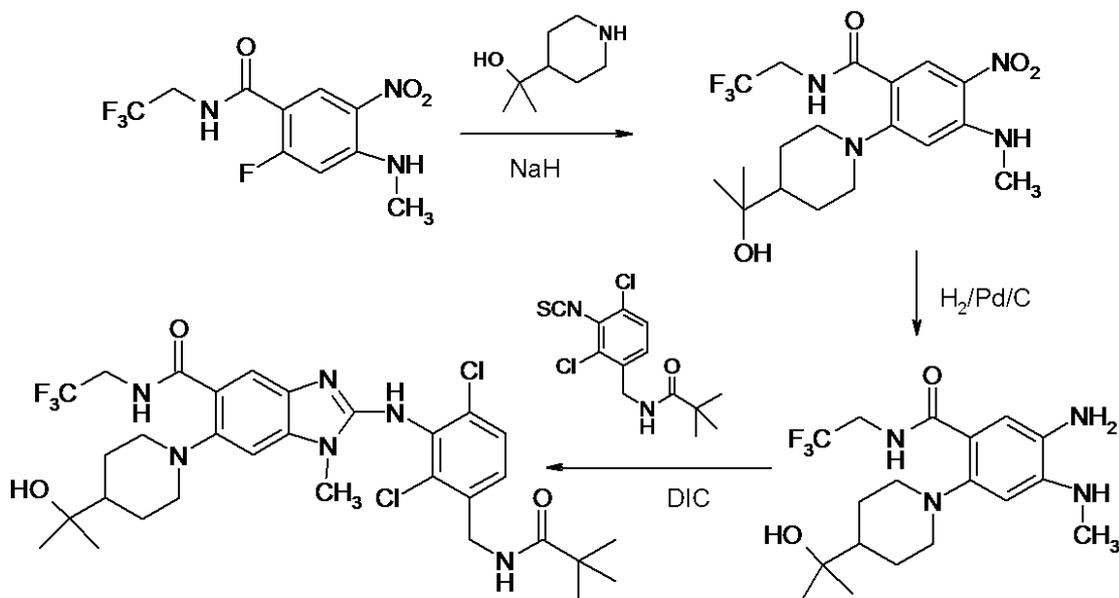
30

40

50

ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化 5 6】



(a) N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピペリジン (2 4 m g 、 0 . 1 7 ミリモル) 、 Na H 懸濁液 (鈹油中 5 0 % 、 8 m g 、 およそ 0 . 1 7 ミリモル) および T H F (1 m L) の混合物を 1 0 分間攪拌する。次いで、N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミドを添加し、これを 1 . 5 時間攪拌する。混合物を、E t O A c で希釈し、水で洗浄し、濃縮、乾燥し、次のステップでそのまま使用する。

H P L C $R_t = 1 . 3 4$ 分 (方法 A) 。 M S $m / z : 4 1 9 [M + H] ^ +$ 。

【 0 1 7 3 】

(b) N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (上記反応からの粗生成物) 、 P d / C (1 0 m g) 、 T H F (5 m L) および M e O H (5 m L) の混合物を 3 パールの H₂ 雰囲気下で 7 時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、次のステップでそのまま使用する。

【 0 1 7 4 】

(c) N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

標題化合物は、上記反応の粗製物 (6 5 m g) 、 N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (5 3 m g 、 0 . 1 7 ミリモル) 、 D I C (2 6 μ L) および D M F (2 . 0 m L) から 6 c と同様にして調製される。

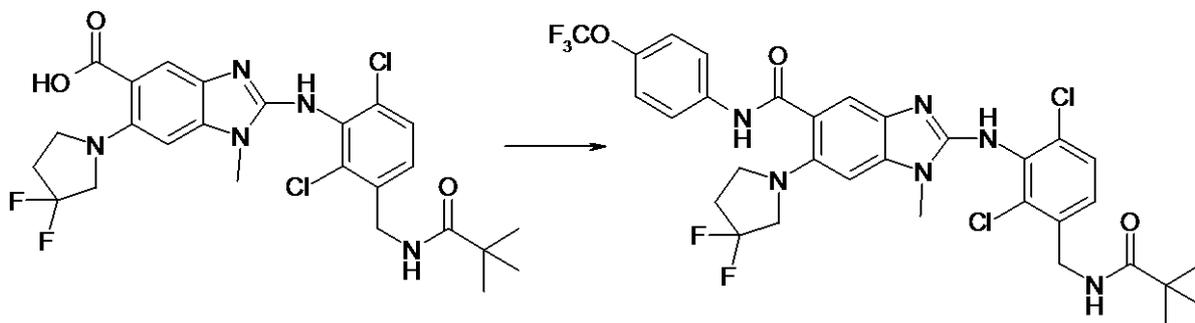
収量 : 6 0 m g 。 $R_f = 0 . 2 5$ (D C M / E t O H 9 5 : 5) 。 H P L C $R_t = 1 . 3 9$ 分 (方法 A) 。 M S $m / z : 6 7 1 [M + H] ^ +$ 。

【 0 1 7 5 】

(例 3 5)

N - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化 5 7】



10

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (50 mg , 0 . 090 ミリモル) 、 (1 - クロロ - 2 - メチル - プロペニル) - ジメチルアミン (0 . 026 mL , 0 . 20 ミリモル) および DCM (2 mL) の混合物を 30 分間攪拌する。この混合物を、MeCN (1 mL) 中の 4 - トリフルオロメトキシアニリン (0 . 100 ミリモル) およびピリジン (25 μ L , 0 . 32 ミリモル) に添加し、これを 40 $^{\circ}$ C で 2 時間、60 $^{\circ}$ C で一夜攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を、DMF / 水 (19 / 1 , 2 mL) で希釈し、逆相 HPLC で精製する。

20

収量 : 32 mg 。 HPLC $R_t = 0.61$ 分 (方法 F) 。 MS $m/z : 713 [M + H]^+$ 。

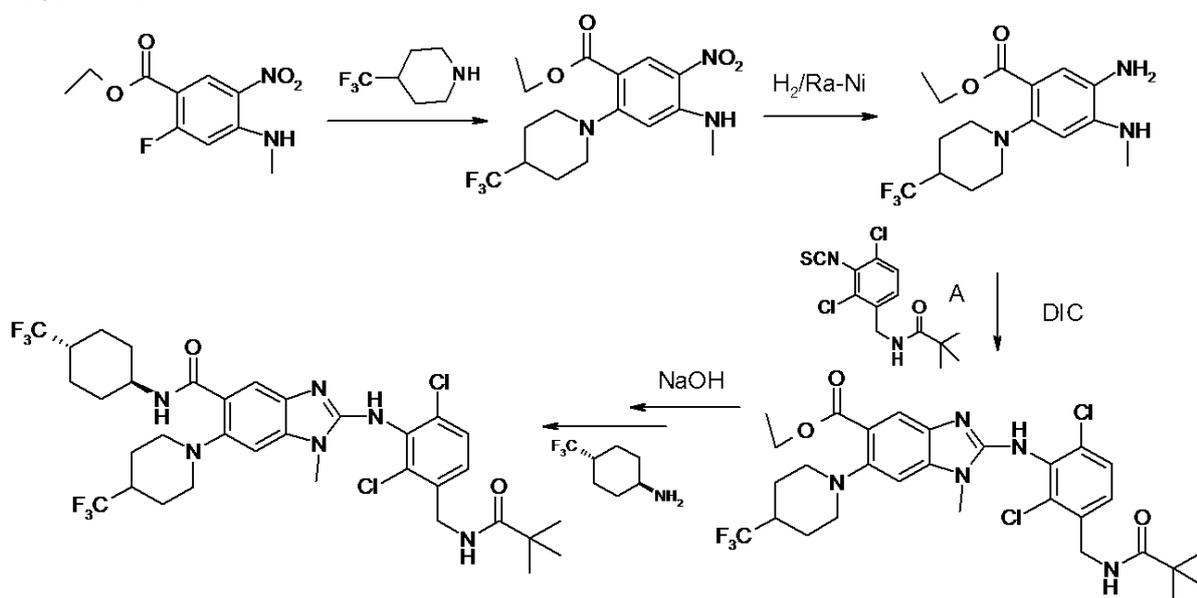
【 0 1 7 6 】

(例 5 2)

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

30

【化 5 8】



40

(a) 2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸エチル

50

2 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸エチルエチル (1 . 0 0 g、4 . 1 3 ミリモル)、4 - トリフルオロ - ピペリジン H C l 塩 (9 4 0 m g、4 . 9 6 ミリモル)、T E A (1 . 6 m L、1 2 ミリモル)、C s ₂ C O ₃ (3 . 2 g、1 0 ミリモル) および D M F (2 5 m L) の混合物を 8 0 ° で 1 6 時間加熱する。混合物を、水中に注ぎ入れ、E t O A c で抽出し、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; P E / E t O A c 4 : 1) で精製する。
収量 : 4 0 0 m g。

【 0 1 7 7 】

(b) 2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸エチル

10

2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸エチル (3 8 0 m g、1 . 0 1 ミリモル)、R a - N i (5 0 0 m g) および T H F (2 0 m L) の混合物を 1 0 バールの H₂ 雰囲気下で一夜攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

収量 : 定量的。

【 0 1 7 8 】

(c) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

標題化合物は、2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸メチル (3 4 9 m g、1 . 0 1 ミリモル)、N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (3 3 6 m g、1 . 0 6 ミリモル)、D I C (0 . 1 9 m L、1 . 2 ミリモル) および T H F (2 0 m L) から 6 c と同様にして調製される。

20

収量 : 5 5 0 m g。

【 0 1 7 9 】

(d) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (5 5 0 m g、0 . 8 6 ミリモル)、1 N N a O H 溶液 (1 0 m L) およびジオキサン (2 0 m L) の混合物を 1 0 0 ° で 2 4 時間攪拌し、1 N H C l で酸性 (p H およそ 5 まで) とする。混合物を E t O A c で抽出し、有機層を、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過、濃縮する。
収量 : 4 7 0 m g。

30

【 0 1 8 0 】

(e) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

40

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 3 0 m g、0 . 3 8 ミリモル)、T B T U (1 3 4 m g、0 . 4 2 ミリモル)、T E A (1 7 4 μ L、1 . 2 5 ミリモル) および D M F (5 m L) の混合物を 4 時間攪拌し、次いで、t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルアミン H C l 塩 (7 8 m g、0 . 3 8 ミリモル) を添加し、これを一夜攪拌する。混合物を、水で希釈し、E t O A c で抽出する。有機層を、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; P E / E t O A c 1 : 1) で精製する。

50

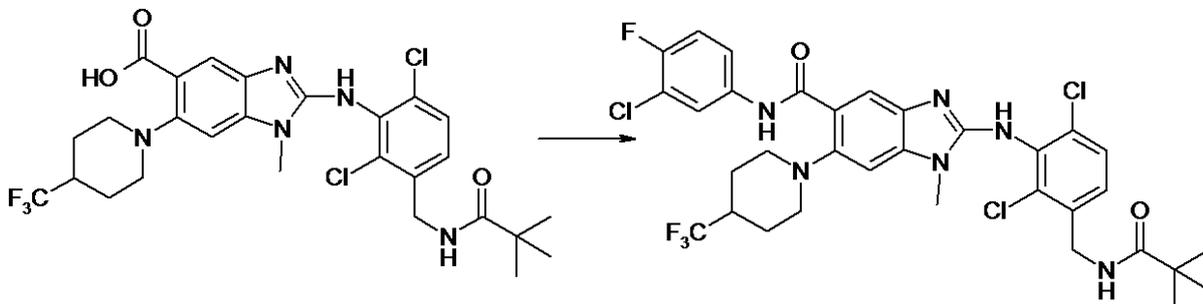
収量：125 mg。R_f = 0.35 (PE/EtOAc 1:1)。MS m/z : 749 [M+H]⁺。

【0181】

(例54)

N-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[4-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

【化59】



10

2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[4-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(72 mg, 0.120ミリモル)、(1-クロロ-2-メチル-プロペニル)-ジメチルアミン(33 mg, 0.25ミリモル)およびMeCN(2 mL)の混合物を20分間攪拌する。この混合物をMeCN(3 mL)中の3-クロロ-4-フルオロ-アニリン(36 mg, 0.25ミリモル)およびDIEA(129 μL, 0.75ミリモル)に添加し、これを一夜攪拌する。混合物を濃縮し、残留物をDMF(2 mL)に溶解し、逆相HPLCで精製する。

20

収量：40 mg。HPLC R_t = 1.82分(方法G)。MS m/z : 727 [M+H]⁺。

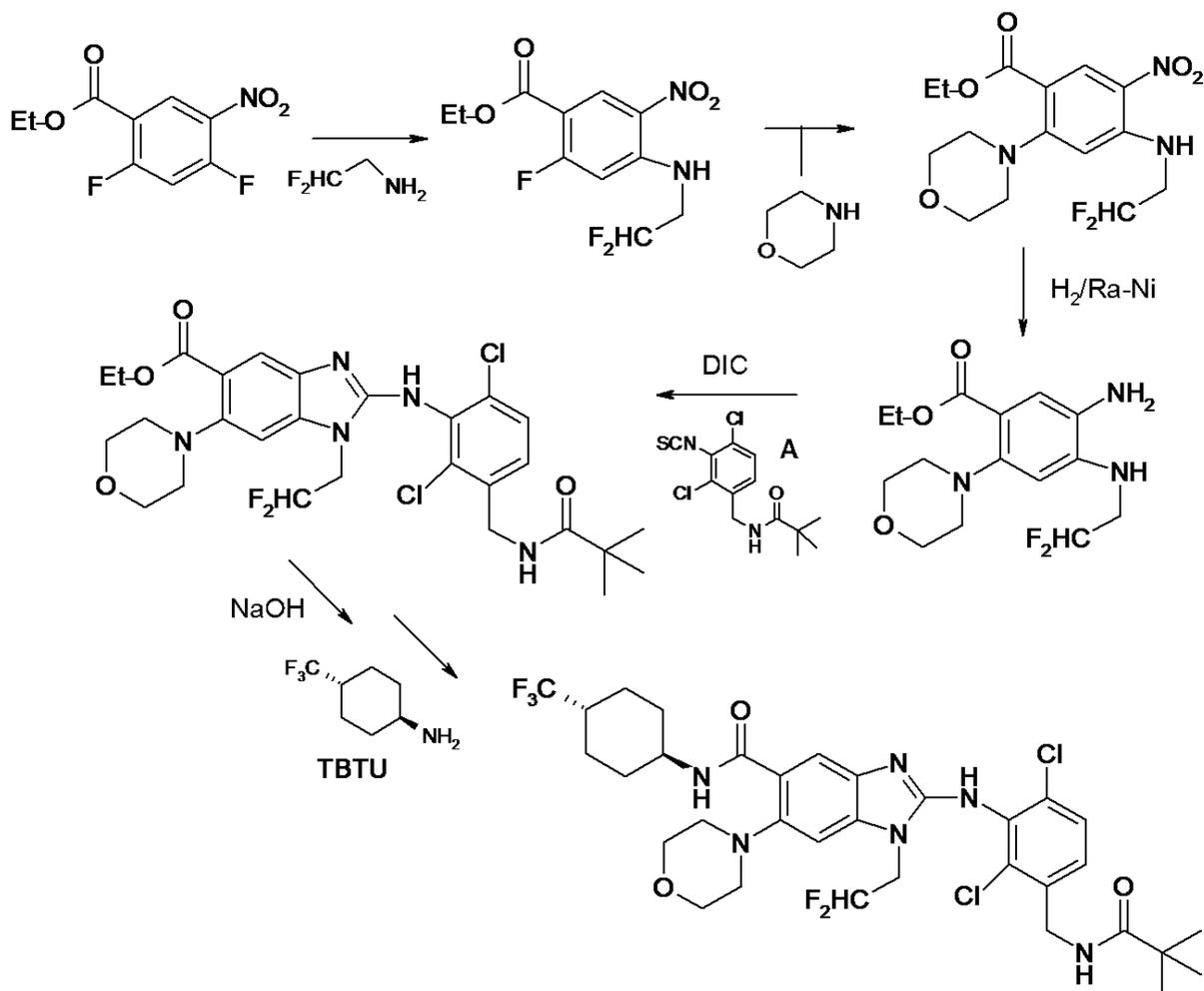
【0182】

(例71)

N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[モルホリン-1-イル]-1-(2,2-ジフルオロエチル)-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

30

【化60】



(a) 2 - フルオロ - 4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸エチル

2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸エチル (4 . 6 g , 20 ミリモル) に THF 中の 2 , 2 - ジフルオロ - エチルアミン (2 . 4 g , 29 . 8 ミリモル) を 0 で添加し、これを室温で一晩攪拌する。混合物に水を添加し、混合物を濃縮する。沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、真空下に P₂O₅ で乾燥する。収量 : 3 . 8 g (66 %) 。

【0183】

(b) 2 - (モルホリン - 1 - イル) - 4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸エチル

モルホリン (5 mL) 、 2 - フルオロ - 4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸エチル (1 . 0 g , 3 . 4 ミリモル) およびジオキサンの混合物を 80 で 16 時間攪拌する。次いで、混合物を、水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過、濃縮する。収量 : 620 mg (52 %) 。

【0184】

(c) 2 - (モルホリン - 1 - イル) - 4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - アミノ - 安息香酸エチル

2 - (モルホリン - 1 - イル) - 4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸エチル (600 mg , 1 . 67 ミリモル) 、 Ra - Ni (600 mg) および THF (30 mL) の混合物を 10 気圧の H₂ 雰囲気下で 16 時間攪拌する。混合物を、濾過、濃縮し、次のステップでそのまま使用する。

【0185】

(d) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メ

10

20

30

40

50

チル] - フェニルアミノ } - 6 - [モルホリン - 1 - イル] - 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチル

標題化合物は、2 - (モルホリン - 1 - イル) - 4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - アミノ - 安息香酸エチル (550 mg、1.67ミリモル)、N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (556 mg、1.75ミリモル)、DIC (308 μ L) および THF から 2 c と同様にして調製される。

収量 : 1.0 g。R_f = 0.11 (EtOAc / PE 4 : 10)。

【 0186 】

(e) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [モルホリン - 1 - イル] - 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

10

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [モルホリン - 1 - イル] - 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (1.0 g、1.63ミリモル)、2 N NaOH 溶液 (3 mL) およびジオキサン (10 mL) の混合物を 100 で 24 時間攪拌し、1 N HCl で酸性 (pH およそ 5 まで) とする。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過、濃縮する。

収量 : 880 mg。

【 0187 】

20

(f) N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [モルホリン - 1 - イル] - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [モルホリン - 1 - イル] - 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (0.300 g、0.51ミリモル)、TBTU (180 mg、0.56ミリモル)、TEA (0.23 mL、1.7ミリモル) および DMF (5 mL) の混合物を 4 時間攪拌し、次いで、4 - trans - トリフルオロメチル - シクロヘキシルアミン HCl 塩 (104 mg、0.51ミリモル) を添加し、これを一夜攪拌する。混合物を、水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮する。標題化合物は、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / PE 1 : 1) で精製される。

30

収量 : 0.180 g (48%)。R_f = 0.15 (EtOAc / PE 1 : 1)。MS m/z / : 734 [M + H]⁺。

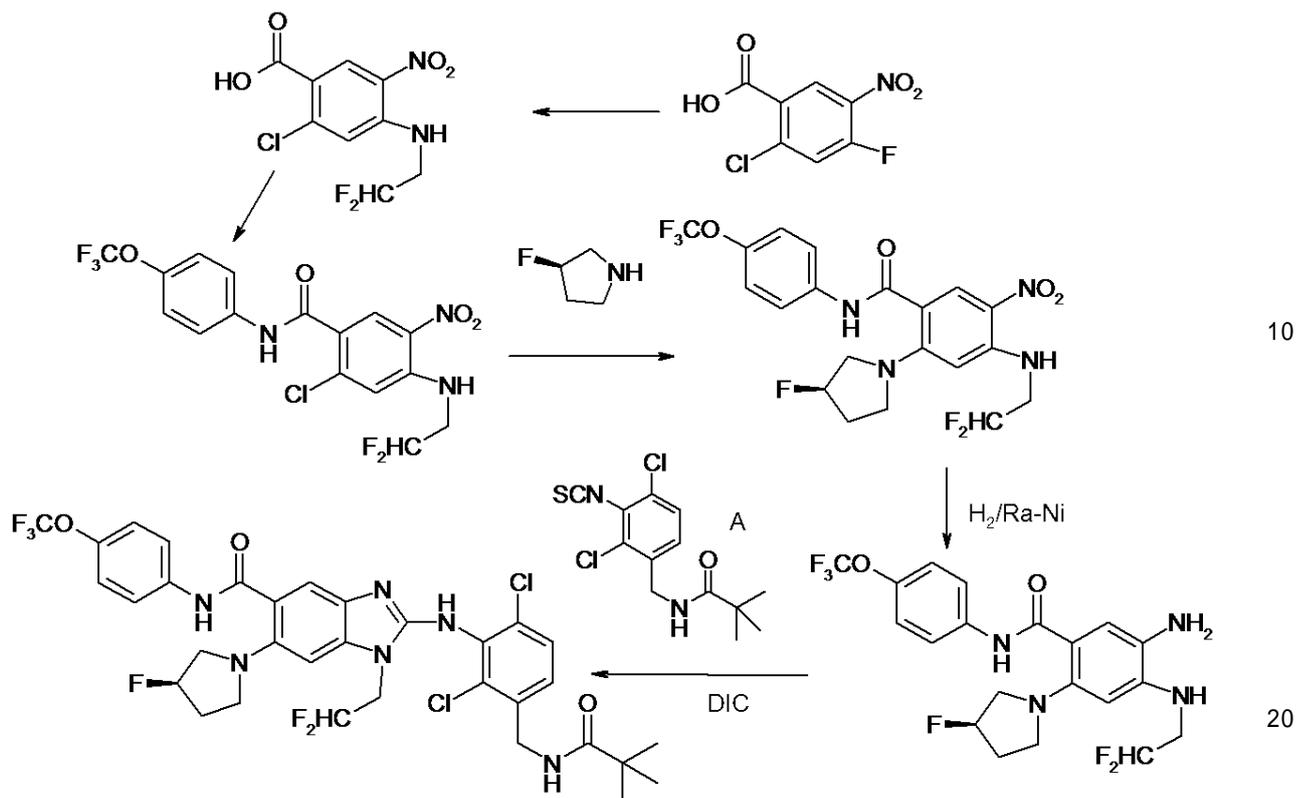
【 0188 】

(例 77)

(R) - N - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

40

【化61】



(a) 2-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-エチルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸
2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ-安息香酸 (5.00 g、22ミリモル)、T
E A (6.33 mL、45ミリモル) および T H F (50 mL) の混合物に、2,2-ジ
フルオロエチルアミン (1.65 mL、23ミリモル) と T H F (50 mL) との混合物
を添加する。混合物を、室温で一夜、60 で30時間攪拌し、濃縮し、水で希釈する。
生じる沈殿物を、濾過して集め、水で洗浄し、乾燥する。

収量：3.3 g (61%) ; H P L C $R_t = 1.14$ 分 (方法 A)。M S $m/z : 281 [M+H]^+$ 。

【0189】

(b) N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2-クロロ-4-(2,2-ジフル
ロ-エチルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、2-クロロ-4-(2,2-ジフルオロ-エチルアミノ)-5-ニト
ロ-安息香酸 (2.00 g、7.1ミリモル)、4-トリフルオロメトキシアニリン (0
.96 mL、7.1ミリモル)、(1-クロロ-2-メチル-プロペニル)-ジメチルア
ミン (1.13 mL、8.5ミリモル)、D I P E A (2.85 mL、16ミリモル) お
よび D C M (40 mL) から 1 b と同様にして調製される。

収量：3.1 g (98%)。H P L C $R_t = 1.53$ 分 (方法 A)。M S $m/z : 440 [M+H]^+$ 。

【0190】

(c) (R)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-[3-フルオロ-ピロ
リジニル]-4-(2,2-ジフルオロ-エチルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2-クロロ-4-(
2,2-ジフルオロ-エチルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸アミド (177 mg、0.
40ミリモル)、(R)-3-フルオロ-ピロリジン H C l 塩 (56 mg、0.44ミリ
モル)、D I P E A (0.55 mL、3.2ミリモル) および M e C N (5 mL) から 6
a と同様にして調製される。

収量：198 mg。H P L C $R_t = 1.51$ 分 (方法 A)。M S $m/z : 493 [M+H]^+$ 。

【0191】

(d) (R) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (R) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (100 mg、0.20ミリモル)、Ra - Ni (40 mg) および THF (10 mL) の混合物を3パールのH₂雰囲気下で一晩攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

収量：94 mg。HPLC R_t = 1.41分 (方法A)。MS m/z : 463 [M + H]⁺。

【0192】

(e) (R) - N - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 - {2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

標題化合物は、(R) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - エチルアミノ) - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (94 mg、0.20ミリモル)、N - (2, 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (64 mg、0.20ミリモル)、DIC (62 μL、0.40ミリモル) および THF (10 mL) から6cと同様にして調製される。

収量：110 mg。HPLC R_t = 1.59分 (方法A)。MS m/z : 746 [M + H]⁺。

【0193】

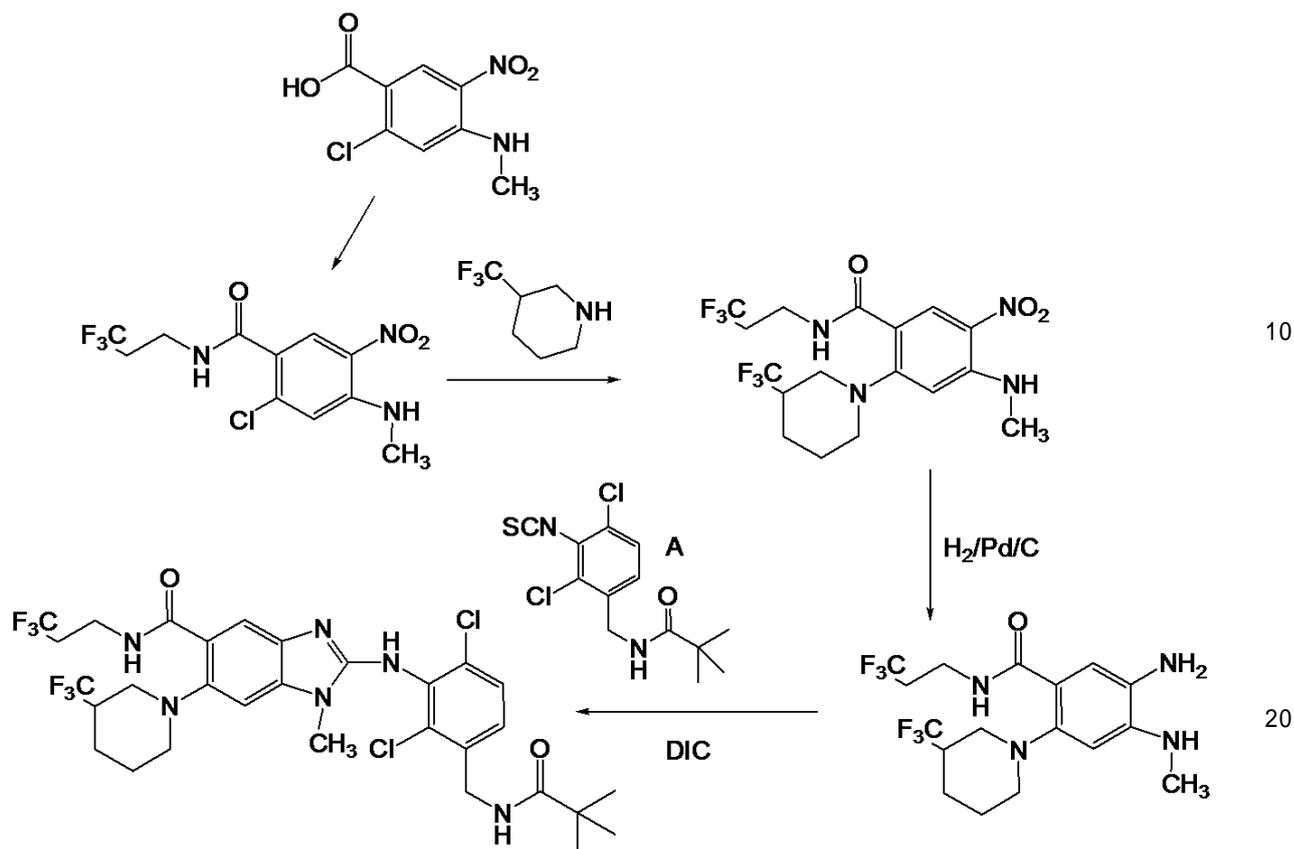
(例81)

N - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 2 - {2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [3 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

10

20

【化62】



(a) N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸(900mg、3.9ミリモル)、3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミン(0.58g、3.9ミリモル)、TBTU(1.38g、4.2ミリモル)、DIPEA(2.0mL、11.7ミリモル)およびTHF(20mL)から5cと同様にして調製される。

収量: 1.26g。HPLC $R_t = 1.20$ 分(方法A)。MS $m/z : 326 [M + H]^+$ 。 30

【0194】

(b) N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-[3-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(80mg、0.246ミリモル)、3-トリフルオロメチル-ピペリジン(150mg、0.98ミリモル)、DIPEA(0.34mL、2.0ミリモル)およびジオキサン(5mL)から6aと同様にして調製される。

収量: 100mg。HPLC $R_t = 1.49$ 分(方法A)。MS $m/z : 443 [M + H]^+$ 。 40

【0195】

(c) N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-[3-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-4-メチルアミノ-5-アミノ-安息香酸アミド

N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-[3-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(100mg、0.22ミリモル)、Pd/C(10mg)、THF(5mL)およびMeOH(15mL)の混合物を、3パールの H_2 雰囲気下で一夜攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

収量: 93mg。HPLC $R_t = 1.30$ 分(方法A)。MS $m/z : 413 [M + H]^+$ 。

【0196】

(d) N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

標題化合物は、N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル) - 2 - [3 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (93 mg、0.22ミリモル)、N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (71 mg、0.22ミリモル)、DIC (35 μ L) および MeCN (2.0 mL) から 6c と同様にして調製される。

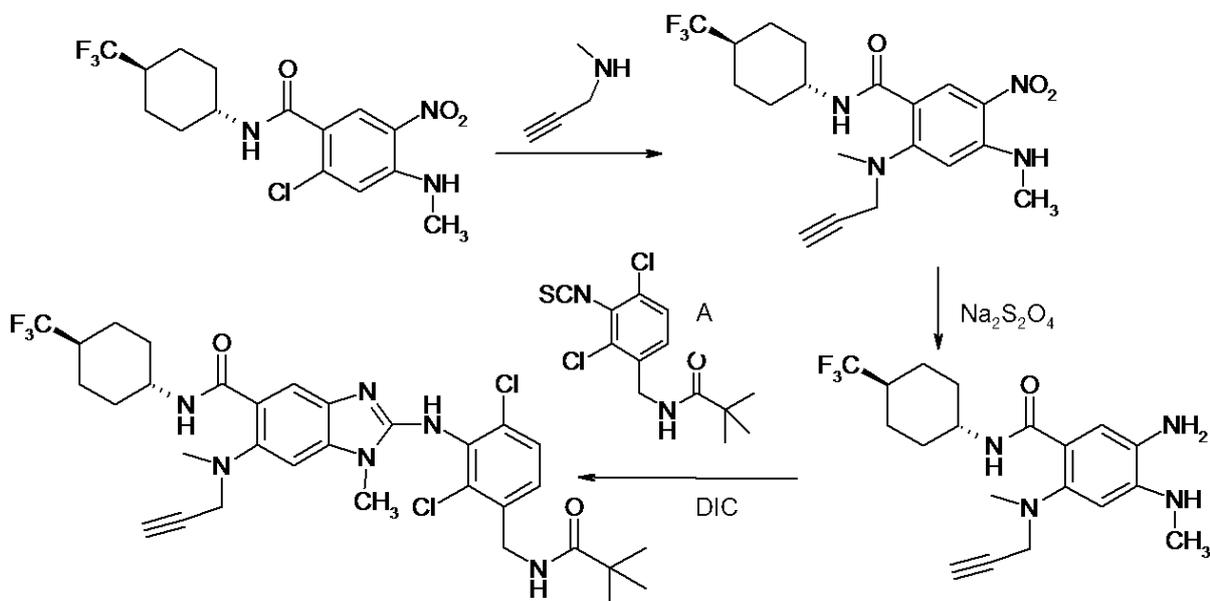
収量：80 mg。HPLC $R_t = 1.50$ 分 (方法A)。MS $m/z : 695 [M + H]^+$ 。 10

【0197】

(例103)

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [N - メチル - N - プロパルギルアミノ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化63】



(a) N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - プロパルギルアミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - クロロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (60 mg、0.158ミリモル)、N - メチル - プロパルギルアミン (79 μ L、0.95ミリモル) および MeCN (10 mL) の混合物に、マイクロ波オーブン中、160 で45分間マイクロ波を照射し、冷却後、水で希釈する。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過、濃縮する。

収量：60 mg。HPLC $R_t = 1.44$ 分 (方法A)。MS $m/z : 413 [M + H]^+$ 。 40

【0198】

(b) N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - プロパルギルアミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - プロパルギルアミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (60 mg、0.145ミリモル)、 $Na_2S_2O_4$ (127 mg、および8時間後に150 mgを追 50

加)、水(1 mL)およびEtOH(5 mL)の混合物を55 で24時間攪拌する。混合物を、NaHCO₃飽和水溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を、Na₂SO₄で脱水し、濾過、濃縮する。

収量: 50 mg。HPLC R_t = 1.27分(方法A)。MS m/z: 383 [M + H]⁺。

【0199】

(c) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[N-メチル-N-プロパルギル-アミノ]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

10

標題化合物は、N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[N-メチル-N-プロパルギルアミノ]-4-メチルアミノ-5-アミノ-安息香酸アミド(50 mg、0.13ミリモル)、N-(2,4-ジクロロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド(41 mg、0.13ミリモル)、DIC(20 μL)およびDMF(2.0 mL)から6cと同様にして調製される。

収量: 20 mg。HPLC R_t = 1.66分(方法I)。MS m/z: 665 [M + H]⁺。

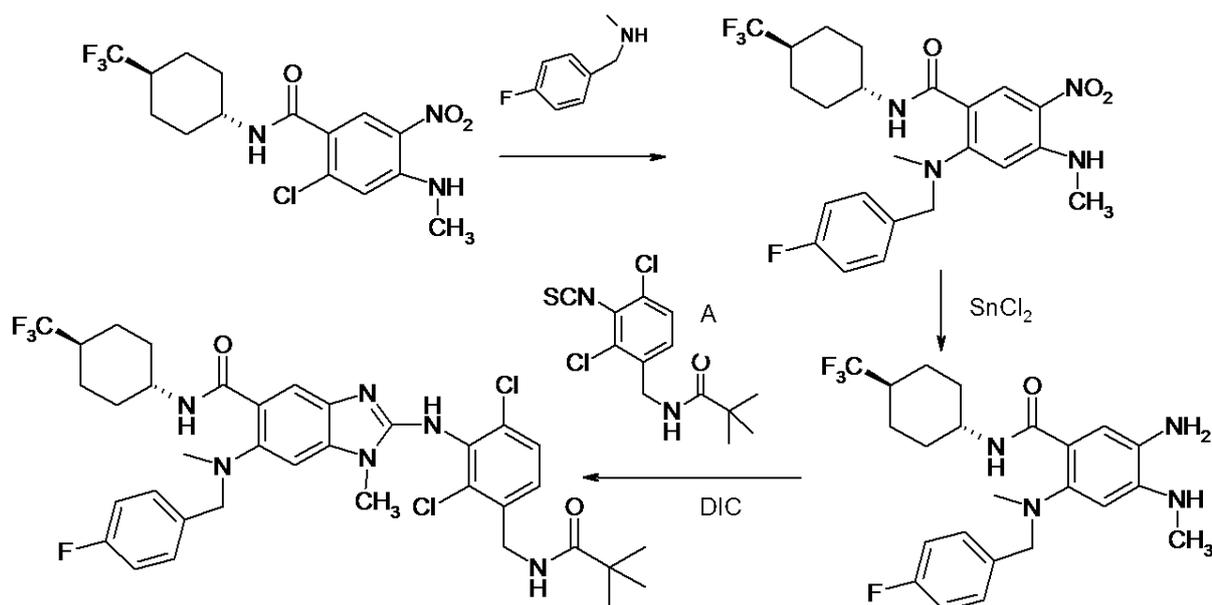
【0200】

(例110)

N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[N-メチル-N-(4-フルオロベンジル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

20

【化64】



30

40

(a) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[N-メチル-N-(4-フルオロベンジル)アミノ]-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(60 mg、0.158ミリモル)、N-メチル-N-(4-フルオロベンジル)アミン(24 μL、0.18ミリモル)およびMeCN(1 mL)の混合物に、マイクロ波オープン中、160 で45分間、マイクロ波を照射し、冷却後、水で希釈する。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を、Na₂SO₄で脱水し、濾過、濃縮し、次のステップでそのまま使用する。収量: 80 mg。

【0201】

50

(b) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - (4 - フルオロベンジル) アミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - (4 - フルオロベンジル) アミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (80 mg、0.166ミリモル)、 SnCl_2 (183 mg、0.81ミリモル) および EtOH (5 mL) の混合物を還流下で1時間攪拌する。混合物を、セライトの詰め物を通して濾過し、セライトの詰め物を EtOAc で洗浄する。合わせた有機相を、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過、濃縮する。収量：68 mg。HPLC $R_t = 1.35$ 分 (方法 A)。MS m/z : 453 [M+H]⁺。

【0202】

(c) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [N - メチル - N - (4 - フルオロベンジル) アミノ] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

標題化合物は、N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - (4 - フルオロベンジル) アミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (68 mg、0.15ミリモル)、N - (2, 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (48 mg、0.15ミリモル)、DIC (23 μL) および DMF (2.0 mL) から 1e と同様にして調製される。

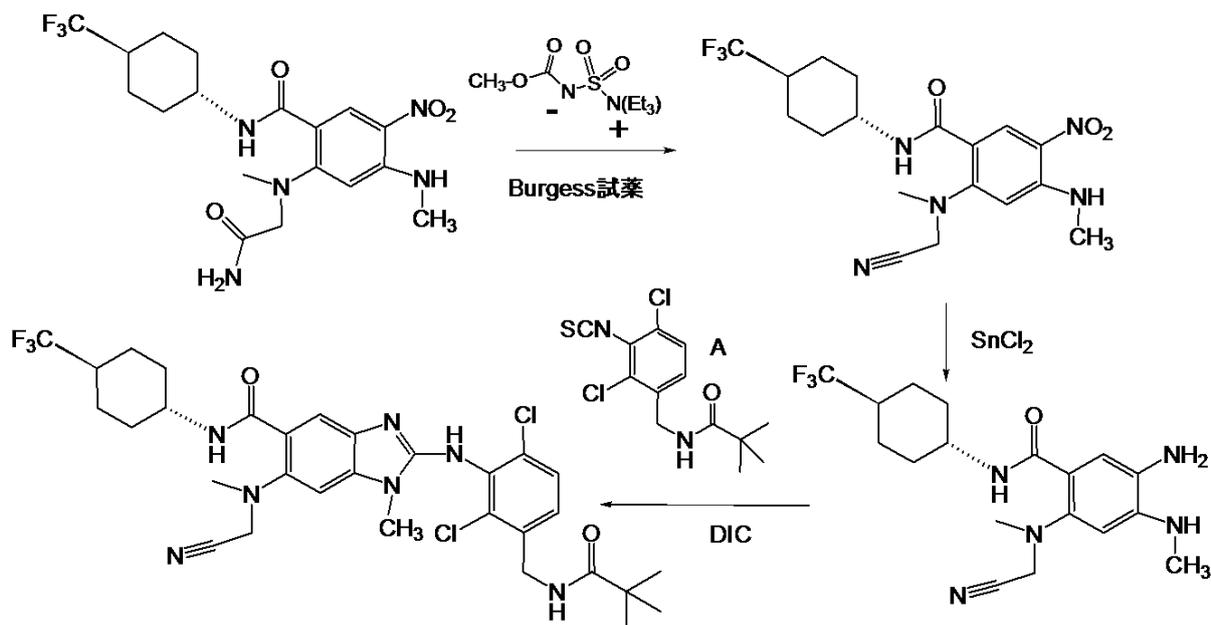
収量：75 mg。HPLC $R_t = 1.53$ 分 (方法 A)。MS m/z : 735 [M+H]⁺。

【0203】

(例112)

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [N - メチル - N - シアノメチル - アミノ] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化65】



(a) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - シアノメチル - アミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル -

10

20

30

40

50

N - アミノカルボニルメチル - アミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (化合物 111a, 45 mg, 0.104 ミリモル)、Burgess 試薬 (27 mg, 0.11 ミリモル, 0.5 時間後に 20 mg, 2.5 時間後に 15 mg, 16 時間後に 20 mg 追加)、DCM (2 mL) および THF (2 mL) の混合物を室温で 2.5 時間、次いで 40 °C で 13.5 時間、次いで還流下で 2 時間攪拌する。混合物を、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、EtOAc で抽出し、合わせた有機相を、Na₂SO₄ で脱水し、濾過、濃縮し、次のステップでそのまま使用する。収量: 80 mg。HPLC R_t = 1.36 分 (方法 A)。MS m/z: 414 [M + H]⁺。

【0204】

(b) N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - シアノメチル - アミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - シアノメチル - アミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (50 mg, 0.12 ミリモル)、SnCl₂ (134 mg, 0.59 ミリモル) および EtOAc (5 mL) の混合物を還流下で 4 時間攪拌する。混合物を、EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、セライトの詰め物を通して濾過し、セライトの詰め物を EtOAc で洗浄する。合わせた有機相を、Na₂SO₄ で脱水し、濾過、濃縮する。収量: 48 mg。HPLC R_t = 1.22 分 (方法 A)。MS m/z: 384 [M + H]⁺。

【0205】

(c) N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - {2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [N - メチル - N - シアノメチル - アミノ] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

標題化合物は、N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [N - メチル - N - シアノメチル - アミノ] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (48 mg, 0.125 ミリモル)、N - (2, 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (40 mg, 0.125 ミリモル)、DIC (19 μL) および DMF (2.0 mL) から 1e と同様にして調製される。

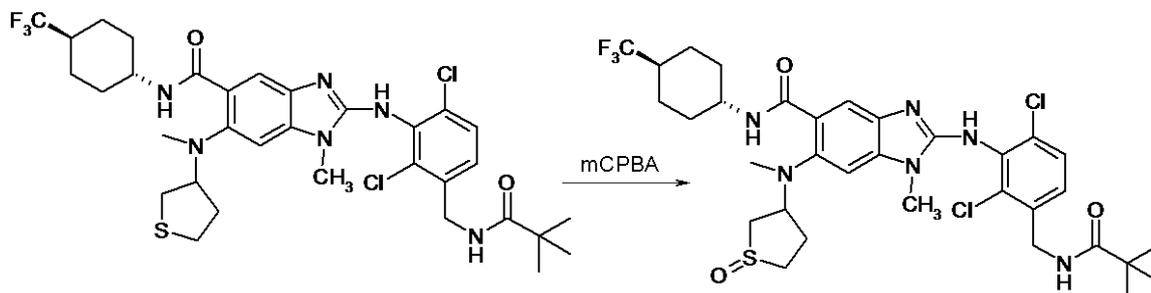
収量: 30 mg。HPLC R_t = 1.60 分 (方法 A)。MS m/z: 666 [M + H]⁺。

【0206】

(例 118)

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - {2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [N - メチル - N - (1 - オキソ - テトラヒドロ - チオフェン - 3 - イル) - アミノ] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化 66】



N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - {2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [N - メチル - N - (テトラヒドロ - チオフェン - 3 - イル) - アミノ] - 1 - メ

チル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (化合物 117、70 mg、0.098 ミリモル)、mCPBA (23 mg、およそ 0.10 ミリモル)、DCM (5 mL) および氷酢酸 (0.5 mL) の混合物を室温で 2.5 時間攪拌する。混合物を、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、EtOAc で抽出し、合わせた有機相を、Na₂SO₄ で脱水し、濾過、濃縮する。

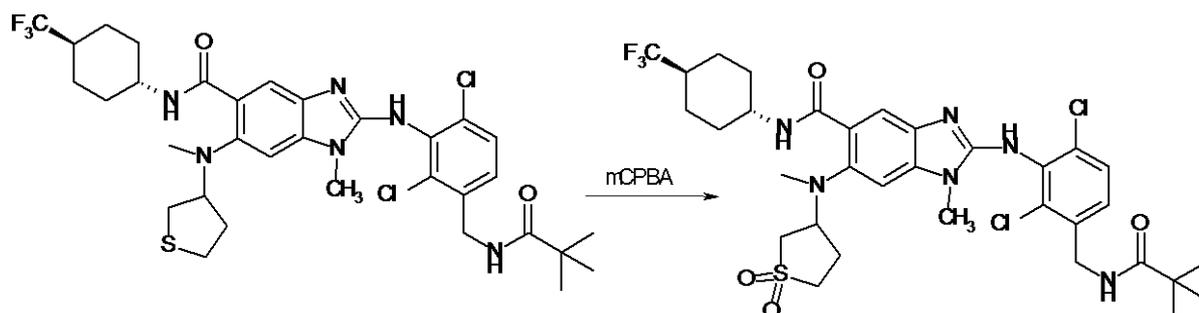
収量：70 mg。HPLC $R_t = 1.41$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 729 [M+H]^+$ 。

【0207】

(例 119)

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - {2,6 - ジクロロ - 3 - [(2,2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [N - メチル - N - (1,1 - ジオキソ - テトラヒドロ - チオフェン - 3 - イル) - アミノ] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化 67】



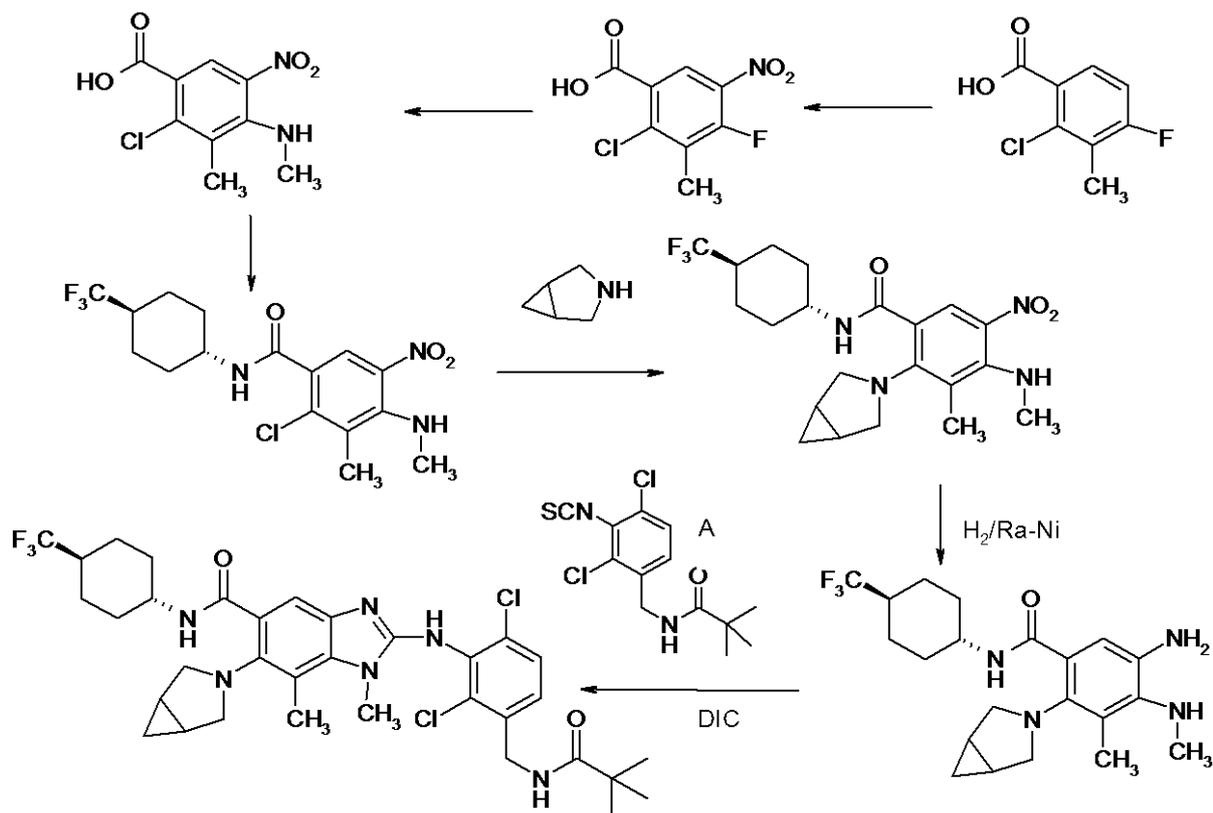
N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - {2,6 - ジクロロ - 3 - [(2,2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [N - メチル - N - (テトラヒドロ - チオフェン - 3 - イル) - アミノ] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (化合物 117、70 mg、0.098 ミリモル)、mCPBA (112 mg、およそ 0.55 ミリモル、4 分割して添加)、DCM (5 mL) および氷酢酸 (0.5 mL) の混合物を室温で 7.5 時間攪拌する。混合物を、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、EtOAc で抽出し、合わせた有機相を、Na₂SO₄ で脱水し、濾過、濃縮し、分取 HPLC で精製する。収量：10 mg。HPLC $R_t = 1.59$ 分 (方法 I)。MS $m/z : 745 [M+H]^+$ 。

【0208】

(例 144)

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - {2,6 - ジクロロ - 3 - [(2,2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [3 - アザ - ビシクロ [3.1.0]ヘキサ - 3 - イル] - 1,7 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化68】



10

20

(a) 2-クロロ-3-メチル-4-フルオロ-5-ニトロ-安息香酸

2-クロロ-3-メチル-4-フルオロ-安息香酸 (880 mg、4.7ミリモル) と濃 H_2SO_4 (8 mL) との混合物に HNO_3 水 (65%、0.39 mL) を 0 で添加し、これを、さらなる冷却なしで2時間撹拌する。混合物を氷水中に注ぎ入れ、沈殿物を濾過して集め、乾燥する。

収量: 1.1 g (100%); MS m/z : 232 [M-H]⁻.

【0209】

(b) 2-クロロ-3-メチル-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸

メチルアミン (2 M THF 溶液、8.56 mL、17ミリモル)、2-クロロ-3-メチル-4-フルオロ-5-ニトロ-安息香酸 (1.00 g、4.2ミリモル) および THF (20 mL) の混合物を室温で週末にわたって撹拌する。次いで、混合物を、4 M HCl 水で酸性とし、濃縮し、残留物を水で洗浄し、乾燥する。

収量: 1.0 g (96%); MS m/z : 245 [M+H]⁺.

【0210】

(c) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-クロロ-3-メチル-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、2-クロロ-3-メチル-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸 (1.00 g、4.1ミリモル)、4-trans-トリフルオロメチル-シクロヘキシルアミン HCl 塩 (0.92 g、4.4ミリモル)、TBTU (1.6 g、4.9ミリモル)、TEA (1.44 mL、10ミリモル) および THF (30 mL) から 5c と同様にして調製される。収量: 1.5 g。MS m/z : 394 [M+H]⁺.

30

40

【0211】

(d) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-メチル-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-クロロ-3-メチル-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド (250 mg、

50

0.64ミリモル)、3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン(151mg、1.27ミリモル)、DIPEA(0.44mL、2.5ミリモル)およびジオキサン(8mL)から6aと同様にして調製される。収量:130mg。HPLC $R_t = 1.62$ 分(方法H)。MS m/z : 441 [M+H]⁺。

【0212】

(e) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-メチル-4-メチルアミノ-5-アミノ-安息香酸アミド

副標題化合物は、N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-メチル-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(130mg、0.295ミリモル)、Pd/C(50mg)、MeOH(40mL)および3バールのH₂雰囲気から6bと同様にして調製される。収量:85mg。HPLC $R_t = 1.31$ 分(方法A)。MS m/z : 411 [M+H]⁺。

10

【0213】

(f) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1,7-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

標題化合物は、N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-メチル-4-メチルアミノ-5-アミノ-安息香酸アミド(80mg、0.195ミリモル)、N-(2,4-ジクロロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド(62mg、0.19ミリモル)、DIC(36μL)およびジオキサン(5.0mL)から6cと同様にして調製される。

20

収量:14mg。HPLC $R_t = 1.51$ 分(方法A)。MS m/z : 693 [M+H]⁺。

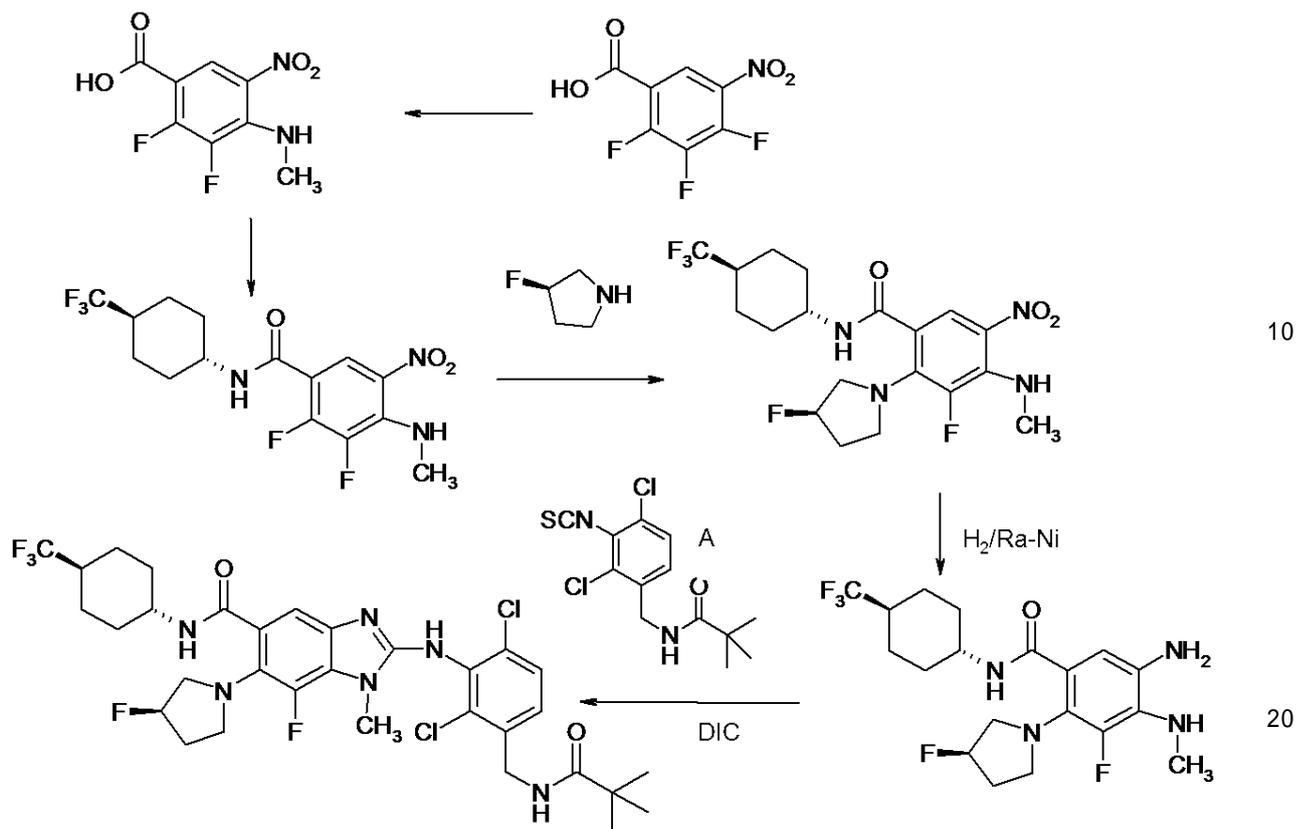
【0214】

(例145)

(R)-N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[3-フルオロ-ピロリジニル]-1-メチル-7-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

30

【化69】



(a) 2,3-ジフルオロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸

メチルアミン(40%水溶液、0.68 mL、6.7ミリモル)、2,3,4-トリフルオロ-5-ニトロ-安息香酸(0.50 g、2.3ミリモル)および水(5 mL)の混合物を氷浴中で3時間攪拌する。次いで、混合物を6 M HCl水で酸性とし、生じる沈殿物を濾過して集め、水で洗浄し、乾燥する。

収量: 0.45 g (86%); HPLC $R_t = 1.13$ 分(方法A)。MS m/z : 233 $[M+H]^+$ 。

【0215】

(b) N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2,3-ジフルオロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、2,3-ジフルオロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸(0.45 g、1.9ミリモル)、4-trans-トリフルオロメチル-シクロヘキシルアミンHCl塩(0.39 g、1.9ミリモル)、TBTU(0.68 g、2.1ミリモル)、DIPEA(0.99 mL、5.8ミリモル)およびTHF(15 mL)から5cと同様にして調製される。収量: 0.75 g。HPLC $R_t = 1.55$ 分(方法A)。MS m/z : 382 $[M+H]^+$ 。

【0216】

(c) (R)-N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2-[3-フルオロ-ピロリジニル]-3-フルオロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、N-(trans-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル)-2,3-ジフルオロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(200 mg、0.52ミリモル)、(R)-3-フルオロピロリジンHCl塩(72 mg、0.57ミリモル)、DIPEA(0.76 mL、4.4ミリモル)およびMeCN(5 mL)から手順6aと同様にして調製される。収量: 230 mg。HPLC $R_t = 1.52$ 分(方法A)。MS m/z : 451 $[M+H]^+$ 。

【0217】

10

20

30

40

50

(d) (R) - N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

副標題化合物は、(R) - N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (230 mg、0.51ミリモル)、Pd / C (20 mg)、MeOH (15 mL)、THF (5 mL) および3パールのH₂雰囲気から手順6bと同様にして調製される。収量：215 mg。

【0218】

(e) (R) - N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 1 - メチル - 7 - フルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

標題化合物は、(R) - N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - [3 - フルオロ - ピロリジニル] - 3 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (215 mg、0.51ミリモル)、N - (2, 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (162 mg、0.51ミリモル)、DIC (80 μL) およびDMF (4.0 mL) から1eと同様にして調製される。

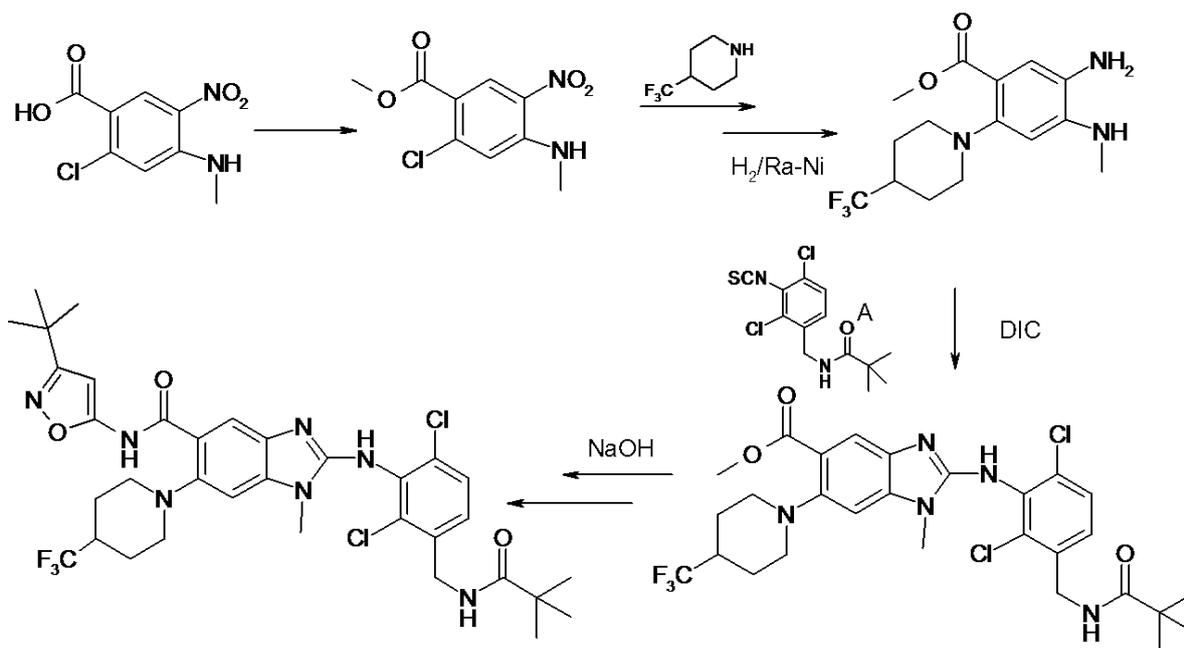
収量：210 mg。HPLC R_t = 1.58分 (方法A)。MS m/z : 703 [M + H]⁺。

【0219】

(例157)

N - (3 - tert - ブチル - イソオキサインオキサゾール - 5 - イル) - 2 - { 2, 6 - ジクロロ - 3 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化70】



(a) 2 - クロロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチル

2 - クロロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸 (5.00 g、22ミリモル) と MeOH (45 mL) との混合物に、塩化チオニル (3.87 g、32ミリモル) を室温で滴加し、これを還流下で一夜攪拌する。混合物を室温まで冷却し、沈殿物を濾過して集め、乾燥する。収量：5.01 g。MS m/z : 245 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0220】

(b) 2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチル

副標題化合物は、2 - クロロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチル (1 . 37 g、5 . 6 ミリモル)、4 - トリフルオロメチルピペリジン HCl 塩 (1 . 27 g、6 . 7 ミリモル)、DIPEA (3 . 8 mL、22 ミリモル) およびジオキサン (50 mL) から 26a と同様にして調製される。

収量 : 1 . 80 g。HPLC $R_t = 1 . 51$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 362 [M + H]^+$ 。

【0221】

(c) 2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸メチル

2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチル (1 . 80 g、4 . 19 ミリモル)、Ra-Ni (200 mg) および MeOH (100 mL) の混合物を 3 バールの H_2 雰囲気下で 5 時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

収量 : 1 . 65 g。HPLC $R_t = 0 . 96$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 332 [M + H]^+$ 。

【0222】

(d) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

副標題化合物は、2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸メチル (1 . 60 g、4 . 82 ミリモル)、N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (1 . 53 g、4 . 82 ミリモル)、DIC (0 . 82 mL、5 . 3 ミリモル) および DMF (20 mL) から 6c と同様にして調製される。収量 : 2 . 54 g。HPLC $R_t = 1 . 42$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 614 [M + H]^+$ 。

【0223】

(e) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (2 . 54 g、4 . 17 ミリモル)、50% NaOH 水溶液 (10 . 3 mL) および MeOH (41 mL) の混合物を室温で 2 . 5 時間攪拌し、濃縮する。濃縮物を 4N HCl で酸性 (pH およそ 6 まで) とし、沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥する。

収量 : 2 . 47 g。HPLC $R_t = 1 . 24$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 600 [M + H]^+$ 。

【0224】

(f) N - (3 - tert - ブチル - イソオキサソキサゾール - 5 - イル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

標題化合物は、2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (100 mg、0 . 16 ミリモル)、5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - イソオキサソキサゾール (23 mg、0 . 16 ミリモル)、(1 - クロロ - 2 - メチル - プロペニル) - ジメチルアミン (0 .

10

20

30

40

50

0.26 mL、0.20ミリモル)、TEA(0.114 mL、0.81ミリモル)およびTHFから1bと同様にして調製される。

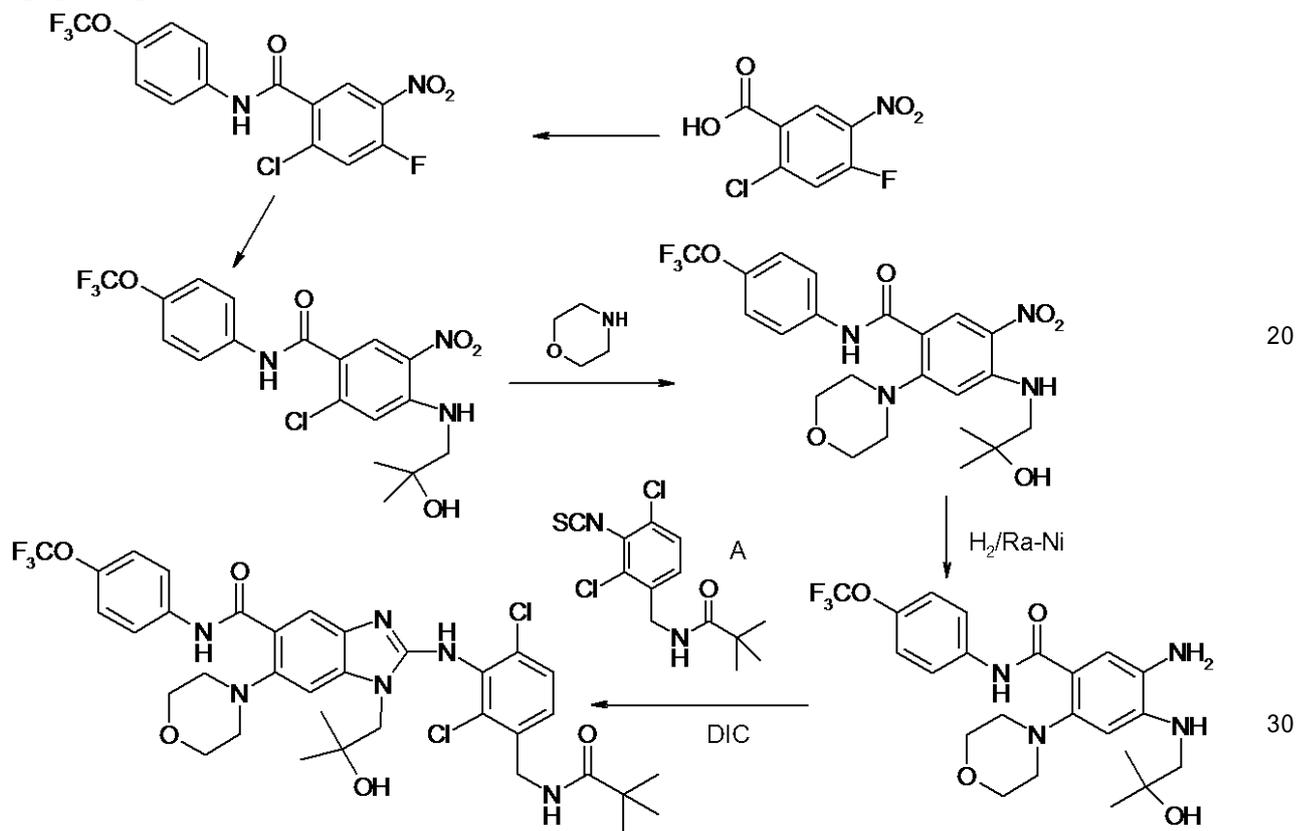
収量: 197 mg。HPLC $R_t = 1.59$ 分(方法A)。MS $m/z: 722 [M + H]^+$ 。

【0225】

(例166)

N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[モルホリニル]-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

【化71】



(a) N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ-安息香酸アミド

3-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸(2.5 g、11ミリモル)、塩化チオニル(4.3 mL、59ミリモル)、DCM(50 mL)およびDMF(3滴)の混合物を還流下で撹拌する。2時間後、塩化チオニル(1 mL)を添加し、これをさらに1時間撹拌する。混合物を濃縮し、次のステップでそのまま使用する。

THF(30 mL)中の粗2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ-安息香酸クロリド(1.40 g、5.9ミリモル)に、4-トリフルオロメトキシ-アニリン(0.82 mL、5.9ミリモル)、TEA(2.07 mL、15ミリモル)およびTHF(20 mL)の混合物を、徐々に滴下する。混合物を1時間撹拌し、氷水中に注ぎ入れ、 $KHSO_4$ でpH3まで酸性とする。混合物を濃縮し、生じる沈殿物を、濾過して集め、水で洗浄し、乾燥する。

収量: 2.1 g(92%) ; HPLC $R_t = 1.59$ 分(方法H)。MS $m/z: 379 [M + H]^+$ 。

【0226】

(b) N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸アミド

50

1 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (1 8 4 m g、 2 . 0 6 ミリモル)、
N - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロ
- 安息香酸アミド (6 5 0 m g、 1 . 7 ミリモル)、 Cs_2CO_3 (8 3 9 m g、 2 . 6 ミ
リモル) および DMF (1 0 m L) の混合物を 5 0 で 1 時間攪拌し、氷水中に注ぎ入れ
、濃縮し、生じる沈殿物を、濾過して集め、水で洗浄し、乾燥する。

収量： 7 4 2 m g (9 7 %) ; MS m / z : 4 4 8 [M + H] ⁺。

【 0 2 2 7 】

(c) N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - (モルホリニル) - 4 - (2 -
ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

副標題化合物は、N - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 - クロロ - 4 - (10
2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (3 0 0
m g、 0 . 6 7 ミリモル)、モルホリン (2 3 3 μ L、 2 . 7 ミリモル)、DIPEA (1 . 1 m L、 6 . 7 ミリモル) および MeCN (3 m L) から、マイクロ波オープン中、
1 5 0 (4 5 分) で、1 0 3 a と同様にして調製される。収量： 3 2 4 m g。HPLC
 $R_t = 1 . 5 8$ 分 (方法 H)。MS m / z : 4 9 9 [M + H] ⁺。

【 0 2 2 8 】

(d) N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - (モルホリニル) - 4 - (2 -
ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルアミノ) - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - (モルホリニル) - 4 - (2 - ヒド
ロキシ - 2 - メチル - プロピルアミノ) - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (1 0 0 m g、 0
20 . 2 0 ミリモル)、Pd / C (5 0 m g)、MeOH (3 . 5 m L) および THF (1 0
m L) の混合物を 4 パールの H_2 雰囲気下で一夜攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮
する。収量： 9 4 m g。HPLC $R_t = 1 . 3 6$ 分 (方法 H)。MS m / z : 4 6 8
[M + H] ⁺。

【 0 2 2 9 】

(e) N - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [モル
ホリニル] - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾー
ル - 5 - カルボン酸アミド

標題化合物は、N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - (モルホリニル) - 30
4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルアミノ) - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (9 4 m g、 0 . 2 0 ミリモル)、N - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベン
ジル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (6 4 m g、 0 . 2 0 ミリモル)、DIC
(3 1 μ L、 0 . 2 0 ミリモル) および MeCN (5 m L) から 6 c と同様にして調製さ
れる。

収量： 1 0 4 m g。HPLC $R_t = 1 . 5 0$ 分 (方法 H)。MS m / z : 7 5 1 [M
+ H] ⁺。

【 0 2 3 0 】

(例 1 7 2)

N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(t e r
t - ブトキシカルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオ
ロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ア
ミド

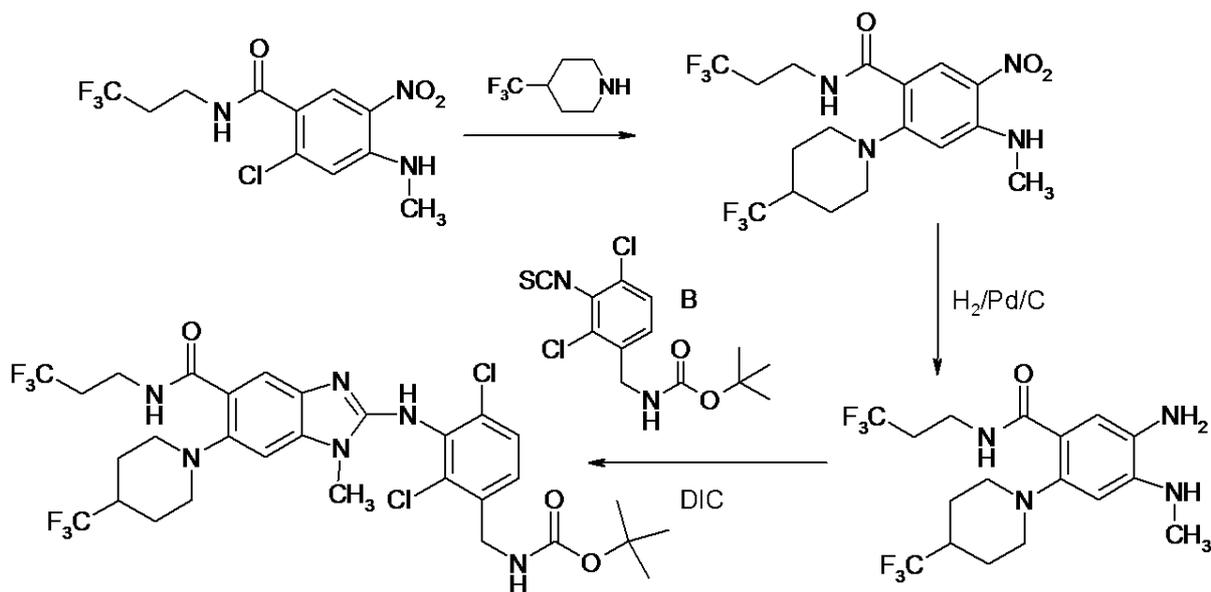
10

20

30

40

【化72】



10

(a) N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-[4-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド

副標題化合物は、N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(化合物81a、2.0g、6.5ミリモル)、4-トリフルオロメチル-ピペリジンHCl塩(2.45g、13ミリモル)、DIEA(4.9mL、29ミリモル)およびMeCN(25mL)から、加圧フラスコ中、80で6aと同様にして調製される。

20

収量：2.78g。HPLC $R_t = 1.47$ 分(方法A)。MS $m/z : 443 [M + H]^+$ 。

【0231】

(b) N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-[4-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-4-メチルアミノ-5-アミノ-安息香酸アミド

N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-[4-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-4-メチルアミノ-5-ニトロ-安息香酸アミド(2.5g、5.7ミリモル)、Pd/C(200mg)、THF(10mL)およびMeOH(100mL)の混合物を3パールの H_2 雰囲気下で2時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。収量：2.3g。HPLC $R_t = 1.25$ 分(方法A)。MS $m/z : 413 [M + H]^+$ 。

30

【0232】

(c) N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニルアミノ}-6-[4-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド

40

標題化合物は、N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2-[4-トリフルオロメチル-ピペリジニル]-4-メチルアミノ-5-アミノ-安息香酸アミド(2.3g、5.6ミリモル)、(2,4-ジクロロ-3-イソチオシアナト-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物B、1.85g、5.6ミリモル)、DIC(1,0mL)およびDMF(10mL)から1eと同様にして調製される。

収量：3.2g。 $R_f = 0.26$ (DCM/EtOAc 95:5)。MS $m/z : 712 [M + H]^+$ 。

【0233】

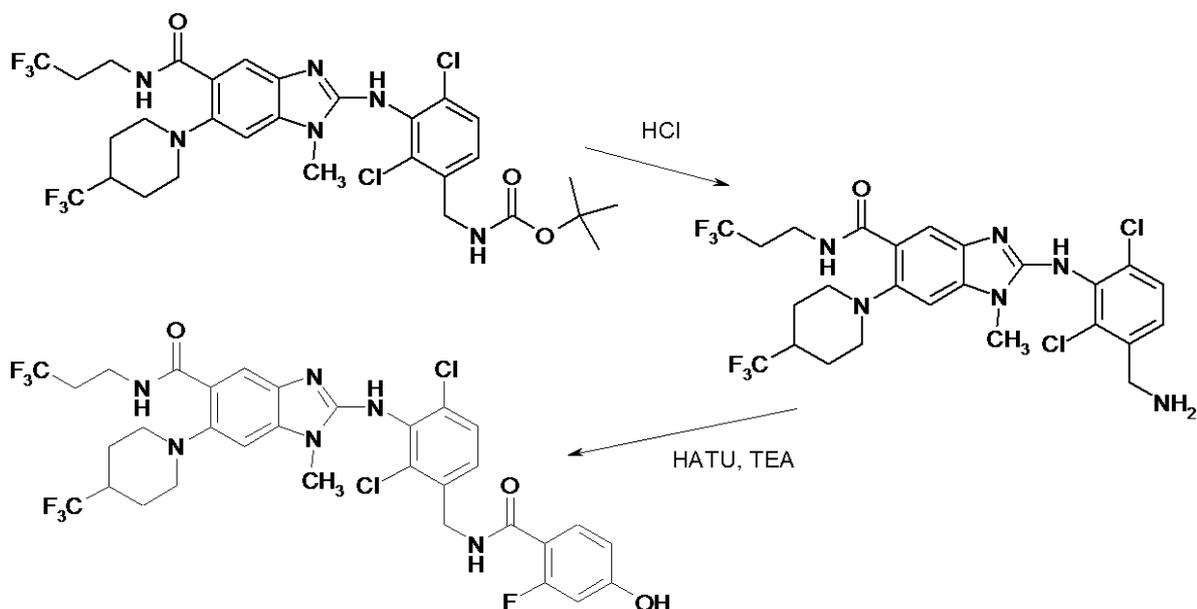
(例173)

N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2-{2,6-ジクロロ-3-[(2-フ

50

ルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - カルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化 7 3】



(a) N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (2 . 7 3 g 、 3 . 8 ミリモル) 、 6 M H C l 水 (1 5 m L) および T H F (1 5 m L) の混合物を 2 時間攪拌し、濃縮し、副標題化合物を、クロマトグラフィー (シリカゲル、DCM / D C M / 1 0 % E t O H + 数滴の N H ₄ O H) で精製する。収量 : 2 . 3 g 。 R _f = 0 . 2 7 (D C M / E t O H / N H ₄ O H 9 0 : 1 0 : 1) 。 M S m / z : 7 1 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 3 4 】

(b) N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - カルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

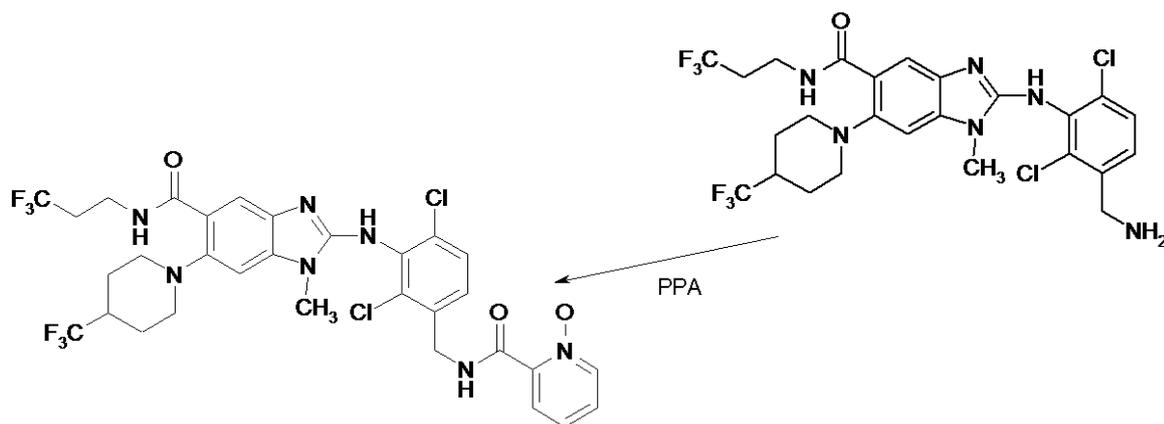
2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸 (2 6 m g 、 0 . 1 6 ミリモル) 、 H A T U (6 8 m g 、 0 . 1 8 ミリモル) 、 T E A (6 8 μ L 、 0 . 4 9 ミリモル) および T H F の混合物を 1 0 分間攪拌し、次いで、N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (1 0 0 m g 、 0 . 1 6 ミリモル) を添加し、これを一夜攪拌する。混合物を濃縮し、標題化合物を、クロマトグラフィー (シリカゲル、DCM / D C M / E t O H 9 6 : 4) で精製する。収量 : 8 4 m g 。 R _f = 0 . 2 5 (D C M / E t O H 9 5 : 5) 。 M S m / z : 7 4 9 [M + H] ⁺。

【 0 2 3 5 】

(例 1 7 4)

N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(N - オキソ - ピリジン - 2 - イル) カルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5

- カルボン酸アミド
【化74】



10

ピコリン酸 - N - オキシド (16 mg、0.11ミリモル)、N - (3,3,3 - トリフルオロプロピル) - 2 - {2,6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ} - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (70 mg、0.11ミリモル)、N - メチルモルホリン (0.13 mL、1.14ミリモル)、PPA (0.20 mL、0.34ミリモル) およびDCMの混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を、NaHCO₃飽和水溶液で希釈し、EtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮し、分取HPLCで精製する。

20

収量：50 mg。HPLC R_t = 1.40分 (方法A)。MS m/z : 732 [M + H]⁺。

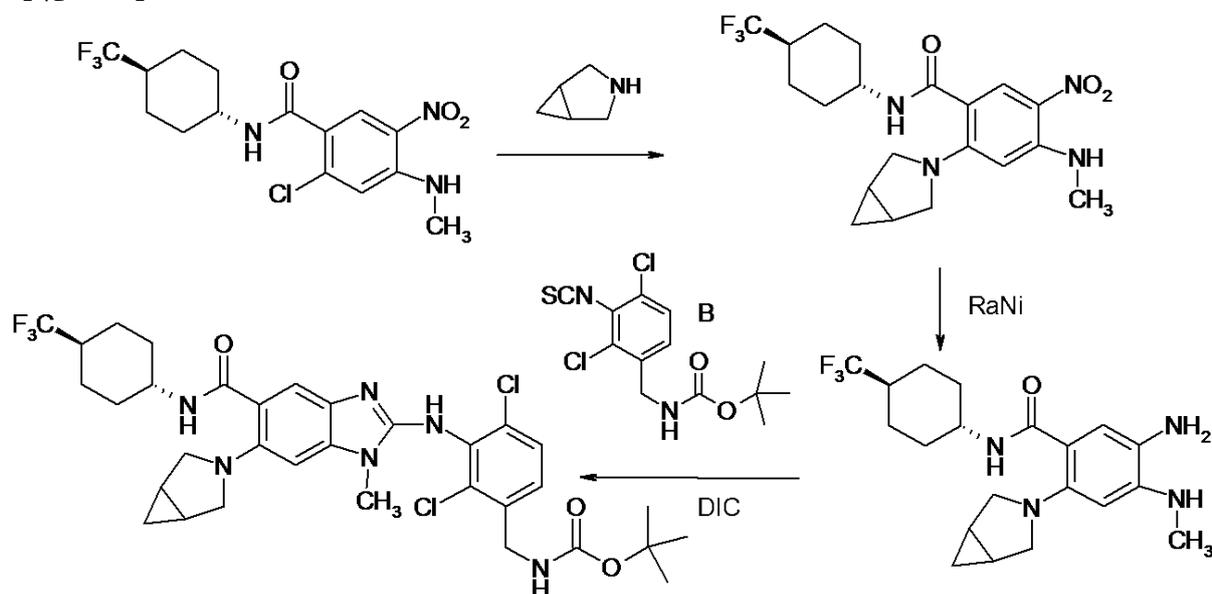
【0236】

(例185)

N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - {2,6 - ジクロロ - 3 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ} - 6 - [3 - アザ - ビシクロ[3.1.0]ヘキサ - 1 - イル] - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

30

【化75】



40

(a) N - (trans - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 6 - [3 - アザ - ビシクロ[3.1.0]ヘキサ - 1 - イル] - 4 - メチアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド

50

副標題化合物は、N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - クロロ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸アミド (化合物 2 0 b、1 . 6 g、4 . 2 ミリモル)、3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (1 . 0 0 g、5 . 3 ミリモル)、D I P E A (3 . 0 m L、1 7 ミリモル) およびジオキサン (4 0 m L) から、還流下 (一夜) で手順 6 a と同様にして調製される。

収量 : 1 . 8 0 g。H P L C $R_t = 1 . 4 6$ 分 (方法 A)。M S $m/z : 4 2 7 [M + H]^+$ 。

【 0 2 3 7 】

(b) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 6 - [3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 4 - メチアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド

10

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 6 - [3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (1 . 8 g、4 . 2 ミリモル)、R a - N i (5 0 0 m g) および T H F (5 0 m L) の混合物を 3 バールの H_2 雰囲気下で 2 4 時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。

収量 : 1 . 7 g。H P L C $R_t = 1 . 3 1$ 分 (方法 A)。M S $m/z : 3 9 7 [M + H]^+$ 。

【 0 2 3 8 】

(c) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

20

標題化合物は、N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 6 - [3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 4 - メチアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸アミド (3 . 2 g、8 . 0 ミリモル)、(2 , 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 B、2 . 6 9 g、8 . 0 ミリモル)、D I C (1 . 2 5 m L) および M e C N (3 0 m L) から 1 e と同様にして調製される。

収量 : 3 . 3 g。H P L C $R_t = 1 . 4 7$ 分 (方法 H)。M S $m/z : 6 9 5 [M + H]^+$ 。

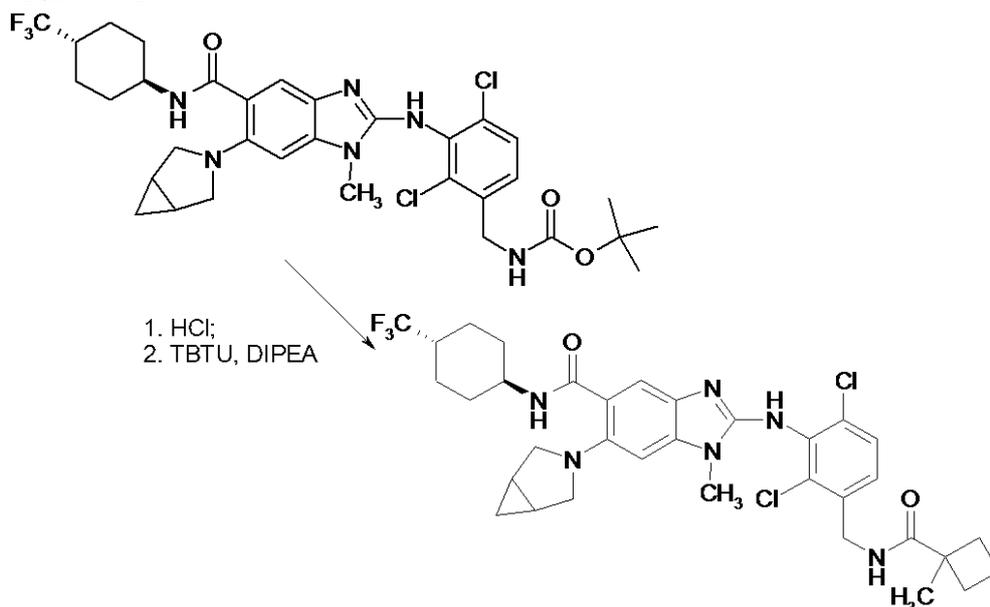
30

【 0 2 3 9 】

(例 1 8 6)

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(1 - メチル - シクロブチル) - カルボニルアミノ] - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

【化76】



10

(a) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - アザ - ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

20

N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - アザ - ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (化合物 185、3.3 g、4.7 ミリモル)、ジオキサン中の 4 M H C l (6 m L)、ジオキサン (10 m L) および 2 - プロパノール (5 m L) の混合物を一夜攪拌する。生じる沈殿物を、濾過して集め、E t O A c で希釈し、1 N N a O H 水で洗浄する。有機相を、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過、濃縮する。収量：2.4 g。H P L C R_t = 1.22 分 (方法 H)。M S m / z : 595 [M + H]⁺。

30

【0240】

(b) N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(1 - メチル - シクロブチル) - カルボニルアミノ] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - アザ - ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

1 - メチル - シクロブチルカルボン酸 (7.5 mg、0.066 ミリモル)、T B T U (20 mg、0.063 ミリモル)、D I P E A (40 μ L、0.23 ミリモル)、N - (t r a n s - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ } - 6 - [3 - アザ - ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 1 - イル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (36 mg、0.060 ミリモル) および D M F (2 m L) の混合物を一夜攪拌し、そのままクロマトグラフィー (シリカゲル、D C M / D C M / E t O H 96 : 4) で精製する。収量：27 mg。H P L C R_t = 0.275 分 (方法 L)。M S m / z : 691 [M + H]⁺。

40

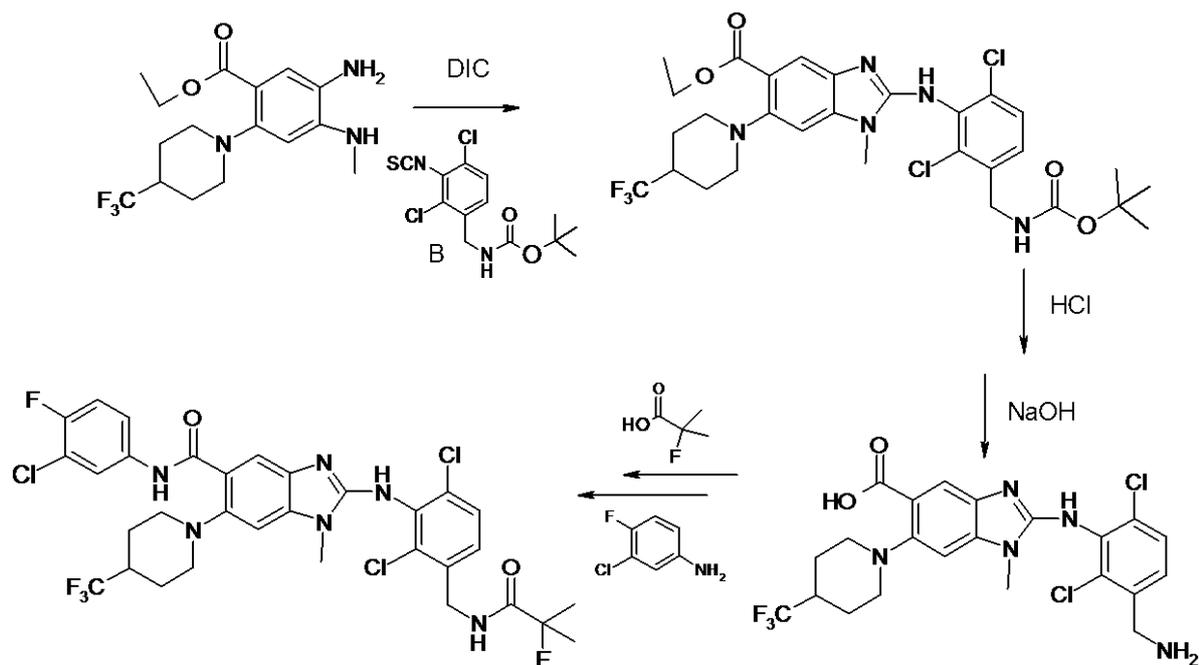
【0241】

(例231)

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

50

【化77】



10

(a) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

20

標題化合物は、2 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 4 - メチルアミノ - 5 - アミノ - 安息香酸エチル (化合物 52b、4.31g、12.5ミリモル)、(2, 4 - ジクロロ - 3 - イソチオシアナト - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (化合物 B、4.16g、12.5ミリモル)、DIC (2.17mL、15.4ミリモル) および DMF (50mL) から 1e と同様にして調製される。収量：6.9g。HPLC $R_t = 1.49$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 644 [M+H]^+$ 。

【0242】

(b) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

30

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (6.95g、11ミリモル) とジオキサン中の 4M HCl (26mL) との混合物を一夜攪拌する。次いで有機相を濃縮し、粗製の副標題化合物を次のステップでそのまま使用する。収量：6.4g。HPLC $R_t = 1.17$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 544 [M+H]^+$ 。

【0243】

(c) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

40

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (5.83g、10ミリモル)、50% NaOH 水溶液 (25mL) および MeOH (100mL) の混合物を室温で 2.5 時間攪拌する。混合物を、濃縮し、氷冷 12M HCl 水 (39.5mL) に徐々に添加する。次いで、NaHCO₃ 水溶液を添加し (pH 8 まで)、生じる沈殿物を濾過して集め、乾燥する。

収量：4.08g。HPLC $R_t = 0.995$ 分 (方法 A)。MS $m/z : 516 [M+H]^+$ 。

50

【 0 2 4 4 】

(d) 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸

2 - フルオロイソ酪酸 (1 9 1 m g 、 1 . 8 0 ミリモル) 、 T B T U (5 7 8 m g 、 1 . 8 0 ミリモル) 、 D I P E A (1 . 0 0 m L 、 5 . 7 ミリモル) および D M F (1 0 m L) の混合物を 1 0 分間攪拌し、次いで、混合物を、D M F (1 0 m L) 中の 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [アミノメチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (9 2 9 m g 、 1 . 8 0 ミリモル) に添加し、これを一夜攪拌する。次いで、混合物を濃縮し、分取 H P L C で精製する。

10

収量 : 9 4 5 m g 。 M S m / z : 6 0 4 [M + H] ⁺。

【 0 2 4 5 】

(e) N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド

2 - { 2 , 6 - ジクロロ - 3 - [(2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - フェニルアミノ } - 6 - [4 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (6 0 m g 、 0 . 1 0 0 ミリモル) 、 (1 - クロロ - 2 - メチル - プロペニル) - ジメチルアミン (3 3 m g 、 0 . 2 5 ミリモル) 、 D I P E A (8 6 μ L 、 0 . 5 0 ミリモル) および M e C N (2 m L) の混合物を 2 0 分間攪拌する。この混合物を、3 - クロロ - 4 - フルオロ - アニリン (0 . 2 0 0 ミリモル) に添加し、これを室温で一夜攪拌する。この混合物を、そのまま逆相 H P L C で精製する。収量 : 3 9 m g 。 H P L C R_t = 0 . 6 0 7 分 (方法 F) 。 M S m / z : 7 3 1 [M + H] ⁺。

20

【 0 2 4 6 】

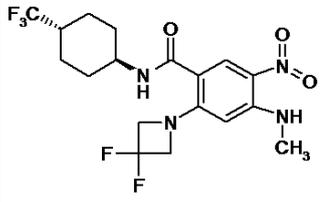
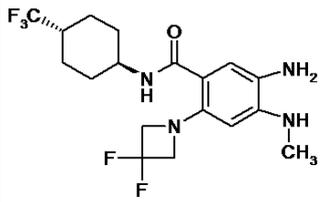
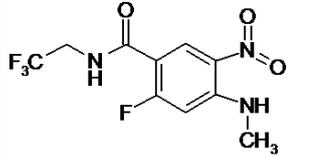
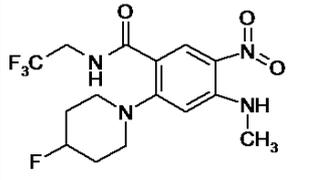
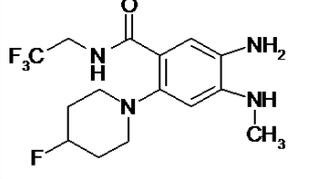
表 I 中の以下の中間体は、表 I I 中の対応する例のための前駆体である (例えば、化合物 1 0 c は、例 1 0 の前駆体である) 。中間体は、前記の手順と同様の反応順序で調製される (例えば、化合物 1 0 c は、1 0 b から調製され、1 0 b は、1 b 、 1 c および 6 b に記載の手順に従って 1 0 a から調製される) 。

30

【 0 2 4 7 】

【表4】

表I 中間体(示した手順と同様に調製される)

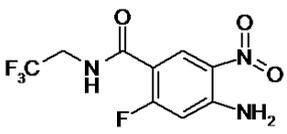
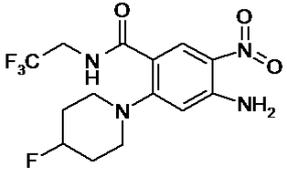
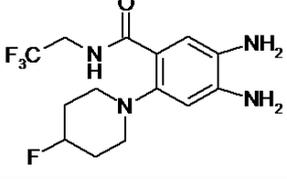
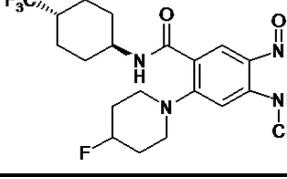
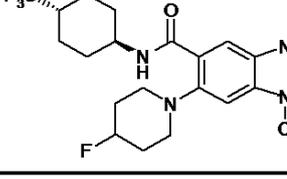
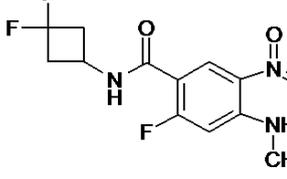
| 例 | 構造 | 注 | MS ⁺ m/z [M+H] ⁺ | R _t (TLC、シリカゲル) またはR _t [分] (HPLC-方法) | 例と同様にして調製 |
|-----|---|---|---|--|-----------|
| 21a |  | | 437 | R _t :1.46分 方法B | 6a |
| 21b |  | | 407 | R _t :1.25分 方法B | 6b |
| 10a |  | | 296 | R _t :1.28分 方法B | 1b |
| 10b |  | | 379 | R _t :1.38分 方法B | 1c |
| 10c |  | | 349 | R _t :1.11分 方法B | 6b |

10

20

30

【0248】

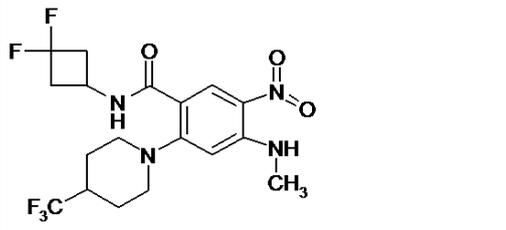
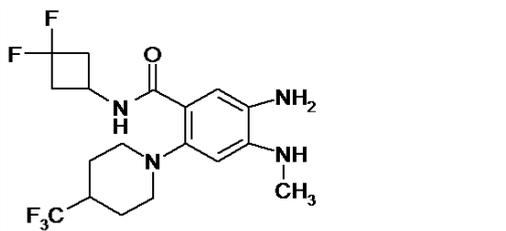
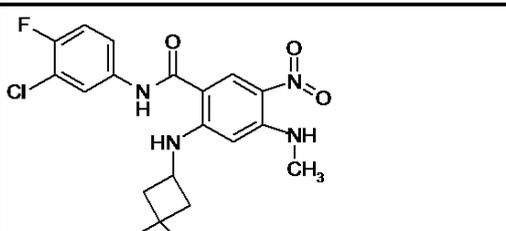
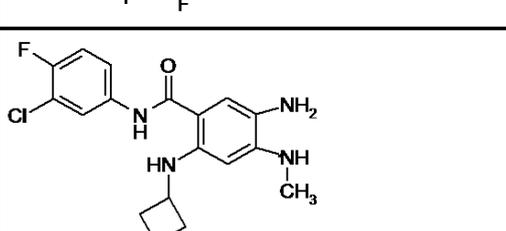
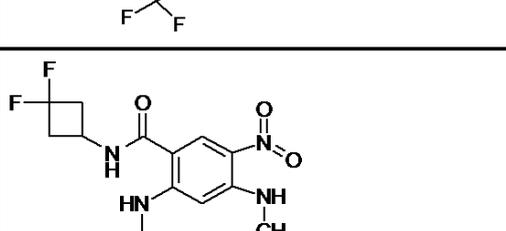
| | | | | |
|-----|---|-----|------------------------------|----|
| 11a |  | 282 | R _t :1.21分 方法B | 1b |
| 11b |  | 365 | R _t :1.32分 方法B | 1c |
| 11c |  | 334 | R _t :1.04分 方法B | 6b |
| 12a |  | 447 | R _t :1.49分 方法B | 2a |
| 12b |  | 417 | R _t :1.26分 方法B | 6b |
| 14a |  | 304 | R _t :1.29分 方法B | 1b |

10

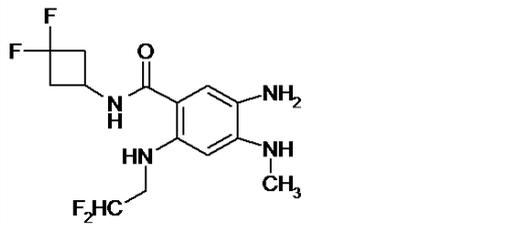
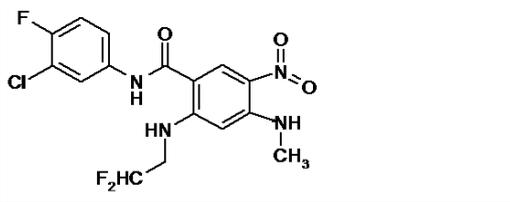
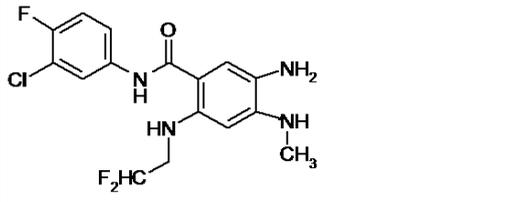
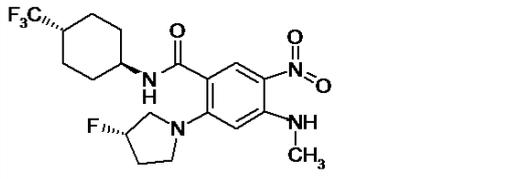
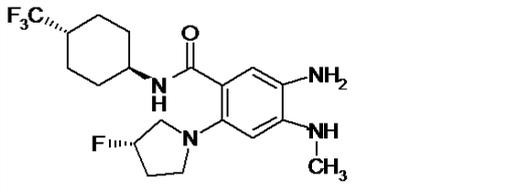
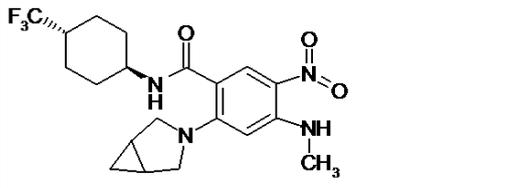
20

30

【 0 2 4 9 】

| | | | | | |
|-----|---|-----|------------------------------|----|----|
| 14b |  | 437 | R _t :1.47分 方法B | 1c | |
| 14c |  | 407 | R _t :1.21分 方法B | 6b | 10 |
| 15a |  | 429 | R _t :1.66分 方法A | 1c | 20 |
| 15b |  | 399 | R _t :1.44分 方法A | 1d | |
| 16a |  | 365 | R _t :1.37分 方法A | 1c | 30 |

【 0 2 5 0 】

| | | | | | | |
|-----|---|--------------------|-----|-------------------------------|-----|----|
| 16b |  | | 335 | R _t : 1.06分 方法A | 4b | |
| 17a |  | | 403 | R _t : 1.57分 方法A | 1c | 10 |
| 17b |  | 触媒としてPt/C を使用した | 373 | R _t : 1.32分 方法A | 4b | |
| 18a |  | | 433 | R _t : 1.40分 方法A | 6a | 20 |
| 18b |  | | | | 6b | |
| 22a |  | | 427 | R _t : 1.48分 方法A | 20c | 30 |

【 0 2 5 1 】

| | | | | | |
|-----|--|-----|------------------------------|-----|----|
| 22b | | 397 | R _t :1.33分 方法A | 20d | |
| 23a | | 347 | R _t :1.31分 方法A | 4a | 10 |
| 23b | | 317 | R _t :1.09分 方法A | 4b | |
| 24a | | 467 | R _t :1.23分 方法A | 20c | 20 |
| 24b | | 437 | R _t :0.95分 方法A | 20d | |
| 25a | | 458 | R _t :1.33分 方法A | 20c | 30 |

【 0 2 5 2 】

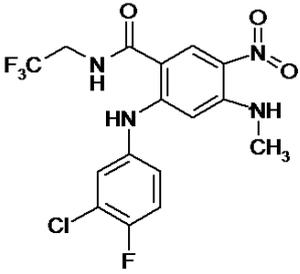
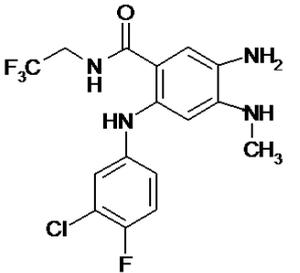
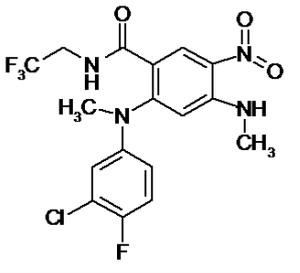
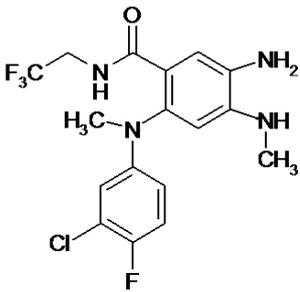
| | | | | | |
|-----|--|------------------------|-----|-------------------------------|-----|
| 25b | | | 428 | R _t : 1.15分 方法A | 20d |
| 27a | | | 296 | R _t : 1.3分 方法B | 1b |
| 27b | | | 375 | R _t : 1.43分 方法A | 1c |
| 27c | | | 345 | R _t : 1.12分 方法A | 6b |
| 28a | | マイクロ波照射 (180°Cで10分) | 429 | R _t : 1.46分 方法A | 1c |
| 28b | | | 399 | R _t : 1.26分 方法A | 1c |

10

20

30

【 0 2 5 3 】

| | | | | |
|-----|---|-----|------------------------------|-----|
| 30a |  | 421 | R _t :1.64分 方法A | 29a |
| 30b |  | 391 | R _t :1.40分 方法A | 1d |
| 31a |  | 435 | R _t :1.43分 方法A | 29a |
| 31b |  | 405 | R _t :1.31分 方法A | 1d |

10

20

30

【 0 2 5 4 】

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|------------------------------|----|
| 32a | | マイクロ波照射 (180°Cで8時間) 塩基としてK ₂ C O ₃ | 443 | R _t :1.54分 方法A | 1c |
| 32b | | | 413 | R _t :1.39分 方法A | 1d |
| 33a | | 溶媒としてNMP (100°Cで2時間) 塩基としてDIP EA | 416 | R _t :1.26分 方法A | 1c |
| 33b | | | 386 | R _t :1.09分 方法A | 6b |
| 34a | | マイクロ波照射 (180°Cで2時間) 塩基としてK ₂ C O ₃ | 403 | R _t :1.34分 方法A | 1c |
| 34b | | | 373 | R _t :1.13分 方法A | 6b |

10

20

30

【 0 2 5 5 】

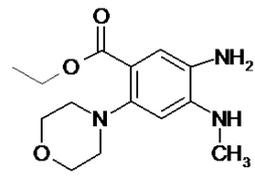
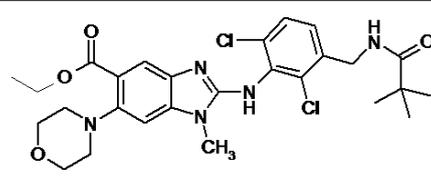
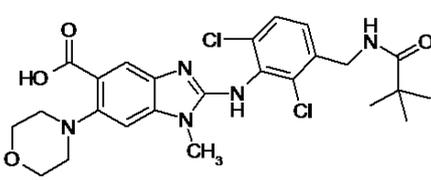
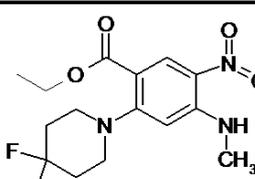
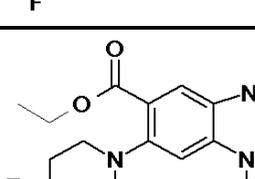
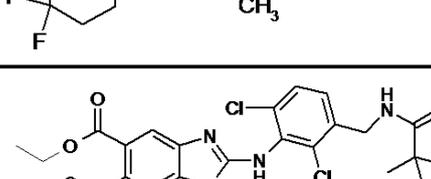
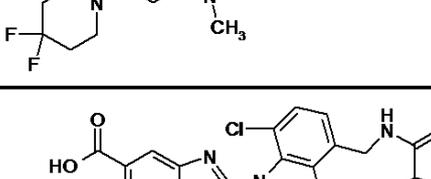
| | | | | | |
|-----|--|----------------|-----|------------------------------------|-----|
| 51a | | | 429 | R _f :2.27分 方法E | 1c |
| 51b | | | 399 | R _f :1.43分 方法A | 1d |
| 63a | | 溶媒としてMeC N | 306 | | 52a |
| 63b | | | 276 | | 52b |
| 63c | | 溶媒としてMeC N | 558 | | 52c |
| 63d | | 溶媒としてEtO H | 530 | | 52d |
| 67a | | 溶媒としてモル ホリン | | R _f =0.5 PE/EtOAc1:1 | 52a |

10

20

30

【 0 2 5 6 】

| | | | | | | |
|-----|---|----------------------|--|--------------------------------|-----|----|
| 67b |  | | | $R_f=0.25$ PE/EtOAc1:1 | 52b | |
| 67c |  | | | $R_f=0.22$ PE/EtOAc1:1 | 52c | 10 |
| 67d |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 52d | |
| 69a |  | | | $R_f=0.7$ PE/EtOAc 10:4 | 52a | 20 |
| 69b |  | | | $R_f=0.2$ PE/EtOAc 10:4 | 52b | |
| 69c |  | | | $R_f=0.41$ PE/EtOAc 10:4 | 52c | 30 |
| 69d |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 52d | |

| | | | | | | |
|-----|--|----------------------|--------------------------------|--|-----|----|
| 73a | | | | | 71b | |
| 73b | | | | | 71c | 10 |
| 73c | | | $R_f=0.21$ PE/EtOAc 10:4 | | 71d | |
| 73d | | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 71e | 20 |
| 75a | | | | | 71b | |
| 75b | | | $R_f=0.45$ PE/EtOAc 1:1 | | 71c | 30 |

【 0 2 5 8 】

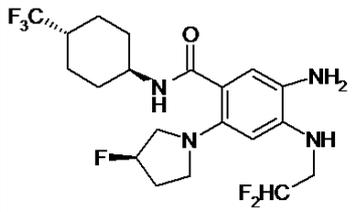
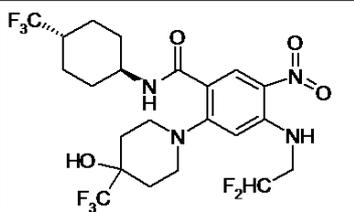
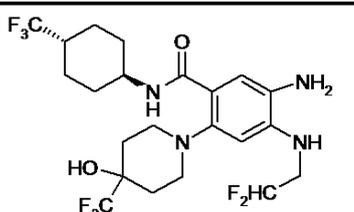
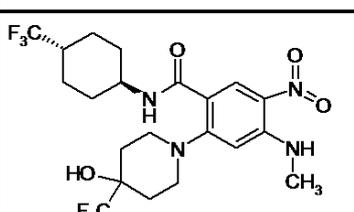
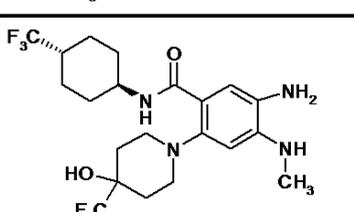
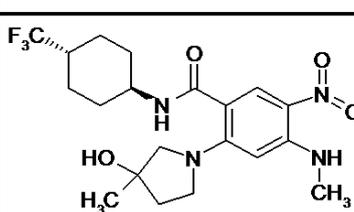
| | | | | | |
|-----|--|----------------------|-----|--------------------------------|-----|
| 75c | | | | $R_f=0.25$ PE/EtOAc 10:4 | 71d |
| 75d | | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 71e |
| 78a | | TBTUをカップリング剤として使用する | 430 | $R_t:1.44$ 分 方法A | 77b |
| 78b | | | 509 | $R_t:1.53$ 分 方法H | 77c |
| 78c | | 触媒としてPt/Cを使用する | | | 77d |
| 79a | | 抽出物78a | 483 | $R_t:1.43$ 分 方法A | 77c |

10

20

30

【 0 2 5 9 】

| | | | | | |
|-----|---|----------------------------------|-----|------------------------------|-----|
| 79b |  | | 453 | R _t :1.43分 方法A | 77d |
| 80a |  | 抽出物78a | 563 | R _t :1.59分 方法H | 77c |
| 80b |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 77d |
| 82a |  | 抽出物:国際公開第2010/100249号 実施例4a参照 | 513 | R _t :1.53分 方法A | 6a |
| 82b |  | | 483 | R _t :1.40分 方法A | 6b |
| 83a |  | 抽出物:国際公開第2010/100249号 実施例4a参照 | 445 | R _t :1.37分 方法A | 6a |

10

20

30

【 0 2 6 0 】

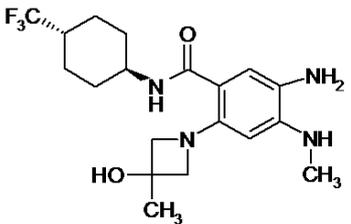
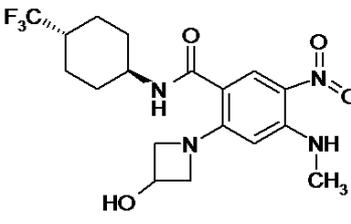
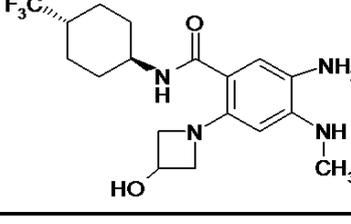
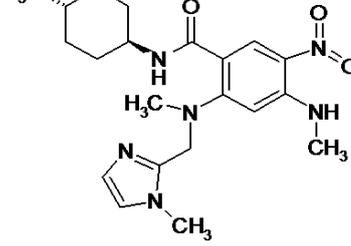
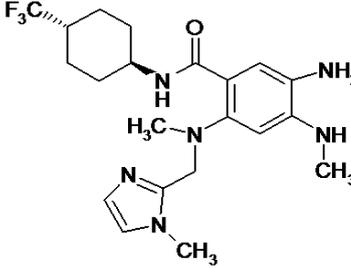
| | | | | | |
|-----|--|---------|-----|------------------------------|----|
| 83b | | | 415 | R _t :1.20分 方法A | 6b |
| 84a | | 抽出物:20b | 431 | R _t :1.30分 方法A | 6a |
| 84b | | | 401 | R _t :1.16分 方法A | 6b |
| 85a | | 抽出物:20b | 419 | R _t :1.44分 方法A | 6a |
| 85b | | | 389 | R _t :1.14分 方法A | 6b |
| 86a | | 抽出物:20b | 431 | R _t :1.34分 方法A | 6a |

10

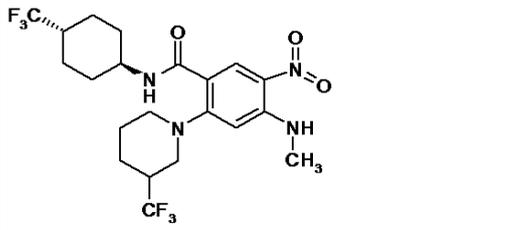
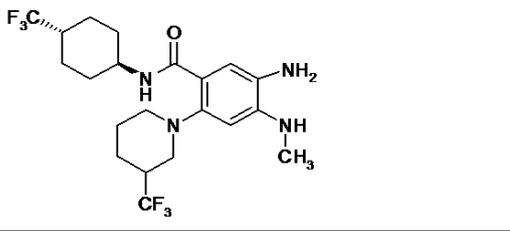
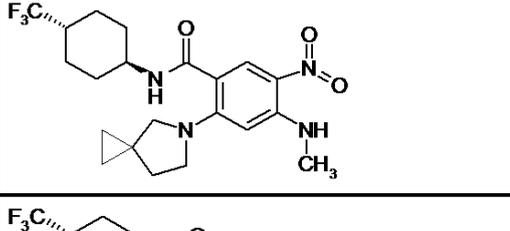
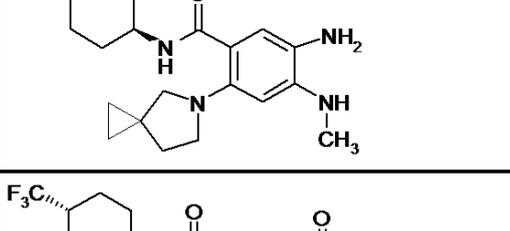
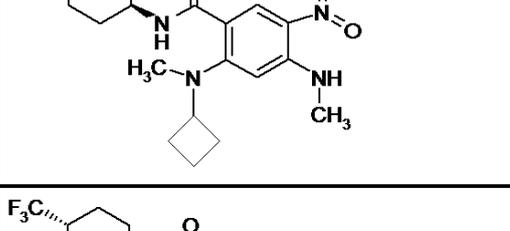
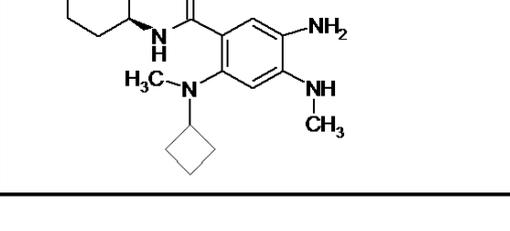
20

30

【 0 2 6 1 】

| | | | | | | |
|-----|---|--|-----|------------------------------|----|----|
| 86b |  | | 401 | R _t :1.40分 方法I | 6b | |
| 87a |  | 抽出物:20b | 417 | R _t :1.29分 方法A | 6a | 10 |
| 87b |  | | 387 | R _t :1.10分 方法A | 6b | |
| 88a |  | 抽出物:国際公 開第2010/10024 9号 実施例4a参照 | 469 | R _t :1.23分 方法A | 4a | 20 |
| 88b |  | | 439 | R _t :1.03分 方法A | 4b | 30 |

【 0 2 6 2 】

| | | | | | |
|-----|---|------------------------|-----|------------------------------|----|
| 89a |  | 抽出物:20b 溶媒としてジオキササン | 497 | R _t :1.60分 方法A | 6a |
| 89b |  | | 467 | R _t :1.46分 方法A | 6b |
| 90a |  | 抽出物:20b 溶媒としてジオキササン | 441 | R _t :1.51分 方法A | 6a |
| 90b |  | | 411 | R _t :1.34分 方法A | 6b |
| 91a |  | 抽出物:20b 溶媒としてジオキササン | 429 | R _t :1.55分 方法A | 6a |
| 91b |  | | 399 | R _t :1.32分 方法A | 6b |

10

20

30

【 0 2 6 3 】

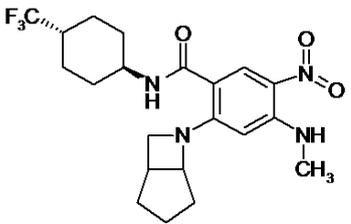
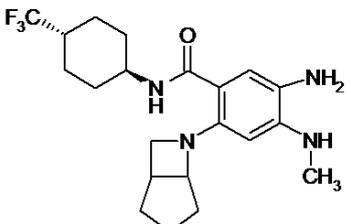
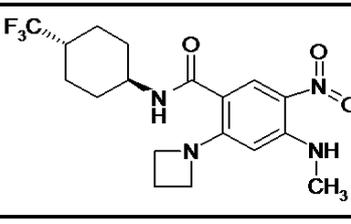
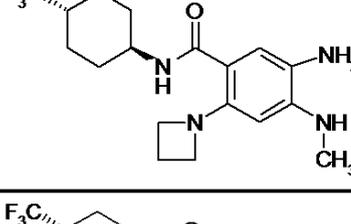
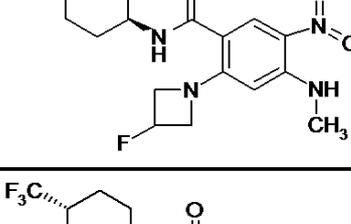
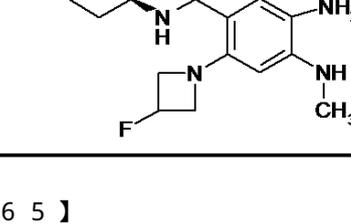
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|------------------------------|----|
| 92a | | 抽出物:20bおよび7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 溶媒としてジオキサン | 441 | R _t :1.54分 方法A | 6a |
| 92b | | | 411 | R _t :1.64分 方法I | 6b |
| 93a | | 抽出物:20b | 443 | R _t :1.34分 方法A | 6a |
| 93b | | | 413 | R _t :1.13分 方法A | 6b |
| 94a | | 抽出物:20b | 441 | R _t :1.55分 方法A | 6a |
| 94b | | | 411 | R _t :1.37分 方法A | 6b |

10

20

30

【 0 2 6 4 】

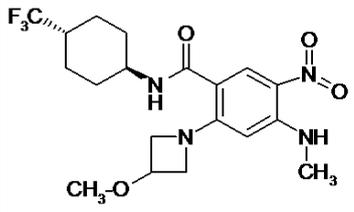
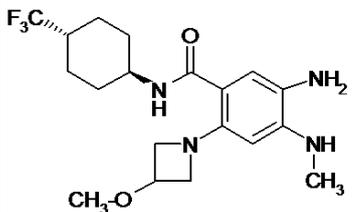
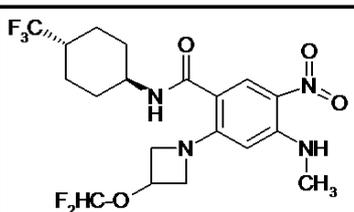
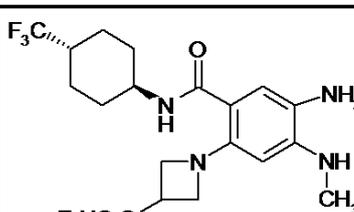
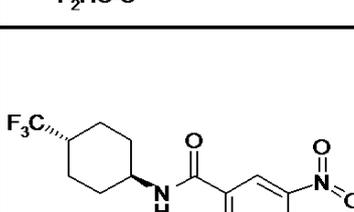
| | | | | | |
|-----|---|---------------------------------|-----|------------------------------|----|
| 95a |  | 抽出物:20b 160℃で反応 (マイクロ波照射) | 441 | R _t :1.52分 方法A | 6a |
| 95b |  | | 411 | R _t :1.35分 方法A | 6b |
| 96a |  | 抽出物:20b 160℃で反応 (マイクロ波照射) | 401 | R _t :1.47分 方法I | 6a |
| 96b |  | | 371 | R _t :1.51分 方法I | 6b |
| 97a |  | 抽出物:20b | 419 | R _t :1.39分 方法A | 6a |
| 97b |  | | 389 | R _t :1.47分 方法I | 6b |

10

20

30

【 0 2 6 5 】

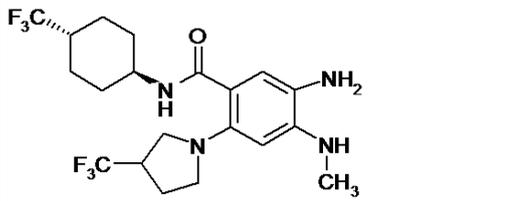
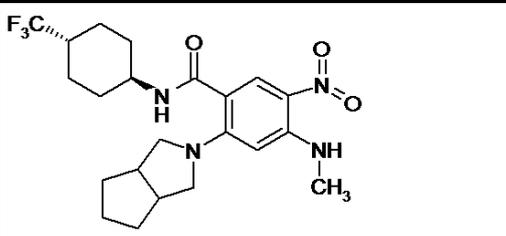
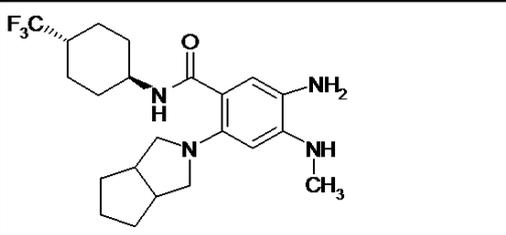
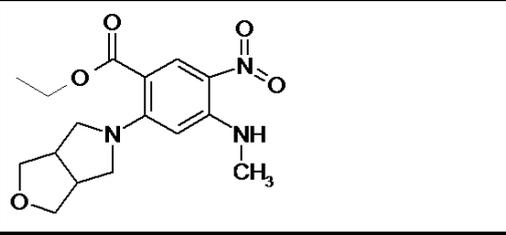
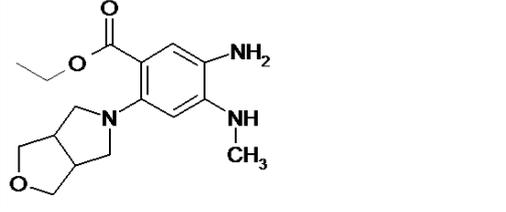
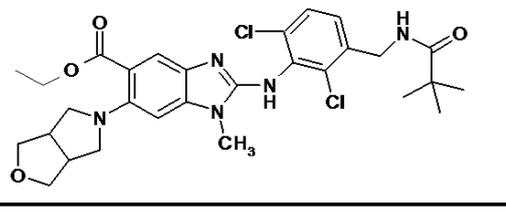
| | | | | | |
|------|---|---|-----|------------------------------|----|
| 98a |  | 抽出物:20b | 431 | R _t :1.39分 方法A | 6a |
| 98b |  | | 401 | R _t :1.46分 方法I | 6b |
| 99a |  | 抽出物:20b 165℃で反応 (マイクロ波照射) | 467 | R _t :1.51分 方法H | 6a |
| 99b |  | | 437 | R _t :1.26分 方法H | 6b |
| 100a |  | 抽出物:国際公 開第2010/10024 9号 実施例4a参照; 190℃で45分 (マイクロ波照 射) 塩基としてK ₂ C O ₃ | 483 | R _t :1.55分 方法A | 6a |

10

20

30

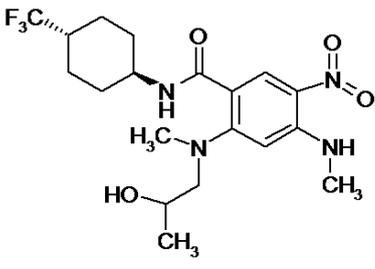
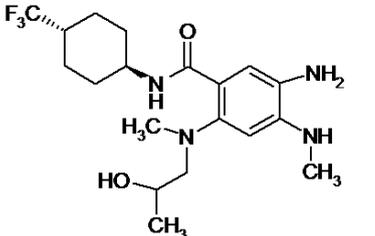
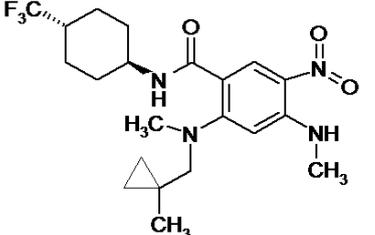
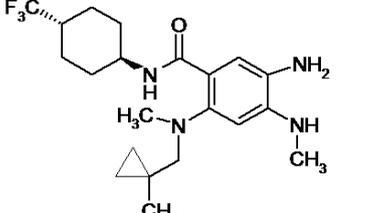
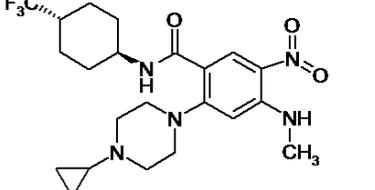
【 0 2 6 6 】

| | | | | | | |
|------|---|----------------------|-----|------------------------------|-----|----|
| 100b |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6b | |
| 101a |  | 抽出物:20b | 455 | R _t :1.61分 方法I | 6a | 10 |
| 101b |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6b | |
| 102a |  | 溶媒としてMeCN | 336 | R _t :1.38分 方法H | 26a | 20 |
| 102b |  | | 306 | R _t :0.76分 方法H | 6b | 30 |
| 102c |  | 溶媒としてMeCN | 588 | R _t :1.22分 方法H | 6c | |

【 0 2 6 7 】

| | | | | | | |
|------|--|---|-----|-------------------------------|-----|----|
| 102d | | | 560 | R _t : 1.05分 方法H | 26d | |
| 104a | | 抽出物: 国際公開第2010/100249号 実施例4a参照; 塩基としてN-メチル-2-メトキシ-プロピルアミン | 447 | R _t : 1.47分 方法A | 6a | 10 |
| 104b | | | 417 | R _t : 1.26分 方法A | 6b | 20 |
| 105a | | 抽出物: 20b 塩基として2-(メチルアミノ)-1-メチルスルホニル(methylsulfonyl)-エタン | 481 | R _t : 1.33分 方法A | 6a | |
| 105b | | | 451 | R _t : 1.39分 方法I | 6b | 30 |

【 0 2 6 8 】

| | | | | | |
|------|---|--|-----|------------------------------|----|
| 106a |  | 抽出物:20b; 190℃で45分 (マイクロ波照射); 塩基としてN- メチル-2-ヒド ロキシ-プロピ ルアミン | 433 | R _t :1.45分 方法I | 6a |
| 106b |  | | 403 | R _t :1.14分 方法A | 6b |
| 107a |  | 抽出物:20b | 443 | R _t :1.55分 方法A | 6a |
| 107b |  | | 413 | R _t :1.36分 方法A | 6b |
| 108a |  | 抽出物:20b | 470 | R _t :1.23分 方法A | 6a |

10

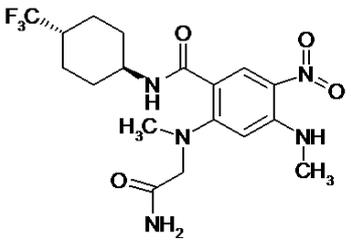
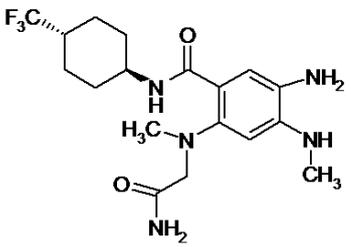
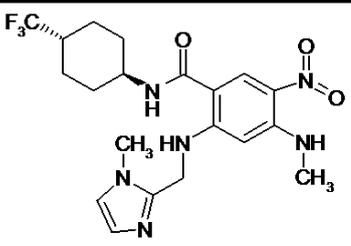
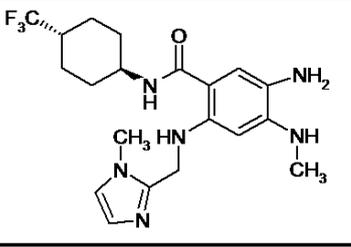
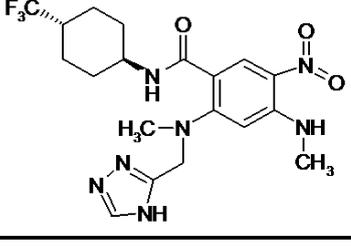
20

30

【 0 2 6 9 】

| | | | | | | |
|------|--|--|-----|------------------------------|----|----|
| 108b | | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6b | |
| 109a | | 抽出物:20b; 165℃で45分 (マイクロ波照射); | 447 | R _t :1.47分 方法H | 6a | 10 |
| 109b | | | 417 | R _t :1.15分 方法H | 6b | |
| 110a | | 抽出物:国際公開第2010/100249号 実施例4a参照 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6a | 20 |
| 110b | | | 417 | R _t :1.15分 方法H | 6b | 30 |

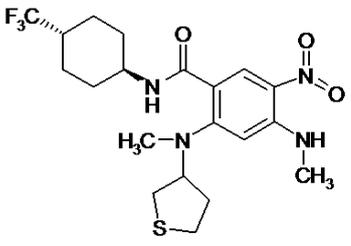
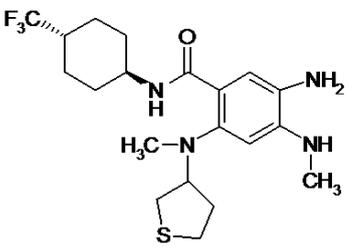
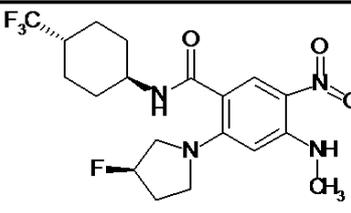
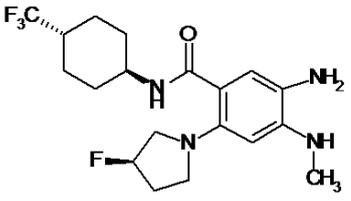
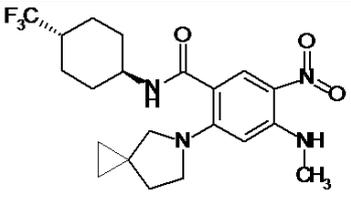
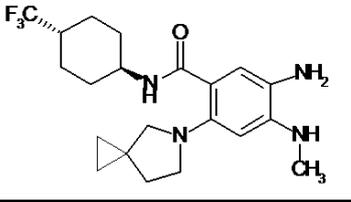
【 0 2 7 0 】

| | | | | | | |
|------|---|----------------------|-----|------------------------------|----|----|
| 111a |  | 抽出物:20b; | 432 | R _t :1.38分 方法H | 6a | |
| 111b |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6b | 10 |
| 113a |  | 抽出物:20b | 455 | R _t :1.21分 方法H | 6a | 20 |
| 113b |  | | 425 | R _t :0.93分 方法H | 6b | |
| 114a |  | 抽出物:20b | 456 | | 6a | 30 |

【 0 2 7 1 】

| | | | | | | |
|------|--|------------------------------------|-----|------------------------------|----|----|
| 114b | | | 426 | R _t :1.11分 方法H | 6b | |
| 115a | | 抽出物: 20b; 150℃で45分 (マイクロ波照射) | 470 | R _t :1.45分 方法H | 6a | 10 |
| 115b | | | 440 | R _t :1.14分 方法H | 6b | 20 |
| 116a | | 抽出物:20b; 165℃で120分 (マイクロ波照射) | 470 | R _t :1.37分 方法H | 6a | |
| 116b | | | 440 | R _t :1.08分 方法H | 6b | 30 |

【 0 2 7 2 】

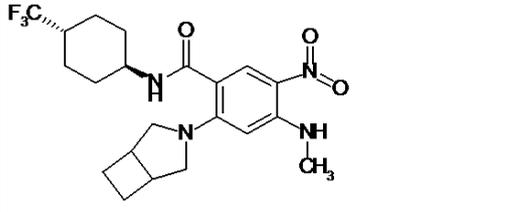
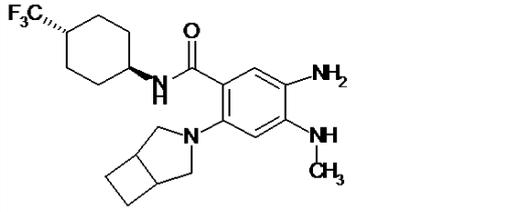
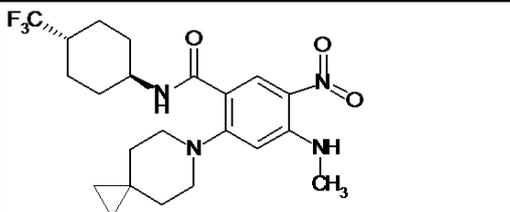
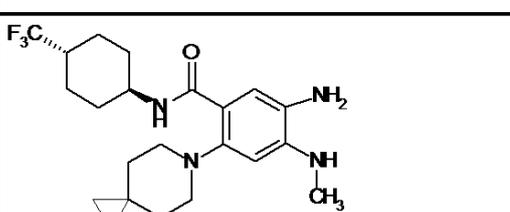
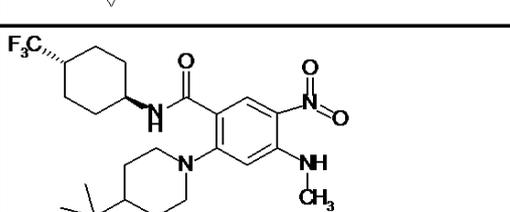
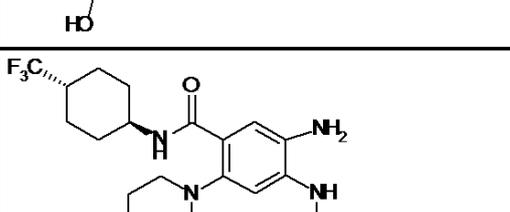
| | | | | | |
|------|---|--|-----|-------------------------------|------|
| 117a |  | 抽出物:国際公 開第2010/10024 9号 実施例4a参照 | 461 | R _t : 1.55分 方法A | 6a |
| 117b |  | | 431 | R _t :1.33分 方法A | 112b |
| 120a |  | 抽出物:20b | 433 | R _t :1.40分 方法A | 6a |
| 120b |  | | 403 | R _t :0.92分 方法J | 6b |
| 121a |  | 抽出物:20b; 塩基として5-ア ザ-スピロ-[2,4]-ヘプタン | 441 | R _t :1.51分 方法A | 6a |
| 121b |  | | 411 | R _t :1.34分 方法A | 6b |

10

20

30

【 0 2 7 3 】

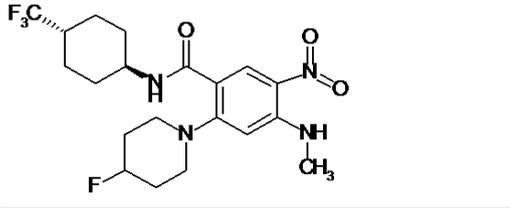
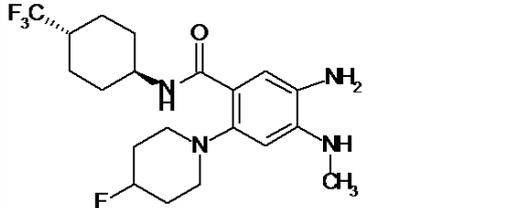
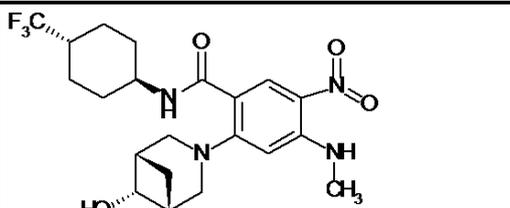
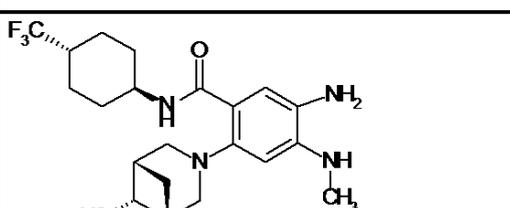
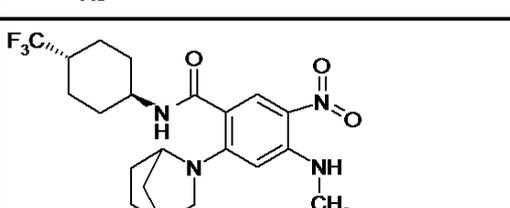
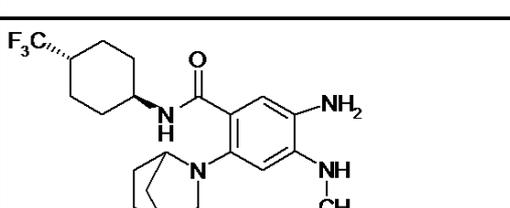
| | | | | | |
|------|---|---------|-----|------------------------------|----|
| 122a |  | 抽出物:20b | 441 | R _t :1.53分 方法A | 6a |
| 122b |  | | 411 | R _t :1.36分 方法A | 6b |
| 123a |  | 抽出物:20b | 455 | R _t :1.61分 方法A | 6a |
| 123b |  | | 425 | R _t :1.40分 方法A | 6b |
| 124a |  | 抽出物:20b | 487 | R _t :1.50分 方法A | 6a |
| 124b |  | | 457 | R _t :1.30分 方法A | 6b |

10

20

30

【 0 2 7 4 】

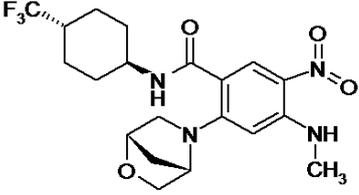
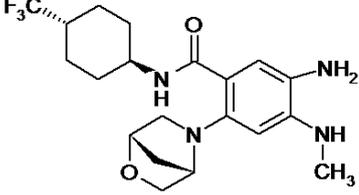
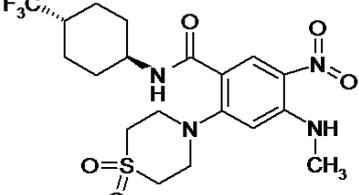
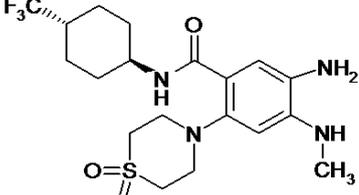
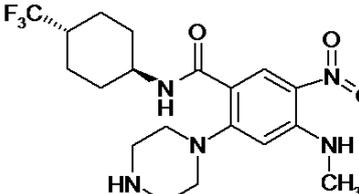
| | | | | | |
|------|---|----------------------------------|-----|------------------------------|----|
| 125a |  | 抽出物:20b | 447 | R _t :1.59分 方法H | 6a |
| 125b |  | | 417 | R _t :1.22分 方法H | 6b |
| 126a |  | 抽出物:20b 170℃で45分 (マイクロ波照射) | | | 6a |
| 126b |  | | | | 6b |
| 127a |  | 抽出物:20b 170℃で60分 (マイクロ波照射) | 441 | R _t :1.49分 方法A | 6a |
| 127b |  | | 411 | R _t :1.28分 方法A | 6b |

10

20

30

【 0 2 7 5 】

| | | | | | |
|------|---|---|-----|------------------------------|----|
| 129a |  | 抽出物:20bおよび(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン; 160℃で45分 (マイクロ波照射) | 443 | R _t :1.34分 方法A | 6a |
| 129b |  | | 413 | R _t :1.18分 方法A | 6b |
| 130a |  | 抽出物:20b; 160℃で45分 (マイクロ波照射) | 479 | R _t :1.31分 方法A | 6a |
| 130b |  | | 449 | R _t :1.30分 方法A | 6b |
| 131a |  | 抽出物:国際公開第2010/100249号 実施例4a参照;1 60℃で45分 (マイクロ波照射) | 498 | R _t :1.33分 方法A | 6a |

10

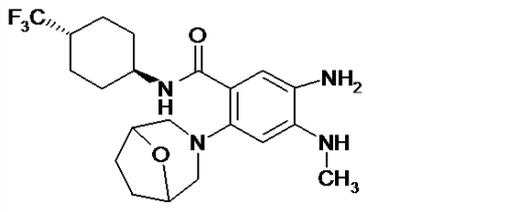
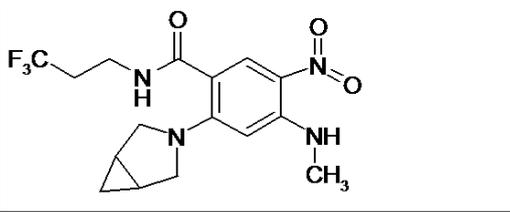
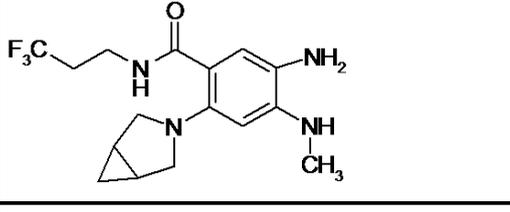
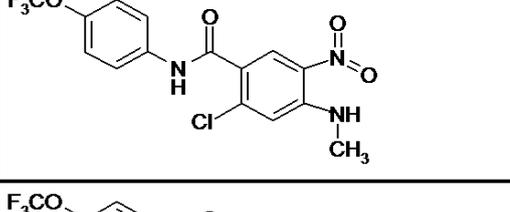
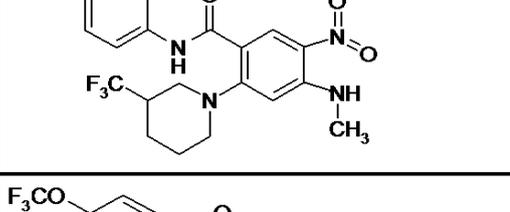
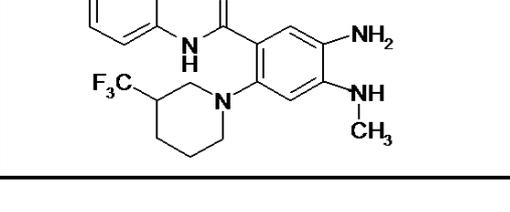
20

30

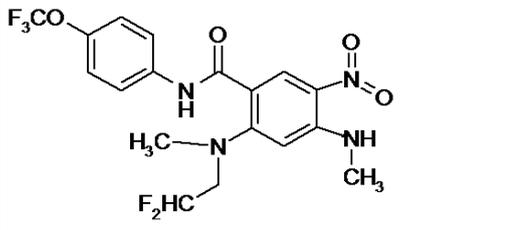
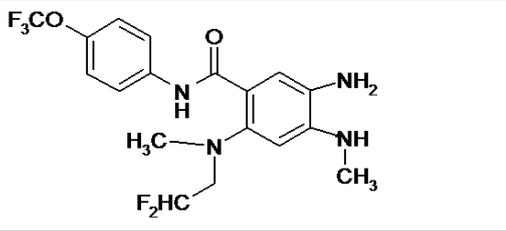
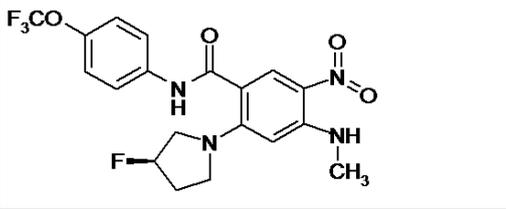
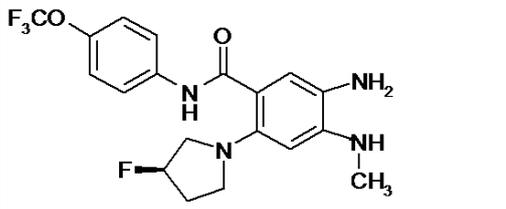
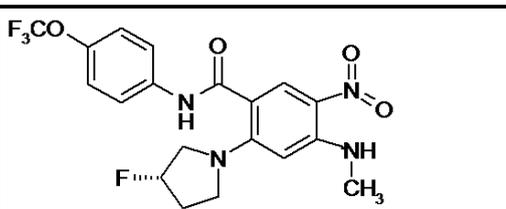
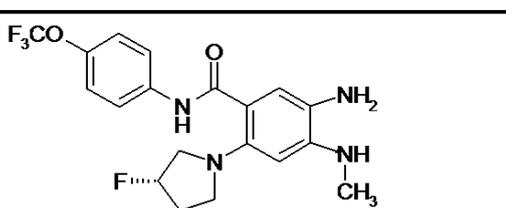
【 0 2 7 6 】

| | | | | | | |
|------|--|-----------------------------------|-----|------------------------------|----|----|
| 131b | | | 468 | R _t :1.50分 方法A | 6b | |
| 132a | | 抽出物:20b; 160℃で45分 (マイクロ波照射) | | | 6a | 10 |
| 132b | | | 482 | R _t :1.39分 方法A | 6b | |
| 133a | | 抽出物:20b; 160℃で45分 (マイクロ波照射) | 468 | R _t :1.33分 方法A | 6a | 20 |
| 133b | | | 438 | R _t :1.13分 方法A | 6b | |
| 134a | | 抽出物:20b; 160℃で45分 (マイクロ波照射) | 457 | R _t :1.41分 方法A | 6a | 30 |

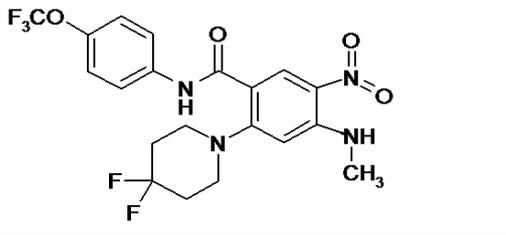
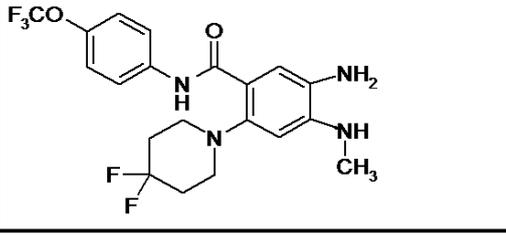
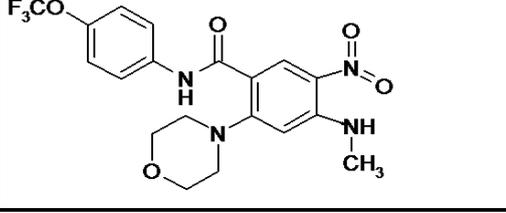
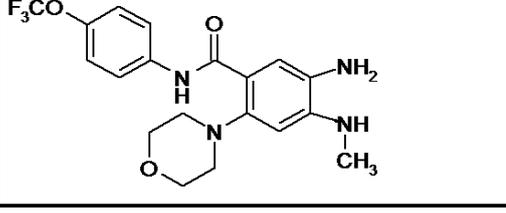
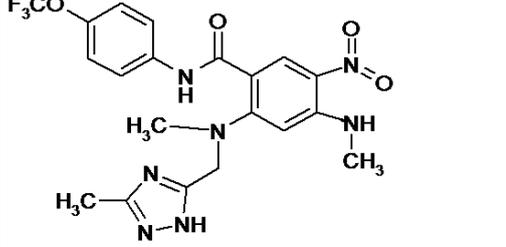
【 0 2 7 7 】

| | | | | | | |
|------|---|----------------------|-----|------------------------------|-----|----|
| 134b |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6b | |
| 135a |  | 抽出物:81a | 373 | R _t :1.28分 方法A | 6a | 10 |
| 135b |  | | 343 | R _t :1.07分 方法A | 6b | |
| 136a |  | 抽出物:20a | 390 | R _t :1.51分 方法A | 77b | 20 |
| 136b |  | 溶媒としてジオキサン | 507 | R _t :1.64分 方法A | 6a | |
| 136c |  | | 477 | R _t :1.54分 方法A | 6b | 30 |

【 0 2 7 8 】

| | | | | | | |
|------|---|------------------------------------|-----|------------------------------|----|----|
| 137a |  | 抽出物:136a 180℃で165分 (マイクロ波照射) | 449 | R _t :1.54分 方法A | 6a | |
| 137b |  | | 419 | R _t :1.44分 方法A | 6b | 10 |
| 138a |  | 抽出物:136a | 443 | R _t :1.54分 方法I | 6a | |
| 138b |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6b | 20 |
| 139a |  | 抽出物:136a | 443 | R _t :1.49分 方法A | 6a | |
| 139b |  | | 413 | R _t :1.38分 方法A | 6b | 30 |

【 0 2 7 9 】

| | | | | | | |
|------|---|-------------------------------------|-----|------------------------------|----|----|
| 140a |  | 抽出物:136a 溶媒としてジオキサン | 475 | R _t :1.59分 方法A | 6a | |
| 140b |  | | 445 | R _t :1.47分 方法A | 6b | 10 |
| 141a |  | 抽出物:136a 溶媒としてDCM; 塩基としてモルホリン | 441 | R _t :1.50分 方法A | 6a | |
| 141b |  | | 411 | R _t :1.33分 方法A | 6b | 20 |
| 143a |  | 抽出物:136a 150℃で45分 (マイクロ波照射) | 479 | R _t :1.54分 方法H | 6a | 30 |

【 0 2 8 0 】

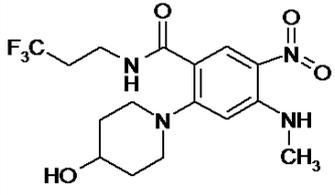
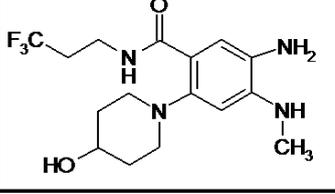
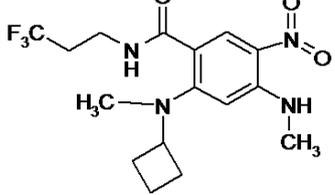
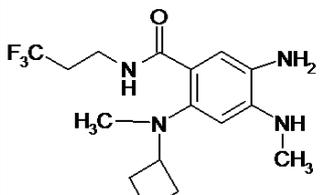
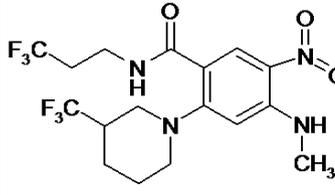
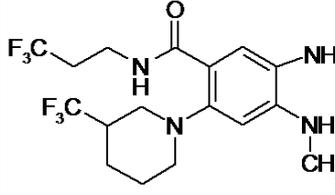
| | | | | | |
|------|--|------------------------------------|-----|------------------------------|-----|
| 143b | | | 449 | R _t :1.26分 方法H | 6b |
| 146a | | 抽出物:20bかつ 150℃で45分 (マイクロ波照射) | 431 | R _t :1.34分 方法H | 6a |
| 146b | | 化合物は次のス テップでそのま ま使用される | 401 | | 6b |
| 147a | | 抽出物:1a | 310 | R _t :1.21分 方法A | 81a |
| 147b | | | 401 | R _t :1.49分 方法A | 6a |
| 147c | | | 371 | R _t :1.19分 方法A | 6b |

10

20

30

【 0 2 8 1 】

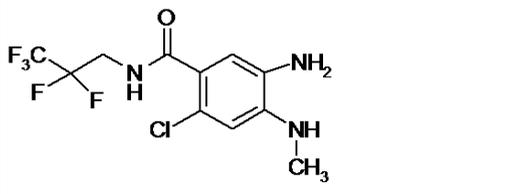
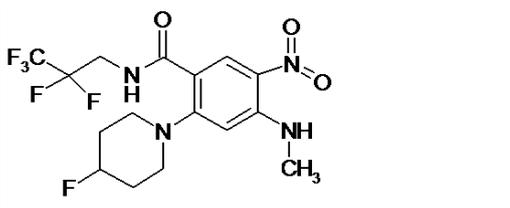
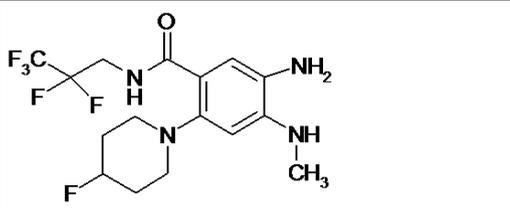
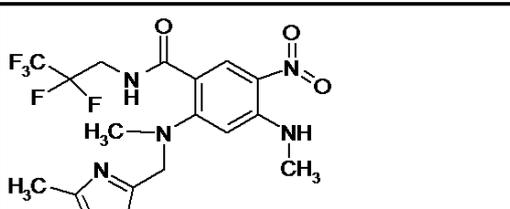
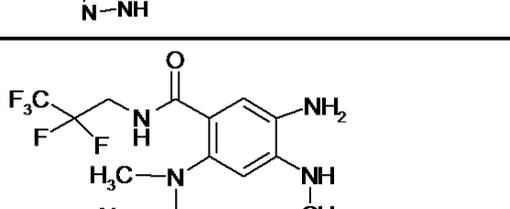
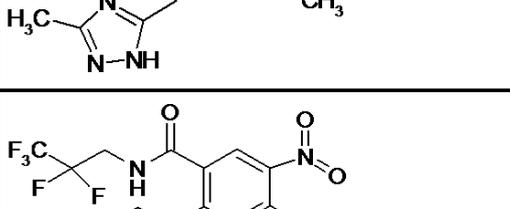
| | | | | | |
|------|---|---|-----|------------------------------|----|
| 148a |  | 抽出物:147a DMF中塩基として K ₂ CO ₃ | 391 | R _t :1.16分 方法A | 6a |
| 148b |  | | 360 | R _t :0.91分 方法A | 6b |
| 149a |  | 抽出物:147a 溶媒としてジオ キサン | 375 | R _t :1.38分 方法A | 6a |
| 149b |  | | 345 | R _t :1.08分 方法A | 6b |
| 150a |  | 抽出物:147a 溶媒としてジオ キサン | | | 6a |
| 150b |  | | 413 | R _t :1.27分 方法A | 6b |

10

20

30

【 0 2 8 2 】

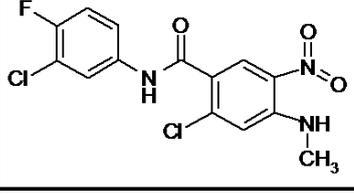
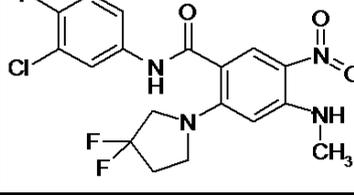
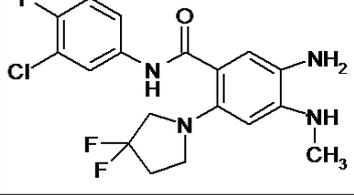
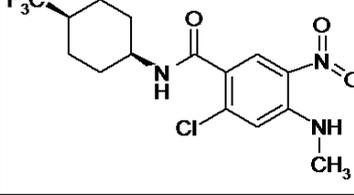
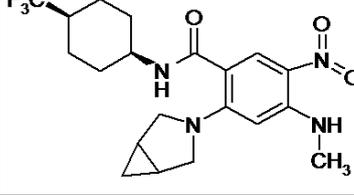
| | | | | | |
|------|---|------------------------------------|-----|------------------------------|----|
| 151a |  | 抽出物20a. | 362 | R _t :1.41分 方法H | 5c |
| 151b |  | 165°Cで45分 (マイクロ波照射) | 429 | R _t :1.52分 方法H | 6a |
| 151c |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6b |
| 152a |  | 抽出物151a、 150°Cで45分 (マイクロ波照射) | 451 | R _t :1.36分 方法H | 6a |
| 152b |  | 化合物は次のステップでそのまま使用される | | | 6b |
| 153a |  | 抽出物: 151a;150°Cで45分 (マイクロ波照射) | 412 | R _t :1.42分 方法H | 6a |

10

20

30

【 0 2 8 3 】

| | | | | | |
|------|---|------------------------|-----|------------------------------|-----|
| 153b |  | | 382 | R _t :1.11分 方法H | 6b |
| 154a |  | 抽出物:20a | 443 | R _t :1.47分 方法A | 1b |
| 154b |  | 溶媒としてDC M | 429 | R _t :1.51分 方法A | 6a |
| 154c |  | | 399 | R _t :1.41分 方法A | 6b |
| 155a |  | 抽出物:20a; | 380 | R _t :1.42分 方法A | 20b |
| 155b |  | 150℃で150分 (マイクロ波照射) | 427 | R _t :1.45分 方法A | 6a |

10

20

30

【 0 2 8 4 】

| | | | | | |
|------|--|-----|--|-----|----|
| 155c | | 397 | R _f :1.28分 方法A | 6b | |
| 163a | | 255 | R _f :1.33分 方法A | 77a | 10 |
| 163b | | 350 | R _f =0.25 DCM/EtOH 95:5 | 5c | |
| 163c | | 425 | R _f :1.46分 方法A | 2a | 20 |
| 163c | | 395 | R _f :1.30分 方法A | 6b | |
| 164a | | 464 | R _f :1.56分 方法H | 5c | 30 |

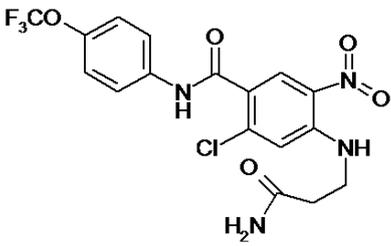
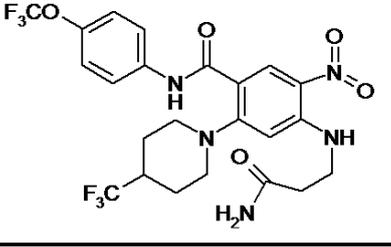
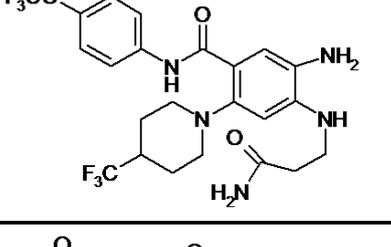
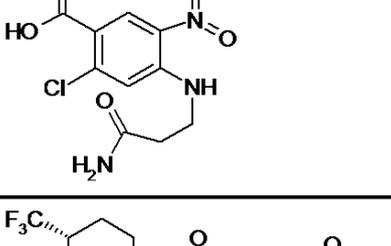
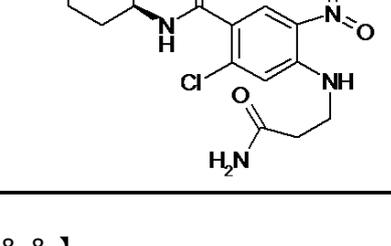
【 0 2 8 5 】

| | | | | | | |
|------|--|---|-----|------------------------------|-----|----|
| 164b | | | 511 | R _t :1.59分 方法H | 6a | |
| 164c | | | 481 | R _t :1.39分 方法A | 6b | 10 |
| 165a | | 塩基としてCs ₂ CO ₃ 、 溶媒としてDMF | 289 | R _t :1.26分 方法H | 77a | |
| 165b | | | 437 | R _t :1.51分 方法H | 5c | 20 |
| 165c | | 150℃で45分 (マイクロ波照射) | 555 | R _t :1.65分 方法H | 6a | 30 |

【 0 2 8 6 】

| | | | | | | |
|------|--|-----------|-----|------------------------------|------|----|
| 165d | | | 525 | R _t :1.44分 方法H | 6b | |
| 167a | | 抽出物:166b; | 565 | R _t :1.70分 方法H | 166c | 10 |
| 167b | | | 535 | R _t :1.53分 方法H | 167d | 20 |
| 168a | | 抽出物65b; | 489 | R _t :1.50分 方法H | 166c | 20 |
| 168b | | | 459 | R _t :1.23分 方法H | 167d | 30 |

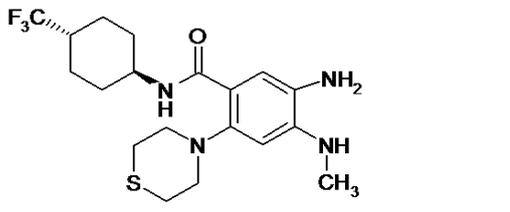
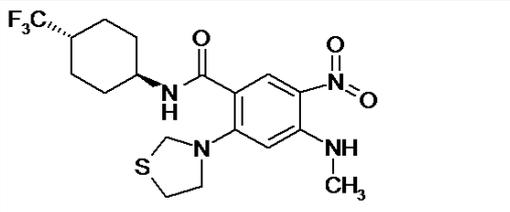
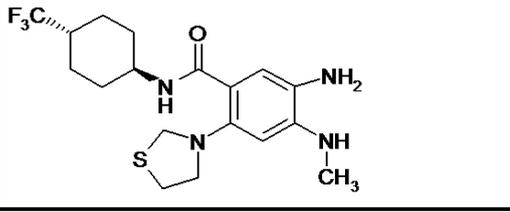
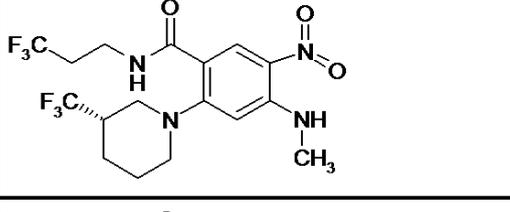
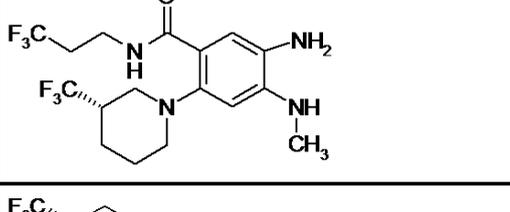
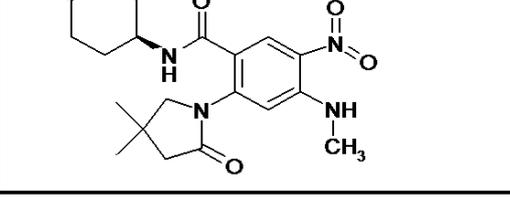
【 0 2 8 7 】

| | | | | | | |
|------|---|---|-----|------------------------------|------|----|
| 169a |  | 抽出物166a TEAを塩基として使用する | 447 | R _t :1.54分 方法H | 166b | |
| 169b |  | 150℃で45分 (マイクロ波照射) | 563 | R _t :1.67分 方法H | 6a | 10 |
| 169c |  | | 533 | R _t :1.49分 方法H | 6b | 20 |
| 170a |  | 塩基としてCs ₂ CO ₃ 、 溶媒としてDMF | 288 | R _t :0.98分 方法H | 77a | |
| 170b |  | | 437 | R _t :1.43分 方法H | 5c | 30 |

【 0 2 8 8 】

| | | | | | | |
|------|--|------------------------------------|-----|------------------------------|------|----|
| 170c | | 120℃で45分 (マイクロ波照射) | 488 | R _t :1.42分 方法H | 6a | |
| 170d | | | 458 | R _t :1.14分 方法H | 6b | 10 |
| 171a | | 抽出物170b:120℃で45分 (マイクロ波照射) | 554 | R _t :1.62分 方法H | 6a | 20 |
| 171b | | | 524 | R _t :1.37分 方法H | 6b | |
| 262a | | 抽出物:20bかつ 165℃で45分 (マイクロ波照射) | 446 | R _t :1.43分 方法H | 103a | 30 |

【 0 2 8 9 】

| | | | | | | |
|------|---|-------------------------------------|-----|-------------------------------|------|----|
| 262b |  | | 416 | R _t : 1.28分 方法H | 6b | |
| 263a |  | 抽出物:20b かつ165°Cで45分 (マイクロ波照射) | 432 | R _t : 1.55分 方法H | 103a | 10 |
| 263b |  | | 402 | R _t : 1.35分 方法H | 6b | |
| 264a |  | 抽出物:81a | 443 | R _t : 1.48分 方法A | 81b | 20 |
| 264b |  | | 413 | R _t : 1.28分 方法H | 81c | |
| 265a |  | 抽出物:20b | 456 | R _t : 1.54分 方法H | 29a | 30 |

【 0 2 9 0 】

| | | | | | | |
|------|--|-----------------------------------|-----|------------------------------|----|----|
| 265b | | | 426 | R _t :1.33分 方法H | 6b | |
| 267a | | 抽出物:136a | 457 | R _t :1.66分 方法H | 6a | 10 |
| 267b | | | 427 | R _t :1.33分 方法H | 6b | |
| 268a | | 抽出物:169a 150℃で45分 (マイクロ波照射) | 497 | R _t :1.52分 方法H | 6a | 20 |
| 268b | | | 467 | R _t :1.28分 方法H | 6b | 30 |

【 0 2 9 1 】

| | | | | | |
|------|--|--|-----|-------------------------------------|-----|
| 269a | | | 272 | R _f :1.14分 方法A | 77a |
| 269b | | | 368 | R _f =0.31 PE/EtOAc1:1 | 81a |
| 269c | | | 501 | R _f :1.50分 方法A | 6a |
| 269d | | | 471 | R _f :1.30分 方法A | 6b |

10

20

【 0 2 9 2 】

表 I I の以下の例は、前記の方法と同様にして調製される。

【表5】

表II 例

| 例 | 構造 | 化学式/分子量 | MS* m/z [M+H] + | R _f (TLC、シリカゲル) またはR _t [分] (HPLC-方法) | 例と同様にして調製 |
|----|----|---|--------------------------|--|-----------|
| 10 | | C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ F ₄ N ₆ O ₂ 631.49 | 631 | R _f =0.22 DCM:EtOH 19:1 | 1e |
| 11 | | C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ F ₄ N ₆ O ₂ 617.47 | 617 | R _f =0.13 DCM:EtOH 19:1 | 1e |
| 12 | | C ₃₃ H ₄₀ F ₆ N ₆ O ₂ 666.70 | 667 | R _t : 1.39分 方法B | 5e |
| 14 | | C ₃₁ H ₃₅ Cl ₂ F ₅ N ₆ O ₂ 689.55 | 689 | R _f =0.28 DCM:EtOH 19:1 | 1e |

10

20

30

【0293】

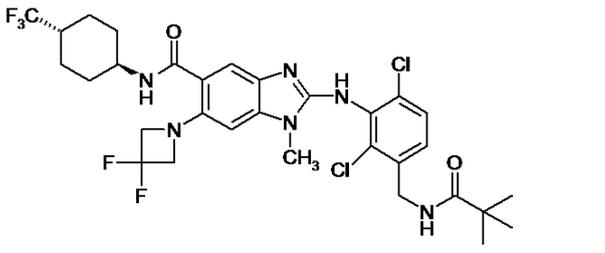
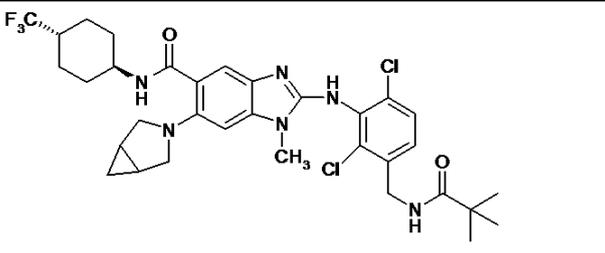
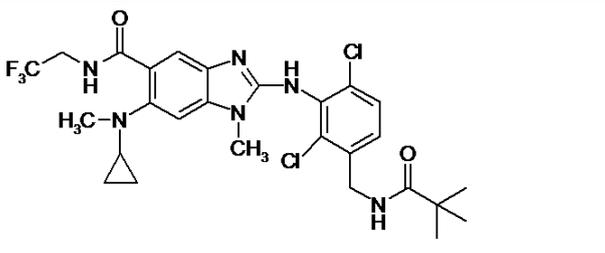
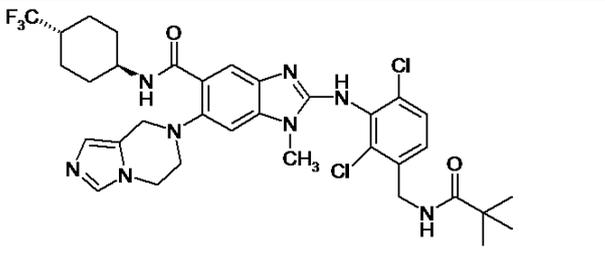
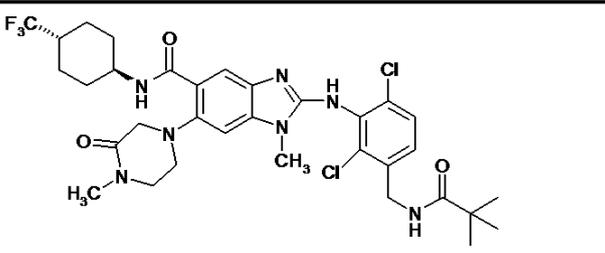
| | | | | | |
|----|--|--|-----|--------------------------------|----|
| 15 | | $C_{31}H_{30}Cl_3$ $F_3N_6O_2$ 681.952 | 681 | $R_f=0.29$ DCM:EtOH 19:1 | 1e |
| 16 | | $C_{27}H_{30}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 617.465 | 617 | $R_f=0.22$ DCM:EtOH 19:1 | 1e |
| 17 | | $C_{29}H_{28}Cl_3$ $F_3N_6O_2$ 655.935 | 655 | $R_f=0.38$ DCM:EtOH 19:1 | 1e |
| 18 | | $C_{32}H_{38}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 685.582 | 685 | $R_t:1.49$ 分 方法A | 6c |
| 19 | | $C_{32}H_{38}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 685.582 | 685 | $R_t:1.49$ 分 方法A | 6c |

10

20

30

【 0 2 9 4 】

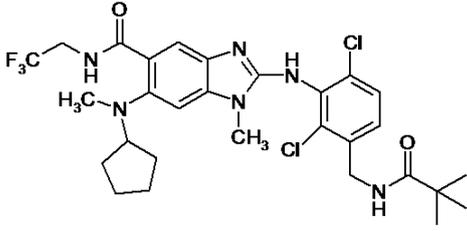
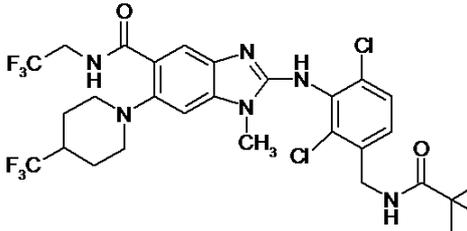
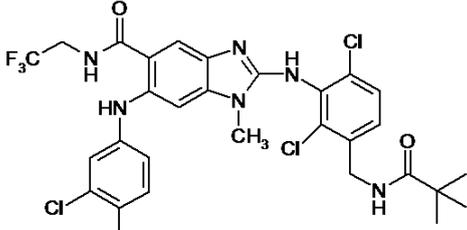
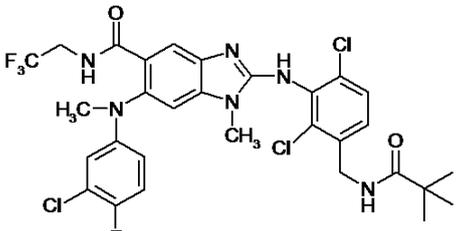
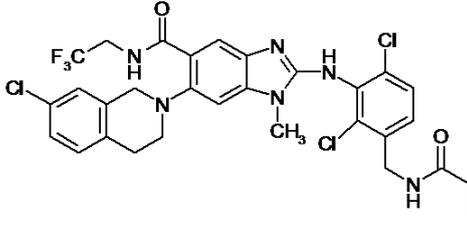
| | | | | | |
|----|---|--|-----|---------------------|----|
| 21 |  | $C_{31}H_{35}Cl_2$ $F_5N_6O_2$ 689.546 | 690 | R_t :1.47分 方法A | 6c |
| 22 |  | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 679.603 | 680 | R_t :1.51分 方法A | 6c |
| 23 |  | $C_{27}H_{31}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 599.475 | 599 | R_t :1.43分 方法A | 6c |
| 24 |  | $C_{34}H_{39}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 719.627 | 719 | R_t :1.29分 方法A | 6c |
| 25 |  | $C_{33}H_{40}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 710.617 | 711 | R_t :1.40分 方法A | 6c |

10

20

30

【 0 2 9 5 】

| | | | | | |
|----|---|--|-----|---------------------|----|
| 27 |  | $C_{29}H_{35}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 627.528 | 627 | R_t :1.44分 方法A | 6c |
| 28 |  | $C_{29}H_{32}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 681.199 | 681 | R_t :1.48分 方法A | 6c |
| 30 |  | $C_{29}H_{29}Cl_3$ $F_4N_6O_2$ 673.916 | 673 | R_t :1.52分 方法A | 6c |
| 31 |  | $C_{30}H_{29}Cl_3$ $F_4N_6O_2$ 687.942 | 687 | R_t :1.46分 方法A | 6c |
| 32 |  | $C_{33}H_{32}Cl_3$ $F_3N_6O_2$ 695.989 | 695 | R_t :1.63分 方法A | 6c |

10

20

30

【 0 2 9 6 】

| | | | | | |
|----|--|---|-----|---------------------|----|
| 33 | | $C_{29}H_{30}Cl_2$ $F_3N_7O_2S$ 668.561 | 668 | R_t :1.34分 方法A | 6c |
| 34 | | $C_{27}H_{30}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 655.462 | 655 | R_t :1.45分 方法A | 6c |
| 36 | | $C_{31}H_{34}Cl_2$ $F_2N_6O_2S$ 663.618 | 663 | R_t :0.57分 方法F | 35 |
| 37 | | $C_{34}H_{35}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 687.591 | 687 | R_t :0.58分 方法F | 35 |
| 38 | | $C_{32}H_{32}Cl_2$ $F_5N_7O_2$ 712.548 | 712 | R_t :0.58分 方法F | 35 |

10

20

30

【 0 2 9 7 】

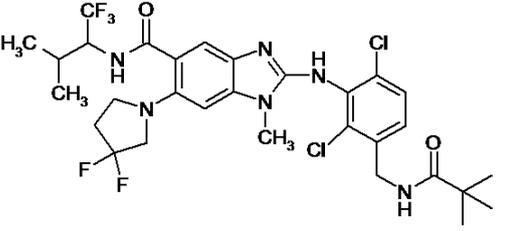
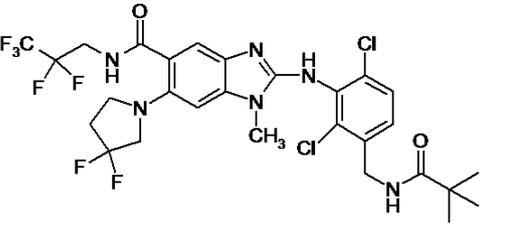
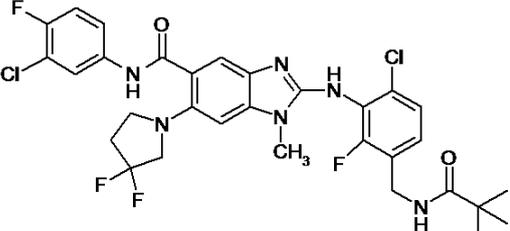
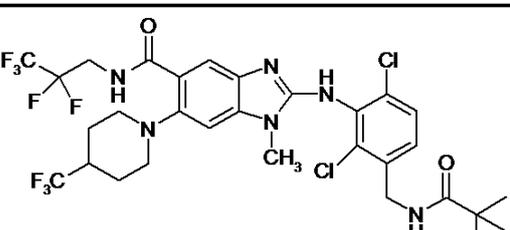
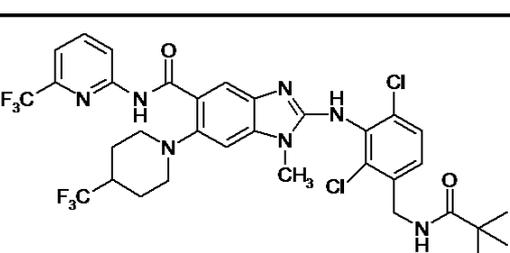
| | | | | | |
|----|--|--|-----|---------------------|----|
| 39 | | $C_{28}H_{31}Cl_2$ $F_5N_6O_2$ 649.489 | 649 | R_t :0.57分 方法F | 35 |
| 40 | | $C_{32}H_{31}Cl_2$ $F_5N_6O_3$ 713.532 | 713 | R_t :0.61分 方法F | 35 |
| 41 | | $C_{33}H_{33}Cl_2$ $F_5N_6O_2$ 711.56 | 711 | R_t :0.59分 方法F | 35 |
| 42 | | $C_{31}H_{30}Cl_3$ $F_3N_6O_2$ 681.971 | 681 | R_t :0.60分 方法F | 35 |
| 43 | | $C_{32}H_{32}Cl_2$ $F_5N_7O_2$ 712.548 | 712 | R_t :0.57分 方法F | 35 |

10

20

30

【 0 2 9 8 】

| | | | | | |
|----|---|--|-----|--------------------------------|-----|
| 49 |  | $C_{30}H_{35}Cl_2$ $F_5N_6O_2$ 677.543 | 677 | R_f :0.59分 方法F | 35 |
| 50 |  | $C_{28}H_{29}Cl_2$ $F_7N_6O_2$ 685.469 | 685 | R_f :0.57分 方法F | 35 |
| 51 |  | $C_{31}H_{30}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 665.508 | 665 | R_f :1.53分 方法A | 1e |
| 53 |  | $C_{30}H_{32}Cl_2$ $F_8N_6O_2$ 731.513 | 731 | R_f =0.50 PE/EtOAc 1:1 | 52e |
| 55 |  | $C_{33}H_{33}Cl_2$ $F_6N_7O_2$ 744.565 | 744 | R_f :1.82分 方法G | 54 |

10

20

30

【 0 3 0 0 】

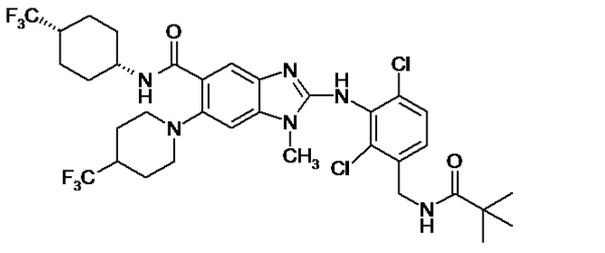
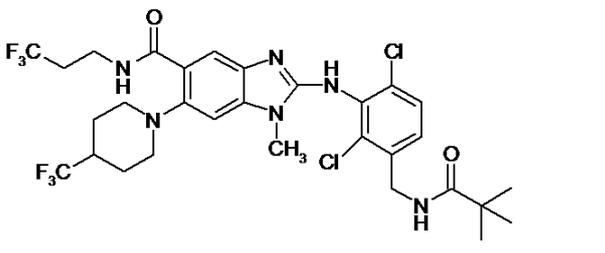
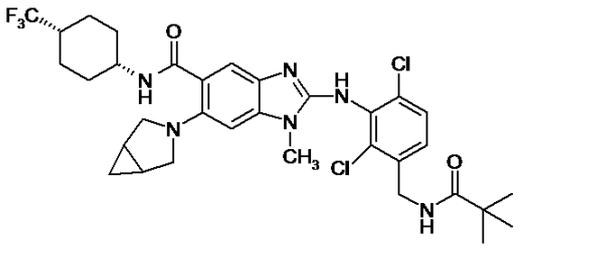
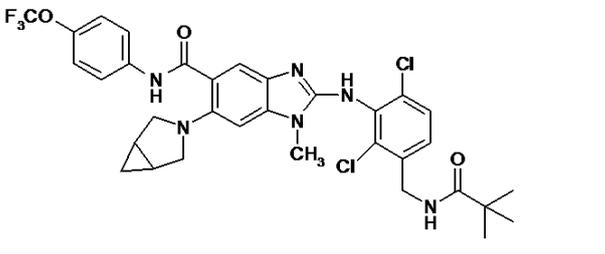
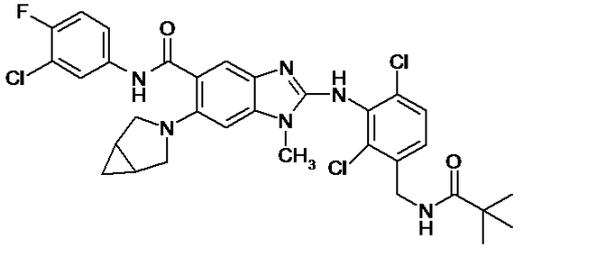
| | | | | | |
|----|--|--|-----|---------------------|----|
| 56 | | $C_{33}H_{33}Cl_3$ $F_4N_6O_2$ 728.015 | 727 | R_t :1.85分 方法G | 54 |
| 57 | | $C_{34}H_{34}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 759.576 | 759 | R_t :1.83分 方法G | 54 |
| 58 | | $C_{36}H_{38}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 733.634 | 733 | R_t :1.72分 方法G | 54 |
| 59 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_6N_7O_2$ 764.639 | 764 | R_t :1.63分 方法G | 54 |
| 60 | | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_5N_6O_2$ 717.607 | 717 | R_t :1.67分 方法G | 54 |

10

20

30

【 0 3 0 1 】

| | | | | | |
|----|---|--|-----|---------------------|----|
| 61 |  | $C_{34}H_{40}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 749.624 | 749 | R_t :1.73分 方法G | 54 |
| 62 |  | $C_{30}H_{34}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 695.533 | 695 | R_t :1.64分 方法G | 54 |
| 63 |  | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 679.611 | 679 | R_t :1.62分 方法G | 54 |
| 64 |  | $C_{33}H_{33}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 689.563 | 689 | R_t :1.62分 方法G | 54 |
| 65 |  | $C_{32}H_{32}Cl_3$ FN_6O_2 658.002 | 657 | R_t :1.67分 方法G | 54 |

10

20

30

【 0 3 0 2 】

| | | | | | |
|----|--|--|-----|--------------------------------|-----|
| 66 | | $C_{32}H_{32}Cl_3$ FN_6O_2 658.002 | 657 | R_f :1.67分 方法G | 52e |
| 67 | | $C_{32}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 683.599 | 683 | R_f =0.19 PE/EtOAc 1:1 | 52e |
| 68 | | $C_{28}H_{31}Cl_2$ $F_5N_6O_3$ 665.488 | 665 | R_f =0.22 PE/EtOAc 1:1 | 52e |
| 69 | | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_5N_6O_2$ 717.607 | 717 | R_f =0.44 PE/EtOAc 1:1 | 52e |
| 70 | | $C_{29}H_{31}Cl_2$ $F_7N_6O_2$ 699.496 | 699 | R_f =0.63 PE/EtOAc 1:1 | 52e |

10

20

30

【 0 3 0 3 】

| | | | | | |
|----|--|---|-----|-------------------------------|-----|
| 72 | | $C_{29}H_{31}Cl_2$ $F_7N_6O_3$ 715.50 | 716 | $R_f=0.32$ PE/EtOAc 1:1 | 71f |
| 73 | | $C_{34}H_{39}Cl_2$ $F_7N_6O_2$ 767.62 | 767 | $R_f=0.13$ PE/EtOAc 1:1 | 71f |
| 74 | | $C_{30}H_{31}Cl_2$ $F_9N_6O_2$ 749.51 | 749 | $R_f=0.30$ PE/EtOAc 1:1 | 71f |
| 75 | | $C_{35}H_{40}Cl_2$ $F_8N_6O_2$ 799.63 | 799 | | 71f |
| 76 | | $C_{31}H_{32}Cl_2$ $F_{10}N_6O_2$ 781.52 | 781 | $R_f=0.28$ PE/EtOAc 1:1 | 71f |

10

20

30

【 0 3 0 4 】

| | | | | | |
|----|--|---|-----|---------------------------------|-----|
| 78 | | $C_{34}H_{40}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 765.62 | 765 | R_t :1.66分 方法I | 77e |
| 79 | | $C_{33}H_{38}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 735.59 | 736 | R_t :1.52分 方法A | 77e |
| 80 | | $C_{34}H_{37}Cl_2$ $F_9N_6O_3$ 819.59 | 819 | R_t :1.69分 方法I | 77e |
| 82 | | $C_{34}H_{40}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 765.62 | 765 | R_t =0.29 DCM/EtOH 95:5 | 1e |
| 83 | | $C_{33}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 697.62 | 697 | R_t =0.22 DCM/EtOH 95:5 | 1e |

10

20

30

【 0 3 0 5 】

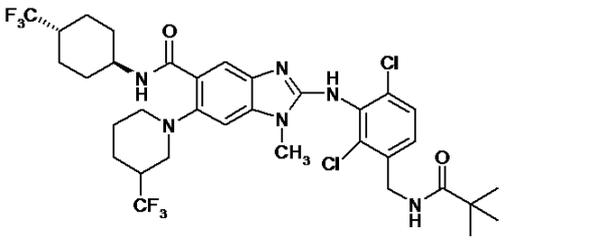
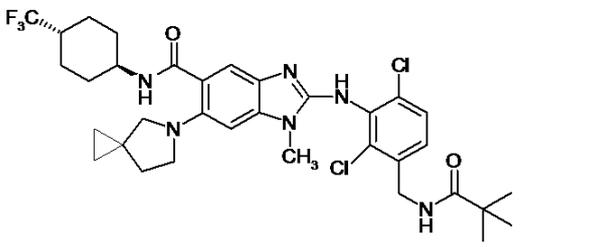
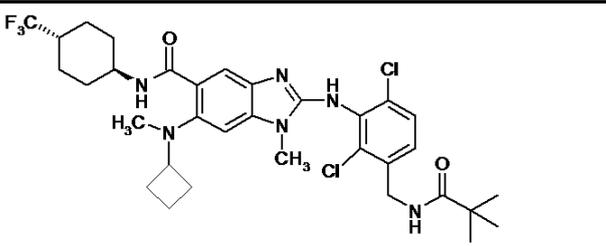
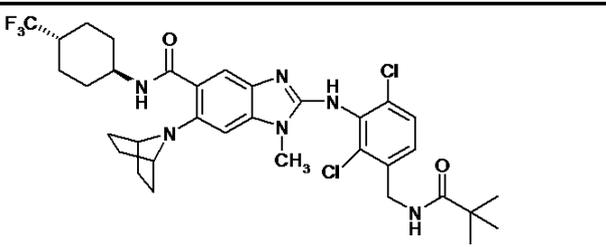
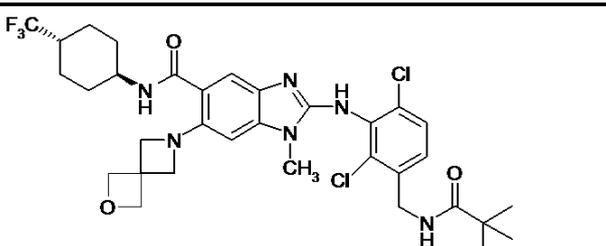
| | | | | | |
|----|--|---|-----|---------------------------------|----|
| 84 | | $C_{32}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 683.59 | 683 | R_f :1.43分 方法A | 6c |
| 85 | | $C_{31}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 671.58 | 671 | R_f :1.43分 方法A | 6c |
| 86 | | $C_{32}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 683.59 | 683 | R_f :1.40分 方法A | 6c |
| 87 | | $C_{31}H_{37}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 669.57 | 669 | R_f :1.55分 方法A | 1e |
| 88 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 721.64 | 721 | R_f =0.06 DCM/EtOH 95:5 | 1e |

10

20

30

【 0 3 0 6 】

| | | | | | |
|----|---|---|-----|---------------------|----|
| 89 |  | $C_{34}H_{40}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 749.62 | 749 | R_t :1.59分 方法A | 6c |
| 90 |  | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 693.63 | 693 | R_t :1.52分 方法A | 6c |
| 91 |  | $C_{33}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 681.62 | 681 | R_t :1.52分 方法A | 6c |
| 92 |  | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 693.63 | 693 | R_t :1.51分 方法A | 6c |
| 93 |  | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 695.60 | 695 | R_t :1.39分 方法A | 6c |

10

20

30

【 0 3 0 7 】

| | | | | | |
|----|--|---|-----|---------------------|----|
| 94 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 693.63 | 693 | R_t :1.52分 方法A | 6c |
| 95 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 693.63 | 693 | R_t :1.51分 方法A | 1e |
| 96 | | $C_{31}H_{37}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 653.57 | 653 | R_t :1.63分 方法I | 1e |
| 97 | | $C_{31}H_{36}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 671.56 | 671 | R_t :1.42分 方法A | 6c |
| 98 | | $C_{32}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 683.59 | 683 | R_t :1.42分 方法A | 6c |

10

20

30

【 0 3 0 8 】

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|---------------------|----|
| 105 | | $C_{32}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_4S$ 733.67 | 733 | R_t :1.58分 方法I | 6c |
| 106 | | $C_{32}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 685.61 | 685 | R_t :1.42分 方法A | 1e |
| 107 | | $C_{34}H_{43}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 695.65 | 695 | R_t :1.52分 方法A | 1e |
| 108 | | $C_{35}H_{44}Cl_2$ $F_3N_7O_2$ 722.67 | 722 | R_t :1.33分 方法A | 1e |
| 109 | | $C_{33}H_{43}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 699.63 | 699 | R_t :1.39分 方法H | 1e |

10

20

30

【 0 3 1 0 】

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|---------------------|----|
| 117 | | $C_{33}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2S$ 713.68 | 713 | R_t :1.55分 方法A | 6c |
| 120 | | $C_{31}H_{35}Cl_2$ $F_5N_6O_2$ 689.55 | 690 | R_t :1.44分 方法A | 1e |
| 121 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 693.63 | 693 | R_t :1.52分 方法A | 6c |
| 122 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 693.63 | 693 | R_t :1.52分 方法A | 1e |
| 123 | | $C_{34}H_{40}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 711.62 | 711 | R_t :1.53分 方法A | 1e |

10

20

30

【 0 3 1 2 】

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|---------------------|-----------------------|
| 124 | | $C_{35}H_{44}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 743.66 | 744 | R_t :1.46分 方法A | 1e |
| 125 | | $C_{33}H_{40}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 699.61 | 699 | R_t :1.46分 方法H | 6c |
| 126 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 709.63 | 709 | R_t :1.49分 方法A | 1e |
| 127 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 693.63 | 693 | R_t :1.48分 方法A | 6c |
| 128 | | $C_{32}H_{35}Cl_2$ $F_7N_6O_2$ 739.55 | 739 | R_t :1.50分 方法A | 120b の試薬を 用いて6c |

10

20

30

【 0 3 1 3 】

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|---------------------|----|
| 129 | | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 695.60 | 695 | R_t :0.87分 方法K | 1e |
| 130 | | $C_{32}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_4S$ 731.66 | 731 | R_t :1.36分 方法A | 1e |
| 131 | | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_6N_7O_2$ 750.61 | 750 | R_t :1.40分 方法A | 1e |
| 132 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_6N_7O_2$ 764.63 | 764 | R_t :1.54分 方法A | 1e |
| 133 | | $C_{33}H_{38}Cl_2$ $F_3N_9O_2$ 720.62 | 720 | R_t :0.97分 方法K | 1e |

10

20

30

【 0 3 1 4 】

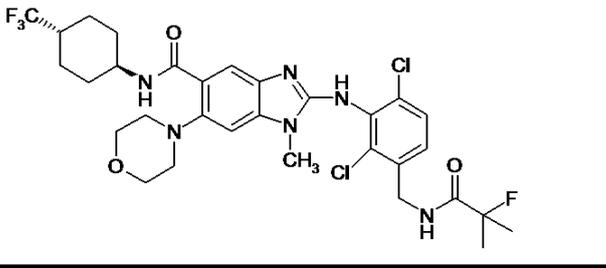
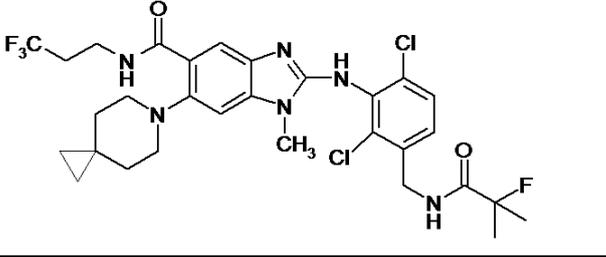
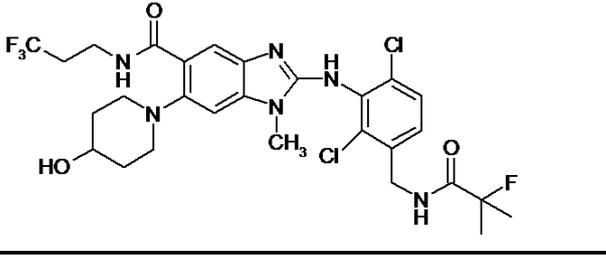
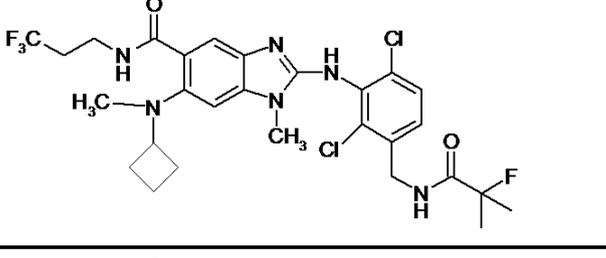
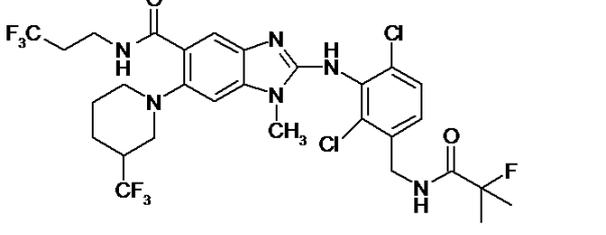
| | | | | | |
|-----|--|--|-----|------------------------------|----|
| 139 | | $C_{32}H_{32}Cl_2$ $F_4N_6O_3$ 695.53 | 695 | R _t :1.54分 方法A | 6c |
| 140 | | $C_{32}H_{30}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 731.52 | 731 | R _t :1.54分 方法A | 1e |
| 141 | | $C_{32}H_{33}Cl_2$ $F_3N_6O_4$ 693.54 | 693 | R _t :1.51分 方法A | 1e |
| 142 | | $C_{31}H_{30}Cl_2$ $F_4N_6O_4$ 697.51 | 697 | R _t :1.65分 方法I | 6c |
| 143 | | $C_{32}H_{31}Cl_2$ $F_4N_9O_3$ 736.55 | 736 | R _t :1.44分 方法H | 1e |

10

20

30

【 0 3 1 6 】

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|---------------------|----|
| 146 |  | $C_{31}H_{36}Cl_2$ $F_4N_6O_3$ 687.56 | 687 | R_t :1.39分 方法H | 6c |
| 147 |  | $C_{30}H_{34}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 657.53 | 657 | R_t :1.40分 方法A | 1e |
| 148 |  | $C_{28}H_{32}Cl_2$ $F_4N_6O_3$ 647.49 | 647 | R_t :1.24分 方法A | 1e |
| 149 |  | $C_{28}H_{32}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 631.49 | 631 | R_t :1.35分 方法A | 1e |
| 150 |  | $C_{29}H_{31}Cl_2$ $F_7N_6O_2$ 699.49 | 699 | R_t :1.45分 方法A | 1e |

10

20

30

【 0 3 1 7 】

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|---------------------|----|
| 151 | | $C_{29}H_{32}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 681.50 | 681 | R_t :1.44分 方法H | 6c |
| 152 | | $C_{28}H_{29}Cl_2$ $F_6N_9O_2$ 708.49 | 708 | R_t :1.55分 方法I | 6c |
| 153 | | $C_{27}H_{28}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 669.45 | 669 | R_t :1.59分 方法I | 6c |
| 154 | | $C_{30}H_{27}Cl_3$ $F_4N_6O_2$ 685.93 | 685 | R_t :1.49分 方法A | 1e |
| 155 | | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 679.60 | 679 | R_t :1.42分 方法H | 1e |

10

20

30

【 0 3 1 8 】

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|--------------------------------|--------------------|
| 156 | | $C_{32}H_{30}Cl_2$ $F_4N_6O_3$ 693.52 | 693 | $R_f=0.4$ DCM/EtOH 95:5 | 1e 抽出物: 138b |
| 158 | | $C_{33}H_{35}Cl_2$ $F_6N_7O_2S$ 778.64 | 778 | $R_f=0.29$ DCM/EtOH 95:5 | 157f |
| 159 | | $C_{34}H_{40}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 722.63 | 722 | $R_f:1.69$ 分 方法A | 157f |
| 160 | | $C_{34}H_{40}Cl_2$ $F_3N_7O_4$ 738.63 | 738 | $R_f:1.62$ 分 方法A | 157f |
| 161 | | $C_{31}H_{31}Cl_2$ $F_6N_7O_2S$ 750.59 | 750 | $R_f:1.60$ 分 方法A | 157f |

10

20

30

【 0 3 1 9 】

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|---------------------------------|------|
| 162 | | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_3N_8O_2S$ 739.68 | 739 | R_f :1.58分 方法A | 157f |
| 163 | | $C_{29}H_{32}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 681.50 | 681 | R_f =0.31 DCM/EtOH 95:5 | 1e |
| 164 | | $C_{38}H_{47}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 763.72 | 763 | R_f :1.49分 方法H | 6c |
| 165 | | $C_{37}H_{46}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 807 | 807 | R_f :1.58分 方法H | 6c |
| 167 | | $C_{37}H_{40}Cl_2$ $F_6N_6O_4$ 817.65 | 817 | R_f :1.64分 方法H | 6c |

10

20

30

【 0 3 2 0 】

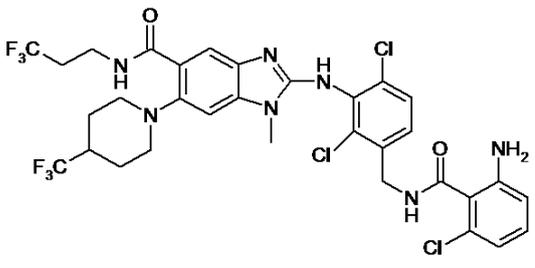
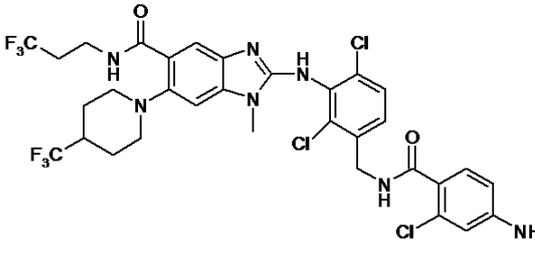
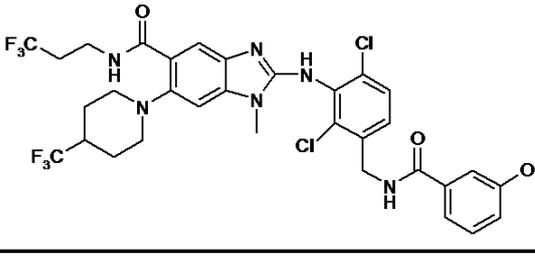
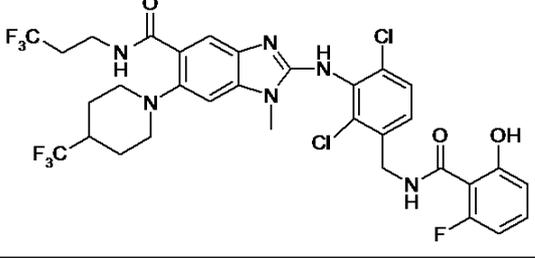
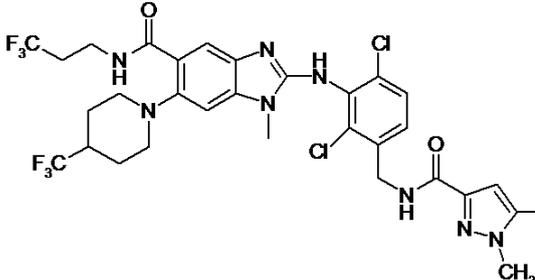
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|---------------------------------|------|
| 168 | | $C_{35}H_{45}Cl_2$ $F_3N_6O_4$ 741.67 | 741 | R_t :1.45分 方法H | 6c |
| 169 | | $C_{36}H_{37}Cl_2$ $F_6N_7O_4$ 816.62 | 816 | R_t :1.61分 方法H | 6c |
| 170 | | $C_{34}H_{42}Cl_2$ $F_3N_7O_4$ 740.64 | 740 | R_t :1.60分 方法I | 6c |
| 171 | | $C_{36}H_{43}Cl_2$ $F_6N_7O_3$ 806.67 | 806 | R_t :1.54分 方法H | 6c |
| 175 | | $C_{30}H_{34}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 711.53 | 711 | R_t =0.16 DCM/EtOH 95:5 | 173b |

10

20

30

【 0 3 2 1 】

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|--------------------------------|------|
| 176 |  | $C_{32}H_{30}Cl_3$ $F_6N_7O_2$ 764.98 | 764 | $R_f=0.27$ DCM/EtOH 95:5 | 173b |
| 177 |  | $C_{32}H_{30}Cl_3$ $F_6N_7O_2$ 764.98 | 764 | $R_f=0.20$ DCM/EtOH 95:5 | 173b |
| 178 |  | $C_{32}H_{30}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 731.52 | 731 | $R_f=0.24$ DCM/EtOH 95:5 | 173b |
| 179 |  | $C_{32}H_{29}Cl_2$ $F_7N_6O_3$ 749.51 | 749 | $R_f=0.28$ DCM/EtOH 95:5 | 173b |
| 180 |  | $C_{30}H_{31}Cl_2$ $F_6N_9O_2$ 734.52 | 734 | $R_t:1.39$ 分 方法A | 173b |

10

20

30

【 0 3 2 2 】

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|---------------------------------|------|
| 181 | | $C_{32}H_{31}Cl_2$ $F_6N_7O_3$ 746.53 | 746 | R_t :1.41分 方法A | 173b |
| 182 | | $C_{29}H_{27}Cl_2$ $F_6N_7O_3S$ 722.53 | 722 | R_t =0.29 DCM/EtOH 95:5 | 173b |
| 183 | | $C_{32}H_{32}Cl_2$ $F_6N_8O_3$ 745.55 | 745 | R_t :1.46分 方法A | 174 |
| 184 | | $C_{29}H_{28}Cl_2$ $F_6N_8O_2$ 705.48 | 705 | R_t :1.41分 方法A | 174 |

10

20

30

【 0 3 2 3 】

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|----------------------|-----|
| 187 | | $C_{33}H_{37}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 677.59 | 677 | R_t :0.268分 方法L | 186 |
| 188 | | $C_{33}H_{34}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 731.56 | 731 | R_t :0.281分 方法L | 186 |
| 189 | | $C_{32}H_{35}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 679.57 | 679 | R_t :0.249分 方法L | 186 |
| 190 | | $C_{32}H_{37}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 681.58 | 681 | R_t :0.250分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 2 4 】

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|----------------------|-----|
| 191 | | $C_{32}H_{36}Cl_2$ $F_4N_6O_2$ 683.57 | 683 | R_t :0.267分 方法L | 186 |
| 192 | | $C_{32}H_{34}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 735.55 | 735 | R_t :0.267分 方法L | 186 |
| 193 | | $C_{32}H_{34}Cl_2$ $F_6N_6O_3$ 735.55 | 735 | R_t :0.267分 方法L | 186 |
| 194 | | $C_{33}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 695.61 | 695 | R_t :0.253分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 2 5 】

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|-----------------------|-----|
| 195 | | $C_{36}H_{39}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 743.65 | 743 | $R_t: 0.232$ 分 方法L | 186 |
| 196 | | $C_{35}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_2$ 714.62 | 714 | $R_t: 0.274$ 分 方法L | 186 |
| 197 | | $C_{35}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 730.62 | 730 | $R_t: 0.268$ 分 方法L | 186 |
| 198 | | $C_{35}H_{37}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 729.63 | 729 | $R_t: 0.231$ 分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 2 6 】

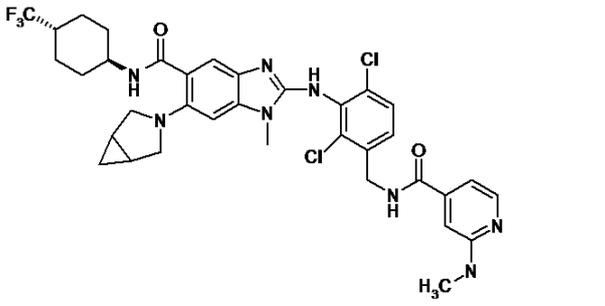
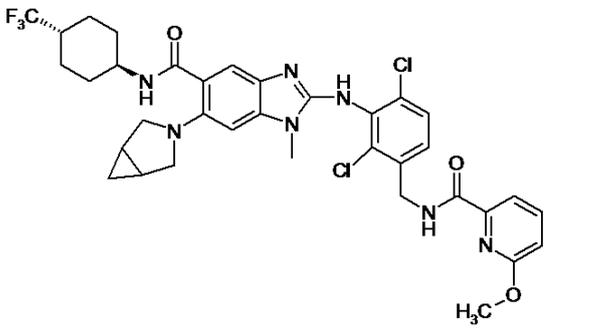
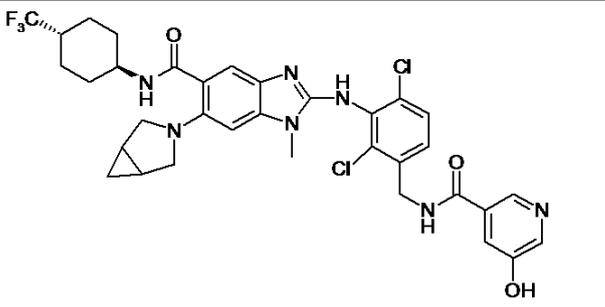
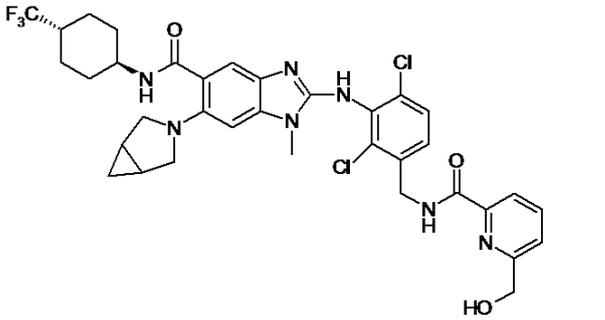
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|----------------------|-----|
| 199 | | $C_{36}H_{38}Cl_2$ $F_3N_7O_2$ 728.64 | 728 | R_t :0.282分 方法L | 186 |
| 200 | | $C_{35}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 730.61 | 730 | R_t :0.249分 方法L | 186 |
| 201 | | $C_{34}H_{32}Cl_2$ $F_5N_7O_2$ 736.57 | 736 | R_t :0.262分 方法L | 186 |
| 202 | | $C_{36}H_{38}Cl_2$ $F_3N_7O_2$ 728.64 | 728 | R_t :0.278分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 2 7 】

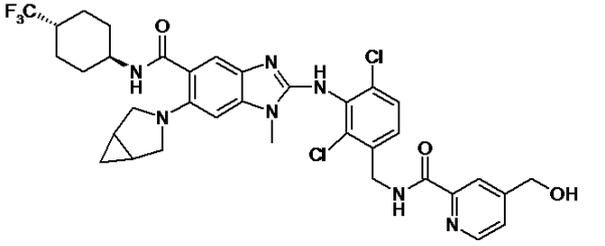
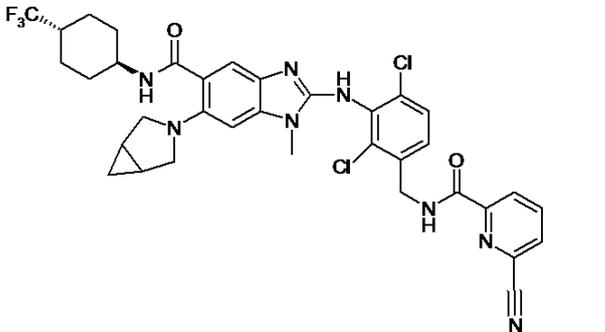
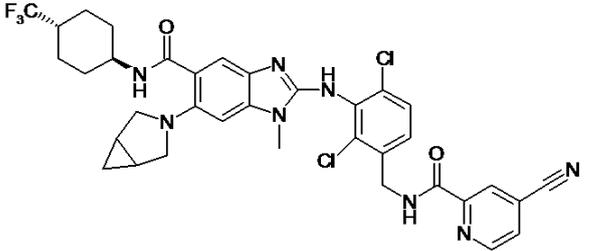
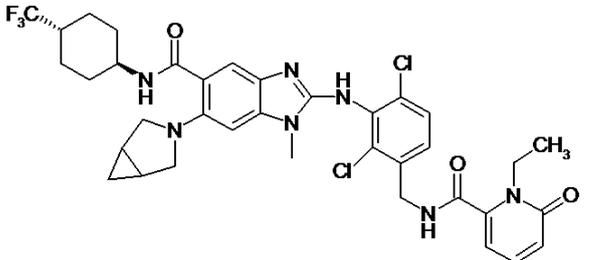
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|-----------------------|-----|
| 203 |  | $C_{35}H_{37}Cl_2$ $F_3N_6O_2$ 729.63 | 729 | $R_t: 0.229$ 分 方法L | 186 |
| 204 |  | $C_{35}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 730.61 | 730 | $R_t: 0.283$ 分 方法L | 186 |
| 205 |  | $C_{34}H_{34}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 716.58 | 716 | $R_t: 0.235$ 分 方法L | 186 |
| 206 |  | $C_{35}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 730.61 | 730 | $R_t: 0.256$ 分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 2 8 】

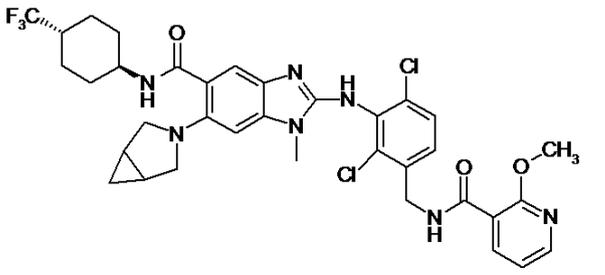
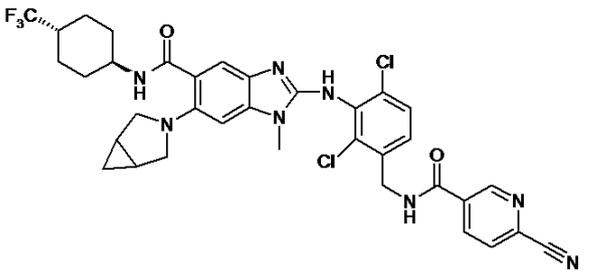
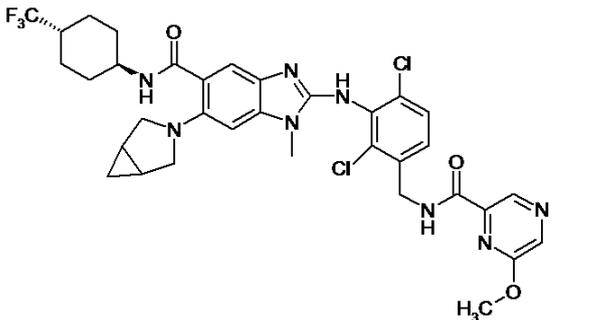
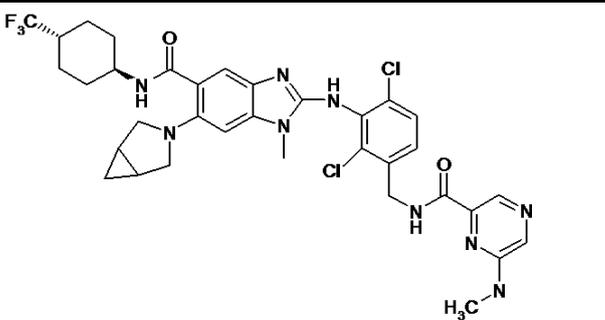
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|----------------------|-----|
| 207 |  | $C_{35}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 730.61 | 730 | R_t :0.253分 方法L | 186 |
| 208 |  | $C_{35}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 725.60 | 725 | R_t :0.273分 方法L | 186 |
| 209 |  | $C_{35}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 725.60 | 725 | R_t :0.271分 方法L | 186 |
| 210 |  | $C_{36}H_{38}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 744.64 | 744 | R_t :0.251分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 2 9 】

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|----------------------|-----|
| 211 |  | $C_{35}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 730.62 | 730 | R_t :0.275分 方法L | 186 |
| 212 |  | $C_{35}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 725.60 | 725 | R_t :0.265分 方法L | 186 |
| 213 |  | $C_{34}H_{35}Cl_2$ $F_3N_8O_3$ 731.60 | 731 | R_t :0.269分 方法L | 186 |
| 214 |  | $C_{34}H_{36}Cl_2$ $F_3N_9O_2$ 730.61 | 730 | R_t :0.257分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 3 0 】

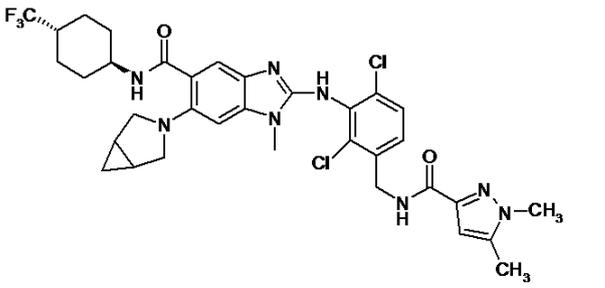
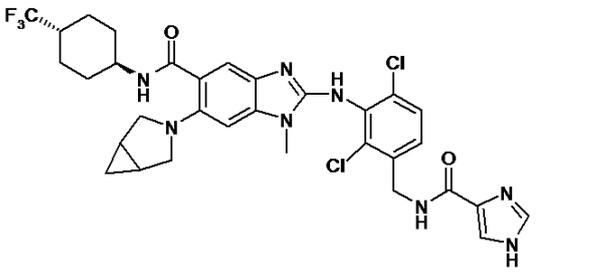
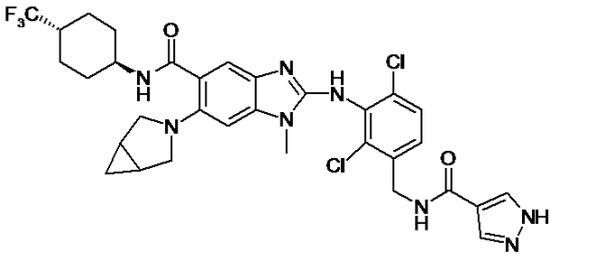
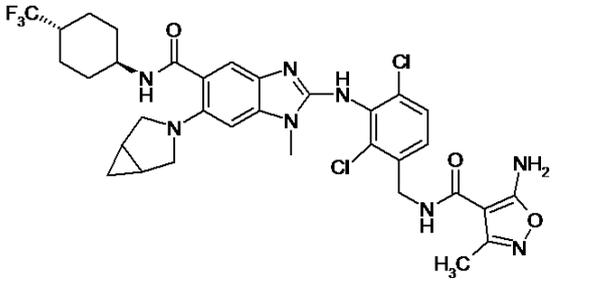
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|-----------------------|-----|
| 215 | | $C_{31}H_{32}Cl_2$ $F_3N_9O_2$ 690.55 | 690 | R_t : 0.241分 方法L | 186 |
| 216 | | $C_{33}H_{35}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 703.59 | 703 | R_t : 0.247分 方法L | 186 |
| 217 | | $C_{33}H_{35}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 703.59 | 703 | R_t : 0.228分 方法L | 186 |
| 218 | | $C_{32}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_3$ 705.56 | 705 | R_t : 0.243分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 3 1 】

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|-----------------------|-----|
| 219 |  | $C_{34}H_{37}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 717.62 | 717 | $R_t: 0.262$ 分 方法L | 186 |
| 220 |  | $C_{32}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 689.56 | 689 | $R_t: 0.229$ 分 方法L | 186 |
| 221 |  | $C_{32}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 689.56 | 689 | $R_t: 0.243$ 分 方法L | 186 |
| 222 |  | $C_{33}H_{35}Cl_2$ $F_3N_8O_3$ 719.59 | 719 | $R_t: 0.256$ 分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 3 2 】

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|-----------------------|-----|
| 223 | | $C_{33}H_{34}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 704.57 | 704 | R_t : 0.267分 方法L | 186 |
| 224 | | $C_{34}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_3$ 718.60 | 718 | R_t : 0.264分 方法L | 186 |
| 225 | | $C_{33}H_{35}Cl_2$ $F_3N_8O_2S$ 735.65 | 735 | R_t : 0.233分 方法L | 186 |
| 226 | | $C_{33}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_2S$ 721.63 | 721 | R_t : 0.234分 方法L | 186 |

10

20

30

【 0 3 3 3 】

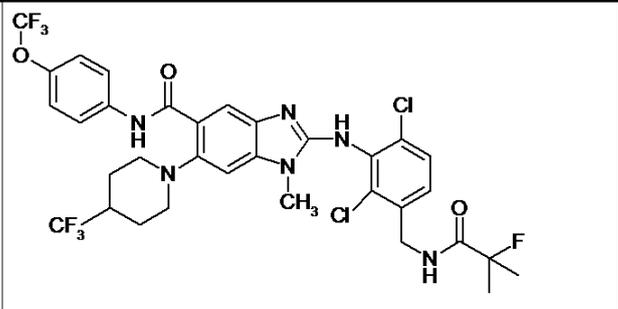
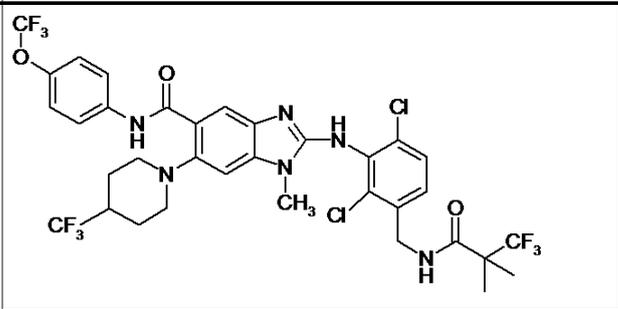
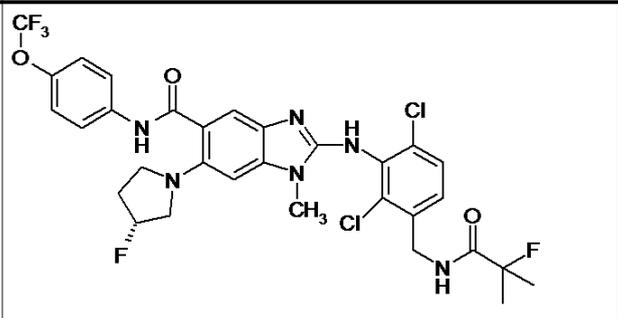
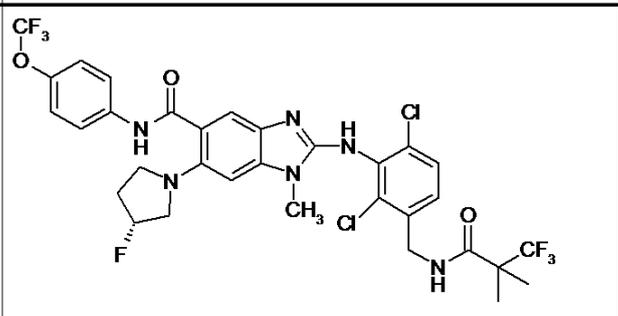
| | | | | | |
|-----|--|--|-----|-----------------------|------|
| 227 | | $C_{34}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_2S$ 734.67 | 734 | R_t : 0.261分 方法L | 186 |
| 228 | | $C_{33}H_{34}Cl_2$ $F_3N_7O_2S$ 720.64 | 720 | R_t : 0.269分 方法L | 186 |
| 229 | | $C_{32}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_2S$ 721.63 | 721 | R_t : 0.246分 方法L | 186 |
| 230 | | $C_{32}H_{33}Cl_2$ $F_3N_8O_2$ 689.56 | 689 | R_t : 0.249分 方法L | 186 |
| 232 | | $C_{33}H_{30}Cl_3$ $F_7N_6O_2$ 781.98 | 781 | R_t : 0.631分 方法F | 231e |

10

20

30

【 0 3 3 4 】

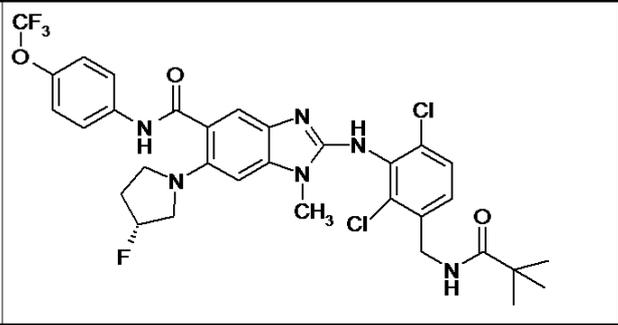
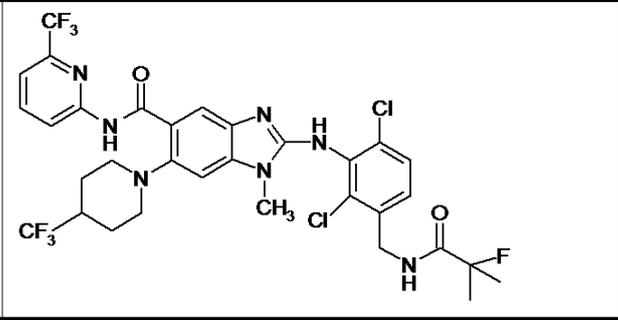
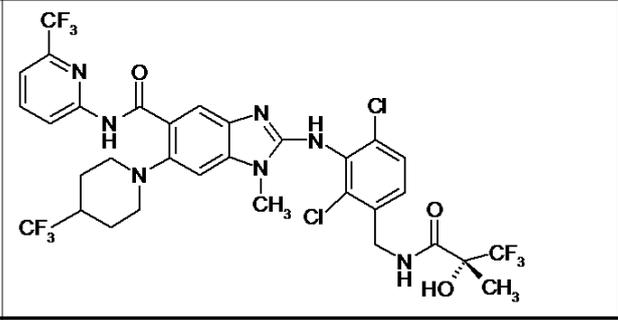
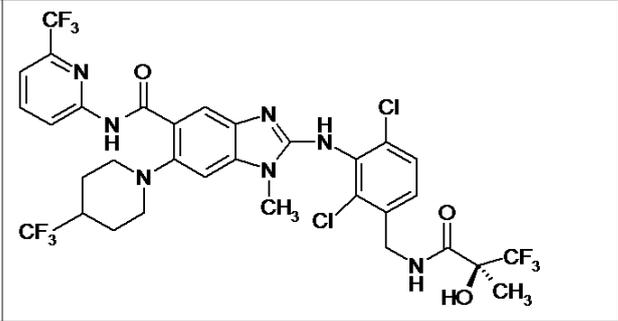
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|----------------------|------|
| 237 |  | $C_{33}H_{31}Cl_2$ $F_7N_6O_3$ 763.54 | 763 | R_t :0.630分 方法F | 231e |
| 238 |  | $C_{34}H_{31}Cl_2$ $F_9N_6O_3$ 813.55 | 813 | R_t :0.650分 方法F | 231e |
| 239 |  | $C_{31}H_{29}Cl_2$ $F_5N_6O_3$ 699.51 | 699 | R_t :0.580分 方法F | 231e |
| 240 |  | $C_{32}H_{29}Cl_2$ $F_7N_6O_3$ 749.51 | 749 | R_t :0.610分 方法F | 231e |

10

20

30

【 0 3 3 6 】

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|----------------------|------|
| 241 |  | $C_{32}H_{32}Cl_2$ $F_4N_6O_3$ 695.54 | 695 | R_t :0.620分 方法F | 231e |
| 242 |  | $C_{32}H_{30}Cl_2$ $F_7N_7O_2$ 748.53 | 748 | R_t :0.637分 方法F | 231e |
| 243 |  | $C_{32}H_{28}Cl_2$ $F_9N_7O_3$ 800.51 | 800 | R_t :0.640分 方法F | 231e |
| 244 |  | $C_{32}H_{28}Cl_2$ $F_9N_7O_3$ 800.51 | 800 | R_t :0.640分 方法F | 231e |

10

20

30

【 0 3 3 7 】

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|----------------------|------|
| 245 | | $C_{31}H_{31}Cl_2$ $F_4N_7O_2$ 680.53 | 680 | R_t :0.610分 方法F | 231e |
| 246 | | $C_{31}H_{31}Cl_3$ $F_2N_6O_2$ 663.98 | 663 | R_t :0.602分 方法F | 231e |
| 247 | | $C_{30}H_{26}Cl_3$ $F_5N_6O_3$ 719.92 | 719 | R_t :0.589分 方法F | 231e |
| 248 | | $C_{30}H_{26}Cl_3$ $F_5N_6O_3$ 719.92 | 719 | R_t :0.590分 方法F | 231e |

10

20

30

【 0 3 3 8 】

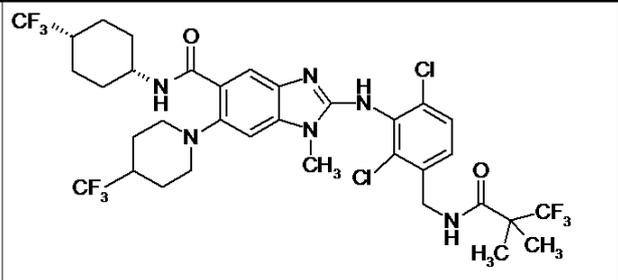
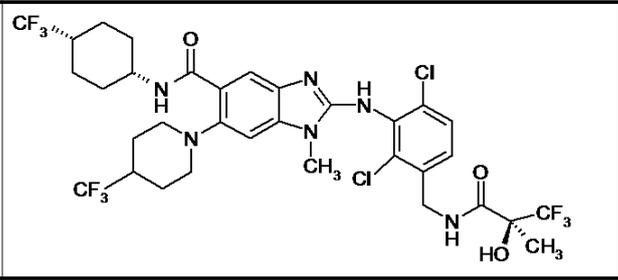
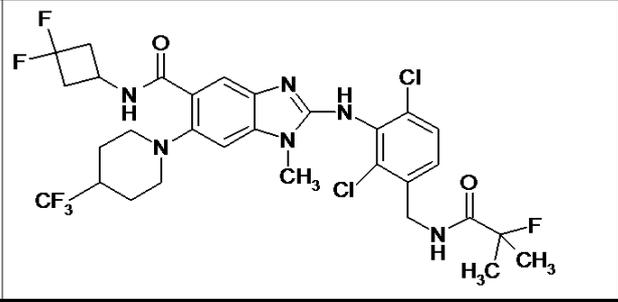
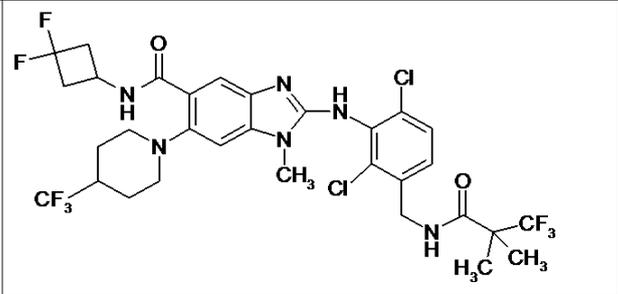
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|-----------------------|------|
| 249 | | $C_{33}H_{37}Cl_2$ $F_7N_6O_2$ 753.59 | 753 | $R_t: 0.626$ 分 方法F | 231e |
| 250 | | $C_{34}H_{37}Cl_2$ $F_9N_6O_2$ 803.59 | 803 | $R_t: 0.645$ 分 方法F | 231e |
| 251 | | $C_{33}H_{35}Cl_2$ $F_9N_6O_3$ 805.57 | 805 | $R_t: 0.626$ 分 方法F | 231e |
| 252 | | $C_{33}H_{35}Cl_2$ $F_9N_6O_3$ 805.57 | 805 | $R_t: 0.625$ 分 方法F | 231e |
| 253 | | $C_{33}H_{37}Cl_2$ $F_7N_6O_2$ 753.59 | 753 | $R_t: 0.635$ 分 方法F | 231e |

10

20

30

【 0 3 3 9 】

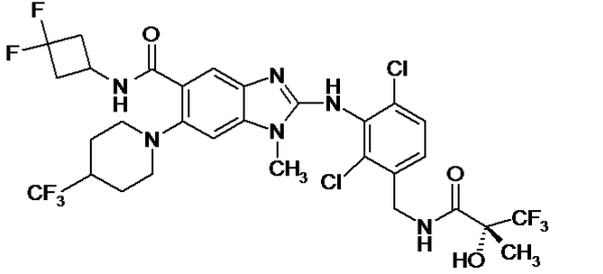
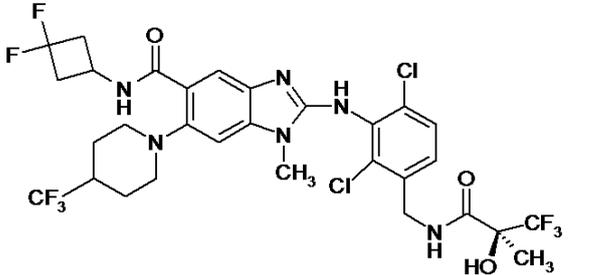
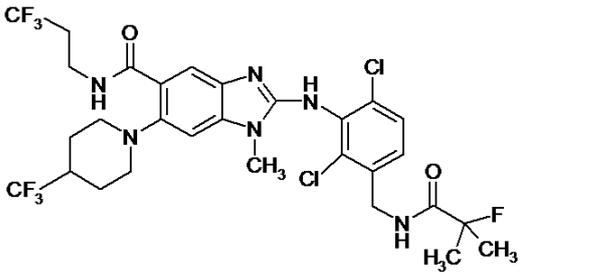
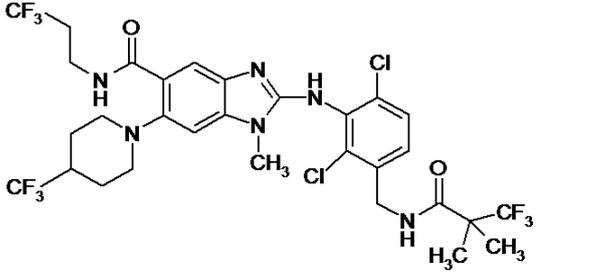
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|----------------------|------|
| 254 |  | $C_{34}H_{37}Cl_2$ $F_9N_6O_2$ 803.59 | 803 | R_t :0.656分 方法F | 231e |
| 255 |  | $C_{33}H_{35}Cl_2$ $F_9N_6O_3$ 805.57 | 805 | R_t :0.635分 方法F | 231e |
| 256 |  | $C_{30}H_{32}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 693.52 | 693 | R_t :0.586分 方法F | 231e |
| 257 |  | $C_{31}H_{32}Cl_2$ $F_8N_6O_2$ 743.52 | 743 | R_t :0.617分 方法F | 231e |

10

20

30

【 0 3 4 0 】

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|----------------------|------|
| 258 |  | $C_{30}H_{30}Cl_2$ $F_8N_6O_3$ 745.50 | 745 | R_t :0.590分 方法F | 231e |
| 259 |  | $C_{30}H_{30}Cl_2$ $F_8N_6O_3$ 745.50 | 745 | R_t :0.594分 方法F | 231e |
| 260 |  | $C_{29}H_{31}Cl_2$ $F_7N_6O_2$ 699.50 | 699 | R_t :0.550分 方法F | 231e |
| 261 |  | $C_{30}H_{31}Cl_2$ $F_9N_6O_2$ 749.50 | 749 | R_t :0.574分 方法F | 231e |

10

20

30

【 0 3 4 1 】

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|---------------------------------|------|
| 262 | | $C_{32}H_{39}Cl_2$ $F_3N_6O_2S$ 699.66 | 699 | R_t :1.70分 方法I | 6c |
| 263 | | $C_{31}H_{37}Cl_2$ $F_3N_6O_2S$ 685.63 | 685 | R_t :1.45分 方法H | 6c |
| 264 | | $C_{30}H_{34}Cl_2$ $F_6N_6O_2$ 695.53 | 695 | R_t :1.48分 方法A | 1e |
| 265 | | $C_{34}H_{41}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 709.63 | 709 | R_t :1.43分 方法H | 6c |
| 266 | | $C_{29}H_{33}Cl_2$ $F_3N_6O_3$ 641.51 | 641 | R_t =0.33 DCM/EtOH 95:5 | 172e |

10

20

30

【 0 3 4 2 】

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|---------------------------------|----|
| 267 | | $C_{33}H_{34}Cl_2$ $F_4N_6O_3$ 709.56 | 709 | R_t :1.53分 方法H | 6c |
| 268 | | $C_{34}H_{36}Cl_2$ $F_3N_7O_5$ 750.59 | 750 | R_t :1.48分 方法H | 6c |
| 269 | | $C_{32}H_{37}Cl_2$ $F_7N_6O_3$ 757.57 | 757 | R_f =0.36 DCM/EtOH 95:5 | 1e |

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 C 0 7 D 491/048 (2006.01)
 C 0 7 D 471/08 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/429 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5386 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 513/04 3 2 5
 C 0 7 D 491/107
 C 0 7 D 487/08
 C 0 7 D 491/048
 C 0 7 D 471/08
 C 0 7 D 487/04 1 4 5
 C 0 7 D 498/04 1 1 1
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/429
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/439
 A 6 1 K 31/5386
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 9/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 ブリーブケ ヘニング

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテント内

(72)発明者 ドーツ アンリ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテント内

- (72)発明者 ハイム - リーター アレクサンダー
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 キュルツァー ライムント
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 プファウ ローランド
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 ルドルフ クラウス
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内
- (72)発明者 ステンカンブ デイルク
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第2010/100249 (WO, A1)
国際公開第2010/034797 (WO, A1)
国際公開第2010/034796 (WO, A1)
国際公開第2010/034799 (WO, A1)
国際公開第2007/095124 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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