

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-515990

(P2008-515990A)

(43) 公表日 平成20年5月15日(2008.5.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/337 (2006.01)	C O 7 D 207/337 C S P	4 C O 3 6
A61P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	4 C O 5 0
A61P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	4 C O 5 6
A61P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C O 6 3
A61P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 6 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 238 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-536865 (P2007-536865)	(71) 出願人	503369705
(86) (22) 出願日	平成17年10月13日 (2005.10.13)		ピーティーシー セラピューティクス、イ ンコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月6日 (2007.6.6)		アメリカ合衆国 07080 ニュージャ ージー州, サウス プレインフィールド, ミドルセックス ビジネス センター, コ ーポレート コート 100
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/036761	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開番号	W02006/044502		弁理士 平木 祐輔
(87) 国際公開日	平成18年4月27日 (2006.4.27)	(74) 代理人	100096183
(31) 優先権主張番号	60/617, 653		弁理士 石井 貞次
(32) 優先日	平成16年10月13日 (2004.10.13)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 藤田 節
(31) 優先権主張番号	60/617, 655		
(32) 優先日	平成16年10月13日 (2004.10.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/617, 633		
(32) 優先日	平成16年10月13日 (2004.10.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナンセンス抑制のための化合物およびその使用方法

(57) 【要約】

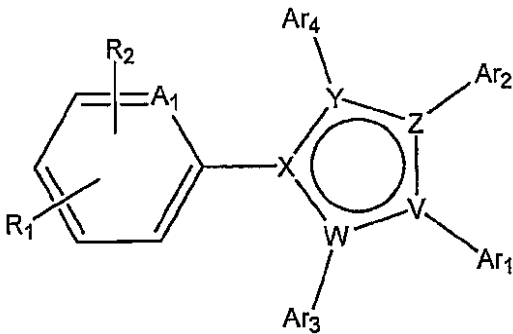
本発明は、本発明の化合物または組成物を投与することにより、mRNAのナンセンス変異に関連する疾患を治療または予防するための方法、化合物および組成物に関する。さらに特定すると、本発明は、mRNAのナンセンス変異に関連する未熟な翻訳終結を抑制するための方法、化合物および組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体細胞変異から生じる疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする患者に、効果的な量の式 1 の化合物：

【化 1】



(1)

[式中、

A₁ は、C、CH または N であり、

V および X は、N または C から独立して選択され、

W は、N、C または CH から選択され、

ここで V、W または X の少なくとも一つは N であり、また W が N のとき、V または X の少なくとも一つも N であり、

Y および Z は、N、C、C - R_C、C = O、C = S から独立して選択され、ここで R_C は H、CH₃、または NH₂ であるが、ただし、Y または Z の一方が C = O または C = S であるとき、他方は NH、S または O から選択することもでき、

R₁ は、カルボキシ、シアノ、またはカルボニル基 (C₁ - C₄ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい) であり、

R₂ は、存在しないか、またはニトロであり、

Ar₁ は、R 基で任意に置換されていてもよい C₁ - C₄ アルキル；一つ、二つまたは三つの独立して選択された R 基で任意に置換されていてもよい C₆ - C₁₀ アリール；一つ、二つまたは三つの独立して選択された R 基で任意に置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロ環であるか、Ar₂ および Ar₁ と Ar₂ が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₂ から選択される環構造を形成するか、または Ar₃ および Ar₁ と Ar₃ が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₃ から選択される環構造を形成し、

Ar₂ は、存在しないか、または Ar₁ および Ar₁ と Ar₂ が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₂ から選択される環構造を形成し、

Ar₃ は、存在しないか、または Ar₁ および Ar₁ と Ar₃ が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₃ から選択される環構造を形成し、

Ar₄ は、存在しないか、または C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、または C₁ - C₄ チオアルキルであり、そのいずれも A₁ とともに 4 ~ 7 員の炭素環またはヘテロ環を形成し、

R は、水素、-R_a 基、または二つの R 基であり、R がオキシ基を含んでもよい場合、それらが結合するフェニル基またはヘテロ環とともに、RR から選択される環構造を形成し、

ここで、

Ar₁₋₂ および Ar₁₋₃ は、11 ~ 14 員のヘテロ三環式構造から選択され、該ヘテロ三環式構造は、一つ以上のハロゲン、C₁ - C₄ アルキル基、C₁ - C₄ ハロアルキル基、C₁ - C₄ アルコキシ基 (ハロゲンまたは C₁ - C₄ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい)、C₁ - C₄ ハロアルコキシ基、またはアミノ基 (C₁ - C₄ アルキル基で置換されるカルボニル基で任意に置換されていてもよい) で任意に置換されていても

10

20

30

40

50

よく、

R R は、9 ~ 10 員の二環式構造であり、該二環式構造は、一つ以上のハロゲン、C₁ - C₄ アルキル基、C₁ - C₄ ハロアルキル基、C₁ - C₄ アルコキシ基、オキソ基、または C₁ - C₄ ハロアルコキシ基で任意に置換されていてもよく、

R_a は、ヒドロキシ基；ハロゲン；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい C₁ - C₄ アルキル基；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはフェニル基で任意に置換されていてもよい C₁ - C₄ アルコキシ基；一つ以上の独立して選択された C₁ - C₄ アルキル基で任意に置換されていてもよい C₄ - C₈ シクロアルキル基；- R_b 基；- O - R_b 基；一つ以上の独立して選択された C₁ - C₄ アルキル、オキソまたは - R_b 基で任意に置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロ環；二つの環構造を有する 9 ~ 10 員のヘテロ環；ヒドロキシ、C₁ - C₄ アルキルまたは C₁ - C₄ アルコキシ基で任意に置換されていてもよいカルボニル基；一つまたは二つの C₁ - C₄ アルキル基で任意に置換されていてもよいカルバモイル基；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ、C₁ - C₄ アルキルまたは - R_b 基で任意に置換されていてもよいチオ基；ヒドロキシ、C₁ - C₄ アルキルまたは - R_b 基で任意に置換されていてもよいスルホニル基；または一つまたは二つの独立して選択された C₁ - C₄ アルキル、スルホニルまたはカルボニル基で任意に置換されていてもよいアミノ基（ここで、アミノスルホニル基は、ヒドロキシ、C₁ - C₄ アルキルまたは - R_b 基で任意に置換されていてもよく、アミノカルボニル基は、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、ベンゾキシ、またはアミノ基（- R_b 基で置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい）からなる群から選択され、

ここで、- R_b は、C₆ - C₈ アリールであり、該アリールは、一つ以上の次の基：ヒドロキシ、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル基、C₁ - C₄ ハロアルキル基、C₁ - C₄ アルコキシ基、またはアミノ基（一つ以上の C₁ - C₄ アルキル基で任意に置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい]

または前記式 1 の化合物の薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体もしくは多形体を投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項 2】

前記化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体が、該化合物および製薬上許容される担体または稀釈剤を含む組成物として投与される、請求項 1 に記載の方法。

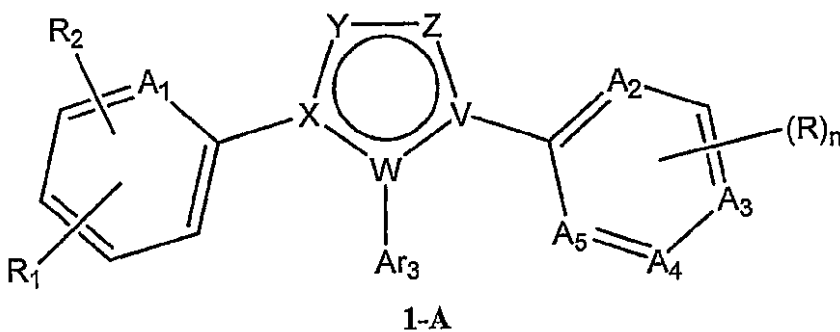
【請求項 3】

前記投与が静脈内である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

式 1 の化合物が式 1 - A の化合物：

【化 2】



[式中、A₁、A₂、A₃、A₄ および A₅ は、N、C および CH から独立して選択され、Ar₃ は存在しないか、または水素であり、n は 0、1 または 2 である]

である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

R₂ が存在せず、A₁、A₂、A₃、A₄ および A₅ が C および CH から独立して選択

される、請求項 4 に記載の方法。

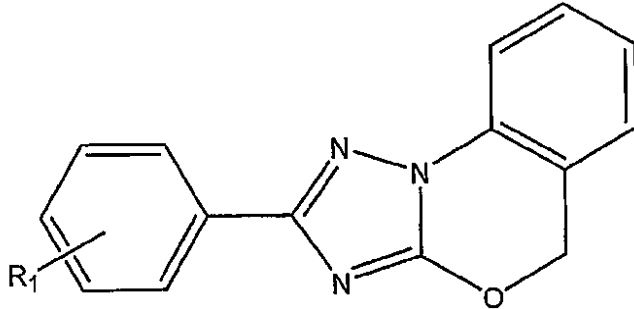
【請求項 6】

R_1 がカルボキシ基である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

式 1 の化合物が式 1 - B の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【化 3】



1-B.

10

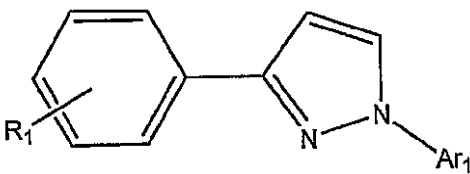
【請求項 8】

R_1 がカルボキシ基である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式 1 の化合物が式 1 - C の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【化 4】



1-C.

20

【請求項 10】

Ar_1 がチエニル基である、請求項 9 に記載の方法。

30

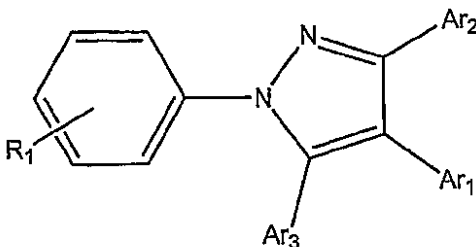
【請求項 11】

R_1 がカルボキシ基である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

式 1 の化合物が式 1 - D の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【化 5】



1-D.

40

【請求項 13】

Ar_2 が存在しない、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

Ar_3 が水素である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

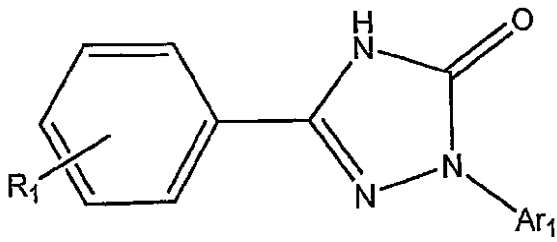
R_1 がカルボキシ基である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

50

式 1 の化合物が式 1 - E の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【化 6】



1-E.

10

【請求項 17】

Ar₁ が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記一つまたは二つの R 基が、C₁ - C₄ アルキル基およびハロゲンから独立して選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

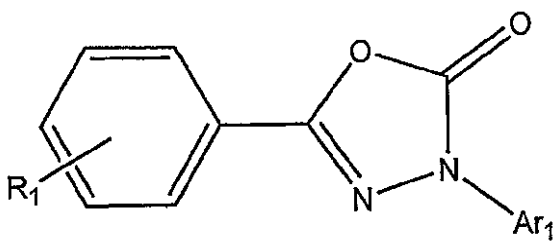
R₁ がカルボキシ基である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

式 1 の化合物が式 1 - F の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

20

【化 7】



1-F.

30

【請求項 21】

Ar₁ が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記一つまたは二つの R 基が C₁ - C₄ アルキル基、ハロゲン、C₁ - C₄ ハロアルキル基、およびメタンスルホニル基から独立して選択されるか、または二つの R 基が一緒になってキノリン基を形成する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

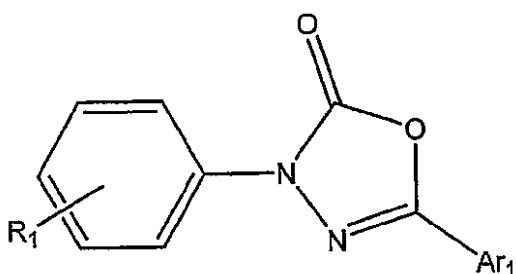
R₁ がカルボキシ基である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

式 1 の化合物が式 1 - G の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

40

【化 8】



1-G.

50

【請求項 25】

Ar_1 が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記一つまたは二つの R 基が $C_1 - C_4$ アルキル基およびシアノ基から独立して選択される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

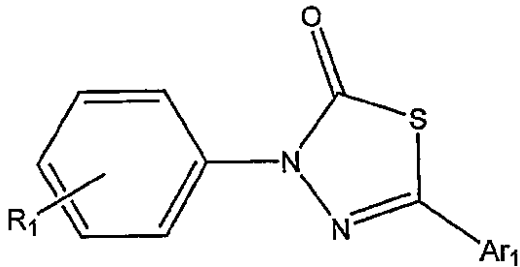
R_1 がカルボキシ基である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

式 1 の化合物が式 1 - H の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

10

【化 9】



1-H.

20

【請求項 29】

Ar_1 が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記一つまたは二つの R 基が $C_1 - C_4$ アルキル基である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

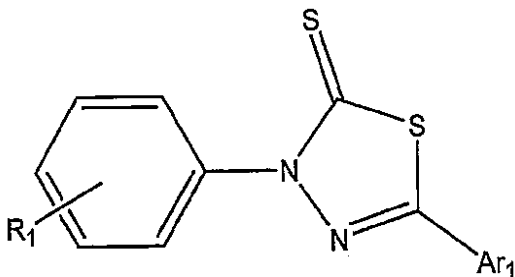
R_1 がカルボキシ基である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 32】

式 1 の化合物が式 1 - I の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【化 10】

30



1-I.

40

【請求項 33】

Ar_1 が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記一つまたは二つの R 基が $C_1 - C_4$ アルキル基である、請求項 33 に記載の方法。

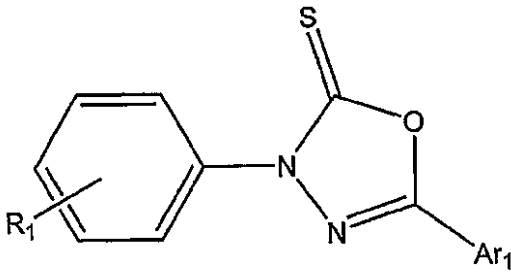
【請求項 35】

R_1 がカルボキシ基である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 36】

式 1 の化合物が式 1 - J の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【化 1 1】



1-J.

10

【請求項 37】

Ar₁ が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記一つまたは二つの R 基が C₁ - C₄ アルキル基である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

R₁ がカルボキシ基である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 40】

自己免疫疾患、血液疾患、膠原病、糖尿病、神経変性疾患、心血管疾患、肺疾患、炎症性疾患または中枢神経系疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする患者に、効果的な量の式 1 の化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体もしくは多形体を投与することを含んでなる、上記方法。

20

【請求項 41】

前記投与が静脈内である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

自己免疫疾患が慢性関節リウマチまたは移植片対宿主病である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

炎症性疾患が関節炎である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 44】

中枢神経系疾患が多発性硬化症、筋ジストロフィー症、ジュシェンヌ型筋ジストロフィー、アルツハイマー病、神経変性疾患またはパーキンソン病である、請求項 40 に記載の方法。

30

【請求項 45】

血液疾患が血友病、フォン・ヴィレブランド病または型サラセミアである、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 46】

膠原病が骨形成不全症または肝硬変である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 47】

家族性赤血球増加症、免疫不全症、腎疾患、嚢胞性線維症、家族性高脂血症、網膜色素変性症、アミロイド症、血友病、アルツハイマー病、テイ・サックス病、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、アテローム性動脈硬化症、巨人症、小人症、甲状腺機能亢進症、老化、肥満症、ジュシェンヌ型筋ジストロフィー症またはマルファン症候群を治療または予防する方法であって、それを必要とする患者に、効果的な量の式 1 の化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体もしくは多形体を投与することを含んでなる、上記方法。

40

【請求項 48】

前記投与が静脈内である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

ヒトの癌を治療または予防する方法であって、それを必要とするヒトに、効果的な量の

50

式 1 の化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体もしくは多形体を投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項 5 0】

前記投与が静脈内である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記癌が頭部頸部、眼、皮膚、口、喉、食道、胸、骨、血液、肺、結腸、S 字結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、腎臓、肝臓、膵臓、脳、腸、心臓または副腎の癌である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体もしくは多形体が製薬上許容される担体または稀釈剤を含む、請求項 4 9 に記載の方法。

10

【請求項 5 3】

前記癌が固形腫瘍である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記癌が肉腫、癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、グリオーマ、星細胞腫、髄芽種、頭蓋咽頭腫、上衣腫、カポジ肉腫、松果体腫、血管芽種、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、血液の腫瘍または多発性骨髄腫である、請求項 4 9 に記載の方法。

20

【請求項 5 5】

前記癌が急性リンパ性白血病、急性リンパ性細胞白血病、急性リンパ性T細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病または多発性骨髄腫である、請求項 4 9 に記載の方法。

30

【請求項 5 6】

p 5 3 遺伝子の突然変異に関連した疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする患者に、効果的な量の式 1 の化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体もしくは多形体を投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項 5 7】

前記投与が静脈内である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記疾患が肉腫、癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、髄索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳糖腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮癌、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、グリオーマ、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、カポジ肉腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫または網膜芽細胞腫である、請求項 5 6 に記載の方法。

40

【請求項 5 9】

癌細胞の増殖を阻止する方法であって、癌細胞を、効果的な量の式 1 の化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体もしくは多形体に接触させることを含んでなる、上記方法。

50

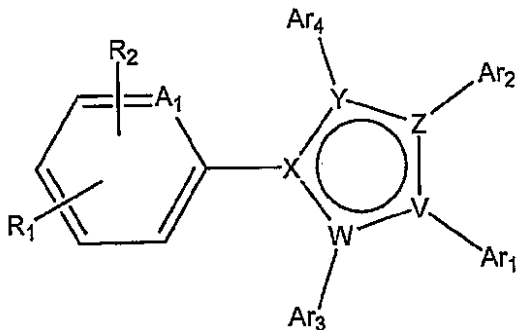
【請求項60】

哺乳類においてタンパク質を選択的に生産する方法であって、哺乳類においてナンセンス変異を含む遺伝子を転写させ、効果的な量の本発明の化合物を前記哺乳類に提供して、ナンセンス変異を含む前記遺伝子からタンパク質を産生させることを含んでなる、上記方法。

【請求項61】

式1の化合物：

【化12】



1

10

[式中、

20

A₁は、C、CHまたはNであり、

VおよびXは、NまたはCから独立して選択され、

Wは、N、CまたはCHから選択され、

ここでV、WまたはXの少なくとも一つがNであり、またWがNのとき、VまたはXの少なくとも一つもNであり、

YおよびZは、N、C、C-R_C、C=O、C=Sから独立して選択され、ここでR_CはH、CH₃、またはNH₂であるが、ただし、YまたはZの一方がC=OまたはC=Sであるとき、他方はNH、SまたはOから選択することもでき、

R₁は、カルボキシ、シアノ、またはカルボニル基(C₁-C₄アルコキシ基で任意に置換されていてもよい)であり、

30

R₂は、存在しないか、またはニトロであり、

Ar₁は、R基で任意に置換されていてもよいC₁-C₄アルキル；一つ、二つまたは三つの独立して選択されたR基で任意に置換されていてもよいC₆-C₁₀アリール；一つ、二つまたは三つの独立して選択されたR基で任意に置換されていてもよい5~10員ヘテロ環であるか、Ar₂およびAr₁とAr₂が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₂から選択される環構造を形成するか、またはAr₃およびAr₁とAr₃が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₃から選択される環構造を形成し、

Ar₂は、存在しないか、またはAr₁およびAr₁とAr₂が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₂から選択される環構造を形成し、

Ar₃は、存在しないか、またはAr₁およびAr₁とAr₃が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₃から選択される環構造を形成し、

40

Ar₄は、存在しないか、またはC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、またはC₁-C₄チオアルキルであり、そのいずれもA₁とともに4~7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、

Rは、水素、-R_a基、または二つのR基であり、Rがオキシ基を含んでもよい場合、それらが結合するフェニル基またはヘテロ環とともに、RRから選択される環構造を形成し、

ここで、

Ar₁₋₂およびAr₁₋₃は、11~14員のヘテロ三環式構造から選択され、該ヘテロ三環式構造は、一つ以上のハロゲン、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキ

50

ル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基（ハロゲンまたは $C_1 - C_4$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい）、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、またはアミノ基（ $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されるカルボニル基で任意に置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよく、

$R R$ は、9 ~ 10 員の二環式構造であり、該二環式構造は、一つ以上のハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、オキソ基、または $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で任意に置換されていてもよく、

R_a は、ヒドロキシ基；ハロゲン；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはフェニル基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルコキシ基；一つ以上の独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよい $C_4 - C_8$ シクロアルキル基； $-R_b$ 基； $-O-R_b$ 基；一つ以上の独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル、オキソまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロ環；二つの環構造を有する 9 ~ 10 員のヘテロ環；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよいカルボニル基；一つまたは二つの $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよいカルバモイル基；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよいチオ基；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよいスルホニル基；または一つまたは二つの独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル、スルホニルまたはカルボニル基で任意に置換されていてもよいアミノ基（ここで、アミノスルホニル基は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよく、アミノカルボニル基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ベンゾキシ、またはアミノ基（ $-R_b$ 基で置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい）からなる群から選択され、

ここで、 $-R_b$ は、 $C_6 - C_8$ アリールであり、該アリールは、一つ以上の次の基：ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、またはアミノ基（一つ以上の $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい]

または前記式 1 の化合物の薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体もしくは多形体。

【請求項 6 2】

$A r_4$ が存在しない、請求項 6 1 に記載の化合物。

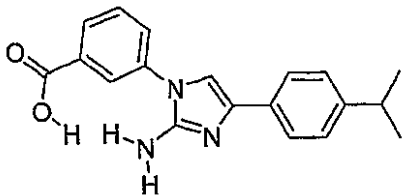
【請求項 6 3】

前記化合物が表 X の化合物から選択される、請求項 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

下記式（化合物番号 1）を有する化合物。

【化 1 3】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2004年10月13日付け米国特許出願第60/617,633号、2004年10月13日付け米国特許出願第60/617,634号、2004年10月13日付け米国特許出願第60/617,655号、2004年10月13日付け米国特許出

10

20

30

40

50

願第60/617, 670号の35U.S.C § 119のもとでの優先権および恩恵を主張するものであり、全ての出願は、参照によりその全体が本明細書に記載されているものとみなす。本出願はまた、2004年10月13日付け米国特許出願第60/617, 653号および2004年11月3日付け米国特許出願第60/624, 170号の35U.S.C § 119のもとでの優先権および恩恵をも主張するものである。2004年11月3日付け米国特許出願第60/624, 170号は、参照によりその全体が本明細書に記載されているものとみなす。本出願はまた、2005年10月13日付け「ナンセンス抑制のための化合物とその使用方法」と題する国際特許出願(代理人文書番号19025.040、19025.041、19025.042および19025.044として同定される)の全体を参照により本明細書に援用するものとする。

10

【0002】

発明の分野

本発明は、本発明の化合物または組成物を投与することにより、mRNAにおけるナンセンス変異に関連する疾患を治療または予防するための方法、化合物および組成物に関する。より具体的に、本発明は、mRNAにおけるナンセンス変異に関連する未熟な翻訳終結を抑制するための方法、化合物および組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

細胞の遺伝子発現は、転写および翻訳の連続的プロセスに依存する。ともに、これらのプロセスは、その対応する遺伝子のヌクレオチド配列からタンパク質を生産する。

20

【0004】

転写は、RNAポリメラーゼによるDNAからのmRNA合成を伴う。転写は、遺伝子のプロモーター領域で始まり、新生RNAにおけるステムループ構造の形成またはrho遺伝子産物の結合などにより終結が誘発されるまで継続する。

【0005】

タンパク質は、その後、tRNA、tRNA合成酵素、様々な他のタンパク質およびRNA種の助けによりリボソーム上に生じる翻訳プロセスによりmRNAから生産される。翻訳は、開始、伸長および終結の三つのフェーズからなる。翻訳は、タンパク質因子、mRNA、tRNA、補助因子、およびリボソームサブユニット(mRNA上で翻訳を開始するように翻訳装置を導くmRNA上のシグナルを認識する)からなる開始複合体の形成により開始される。一度、開始複合体が形成されると、ポリペプチド鎖の成長は、tRNAおよびtRNA合成酵素だけでなくリボソームのペプチジルトランスフェラーゼ活性によるアミノ酸の反復的付加により生じる。リボソームのA部位における三つの終結コドン(UAA、UAG、UGA)のうちの一つの存在が、ポリペプチド鎖放出因子(RFs)に、その終結シグナルと結合して認識するよう合図する。次に、リボソームのP部位に位置するtRNAの3'ヌクレオチドと新生ポリペプチド鎖との間のエステル結合が加水分解され、完成されたポリペプチド鎖が放出され、リボソームサブユニットは、次の翻訳のために再利用される。

30

【0006】

塩基数が変化するDNA配列の変異は、挿入または欠失変異(例えば、フレームシフト変異)として分類され、ゲノムの大きな破壊をもたらす可能性がある。一つの塩基を別の塩基に変化させ、アミノ酸置換を生じるDNAの変異は、ミスセンス変異と呼ばれる。塩基の置換は、トランジション(あるプリンから別のプリンに、またはあるピリミジンから他のピリミジンに)およびトランスバージョン(プリンからピリミジンに、またはピリミジンからプリンに)のクラスに細分される。

40

【0007】

トランジションおよびトランスバージョン変異は、アミノ酸コドンを三つの終結コドンのうちの一つに変化させるナンセンス変異を生じる可能性がある。これらの未熟な終結コドンは、未熟な翻訳終結の結果により、細胞において異常タンパク質を生産する可能性が

50

ある。必須遺伝子におけるナンセンス変異は致命的なことがあり、いくつか例を挙げると、癌、リソソーム蓄積症、筋ジストロフィー症、嚢胞性線維症および血友病などの多くのヒト疾患を引き起こす可能性もある。

【0008】

ヒトp53遺伝子は、ヒト癌において最も一般的に変異した遺伝子である (Zambetti, G. P. および Levine, A., FASEB 7: 855 ~ 865 (1993))。遺伝性の癌および自然発生の癌の双方で発見された50以上の異なるタイプのヒト癌はp53変異を含み、この遺伝子の変異はヒト癌全体の50~55%に生じる (Hollstein, M.ら、Nucleic Acids Res. 22: 3551 ~ 55 (1994); International Agency for Research on Cancer (IARC) database)。結腸直腸癌の約70%、肺癌の50%および乳癌の40%が、変異型p53を含む (Koshland, D., Science 262: 1953 (1993))。p53の異常型は、予後不良、より進行性の腫瘍、転移および低い5年生存率と関連する (同上)。DNA損傷の際の細胞増殖停止および/またはアポトーシスの誘発におけるp53の役割は、変異した細胞 (さもなくば増殖の利益を獲得したであろう) の破壊に必要不可欠であると考えられる。さらに、p53は、急速に分裂する細胞をアポトーシスシグナルに対して敏感にさせる。p53遺伝子において報告された15,000以上の変異のうち、約7%がナンセンス変異である。したがって、p53ナンセンス変異に向けられた安全で効果的な治療が必要とされる。

10

【0009】

ナンセンス変異を含む細菌株および真核生物株において、ナンセンス変異の抑制は、変異体tRNAがナンセンスコドンを認識できるようなtRNA分子の一つにおける変異の結果として、翻訳プロセスに関わるタンパク質における変異の結果として、リボソーム (リボソームRNAまたはリボソームタンパク質のいずれか) における変異の結果として、または翻訳プロセスを変更することが知られている化合物 (例えば、シクロヘキシミドまたはアミノグリコシド系抗生物質) の添加により起こりうる。その結果は、アミノ酸がナンセンス変異の部位でポリペプチド鎖に組み込まれ、翻訳がナンセンスコドンで未熟に終結することがない。挿入されるアミノ酸は、野生型タンパク質の本来のアミノ酸と必ずしも同一ではないが、多くのアミノ酸置換は、タンパク質の構造または機能に大きな影響を及ぼさない。よって、ナンセンス変異の抑制によりもたらされるタンパク質は、野生型タンパク質のそれに近い活性を有する可能性がある。このシナリオは、ナンセンス変異の抑制を通して翻訳の未熟な終結を避けることによりナンセンス変異に関連する疾患を治療する機会を提供する。

20

30

【0010】

真核生物終結コドンの読み通しを促進するアミノグリコシド抗生物質の能力は、ナンセンス変異に起因するヒト疾患において有力な治療薬としてこれらの薬剤に関心を集めている。このような治療ストラテジーが実行可能である疾患の一つは、現在効果的な治療がない致命的な小児神経変性疾患である、古典的晩期幼児型ニューロンセロイド脂褐素症 (LINCL) である。リソソームトリペプチジル-ペプチダーゼ1 (TPP-I) をコードする遺伝子CLN2における未熟な終結コドン変異は、LINCLと診断された子供の約半数において疾患と関係する。LINCL細胞株においてTPP-I活性を回復するためのアミノグリコシド・ゲンタマイシンの能力が検討されている。一般的に見られるナンセンス変異 (Arg208Stop) および異なる稀なナンセンス変異について複合ヘテロ接合性であった患者由来の細胞株では、TPP-Iの正常レベルの約7%が、ゲンタマイシン治療を用いて、最大限に回復された。これらの結果は、アミノグリコシドまたは機能的に類似した薬剤によるナンセンス変異の薬理的抑制が、LINCLにおいて治療的に有効でありうることを示唆する (Sleatら、Eur. J. Ped., Neurology, 5: Suppl A57 ~ 62 (2001))。

40

【0011】

嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) 遺伝子に未熟な終結コドンをもつ

50

る培養細胞において、アミノグリコシドを用いた治療は、完全長CFTRの生産を導いた (Bedwellら、Nat. Med., 3: 1280~1284 (1997); Howardら、Nat. Med., 2: 467~469 (1996))。ジュシェンヌ型筋ジストロフィーのためのマウスモデルにおいては、硫酸ゲンタマイシンが未熟な終結コドンでの翻訳終結を抑制することが観察され、結果として完全長ジストロフィンをもたらした (Barton-Davisら、J. Clin. Invest., 104: 375~381 (1999))。完全長ジストロフィン量のわずかな増加は、mdxマウスにおいて収縮誘発された損傷に対する保護を提供した。ナンセンスコドンの部位に挿入されたアミノ酸は、これらの研究では判断されなかった。

【0012】

従って、ナンセンスコドンの誤読を媒介することにより未熟な翻訳終結を抑制する小分子治療薬または予防薬は、多くの疾患の治療に役立つだろう。ナンセンス変異により生じる疾患に対して使用することができる、広範囲の選択的治療薬または予防薬を社会に導く、小分子薬剤、特に経口バイオアベイラビリティ薬剤の発見は、まだ始まったばかりである。

【0013】

クリトシン (Clitocine) (6-アミノ-5-ニトロ-4-(β -D-リボフラノシルアミノ)ピリミジン) は、キノコ *Clitocybe inversa* から最初に分離された、天然の環外アミノヌクレオシドである (Kuboら、Tet. Lett., 27: 4277 (1986))。クリトシンの全合成も報告されている (Mosserら、J. Med. Chem., 31: 786~790 (1988) および Kamikawaraら、J. Chem. Soc. Chem. Commun., 195 (1998))。クリトシンは、殺虫作用および白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用を保持すると報告されている (Kuboら、Tet. Lett., 27: 4277 (1986) および Mosserら、J. Med. Chem., 31: 786~790 (1988))。しかし、ナンセンス変異に関連する疾患の治療薬としてのクリトシンの使用は、現在まで開示されていない。また、癌またはナンセンス変異に関連する疾患の治療薬として有用であるクリトシンの類似体または誘導体の開発を誰も報告していない。

【0014】

よって、mRNAのナンセンス変異に関連する疾患の治療または予防のための新薬を開発する際のリード分子を開発し、特徴付け、最適化する必要性が依然として存在する。従って、このような化合物を提供することが本発明の目的である。

【0015】

本明細書に記載される全ての資料は、本明細書に十分に説明されているかのように、参照により本出願に組み入れるものとする。

【発明の開示】

【0016】

発明の概要

本発明によると、mRNAのナンセンス変異に関連する未熟な翻訳終結を抑制する化合物が同定され、それらの使用方法が提供される。

【0017】

本発明の様態の1つとして、mRNAのナンセンス変異に関連する未熟な翻訳終結を抑制するのに有用であり、またmRNAのナンセンス変異に関連する疾患を治療するのに有用である、式(1)の化合物、またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体が提供される。

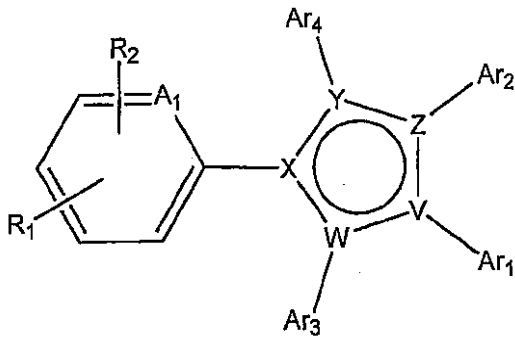
10

20

30

40

【化 1】



1

10

【0018】

[式中、

A₁は、C、CHまたはNであり、

VおよびXは、NまたはCから独立して選択され、

Wは、N、CまたはCHから選択され、

ここでV、WまたはXの少なくとも一つがNであり、WがNのとき、VまたはXの少なくとも一つもNであり、

YおよびZは、N、C、C-R_C、C=O、C=Sから独立して選択され、ここでR_CはH、CH₃、またはNH₂であるが、ただし、YまたはZの一方がC=OまたはC=Sであるとき、他方はNH、SまたはOからも選択することができ、

R₁は、カルボキシ、シアノ、またはC₁-C₄アルコキシ基で任意に置換されていてもよいカルボニル基であり、

R₂は、存在しないかまたはニトロであり、

Ar₁は、R基で任意に置換されていてもよいC₁-C₄アルキル；一つ、二つまたは三つの独立して選択されたR基で任意に置換されていてもよいC₆-C₁₀アリール；一つ、二つまたは三つの独立して選択されたR基で任意に置換されていてもよい5~10員ヘテロ環であるか、Ar₂およびAr₁とAr₂が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₂から選択される環構造を形成するか、またはAr₃およびAr₁とAr₃が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₃から選択される環構造を形成し、

Ar₂は、存在しないか、またはAr₁およびAr₁とAr₂が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₂から選択される環構造を形成し、

Ar₃は、存在しないか、またはAr₁およびAr₁とAr₃が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₃から選択される環構造を形成し、

Ar₄は、存在しないか、またはC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、またはC₁-C₄チオアルキルであり、そのいずれもA₁とともに4~7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、

Rは、水素、-R_a基、または二つのR基であり、Rがオキシ基を含んでもよい場合、それらが結合するフェニル基またはヘテロ環とともに、RRから選択される環構造を形成し、

ここで、

Ar₁₋₂およびAr₁₋₃は、11~14員のヘテロ三環式構造から選択され、該ヘテロ三環式構造は、一つ以上のハロゲン、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、ハロゲンまたはC₁-C₄アルコキシ基で任意に置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシ基、C₁-C₄ハロアルコキシ基、またはC₁-C₄アルキル基で置換されるカルボニル基で任意に置換されていてもよいアミノ基で任意に置換されていてもよく、

RR基は、9~10員の二環式構造であり、該二環式構造は、一つ以上のハロゲン、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、オキシ基、またはC₁-C₄ハロアルコキシ基で任意に置換されていてもよく、

50

R_a は、ヒドロキシ基；ハロゲン；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはフェニル基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルコキシ基；一つ以上の独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよい $C_4 - C_8$ シクロアルキル基； $-R_b$ 基； $-O-R_b$ 基；一つ以上の独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル、オキソまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロ環；二つの環構造を有する 9 ~ 10 員のヘテロ環；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよいカルボニル基；一つまたは二つの $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよいカルバモイル基；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよいチオ基；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよいスルホニル基；または一つまたは二つの独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル、スルホニルまたはカルボニル基で任意に置換されていてもよいアミノ基（ここで、アミノスルホニル基は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよく、アミノカルボニル基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ベンゾキシ、またはアミノ基（ $-R_b$ 基で置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい）からなる群から選択され、

ここで、 $-R_b$ 基は、 $C_6 - C_8$ アリール基であり、一つ以上の次の基：ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、またはアミノ基（一つ以上の $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい]。

【0019】

本発明の他の様態として、ナンセンス変異に関連する未熟な翻訳終結の抑制方法、および mRNA のナンセンス変異に関連する疾患の予防または治療の方法が提供される。このような疾患は、これに制限されるものではないが、CNS 疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患、心血管疾患または肺疾患などのナンセンス変異に関連する未熟な翻訳終結に起因する遺伝性疾患を含み、より好ましくは該疾患は癌（または他の増殖性疾患）、アミロイド症、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化、巨人症、小人症、甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、嚢胞性線維症、老化、肥満症、パーキンソン病、ニーマン・ピック病、家族性高脂血症、網膜色素変性病、マルファン症候群、リソソーム蓄積症、筋ジストロフィー症、嚢胞性線維症、血友病または古典的晩期幼児型ニューロンセロイド脂褐素症 (LINCL) である。

【0020】

実施形態の一つとして、本発明は、ナンセンス抑制量の本発明の少なくとも一つの化合物を、必要とする患者に投与することを含む、mRNA におけるナンセンス変異に関連する未熟な翻訳終結の抑制方法に関する。

【0021】

さらに他の実施形態において、治療効果のある量の少なくとも一つの本発明の化合物を、必要とする患者に投与することを含む、癌、リソソーム蓄積症、筋ジストロフィー症、嚢胞性線維症、血友病または古典的晩期幼児型ニューロンセロイド脂褐素症を治療する方法を提供する。

【0022】

これらと本発明の他の様態は、以下の好適な実施形態および詳細な説明を参照することにより、より明確に理解されるであろう。

【0023】

特定の実施形態

1. 効果的な量の式 1 の化合物：

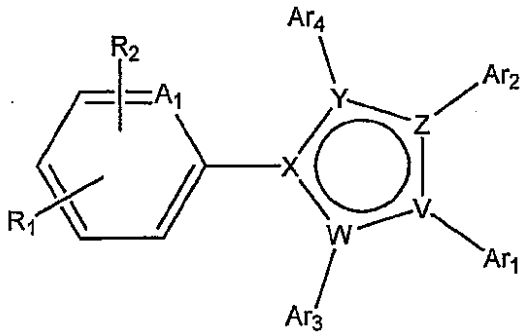
10

20

30

40

【化2】



(1)

10

【0024】

[式中、

A₁は、C、CHまたはNであり、

VおよびXは、NまたはCから独立して選択され、

Wは、N、CまたはCHから選択され、

ここでV、WまたはXの少なくとも一つがNであり、WがNのとき、VまたはXの少なくとも一つもNであり、

YおよびZは、N、C、C-R_C、C=O、C=Sから独立して選択され、ここでR_CはH、CH₃、またはNH₂であるが、ただし、YまたはZの一方がC=OまたはC=Sであるとき、他方はNH、SまたはOからも選択することができ、

R₁は、カルボキシ、シアノ、またはカルボニル基(C₁-C₄アルコキシ基で任意に置換されていてもよい)であり、

R₂は、存在しないか、またはニトロであり、

Ar₁は、R基で任意に置換されていてもよいC₁-C₄アルキル；一つ、二つまたは三つの独立して選択されたR基で任意に置換されていてもよいC₆-C₁₀アリール；一つ、二つまたは三つの独立して選択されたR基で任意に置換されていてもよい5~10員ヘテロ環であるか、Ar₂およびAr₁とAr₂が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₂から選択される環構造を形成するか、またはAr₃およびAr₁とAr₃が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₃から選択される環構造を形成し、

Ar₂は、存在しないか、またはAr₁およびAr₁とAr₂が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₂から選択される環構造を形成し、

Ar₃は、存在しないか、またはAr₁およびAr₁とAr₃が結合するヘテロ環とともに、Ar₁₋₃から選択される環構造を形成し、

Ar₄は、存在しないか、またはC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、またはC₁-C₄チオアルキルであり、そのいずれもA₁とともに4~7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、

Rは、水素、-R_a基、または二つのR基であり、Rがオキシ基を含んでもよい場合、それらが結合するフェニル基またはヘテロ環とともに、RRから選択される環構造を形成し、

ここで、

Ar₁₋₂およびAr₁₋₃は、11~14員のヘテロ三環式構造から選択され、該ヘテロ三環式構造は、一つ以上のハロゲン、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、C₁-C₄アルコキシ基(ハロゲンまたはC₁-C₄アルコキシ基で任意に置換されていてもよい)、C₁-C₄ハロアルコキシ基、またはアミノ基(C₁-C₄アルキル基で置換されるカルボニル基で任意に置換されていてもよい)で任意に置換されていてもよく、

RRは、9~10員の二環式構造であり、該二環式構造は、一つ以上のハロゲン、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、オキシ基、ま

50

たは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で任意に置換されていてもよく、

R_a は、ヒドロキシ基；ハロゲン；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはフェニル基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルコキシ基；一つ以上の独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよい $C_4 - C_8$ シクロアルキル基； $-R_b$ 基； $-O-R_b$ 基；一つ以上の独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル、オキソまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロ環；二つの環構造を有する 9 ~ 10 員のヘテロ環；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよいカルボニル基；一つまたは二つの $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよいカルバモイル基；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよいチオ基；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよいスルホニル基；または一つまたは二つの独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル、スルホニルまたはカルボニル基で任意に置換されていてもよいアミノ基（ここで、アミノスルホニル基は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよく、アミノカルボニル基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ベンゾキシ、またはアミノ基（ $-R_b$ 基で置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい）からなる群から選択され、

ここで、 $-R_b$ は、 $C_6 - C_8$ アリールであり、該アリールは、一つ以上の次の基：ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、またはアミノ基（一つ以上の $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい]

または前記式 (1) の化合物の薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体を、必要とする患者に投与することを含む、体細胞変異の結果生じる疾患を治療または予防する方法。

【0025】

2. 前記化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体が、該化合物および製薬上許容される担体または稀釈剤を含む組成物として投与される、実施形態 1 に記載の方法。

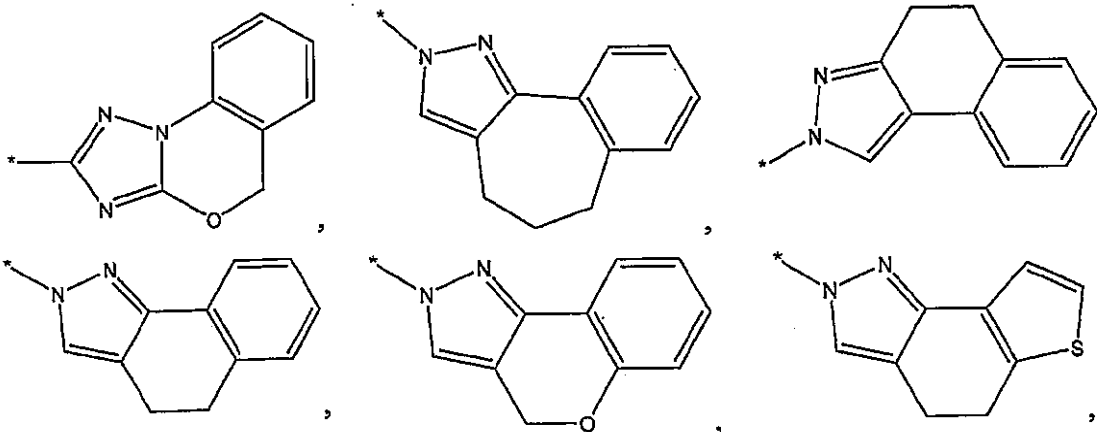
【0026】

3. 投与が静脈内である、実施形態 1 に記載の方法。

【0027】

4. Ar_{1-2} が以下から選択され、

【化 3】

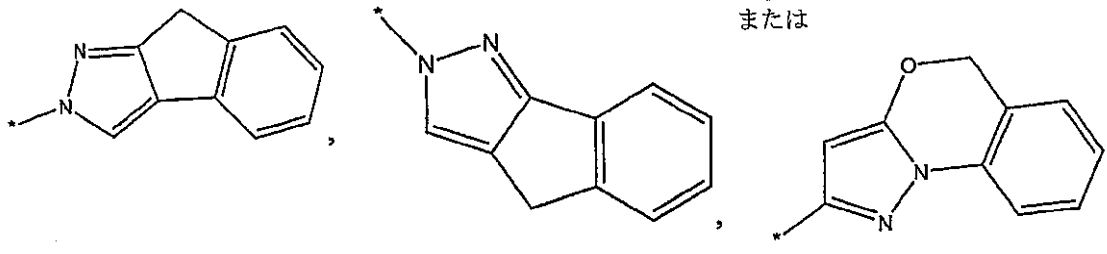


10

20

30

40



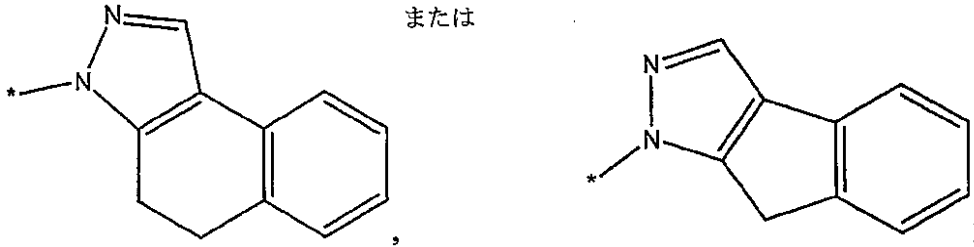
または

【0028】

[式中、*は、Ar₁₋₂が式1の6員環に結合する結合手を示す]

Ar₁₋₃が以下から選択され、

【化4】



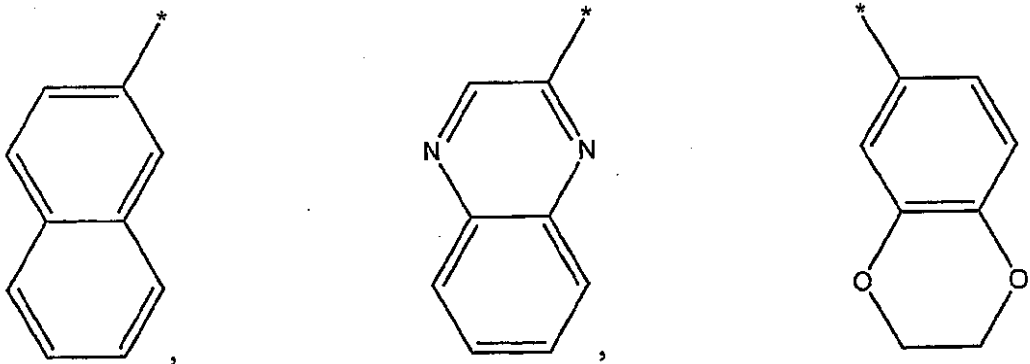
または

【0029】

[式中、*は、Ar₁₋₃が式1の6員環に結合する結合手を示す]

RRが、キノリン基、ナフチル基、ベンゾ[1,3]ジオキサール基、ベンゾ[1,4]ジオキサール基、インドリル基、またはキノキサリン基、

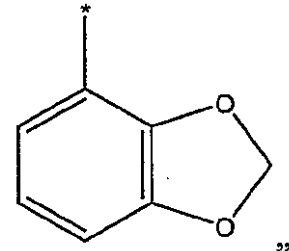
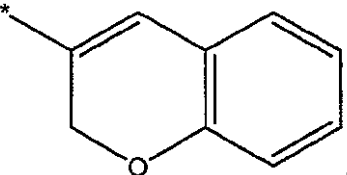
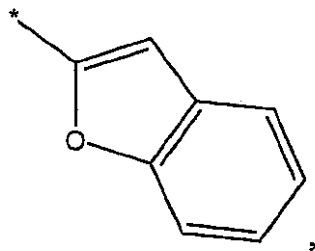
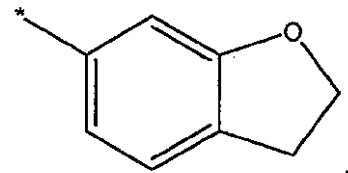
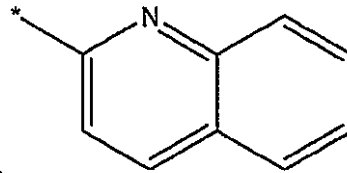
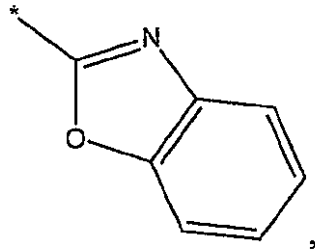
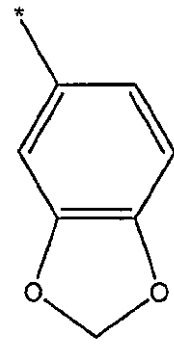
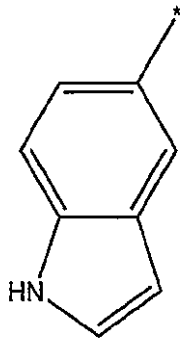
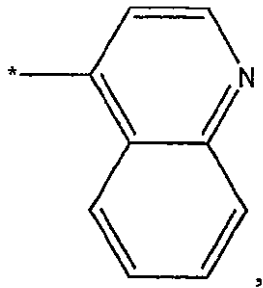
【化5】



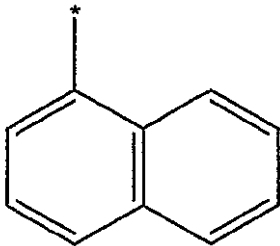
10

20

30



または



10

20

30

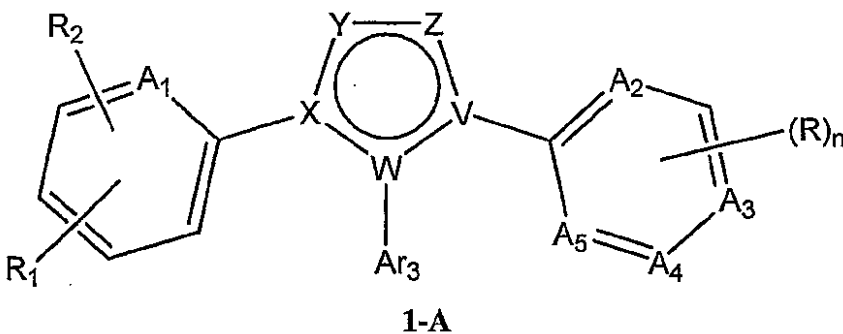
【0030】

[式中、*は、RRが式1の5員環に結合する結合手を示す]から選択される、実施形態1に記載の方法。

【0031】

5. 式1の化合物が式1-Aの化合物である、実施形態1に記載の方法：

【化6】



40

【0032】

[式中、A₁、A₂、A₃、A₄およびA₅はN、CおよびCHから独立して選択され、Ar₃は存在しないかまたは水素であり、nは0、1または2である]。

50

【 0 0 3 3 】

6 . R_2 が存在せず、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 および A_5 は C および C H から独立して選択される、実施形態 5 に記載の方法。

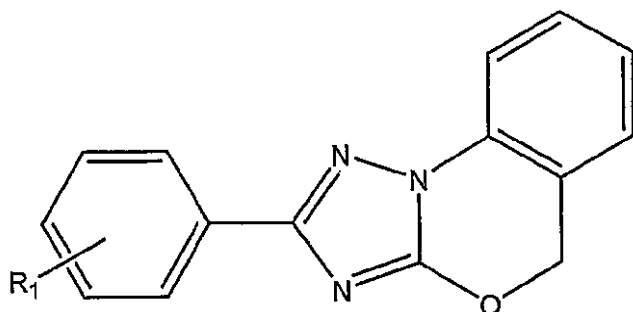
【 0 0 3 4 】

7 . R_1 がカルボキシ基である、実施形態 5 に記載の方法。

【 0 0 3 5 】

8 . 式 1 の化合物が式 1 - B の化合物である、実施形態 1 に記載の方法：

【 化 7 】



1-B.

10

【 0 0 3 6 】

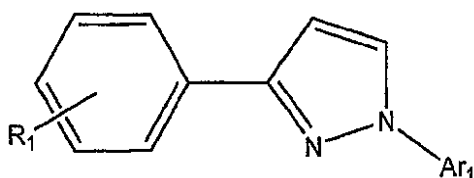
9 . R_1 がカルボキシ基である、実施形態 8 に記載の方法。

20

【 0 0 3 7 】

10 . 式 1 の化合物が式 1 - C の化合物である、実施形態 1 に記載の方法。

【 化 8 】



1-C.

30

【 0 0 3 8 】

11 . Ar_1 がチエニル基である、実施形態 10 に記載の方法。

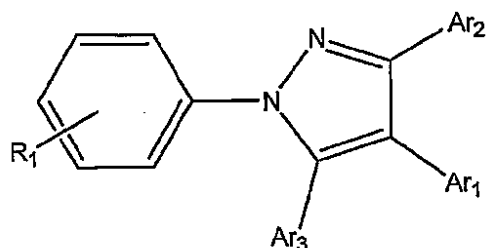
【 0 0 3 9 】

12 . R_1 がカルボキシ基である、実施形態 10 に記載の方法。

【 0 0 4 0 】

13 . 式 1 の化合物が式 1 - D の化合物である、実施形態 1 に記載の方法：

【 化 9 】



1-D.

40

【 0 0 4 1 】

14 . Ar_2 が存在しない、実施形態 13 に記載の方法。

【 0 0 4 2 】

15 . Ar_3 が水素である、実施形態 13 に記載の方法。

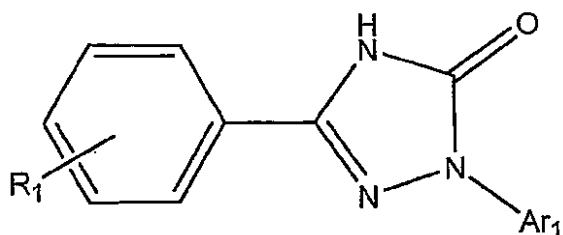
16 . R_1 がカルボキシ基である、実施形態 13 に記載の方法。

50

【 0 0 4 3 】

17. 式1の化合物が式1-Eの化合物である、実施形態1に記載の方法：

【 化 1 0 】



1-E.

10

【 0 0 4 4 】

18. Ar₁が一つまたは二つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、実施形態17に記載の方法。

【 0 0 4 5 】

19. 一つまたは二つのR基がC₁-C₄アルキル基およびハロゲンから独立して選択される、実施形態18に記載の方法。

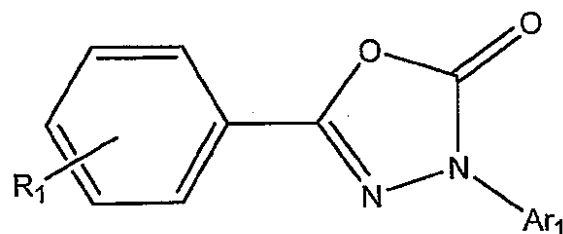
【 0 0 4 6 】

20. R₁がカルボキシ基である、実施形態17に記載の方法。

【 0 0 4 7 】

21. 式1の化合物が式1-Fの化合物である、実施形態1に記載の方法：

【 化 1 1 】



1-F.

20

30

【 0 0 4 8 】

22. Ar₁が一つまたは二つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、実施形態21に記載の方法。

【 0 0 4 9 】

23. 一つまたは二つのR基がC₁-C₄アルキル基、ハロゲン、C₁-C₄ハロアルキル基およびメタンシルホニル基から独立して選択されるか、または二つのR基が一緒になってキノリン基を形成する、実施形態22に記載の方法。

【 0 0 5 0 】

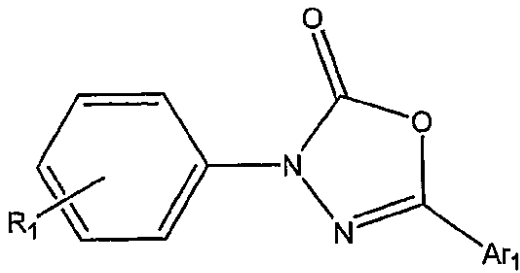
24. R₁がカルボキシ基である、実施形態21に記載の方法。

【 0 0 5 1 】

25. 式1の化合物が式1-Gの化合物である、実施形態1に記載の方法：

40

【化 1 2】



1-G.

10

【 0 0 5 2】

26. Ar₁ が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、実施形態 25 に記載の方法。

【 0 0 5 3】

27. 一つまたは二つの R 基が C₁ - C₄ アルキル基およびシアノ基から独立して選択される、実施形態 26 に記載の方法。

【 0 0 5 4】

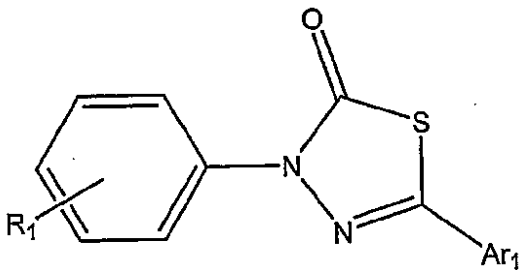
28. R₁ がカルボキシ基である、実施形態 25 に記載の方法。

【 0 0 5 5】

29. 式 1 の化合物が式 1 - H の化合物である、実施形態 1 に記載の方法：

20

【化 1 3】



1-H.

30

【 0 0 5 6】

30. Ar₁ が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、実施形態 29 に記載の方法。

【 0 0 5 7】

31. 一つまたは二つの R 基が C₁ - C₄ アルキル基である、実施形態 30 に記載の方法。

【 0 0 5 8】

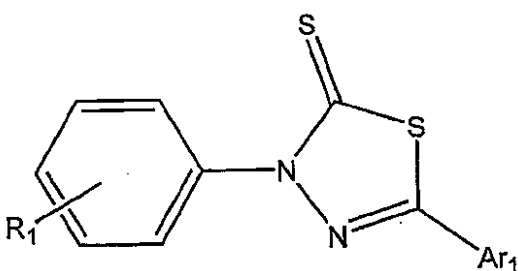
32. R₁ がカルボキシ基である、実施形態 29 に記載の方法。

【 0 0 5 9】

33. 式 1 の化合物が式 1 - I の化合物である、実施形態 1 に記載の方法：

40

【化 1 4】



1-I.

50

【 0 0 6 0 】

34. Ar₁ が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、実施形態 33 に記載の方法。

【 0 0 6 1 】

35. 一つまたは二つの R 基が C₁ - C₄ アルキル基である、実施形態 34 に記載の方法。

【 0 0 6 2 】

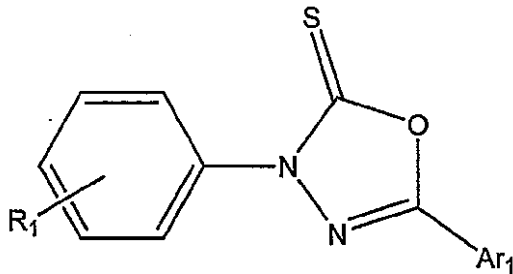
36. R₁ がカルボキシ基である、実施形態 33 に記載の方法。

【 0 0 6 3 】

37. 式 1 の化合物が式 1 - J の化合物である、実施形態 1 に記載の方法：

10

【 化 1 5 】



1-J.

20

【 0 0 6 4 】

38. Ar₁ が一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である、実施形態 37 に記載の方法。

【 0 0 6 5 】

39. 一つまたは二つの R 基が C₁ - C₄ アルキル基である、実施形態 38 に記載の方法。

【 0 0 6 6 】

40. R₁ がカルボキシ基である、実施形態 37 に記載の方法。

【 0 0 6 7 】

41. 効果的な量の式 1 の化合物、またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体を、必要とする患者に投与することを含む、自己免疫疾患、血液疾患、膠原病、糖尿病、神経変性疾患、心血管疾患、肺疾患、炎症性疾患または中枢神経系疾患を治療または予防する方法。

30

【 0 0 6 8 】

42. 投与が静脈内である、実施形態 41 に記載の方法。

【 0 0 6 9 】

43. 自己免疫疾患が慢性関節リウマチまたは移植片対宿主病である、実施形態 41 に記載の方法。

【 0 0 7 0 】

44. 炎症性疾患が関節炎である、実施形態 41 に記載の方法。

40

【 0 0 7 1 】

45. 中枢神経系疾患が多発性硬化症、筋ジストロフィー症、ジュシェンヌ型筋ジストロフィー、アルツハイマー病、神経変性疾患またはパーキンソン病である、実施形態 41 に記載の方法。

【 0 0 7 2 】

46. 血液疾患が血友病、フォン・ヴィレブランド病または型サラセミアである、実施形態 41 に記載の方法。

【 0 0 7 3 】

47. 膠原病が骨形成不全症または肝硬変である、実施形態 41 に記載の方法。

48. 効果的な量の式 1 の化合物、またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和

50

物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体を、必要とする患者に投与することを含む、家族性赤血球増加症、免疫不全症、腎疾患、嚢胞性線維症、家族性高脂血症、網膜色素変性症、アミロイド症、血友病、アルツハイマー病、テイ・サックス病、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、アテローム性動脈硬化症、巨人症、小人症、甲状腺機能亢進症、老化、肥満症、ジュシェンヌ型筋ジストロフィー症またはマルファン症候群を治療または予防する方法。

【0074】

49．投与が静脈内である、実施形態48に記載の方法。

50．効果的な量の式1の化合物、またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体を、必要とするヒトに投与することを含む、ヒトの癌を治療または予防する方法。

10

【0075】

51．投与が静脈内である、実施形態50に記載の方法。

【0076】

52．癌が頭部頸部、眼、皮膚、口、喉、食道、胸、骨、血液、肺、結腸、S字結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、腎臓、肝臓、膵臓、脳、腸、心臓または副腎の癌である、実施形態50に記載の方法。

【0077】

53．前記化合物またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、または立体異性体が、製薬上許容される担体または稀釈剤を含む、実施形態50に記載の方法。

20

【0078】

54．癌が固形腫瘍である、実施形態50に記載の方法。

【0079】

55．癌が、肉腫、癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、グリオーマ、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、カボジ肉腫、松果体腫、血管芽種、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、血液由来の腫瘍または多発性骨髄腫である、実施形態50に記載の方法。

30

【0080】

56．癌が、急性リンパ性白血病、急性リンパ性細胞白血病、急性リンパ性T細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病または多発性骨髄腫である、実施形態50に記載の方法。

57．効果的な量の式1の化合物、またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体を、必要とする患者に投与することを含む、p53の変異に関連する疾患を治療または予防する方法。

40

【0081】

58．投与が静脈内である、実施形態57に記載の方法。

【0082】

59．疾患が、肉腫、癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、髄索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、骨膜種、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮癌、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子

50

宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、グリオーマ、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、カポジ肉腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫または網膜芽細胞腫である、実施形態 57 に記載の方法。

60. 効果的な量の式 1 の化合物、またはその薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ体、立体異性体または多形体を、癌細胞と接触させることを含む、癌細胞の増殖を阻害する方法。

【0083】

61. 哺乳類においてナンセンス変異を含む遺伝子を転写させ、効果的な量の本発明の化合物を前記哺乳類に提供して、ナンセンス変異を含む前記遺伝子からタンパク質を生産することを含む、哺乳類においてタンパク質を選択的に生産する方法。

10

【0084】

発明の詳細な説明

未熟な翻訳終結は異常なタンパク質を作り出す原因となり、この異常なタンパク質は致死的であったり、または多くの疾患を引き起こし、これらの疾患として、癌、リソソーム蓄積症、筋ジストロフィー、嚢胞性線維症や血友病などが含まれるがこれらに限定されない。本発明によって、ナンセンス変異を抑制する化合物が同定され、またその化合物の使用法が提供される。

【0085】

A. 本発明の化合物

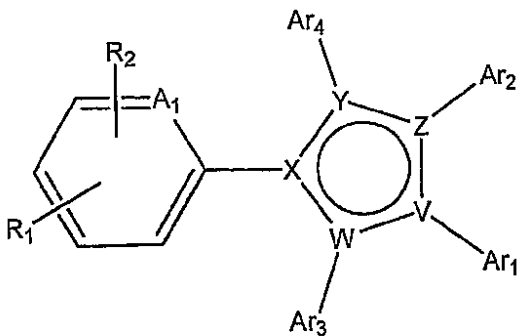
本発明の一つの態様では、ナンセンス変異の抑制に有用な本発明の化合物が提供される。ある実施形態においては、本発明の化合物は特異的にナンセンス変異を抑制し、また他の実施形態においては、本発明の化合物はナンセンス変異の抑制のみならず、疾患の治療にも寄与し、これらの疾患として、癌、リソソーム蓄積症、筋ジストロフィー、嚢胞性線維症や血友病などが含まれるがこれらに限定されない。

20

【0086】

ナンセンス変異の抑制に有用な本発明の好ましい化合物は、以下に示す式 (1) の化合物を含む。

【化 16】



30

1

【0087】

40

[式中、

A₁ は、C、CH または N であり、

V および X は、N または C から独立して選択され、

W は、N、C または CH から選択され、

ここで V、W または X の少なくとも一つが N であり、また W が N のとき、V または X の少なくとも一つも N であり、

Y および Z は、N、C、C-R_C、C=O、C=S から独立して選択され、ここで R_C は H、CH₃、または NH₂ であるが、ただし、Y または Z の一方が C=O または C=S であるとき、他方は NH、S または O から選択することもでき、

R₁ は、カルボキシ、シアノ、またはカルボニル基 (C₁-C₄ アルコキシ基で任意に

50

置換されていてもよい)であり、

R_2 は、存在しないか、またはニトロであり、

Ar_1 は、R基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル；一つ、二つまたは三つの独立して選択されたR基で任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール；一つ、二つまたは三つの独立して選択されたR基で任意に置換されていてもよい5～10員ヘテロ環であるか、 Ar_2 および Ar_1 と Ar_2 が結合するヘテロ環とともに、 Ar_{1-2} から選択される環構造を形成するか、または Ar_3 および Ar_1 と Ar_3 が結合するヘテロ環とともに、 Ar_{1-3} から選択される環構造を形成し、

Ar_2 は、存在しないか、または Ar_1 および Ar_1 と Ar_2 が結合するヘテロ環とともに、 Ar_{1-2} から選択される環構造を形成し、

Ar_3 は、存在しないか、または Ar_1 および Ar_1 と Ar_3 が結合するヘテロ環とともに、 Ar_{1-3} から選択される環構造を形成し、

Ar_4 は、存在しないか、または $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $C_1 - C_4$ チオアルキルであり、そのいずれも A_1 とともに4～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、

Rは、水素、 $-R_a$ 基、または二つのR基であり、Rがオキシ基を含んでもよい場合、それらが結合するフェニル基またはヘテロ環とともに、RRから選択される環構造を形成し、

ここで、

Ar_{1-2} および Ar_{1-3} は、11～14員のヘテロ三環式構造から選択され、該ヘテロ三環式構造は、一つ以上のハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基（ハロゲンまたは $C_1 - C_4$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい）、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基、またはアミノ基（ $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されるカルボニル基で任意に置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよく、

RRは、9～10員の二環式構造であり、該二環式構造は、一つ以上のハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、オキソ基、または $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で任意に置換されていてもよく、

R_a は、ヒドロキシ基；ハロゲン；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基；一つ以上の独立して選択されたハロゲンまたはフェニル基で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルコキシ基；一つ以上の独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよい $C_4 - C_8$ シクロアルキル基； $-R_b$ 基； $-O - R_b$ 基；一つ以上の独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル、オキソまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよい4～6員のヘテロ環；二つの環構造を有する9～10員のヘテロ環；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよいカルボニル基；一つまたは二つの $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよいカルバモイル基；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよいチオ基；ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよいスルホニル基；または一つまたは二つの独立して選択された $C_1 - C_4$ アルキル、スルホニルまたはカルボニル基で任意に置換されていてもよいアミノ基（ここで、アミノスルホニル基は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-R_b$ 基で任意に置換されていてもよく、アミノカルボニル基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ベンゾキシ、またはアミノ基（ $-R_b$ 基で置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい）からなる群から選択され、

ここで、 $-R_b$ は、 $C_6 - C_8$ アリールであり、該アリールは、一つ以上の次の基：ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、またはアミノ基（一つ以上の $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよい]

または前記式1の化合物の薬剤として許容される塩、水和物、溶媒和物、包接体、ラセミ

10

20

30

40

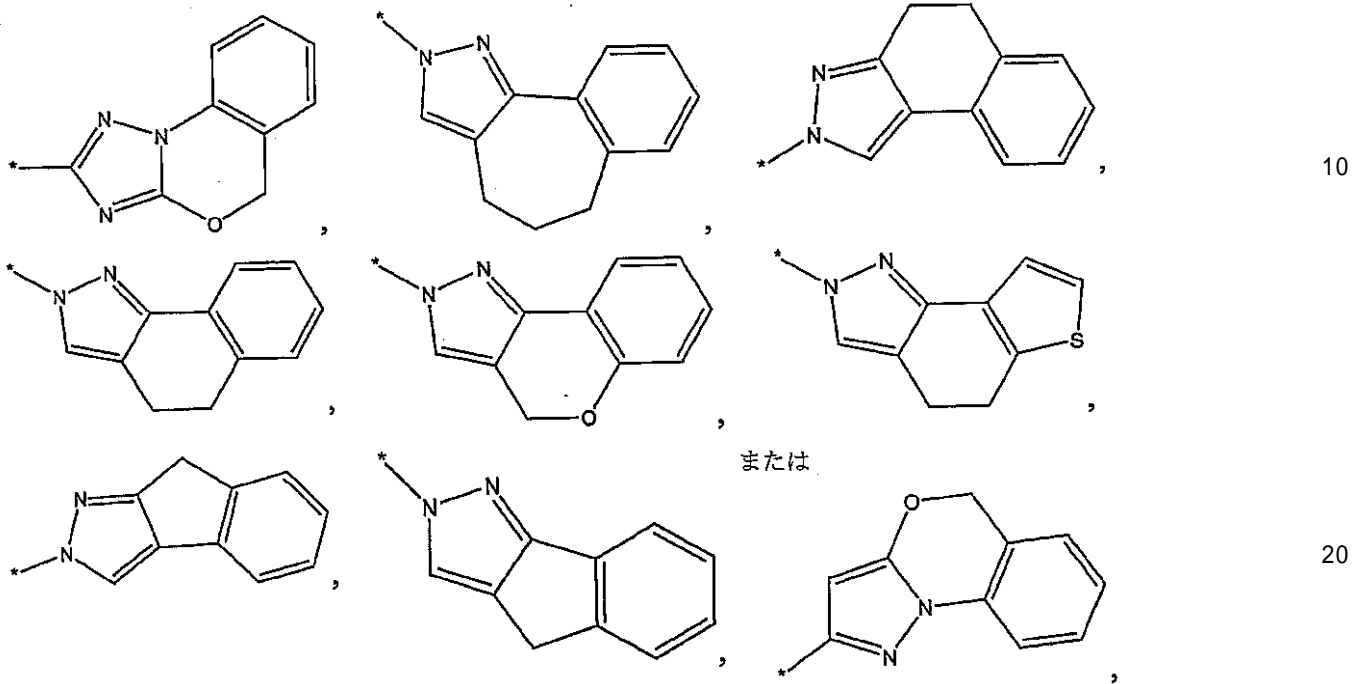
50

体、立体異性体または多形体。

【0088】

式1の好ましい実施形態において、 Ar_{1-2} は以下の基(式1と同様に任意に置換されていてもよい)から選択される:

【化17】



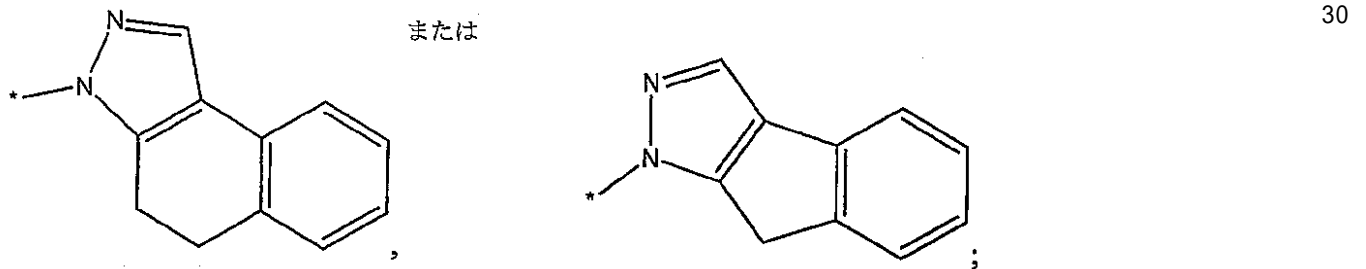
【0089】

[式中、*は Ar_{1-2} が式1の6員環に結合する結合手を示す]。

【0090】

式1の他の好ましい実施形態において、 Ar_{1-3} は以下の基(式1と同様に任意に置換されていてもよい)から選択される:

【化18】



【0091】

[式中、*は Ar_{1-3} が式1の6員環に結合する結合手を示す]。

【0092】

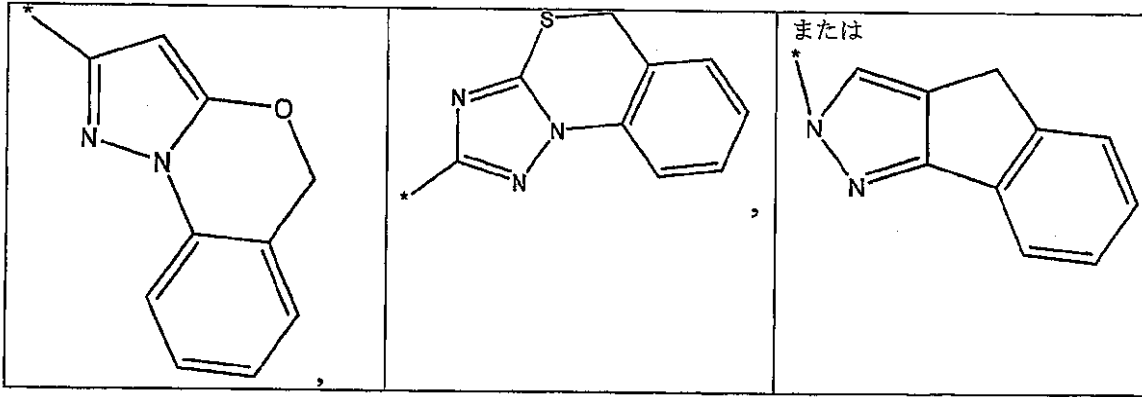
式1の他の好ましい実施形態において、 $Ar_4 - A_1$ は、 A_1 および $Ar_4 - A_1$ が結合するV/W/X/Y/Z含有環と共に、3、4または5員の縮合環構造を形成してもよい。式1の好ましい実施形態において、 $Ar_4 - A_1$ は、 A_1 およびそれが結合するV/W/X/Y/Z含有環と共に、ヘテロ三環構造を形成し、これは本明細書に記載するように任意に置換されてもよい。

【0093】

さらに式1の他の好ましい実施形態において、 $Ar_4 - A_1$ は、 A_1 および $Ar_4 - A_1$ が結合するV/W/X/Y/Z含有環と共に、以下から選択することができる:

40

【化19】



10

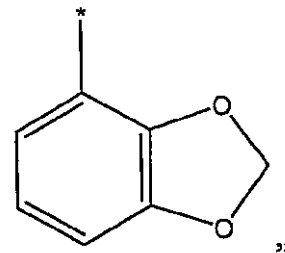
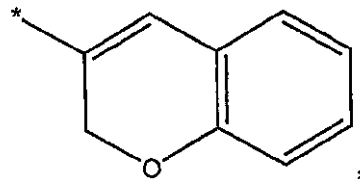
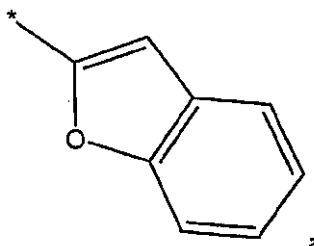
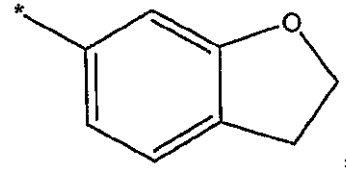
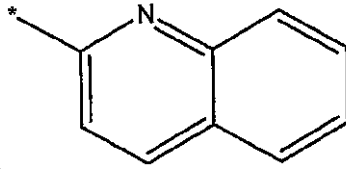
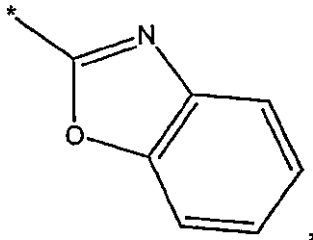
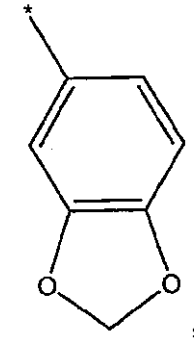
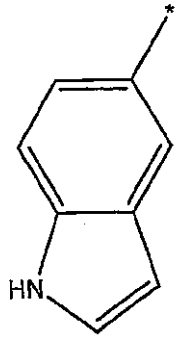
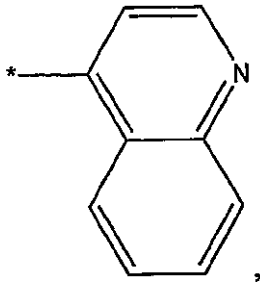
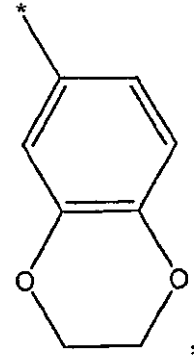
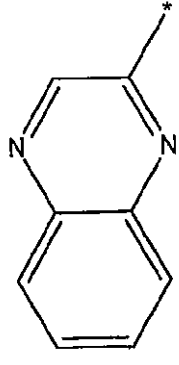
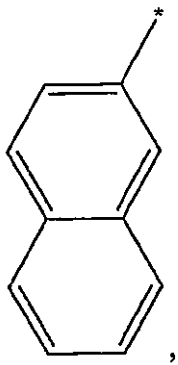
【0094】

[式中、*は、式1のAr₄-A₁、A₁含有環、およびV/W/X/Y/Z含有環から形成される三環のAr₁に結合する結合手を示す]。

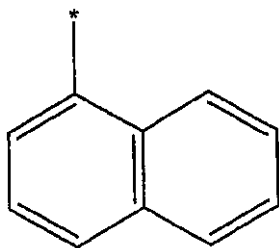
【0095】

さらに式1の他の好ましい実施形態において、RRは以下の基から選択される：
キノリン基；ナフチル基；ベンゾ[1,3]ジオキサール基；ベンゾ[1,4]ジオキサール基；インドリル基；またはキノキサリン基；

【化20】



または



10

20

30

40

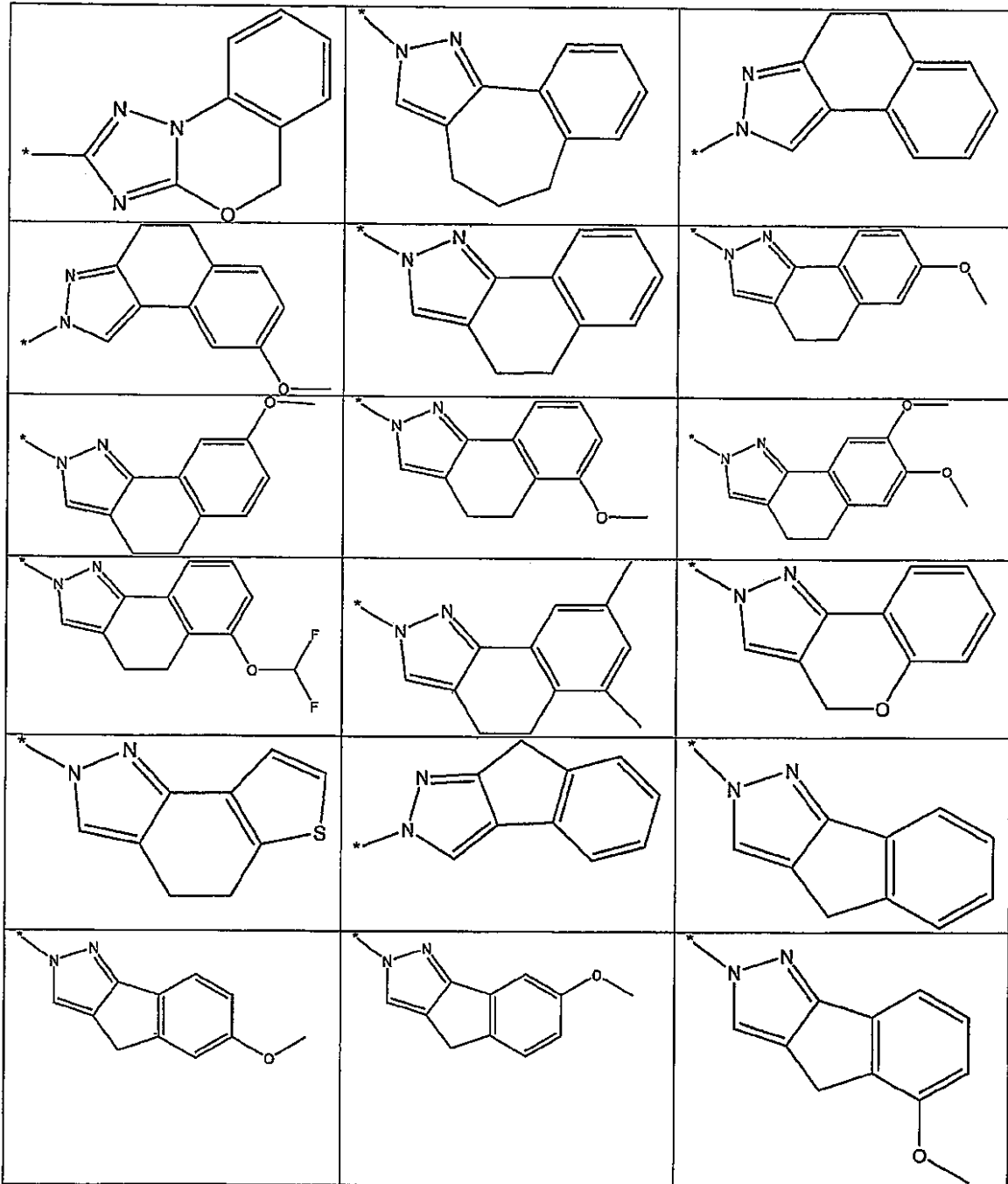
【0096】

[式中、*はRRが式1の5員環に結合する結合手を示す]。

【0097】

さらに式1の他の好ましい実施形態において、Ar₁、Ar₂は以下の基から選択される：

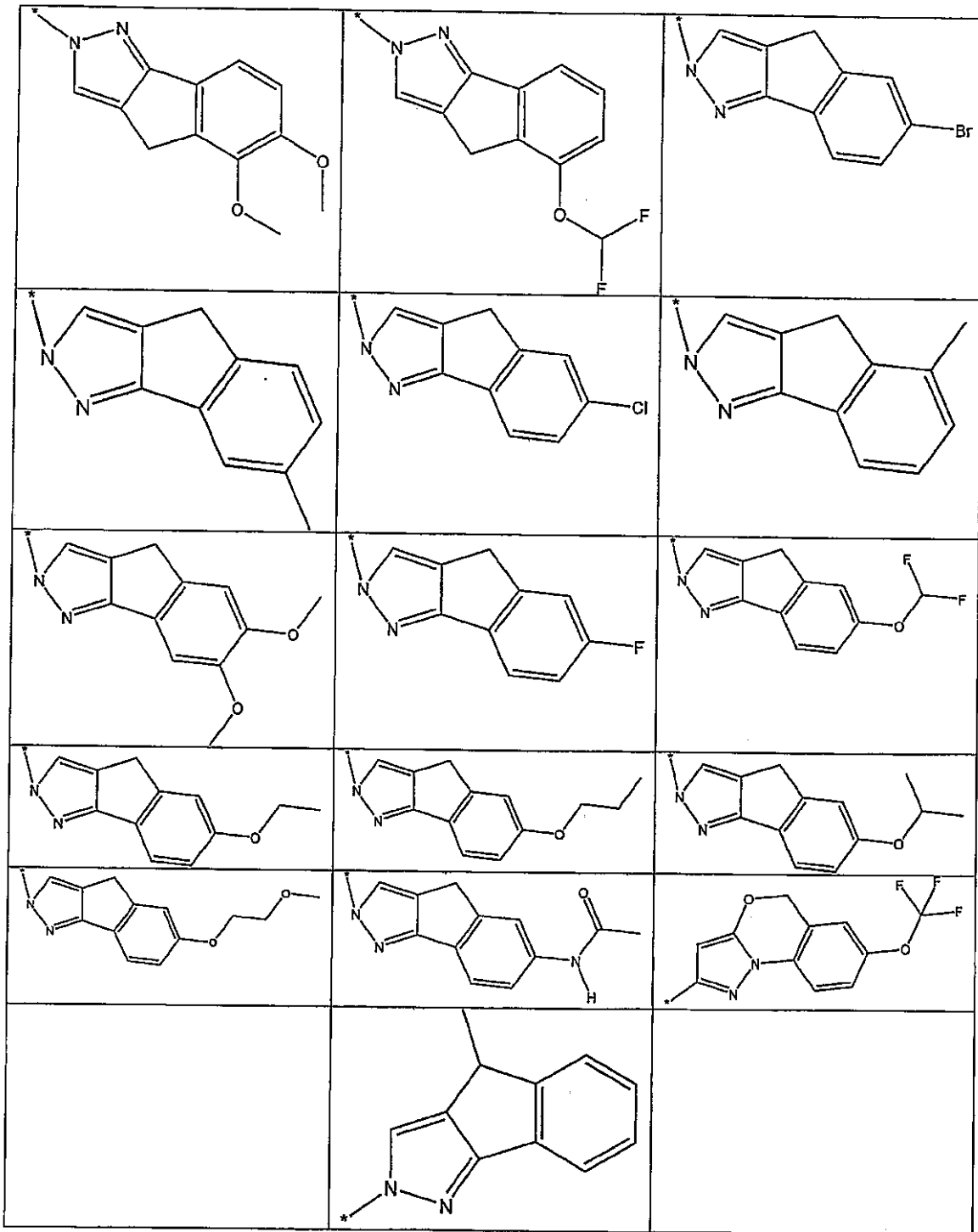
【化 2 1】



10

20

30



10

20

30

【0098】

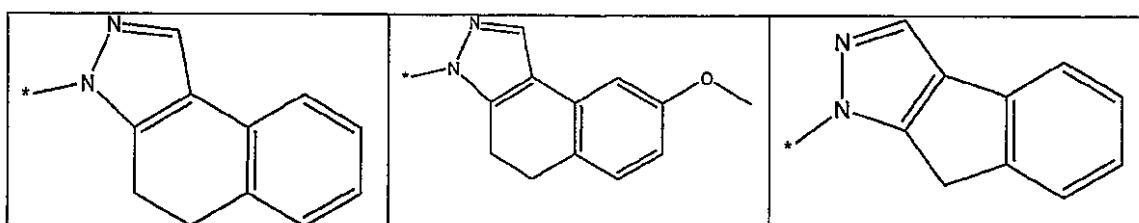
[式中、*はAr₁、Ar₂が式1の6員環に結合する結合手を示す]。

40

【0099】

さらに式1の他の好ましい実施形態において、Ar₁、Ar₂は以下の基から選択される：

【化22】



50

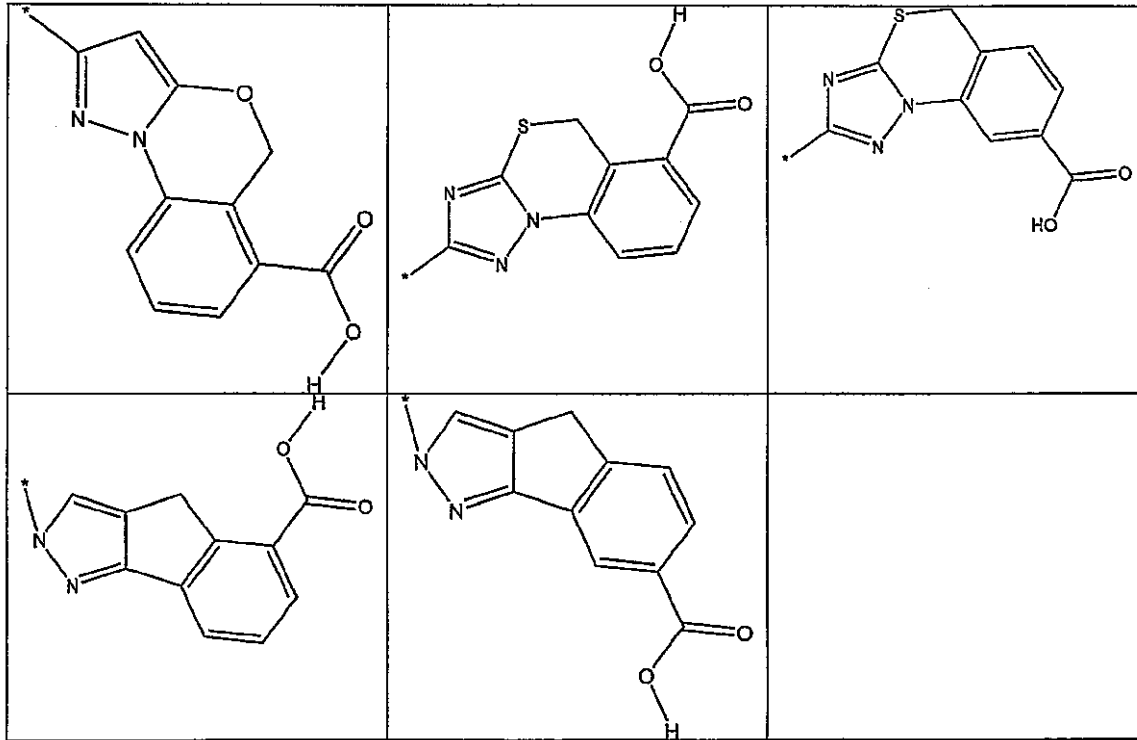
【0100】

[式中、*は $Ar_1 - Ar_3$ が式1の6員環に結合する結合手を示す]。

【0101】

さらに式1の他の好ましい実施形態において、 $Ar_4 - A_1$ は、 A_1 および $Ar_4 - A_1$ が結合するV/W/X/Y/Z含有環と共に、以下から選択することができる：

【化23】



10

20

【0102】

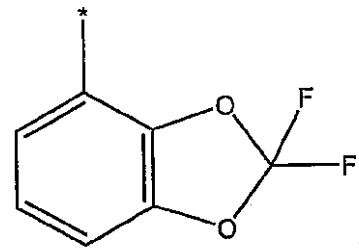
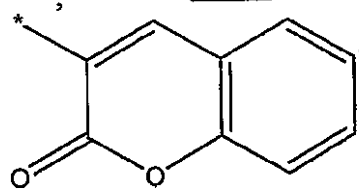
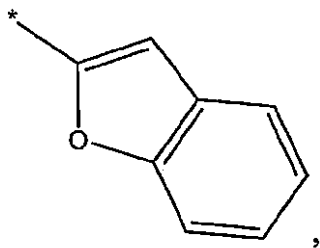
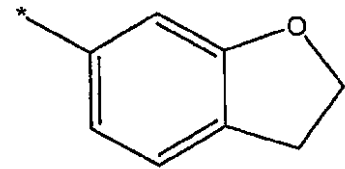
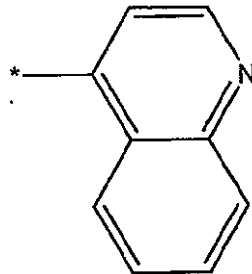
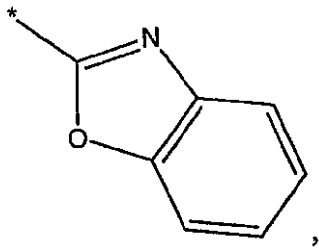
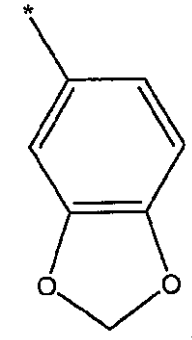
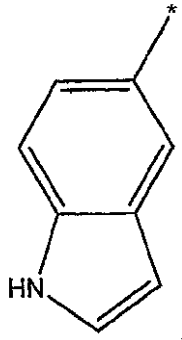
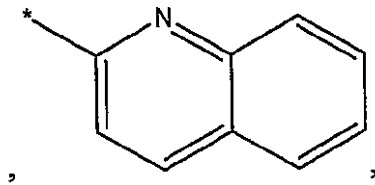
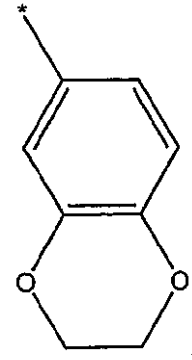
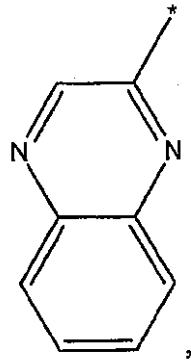
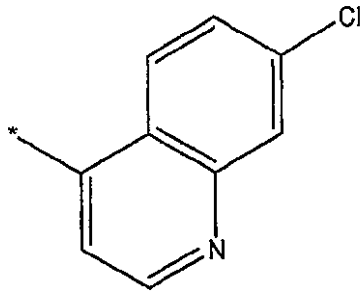
[式中、*は、式1の $Ar_4 - A_1$ 、 A_1 含有環、およびV/W/X/Y/Z含有環から形成される三環の Ar_1 に結合する結合手を示す]。

【0103】

さらに式1の他の好ましい実施形態において、RRは以下の基から選択することができる：

30

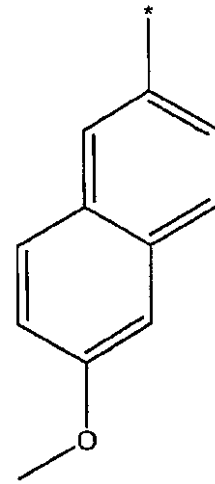
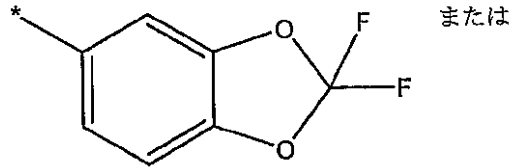
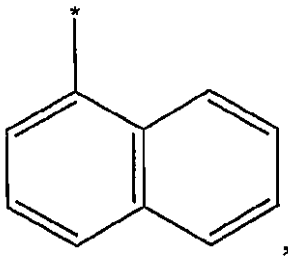
【化 2 4】



10

20

30



10

【0104】

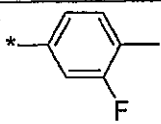
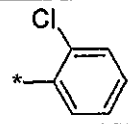
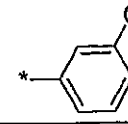
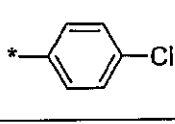
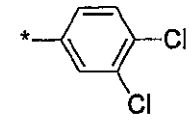
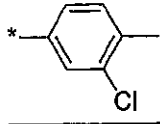
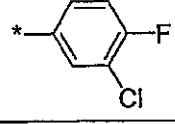
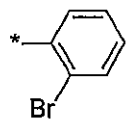
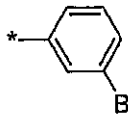
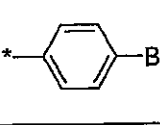
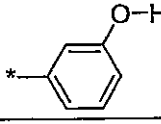
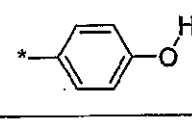
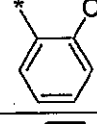
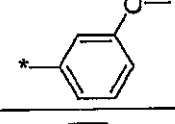
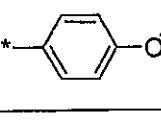
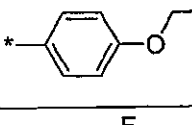
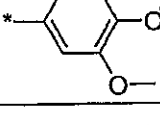
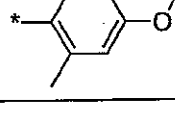
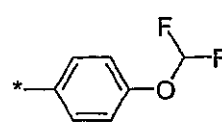
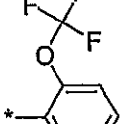
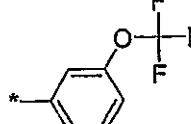
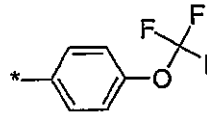
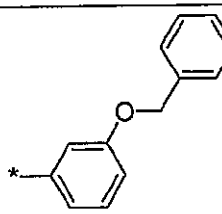
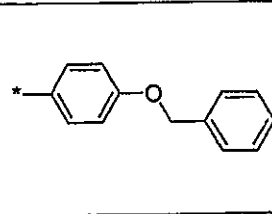
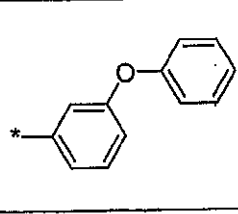
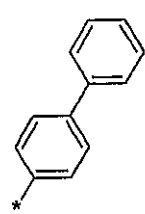
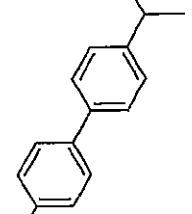
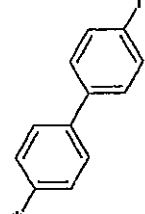
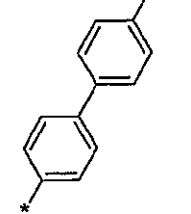
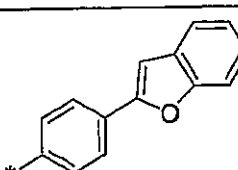
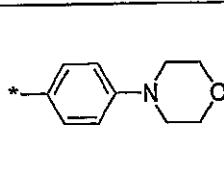
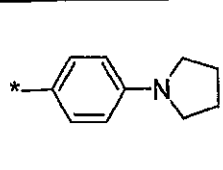
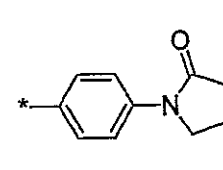
さらに式1の他の好ましい実施形態において、Ar₁は以下の基から選択することができる：

【化25】

20

30

40

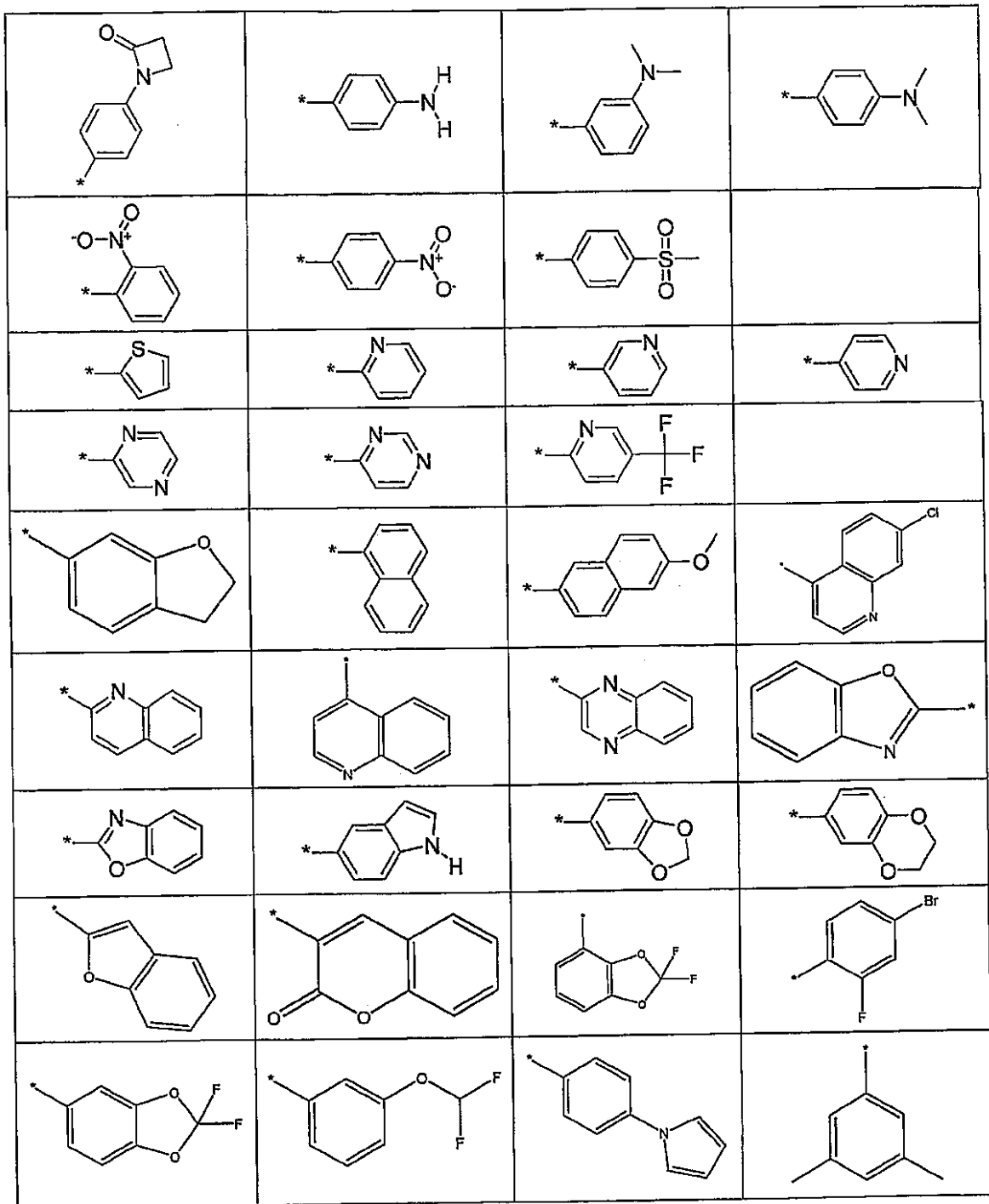
			
			
			
			
			
			
			
			
			

10

20

30

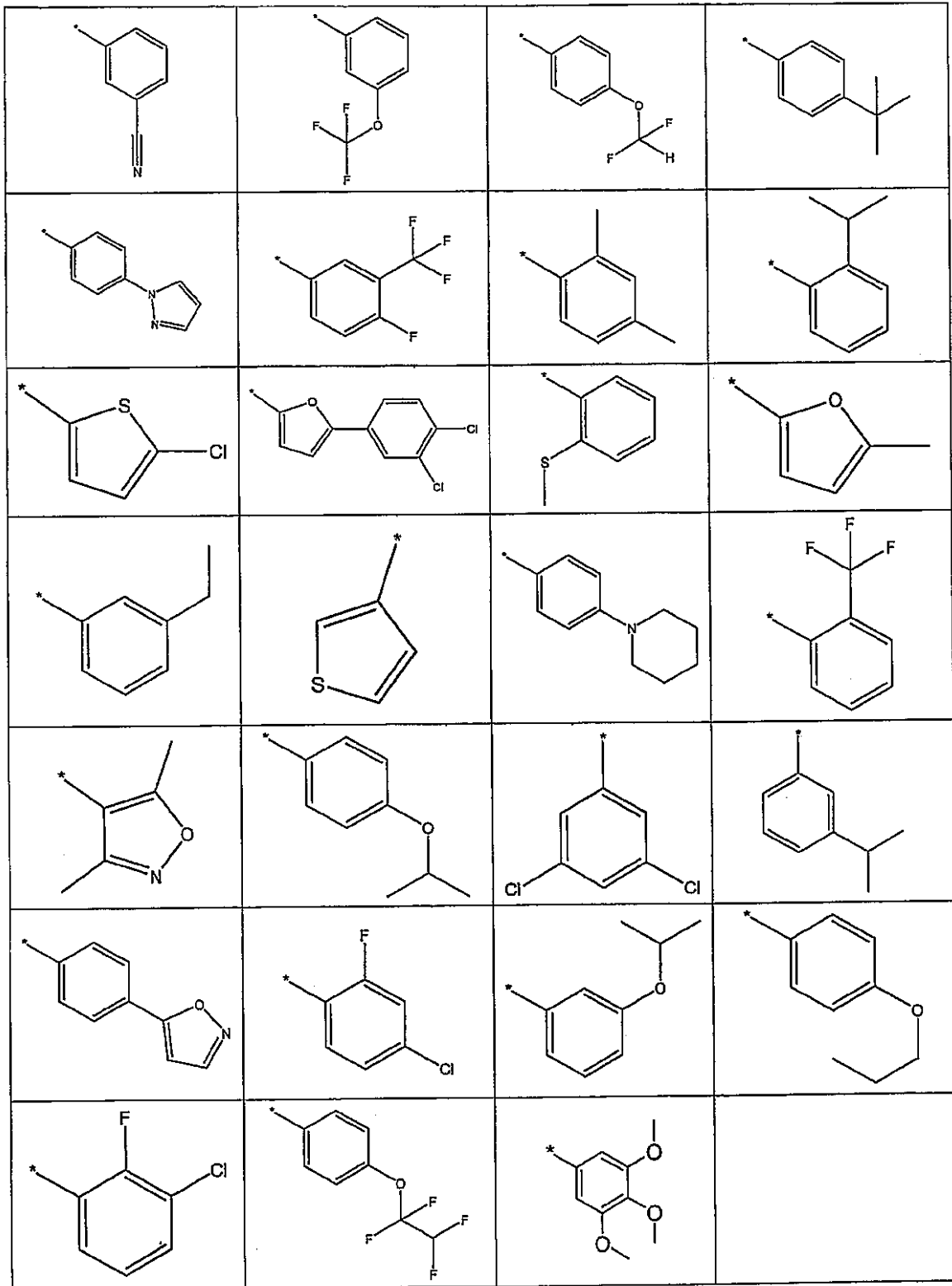
40



10

20

30



10

20

30

40

【0105】

[式中、*はAr₁が式1の5員環に結合する結合手を示す]。

【0106】

当業者には理解されるように、本発明の特定の化合物は少なくとも一つのキラル中心を含むことができ、また、そのためラセミ混合物またはエナンチオマー的に純粋な組成物として存在しうる。本明細書で用いる「エナンチオマー的に純粋」とは、実質的に単一の異性体からなる組成物、好ましくは90%、92%、95%、98%、99%または100%の単一の異性体からなる組成物をさす。

【0107】

50

本明細書で用いる「アルキル」とは、一般に、直鎖状、分枝状または環状の飽和ヒドロカルビル基を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、シクロヘキシル、*n*-ヘプチル、オクチル、*n*-オクチルなどが含まれる。いくつかの実施形態において、アルキル置換基は、 $C_1 - C_8$ 、 $C_3 - C_8$ 、 $C_1 - C_6$ 、または $C_1 - C_4$ アルキル基でもよい。特定の実施形態において、アルキル基は一つ以上のハロゲンまたはアルコキシ基によって任意に置換されていてもよい。例えば、アルキル基はハロアルキルを形成するために一以上のハロゲン置換基を含んでもよく、このハロアルキルとしてモノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキルが含まれる。

【0108】

本明細書で用いる「アルケニル」とは、一般に、一つ以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖状、分枝状、または環状のアルケン基をさし、例えば3-プロペニルを含む $C_2 - C_6$ アルケレン基などである。

【0109】

本明細書で用いる「アリール」とは、炭素環式芳香環構造をさす。アリール基の範囲に含まれるものとして、5~20個の炭素原子を有する芳香環がある。アリール環構造には一つ以上の環構造を有する化合物、例えば単環式、二環式、三環式化合物が含まれる。アリール基の例として、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、フェナントレニル(すなわちフェナントレン)、ナフチル(すなわちなフタレン)環状構造がある。特定の実施形態において、アリール基は任意に置換されてもよい。

【0110】

本明細書で用いる「ヘテロ環」とは、一つ以上の環原子が炭素以外のヘテロ原子である環構造をさす。ヘテロ原子として典型的なものは、酸素、硫黄、または窒素原子である。ヘテロ環に含まれる範囲の中で、さらに独立して選択可能なものは、酸素、窒素、硫黄ヘテロ環構造である。環構造は一つ以上の環構造をもつ化合物、例えば単環式、二環式、または三環式化合物を含み、また、芳香族であってもよい(すなわち、環構造がヘテロアリールであってもよい)。ヘテロ環基の例として、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、またはテトラヒドロチオピラニルなどがある。特定の実施形態において、ヘテロ環は任意に置換されてもよい。本明細書で用いる「ヘテロアリール」とは、一つ以上の環原子が炭素以外のヘテロ原子である芳香環構造をさす。ヘテロ原子として典型的なものは、酸素、硫黄、または窒素原子である。ヘテロアリールに含まれる範囲の中で、さらに独立して選択可能なものは、酸素、窒素、硫黄ヘテロアリール環構造である。環構造は一つ以上の環構造をもつ化合物、例えば単環式、二環式、三環式化合物を含んでもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、二つ以上、三つ以上、または四つ以上のヘテロ原子を含むヘテロアリール基から選択してもよい。ヘテロアリール環構造は、五つ以上の原子、六つ以上の原子、または八つ以上の原子を含むものから選択してもよい。好ましい実施形態では、ヘテロアリールは5~10個の原子を含む。ヘテロアリール環構造の例として、以下のものが含まれる：アクリジン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾジオキサソール、ベンゾフラン、1,3-ジアジン、1,2-ジアジン、1,2-ジアゾール、1,4-ジアザナフタレン、フラン、フラザン、イミダゾール、インドール、イソキサゾール、イソキノリン、イソチアゾール、オキサゾール、プリン、ピリダジン、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピロール、キノリン、キノキサリン、チアゾール、チオフェン、1,3,5-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,2,3-トリアジン、テトラゾール、およびキナゾリン。

【0111】

本明細書で用いる「アルコキシ」とは、通常-O-R構造を有する基をさす。特定の実

10

20

30

40

50

施形態において、Rはアルキル基、例えばC₁-C₈、C₁-C₆アルキル基、またはC₁-C₄アルキル基である。ある実施形態において、アルコキシのR基は少なくとも一つのハロゲンで任意に置換されていてもよい。例えば、アルコキシのR基はハロアルキルであり、すなわちハロアルコキシである。

【0112】

ハロゲン置換基はハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、およびアスタチンから独立して選択することができる。

【0113】

本発明の解釈上、一つ以上の官能基または置換基が本発明の化合物に組み込まれている場合、開示された化合物の任意の位置に出現する官能基または置換基は、それぞれ独立して選択され、また必要に応じて独立して置換され得る。さらに、よりジェネリックな置換基が本発明の分子の任意の位置に記載される場合には、そのジェネリックな置換基をより具体的な置換基で置き換えることができ、結果として生じる分子は本発明の分子の範囲内にある。

10

【0114】

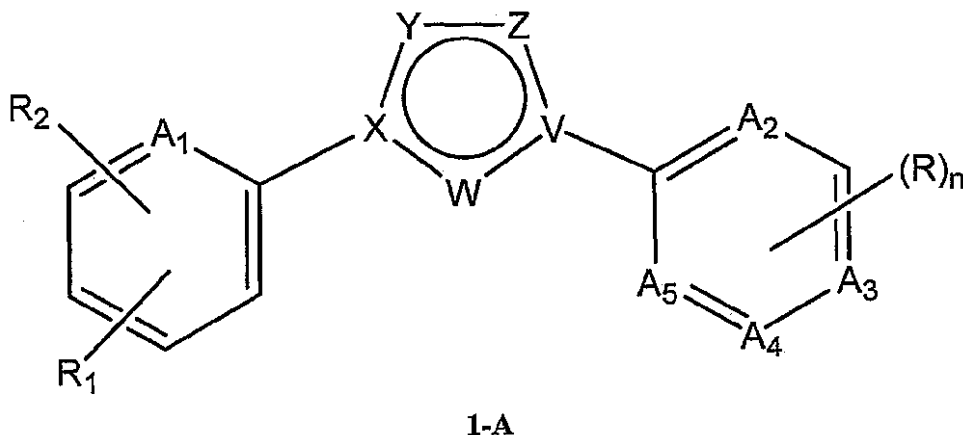
式1を参照すると、一実施形態において、Rは好ましくはメタ位および/またはパラ位にあり、好ましくはハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルコキシ、アミノ（一つ以上のC₁-C₄アルキル基で任意に置換されていてもよい）、-R_b基、ピロリル基、イミダゾリル基であり、または二つのR基は、それらが結合するフェニル環とともに、ベンゾ[1,3]ジオキソールまたは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキソニル基を形成する。特に好ましいR基は、上記の表に示したものを含む。

20

【0115】

好ましい実施形態において、式1の化合物は式1-Aの化合物を含む：

【化26】



30

【0116】

式1-Aを参照すると、一実施形態においては、A₁、A₂、A₃、A₄、およびA₅はN、C、またはCHから独立して選択され、nは0、1、または2である。好ましい実施形態において、R₂は存在せず、A₁、A₂、A₃、A₄、およびA₅はCおよびCHから独立して選択される。R₁は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。式1-Aのさらなる実施形態において、Rは以下の中から独立して選択することができる：水素；ヒドロキシ基；C₁-C₄アルキル基；ハロゲン；C₁-C₄ハロアルキル基；C₁-C₄アルコキシ基；C₁-C₄ハロアルコキシ基；フェニルオキシ基；ベンジルオキシ基；一つ以上の独立して選択されたハロゲン、C₁-C₄アルキル基、および/またはC₁-C₄アルコキシ基で任意に置換されていてもよいC₆-C₈アリール；一つまたは二つの独立して選択されたC₁-C₄アルキル基で任意に置換されていてもよいアミノ基；シアノ基；-C(O)-R_d基、ここでR_dはヒドロキシ基、C₁-C₄アルキル基またはC₁-C₄アルコキシ基；メタンスルホニル基；ニトロ基；ベン

40

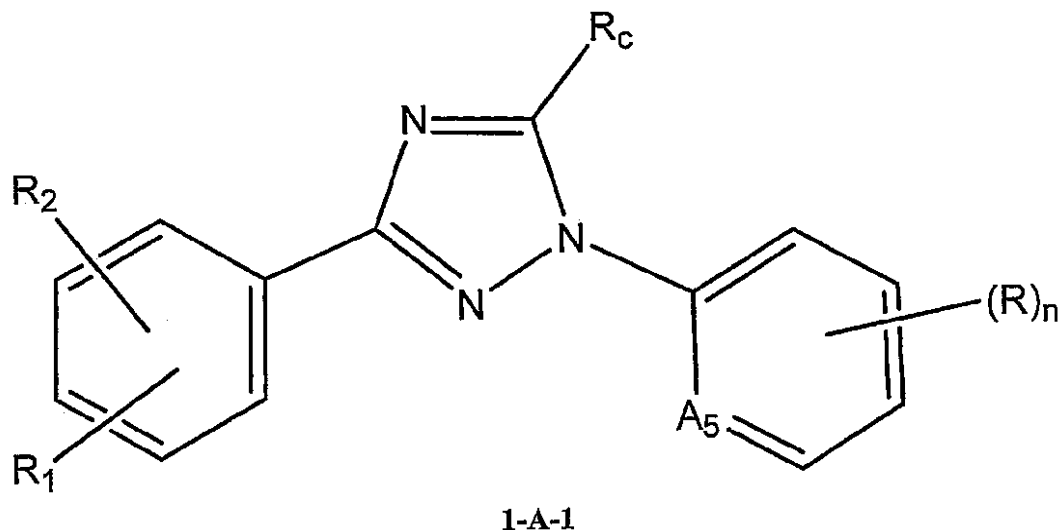
50

ゾフランニル基；ピロリジニル基；ピロリジノニル基；アゼチジノニル基；モルホリニル基；または二つのR基は、それらが結合するフェニルおよびヘテロ環とともに、RRから選択される環構造を形成する。

【0117】

式1-Aの好ましい実施形態において、V、W、およびYはそれぞれNであり、一方XはCで、ZはC-R_cである。R_cは好ましくは水素またはメチル基である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は次のような式1-A-1の化合物を含む：

【化27】



10

20

【0118】

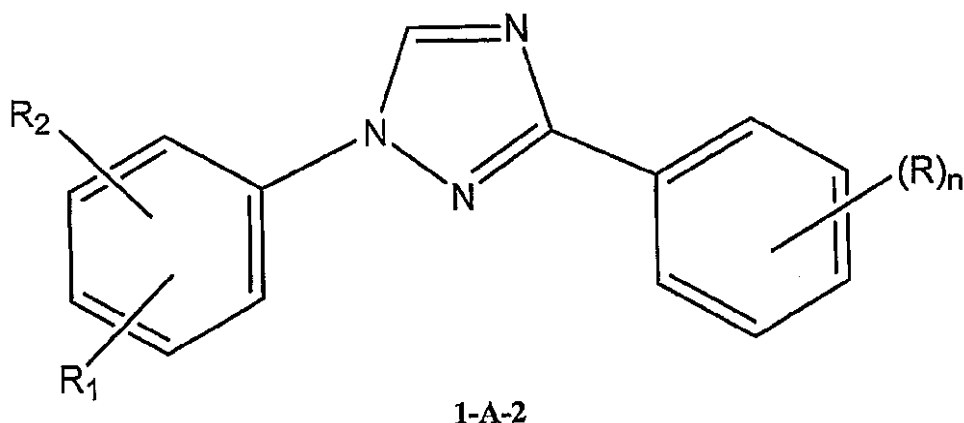
式1-A-1を参照すると、一実施形態において、R₁は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。一実施形態において、R₂は好ましくは存在しない。他の実施形態において、R_cは好ましくは水素またはメチル基である。さらなる実施形態において、Rは好ましくは以下から選択される：ハロゲン；C₁-C₄アルキル；C₁-C₄ハロアルキル；一つ以上のハロゲンで任意に置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシ；一つ以上のC₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、またはC₁-C₄アルコキシ基で任意に置換されていてもよいC₆-C₈アリアル；ベンゾフリル基；ピロリジニル基；ピロリジノニル基；および/またはアゼチジノニル基。さらに、nは好ましくは0、1、または2であり、R基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

30

【0119】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、W、X、およびZはそれぞれNであり、一方VはCで、YはC-R_cである。R_cは好ましくは水素またはメチル基である。式1の特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-2の化合物を含む：

【化28】



10

【0120】

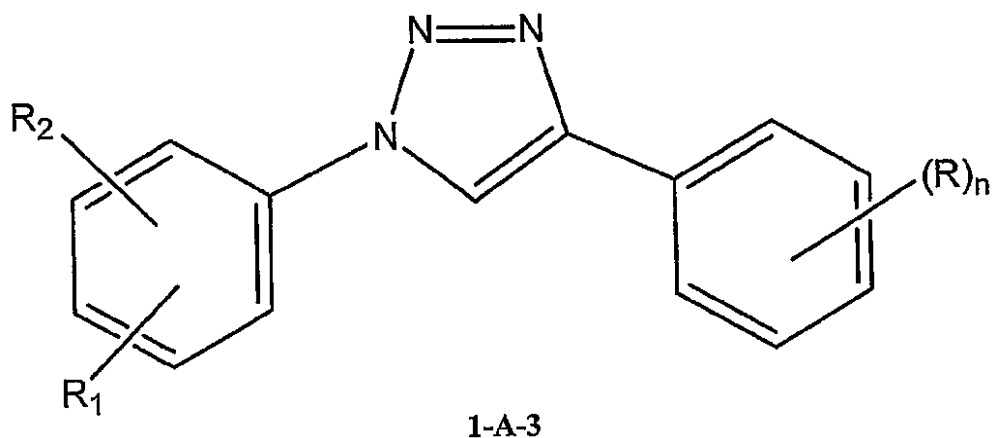
式1-A-2を参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。一実施形態において、 R_2 は好ましくは存在しない。他の実施形態において、 R は好ましくは以下から独立して選択される：ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよび/またはベンジルオキシ基。さらなる式1-A-2の実施形態において、 n は好ましくは0または1であり、 R 基は好ましくはメタ位またはパラ位にある。

20

【0121】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、 X 、 Y 、および Z はそれぞれ N であり、一方 V は C で、 W は CH である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は下記に示す式1-A-3の化合物を含む：

【化29】



30

【0122】

式1-A-3を参照すると、一実施形態において、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。一実施形態において、 R_2 は好ましくは存在しない。式1-A-3の他の実施形態において、 R は好ましくは以下から独立して選択される：ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、一つ以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルコキシ；および/または二つの R 基は、それらが結合する6員アリアルとともに、一つ以上の $C_1 - C_4$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよいナフチル基を形成する。さらなる実施形態において、 n は好ましくは0、1、または2であり、 R 基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

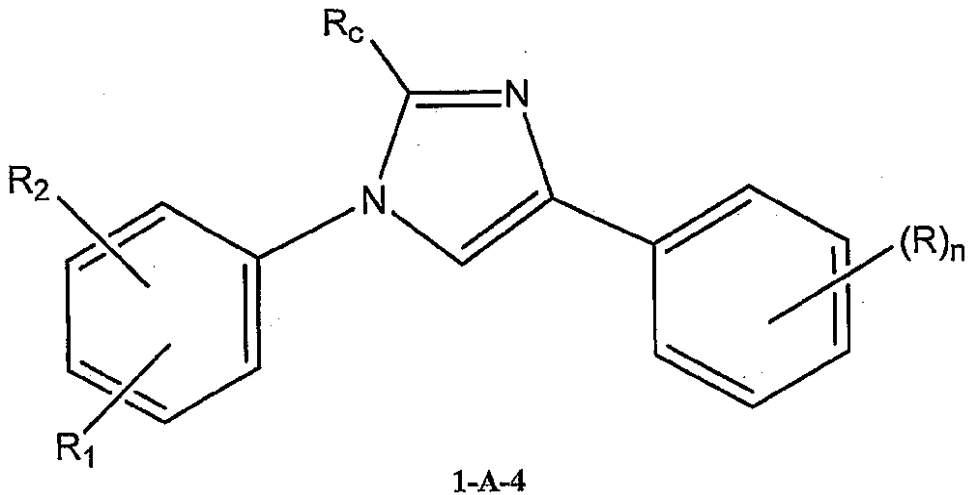
40

【0123】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、 X および Z はともに N であり、一方 V は C で、 W は CH 、 Y は $C - R_c$ である。 R_c は好ましくは水素またはアミノ基である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-4の化合物を含む：

50

【化30】



10

【0124】

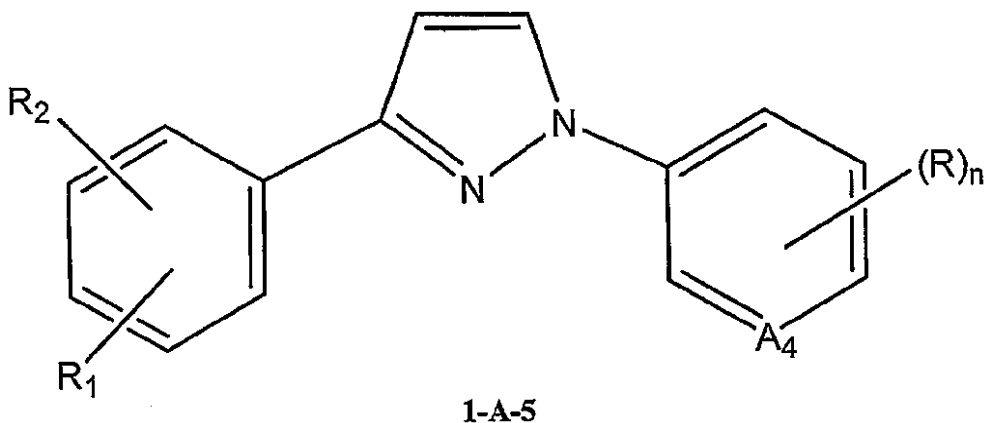
式1-A-4を参照すると、一実施形態において、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。一実施形態において、 R_2 は好ましくは存在しない。式1-A-4の他の実施形態において、 R_c は好ましくは水素またはアミノ基である。他の実施形態において、 R は好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル基から独立して選択される。さらなる式1-A-4の実施形態において、 n は好ましくは0または1であり、 R 基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

20

【0125】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、 V および W はともに N であり、一方 X は C で、 Y および Z はともに $C - R_c$ である。 R_c は好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-5の化合物を含む：

【化31】



30

【0126】

式1-A-5を参照すると、一実施形態において、 R_1 は好ましくはカルボキシ基またはシアノ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。式1-A-5の他の好ましい実施形態において、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。一実施形態において、 R_2 は好ましくは存在しない。式1-A-5の他の実施形態において、 R は好ましくは以下から独立して選択される：ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、一つ以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルコキシ、ベンジルオキシ基、ニトロ基、一つまたは二つの $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよいアミノ基；および/または二つの R 基は、それらが結合する6員アリアルと共に、ベンゾ[1,3]ジオキサール基またはインドリル基を形成する。さらなる実施形態において、 n は好ましくは0、1、または2であり、 R 基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

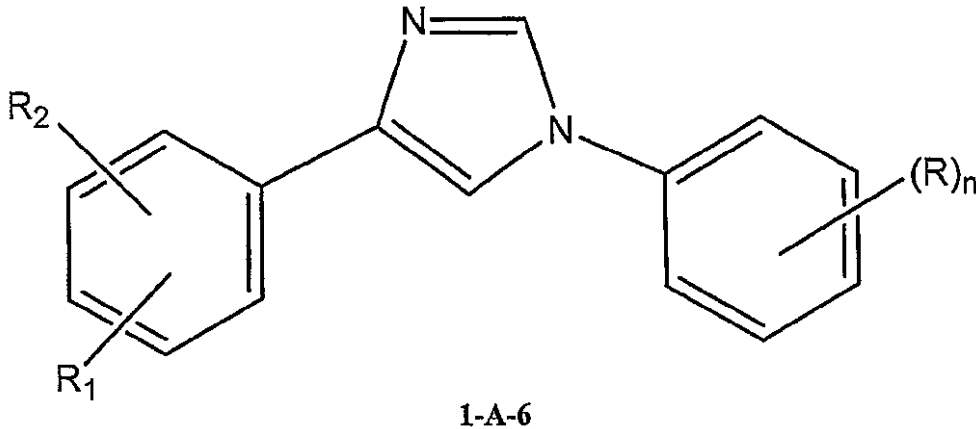
40

50

【0127】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、VおよびYはともにNであり、一方XはCで、WはCH、ZはC-R_cである。一実施形態において、R_cは好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-6の化合物を含む：

【化32】



10

【0128】

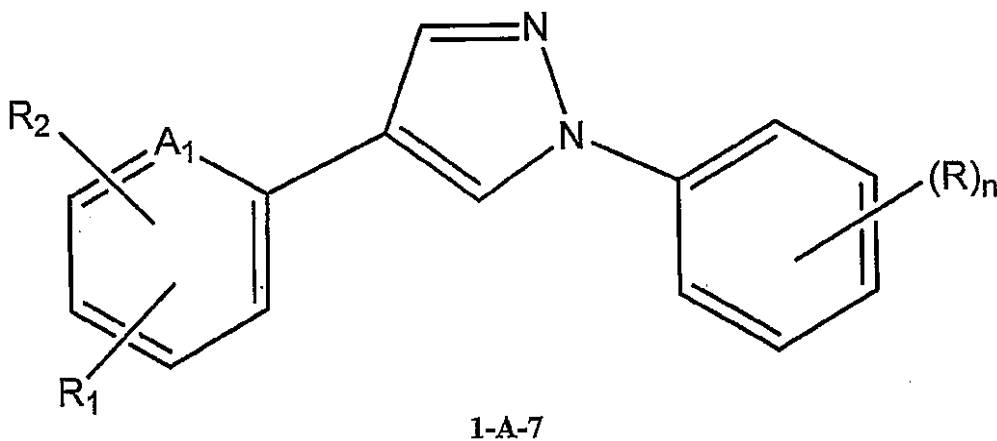
式1-A-6を参照すると、一実施形態において、R₁は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。他の実施形態において、R₂は好ましくは存在しない。式1-A-6の他の実施形態において、Rは好ましくはC₁-C₄アルキル基から独立して選択される。さらなる実施形態において、nは好ましくは0または1であり、R基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

20

【0129】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、VおよびZはともにNであり、一方XはCで、WはCH、YはC-R_cである。R_cは好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-7の化合物を含む：

【化33】



30

40

【0130】

式1-A-7を参照すると、一実施形態において、R₁は好ましくはカルボキシまたはシアノ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。他の実施形態において、R₂は好ましくは存在しないか、またはニトロ基である。R₂が存在する場合、好ましくはオルト位にある。式1-A-7の他の実施形態において、Rは好ましくは以下から独立して選択される：ヒドロキシ、ハロゲン基、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、一つ以上のハロゲンで任意に置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシ、-C(O)-OCH₃基；および/または二つのR基は、それらが結合する6員アリアルと共に、ベンゾ[1,3]ジオキソール基を形成する。さらなる式1-A-7の実施形態において、nは

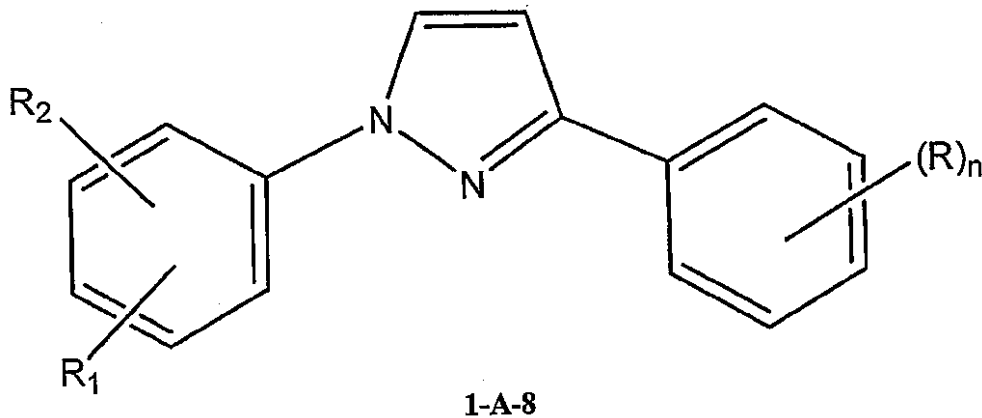
50

好ましくは0、1または2であり、R基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

【0131】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、WおよびXはともにNであり、一方VはCで、YおよびZはともにC-R_cである。R_cは好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-8の化合物を含む：

【化34】



10

【0132】

式1-A-8を参照すると、一実施形態において、R₁は好ましくはカルボキシ基または-C(O)-OCH₃基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。他の実施形態において、R₂は好ましくは存在しない。他の実施形態において、Rは好ましくは以下から独立して選択される：ヒドロキシ、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、一つ以上のハロゲンで任意に置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシ、シアノ基、および/またはホルホルニル基。さらなる式1-A-8の実施形態において、nは好ましくは0、1または2であり、R基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

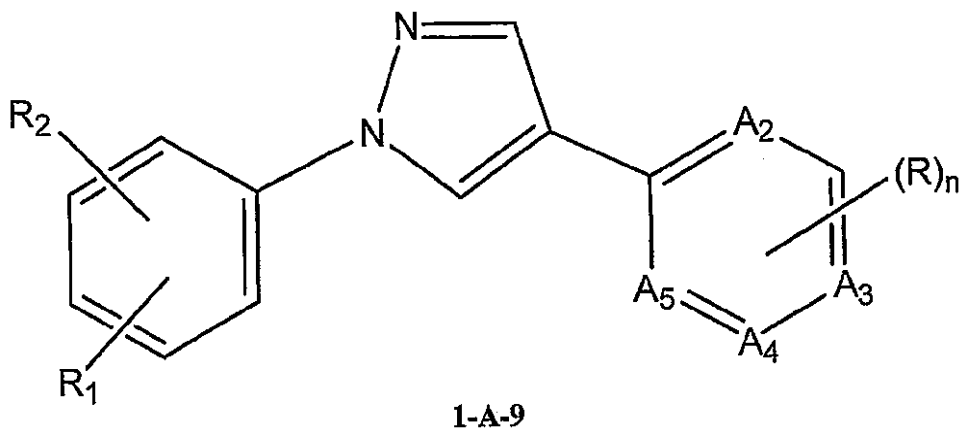
20

【0133】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、XおよびYはともにNであり、一方VはCで、WはCH、ZはC-R_cである。R_cは好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-9の化合物を含む：

30

【化35】



40

【0134】

式1-A-9を参照すると、一実施形態において、R₁は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。他の実施形態において、R₂は好ましくは存在しない。式1-A-9のさらなる実施形態において、Rは好ましくは以下から独立して選択される：ヒドロキシ、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、一つ以上のハロゲンで任意に置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシ、フェニルオキシ

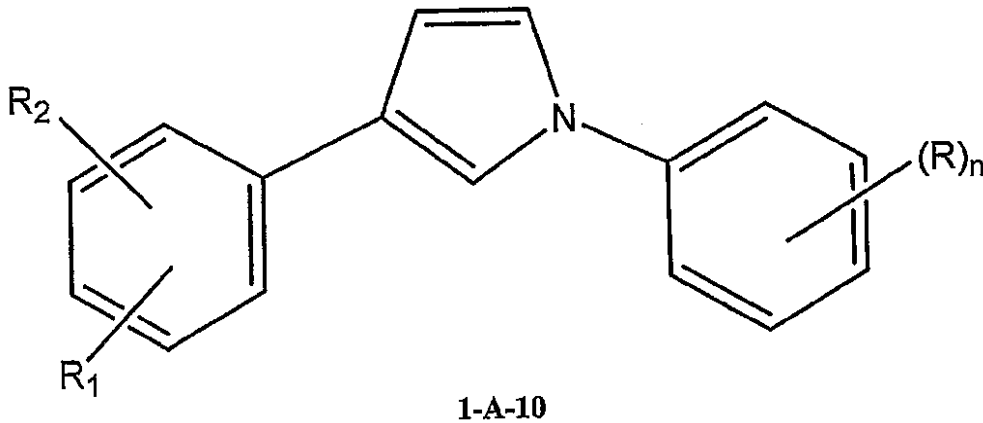
50

基、ニトロ基、一つまたは二つの $C_1 - C_4$ アルキル基で任意に置換されていてもよいアミノ基；および/または二つの R 基は、それらが結合する 6 員アリアルと共に、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール基、キノリン基、またはキノキサリン形成する。さらに、n は好ましくは 0、1 または 2 であり、R 基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

【 0 1 3 5 】

式 1 - A の他の好ましい実施形態において、V は N であり、一方 X は C で、W は C H、Y および Z はともに C - R_c である。R_c は好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式 1 - A の化合物は以下に示す式 1 - A - 1 0 の化合物を含む：

【 化 3 6 】



10

20

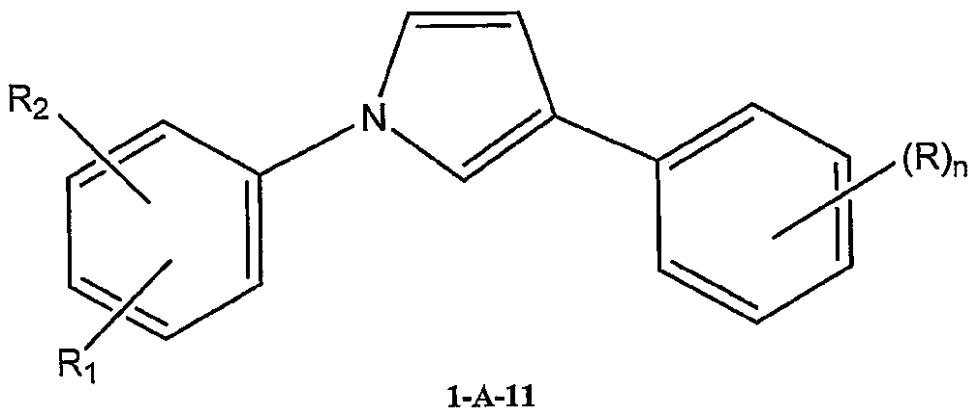
【 0 1 3 6 】

式 1 - A - 1 0 を参照すると、R₁ は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。R₂ は好ましくは存在しない。R は好ましくは以下から独立して選択される：ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、一つ以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルコキシ、ベンジルオキシ基；および/または二つの R 基は、それらが結合する 6 員アリアルと共に、ベンゾ [1 , 4] ジオキソール基を形成する。さらに、n は好ましくは 0、1 または 2 であり、R 基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

【 0 1 3 7 】

式 1 - A の他の好ましい実施形態において、X は N であり、一方 V は C で、W は C H、Y および Z はともに C - R_c である。R_c は好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式 1 - A の化合物は以下に示す式 1 - A - 1 1 の化合物を含む：

【 化 3 7 】



30

40

【 0 1 3 8 】

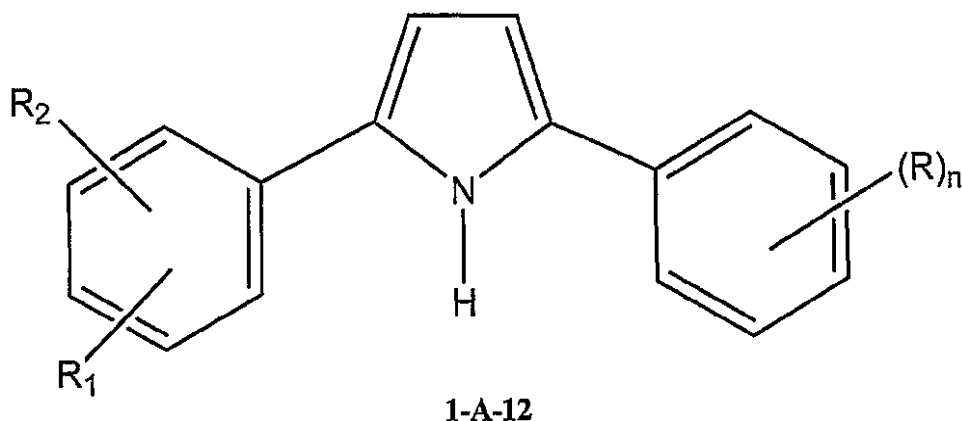
式 1 - A - 1 1 を参照すると、R₁ は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。R₂ は好ましくは存在しない。R は好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル基から独立して選択される。さらに、n は好ましくは 0 または 1 であり、R 基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

50

【0139】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、WはNであり、一方XとVはともにCで、YおよびZはともにC-R_cである。R_cは好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-12の化合物を含む：

【化38】



10

【0140】

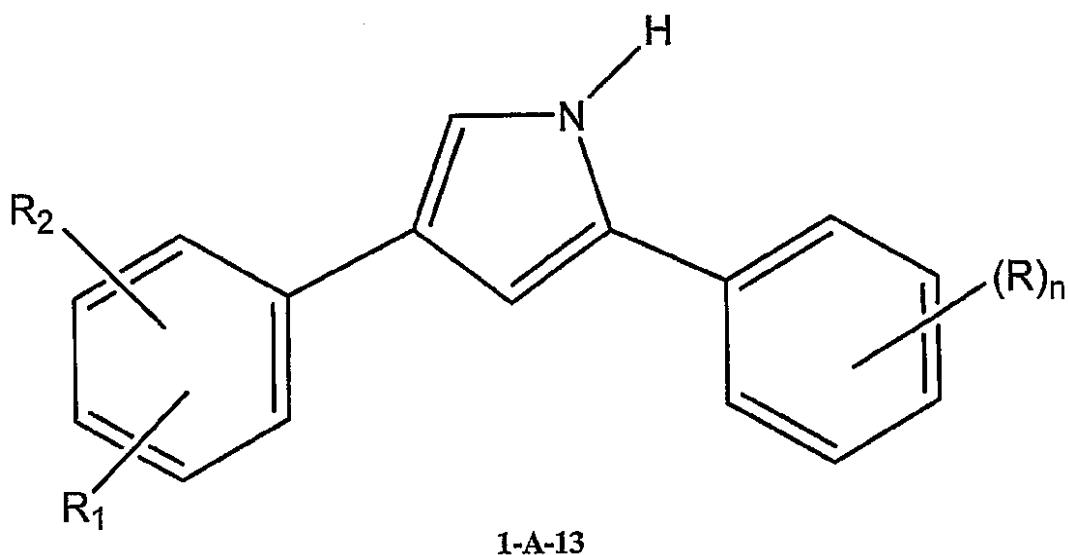
式1-A-12を参照すると、R₁は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。R₂は好ましくは存在しない。Rは好ましくはC₁-C₄アルキル基から独立して選択される。さらに、nは好ましくは0または1であり、R基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

20

【0141】

式1-Aの他の好ましい実施形態において、ZはNであり、一方VおよびXはともにCで、WはCH、YはC-R_cである。R_cは好ましくは水素である。特に好ましい実施形態において、式1-Aの化合物は以下に示す式1-A-13の化合物を含む：

【化39】



30

40

【0142】

式1-A-13を参照すると、R₁は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。R₂は好ましくは存在しない。Rは好ましくはC₁-C₄アルキル基から独立して選択される。さらに、nは好ましくは0または1であり、R基は好ましくはメタ位および/またはパラ位にある。

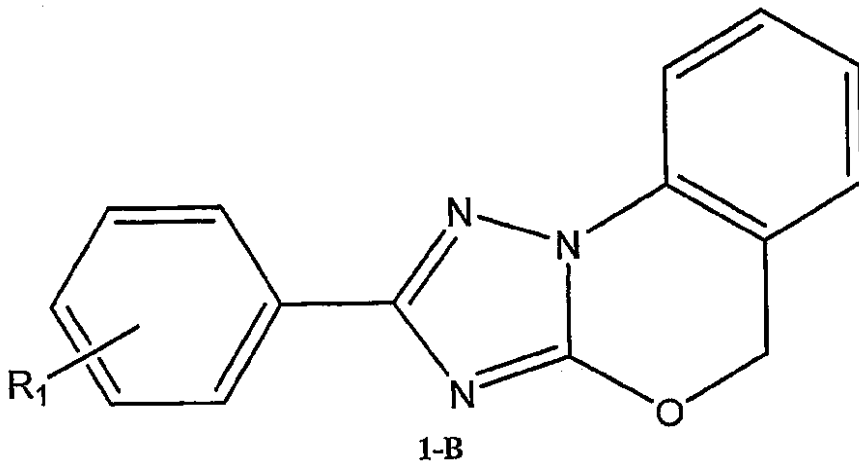
【0143】

式1の他の好ましい実施形態において、V、W、およびYはそれぞれNであり、XおよびZはともにCである。さらに、Ar₁およびAr₂は、それらが結合するヘテロ環と共

50

に、以下に示す 13 員のヘテロ三環式構造を形成する (式 1 - B) :

【化 40】



10

【0144】

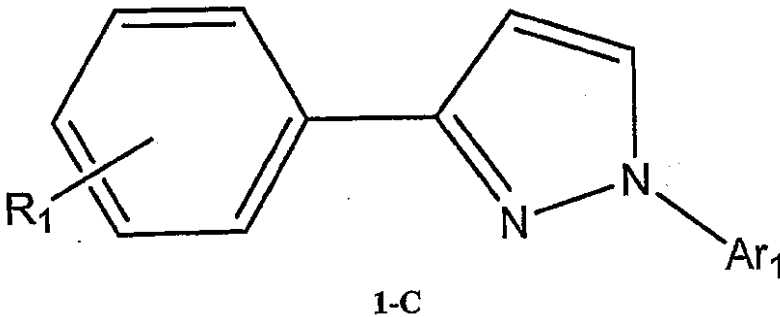
式 1 - B を参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。

【0145】

式 1 の他の好ましい実施形態において、 V および W はともに N であり、 X は C で、 Y および Z はそれぞれ CH である (式 1 - C) :

20

【化 41】



30

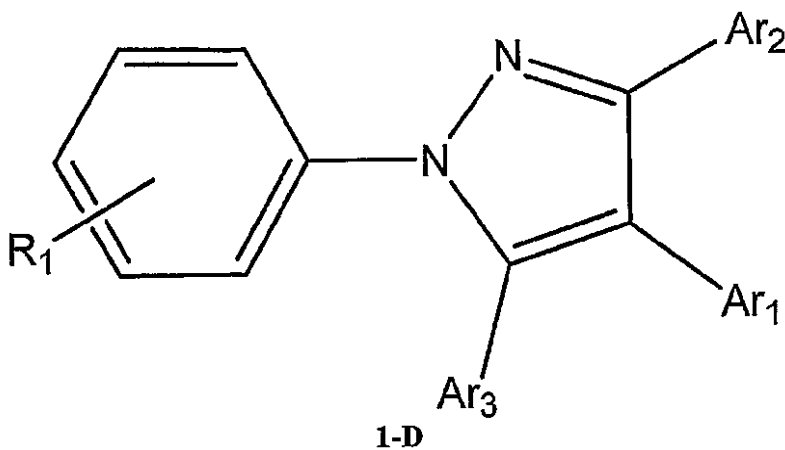
【0146】

式 1 - C を参照すると、 R_1 は好ましくは一つのカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。さらに、 Ar_1 は好ましくはチエニル基である。

【0147】

さらに式 1 の他の好ましい実施形態において、 X および Y はともに N であり、 V は C で、 W および Z はそれぞれ独立して C または CH である (式 1 - D) :

【化 42】



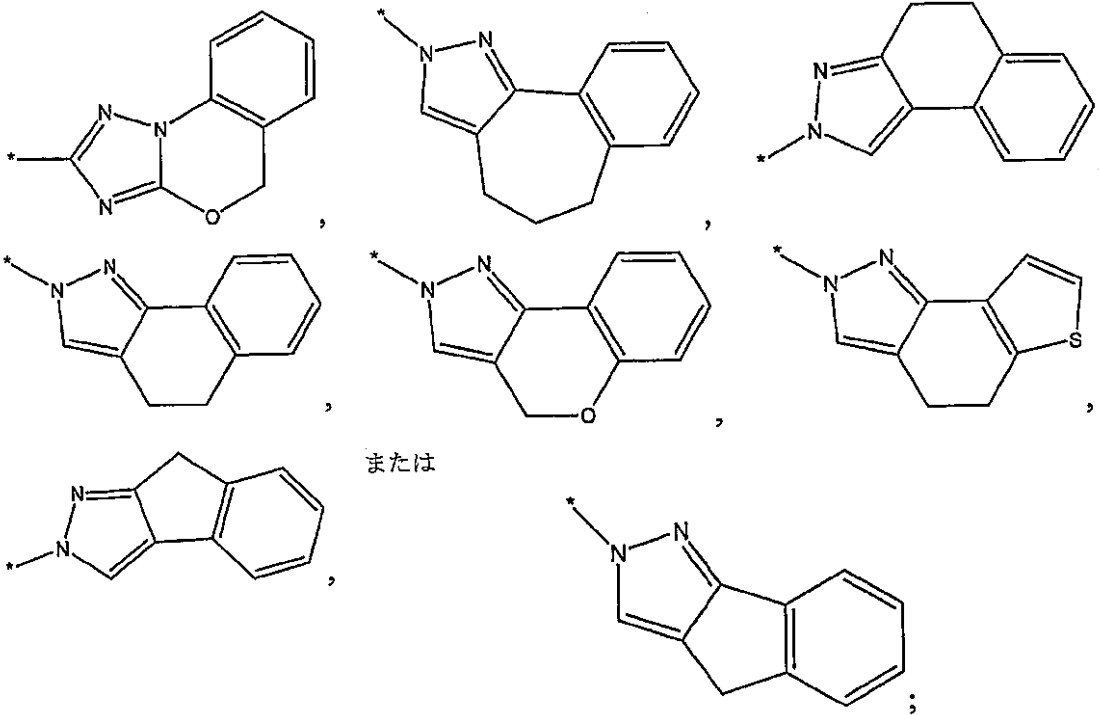
40

50

【0148】

式1-Dを参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。さらに、 Ar_2 および/または Ar_3 は好ましくは存在しない。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は好ましくはベンゾオキサゾール基である。式1-Dの他の好ましい実施形態において、 Ar_3 は存在せず、 Ar_1 および Ar_2 は、それらが結合する5員環と共に、 Ar_{1-2} 環構造を形成する。式1-Dの好ましい実施形態において、 Ar_{1-2} は以下の基(式1と同様に任意に置換されていてもよい)から選択される：

【化43】



10

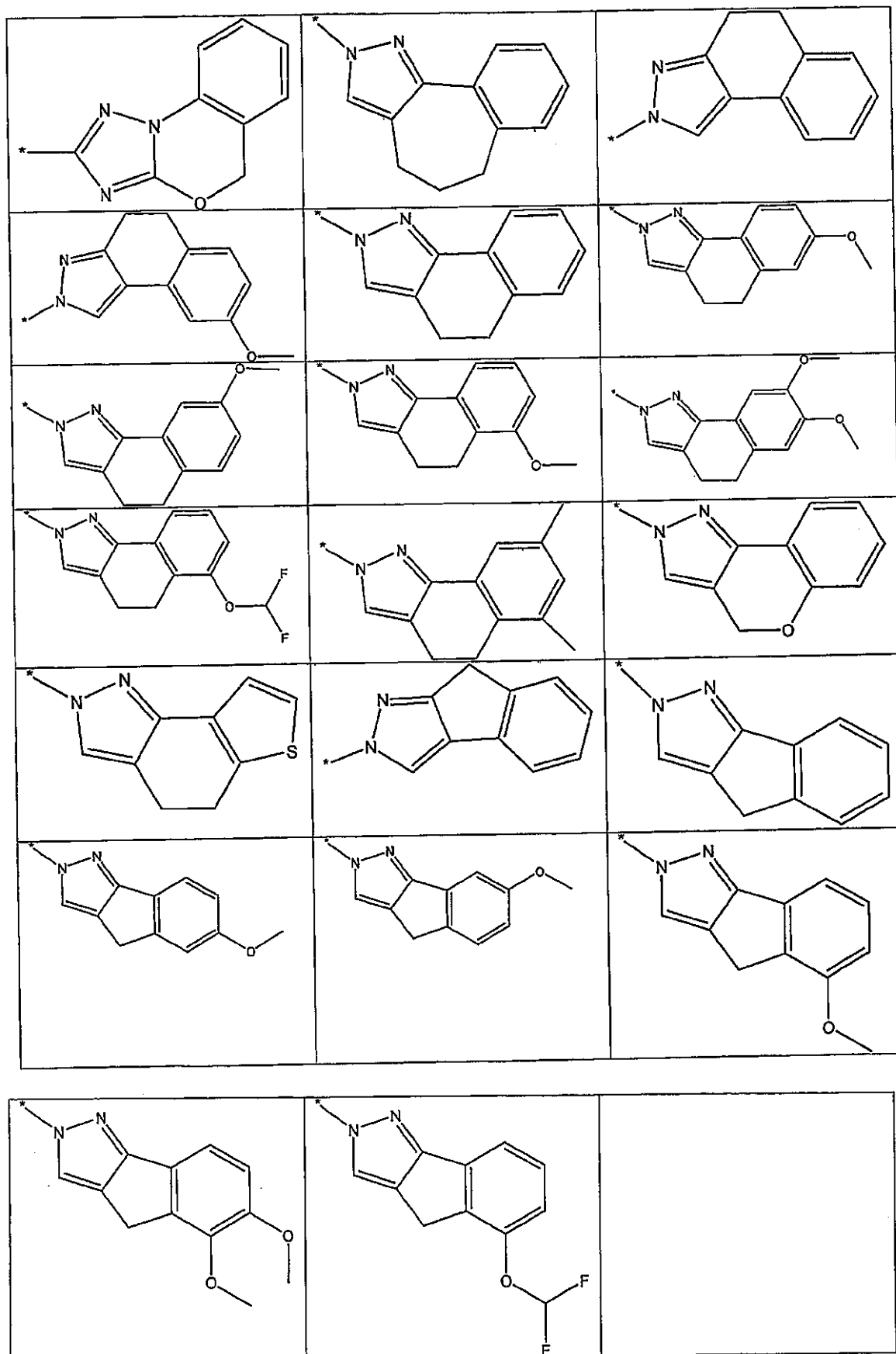
20

【0149】

[ここで、*は、 Ar_{1-2} が式1の6員環に結合する結合手を示す]。式1-Dの他の好ましい実施形態において、 Ar_{1-2} は以下の中から選択することができる：

30

【化 4 4】



10

20

30

40

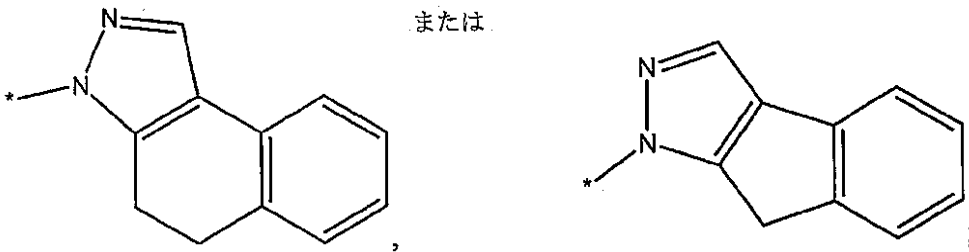
【0150】

式 1 - D の他の好ましい実施形態において、 Ar_2 は存在せず、 Ar_1 および Ar_3 は、それらが結合する 5 員環と共に、 $Ar_1 - 3$ 環構造を形成する。式 1 - D の好ましい実

50

施形態において、 Ar_{1-3} は以下の基（式 1 と同様に任意に置換されていてもよい）から選択される：

【化 4 5】

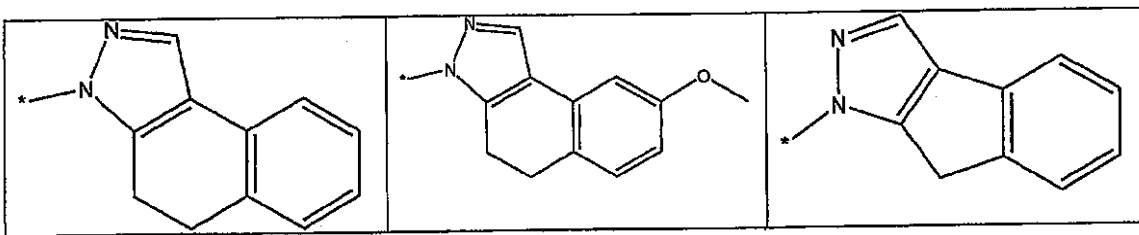


10

【0151】

[ここで、* は、 Ar_{1-3} が式 1 の 6 員環に結合する結合手を示す]。さらに式 1 の他の好ましい実施形態において、 Ar_{1-3} は以下から選択されてもよい：

【化 4 6】



20

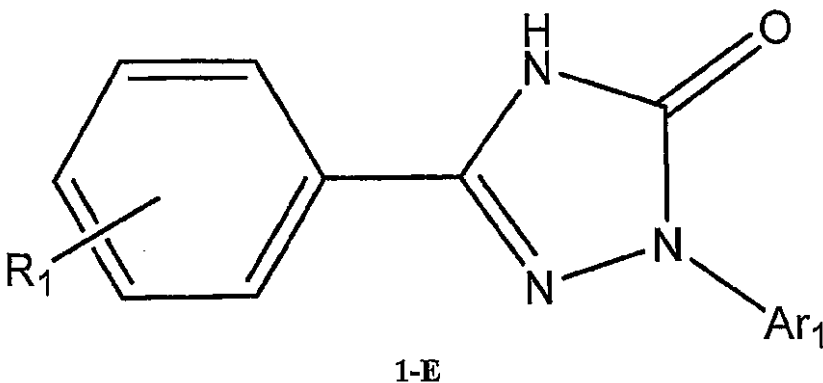
【0152】

[ここで、* は、 Ar_{1-3} が式 1 の 6 員環に結合する結合手を示す]。

【0153】

式 1 の他の好ましい実施形態において、V および W はそれぞれ N であり、X は C で、Y は NH、Z は C = O である（式 1 - E）：

【化 4 7】



30

【0154】

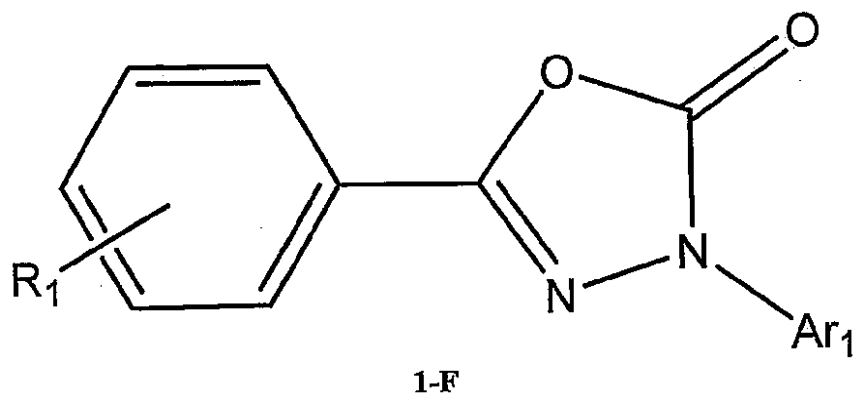
式 1 - E を参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。さらに、 Ar_2 および / または Ar_3 は好ましくは存在しない。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は好ましくは一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。さらに、一つまたは二つの R 基は好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル基およびハロゲンから独立して選択される。

40

【0155】

式 1 の他の好ましい実施形態において、V および W はそれぞれ N であり、X は C で、Y は O、Z は C = O である（式 1 - F）：

【化 4 8】



10

【0156】

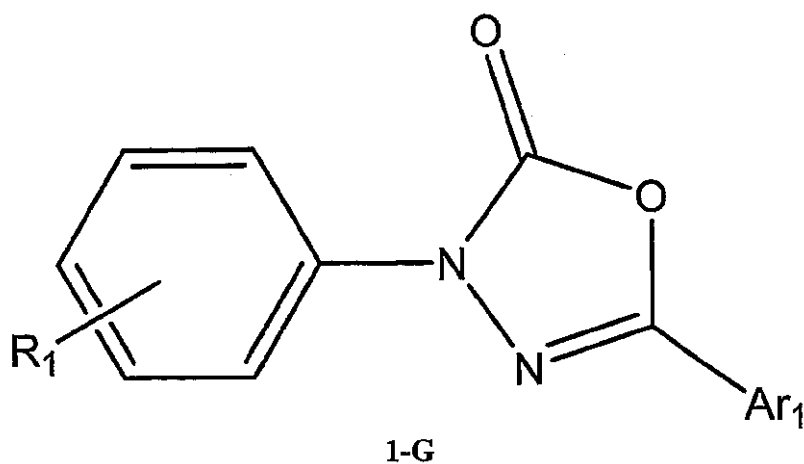
式 1 - F を参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。さらに、 Ar_2 および / または Ar_3 は好ましくは存在しない。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は好ましくは一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。さらに、一つまたは二つの R 基は好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、およびメタンスルホニル基から独立して選択されるか、または二つの R 基は一緒になってキノリン基を形成する。

【0157】

20

式 1 の他の好ましい実施形態において、 V は C 、 W および X はそれぞれ N で、 Y は $C=O$ 、 Z は O である (式 1 - G) :

【化 4 9】



30

【0158】

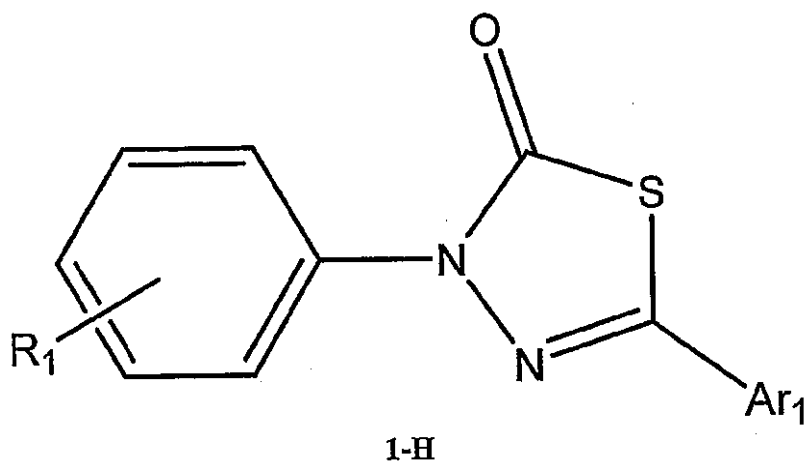
式 1 - G を参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。さらに、 Ar_2 および / または Ar_3 は好ましくは存在しない。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は好ましくは一つまたは二つの R 基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。さらに、一つまたは二つの R 基は好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル基およびシアノ基から独立して選択される。

40

【0159】

式 1 の他の好ましい実施形態において、 V は C 、 W および X はそれぞれ N で、 Y は $C=O$ 、 Z は S である (式 1 - H) :

【化50】



10

【0160】

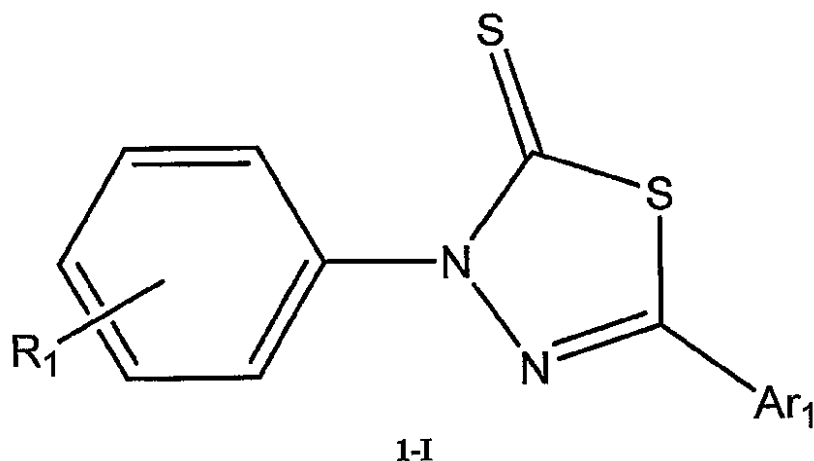
式1-Hを参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。さらに、 Ar_2 および/または Ar_3 は好ましくは存在しない。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は好ましくは一つまたは二つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。さらに、一つまたは二つのR基は好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル基から独立して選択される。

20

【0161】

式1の他の好ましい実施形態において、VはC、WおよびXはそれぞれNで、YはC=S、ZはSである(式1-I)：

【化51】



30

【0162】

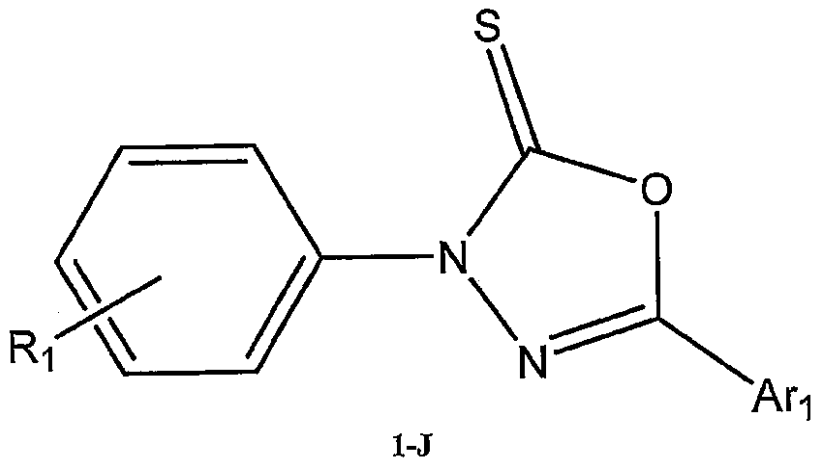
式1-Iを参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。さらに、 Ar_2 および/または Ar_3 は好ましくは存在しない。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は好ましくは一つまたは二つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。さらに、一つまたは二つのR基は好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル基から独立して選択される。

40

【0163】

式1の他の好ましい実施形態において、VはC、WおよびXはそれぞれNで、YはC=S、ZはOである(式1-J)：

【化52】



10

【0164】

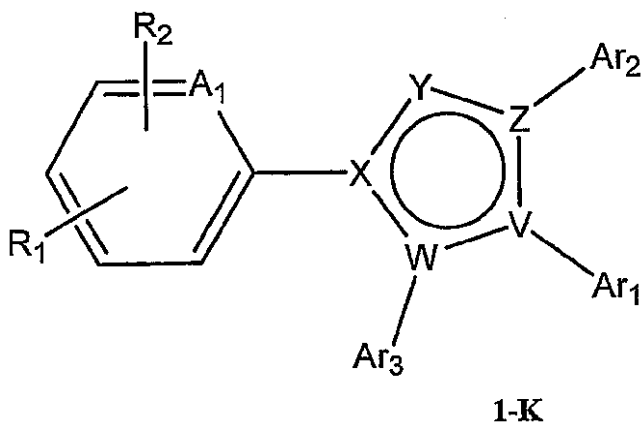
式1-Jを参照すると、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。さらに、 Ar_2 および/または Ar_3 は好ましくは存在しない。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は好ましくは一つまたは二つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。さらに、一つまたは二つのR基は好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル基から独立して選択される。

20

【0165】

さらに式1のもう一つの望ましい実施形態において、 Ar_4 は存在しない(式1-K)

【化53】



30

【0166】

式1-Kの実施形態において、式1-Aから1-Jに例示された置換パターンはどれも好適である。

【0167】

式1の実施形態において、 Ar_4 は $C_1 - C_4$ アルキルであり、 A_1 と一緒に4 ~ 7員の炭素環またはヘテロ環を形成する(式1-L)。

40

【0168】

式1の好ましい実施形態において、 Ar_4 は A_1 と一緒に4 ~ 7員の炭素環を形成する $C_1 - C_4$ アルキルである。式1-Lの好ましい実施形態において、 Ar_4 は5 ~ 6員の炭素環を形成するために A_1 に結合した $C_1 - C_4$ アルキルである。式1-Lの実施形態では、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。好ましい実施形態において、 Ar_4 はメチレン基である。式1-Lのさらに好ましい実施形態において、 Ar_2 および Ar_3 は好ましくは存在しない。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は好ましくは一つまたは二つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。さらなる好ましい実施形態において、 Ar_1 は一つ以上の独立して選択

50

されたハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、または $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は一つ以上の独立して選択されたハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、または $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基である。さらなる好ましい実施形態において、 Ar_1 はハロゲンおよび $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されたフェニル基である。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 はフッ素およびメチル基で置換されたフェニル基である。好ましい実施形態において、 Ar_1 は $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ基で置換されたフェニル基である。他の好ましい実施形態において、 Ar_1 はトリフルロメトキシ基で置換されたフェニル基である。

【0169】

式1の実施形態において、 Ar_4 は4～7員のヘテロ環を形成するために A_1 に結合した $C_1 - C_4$ アルコキシである(式1-M)。

【0170】

式1-Mの好ましい実施形態において、 Ar_4 は5～6員のヘテロ環を形成するために A_1 に結合した $C_1 - C_4$ アルコキシである。式1-Mの実施形態において、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。式1-Mの好ましい実施形態において、 Ar_4 はメトキシ基である。式1-Mのさらに好ましい実施形態において、 Ar_2 および Ar_3 は好ましくは存在しない。式1-Mの他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は存在しない。式1-Mの他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は一つまたは二つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。

【0171】

式1-Mのさらなる好ましい実施形態において、 Ar_1 は一つ以上の独立して選択されたハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、または $C_1 - C_4$ ハロアルキル基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。式1-Mのさらなる好ましい実施形態において、 Ar_1 は一つ、二つ、または三つの独立して選択されたハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、または $C_1 - C_4$ ハロアルキル基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。式1-Mの他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は一つのハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、または $C_1 - C_4$ ハロアルキル基で置換されたフェニル基である。式1-Mの好ましい実施形態において、 Ar_1 はフッ素、塩素、メチル、メトキシ、またはトリフルオロメトキシ基で置換されたフェニル基である。式1-Mの他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は三つの $C_1 - C_4$ アルコキシ基で置換されたフェニル基である。式1-Mのさらなる好ましい実施形態において、 Ar_1 は三つのメトキシ基で置換されたフェニル基である。

【0172】

式1の実施形態において、 Ar_4 は4～7員のヘテロ環を形成するために A_1 に結合した $C_1 - C_4$ チオアルキルである(式1-N)。

【0173】

式1-Nの好ましい実施形態において、 Ar_4 は5～6員のヘテロ環を形成するために A_1 に結合した $C_1 - C_4$ チオアルキルである。式1-Nの実施形態において、 R_1 は好ましくはカルボキシ基であり、好ましくはメタ位またはパラ位にある。式1-Nの好ましい実施形態において、 Ar_4 はチオメチル基である。式1-Nのさらに好ましい実施形態において、 Ar_2 および Ar_3 は好ましくは存在しない。

【0174】

式1-Nの他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は一つまたは二つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。式1-Nの他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は一つのR基で任意に置換されていてもよいフェニル基である。式1-Nの他の好ましい実施形態において、 Ar_1 は $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されたフェニル基である。式1-Nの他の好ましい実施形態において、 Ar_1 はメチル基で置換されたフェニル基である。

【0175】

10

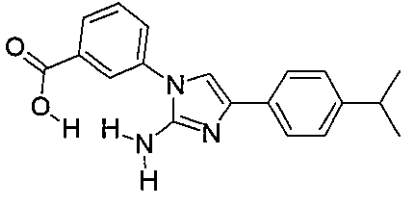
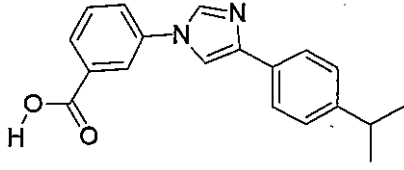
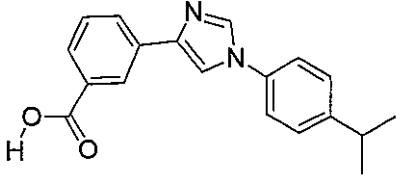
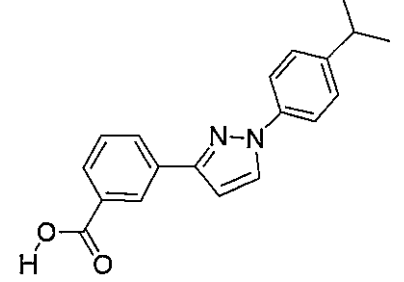
20

30

40

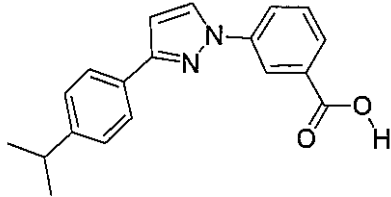
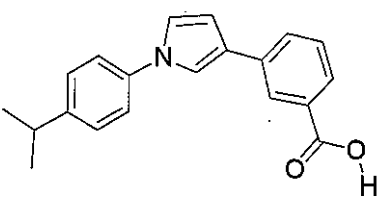
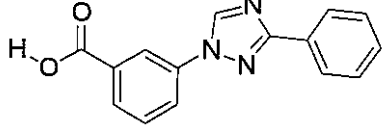
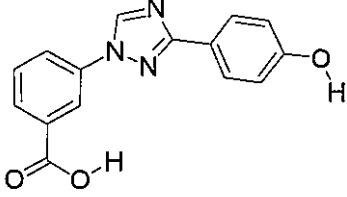
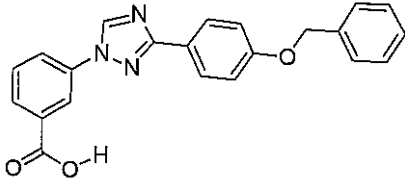
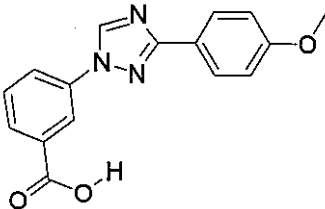
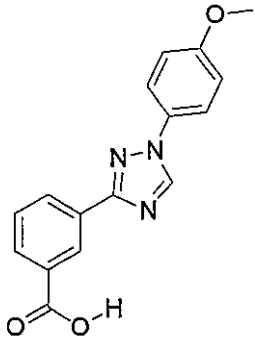
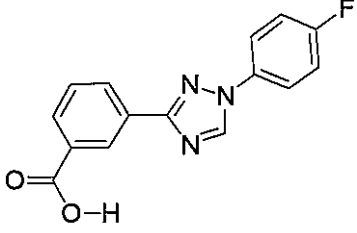
50

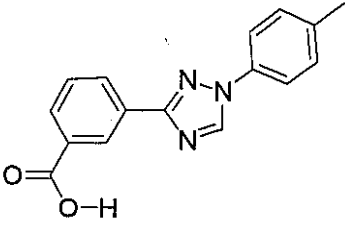
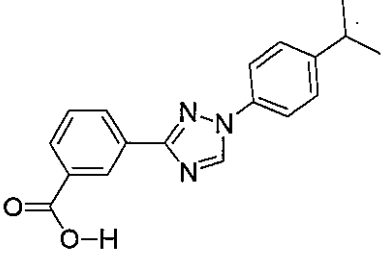
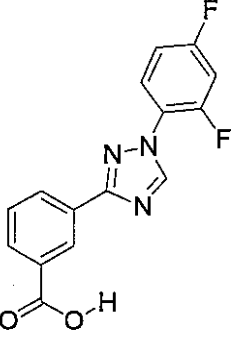
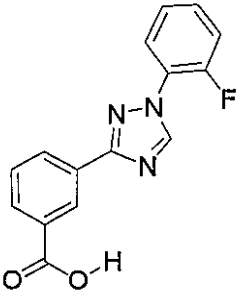
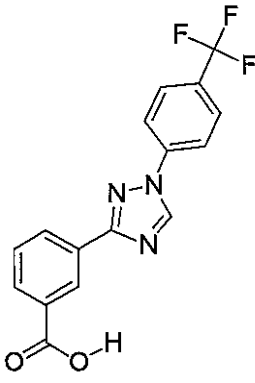
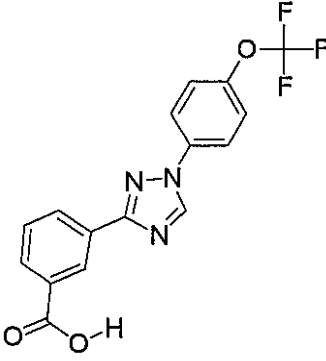
好ましい本発明の化合物は、以下に示す表 X の化合物を含む：

表 X	
化合物	化合物
 <p>1</p>	 <p>2</p>
 <p>3</p>	 <p>4</p>

10

20

表X		
化合物	化合物	
 <p>5</p>	 <p>6</p>	10
 <p>8</p>	 <p>9</p>	20
 <p>10</p>	 <p>11</p>	30
 <p>12</p>	 <p>13</p>	40

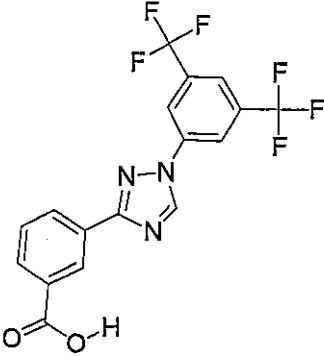
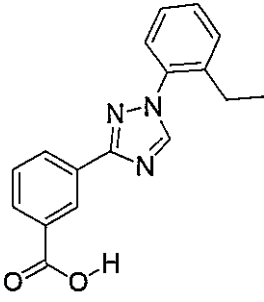
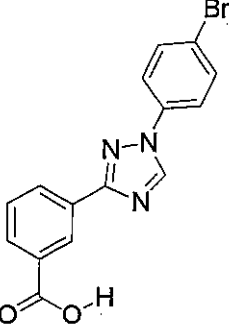
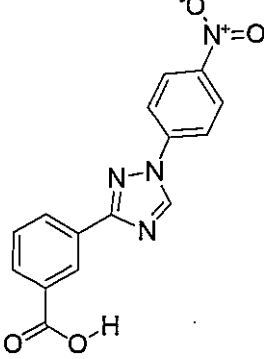
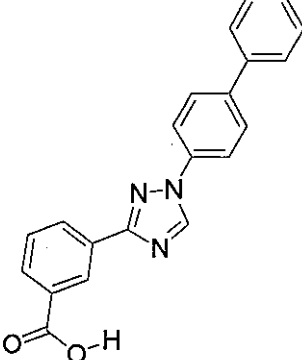
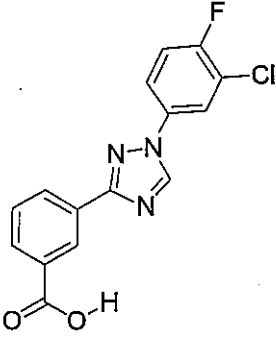
表X	
化合物	化合物
 14	 15
 16	 17
 18	 19

10

20

30

40

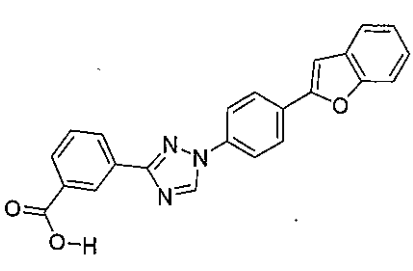
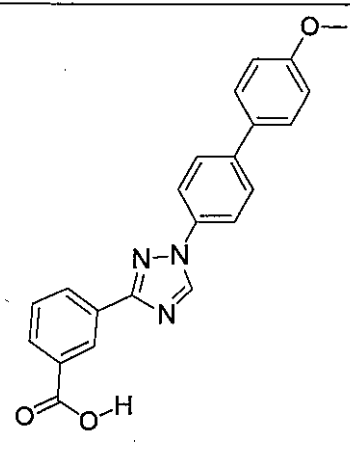
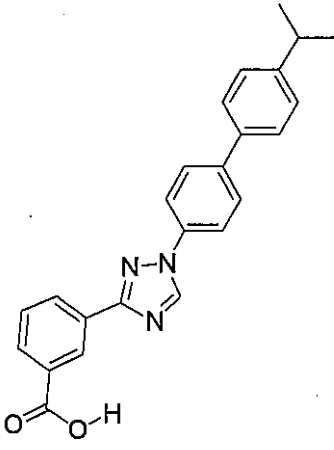
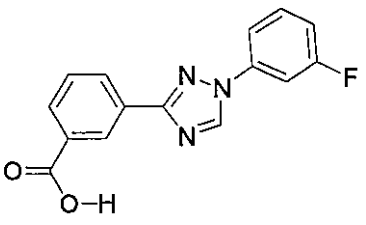
表X	
化合物	化合物
 <p>20</p>	 <p>21</p>
 <p>22</p>	 <p>23</p>
 <p>24</p>	 <p>25</p>

10

20

30

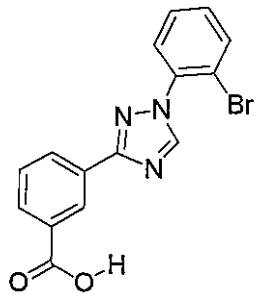
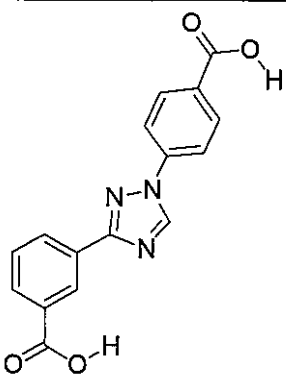
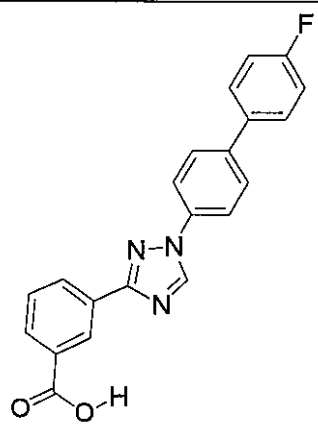
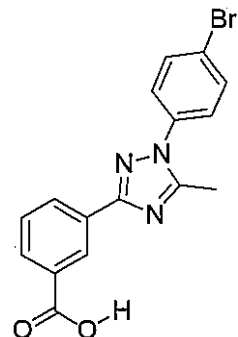
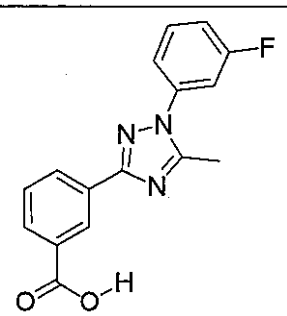
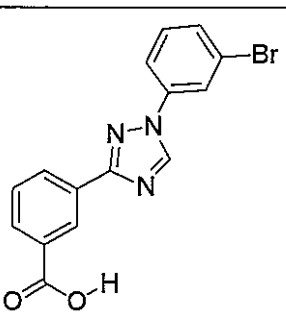
40

表X	
化合物	化合物
 <p>26</p>	 <p>27</p>
 <p>28</p>	 <p>29</p>

10

20

30

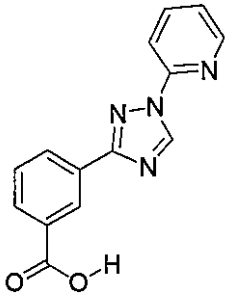
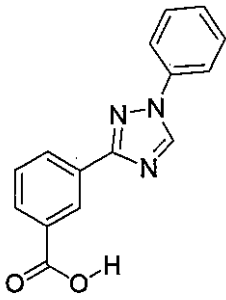
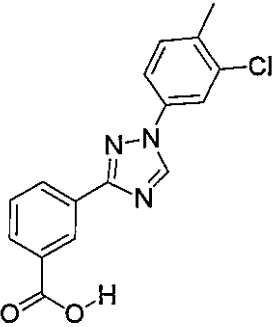
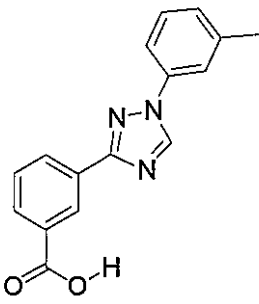
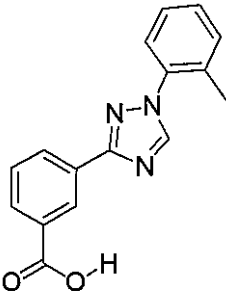
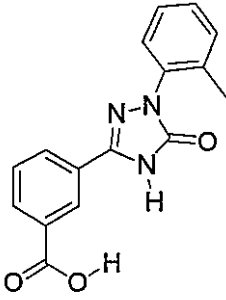
表X	
化合物	化合物
 <p>30</p>	 <p>31</p>
 <p>32</p>	 <p>33</p>
 <p>34</p>	 <p>35</p>

10

20

30

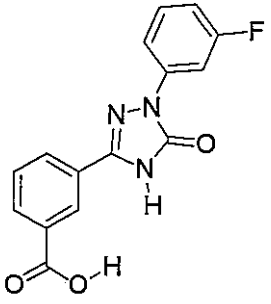
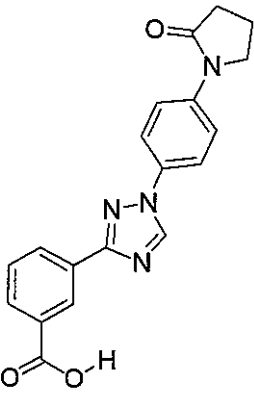
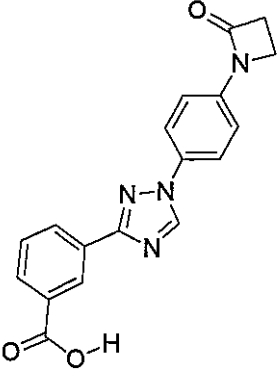
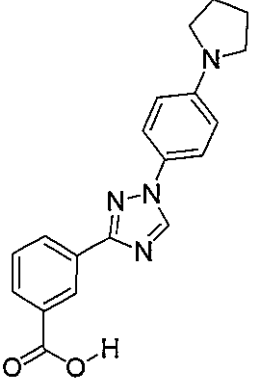
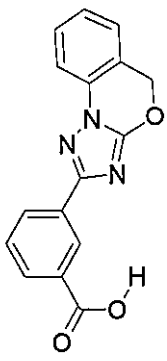
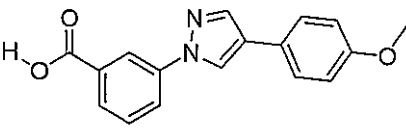
40

表X	
化合物	化合物
 <p>36</p>	 <p>37</p>
 <p>38</p>	 <p>39</p>
 <p>40</p>	 <p>41</p>

10

20

30

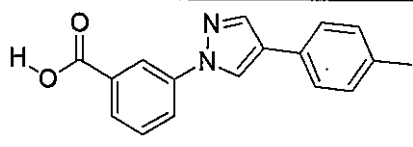
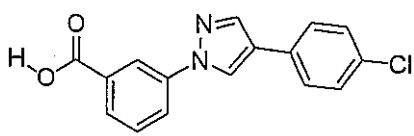
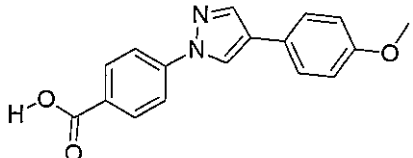
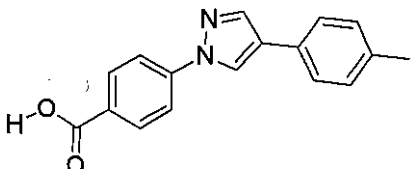
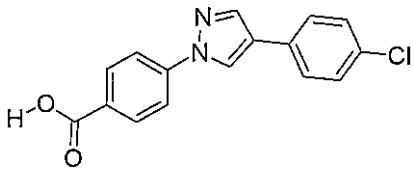
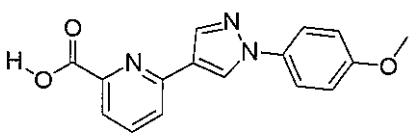
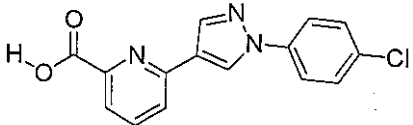
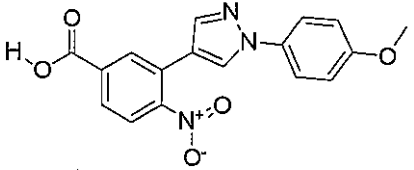
表X	
化合物	化合物
 <p>4 2</p>	 <p>4 3</p>
 <p>4 4</p>	 <p>4 5</p>
 <p>4 6</p>	 <p>4 7</p>

10

20

30

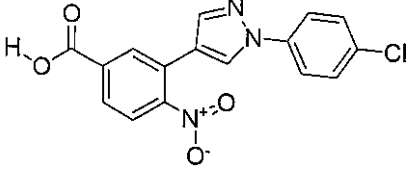
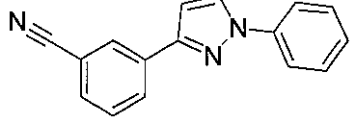
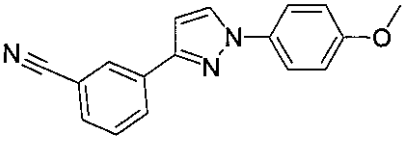
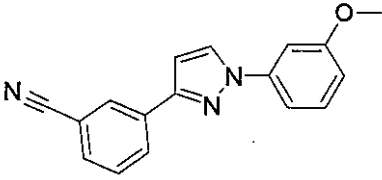
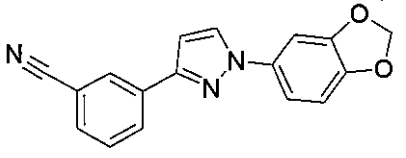
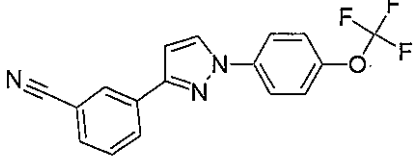
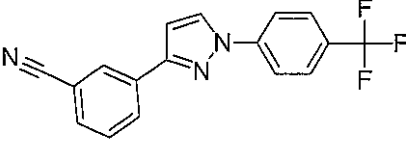
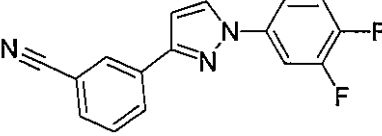
40

表X	
化合物	化合物
 48	 49
 50	 51
 52	 53
 54	 55

10

20

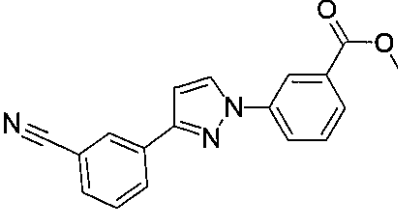
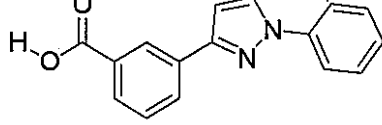
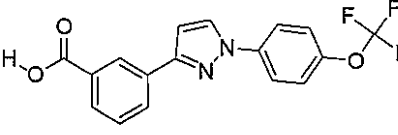
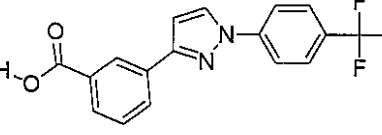
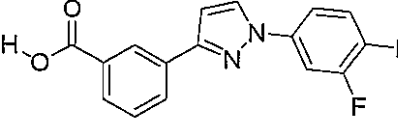
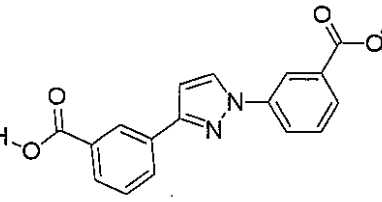
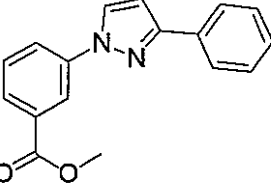
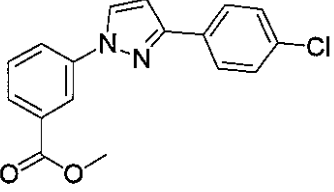
30

表X	
化合物	化合物
 <p>56</p>	 <p>57</p>
 <p>58</p>	 <p>59</p>
 <p>60</p>	 <p>61</p>
 <p>62</p>	 <p>63</p>

10

20

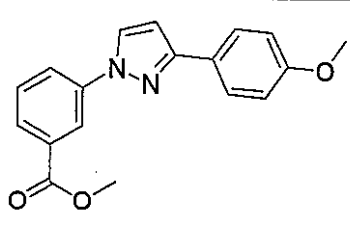
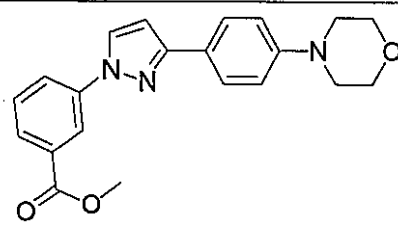
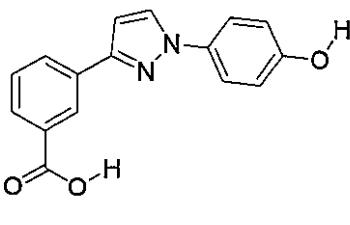
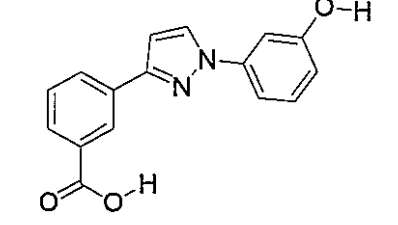
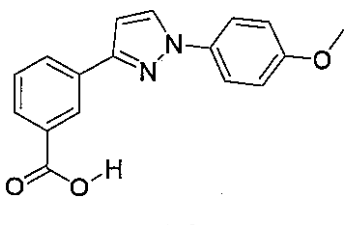
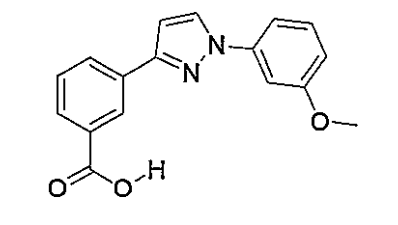
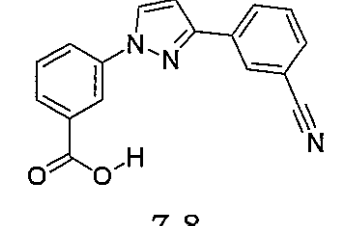
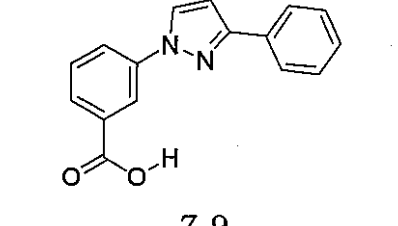
30

表X	
化合物	化合物
 64	 65
 66	 67
 68	 69
 70	 71

10

20

30

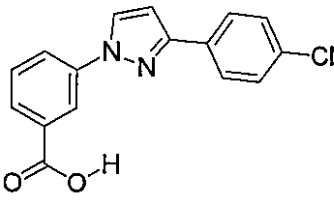
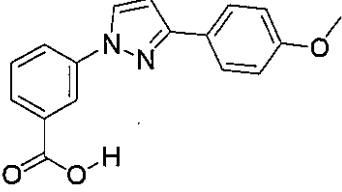
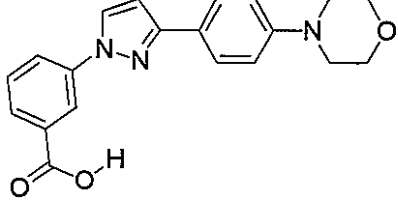
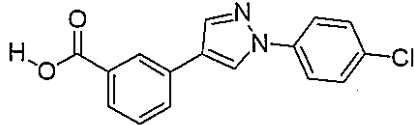
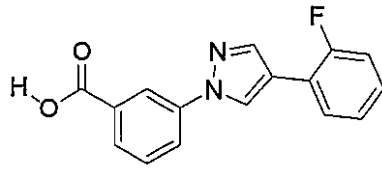
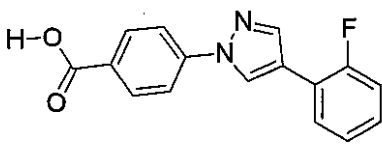
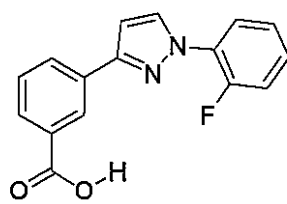
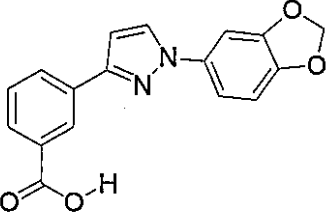
表 X	
化合物	化合物
 <p>7 2</p>	 <p>7 3</p>
 <p>7 4</p>	 <p>7 5</p>
 <p>7 6</p>	 <p>7 7</p>
 <p>7 8</p>	 <p>7 9</p>

10

20

30

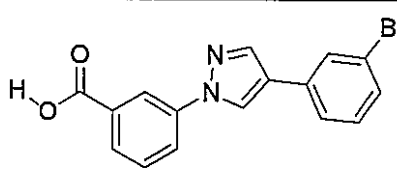
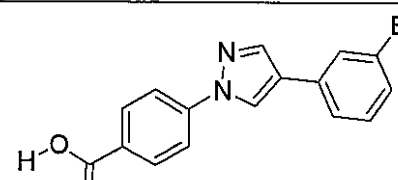
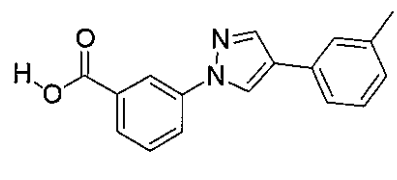
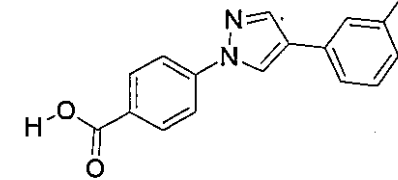
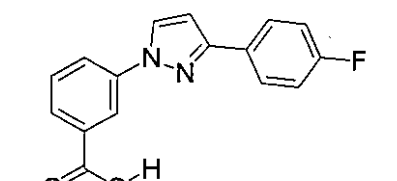
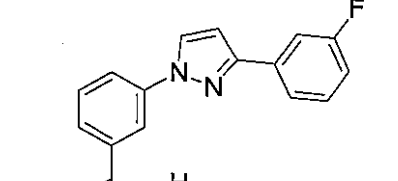
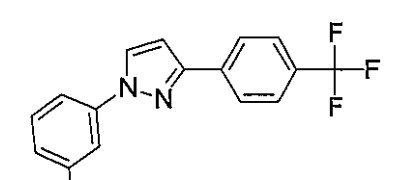
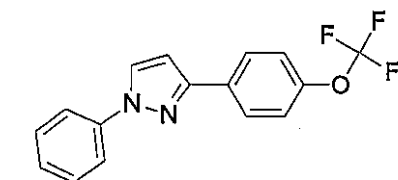
40

表X	
化合物	化合物
 <p>80</p>	 <p>81</p>
 <p>82</p>	 <p>83</p>
 <p>84</p>	 <p>85</p>
 <p>86</p>	 <p>87</p>

10

20

30

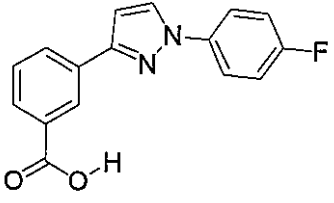
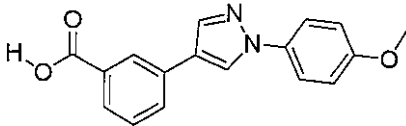
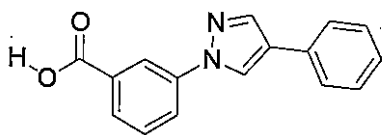
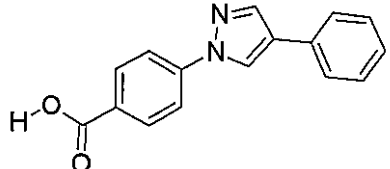
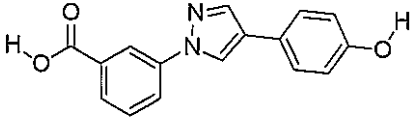
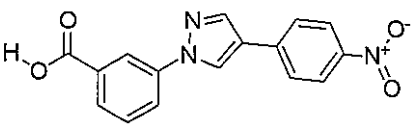
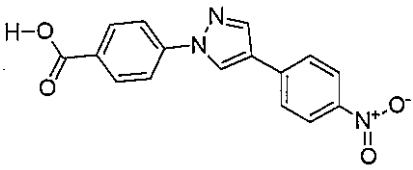
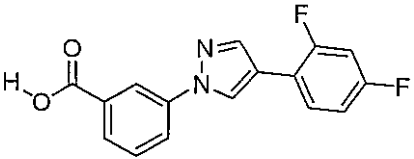
表X	
化合物	化合物
 <p>88</p>	 <p>89</p>
 <p>90</p>	 <p>91</p>
 <p>92</p>	 <p>93</p>
 <p>94</p>	 <p>95</p>

10

20

30

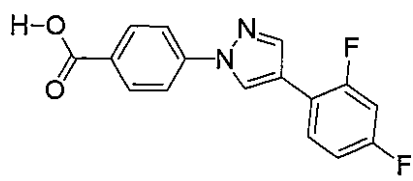
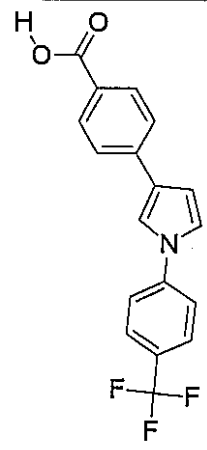
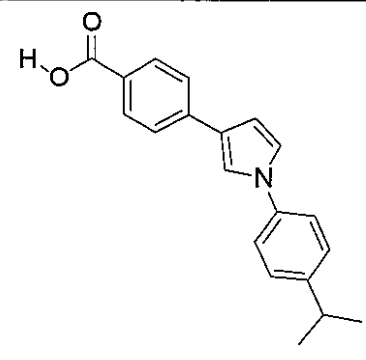
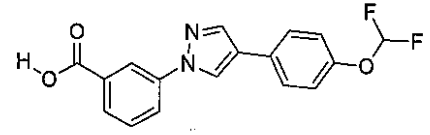
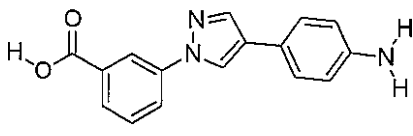
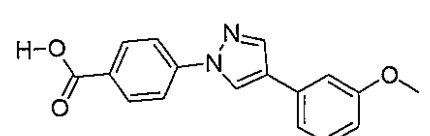
40

表X	
化合物	化合物
 96	 97
 98	 99
 100	 101
 102	 103

10

20

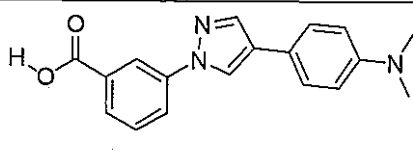
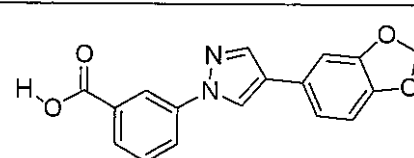
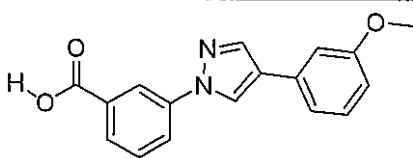
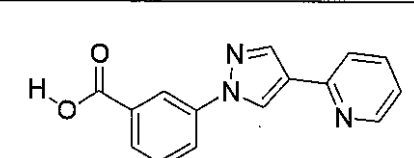
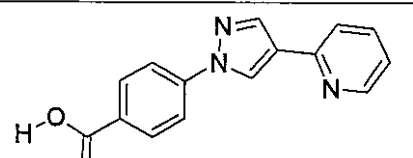
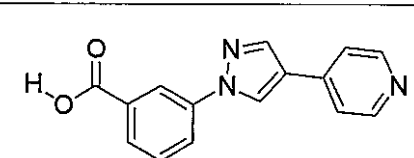
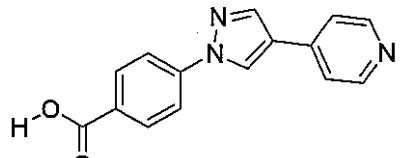
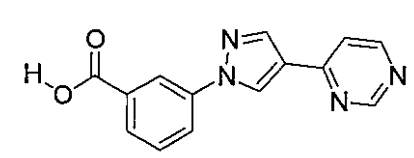
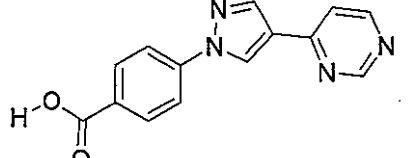
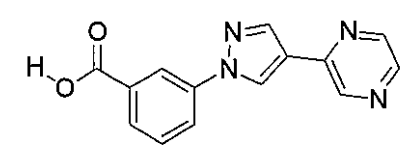
30

表X	
化合物	化合物
 <p>104</p>	 <p>105</p>
 <p>106</p>	 <p>107</p>
 <p>108</p>	 <p>109</p>

10

20

30

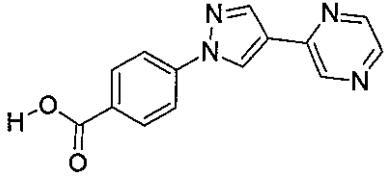
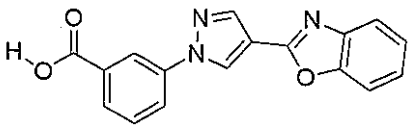
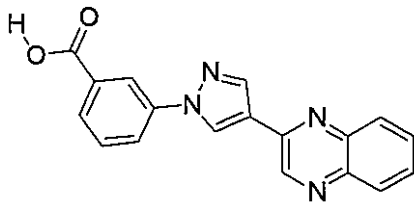
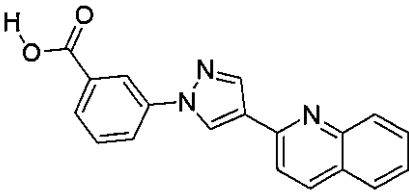
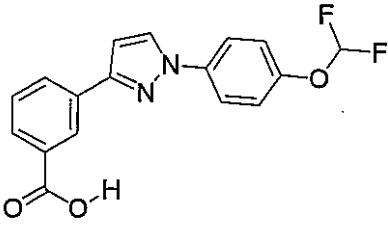
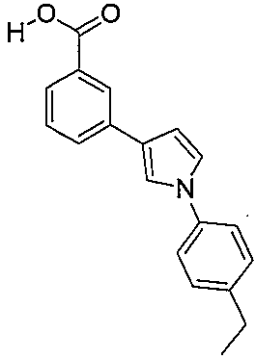
表X	
化合物	化合物
 <p>110</p>	 <p>111</p>
 <p>112</p>	 <p>113</p>
 <p>114</p>	 <p>115</p>
 <p>116</p>	 <p>117</p>
 <p>118</p>	 <p>119</p>

10

20

30

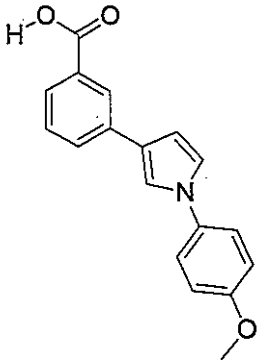
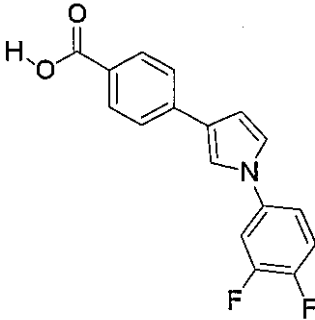
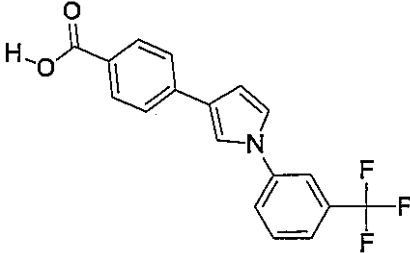
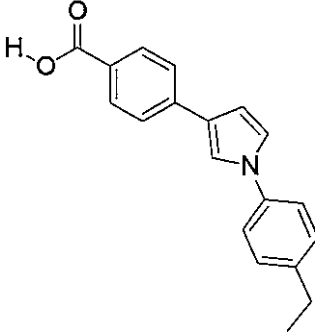
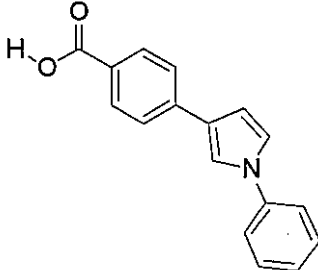
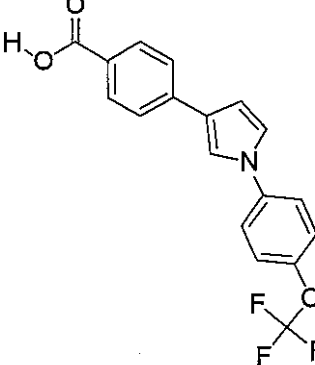
40

表X	
化合物	化合物
 1 2 0	 1 2 1
 1 2 2	 1 2 3
 1 2 4	 1 2 5

10

20

30

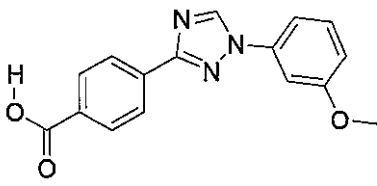
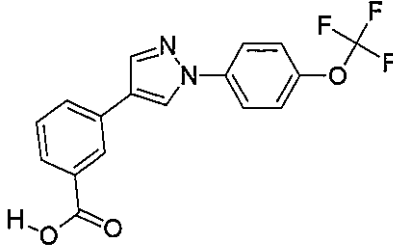
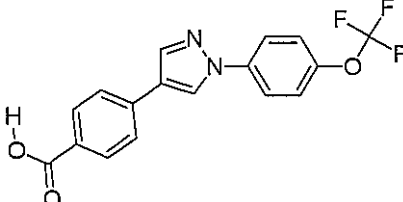
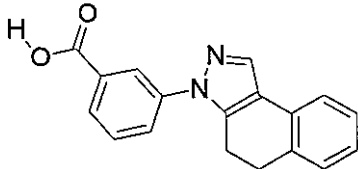
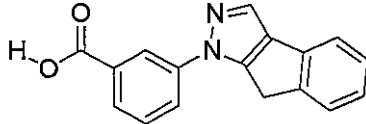
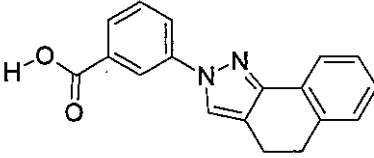
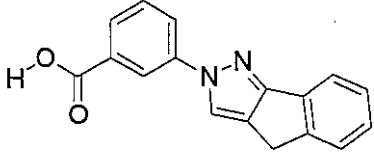
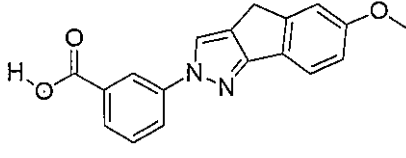
表X	
化合物	化合物
 <p>1 2 6</p>	 <p>1 2 7</p>
 <p>1 2 8</p>	 <p>1 2 9</p>
 <p>1 3 0</p>	 <p>1 3 1</p>

10

20

30

40

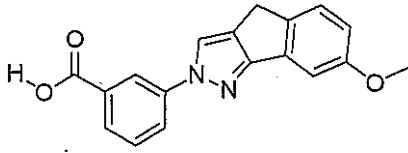
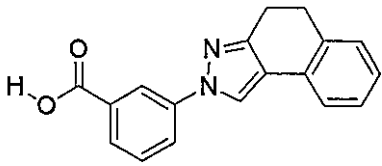
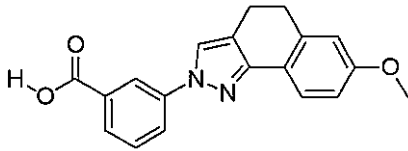
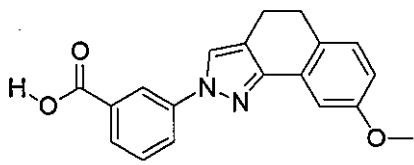
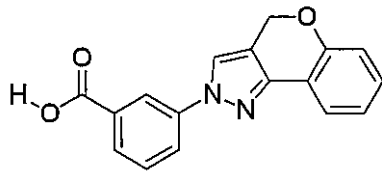
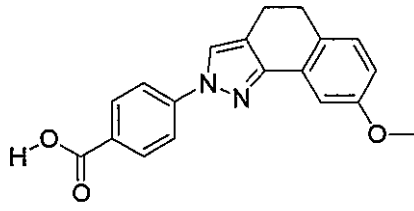
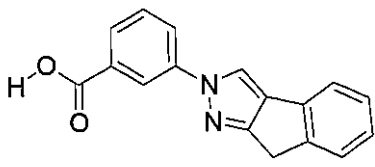
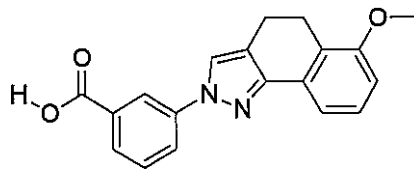
表X	
化合物	化合物
 <p>132</p>	 <p>133</p>
 <p>134</p>	 <p>135</p>
 <p>136</p>	 <p>137</p>
 <p>138</p>	 <p>139</p>

10

20

30

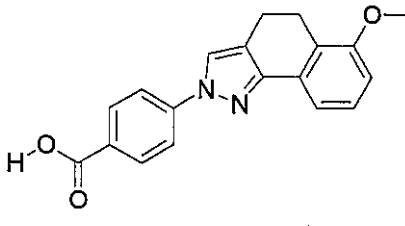
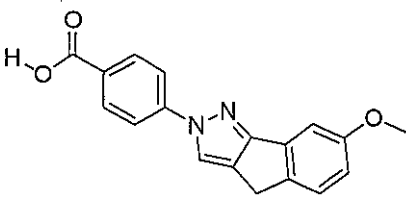
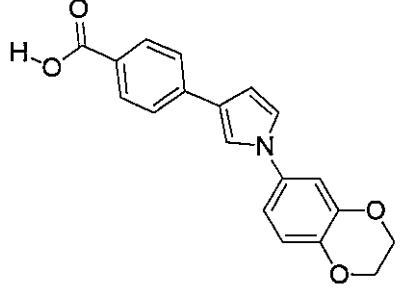
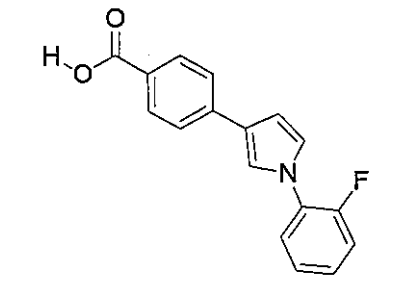
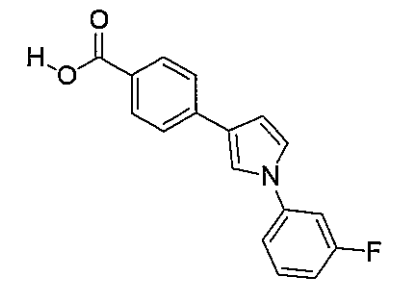
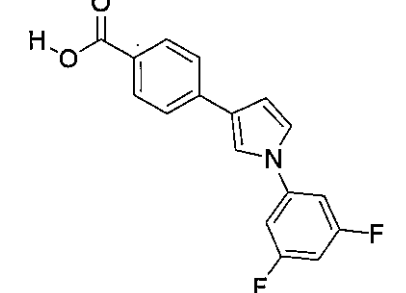
40

表X	
化合物	化合物
 140	 141
 142	 143
 144	 145
 146	 147

10

20

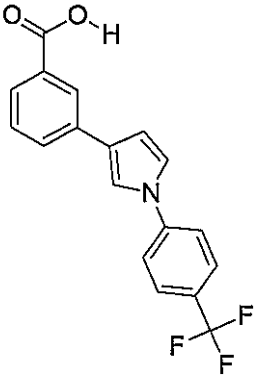
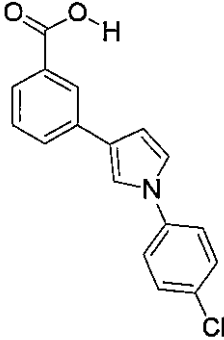
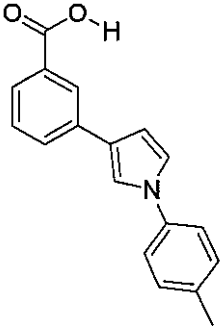
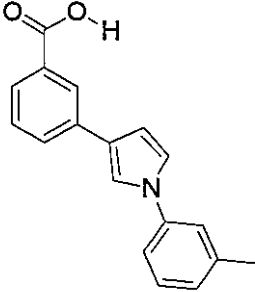
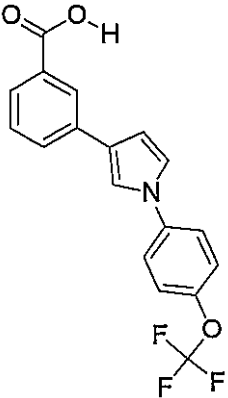
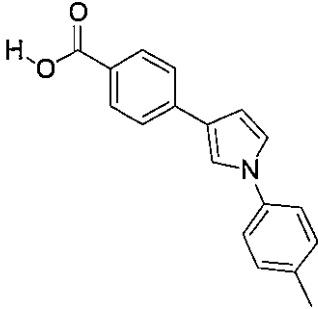
30

表X	
化合物	化合物
 <p>148</p>	 <p>149</p>
 <p>150</p>	 <p>151</p>
 <p>152</p>	 <p>153</p>

10

20

30

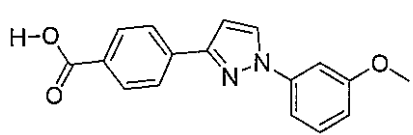
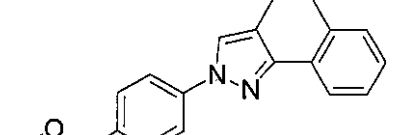
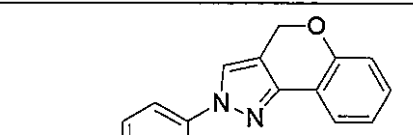
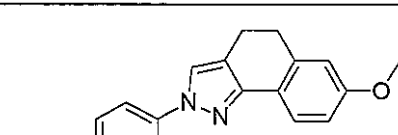
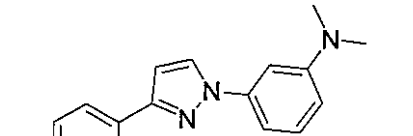
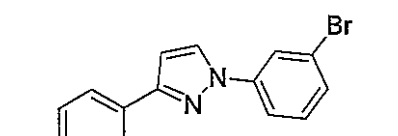
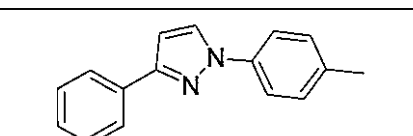
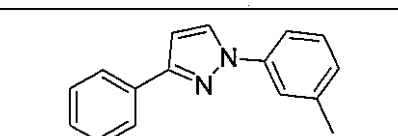
表 X	
化合物	化合物
 <p>154</p>	 <p>155</p>
 <p>156</p>	 <p>157</p>
 <p>158</p>	 <p>159</p>

10

20

30

40

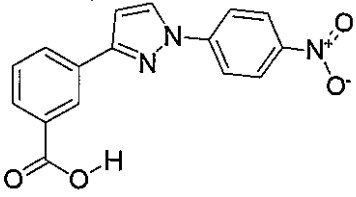
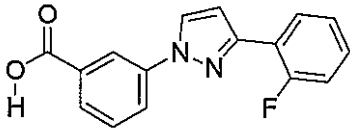
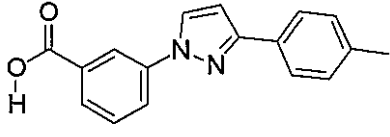
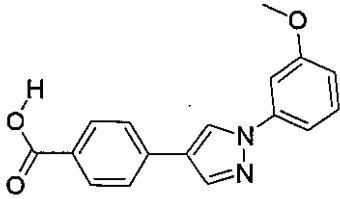
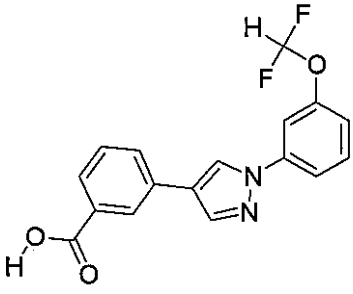
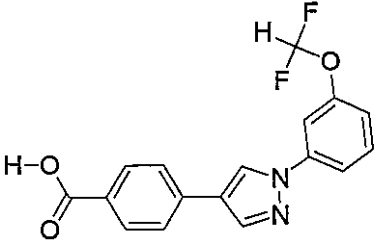
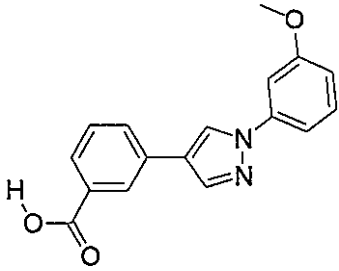
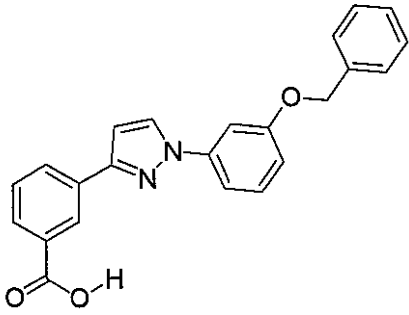
表X	
化合物	化合物
 <p>160</p>	 <p>161</p>
 <p>162</p>	 <p>163</p>
 <p>164</p>	 <p>165</p>
 <p>166</p>	 <p>167</p>

10

20

30

40

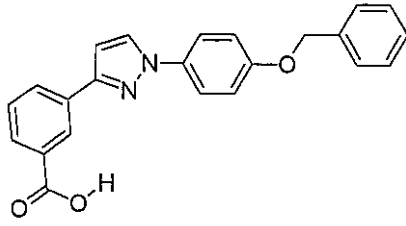
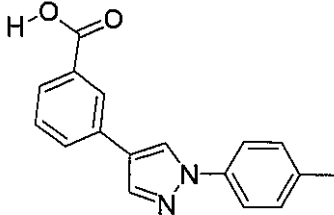
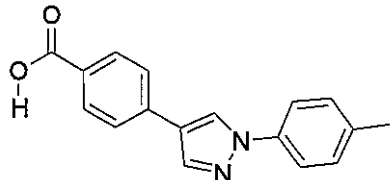
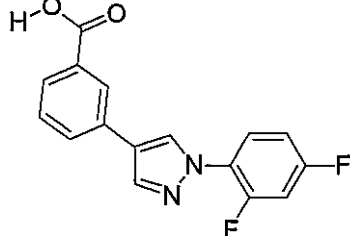
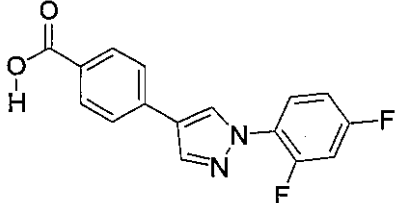
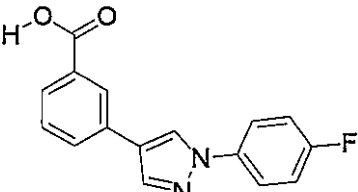
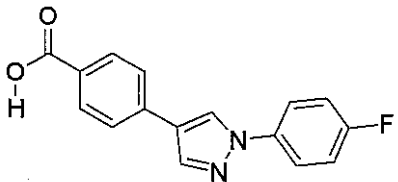
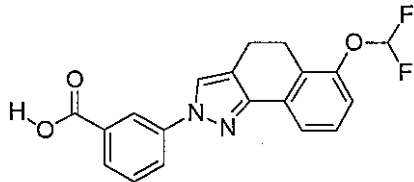
表X	
化合物	化合物
 <p>168</p>	 <p>169</p>
 <p>170</p>	 <p>171</p>
 <p>172</p>	 <p>173</p>
 <p>174</p>	 <p>175</p>

10

20

30

40

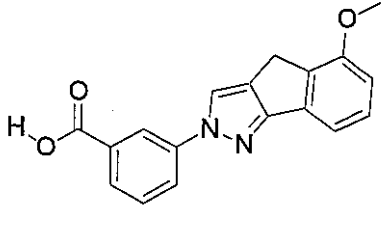
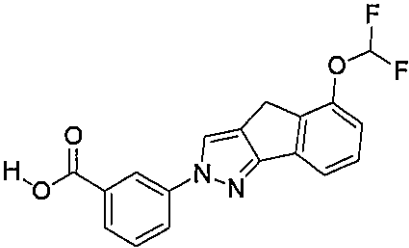
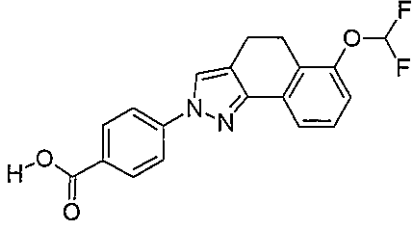
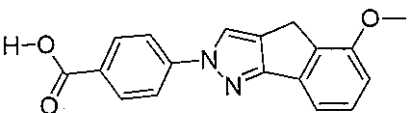
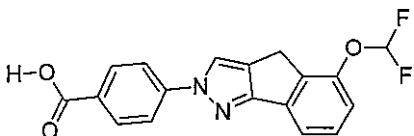
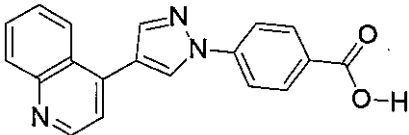
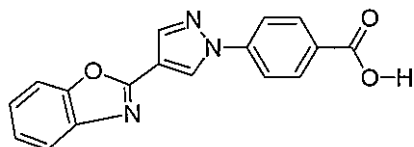
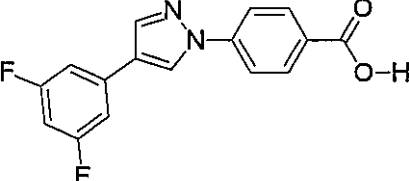
表X	
化合物	化合物
 <p>176</p>	 <p>177</p>
 <p>178</p>	 <p>179</p>
 <p>180</p>	 <p>181</p>
 <p>182</p>	 <p>183</p>

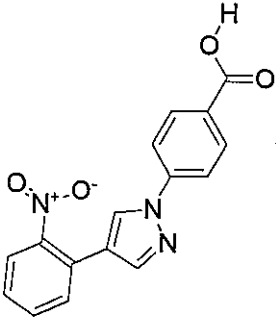
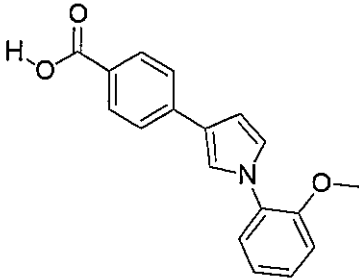
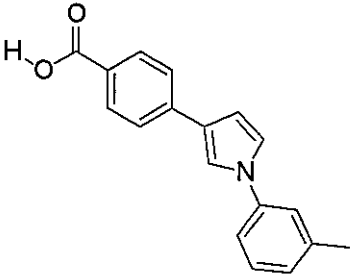
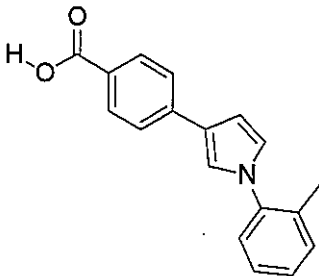
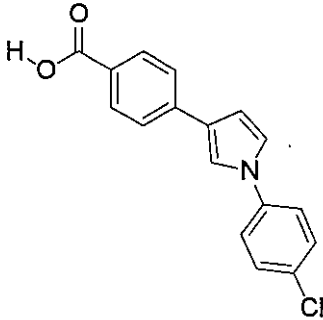
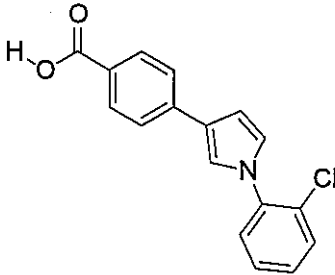
10

20

30

40

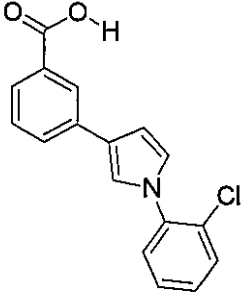
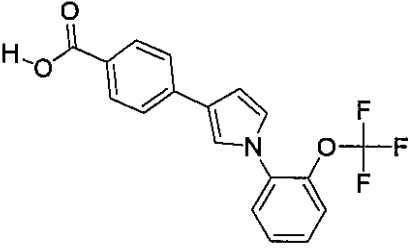
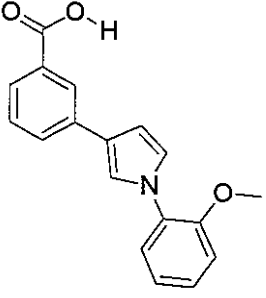
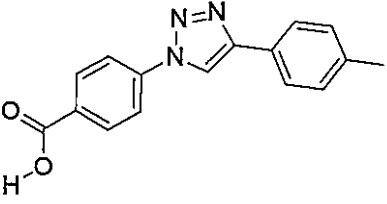
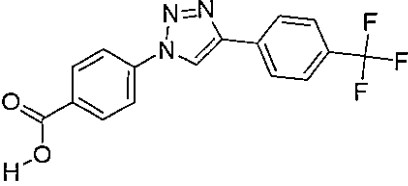
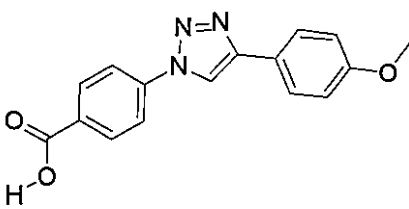
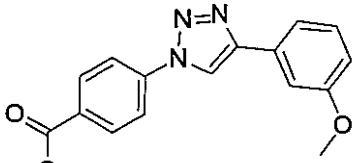
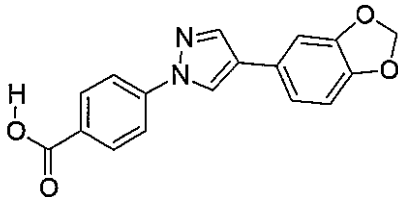
表X		
化合物	化合物	
 <p>184</p>	 <p>185</p>	10
 <p>186</p>	 <p>187</p>	20
 <p>188</p>	 <p>189</p>	30
 <p>190</p>	 <p>191</p>	40

表X	
化合物	化合物
 <p>192</p>	 <p>193</p>
 <p>194</p>	 <p>195</p>
 <p>196</p>	 <p>197</p>

10

20

30

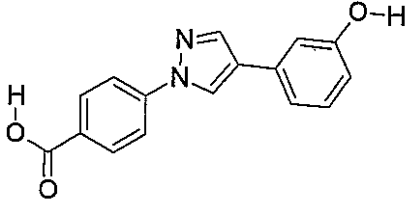
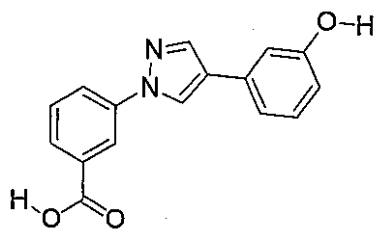
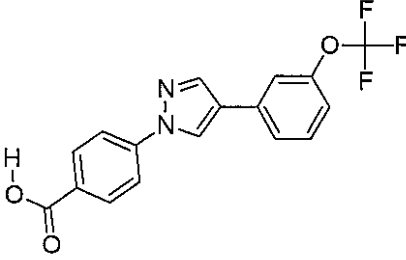
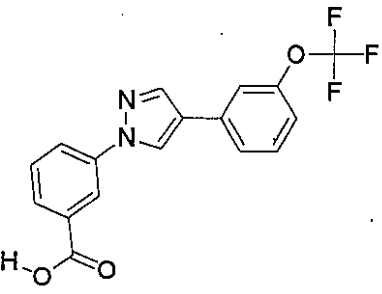
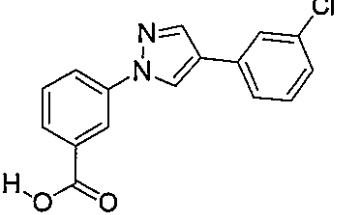
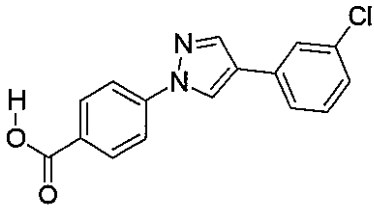
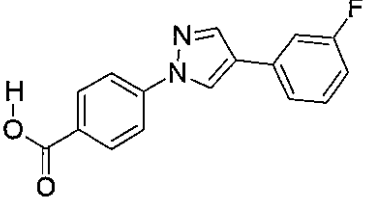
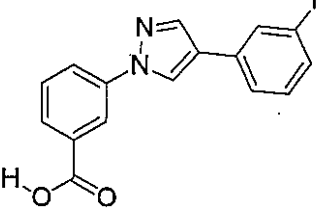
表X	
化合物	化合物
 <p>198</p>	 <p>199</p>
 <p>200</p>	 <p>201</p>
 <p>202</p>	 <p>203</p>
 <p>204</p>	 <p>205</p>

10

20

30

40

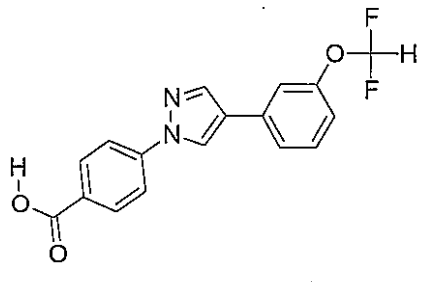
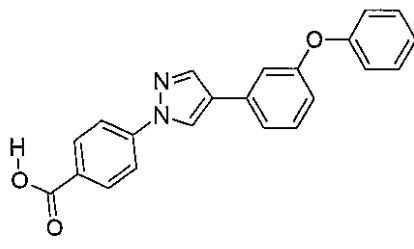
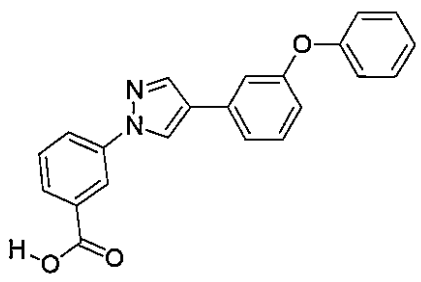
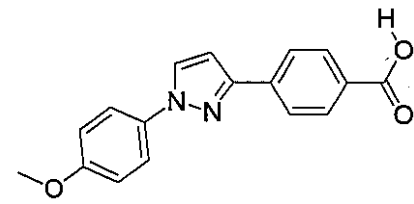
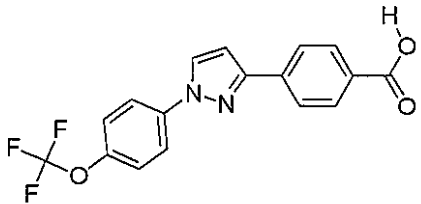
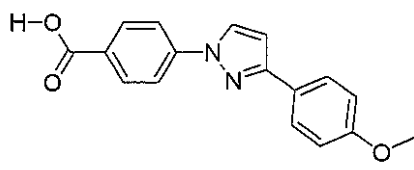
表X	
化合物	化合物
 206	 207
 208	 209
 210	 211
 212	 213

10

20

30

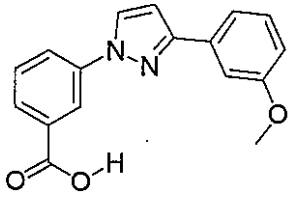
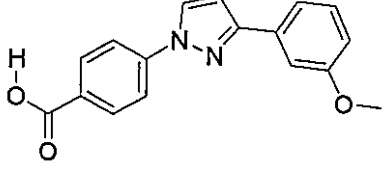
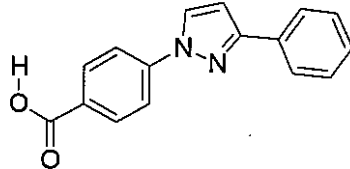
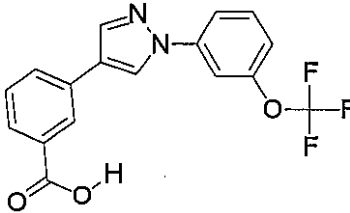
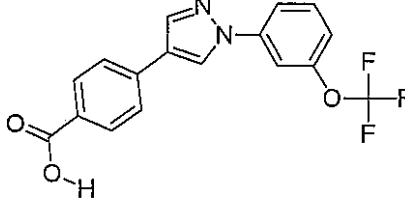
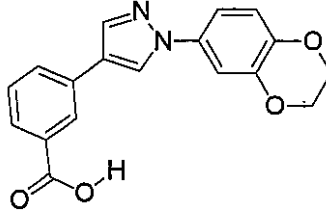
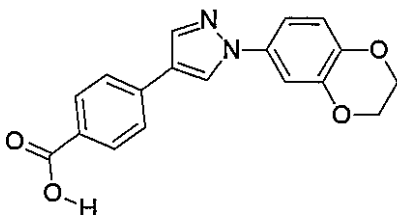
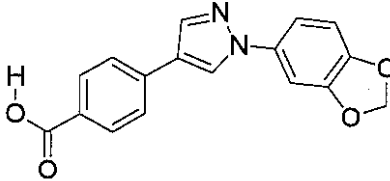
40

表X	
化合物	化合物
 <p>214</p>	 <p>215</p>
 <p>216</p>	 <p>217</p>
 <p>218</p>	 <p>219</p>

10

20

30

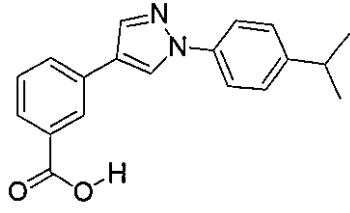
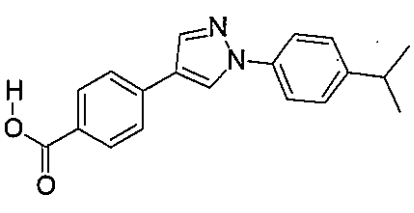
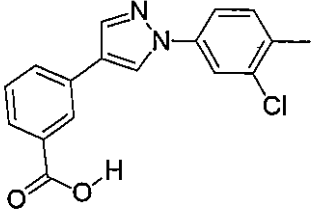
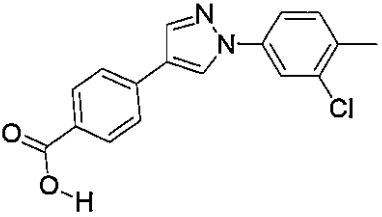
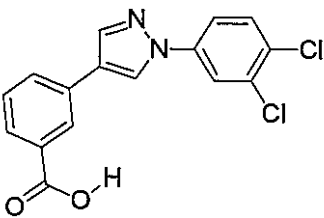
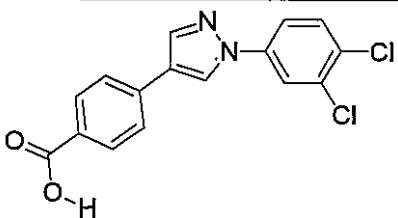
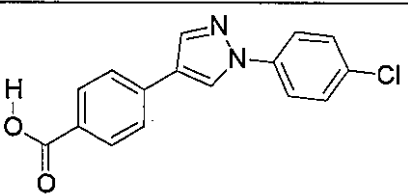
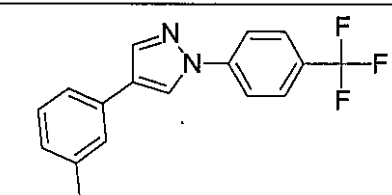
表X	
化合物	化合物
 2 2 0	 2 2 1
 2 2 2	 2 2 3
 2 2 4	 2 2 5
 2 2 6	 2 2 7

10

20

30

40

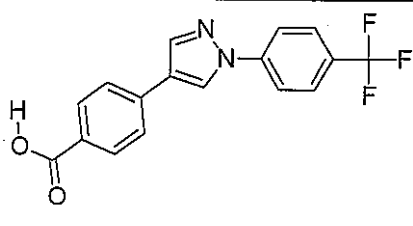
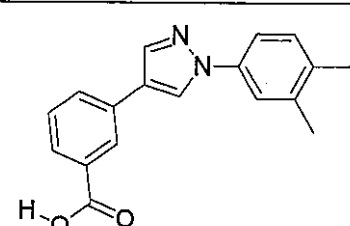
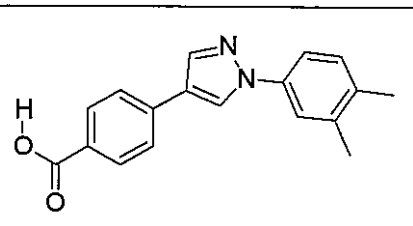
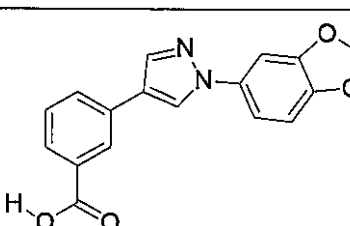
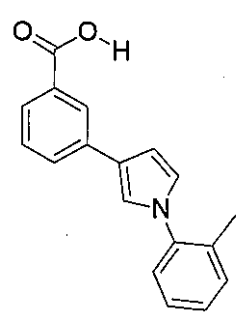
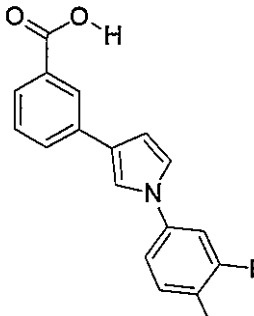
表X	
化合物	化合物
 2 2 8	 2 2 9
 2 3 0	 2 3 1
 2 3 2	 2 3 3
 2 3 4	 2 3 5

10

20

30

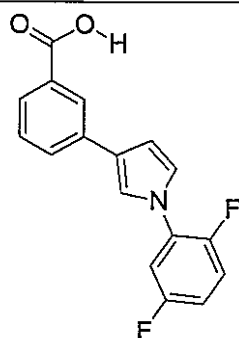
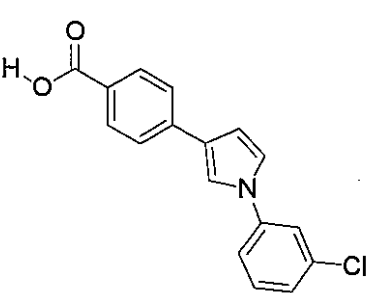
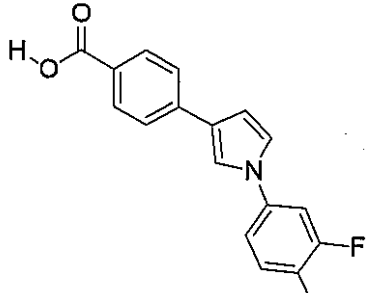
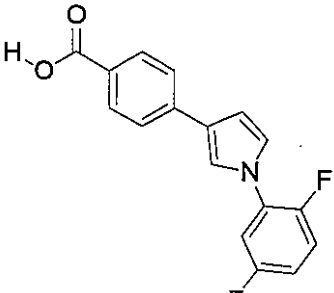
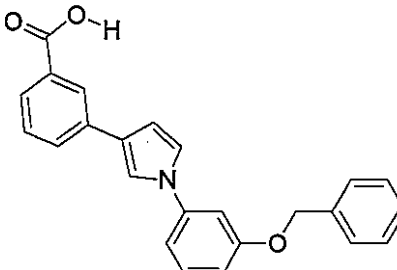
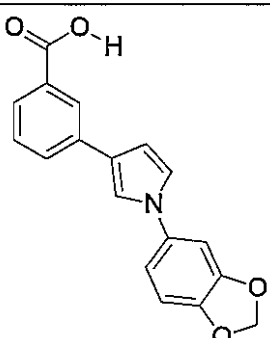
40

表 X	
化合物	化合物
 <p>236</p>	 <p>237</p>
 <p>238</p>	 <p>239</p>
 <p>240</p>	 <p>241</p>

10

20

30

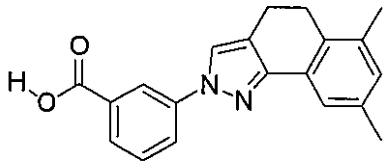
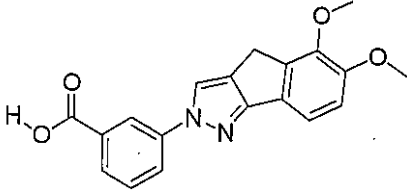
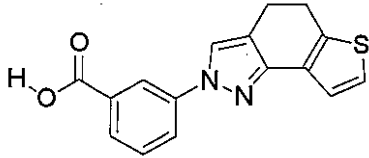
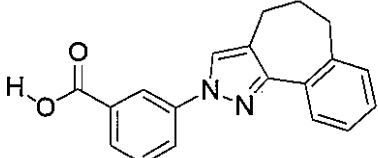
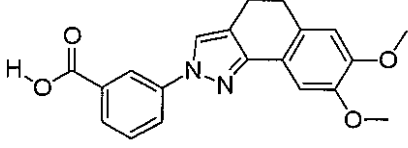
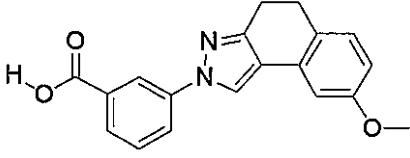
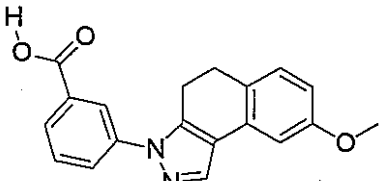
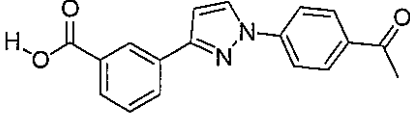
表X	
化合物	化合物
 <p>242</p>	 <p>243</p>
 <p>244</p>	 <p>245</p>
 <p>246</p>	 <p>247</p>

10

20

30

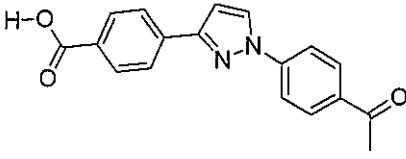
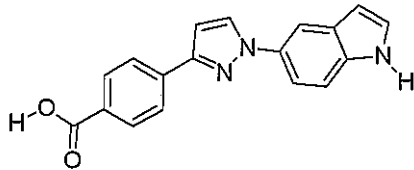
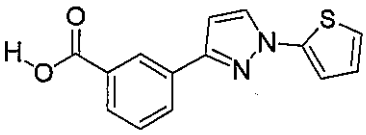
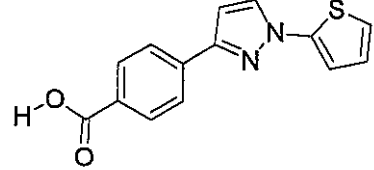
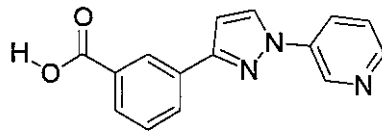
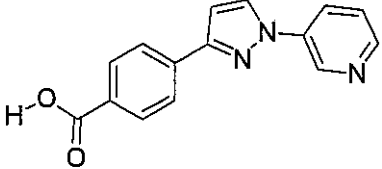
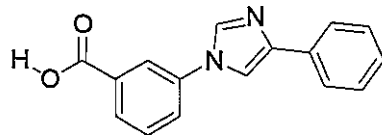
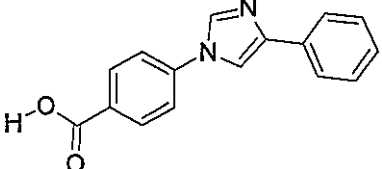
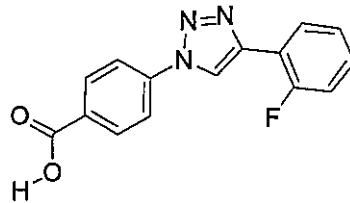
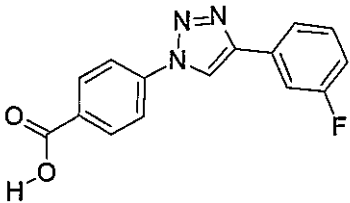
40

表X	
化合物	化合物
 <p>248</p>	 <p>249</p>
 <p>250</p>	 <p>251</p>
 <p>252</p>	 <p>253</p>
 <p>254</p>	 <p>255</p>

10

20

30

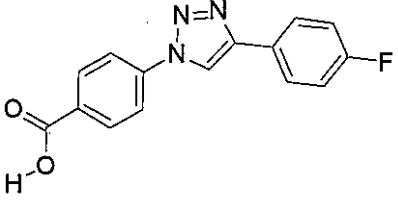
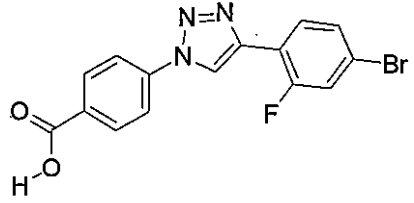
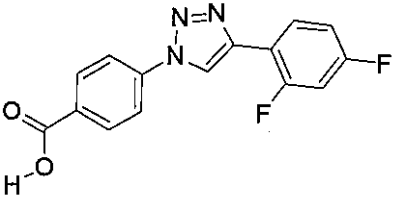
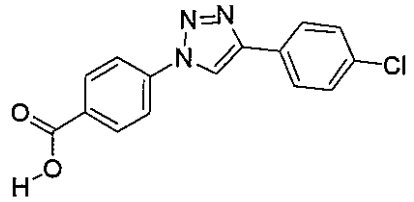
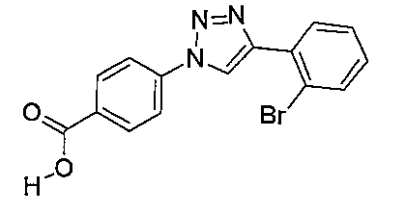
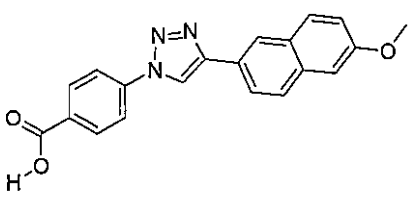
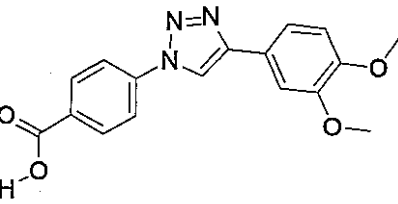
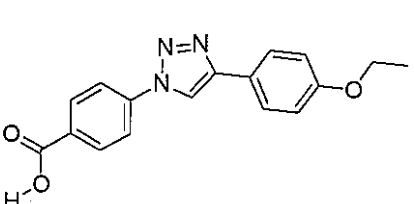
表X	
化合物	化合物
 <p>256</p>	 <p>257</p>
 <p>258</p>	 <p>259</p>
 <p>260</p>	 <p>261</p>
 <p>262</p>	 <p>263</p>
 <p>264</p>	 <p>265</p>

10

20

30

40

表X	
化合物	化合物
 266	 267
 268	 269
 270	 271
 272	 273

10

20

30

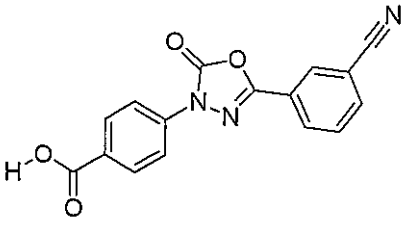
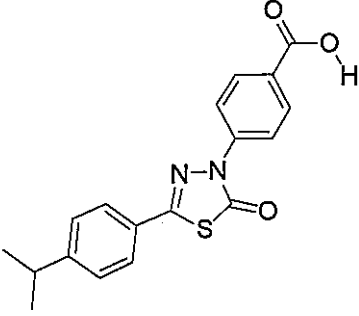
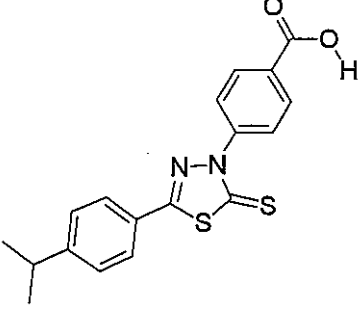
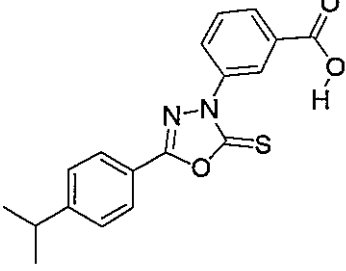
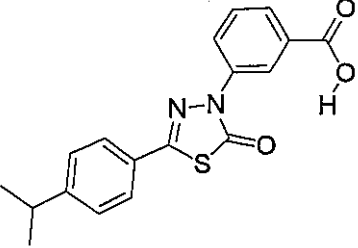
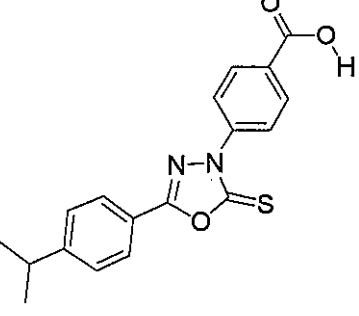
40

表X	
化合物	化合物
 274	 275
 276	 277
 278	 279

10

20

30

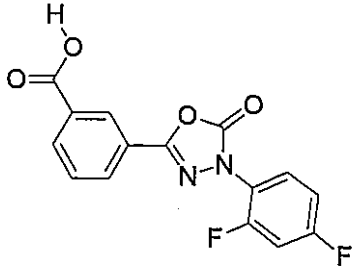
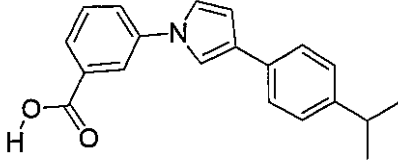
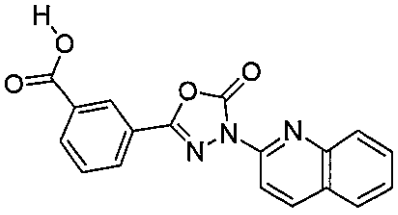
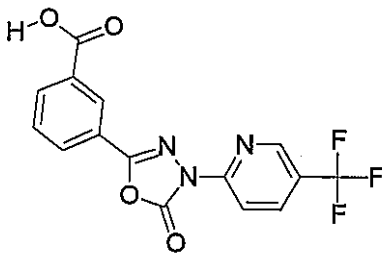
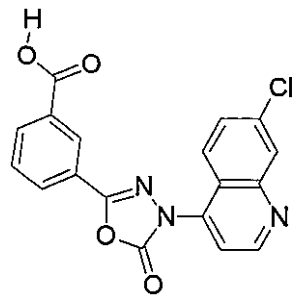
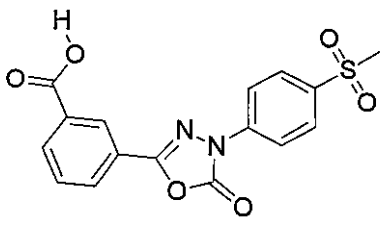
表X	
化合物	化合物
 <p>280</p>	 <p>281</p>
 <p>282</p>	 <p>283</p>
 <p>284</p>	 <p>285</p>

10

20

30

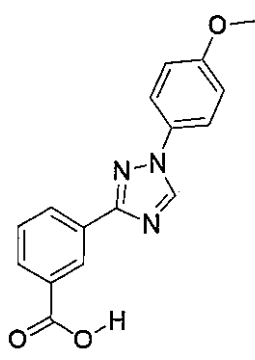
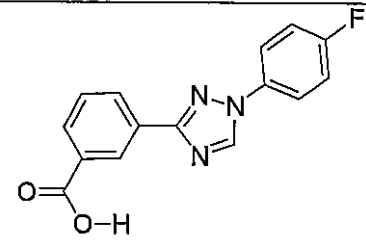
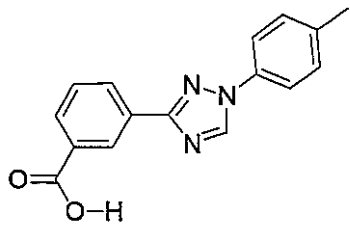
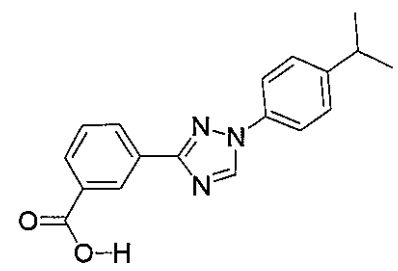
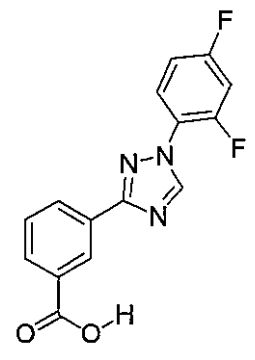
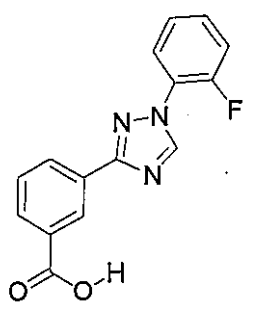
40

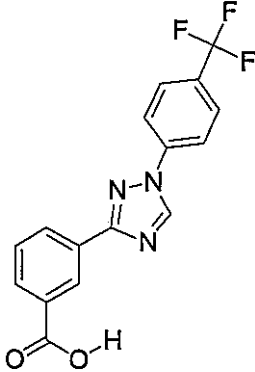
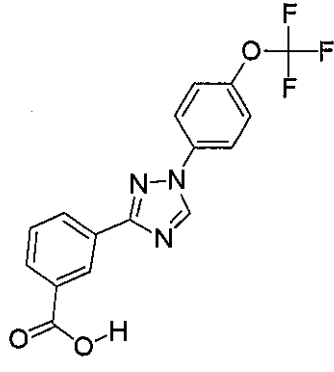
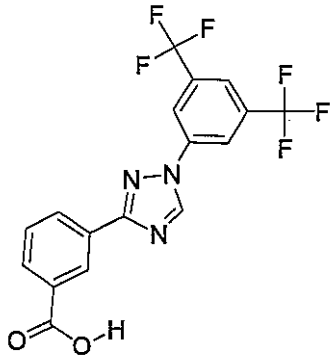
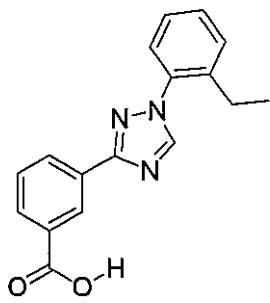
表X	
化合物	化合物
 <p>286</p>	 <p>287</p>
 <p>288</p>	 <p>289</p>
 <p>290</p>	 <p>291</p>

10

20

30

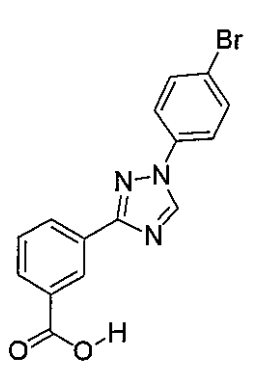
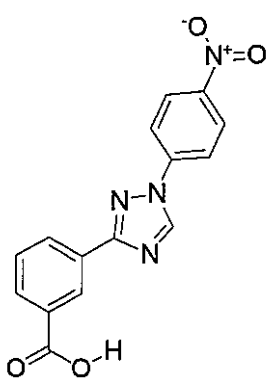
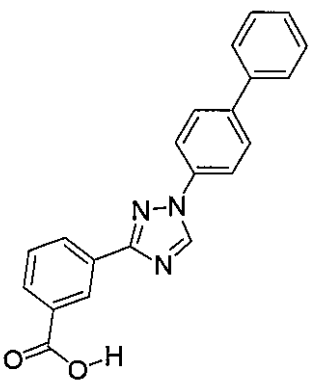
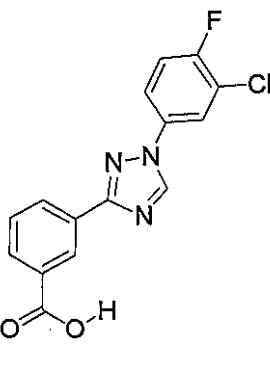
表 X		
化合物	化合物	
 <p>292</p>	 <p>293</p>	10
 <p>294</p>	 <p>295</p>	20
 <p>296</p>	 <p>297</p>	30 40

表X	
化合物	化合物
 <p data-bbox="335 795 430 840">298</p>	 <p data-bbox="774 795 869 840">299</p>
 <p data-bbox="335 1321 430 1366">300</p>	 <p data-bbox="774 1265 869 1310">301</p>

10

20

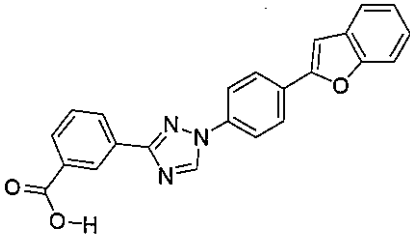
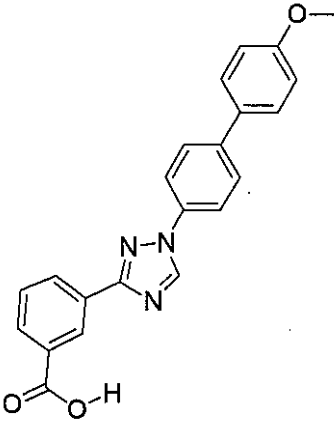
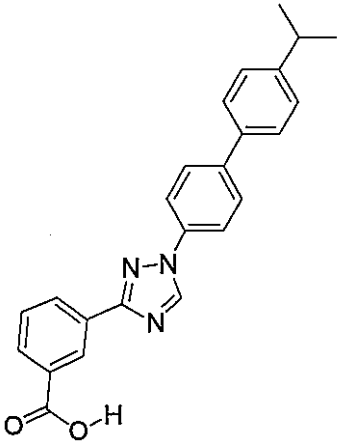
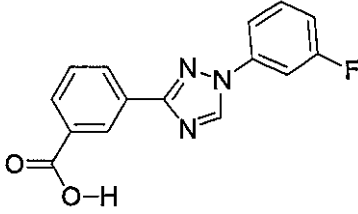
30

表X	
化合物	化合物
 <p>302</p>	 <p>303</p>
 <p>304</p>	 <p>305</p>

10

20

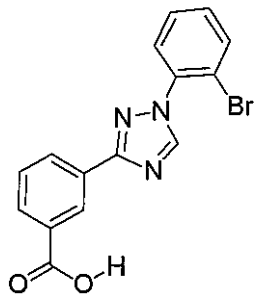
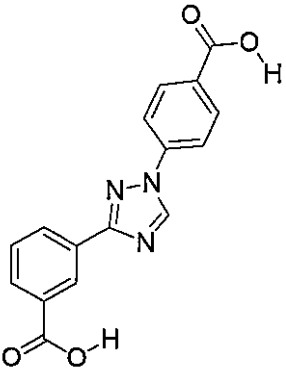
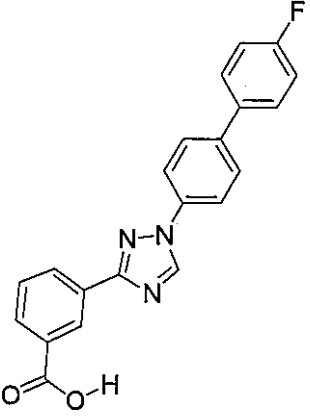
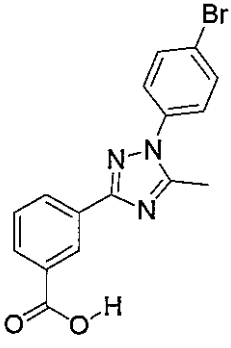
30

表X	
化合物	化合物
 <p>306</p>	 <p>307</p>
 <p>308</p>	 <p>309</p>

10

20

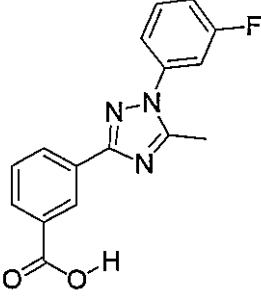
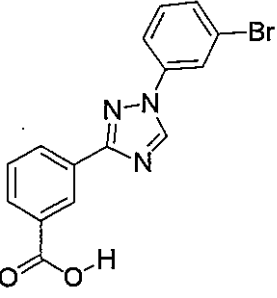
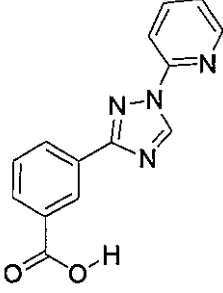
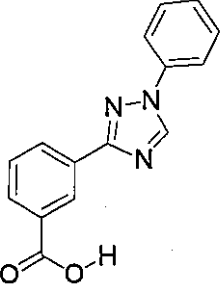
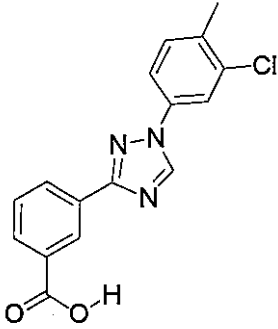
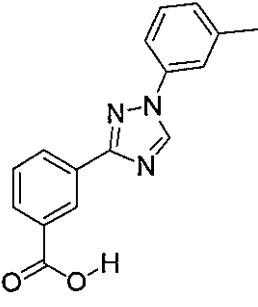
30

表X	
化合物	化合物
 <p>310</p>	 <p>311</p>
 <p>312</p>	 <p>313</p>

10

20

30

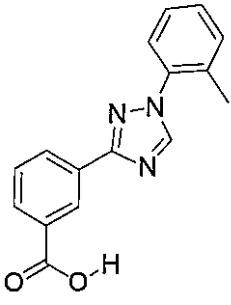
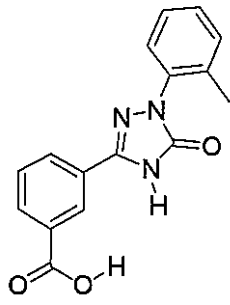
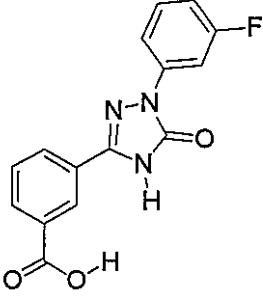
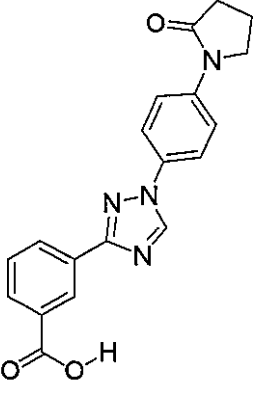
表X	
化合物	化合物
 <p>3 1 4</p>	 <p>3 1 5</p>
 <p>3 1 6</p>	 <p>3 1 7</p>
 <p>3 1 8</p>	 <p>3 1 9</p>

10

20

30

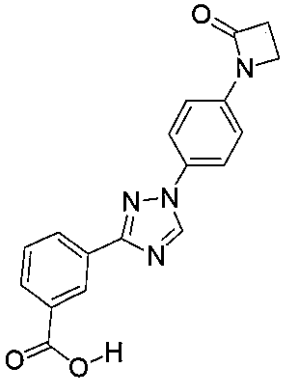
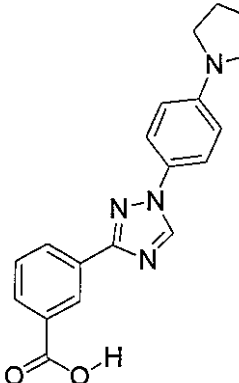
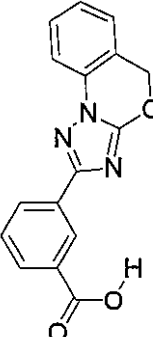
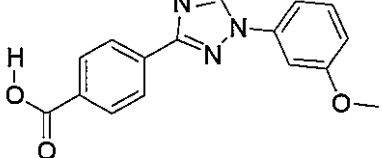
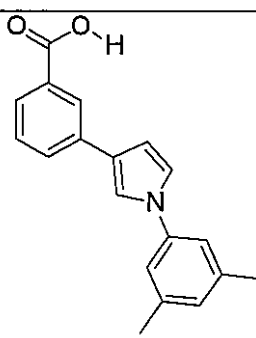
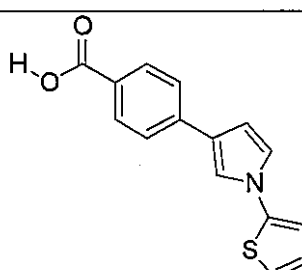
40

表X	
化合物	化合物
 <p>3 2 0</p>	 <p>3 2 1</p>
 <p>3 2 2</p>	 <p>3 2 3</p>

10

20

30

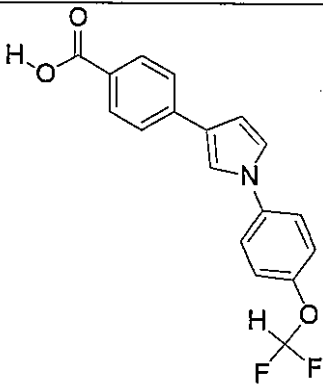
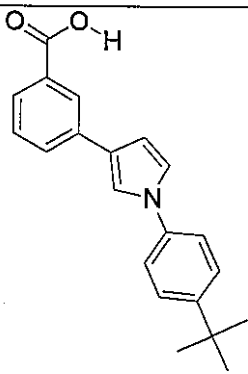
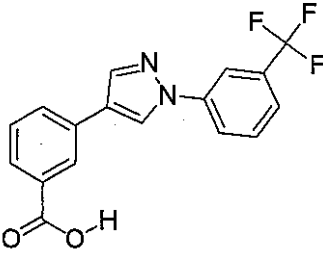
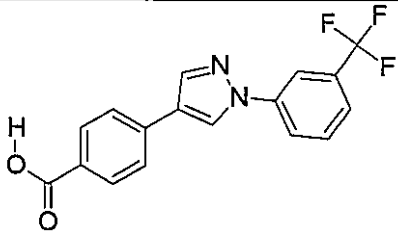
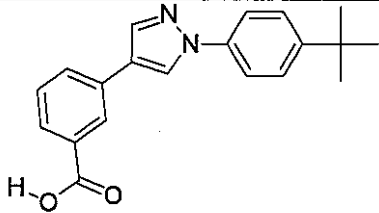
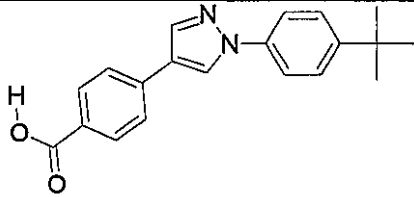
表X	
化合物	化合物
 <p>3 2 4</p>	 <p>3 2 5</p>
 <p>3 2 6</p>	 <p>3 2 7</p>
 <p>3 2 8</p>	 <p>3 2 9</p>

10

20

30

40

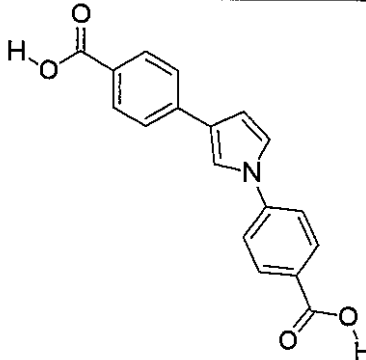
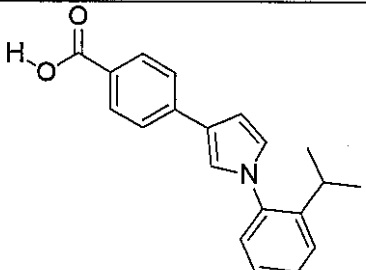
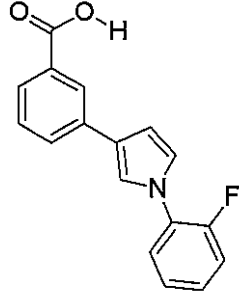
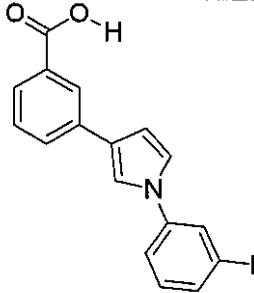
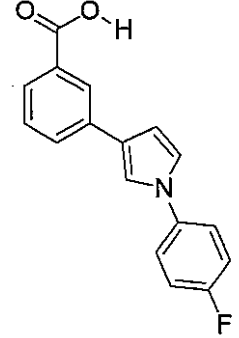
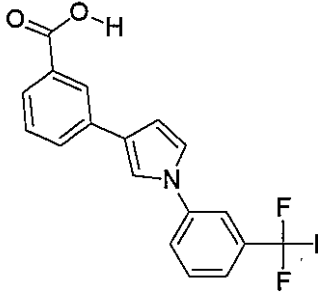
表X	
化合物	化合物
 <p>330</p>	 <p>331</p>
 <p>332</p>	 <p>333</p>
 <p>334</p>	 <p>335</p>

10

20

30

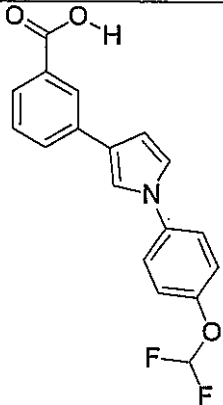
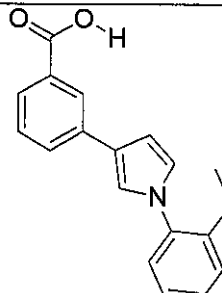
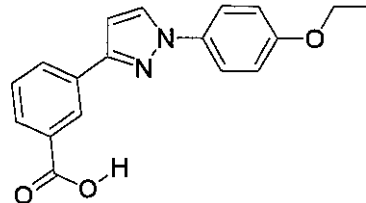
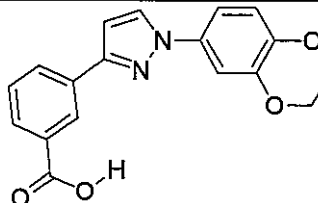
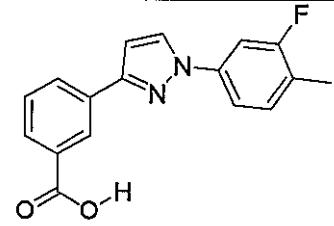
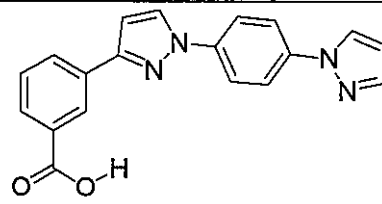
表X		
化合物	化合物	
<p>336</p>	<p>337</p>	10
<p>338</p>	<p>339</p>	20
<p>340</p>	<p>341</p>	30
<p>342</p>	<p>343</p>	40

表X	
化合物	化合物
 <p>344</p>	 <p>345</p>
 <p>346</p>	 <p>347</p>
 <p>348</p>	 <p>349</p>

10

20

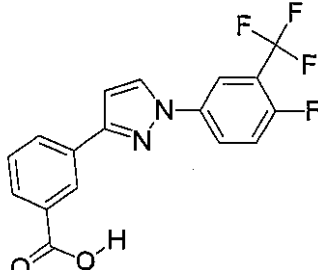
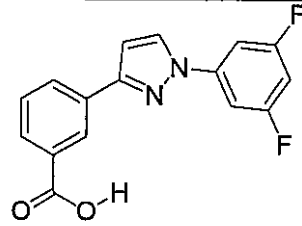
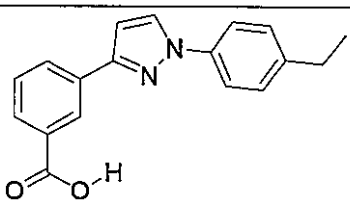
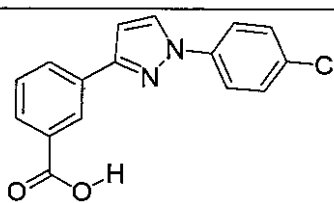
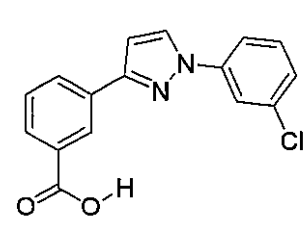
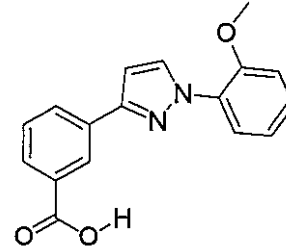
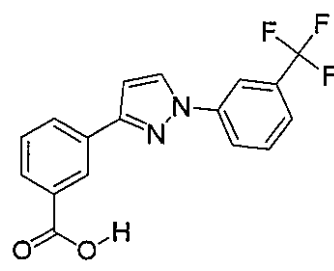
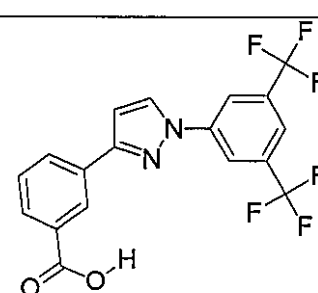
30

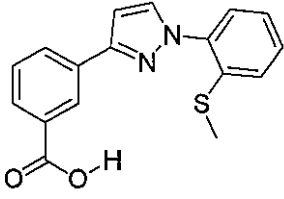
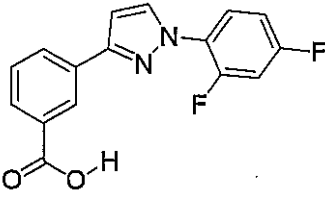
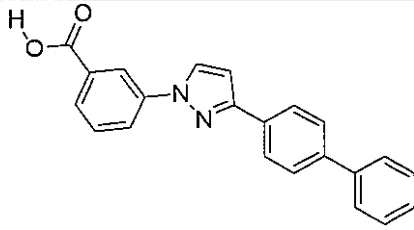
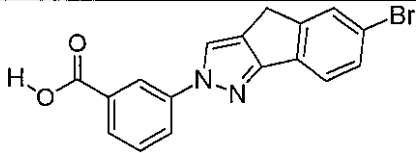
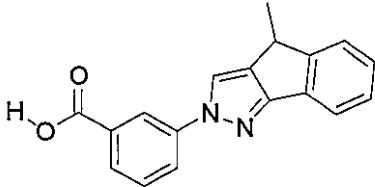
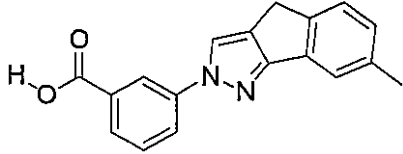
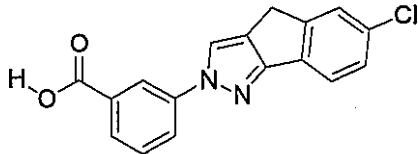
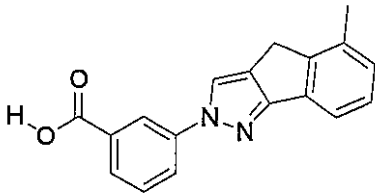
表X	
化合物	化合物
 <p>350</p>	 <p>351</p>
 <p>352</p>	 <p>353</p>
 <p>354</p>	 <p>355</p>

10

20

30

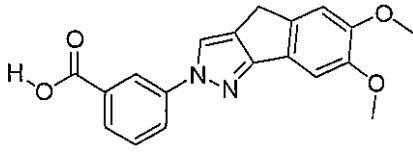
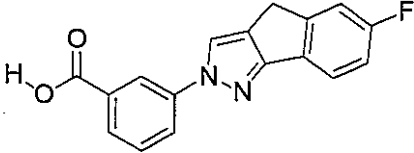
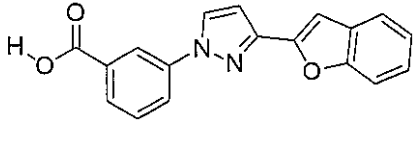
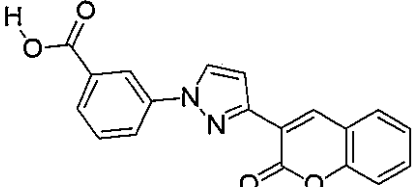
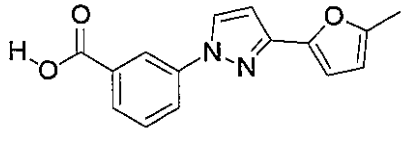
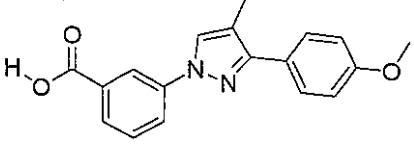
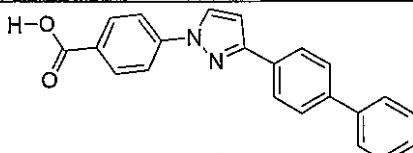
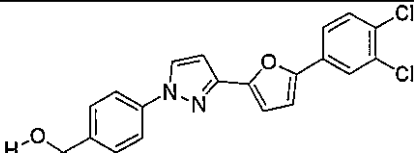
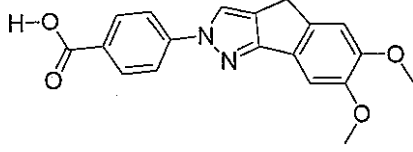
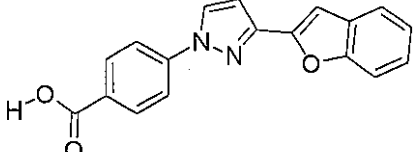
表X		
化合物	化合物	
 <p>356</p>	 <p>357</p>	10
 <p>358</p>	 <p>359</p>	20
 <p>360</p>	 <p>361</p>	30
 <p>362</p>	 <p>363</p>	40

表X	
化合物	化合物
 <p>364</p>	 <p>365</p>
 <p>366</p>	 <p>367</p>
 <p>368</p>	 <p>369</p>
 <p>370</p>	 <p>371</p>

10

20

30

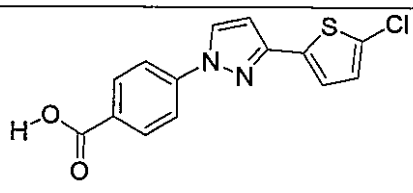
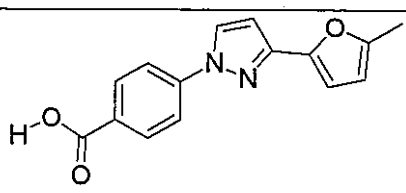
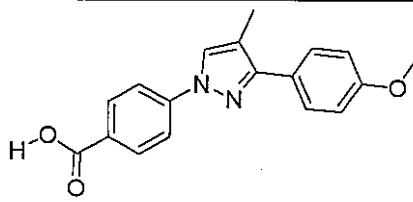
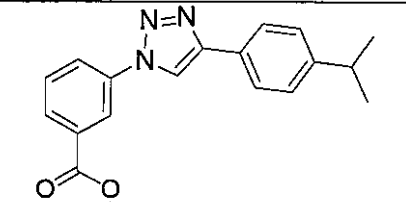
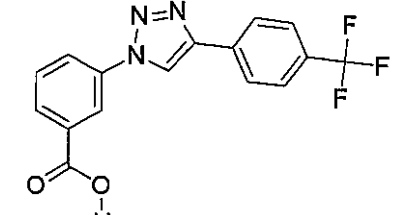
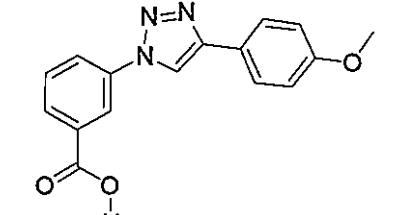
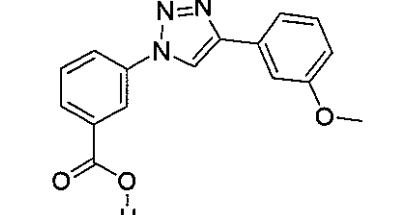
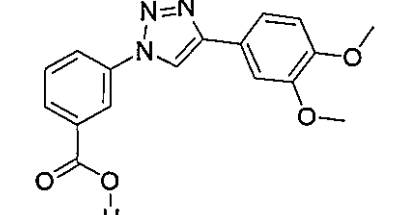
表X	
化合物	化合物
 <p>372</p>	 <p>373</p>
 <p>374</p>	 <p>375</p>
 <p>376</p>	 <p>377</p>
 <p>378</p>	 <p>379</p>
 <p>380</p>	 <p>381</p>

10

20

30

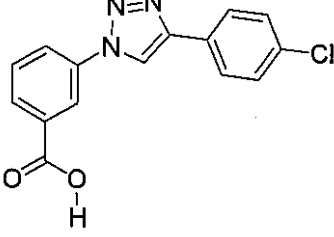
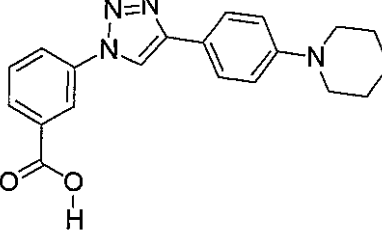
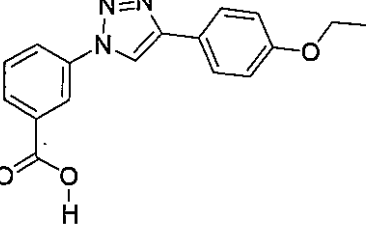
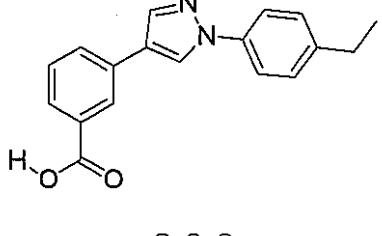
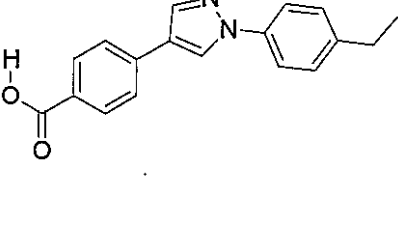
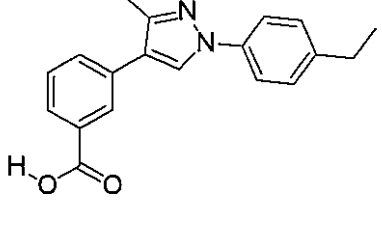
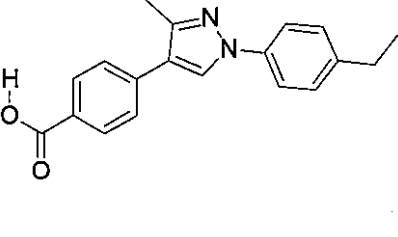
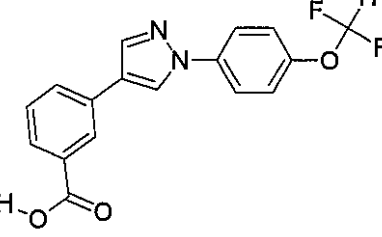
40

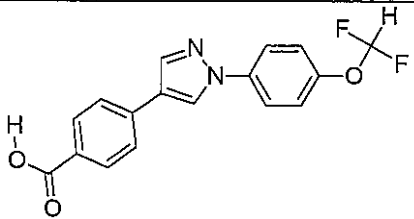
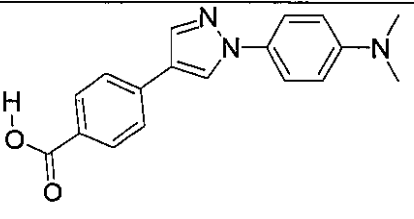
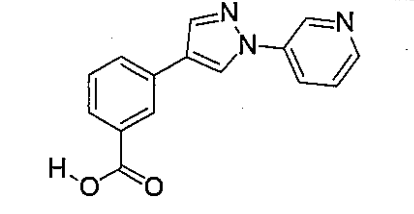
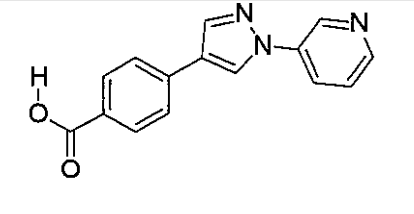
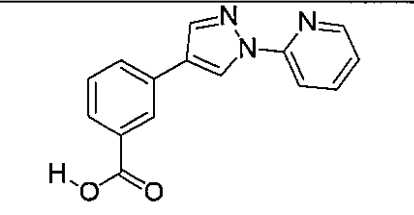
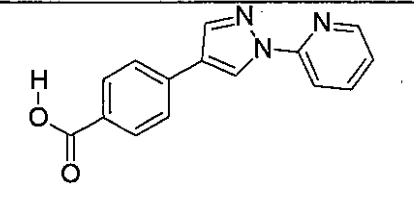
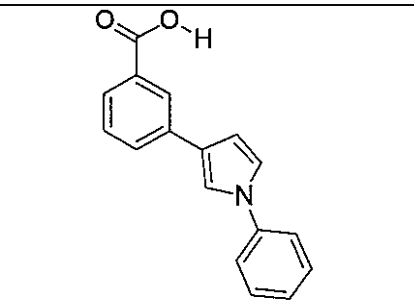
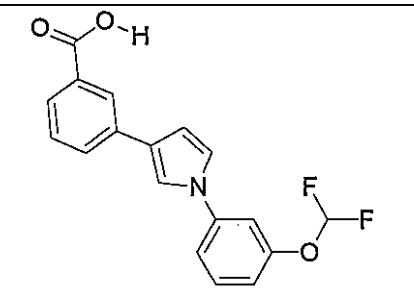
表X	
化合物	化合物
 <p>382</p>	 <p>383</p>
 <p>384</p>	 <p>385</p>
 <p>386</p>	 <p>387</p>
 <p>388</p>	 <p>389</p>

10

20

30

表X		
化合物	化合物	
 <p data-bbox="335 616 422 649">390</p>	 <p data-bbox="782 616 869 649">391</p>	10
 <p data-bbox="335 952 422 985">392</p>	 <p data-bbox="782 918 869 952">393</p>	20
 <p data-bbox="335 1276 422 1310">394</p>	 <p data-bbox="782 1276 869 1310">395</p>	30
 <p data-bbox="335 1624 422 1657">396</p>	 <p data-bbox="782 1635 869 1668">397</p>	40

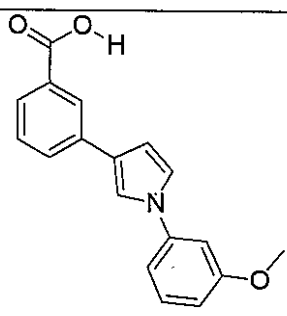
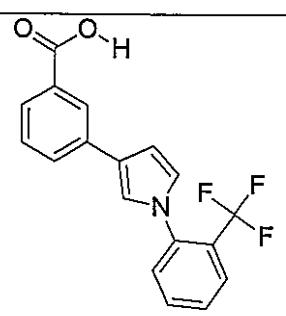
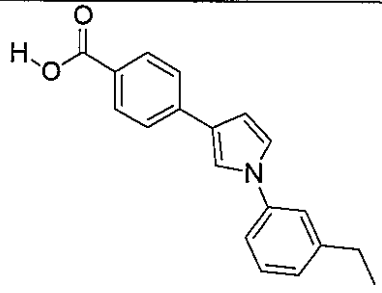
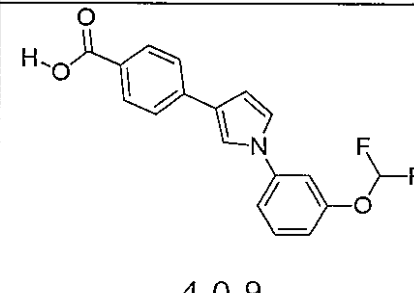
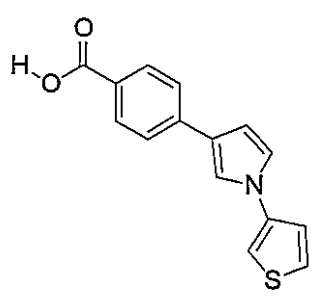
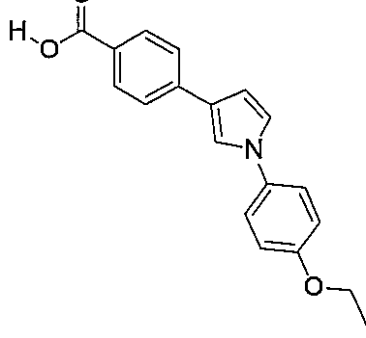
表X	
化合物	化合物
 <p>398</p>	 <p>399</p>
 <p>400</p>	 <p>401</p>
 <p>402</p>	 <p>403</p>
 <p>404</p>	 <p>405</p>

10

20

30

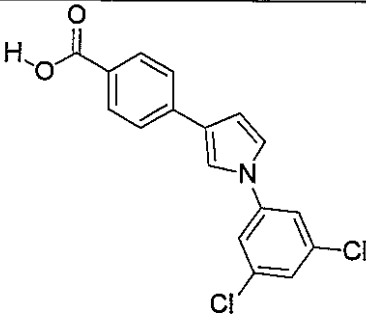
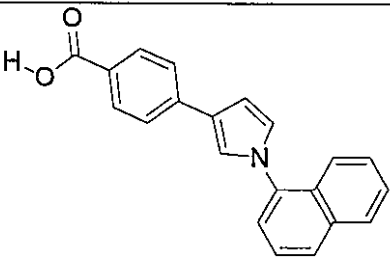
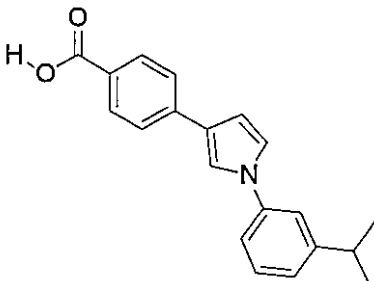
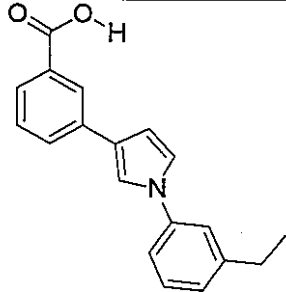
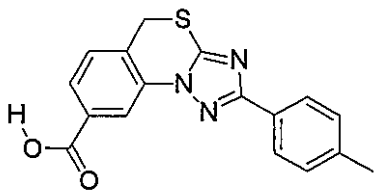
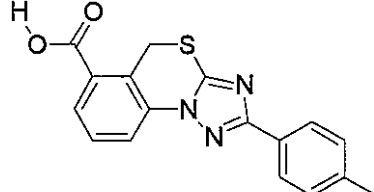
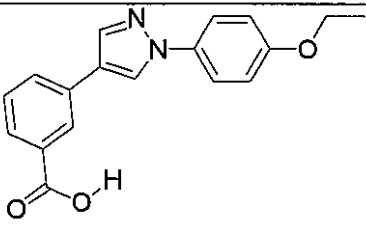
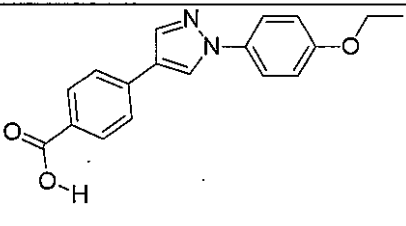
40

表X	
化合物	化合物
 <p>406</p>	 <p>407</p>
 <p>408</p>	 <p>409</p>
 <p>410</p>	 <p>411</p>

10

20

30

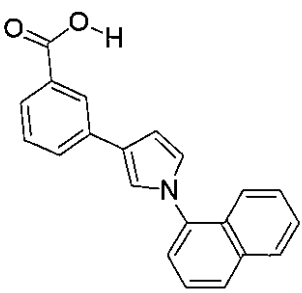
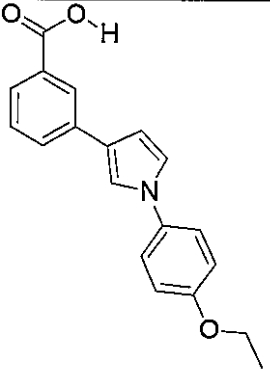
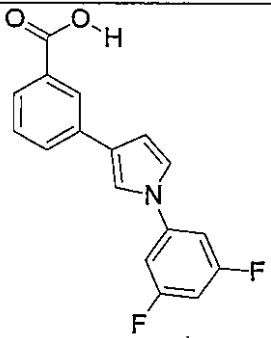
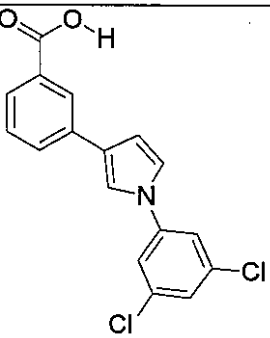
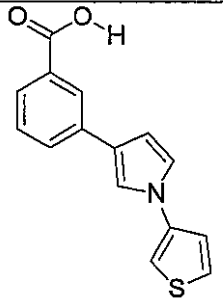
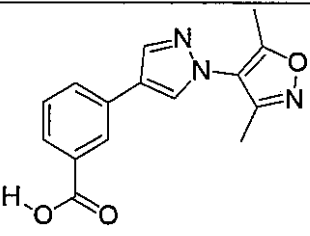
表X	
化合物	化合物
 <p>412</p>	 <p>413</p>
 <p>414</p>	 <p>415</p>
 <p>416</p>	 <p>417</p>
 <p>418</p>	 <p>419</p>

10

20

30

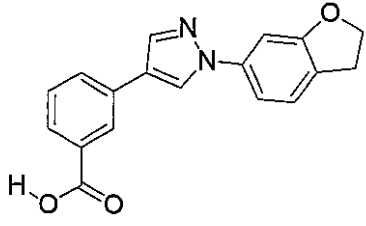
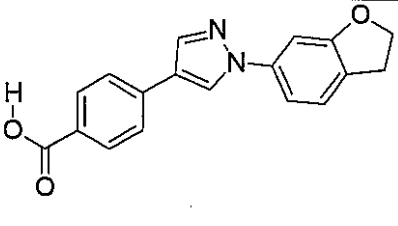
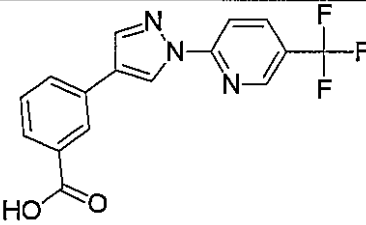
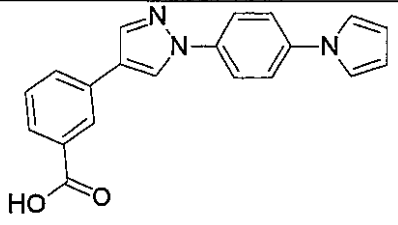
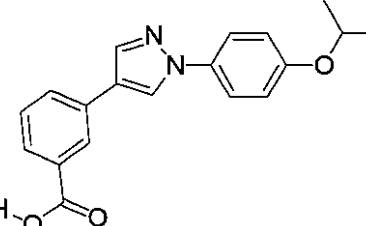
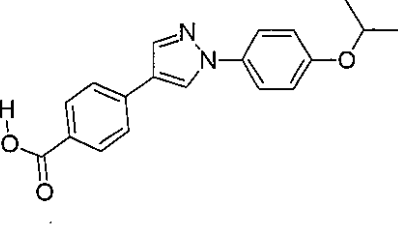
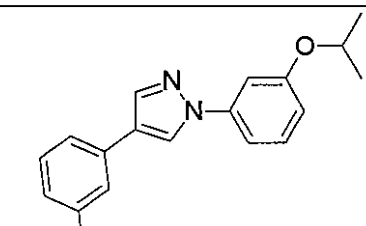
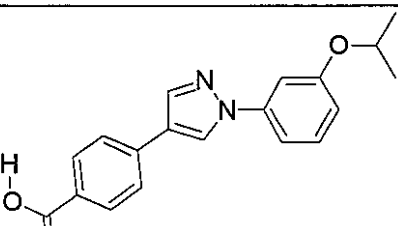
40

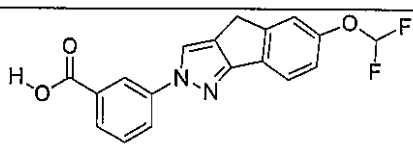
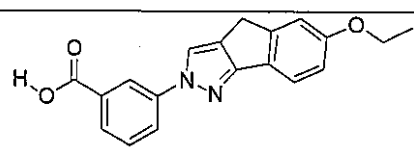
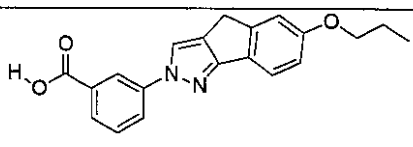
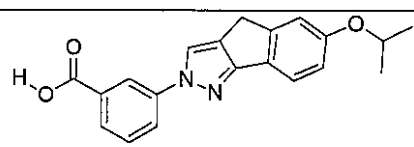
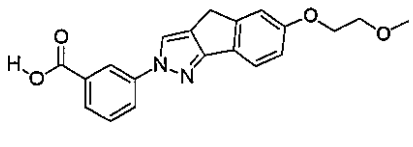
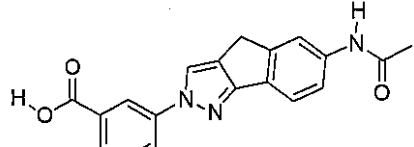
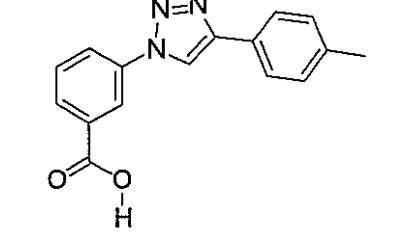
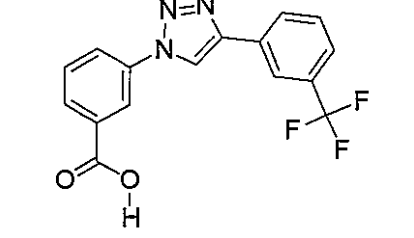
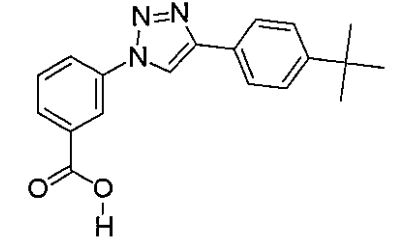
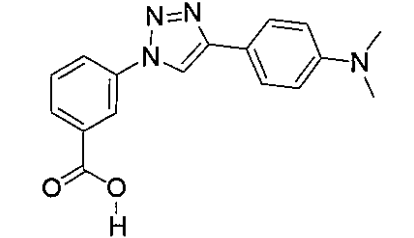
表X	
化合物	化合物
 <p>4 2 0</p>	 <p>4 2 1</p>
 <p>4 2 2</p>	 <p>4 2 3</p>
 <p>4 2 4</p>	 <p>4 2 5</p>

10

20

30

表X		
化合物	化合物	
 <p>4 2 6</p>	 <p>4 2 7</p>	10
 <p>4 2 8</p>	 <p>4 2 9</p>	20
 <p>4 3 0</p>	 <p>4 3 1</p>	30
 <p>4 3 2</p>	 <p>4 3 3</p>	40

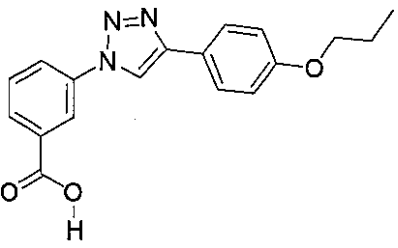
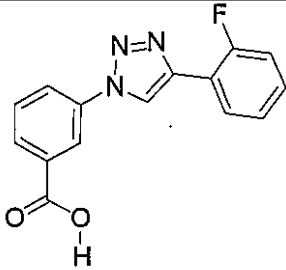
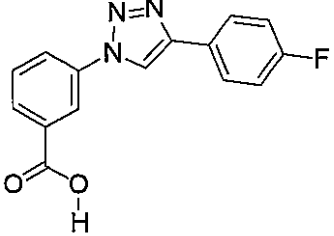
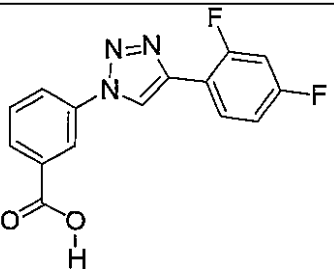
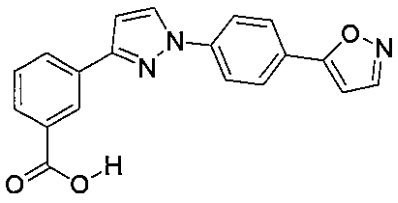
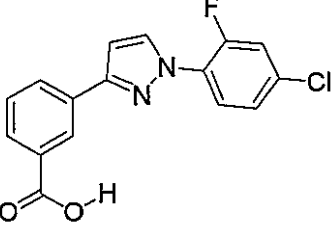
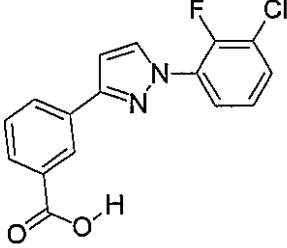
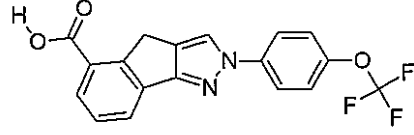
表X	
化合物	化合物
 <p>434</p>	 <p>435</p>
 <p>436</p>	 <p>437</p>
 <p>438</p>	 <p>439</p>
 <p>440</p>	 <p>441</p>
 <p>442</p>	 <p>443</p>

10

20

30

40

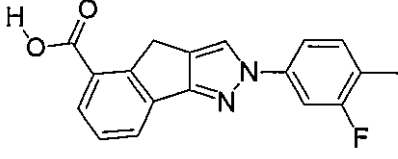
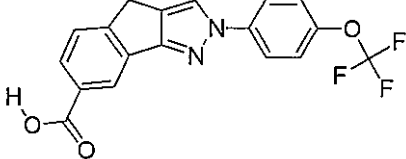
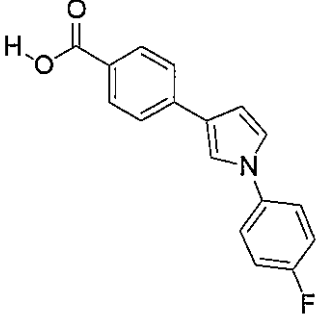
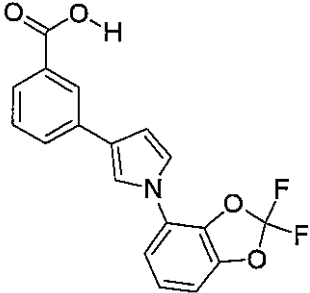
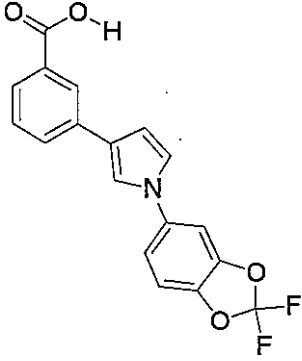
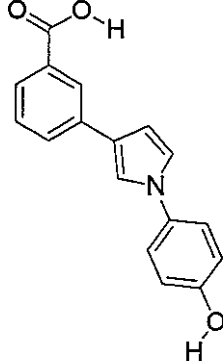
表X	
化合物	化合物
 <p data-bbox="335 616 430 660">444</p>	 <p data-bbox="774 627 869 672">445</p>
 <p data-bbox="335 985 430 1030">446</p>	 <p data-bbox="774 996 869 1041">447</p>
 <p data-bbox="335 1321 430 1366">448</p>	 <p data-bbox="774 1332 869 1377">449</p>
 <p data-bbox="335 1691 430 1736">450</p>	 <p data-bbox="774 1579 869 1624">451</p>

10

20

30

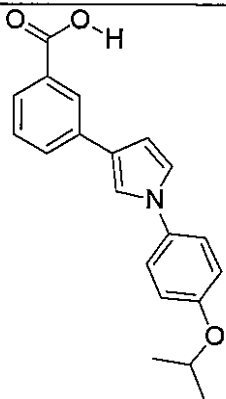
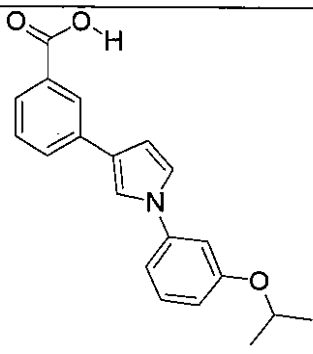
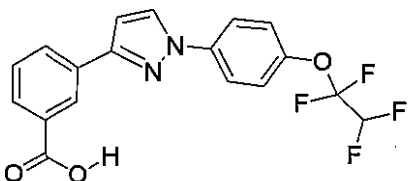
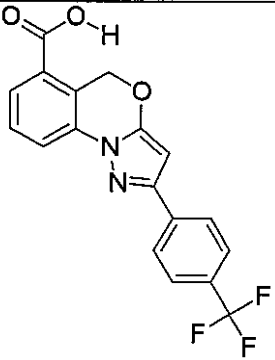
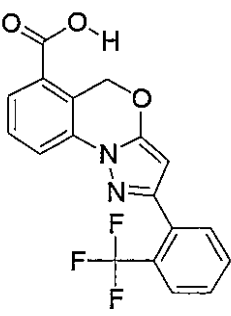
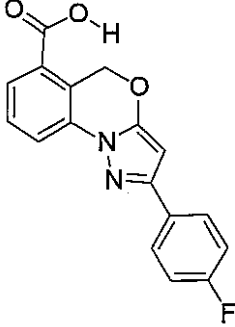
40

表X	
化合物	化合物
 452	 453
 454	 455
 456	 457

10

20

30

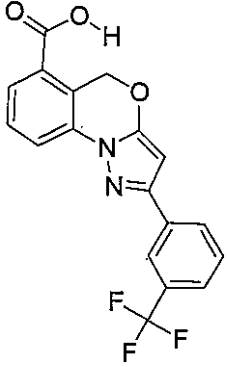
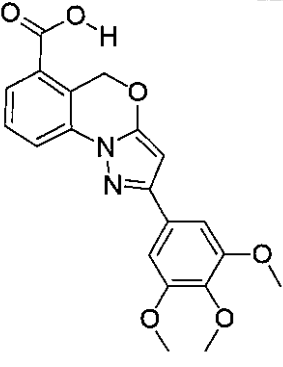
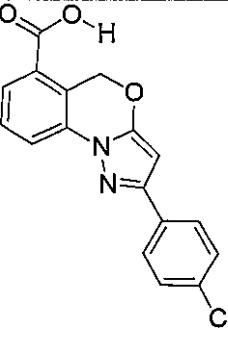
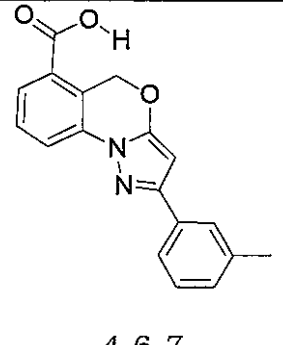
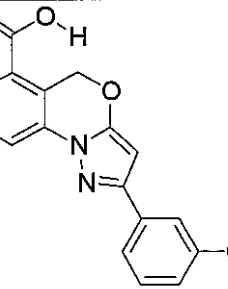
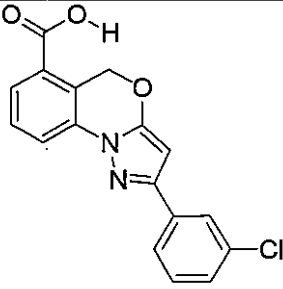
表X	
化合物	化合物
 <p>458</p>	 <p>459</p>
 <p>460</p>	 <p>461</p>
 <p>462</p>	 <p>463</p>

10

20

30

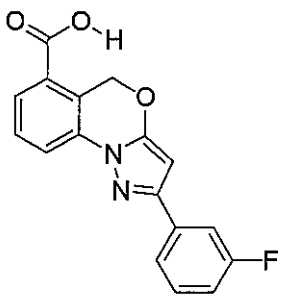
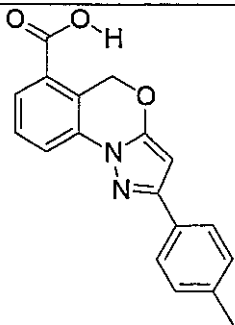
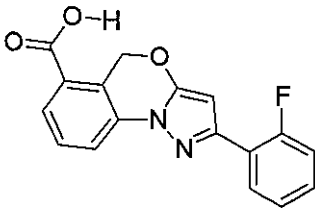
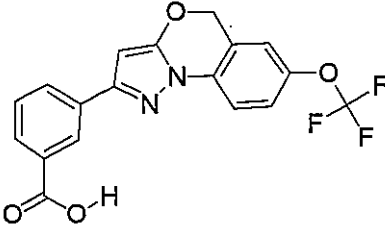
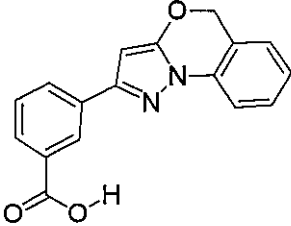
40

表X	
化合物	化合物
 <p>464</p>	 <p>465</p>
 <p>466</p>	 <p>467</p>
 <p>468</p>	 <p>469</p>

10

20

30

表X	
化合物	化合物
 <p>470</p>	 <p>471</p>
 <p>472</p>	 <p>473</p>
 <p>474</p>	

10

20

30

40

50

【0176】

表Xに示す通り、ここで用いられる化合物12は、化合物292と同じ構造である。ここで用いられる化合物13は、化合物293と同じ構造である。ここで用いられる化合物14は、化合物294と同じ構造である。ここで用いられる化合物15は、化合物295と同じ構造である。ここで用いられる化合物16は、化合物296と同じ構造である。ここで用いられる化合物17は、化合物297と同じ構造である。ここで用いられる化合物18は、化合物298と同じ構造である。ここで用いられる化合物19は、化合物299と同じ構造である。ここで用いられる化合物20は、化合物300と同じ構造である。ここで用いられる化合物21は、化合物301と同じ構造である。ここで用いられる化合物22は、化合物302と同じ構造である。ここで用いられる化合物23は、化合物303と同じ構造である。ここで用いられる化合物24は、化合物304と同じ構造である。ここで用いられる化合物25は、化合物305と同じ構造である。ここで用いられる化合物26は化合物306と同じ構造である。ここで用いられる化合物27は、化合物307と同じ構造である。ここで用いられる化合物28は、化合物308と同じ構造である。ここで用いられる化合物29は、化合物309と同じ構造である。ここで用いられる化合物30は、化合物310と同じ構造である。ここで用いられる化合物31は、化合物311と

同じ構造である。ここで用いられる化合物 3 2 は、化合物 3 1 2 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 3 3 は、化合物 3 1 3 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 3 4 は、化合物 3 1 4 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 3 5 は、化合物 3 1 5 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 3 6 は化合物 3 1 6 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 3 7 は、化合物 3 1 7 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 3 8 は、化合物 3 1 8 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 3 9 は、化合物 3 1 9 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 4 0 は、化合物 3 2 0 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 4 1 は、化合物 3 2 1 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 4 2 は、化合物 3 2 2 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 4 3 は、化合物 3 2 3 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 4 4 は、化合物 3 2 4 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 4 5 は、化合物 3 2 5 と同じ構造である。ここで用いられる化合物 4 6 は化合物 3 2 6 と同じ構造である。

10

【0177】

特に好ましい化合物は化合物番号 4 7、4 8、6 6、7 6、8 1、8 7、1 0 5、1 0 6、1 0 9、1 1 0、1 3 3、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 6、1 4 8、1 5 4、1 5 7、1 6 7、1 7 4、1 7 7、1 8 6、1 9 6、2 0 4 である。上記化合物は本発明の方法で用いることができる例を提供することのみを目的として提供される。本開示に基づいて、当業者は、本明細書に記載の方法において有用でありうる他の化合物が本発明の範囲に含まれるものであることを理解するであろう。

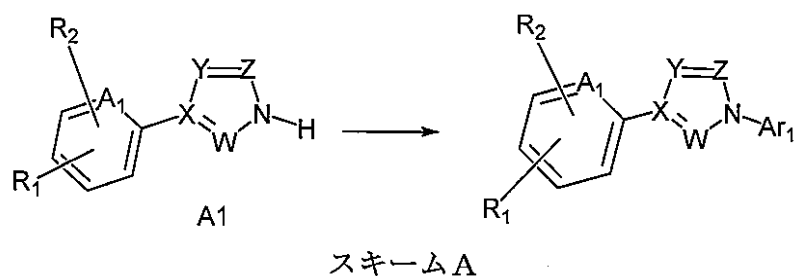
20

【0178】

B. 本発明の化合物の調製

本発明の化合物は、当業者に公知のいかなる方法でも製造することができる。例として、本発明の化合物は、個々のアジン環コア構造に関して、以下の一般的スキームに従い調製することができる。例えば、V が N である式 1 の化合物は、スキーム A に示される方法によって調製できる。

【化 5 4】



30

【0179】

スキーム A に従って、化合物 A 1 のアゾール環上にある非置換窒素原子を交差カップリング反応で置換することができる。この種の反応は、 $Ar_1 - X$ (ここで X は臭素またはヨウ素のようなハロゲン、またはメタンスルホネートのような偽ハロゲン化物である)、または $Ar_1 - M$ (ここで M はボロン酸またはトリアルコキシシランのような基である) のような基質を用いることにより達成される。反応のための触媒は、銅塩 (例えば、酸化銅 (II)、酢酸銅 (II) など)、パラジウム塩 (例えば、酢酸パラジウム (II)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)、および他の触媒作用を持つ遷移金属塩触媒などを含む。そのような交差カップリング反応の具体的な一例が Buchwald (J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727) により報告されており、この方法は、アリール臭化物またはヨウ化物とアゾールとを、ジアミン配位子を有するヨウ化銅触媒の存在下で、さらにリン酸カリウムまたは炭酸カリウムなどの適切な塩の存在下で、通常は 1, 4 - ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエンなどの高沸点溶媒中で、反応させることを含む。他のアゾール交差カップリング反応の具体例は、Lam (Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3415) の方法である。この方法は、A 1 のようなアゾール化合物をアリールボロン酸試薬と、酢酸銅 (II)、アミン

40

50

試薬（例えば、ピリジン、トリエチルアミン）、およびモレキュラーシーブの存在下で反応させることを含む。本発明の化合物を合成するのに有用な、そのような交差カップリング反応はこれら二つの具体例に限定されない。

【0180】

特定の官能基は、本発明に記載の合成を通して、保護された形態で保持され、後続の工程でその後遊離させることができる。保護基の戦略は有機合成の分野で当業者に周知であり、Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New Yorkのような参考書に記載されている。例えば、カルボン酸は種々の有機合成を通してカルボン酸エステル化合物として保護されてよく、その後、適切な段階でカルボン酸に切断することができる。切断反応は、適切な溶媒（水、エタノール、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物）中で周囲温度から該溶媒の還流温度までの範囲において水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなど）と反応させることを含む。他の方法として、いくつかのエステル基はピリジン、ジメチルスルホキシド、またはジメチルホルムアミドなどの溶媒中で求核試薬（ヨウ化リチウム、リチウムチオフェニレートなど）によって切断される。カルボキシレート基の簡便なマスクされた形態である別の基は、シアノである。アリールニトリル化合物は酸性（例えば、濃塩酸、または無水塩化水素ガスとその後の加アルコール分解/加水分解）条件下または塩基性（例えば、水酸化ナトリウム）条件下で加水分解することができる。

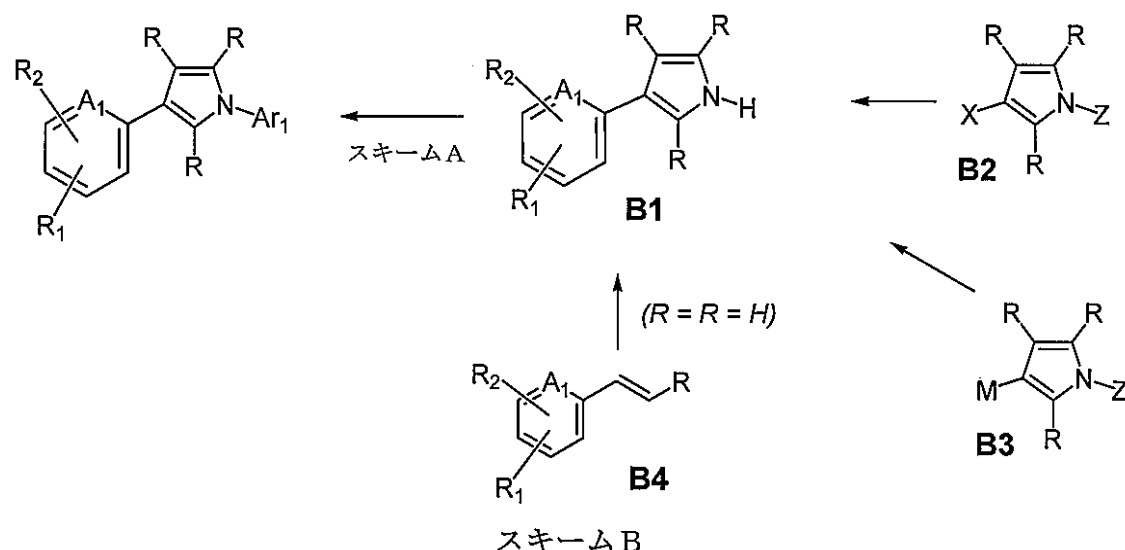
10

20

【0181】

従来の複素環合成を式1の種々の実施形態に使用してもよい。例えば、中心にピロール環を含む化合物に関しては、上で述べたアリール化法を式B1のピロール化合物に使用できる（スキームB）。

【化55】



30

40

【0182】

スキームBに従って、化合物B1は二つのうちの一つの経路によって調製される。第一の経路は、Xがハロゲンまたは偽ハロゲン基であり、Zが水素原子または保護基のどちらかである式B2の化合物の交差カップリングを含む。適当な保護基はtert-ブトキシカルボニル、トリチル、トリイソプロピルシリルを含むが、これらに限定されない。他方の交差カップリング成分は試薬Ar-Mからなり、ここでMは、交差カップリング反応を受ける金属または他の原子を表し、マグネシウム、亜鉛、ホウ素、またはケイ素の中から選択することができる。ここに挙げた原子は、選択されたM原子の原子価に適合するように他の種々の基に結合させてもよい。交差カップリング反応は触媒の存在下で行われてもよい。適当な触媒は、パラジウム、銅、またはニッケルを含有する種々の化合物を含む。カップリング反応後、アリール化生成物はZ基を除去することによって脱保護され、B1を形

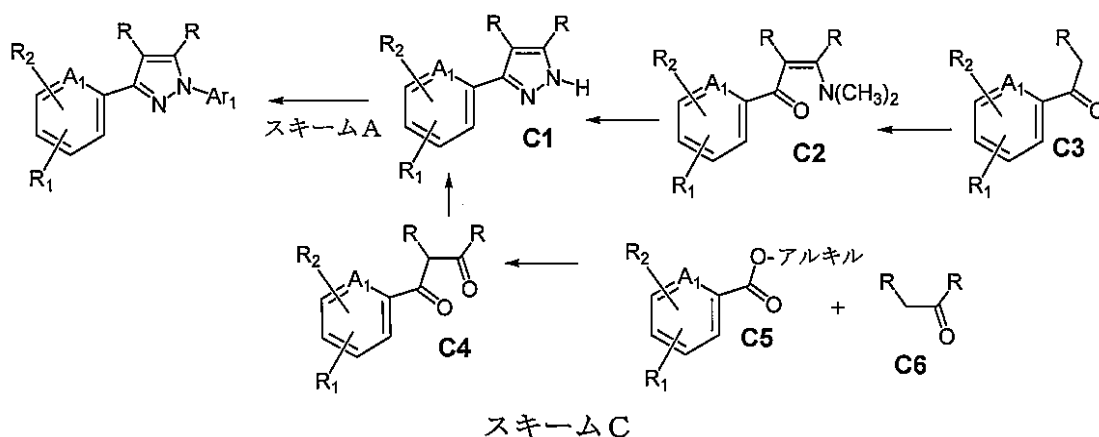
50

成する。脱保護の条件は選択される Z 基により決まるが、有機合成の分野の当業者には周知である。この第一の経路の変法は、M 基を有するピロール試薬を用いて開始され (B 3)、交差カップリングは式 Ar - X の試薬を用いて上述した通りに行われる。この経路を使用する一つの方法は、M 基を B (OH)₂ とし、X を Br または I とし、この反応に好適な触媒は、Pd (0) 化合物 (例えば Pd (PPh₃)₄) または Pd (II) 化合物 (例えば Pd (PPh₃)₂Cl₂、または Pd (OAc)₂) であり、Na₂CO₃ または CsF のような塩基が存在する。式 B 1 の化合物の第三の合成は式 B 4 のオレフィン系化合物から始まる。これは塩基性条件下でトルエン・スルホニルメチルイソシアニド (TosMIC) 試薬により処理される。結果として生じる生成物は、R および R' がともに水素原子である化合物 B 1 である。化合物 B 1 はその後、上述のスキーム A で上述したアリール化法に供する。

【0183】

中心ピラゾール環を含む式 1 の化合物に関しては、上で述べたアリール化法を式 C 1 のピラゾール化合物に使用できる (スキーム C)。

【化 56】



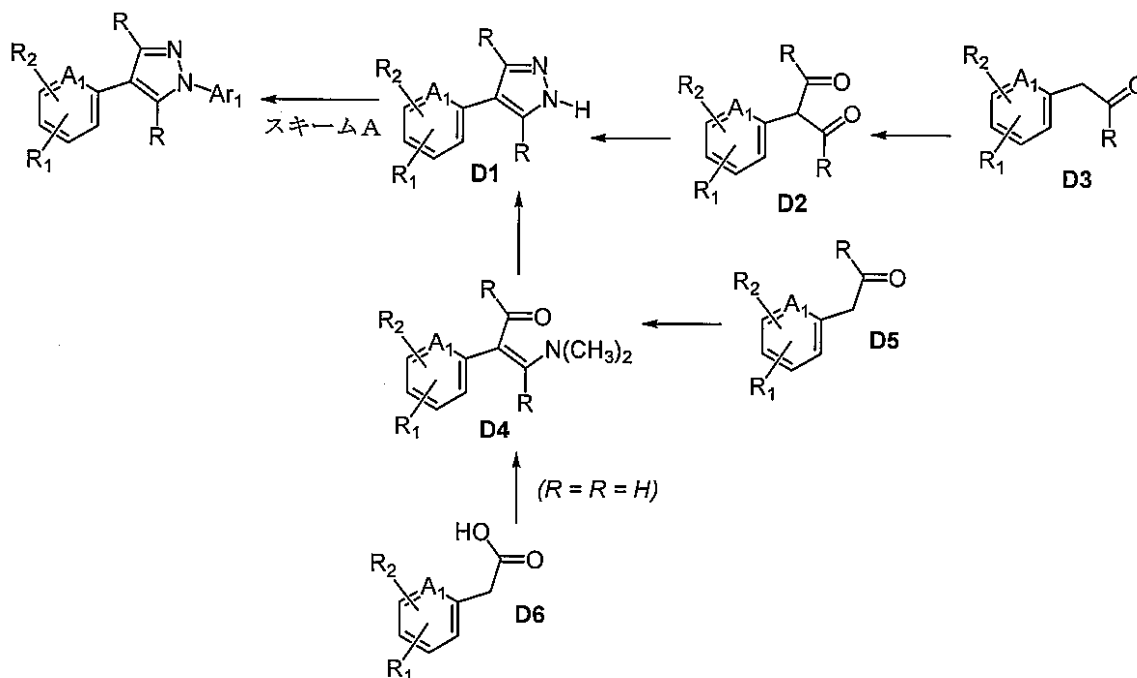
【0184】

スキーム C に従うと、化合物 C 1 は、式 C 2 のピニロガスアミド化合物、または式 C 4 のジカルボニル化合物のどちらかから誘導することができる。どちらの物質もエタノールや酢酸などのプロトン性溶媒中、任意に塩酸などの酸触媒の存在下で、ヒドラジン水和物で処理することができる。反応は典型的には昇温下で行われる。式 C 2 のピニロガスアミド化合物は、式 C 3 のケトン化合物とアミドのアセタールとの縮合によって調製できる。この反応は典型的には 1 当量以上のアセタール試薬 (無溶媒) を用いて、または適切な溶媒中で該溶媒の還流温度にて行われる。式 C 4 のジケトン試薬は、式 C 5 のアロイルエステルと式 C 6 のケトンとの縮合によって調製できる。この縮合反応は通常種々の溶媒中で塩基性条件下 (例えば、水素化ナトリウム) にて行うか、または最初に C 6 のエノラート陰イオンを強塩基条件下 (例えば、リチウムジイソプロピルアミド、低温下、非プロトン性溶媒) で生成させ、続いてエステル C 5 を添加する。

【0185】

アリール基のうちの一つがピラゾール環の 4 位に結合された、ピラゾールクラスの化合物に関しては、上で述べたアリール化法を式 D 1 の化合物に使用できる (スキーム D)。

【化57】



10

20

【0186】

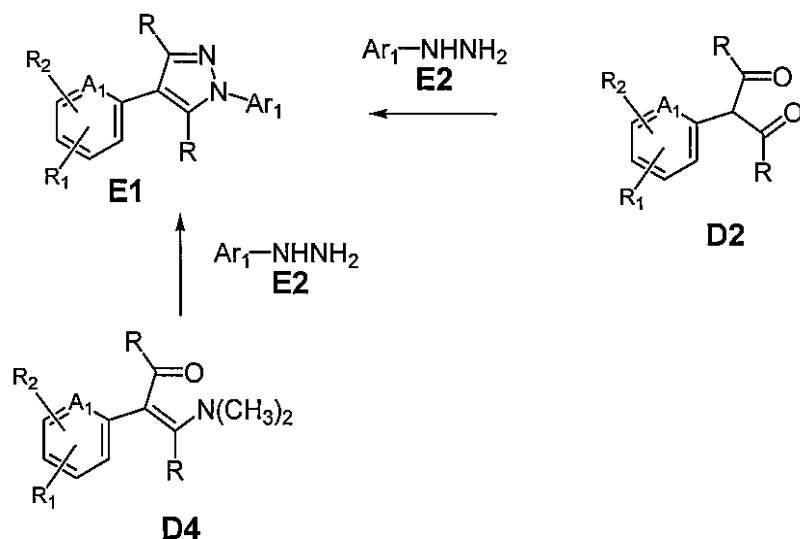
スキームDに従うと、上記の通り、ヒドラジンと、式D2のジカルボニル化合物または式D4のピニロガスアミド化合物のどちらかとの環化縮合反応により、N-非置換ピラゾールが形成される。これらの試薬は、上述した方法と同様に、それぞれケトンD3およびD5から誘導される。R=R=Hの場合、Coppolaら(J. Het. Chem. 1074, 11, 51-56)の方法を用いることができる。これはオキシ塩化リンとジメチルホルムアミドの予備調製混合物による式D6のアリール酢酸試薬の処理を含む。その後、基本的な後処理によりホルミルエナミン生成物D4が得られる。

【0187】

アリール基のうちの一つがピラゾール環の4位に結合している式1の試薬の代替合成は、スキームEに示される。

30

【化58】



40

【0188】

スキームEに従うと、前述した化合物D2およびD4は、非置換ヒドラジンそれ自体の

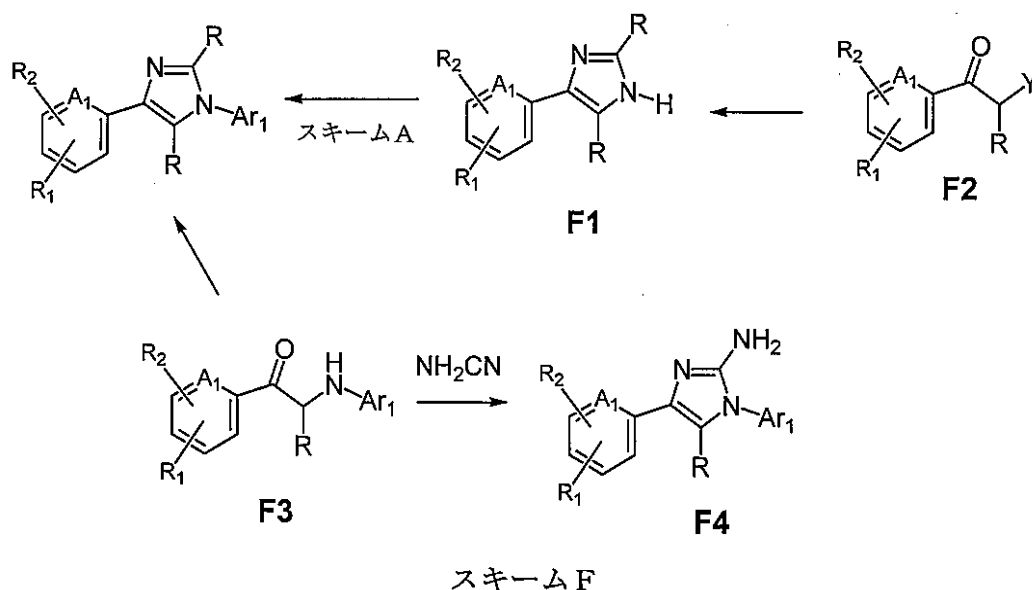
50

反応に使用したのと同様の条件下で、式 E 2 のアリールヒドラジン化合物と直接縮合される。R = H の場合には、位置選択性が R 基の大きさによって制御され、これらの生成物を分離するために当業者に周知のクロマトグラフ方法が必要でありうる。

【0189】

イミダゾール中心環を含む式 1 の化合物に関しては、上で述べたアリール化法が式 F 1 のイミダゾール化合物に使用できる（スキーム F）。

【化59】



10

20

30

40

50

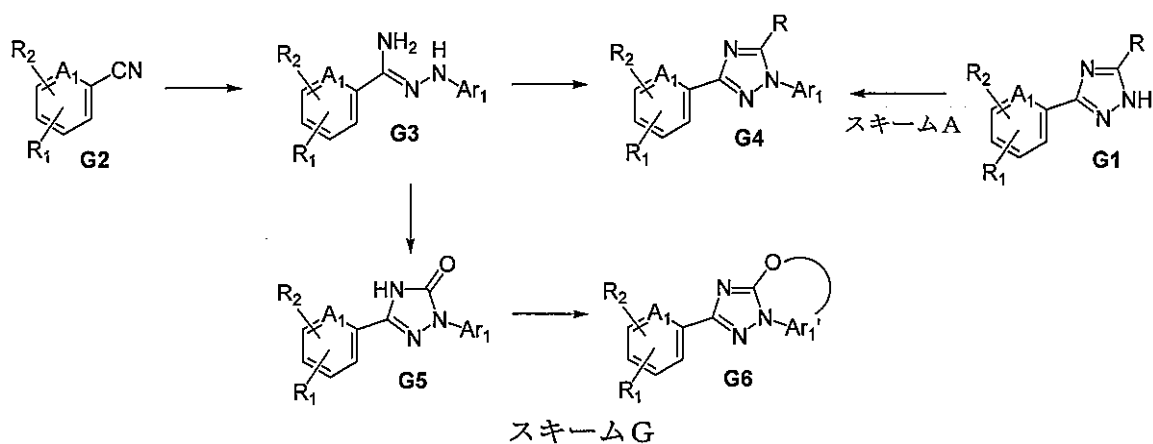
【0190】

スキーム F に従うと、Y がハロゲン、アミン、またはヒドロキシ基を表す式 F 2 の試薬は、環化縮合反応を経て化合物 F 1 に変換することができる。R = H の場合、 α -ブロモケトン（F 2、Y = Br）を高温下（> 150 °C）においてホルムアミドで処理するとイミダゾール生成物が得られる。イミダゾール F 1 の交差カップリング反応は、アリールおよび R が異なった大きさである場合、良好ないし優れた位置選択性をもって進行しうる。さもなくば、二つの位置異性体が生じ、これはクロマトグラフィーにより分離可能である。本発明のイミダゾールはまた、アリールアミノケトン基質（F 3）とニトリルまたはイミデートのような試薬との環化縮合反応により調製できる。2-アミノ置換を有する化合物に関しては、化合物 F 3 をシアンアミドで処理すると 2-アミノイミダゾールが得られる。第一級アミノ基は、その後希望通りに官能化することができる。

【0191】

1, 2, 4-トリアゾール中心環を含む式 1 の化合物に関しては、上で述べたアリール化法が式 G 1 の化合物に使用できる（スキーム G）。

【化60】



【 0 1 9 2 】

スキーム G に従うと、別の経路がニトリル試薬 G 2 から始まり、最初に、この試薬を、乾燥した酸 (HCl ガス、または酸塩化物からその場で発生させた HCl) を用いてアルコール溶媒中で処理する。その後、中間体イミデート塩をアリールヒドラジン試薬で処理して化合物 G 3 を得る。この化合物をその後、式 $R - C(OR')_3$ のオルトエステル試薬との環化縮合反応を受けさせて生成物 G 4 を得るか、またはカルボニルジイミダゾールのような試薬との環化縮合反応を受けさせて G 5 を得る。化合物 G 5 が 1, 2, 4 - トリアゾロン酸素原子と反応する官能基を有する Ar_1 基 (例えば、 Ar_1 環のオルト位にある $CH_2 - Br$ 基) を有する場合には、他の環をそのようなアルキル化反応により形成させることができる。周囲温度から 100 までの温度で水素化ナトリウムまたはジメチルホルムアミド溶媒中の炭酸カリウムのような塩基性試薬および / または条件を使用してこの内部アルキル化を行うと、式 G 6 の化合物が得られる。オルト - $CH_2 Br$ 基は、フリーラジカル臭素化によって CH_3 基を $CH_2 Br$ に変換することにより、 Ar_1 環上に調製しうる。この反応は、四塩化炭素またはクロロホルムなどの溶媒を含む還流溶液中で N - プロモスクシンイミドのような試薬を用いて行われる。触媒量のフリーラジカル開始剤 (例えば、2, 2' - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル)) の存在がこの反応において有利でありうる。

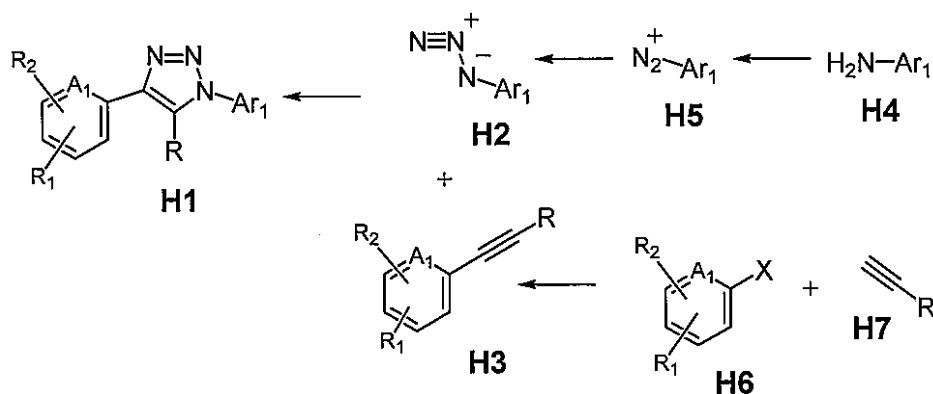
10

【 0 1 9 3 】

中心の 1, 2, 3 - トリアゾール環を含む式 1 の化合物に関しては、下記の方法が式 H 1 の化合物のために使用できる (スキーム H)。

20

【 化 6 1 】



30

【 0 1 9 4 】

スキーム H に従うと、トリアゾールは式 H 2 のアジド試薬と式 H 3 のアルキニル試薬の環化付加反応によって調製できる。この環化付加反応は熱的に行われ、適切な非プロトン性溶媒中で昇温下 (必要であれば密閉容器中) に行う。あるいは、この反応は、Sharpless らの方法 (Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2002, 41 2596 - 2599) に従って、硫酸銅五水和物 - アスコルビン酸のような触媒の存在下で行ってもよい。これらの条件はより高い生成物収率と、よりよい位置選択性を可能にする。アジド化合物を調製するには、最初に、亜硝酸ナトリウム / 酸などの試薬、または亜硝酸アルキル試薬を用いて、式 H 4 のアニリン化合物をジアゾニウム塩 (H 5) に変換する。その後、ジアゾニウム塩をアジ化ナトリウムなどのアジ化物塩で処理してアジド化合物 H 2 を得る。まさにそのような変換の一例が、Carnazzi らの研究に見出せる (J. Med. Chem. 1994, 37, 1841)。アルキン化合物 H 3 は、式 H 6 のアリールハライド試薬と式 H 7 の末端アセチレン試薬のパラジウム触媒による交差カップリング反応により調製できる。Pd (0) または Pd (II) のいずれかを含む触媒、例えばビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロライドがこの反応に有用である。このカップリング反応は通常、銅 (I) 触媒および銅配位子としてのモノ -、ジ -、またはトリアルキルアミン (通常はジメチルホルムアミドなどの極性溶媒とともに共溶媒

40

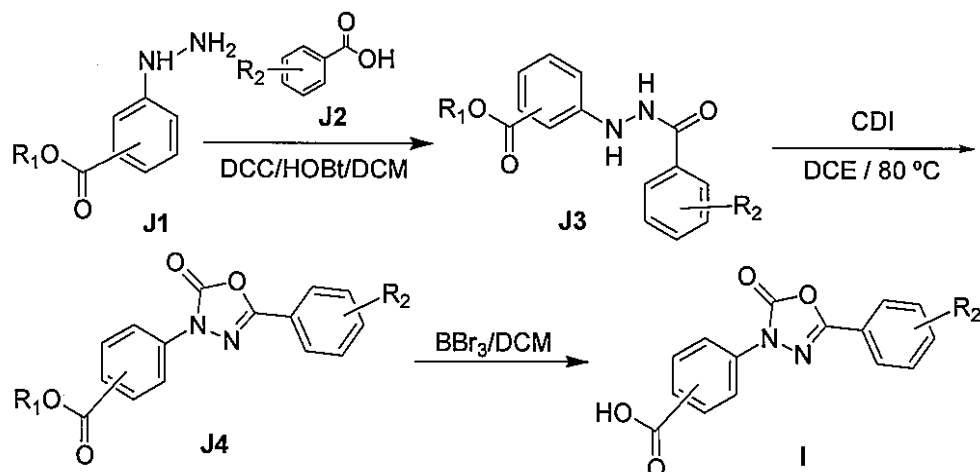
50

として)の存在により媒介される。反応は必要に応じて昇温下で行ってもよい。

【0195】

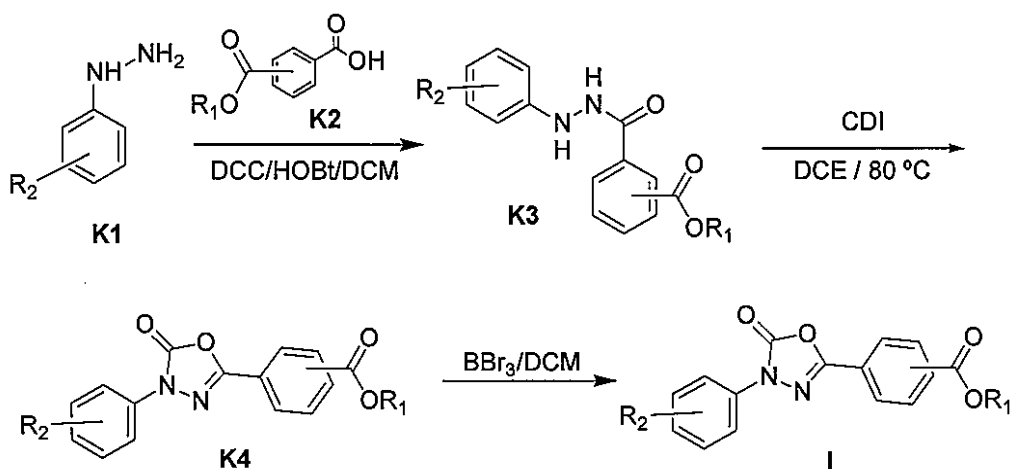
オキサジアゾロン中心環を有する式1の化合物はスキームJおよびスキームK(下記)に示されるストラテジーに従って調製することができる。

【化62】



10

スキームJ



20

スキームK

30

【0196】

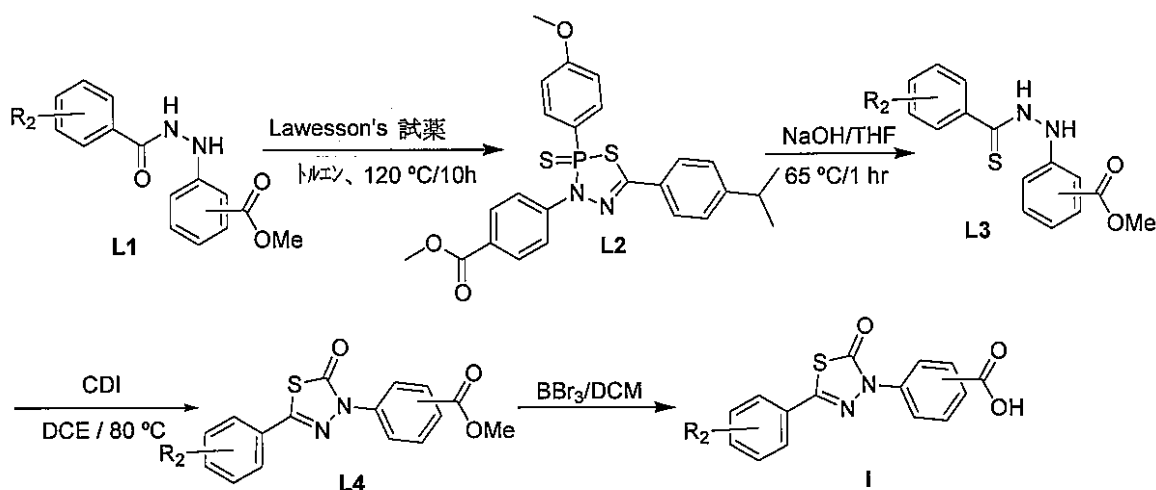
スキームJおよびKに従って、両方の変法に同様の条件を使用し、カルボキシル置換を一方または他方に有する最終生成物をもたらす出発物質から開始する。アリールヒドラジン試薬(J1またはK1)をカルボン酸試薬(J2またはK2)でアシル化してヒドラジドJ3またはK3を得る。この縮合反応は適切に置換された塩化アロイル試薬および有機または無機塩基を用いても行うことができる。この環はカルボニルジイミダゾールのような試薬を用いた環化縮合反応で形成され、得られたエステル化合物(J4またはK4)を加水分解するとカルボン酸が得られる。他の非求核性エステル切断条件をこの変換反応に利用してもよい。この方法は中間体を固相支持体に結合させて行ってもよく、これにより、迅速な中間体分離および純粋な最終生成物の遊離が可能となる。

40

【0197】

チアジアゾロン中心環を有する式1の化合物は、スキームLに示される方法を用いて調製される。

【化 6 3】



スキーム L

10

【 0 1 9 8 】

スキーム L に従って、上記スキーム J および K で述べたヒドラジド中間体を Lawesson ' s 試薬で処理してリン含有複素環の中間体生成物 (L 2) を得る。リン基は水酸化物を用いた処理により除去し、結果生じるチオヒドラジド L 3 をオキサジアゾロンと同様の方法で環化縮合させてチアジアゾロン L 4 を得る。その後、上記の方法によりフリーのカルボキシ基を遊離させる。

20

【 0 1 9 9 】

ある好ましい実施形態において、本発明の化合物は、公知の方法を用いて、エナンチオマー的に純粋な組成物に分割することができ、またはエナンチオマー的に純粋な組成物として合成することができる。例として、エナンチオマー混合物の直接的な結晶化により、エナンチオマーのジアステレオマー塩形成により、ジアステレオマーの形成および分離により、またはラセミ混合物の酵素的分割により、本発明の化合物を分割しうる。

【 0 2 0 0 】

これらならびに他の反応方法が、当業者には理解されるように、本発明の化合物を調製する上で有用でありうる。上記スキームおよび方法への種々の改変が当業者に明らかであり、本発明は特に本発明の調製方法によって限定されない。

30

【 0 2 0 1 】

C. 本発明の方法

本発明の他の態様では、ナンセンス変異に関連しうる未熟な翻訳終結を抑制するための、また疾病を予防または治療するための方法が提供される。好ましい実施形態では、前記疾病は、mRNA の突然変異、特にナンセンス変異に関連している。典型的な疾病は、癌、リソソーム蓄積症、筋ジストロフィー、嚢胞性線維症、血友病、表皮水疱症、古典的晩期幼児型ニューロンセロイド脂褐素症を含むがそれらに限定されない。この実施形態では、癌、リソソーム蓄積症、筋ジストロフィー、嚢胞性線維症、血友病、または古典的晩期幼児型ニューロンセロイド脂褐素症の治療法が提供され、この治療法は、それを必要とする被験者に、治療効果のある量の本発明の少なくとも 1 つの化合物を投与することを含む。

40

【 0 2 0 2 】

ある実施形態では、本発明は、1 つ以上の特定の機能的タンパク質の発現を増加する方法を対象とする。本発明の化合物はいずれも、特に機能的タンパク質の発現を増加するために使用することができる。他の実施形態では、治療効果のある量の本発明の少なくとも 1 つの化合物をその必要のある被験者に投与することにより、未熟な翻訳終結が抑制されると、機能的タンパク質の発現の特異的増加が起こる。好ましい実施形態では、未熟な翻訳終結は、mRNA 内のナンセンス変異に関連している。他の実施形態では、患者におい

50

て mRNA 崩壊が減少するとき、機能的タンパク質の発現の特異的増加が起こる。好ましい実施形態では、患者における異常状態が、突然変異により媒介される mRNA 崩壊により起こる。特に好ましい実施形態では、突然変異媒介 mRNA 崩壊がナンセンス変異の結果である。本発明の方法は、いかなる特定の理論によっても限定されない。

【0203】

本発明は、患者において、未熟な翻訳終結、ナンセンス媒介 mRNA 崩壊、または未熟な翻訳終結とナンセンス媒介 mRNA 崩壊の双方を抑制することにより改善される疾病または障害を治療および予防する方法を包含し、かかる方法は、そのような治療または予防を要する患者に、治療効果のある量の本発明の化合物を投与することを含む。

【0204】

一つの実施形態では、本発明は、未熟な翻訳終結、ナンセンス媒介 mRNA 崩壊、または未熟な翻訳終結とナンセンス媒介 mRNA 崩壊の双方を示す遺伝子に関連するいかなる疾病の治療または予防をも包含する。一つの実施形態では、前記疾病は、一部には、早期停止コドンから起こる遺伝子の発現の欠如または低下に起因する。未熟な翻訳終結および/またはナンセンス媒介 mRNA 崩壊を示す遺伝子、ならびに未熟な翻訳終結および/またはナンセンス媒介 mRNA 崩壊に関連する疾病の具体例は、米国仮特許出願第 60/390,747 号「Methods For Identifying A small Molecules That Modulate Premature Translation Termination And Nonsense Mediated mRNA Decay (未熟な翻訳終結およびナンセンス媒介 mRNA 崩壊を調節する小分子を同定するための方法)」(2002年6月21日出願)、および国際出願 PCT/US 03/19760 号(2003年6月23日出願)に見られ、双方とも参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0205】

未熟な翻訳終結、ナンセンス媒介 mRNA 崩壊、または未熟な翻訳終結とナンセンス媒介 mRNA 崩壊双方の抑制により改善される疾病は、遺伝的疾患、体細胞疾患、癌、自己免疫疾患、血液の病気、膠原病、糖尿病、神経変性疾患、増殖性疾患、心血管疾患、肺疾患、炎症性疾患、または中枢神経系疾患を含むがそれらに限定されない。

【0206】

一つの実施形態では、治療効果のある量の本発明の化合物を必要とする患者に投与することにより治療または予防される疾病は、アミロイドーシス、血友病、アルツハイマー病、テイ・サックス病、ニーマン・ピック病、アテローム性動脈硬化症、巨人症、小人症、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、老化、肥満、パーキンソン病、嚢胞性線維症、筋ジストロフィー、心臓疾患、腎臓結石、毛細血管拡張性運動失調症、家族性高コレステロール血症、網膜色素変性症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、表皮水疱症およびマルファン症候群を含むがそれらに限定されない。一つの実施形態では、前記疾病はナンセンス変異に関連する。

【0207】

一つの実施形態では、本発明の化合物は、自己免疫疾患を治療または予防するために有用である。一つの実施形態では、自己免疫疾患はナンセンス変異に関連する。好ましい実施形態では、自己免疫疾患は慢性関節リウマチまたは移植片対宿主病である。

【0208】

他の実施形態では、本発明の化合物は、血液の病気を治療または予防するために有用である。一つの実施形態では、血液の病気はナンセンス変異に関連する。好ましい実施形態では、血液の病気は血友病、フォン・ヴィレブランド病、型サラセミアである。

【0209】

他の実施形態では、本発明の化合物は、膠原病を治療または予防するために有用である。一つの実施形態では、膠原病はナンセンス変異に関連する。好ましい実施形態では、膠原病は骨形成不全症または肝硬変である。

【0210】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、本発明の化合物は、糖尿病を治療または予防するために有用である。一つの実施形態では、糖尿病はナンセンス変異に関連する。

【0211】

他の実施形態では、本発明の化合物は、炎症性疾患を治療または予防するために有用である。一つの実施形態では、炎症性疾患はナンセンス変異に関連する。好ましい実施形態では、炎症性疾患は関節炎、慢性関節リウマチまたは骨関節炎である。

【0212】

他の実施形態では、本発明の化合物は、中枢神経系疾患を治療または予防するために有用である。一つの実施形態では、中枢神経系疾患はナンセンス変異に関連する。一つの実施形態では、中枢神経系疾患は神経変性疾患である。好ましい実施形態では、中枢神経系疾患は多発性硬化症、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、アルツハイマー病、テイ・サックス病、ニーマン・ピック病、晩期幼児型ニューロンセロイド脂褐素症(LINCL)、またはパーキンソン病である。

10

【0213】

他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、特にヒトにおける癌を治療または予防するために有用である。好ましい実施形態では、癌は頭部頸部、眼、皮膚、口、咽喉、食道、胸、骨、血液、肺、大腸、S字結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、腎臓、肝臓、膵臓、脳、腸、心臓または副腎におけるものである。一つの実施形態では、癌は腫瘍である。一つの実施形態では、癌はナンセンス変異に関連する。他の実施形態では、癌は遺伝的ナンセンス変異に関連する。他の実施形態では、癌は体細胞突然変異に関連する。いかなる理論によっても制限されることなく、癌に対する本発明の化合物の使用は、p53遺伝子の突然変異に対するその作用に係する。

20

【0214】

一つの実施形態では、前記癌は血液の癌ではない。他の実施形態では、前記癌は白血病ではない。他の実施形態では、前記癌は多発性骨髄腫ではない。他の実施形態では、前記癌は前立腺癌ではない。

【0215】

他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、癌抑制遺伝子の突然変異に関連する癌を治療または予防するために有用である。そのような遺伝子は、PTEN、BRCA1、BRCA2、Rb、およびp53遺伝子を含むがそれらに限定されない。一つの実施形態では、前記突然変異は遺伝子突然変異である。他の実施形態では、前記突然変異は体細胞突然変異である。本発明の方法は、癌抑制遺伝子のナンセンス変異に関連する癌を治療または予防するために特に有用である。好ましい実施形態では、本発明の方法は、アポトーシスにおけるp53の役割ゆえに、p53遺伝子に関連する癌を治療または予防するために特に有用である。理論により限定されないが、アポトーシスは、効果的な量の本発明の化合物を細胞に接触させてナンセンス変異の抑制を生じさせる(ひいては、全長p53の生産を起こさせる)ことにより誘発しうると考えられる。ナンセンス変異は、p53遺伝子において同定されており、癌に関係があるとされている。p53遺伝子におけるいくつかのナンセンス変異が同定されている(例えば、Masudaら、Tokai J Exp Clin Med、69-77、25(2)、(2000); Ohら、Mol Cells、275-80、10(3)、(2000); Liら、Lab Invest、493-9、80(4)、(2000); Yangら、Zhonghua Zhong Liu Za Zhi、114-8、21(2)、(1999); Finkelsteinら、Mol Diagn、37-41、3(1)、(1998); Kajiyamaら、Dis Esophagus、279-83、11(4)、(1998); Kawamuraら、Leuk Res、115-26、23(2)、(1999); Radigら、Hum Pathol、1310-6、29(11)、(1998); Schuylerら、Int J Cancer、299-303、76(3)、(1998); Wang-Gohrkeら、Oncol Rep、65-8、5(1)、(1998); Fulopら、J Reprod Med、119-27、43(2)、(19

30

40

50

98); Ninomiyaら、J Dermatol Sci.、173-8、14(3)、(1997); Hsiehら、Cancer Lett.、107-13、100(1-2)、(1996); Rallら、Pancreas.、10-7、12(1)、(1996); Fukutomiら、Nippon Rinsho.、2764-8、53(11)、(1995); Frebourgら、Am J Hum Genet.、608-15、56(3)、(1995); Doveら、Cancer Surv.、335-55、25、(1995); Adamsonら、Br J Haematol.、61-6、89(1)、(1995); Graysonら、Am J Pediatr Hematol Oncol.、341-7、16(4)、(1994); Lepell eyら、Leukemia.、1342-9、8(8)、(1994); McIntyreら、J Clin Oncol.、925-30、12(5)、(1994); Horioら、Oncogene.、1231-5、9(4)、(1994); Nakamuraら、Jpn J Cancer Res.、1293-8、83(12)、(1992); Davidoffら、Oncogene.、127-33、7(1)、(1992); および Ishiokaraら、Biochem Biophys Res Commun.、901-6、177(3)、(1991)を参照されたい; 全ての参考文献は、参照することにより本明細書に組み込まれる)。上記に引用される参考文献に記載されているナンセンス変異を含むがそれらに限定されない未熟な翻訳コドンをコードするp53遺伝子に関連する疾病はどれも、本発明の化合物により治療または予防することができる。

10

20

【0216】

他の実施形態では、そのような治療効果のある量の本発明の化合物を必要な患者に投与することにより治療または予防される疾病は、非上皮性悪性腫瘍、上皮性悪性腫瘍、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑液腫瘍、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮性腫瘍、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、カポジ肉腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、メラノーマ、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、血液由来の腫瘍、または多発性骨髄腫などの固形腫瘍を含むがそれらに限定されない。

30

【0217】

他の実施形態では、そのような治療効果のある量の本発明の化合物を必要な患者に投与することにより治療または予防される疾病は、急性リンパ性白血病、B細胞急性リンパ性白血病、T細胞急性リンパ性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性単芽球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病、または多発性骨髄腫などの血液由来の腫瘍を含むがそれらに限定されない。例えば、Eugene Braunwaldら、ハリソン内科学 第15版、491-762(2001)を参照されたい。

40

【0218】

さらに他の実施形態では、本発明は、固形腫瘍または血液の腫瘍に罹患したヒトの治療を包含する。

【0219】

好ましい実施形態では、本発明は、未熟な翻訳終結、ナンセンス媒介mRNA崩壊、または未熟な翻訳終結とナンセンス媒介mRNA崩壊双方を抑制することにより改善される疾病または障害を治療および予防し、それに関連した1つ以上の症状を改善する方法を包含し、この方法は、細胞を治療効果のある量の本発明の化合物に接触させることを含む。本発明の方法に包含される細胞は、動物細胞、哺乳類細胞、細菌細胞、およびウイルス感染細胞を含む。一つの実施形態では、ナンセンス変異は遺伝子変異である(すなわち、前

50

記ナンセンスコドンは祖先DNA中に含まれていた)。他の実施形態では、ナンセンス変異は体細胞突然変異である(すなわち、前記ナンセンスコドンは自然発生または突然変異から生じた)。

【0220】

ある実施形態では、本発明の化合物を、植物、は虫類、鳥類、両性類または好ましくは哺乳類、さらに好ましくはヒトを含むがそれらに限定されない被験者に、未熟な翻訳終結、ナンセンス媒介mRNA崩壊、または未熟な翻訳終結とナンセンス媒介mRNA崩壊双方の予防策として投与する。

【0221】

好ましい実施形態では、患者が未熟な翻訳終結および/またはナンセンス媒介mRNA崩壊に関連する疾病に罹患していることを初めに決定する。他の実施形態では、患者がナンセンス変異の存在を調べるスクリーニング方法を受けているが、この方法は、許容されるナンセンス変異スクリーニングアッセイにより、被験者またはそこから抽出された細胞をスクリーニングするステップを含む。好ましい実施形態では、患者のDNAを配列決定するか、またはサザンブロット、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、縦列反復配列多型(STR)の使用、または制限断片長多型(RFLP)分析に供して、ナンセンス変異が患者のDNAに存在するかどうか決定することができる。一つの実施形態では、祖先DNAの比較により、ナンセンス変異が遺伝子変異であるかまたは体細胞変異であるかを決定する。あるいはまた、患者において、ナンセンス変異を有するタンパク質の改変されたレベルが発現しているかどうかを、ウェスタンブロット法または他のイムノアッセイにより確認することができる。他の実施形態では、患者がナンセンス変異の存在について子宮内でスクリーニングを受ける胎児である。本発明の化合物の投与は、出生前または出生後のどちらでも受けることができる。関連した実施形態では、患者がナンセンス変異スクリーニングアッセイのために選別され、本発明の1つ以上の化合物の投与により治療されるという点で治療法が個別化される。特に、患者は、例えば疾病のタイプ、細胞型、および対象の遺伝子に応じて、問題の突然変異に特に適する化合物を用いて治療される。そのような方法は当業者に公知である。

10

20

【0222】

他の実施形態では、細胞(例えば、動物細胞、哺乳類細胞、細菌細胞、植物細胞およびウイルス感染細胞)が、未熟な翻訳終結および/またはナンセンス媒介mRNA崩壊につ

30

【0223】

本発明の特定の方法はさらに、さらなる治療剤(すなわち、本発明の化合物以外の治療剤)の投与を含む。本発明のある実施形態では、本発明の化合物を少なくとも1つの他の治療剤と併用することができる。治療剤は、非オピオイド系鎮痛薬、非ステロイド抗炎症薬、ステロイド、制吐薬、アドレナリン遮断薬、抗けいれん薬、抗うつ剤、Ca²⁺チャンネル遮断薬、抗癌剤、抗生物質およびこれらの混合物を含むがそれらに限定されない。

40

【0224】

ある実施形態では、本発明の化合物を抗癌剤との併用で投与したり、または製剤化することができる。適する抗癌剤は、アルキル化剤、ナイトロジェンマスタード、葉酸拮抗薬、プリン拮抗薬、ピリミジン拮抗薬、紡錘体毒、トポイソメラーゼ阻害剤、アポトーシス誘導薬、血管新生阻害剤、ポドフィロトキシン、ニトロソ尿素化合物、シスプラチン、カルボプラチン、インターフェロン、アスパラギナーゼ、タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、メゲストロール、マイトマイシン、プレオマイシン、ドキシソルピシン、イリノテカンおよびタキソールを含むがそれらに限定されない。

50

【0225】

ある実施形態では、本発明の化合物を抗生物質との併用で投与したり、または製剤化することができる。ある実施形態では、抗生物質は、アミノグリコシド（例えば、トブラマイシン）、セファロsporin（例えば、セファレキシン、セフラジン、セフロキシム、セフプロジル、セファクロル、セフィキシムまたはセファドロキシム）、クラリスロマイシン（例えば、クラリスロマイシン）、マクロライド（例えば、エリスロマイシン）、ペニシリン（例えば、ペニシリンV）またはキノロン系薬剤（例えば、オフロキサシン、シプロフロキサシンまたはノルフロキサシン）である。好ましい実施形態では、抗生物質が緑膿菌に対して活性を有する。

【0226】

理論に拘束されるものではないが、本発明の方法は、ナンセンス変異を抑制する作用機構の組合せを通して機能すると考えられる。好ましい実施形態では、本発明の方法は、治療効果のある量の本発明の少なくとも1つの化合物、例えば式1の化合物の投与を含む。本発明の化合物の相対活量は、本明細書中の実施例2に記載されたアッセイを含めて、当業者に周知のいかなる方法でも測定することができる。

【0227】

本発明の化合物は、*in vitro*ルシフェラーゼ・ナンセンス抑制アッセイを用いて特徴づけることができる。ルシフェラーゼアッセイは本発明の方法に含まれる。ルシフェラーゼは機能性リポーター遺伝子アッセイとして使用され（タンパク質が機能性である場合のみ光が発生される）、ルシフェラーゼは非常に感度がよい（光の強度はnM範囲のルシフェラーゼ濃度に比例する）。一つの実施形態では、本発明のアッセイは、細胞に基づくルシフェラーゼリポーターアッセイである。細胞に基づくルシフェラーゼリポーターアッセイでは、未熟な終結コドン（UGA、UAA、またはUAG）を含むルシフェラーゼリポーター構築物が293ヒト胚性腎細胞に安定に導入される。

【0228】

本発明の他のアッセイにおいて、好ましいアッセイは、ウサギ網状赤血球溶解物およびナンセンス含有ルシフェラーゼリポーターmRNAからなる生化学的アッセイである。本発明の他のアッセイにおいて、アッセイは、細胞抽出物を調製し、最適化したものからなる生化学的アッセイである（Lie & Macdonald, Development, 4989-4996, 126(22), (1999)およびLie & Macdonald, Biochem. Biophys. Res. Commun., 473-481, 270(2), (2000)）。生化学的アッセイでは、未熟な終結コドン（UGA、UAA、またはUAG）を含むmRNAが、tRNA、ヘミン、クレアチンキナーゼ、アミノ酸類、K₂OAc、Mg(OAc)₂、およびクレアチンリン酸を添加したウサギ網状赤血球溶解物を用いる*in vitro*翻訳反応においてリポーターとして使用される。mRNAの翻訳はウイルス由来のリーダー配列内で開始されるが、これはキャッピングされたRNAを必要としないため、アッセイの費用を大幅に削減する。合成mRNAは、T7プロモーターおよびMegaScript *in vitro*転写キット（Ambion, Inc.; Austin, Texas）を用いて、*in vitro*で調製される。本発明のアッセイでは、ゲンタマイシン（未熟な終結コドンのリードスルーを容認することが知られているアミノグリコシド）の添加は、増強されたルシフェラーゼ活性をもたらし、内部標準として使用することができる。本発明のアッセイをハイスループットスクリーニングで使用することができる。何十万もの化合物を本発明の細胞に基づく生化学アッセイでスクリーニングすることができる。好ましい態様では、機能的な細胞に基づくアッセイは、記載されたものに類似する。

【0229】

本発明の化合物は、未熟な終結コドンを含むmRNA分子から特定の機能的タンパク質発現を増強できる化合物を含む。一つの実施形態では、本発明の化合物は未熟な翻訳終結を優先的に抑制できる。例えば、本発明の化合物は、ナンセンス変異がUAAを生じる場合には、該変異を抑制することができるが、変異がUAGを生じる場合には、ナンセンス

10

20

30

40

50

変異を抑制することができない。他の非限定的な例として、本発明の化合物は、変異が U A A を生じ、かつ + 1 位置にシトシンがインフレームで続く場合には、ナンセンス変異を抑制することができるが、変異が U A A を生じ、かつ + 1 位置にアデニンがインフレームで続く場合には、ナンセンス変異を抑制することができない。

【 0 2 3 0 】

U G A ナンセンス含有ルシフェラーゼ遺伝子を有する安定した細胞株は、試験化合物を用いて処理することができる。この態様では、細胞を、1%ペニシリン - ストレプトマイシン (P / S) と 10%ウシ胎仔血清 (F B S) を添加した標準培地内で 70%コンフルエンスまでに増殖させ、処理の前日に 1 : 1 に分割する。翌日、細胞をトリプシン処理し、40,000個の細胞を 96 ウェル組織培養皿の各ウェルに添加する。各化合物の連続希釈物を調製して、2 log (30 μ M ~ 0.3 μ M) に及ぶ 6 ポイントの用量応答曲線を作成する。D M S O 溶剤の最終濃度は、各ウェル内に一定の 1% で維持する。1% の D M S O で処理された細胞はバックグラウンド標準として使用し、ゲンタマイシンで処理された細胞は陽性対照として使用する。

10

【 0 2 3 1 】

特定の遺伝病で改変された m R N A に対するナンセンス抑制化合物の効果を検討するために、アミノ酸 1 2 8 2 にナンセンスコドン (W 1 2 8 2 X) を有する気管支上皮細胞株を本発明の化合物で処理し、C F T R 機能を S P Q アッセイで c A M P 活性化塩素イオンチャンネルとしてモニタリングする (Y a n g ら、H u m . M o l . G e n e t . 、 1 2 5 3 - 1 2 6 1 、 2 (8) 、 (1 9 9 3) および H o w a r d ら、N a t . M e d . 、 4 6 7 - 4 6 9 、 2 (4) 、 (1 9 9 6)) 。本発明の化合物で処理された細胞内の S P Q 蛍光の増加を、c A M P 処理細胞および未処理細胞と比較する。細胞内の S P Q 蛍光の増加は、C F T R 媒介ハロゲンイオン流出の促進およびナンセンスコドンのリードスルーの増加と一致する。本発明の化合物で処理した後のこのナンセンス含有対立遺伝子からの全長 C F T R 発現は、嚢胞性繊維症細胞株が本発明の化合物で処理したとき塩素イオンチャンネル活性を増加することを実証している。

20

【 0 2 3 2 】

D . 本発明の化合物の代謝産物

ここに記載される化合物の生体内代謝産物も本発明の範囲内である。そのような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから、主として酵素的プロセスにより生じる。従って、本発明は、本発明の化合物を哺乳類組織または哺乳動物に、その代謝産物を生成するのに十分な時間にわたり接触させることを含む方法により生じた化合物を含む。そのような産物は、通常、本発明の放射標識 (例えば、C ¹⁴ または H ³) 化合物を調製し、それを検出可能な用量 (例えば、約 0.5 mg / kg 以上) でラット、ネズミ、モルモット、サル、またはヒトなどの哺乳動物に投与し、十分な時間 (通常、約 30 秒から 30 時間) 代謝を起こさせ、そして尿、血液または他の生物試料からその変換産物を単離することにより、同定される。これらの産物は、それらが標識されているため、容易に単離することができる (他のものは、代謝産物内に残存するエピトープと結合可能な抗体の使用により単離される) 。代謝産物の構造は、従来の方法、例えば、M S または N M R 分析により決定する。一般には、当業者に周知の従来薬物代謝研究と同様の方法で、代謝産物の分析を行うことができる。変換産物は、それらが別の方法では生体内で見つけられない限り、それら自体の生物活性が全くなくても、本発明の化合物の治療投与のための診断アッセイにおいて有用である。

30

40

【 0 2 3 3 】

E . 本発明の医薬組成物

本発明の化合物をそのまま投与することは可能であるが、化合物を医薬組成物として製剤化することが好ましい。したがって、本発明のさらに他の態様では、本発明の方法に有用な医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、特定の投与方法および投与形態に応じて、担体、溶剤、安定剤、補助剤、希釈剤などの製薬上許容される添加剤を用いて製剤化される。この医薬組成物は、一般的に、生理学的に適合する p H を達成するように製剤

50

化されるべきであり、製剤および投与経路に応じて、約 pH 3 から約 pH 11 まで、好ましくは、約 pH 3 から約 pH 7 までの範囲でありうる。他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約 pH 4 から約 pH 7 までの pH 範囲で製剤化される。別の実施形態では、pH は、約 pH 5 から約 pH 8 までの範囲に調整することが好ましい。

【0234】

さらに具体的には、本発明の医薬組成物は、治療効果または予防効果のある量の本発明の少なくとも1つの化合物、および1以上の製薬上許容される添加剤を含む。任意で、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の組合せを含んでもよく、または癌、糖尿病性網膜症、または滲出性の網膜黄斑部変性の治療に有用な第二の活性成分を含んでもよい。

【0235】

本発明の製剤（例えば、非経口または経口投与用）は、最も一般的には、固体、溶液、エマルジョン、または懸濁液であるが、肺内投与のための吸入可能な製剤は、一般に液体または粉末であり、粉末製剤が一般に好ましい。本発明の好ましい医薬組成物はまた、投与前に生理学的に適合する溶剤を用いて再調製される凍結乾燥固体として製剤化することもできる。本発明の別の医薬組成物は、シロップ、クリーム、軟膏剤、錠剤などとして製剤化してもよい。

【0236】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の薬物送達経路を介して被験者に投与することができる。特定の代表的な投与経路は、経口、眼、直腸、口腔、局所、鼻腔、点眼、皮下、筋肉内、静脈内（ボラスおよび注入）、脳内、経皮、および肺を含む。

【0237】

用語「製薬上許容される添加剤」とは、本発明の化合物などの薬剤を投与するための添加剤をさす。この用語は、過度の毒性なしに投与できるあらゆる医薬品用添加剤を意味する。製薬上許容される添加剤は、一部には、投与される特定の組成物によって決まるだけでなく、該組成物を投与するために用いる特定の方法によっても決まる。従って、本発明の医薬組成物の多種多様な適切な製剤が存在する（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., (1990) 参照）。

【0238】

適当な添加剤は、タンパク質、多糖類、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、高分子アミノ酸、アミノ酸コポリマー、不活性ウイルス粒子などの大きくて、ゆっくり代謝される巨大分子を含む担体分子でありうる。他の代表的添加剤は、アスコルビン酸などの酸化防止剤、EDTAなどのキレート剤、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などの炭水化物、油、水、塩水、グリセリンおよびエタノールなどの液体、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝物質などを含む。また、製薬上許容される添加剤の定義にはリポソームも含まれる。

【0239】

本発明の医薬組成物は、意図した投与方法に適するあらゆる形態で製剤化される。経口使用を意図する場合、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁液剤、非水性溶液剤、分散粉剤または顆粒剤（ナノサイズの粒子、つまりナノ粒子を含む）、エマルジョン、ハードまたはソフトカプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤が調製される。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造のための当業者に公知の方法により調製され、そのような組成物は、口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、着香料、着色剤および保存剤を含んだ1つ以上の作用剤を含むことができる。

【0240】

錠剤と併用して使用するのに特に適する製薬上許容される添加剤は、例えば、セルロース、炭酸カルシウムまたはナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはナトリウムなどの不活性希釈剤；クロスカルメロースナトリウム、架橋ポビドン、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸などの崩壊剤；ポビドン、デンプン、ゼラチンまたはアカシアなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢剤を含む。錠剤

10

20

30

40

50

は、胃腸管内での分解と吸収を遅らせ、それにより長時間にわたり持続した作用を提供するために、マイクロカプセル化を含む公知の方法でコーティングすることができる。例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートなどの遅延物質を単独でまたはワックスと組み合わせて使用することができる。

【0241】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が例えばセルロース、乳糖、リン酸カルシウムまたはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合されるハードゼラチンカプセル、または活性成分がグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラッカセイ油、流動パラフィンまたはオリーブ油などの非水性または油性媒体と混合されるソフトゼラチンカプセルとして提示することもできる。

【0242】

他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を、懸濁液の製造に適した少なくとも1つの製薬上許容される添加剤と共に含有する懸濁液剤として製剤化することができる。さらに他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、適当な添加剤を加えることによって懸濁液を調製するのに適した分散粉剤および顆粒剤として製剤化することができる。

【0243】

懸濁液と共に使用するのに適した添加剤は以下のものを含む：カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、アラビアガムなどの懸濁化剤；天然ホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）などの分散剤または湿潤剤；およびカルボマー、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤。また、懸濁液は酢酸、p-ヒドロキシ-安息香酸メチルおよび/またはn-プロピルなどの1つ以上の防腐剤、1つ以上の着色剤、1つ以上の着香料、および蔗糖またはサッカリンなどの1つ以上の甘味剤を含むことができる。

【0244】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態でありうる。油相は、オリーブ油やラッカセイ油などの植物油、流動パラフィンなどの鉱油、またはこれらの混合物であってよい。適した乳化剤は、アラビアガムやトラガカントガムなどの天然ゴム、大豆レシチンのような天然ホスファチド、脂肪酸から誘導されるエステルまたは部分エステル；ソルビタンモノオレエートなどのヘキシトール無水物；およびこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを含む。エマルジョンはまた、甘味剤および着香料を含んでもよい。シロップ剤とエリキシル剤は、グリセロール、ソルビトールまたは蔗糖などの甘味剤を用いて製剤化してもよい。そのような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、着香料または着色剤を含んでもよい。

【0245】

さらに、本発明の医薬組成物は、無菌注射用の水性乳剤および油性懸濁液剤などの無菌注射用製剤の形であってもよい。この乳剤または懸濁液剤は、上記の適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知技術に従って製剤化しうる。無菌注射用製剤はまた、1, 2-プロパン-ジオール溶液などの、無毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の無菌注射液または懸濁液であってもよい。また、無菌注射用製剤は、凍結乾燥した粉末として調製されてもよい。使用することができる許容される媒体および溶媒の中には、水、リンゲル液、および等張食塩水がある。さらに、無菌の不揮発性油を溶媒または懸濁用媒体として使用することができる。このために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、刺激の少ない不揮発性油が使用される。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に同様に使用してもよい。

10

20

30

40

50

【0246】

一般に、本発明の方法において有用な本発明の化合物は、水に実質的に不溶性であり、最も製薬上許容されるプロトン性溶媒および植物油にも難溶性である。しかし、本化合物は、一般に、中鎖脂肪酸（例えば、カプリル酸およびカプリン酸）またはトリグリセリドに可溶性であり、中鎖脂肪酸のプロピレングリコールエステルには高い溶解度を有する。また、本化合物を送達により適するようにする（例えば、溶解性、生理活性、嗜好性を高める、副作用を減少させるなど）化学的または生化学的成分による置換またはかかる成分の付加（例えば、エステル化、グリコシル化、PEG化など）によって修飾された化合物も本発明に含まれる。

【0247】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、低溶解性化合物に適する脂質ベースの製剤として経口投与用に製剤化することができる。脂質ベースの製剤は、一般に、そのような化合物の経口バイオアベイラビリティを増強することができる。したがって、本発明の好ましい医薬組成物は、治療効果または予防効果のある量の本発明の少なくとも1つの化合物を、中鎖脂肪酸またはそのプロピレングリコールエステル（例えば、カプリル酸およびカプリン酸などの食用脂肪酸のプロピレングリコールエステル）およびポリオキシル40水素添加ヒマシ油などの製薬上許容される界面活性剤からなる群から選択される1つ以上の製薬上許容される添加剤と共に含有する。

【0248】

別の好ましい実施形態では、シクロデキストリンを水溶解度促進剤として添加してもよい。好ましいシクロデキストリンは、 α 、 β 、および γ シクロデキストリンのヒドロキシプロピル、ヒドロキシルエチル、グルコシル、マルトシル、およびマルトトリオシル誘導体を含む。特に好ましいシクロデキストリン溶解度促進剤は、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン（HPBC）であり、これは、本発明の化合物の水溶解特性をさらに改善するために上記の組成物に添加される。1つの実施形態では、組成物は、0.1%~20%のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、さらに好ましくは1%~15%のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、より一層好ましくは2.5%~10%のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含む。溶解度促進剤の使用量は、組成物中の本発明の化合物の量に依存する。

【0249】

本明細書で用いる治療効果のある量とは、特定された疾病または状態を治療、改善、または調節するための、または検出可能な治療効果または抑制効果を示すための、本発明の医薬組成物の量をさす。その効果は、例えば、本発明のアッセイにより検出することができる。また、その効果は、疾病または状態が個体または集団の高割合のために予測される場合には、疾病または状態の予防でもありうる。

【0250】

被験者に対して効果のある正確な量は、被験者の体重、サイズ、および健康、症状の性質および重症度、投与のために選択された治療薬または治療薬の組合せ、タンパク質の半減期、mRNAの半減期、およびタンパク質の局在化に依存する。所定の状況に対する治療効果のある量は、医師の技量および裁量の範囲内であるルーチンな実験により決定することができる。

【0251】

ある化合物に関して、治療効果のある量は、最初に、細胞培養アッセイ（例えば、腫瘍細胞の培養）で、または動物モデル（通常は、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、またはブタ）において見積ることができる。また、動物モデルは、適切な濃度範囲と投与経路を決定するのに使用することができる。その後、そのような情報を用いて、ヒトにおける有用な用量および投与経路を決定することができる。治療/予防効力および毒性は、培養細胞または実験動物での標準的な薬学的手順、例えば、ED₅₀（集団の50%に対して治療効果のある量）およびLD₅₀（集団の50%での致死量）によって確認することができる。毒性および治療効果の間の用量比が治療係数であり、LD₅₀/ED₅₀として表す

10

20

30

40

50

ことができる。大きい治療指数を示す医薬組成物が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物実験から得られたデータは、ヒトに使用するためにある範囲の投与量を処方する際に使用しうる。そのような組成物に含まれる投与量は、毒性をほとんどまたは全く示さない、 ED_{50} を含む血中濃度の範囲内とすることが好ましい。投与量は使用した剤形、患者の感受性、および投与経路に応じてこの範囲内で変えることができる。

【0252】

さらに特に、本発明の化合物に関して観測された濃度 - 生物学的効果の関係は、約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、好ましくは約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、さらに好ましくは約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ から約 $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲の初期標的血液濃度を示す。そのような血液濃度を達成するために、本発明の化合物は、投与経路に応じて $1 \text{mg}/\text{kg}$ から $150 \text{mg}/\text{kg}$ まで変化する用量で投与される。特定の用量および送達方法に関するガイドラインは文献に示されており、当業者に一般に利用可能である。一般に、用量は、約 $1 \text{mg}/\text{日}$ から約 $10 \text{g}/\text{日}$ 、または約 $0.1 \text{g}/\text{日}$ から約 $3 \text{g}/\text{日}$ 、または約 $0.3 \text{g}/\text{日}$ から約 $3 \text{g}/\text{日}$ 、または約 $0.5 \text{g}/\text{日}$ から約 $2 \text{g}/\text{日}$ を、1回用量、分割用量、または連続用量で、約 40 から約 100kg の体重の患者（用量はこの体重範囲を越えた患者、特に 40kg 以下の子供に対して調整できる）に投与する。

10

【0253】

しかしながら、疾病または状態の緊急的または常習的な管理における本発明の特定活性成分の予防または治療用量は、その疾病または状態の性質および重症度、および活性成分の投与経路により変化する。また、用量（そして恐らく投与回数）も、個々の患者の年齢、体重、および応答に従って変化するだろう。適当な投薬計画はそのような要因を考慮して当業者が容易に選択することができる。一般に、本明細書に記載した症状のために推奨される1日量の範囲は、1日あたり約 $1 \text{mg}/\text{kg}$ から約 $150 \text{mg}/\text{kg}$ の範囲内である。一つの実施形態では、本発明の化合物を1日1回量として与える。他の実施形態では、本発明の化合物を1日の間に分割量として与える。さらに特定すると、1日量は1回量または等分割量で投与される。好ましくは、1日量の範囲は、1日あたり約 $5 \text{mg}/\text{kg}$ から約 $100 \text{mg}/\text{kg}$ 、さらに好ましくは1日あたり約 $10 \text{mg}/\text{kg}$ から約 $90 \text{mg}/\text{kg}$ 、より一層好ましくは1日あたり $20 \text{mg}/\text{kg}$ から $60 \text{mg}/\text{kg}$ とすべきである。患者を管理する際には、治療をより低い用量、恐らく1日あたり約 200mg から約 300mg で開始して、必要に応じて、1回量または分割量のどちらかで、1日あたり約 600mg から約 4000mg まで、患者の全体的な応答に応じて増加すべきである。ここに開示した範囲外の活性成分の用量を使用することが必要であるかもしれないが、当業者には明らかであろう。さらに、医師は、個々の患者の応答に関連して治療をどのように、いつ中断し、調整し、または終えるかを知っている。

20

30

【0254】

様々な治療効果のある量を様々な疾病および状態に適用可能であるが、それは当業者の容易に知るところである。同様に、そのような疾病を治療または予防するのに十分な量であるが、従来の療法に関連する副作用を引き起こすのに不十分な量で、その副作用を減らすのに十分な量はまた、上記の投与量および投与回数スケジュールにより包含される。

【0255】

前述したように、正確な投与量は、治療を必要とする被験者に関係した諸要因を踏まえて、医師によって決定される。用量および投与は、活性薬剤の十分なレベルを提供するように、または望ましい効果を維持するように調整される。考慮に入れる要因としては、疾病状態の重症度、患者の全体的な健康状態、年齢、体重、性別、食事、時期、対象のタンパク質の半減期、対象のRNAの半減期、投与回数、併用薬物、反応感受性、および治療に対する許容性/応答が含まれる。長時間作用型の医薬組成物は、特定の製剤の半減期とクリアランス率に応じて、3~4日ごと、毎週、または2週間に一度、投与してもよい。

40

【0256】

F. 併用療法

また、本発明の化合物は、ここに記載されるような、mRNAのナンセンス変異に関連

50

する疾病の治療に有用な1つ以上の他の活性成分と組み合わせることが可能であり、その場合、これらの化合物は単一の剤形であってもよいし、または治療を必要としている患者への同時投与または連続投与を意図した別々の剤形であってもよい。連続投与する場合、これらの組合せを2回以上の投与で投与することができる。別の実施形態では、本発明の1つ以上の化合物および1つ以上の追加の活性成分を異なる経路で投与することが可能である。

【0257】

当業者は、本発明の化合物のナンセンス変異抑制活性を増大するか、または相乗的に高めるように作用するさまざまな活性成分を、本発明の化合物と併用して、投与できることを理解するであろう。

【0258】

本発明の方法によると、活性成分の組合せは、(1)組合せ製剤として共製剤化されて、同時に投与または送達される、(2)別々の製剤として交互にまたは平行して送達される、または(3)当技術分野で公知の他のいずれかの併用療法レジメンにより送達される。交互療法で送達する場合、本発明の方法は、活性成分を連続的に、例えば、別々の溶液、エマルジョン、懸濁液、錠剤、丸薬またはカプセル剤として、または別々の注射器での異なる注射により、投与または送達することを含む。一般に、交互療法において、それぞれの活性成分の有効量は連続的に投与されるが、同時療法では、2つ以上の活性成分の有効量が一緒に投与される。さまざまな順序の断続的併用療法を採用することもできる。

【0259】

G. 遺伝子治療

本発明の化合物または他のナンセンス化合物は、遺伝子治療に関連して使用することができる。この実施形態では、遺伝子を哺乳動物(好ましくは、所望の遺伝子の特定されたナンセンス変異を含むヒト)に導入するか、または提供する。好ましい態様では、所望の遺伝子はIGF1、EPO、p53、p19ARF、p21、PTEN、EI24およびApoptosisからなる群より選択する。患者および哺乳動物において全長のポリペプチドの発現を得るために、そのようなポリペプチドを望む場合、本発明の化合物または他のナンセンス抑制化合物の有効な量を患者および哺乳動物に提供する。

【0260】

患者の細胞内にナンセンス変異を含む核酸(場合によりベクター内に保持される)を得るための2つの主要なアプローチ(すなわちin vivoおよびex vivo)が存在する。in vivo送達に関しては、核酸を、患者に、通常はポリペプチドが必要とされる部位に、すなわち、知られている場合にはポリペプチドの合成部位、およびポリペプチドの生物活性が必要とされる部位(例えば、固形腫瘍)に、直接注入する。ex vivo治療に関しては、患者の細胞を取り出し、分離した細胞に核酸を導入し、改変した細胞を患者に直接投与するか、または例えば、患者に埋め込まれる多孔質膜内にカプセル化して投与する(例えば、米国特許第4,892,538号および第5,283,187号を参照)。核酸を生存細胞に導入するために利用可能なさまざまな方法がある。核酸が培養細胞にin vitroで導入されるか、または意図した宿主の細胞にin vivoで導入されるかによって、方法は変わる。in vitroで哺乳動物細胞に核酸を導入するのに適切な方法は、リポソーム、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、形質導入、細胞融合、DEAE-デキストラン、リン酸カルシウム沈殿法などの使用を含む。形質導入は、複製欠損組換えウイルス(好ましくはレトロウイルス)粒子と細胞受容体との会合、その後の該粒子により運ばれた核酸の細胞への導入を含む。遺伝子のex vivo送達に一般的に使用されるベクターは、レトロウイルスである。

【0261】

現在好ましいin vivo核酸導入法は、ウイルスまたは非ウイルスベクター(アデノウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルスI型、またはアデノ随伴ウイルス(AAV)など)によるトランスフェクション、および脂質ベースのシステム(遺伝子の脂質媒介導入に有用な脂質は、例えば、DOTMA、DOPE、およびDC-Cholであり、例

10

20

30

40

50

えば、Tonkinsonら、Cancer Investigation、54-65、14(1)、(1996)参照)を含む。遺伝子治療で使用するのに最も好ましいベクターはウイルスであり、最も好ましくはアデノウイルス、AAV、レンチウイルス、またはレトロウイルスである。レトロウイルスベクターなどのウイルスベクターは、少なくとも1つの転写プロモーター/エンハンサーつまり遺伝子座を規定するエレメント、または選択的スプライシング、核RNA輸出、またはメッセンジャーの翻訳後修飾などの他の手段で遺伝子発現を制御する他のエレメントを含む。さらに、レトロウイルスベクターなどのウイルスベクターは、ポリペプチドをコードする遺伝子と共に転写されるとき、コード配列に機能的に連結されて翻訳開始配列として機能する核酸配列を含む。また、そのようなベクター構築物は、パッケージングシグナル、長い末端反復配列(LTR)またはその部分、使用ウイルスに適切なポジティブおよびネガティブ鎖プライマー結合部位(これらがウイルスベクター中に存在しない場合)をも含む。さらに、そのようなベクターは、宿主細胞からポリペプチドを分泌させるためのシグナル配列を通常含む。好ましくは、そのためのシグナル配列は、哺乳動物シグナル配列であり、最も好ましくは、そのポリペプチドの天然のシグナル配列である。また、場合により、ベクター構築物は、ポリアデニル化を指示するシグナル、ならびに1つ以上の制限部位および翻訳終結配列をも含む。一例として、そのようなベクターは、5'LTR、tRNA結合部位、パッケージングシグナル、第二鎖DNA合成のための起点、および3'LTRまたはその部分を通常含む。使用することができる他のベクターは、カチオン脂質、ポリリシン、デンドリマーなどの非ウイルス性のベクターである。

10

20

【0262】

いくつかの状況においては、核酸供給源を、標的細胞をターゲティングする物質と共に提供することが望ましく、例えば、かかる物質としては、細胞表面膜タンパク質または標的細胞に特異的な抗体、標的細胞上の受容体に対するリガンドなどがある。リボソームを使用する場合は、エンドサイトーシスに関連する細胞表面膜タンパク質と結合するタンパク質が、ターゲティングおよび/または取り込みを促進するために用いられるが、かかるタンパク質として、例えば、特定の細胞型に向かうカプシドタンパク質またはその断片、循環中にインターナリゼーションを受けるタンパク質に対する抗体、および細胞内局在を標的にして細胞内半減期を高めるタンパク質がある。受容体媒介エンドサイトーシスの方法は、例えば、Wuら、J. Biol. Chem.、4429-4432、262、(1987)、およびWagnerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、3410-3414、87、(1990)に記載されている。現在知られている遺伝子マーキングおよび遺伝子治療プロトコルに関しては、Andersonら、Science、808-813、256、(1992)を参照されたい。また、WO93/25673およびそこにある引用文献も参照されたい。

30

【0263】

適当な遺伝子治療ならびにレトロウイルス粒子および構造タンパク質を作るための方法は、例えば、米国特許第5,681,746号、第6,800,604号および第6,800,731号に見出せる。

【0264】

本発明の理解を助けるために、以下に実施例を示す。当然ながら、本発明に係る実験は、特に本発明を制限するものとして解釈されるべきではなく、当業者の技量の範囲内に入るそのような本発明の改変(今回知られた改変または後で開発される改変)は、本明細書に記載した特許請求される本発明の範囲内に含まれるものとする。

40

【実施例】

【0265】

本発明は以下の非限定的な実施例によりさらに詳しく説明されるが、これらの実施例は、本発明をさらに完全に解説するために提供され、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきでない。これらの実施例では、本発明における特定の化合物の調製、ならびにこれらの化合物のインビトロおよび/またはインビボ試験について説明する。当業者であ

50

れば、これらの実施例において説明される技術は、本発明者らによって記載された、本発明を支障なく実施するための技術を表すものであり、したがって本発明の実施の好ましい形態を構成することを理解するであろう。しかし、当業者は、本開示を踏まえて、開示されている特定の方法においては多くの変更が可能であり、それでもなお本発明の精神と範囲から逸脱することなく、類似のまたは同様の結果を得ることができると認識すべきである。

【0266】

実施例1：本発明の化合物の調製

A．ピロール類の調製

本発明のピロール類は、通常以下のとおりに調製することができる。

10

【0267】

3 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) -] - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸ナトリウム塩 (化合物 154) の調製

パートA．無水ジメトキシエタン (76 mL) 中の 1 - (トリイソプロピルシリル) ピロール - 3 - ボロン酸 (Alvarez, A. ; Guzman, A. ; Ruiz, A. ; Velarde, E., J. Org. Chem. 1992, 57, 1653 ~ 1656 の方法により調製) (6.12 g, 22.9 mmol) の溶液に、4 - ヨード安息香酸メチル (96.61 g, 25.2 mmol)、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.484 g, 0.69 mmol) およびフッ化セシウム (6.96 g, 45.8 mmol) を添加する。この混合物を窒素雰囲気下に 17 時間加熱還流する。この反応混合物を室温まで冷却し、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (4 × 25 mL) により抽出する。この抽出物を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して粗生成物を得る。この生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、2.69 g の 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸メチルを白色固形物として得る (収率 58 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 3.83 (s, 3 H), 6.53 (m, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.66 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.86 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 11.11 (br s, 1 H)。

20

【0268】

パートB．無水ジオキサン (67 mL) 中の 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸メチルの溶液に、4 - ヨードベンゾトリフルオリド (4.39 g, 16.1 mmol)、ヨウ化第一銅 (0.255 g, 1.34 mmol)、エチレンジアミン (81 mg, 1.35 mmol) およびリン酸カリウム (10.16 g, 44.1 mmol) を添加する。この反応混合物を窒素雰囲気下に 20 時間加熱還流し、その後室温まで冷却する。固形物をろ過し、酢酸エチルによる洗浄ののち廃棄する。ろ液を濃縮し、暗色の固体を得、これを水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルにより抽出する (3 × 20 mL)。この抽出物を水 (2 × 20 mL) で洗浄し、プールし、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して粗生成物を得る。この粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 20 % 酢酸エチル) によって精製して、2.00 g の 3 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸メチルを白色固形物として得る (収率 73 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 3.93 (s, 3 H), 6.75 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.55 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.63 (d, 2 H, J = 6.6 Hz), 7.73 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 8.04 (d, 2 H, J = 6.6 Hz)。

30

40

【0269】

パートC．tert - ブタノール (4 mL) および水 (16 mL) 中の 3 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸メチル (1.24 g, 3.59 mmol) の懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.215 g, 5.38 mmol) を添加する。この反応混合物を 4 時間加熱還流し、その後室温まで冷却する。この抽出物をろ過し、水 (3 × 4 mL) で洗浄し、乾燥させて、0.90 g の標題生成物を

50

灰色固形物として得る（収率 71%）。MS (ES+) : m/z 332.61。

【0270】

パート D . 3 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸のナトリウム塩の一部を 1 N HCl 水溶液によって中和し、ろ過、水洗および真空乾燥後に遊離酸を得る：融点 224 ~ 226 。 MS (ES +) : m / e 332.28 (100) 。 MS (ES -) : m / e 330.31 (100) 。

【0271】

4 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 (化合物 105) の調製

パート A . THF 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (10.88 g、30.46 mmol、1 当量) およびカリウム tert - ブトキシド (31 mL、THF 中 1 M 溶液、30.46 mmol、1 当量) のスラリーに、4 - ホルミル安息香酸メチル (5.0 g、30.46 mmol、1 当量) を添加する。この明るい黄色の反応混合物を室温にて 5 時間攪拌する。ヘキサンを加え、10 分間攪拌したのち、この混合物をろ過し、ヘキサンによって 2 度洗浄する。溶剤を真空下において除去し、粗油状残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 14 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、3.76 g の白色油状固形物、4 - ビニル安息香酸メチルを得る (23.21 mmol、収率 76.2%) 。 ¹ H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 7.99 (2 H、d、J = 9 Hz)、7.45 (2 H、d、J = 9 Hz)、6.76 (1 H、dd、J = 17、11 Hz)、5.86 (1 H、d、J = 17 Hz)、5.37 (1 H、d、J = 11 Hz)、3.91 (3 H、s) 。

【0272】

パート B . ナトリウム tert - ブトキシド (3.681 g、38.3 mmol、2.0 当量) を窒素下において無水 DMSO 中に懸濁させる。この中に、無水 DMSO 中の 4 - ビニル安息香酸メチル (3.11 g、19.15 mmol、1.0 当量) およびトシルメチルイソシアニド (4.86 g、24.89 mmol、1.3 当量) の溶液をカニューレから移す。濃茶色の混合物を室温にて 16 時間攪拌する。この混合物を、10% HCl 溶液を加えることにより pH 6 に調整し、水で希釈し、酢酸エチルによって抽出する (3 × 50 mL) 。合わせた有機抽出物を水 (2 × 50 mL) および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮する。この粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20 ~ 40 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、990 mg (4.92 mmol、25.7%) の 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸メチルをクリーム色の固形物として得る。MS (ES +) : m / e 201.08。 ¹ H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.39 (1 H、br s)、8.00 (2 H、d、J = 9 Hz)、7.58 (2 H、d、J = 9 Hz)、7.20 (1 H、m)、6.85 (1 H、m)、6.60 (1 H、m)、3.91 (3 H、s) 。

【0273】

パート C . 無水 1, 4 - ジオキサン (15 mL) 中の 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸メチル (402 mg、1.997 mmol、1.0 当量) および 4 - トリフルオロメチル - 1 - ヨードベンゼン (652 mg、2.39 mmol、1.2 当量) の攪拌溶液に、ヨウ化銅 (I) (38 mg、0.199 mmol、0.1 当量)、エチレンジアミン (13 μL、0.199 mmol、0.1 当量) およびカリウムトリホスフェート (762 mg、1.66 mmol、3.31 当量) を加える。この反応混合物をガス抜きし、窒素によってフラッシュし、18 時間加熱還流する。この反応混合物を冷却し、ろ過し、酢酸エチルによって洗浄する。ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (10 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、白色粉末 4 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸メチルを得る (363.2 mg、1.05 mmol、52.7%) 。 MS (ES +) : m / e 345.11。 ¹ H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.04 (2 H、d、J = 8 Hz)、7.72 (2 H、d、J = 8 Hz)、7.63 (2 H、d、J = 8 Hz)、7.54 (2 H、d、J =

10

20

30

40

50

8 Hz)、7.50 (1H、m)、7.18 (1H、m)、6.75 (1H、m)、3.93 (3H、s)。

【0274】

パートD. 4 - [1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1H - ピロール - 3 - イル]安息香酸メチル (150 mg、0.434 mmol、1当量)を10 mLの75% EtOH / 水に懸濁させる。水酸化カリウム (1M溶液73 μ L、3.0当量)を加え、この混合物を60 に16時間加熱する。この混合物を水で希釈し、クロロホルム (2 x 3 mL)にて洗浄する。水層をpH3に酸性化し、得られた沈殿をろ過して水洗する。白色固形物を高真空にて乾燥して、121 mg (0.365 mmol、84.15%)の標題生成物を得る。融点315 ~ 317。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆)を生成した：8.03 (1H、m)、7.90 (2H、d、J = 8 Hz)、7.83 - 7.76 (4H、m)、7.58 (1H、m)、7.52 (2H、d、J = 8 Hz)、6.76 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 332.24 (100)。MS (ES-) : m/e 330.25 (100)。

10

【0275】

詳述した上記手順を変更して、以下の化合物を調製することができる。

【0276】

化合物6

3 - [1 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点210 ~ 215。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.30 (1H、s)、7.92 (1H、d、J = 8 Hz)、7.80 (1H、d、J = 8 Hz)、7.46 (1H、t、J = 8 Hz)、7.44 (1H、s)、7.37 (2H、d、J = 8 Hz)、7.31 (2H、d、J = 8 Hz)、7.11 (1H、d、J = 2 Hz)、6.69 (1H、d、J = 2 Hz)、2.96 (1H、heptet、J = 7 Hz)、1.29 (6H、d、J = 7 Hz)。MS (ES+) : m/e 306 (100)。

20

【0277】

化合物106

4 - [1 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点240 ~ 243。MS (ES+) : m/e 306.35 (100)。MS (ES-) : m/e 304.26 (100)。

30

【0278】

化合物125

3 - [1 - (4 - エチル - フェニル) - 1H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点190 ~ 192。MS (ES+) : m/e 292.36 (100)。MS (ES-) : m/e 290.37 (100)。

【0279】

化合物126

4 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点178 ~ 180。MS (ES+) : m/e 294.26 (100)。MS (ES-) : m/e 292.26 (100)。

40

【0280】

化合物127

4 - [1 - (3、4 - ジフルオロ - フェニル) - 1H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点231 ~ 233。MS (ES+) : m/e 300.27 (100)。MS (ES-) : m/e 298.27 (100)。

【0281】

化合物128

4 - [1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点209 ~ 211。MS (ES+) : m/e 332.34 (100)。MS (ES-) : m/e 330.35 (100)。

50

【0282】

化合物129

4 - [1 - (4 - エチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 278 ~ 280 。 MS (ES +) : m / e 292 . 34 (100) 。 MS (ES -) : m / e 290 . 31 (100) 。

【0283】

化合物130

4 - (1 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 239 ~ 241 。 MS (ES +) : m / e 264 . 27 (100) 。 MS (ES -) : m / e 262 . 32 (100) 。

【0284】

化合物131

4 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 318 ~ 320 。 MS (ES +) : m / e 348 . 30 (100) 。 MS (ES -) : m / e 346 . 33 (100) 。

【0285】

化合物150

4 - [1 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 273 ~ 276 。 MS (ES +) : m / e 321 . 34 (100) 。 MS (ES -) : m / e 320 . 33 (100) 。

【0286】

化合物151

4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 202 ~ 204 。 MS (ES +) : m / e 282 . 3 (100) 。 MS (ES -) : m / e 280 . 3 (100) 。

【0287】

化合物152

4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 211 ~ 213 。 MS (ES +) : m / e 282 . 28 (100) 。 MS (ES -) : m / e 280 . 24 (100) 。

【0288】

化合物153

4 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 243 ~ 245 。 MS (ES +) : m / e 300 . 35 (100) 。 MS (ES -) : m / e 298 . 38 (100) 。

【0289】

化合物155

3 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 211 ~ 213 。 MS (ES +) : m / e 282 . 28 (100) 。 MS (ES -) : m / e 280 . 24 (100) 。

【0290】

化合物156

3 - (1 - p - トリル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 178 ~ 181 。 MS (ES +) : m / e 278 . 29 (100) 。 MS (ES -) : m / e 276 . 34 (100) 。

【0291】

化合物157

3 - (1 - m - トリル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 201 ~ 202 。 MS (ES +) : m / e 348 . 32 (100) 。 MS (ES -) : m / e 346 . 32 (100) 。

10

20

30

40

50

【0292】

化合物158

3 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : MS (ES +) : m / e 3 4 8 . 3 2 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 3 4 6 . 3 2 (1 0 0) 。

【0293】

化合物159

4 - (1 - p - トリル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸 : MS (ES +) : m / e 2 7 8 . 3 5 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 7 6 . 3 7 (1 0 0) 。

【0294】

化合物160

4 - [1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 2 0 0 ~ 2 0 2 。 MS (ES +) : m / e 2 9 4 . 3 2 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 9 2 . 3 6 (1 0 0) 。

【0295】

化合物194

4 - (1 - m - トリル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 2 1 2 ~ 2 1 3 。 MS (ES +) : m / e 2 7 8 . 2 9 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 7 6 . 3 3 (1 0 0) 。

【0296】

化合物195

4 - (1 - o - トリル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 2 0 8 ~ 2 0 9 。 MS (ES +) : m / e 2 7 8 . 3 0 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 7 6 . 3 3 (1 0 0) 。

【0297】

化合物196

4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 > 3 5 0 。 MS (ES +) : m / e 2 9 8 . 2 5 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 9 6 . 2 9 (1 0 0) 。

【0298】

化合物197

4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 2 0 0 ~ 2 0 2 。 MS (ES +) : m / e 2 9 8 . 2 5 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 9 6 . 3 0 (1 0 0) 。

【0299】

化合物198

3 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 1 9 8 ~ 2 0 0 。 MS (ES +) : m / e 2 9 8 . 2 5 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 9 6 . 2 9 (1 0 0) 。

【0300】

化合物199

4 - [1 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 1 6 4 ~ 1 6 5 。 MS (ES +) : m / e 3 4 8 . 2 4 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 3 4 6 . 3 4 (1 0 0) 。

【0301】

化合物200

3 - [1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 > 3 5 0 。 MS (ES +) : m / e 2 9 4 . 2 8 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 9 2 . 3 5 (1 0 0) 。

【0302】

化合物200

3 - [1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 > 3 5 0 。 MS (ES +) : m / e 2 9 4 . 2 8 (1 0 0) 。 MS (ES -) : m / e 2 9 2 . 3 5 (1 0 0) 。

10

20

30

40

50

化合物 240

3 - (1 - o - トリル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 161 ~ 163 。 MS (ES +) : m / e 278 . 27 (100) 。 MS (ES -) : m / e 276 . 29 (100) 。

【 0303 】

化合物 241

3 - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 205 ~ 208 。 MS (ES +) : m / e 296 . 23 (100) 。 MS (ES -) : m / e 294 . 27 (100) 。

【 0304 】

化合物 242

3 - [1 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 193 ~ 194 。 MS (ES +) : m / e 300 . 21 (100) 。 MS (ES -) : m / e 298 . 20 (100) 。

【 0305 】

化合物 243

4 - [1 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 199 ~ 201 。 MS (ES +) : m / e 298 . 19 (100) 。 MS (ES -) : m / e 296 . 27 (100) 。

【 0306 】

化合物 244

4 - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 264 ~ 268 。 MS (ES +) : m / e 296 . 23 (100) 。 MS (ES -) : m / e 294 . 23 (100) 。

【 0307 】

化合物 245

4 - [1 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 215 ~ 218 。 MS (ES +) : m / e 300 . 21 (100) 。 MS (ES -) : m / e 298 . 20 (100) 。

【 0308 】

化合物 246

3 - [1 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 142 ~ 144 。 MS (ES +) : m / e 370 . 28 (100) 。 MS (ES -) : m / e 368 . 26 (100) 。

【 0309 】

化合物 247

3 - (1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 177 ~ 180 。 MS (ES +) : m / e 308 . 26 (100) 。 MS (ES -) : m / e 306 . 24 (100) 。

【 0310 】

B . イミダゾール類の調製

本発明のイミダゾールは、通常以下のとおりに調製することができる。

【 0311 】

3 - [4 - (4 - イソプロピルフェニル) - イミダゾール - 1 - イル] - 安息香酸 (化合物 2) の調製

パート A . 二硫化炭素 (250 mL) 中のイソプロピルベンゼン (50 g) の溶液を塩化アルミニウム (170 g) で処理し、得られた混合物を 0 まで冷却する。塩化アセチル (33 g) を 1 mL / 分の割合で加え、得られた混合物を一晩攪拌する。この混合物を HCl 水溶液 (2 N 、 400 mL) に注入し、層を分離させる。水相を酢酸エチルによって抽出し、有機相を合わせて塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、生

10

20

30

40

50

成物 4 - イソプロピルアセトフェノンを油 (66 g) として得る。

【0312】

パート B . 酢酸エチル (250 mL) 中の 4 - イソプロピルアセトフェノン (65 g) の溶液を 0 まで冷却し、臭素 (65 g) で滴下処理する。この混合物を 5 時間攪拌したのち、水 (250 mL) を加えて反応を停止させる。相を分離し、水層を酢酸エチルによって抽出する。有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液および塩水によって洗浄し、合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させて生成物 2 - ブロモ - 4' - イソプロピルアセトフェノン (64 g、66%) を得る。

【0313】

パート C . 2 - ブロモ - 4' - イソプロピルアセトフェノン (2.41 g) とホルムアミド (10 mL) の混合物を 180 に 1 時間加熱し、その後冷却し、水に注いで、酢酸エチルによって抽出する。この有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物 4 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1H - イミダゾールを黄色固形物 (550 mg) として得る。

10

【0314】

パート D . ジクロロメタン (15 mL) 中の 4 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1H - イミダゾール (190 mg)、3 - カルボメトキシ - フェニル硼酸 (360 mg) および $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (300 mg) の溶液をピリジン (160 mg) および 4 - モレキュラーシーブ (500 mg) によって処理する。この混合物を 14 時間攪拌したのち、セライトろ過し、セライトパッドを酢酸エチルによってよく洗浄する。ろ液および洗液を合わせて蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーによって分離し、生成物 3 - [4 - (4 - イソプロピル - フェニル) イミダゾール - 1 - イル] - 安息香酸メチルを黄色固形物 (190 mg) として得る。

20

【0315】

パート E . 5 mL メタノール - 1 mL 水中の 3 - [4 - (4 - イソプロピル - フェニル) - イミダゾール - 1 - イル] - 安息香酸メチル (190 mg) の溶液を水酸化リチウム水和物 (125 mg) で処理し、得られた混合物を 1 時間加熱還流する。この溶液を冷却し、酢酸によって中和する。得られた沈殿をろ過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、アセトンから再結晶して、標題生成物を白色固形物 (90 mg) として得た。融点 248 ~ 250 。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 8.38 (1 H、s)、8.31 (1 H、s)、8.18 (1 H、s)、7.97 (1 H、d、 $J = 8$ Hz)、7.91 (1 H、d、 $J = 8$ Hz)、7.78 (2 H、d、 $J = 8$ Hz)、7.66 (1 H、t、 $J = 8$ Hz)、7.24 (2 H、d、 $J = 8$ Hz)、2.88 (1 H、heptet、 $J = 7$ Hz)、1.20 (6 H、d、 $J = 7$ Hz)。MS (ES+) : m/e 308 (21)、307 (100)。

30

【0316】

上記の実施例に記載した方法は、以下の化合物の合成に (適切な出発原料を使用して) 使用される。

【0317】

化合物 2

3 - [1 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 225 ~ 226 °C。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 12.94 (1 H、br)、8.43 (1 H、s)、8.35 (1 H、s)、8.30 (1 H、s)、8.06 (1 H、d、 $J = 8$ Hz)、7.79 (1 H、d、 $J = 8$ Hz)、7.63 (2 H、d、 $J = 8$ Hz)、7.51 (1 H、t、 $J = 8$ Hz)、7.39 (2 H、d、 $J = 8$ Hz)、2.95 (1 H、heptet、 $J = 7$ Hz)、1.22 (6 H、d、 $J = 7$ Hz)。MS (ES+) : m/e 308 (18)、307 (100)。

40

【0318】

化合物 262

3 - (4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 277 ~ 279 °C。

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 13.33 (1H, br), 8.42 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.19 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.98 (1H, ddd, $J = 8.2, 2.3, 1.2$ Hz), 7.91 (1H, dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.89 - 7.85 (2H, m), 7.66 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.42 - 7.35 (2H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m). MS (ES+): m/e 266 (44), 265 (100). MS (ES-): m/e 264 (18), 263 (100).

【0319】

化合物 263

4 - (4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル) - 安息香酸: 融点 263 ~ 265 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 13.11 (1H, br), 8.47 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 - 7.84 (4H, m), 7.42 - 7.36 (2H, m), 7.27 - 7.21 (1H, m). MS (ES+): m/e 266 (37), 265 (100). MS (ES-): m/e 264 (19), 263 (100).

【0320】

3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル] - 安息香酸 (化合物 1) の調製

パート A. DMF (150 mL) 中の 3 - アミノ安息香酸メチル (4.76 g, 31.5 mmol) および K_2CO_3 (6.21 g, 45.0 mmol) の懸濁液に α -プロモ - 4 - イソプロピルアセトフェノン (7.23 g, 30.0 mmol) を加える。この混合物を室温にて 24 時間攪拌する。DMF を真空下で除去し、残渣はクロマトグラフィーにかけて、アミノケトン、3 - { [2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキシエチル] アミノ } 安息香酸メチル (2.15 g, 23%) を得る。(ES+): m/e 312.

【0321】

パート B. 3 - { [2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキシエチル] アミノ } 安息香酸メチル (0.62 g, 2.0 mmol) を EtOH (15 mL) 中でシアナミド (1.68 g, 40 mmol) と 48 時間還流し、溶剤は真空除去する。残渣を水で処理する。沈殿をろ過によって回収し、乾燥し、クロマトグラフィー (シリカゲル、まず 1:4 酢酸エチル - ヘキサン、次に 50:1 ジクロロメタン - メタノール) にかける。最終画分 (0.26 g) をその後、THF (10 mL) 中の NaOH (1N, 3.0 mL, 3.0 mmol) で 65 °C にて一晚処理する。この溶剤を除去したのち、残渣を水で処理し、HCl (1N) で酸性化する。沈殿をろ過によって回収し、酢酸エチルで完全に洗浄し、乾燥させて、LC/MS により目的の生成物 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル] - 安息香酸 (0.13 g, 20%)、融点 279 ~ 282 °C (分解) を単一成分として得る。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) (ppm) 1.27 (d, 6H), 2.87 - 2.97 (m, 1H), 4.36 (s, br, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 3H), 7.59 - 7.69 (m, 3H), 8.05 - 8.12 (m, 2H)。(ES+): m/e 322.

【0322】

C. 1, 3 - ピラゾール類の調製

本発明の 1, 3 - ピラゾールは、以下のとおりに調製することができる。

【0323】

3 - [3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 (化合物 95) の調製

パート A. 4' - トリフルオロメトキシアセトフェノン (1.50 g) とジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (8.6 mL) の混合物を 115 °C に 16 時間加熱し、その後冷却する。揮発性の成分を蒸発させ、得られた褐色の油を次のステップにおいて直接使用する。酢酸 (10 mL) 中のこの物質 (1.90 g) およびヒドラジン水和物 (1.1

10

20

30

40

50

4 mL) の溶液を 109 で 15 時間加熱し、その後冷却し、水 (100 mL) に注ぐ。これを酢酸エチルで抽出 (2 × 100 mL) し、抽出物を塩水で洗浄し、合わせて、MgSO₄ にて乾燥し、ろ過し、蒸発させて、純粋な生成物 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1H - ピラゾールを固形物として得る。LC/MS により測定した純度 100%。

【0324】

パート B . ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール (250 mg)、3 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (540 mg) およびピリジン (0.18 mL) の溶液を、酢酸銅 (II) (214 mg) および粉末活性化 4 モレキュラーシーブ (0.5 g) で処理する。得られた混合物を 60 で 16 時間加熱し、冷却する。この反応混合物を 1M HCl 水溶液 (300 mL) に注ぎ、得られた混合物をガラスマイクロファイバーろ過パッドを使用してろ過する。このパッドを酢酸エチルで洗浄し、ろ液を蒸発させて、生成物 3 - [3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸メチルを固体 (204 mg) として得る。

10

【0325】

パート C . エタノール (5 mL) 中の 3 - [3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸メチル (100 mg) および水酸化ナトリウム (0.58 mL、1M 水溶液) の溶液を 2 日間加熱還流する。この混合物を冷却し、蒸発させ、残留物を 1M HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルによって抽出する。抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、純度 91% (LC/MS による) の標題生成物 (90 mg) を粉末として得る。融点 191 ~ 194 °C。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 8.70 (1H、d、J = 2.7 Hz)、8.44 (1H、t、J = 1.9 Hz)、8.15 (1H、ddd、J = 8.2、2.4、0.9 Hz)、8.05 (2H、d、J = 8.8 Hz)、7.87 (1H、dt、J = 7.7、1.1 Hz)、7.64 (1H、t、J = 8.0 Hz)、7.43 (2H、dd、J = 8.8、0.8 Hz)、7.11 (1H、d、J = 2.7 Hz)。MS (ES+) : m/e 350 (20)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (20)、347 (100)。

20

【0326】

この手順は、若干変更して、以下の化合物を調製するために使用することができる。

30

【0327】

化合物 78

3 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸エステル : 融点 164 ~ 166 °C。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 8.73 (1H、d、J = 2.5 Hz)、8.44 (1H、s)、8.37 (1H、s)、8.28 (1H、d、J = 7.9 Hz)、8.17 (1H、dd、J = 8.0、2.2 Hz)、7.88 (1H、d、J = 7.7 Hz)、7.82 (1H、d、J = 7.7 Hz)、7.69 - 7.62 (2H、m)、7.22 (1H、d、J = 2.7 Hz)。MS (ES+) : m/e 291 (20)、290 (100)。MS (ES-) : m/e 289 (20)、288 (100)。

40

【0328】

化合物 79

3 - (3 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 180 ~ 182 °C。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 8.67 (1H、dd、J = 2.5、1.4 Hz)、8.43 (1H、m)、8.15 (1H、dt、J = 8.2、1.1 Hz)、7.94 - 7.91 (2H、m)、7.86 (1H、dd、J = 7.7、1.1 Hz)、7.63 (1H、t、J = 8.0 Hz)、7.47 - 7.32 (3H、m)、7.06 (1H、d、J = 2.7 Hz)。MS (ES+) : m/e 266 (20)、265 (100)。MS (ES-) : m/e 264 (20)、263 (100)。

50

【0329】

化合物80

3-[3-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点230~235。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.69(1H、d、J=2.7Hz)、8.43(1H、narrow m)、8.16(1H、dm、J=8Hz)、7.96(2H、d、J=8.5Hz)、7.86(1H、d、J=7.7Hz)、7.64(1H、t、J=8.0Hz)、7.50(2H、d、J=8.5Hz)、7.10(1H、d、J=2.5Hz)。MS(ES+)：m/e 301(35)、299(100)。MS(ES-)：m/e 299(35)、297(100)。

10

【0330】

化合物81

3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点210~211。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.63(1H、d、J=2.5Hz)、8.41(1H、t、J=1.7Hz)、8.13(1H、dm、J=8Hz)、7.85(2H、d、J=8.8Hz)、7.84-7.80(1H、m)、7.62(1H、t、J=8.0Hz)、7.00(2H、d、J=8.8Hz)、6.98(1H、d、J=2.5Hz)、3.78(3H、s)。MS(ES+)：m/e 296(20)、295(100)。MS(ES-)：m/e 294(20)、293(100)。

20

【0331】

化合物82

3-[3-(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点230~235。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.61(1H、dd、J=2.6、1.0Hz)、8.41(1H、s)、8.12(1H、dt、J=8.2、1.2Hz)、7.83(1H、d、J=8Hz)、7.80(2H、d、J=8.2Hz)、7.61(1H、t、J=8.0Hz)、7.07(2H、d、J=8.2Hz)、6.96(1H、dd、J=2.3、1.5Hz)、3.76(4H、br)、3.19(4H、br)。MS(ES+)：m/e 351(20)、350(100)。MS(ES-)：m/e 349(20)、348(100)。

30

【0332】

化合物92

3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点237~240。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.67(1H、d、J=2.7Hz)、8.43(1H、t、J=1.9Hz)、8.14(1H、ddd、J=7.0、2.5、1.4Hz)、7.97(2H、dd、J=8.8、5.5Hz)、7.85(1H、dt、J=6.6、1.1Hz)、7.63(1H、t、J=7.8Hz)、7.28(2H、t、J=8.8Hz)、7.06(1H、d、J=2.5Hz)。MS(ES+)：m/e 284(20)、283(100)。MS(ES-)：m/e 282(20)、281(100)。

40

【0333】

化合物93

3-[3-(3-フルオロ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点173~174。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.70(1H、d、J=2.5Hz)、8.42(1H、t、J=1.8Hz)、8.16(1H、ddd、J=8.2、2.4、1.1Hz)、7.87(1H、dt、J=7.7、1.2Hz)、7.79(1H、dt、J=7.9、1.1Hz)、7.73(1H、ddd、J=10.3、2.5、1.4Hz)、7.64(1H、t、J=8.0Hz)、7.51(1H、dt、J=8.3、6.1Hz)、7.19(1H、ddt、J=8、2、1Hz)、7.14(1H、d、J=2.6Hz)。MS(ES+)：m/e 284(20)、283(100)。MS(ES-)：m/e 282(20)、281(100)。

50

【0334】

化合物97

3-[3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸
 : 融点225~227。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 8.74
 (1H、d、J=2.5Hz)、8.46(1H、t、J=1.9Hz)、8.20-8
 .14(3H、m)、7.88(1H、d、J=7.7Hz)、7.80(2H、d、J
 =8.8Hz)、7.65(1H、t、J=8.0Hz)、7.21(1H、d、J=2
 .5Hz)。MS(ES+): m/e 334(20)、333(100)。MS(ES-
): m/e 332(20)、331(100)。

【0335】

化合物5

3-[3-(4-イソプロピル-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸: 融点
 215~219。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 13.26(1
 H、br)、8.65(1H、d、J=2Hz)、8.43(1H、s)、8.13(1
 H、d、J=8Hz)、7.87-7.82(3H、m)、7.63(1H、t、J=8
 Hz)、7.30(2H、d、J=8Hz)、7.01(1H、d、J=2Hz)、2.
 90(1H、ヘブテット、J=7Hz)、1.20(6H、d、J=7Hz)。MS(E
 S+): m/e 308(22)、307(100)。

【0336】

化合物137

3-(4,5-ジヒドロ-ベンゾ[g]インダゾール-2-イル)-安息香酸: 融点19
 1~192。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 13.25(1H、
 brs)、8.44-8.39(2H、m)、8.11-8.06(1H、m)、7.8
 4-7.80(2H、m)、7.61(1H、dt、J=7.9、4.1Hz)、7.3
 2-7.22(3H、m)、2.92-2.87(2H、m)、2.83-2.78(2
 H、m)。MS(ES+): m/e 292(20)、291(100)。MS(ES-)
 : m/e 290(21)、289(100)。

【0337】

化合物138

3-(4H-インデノ[1,2-c]ピラゾール-2-イル)-安息香酸: 融点249~
 269。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 13.24(1H、br
)、8.54(1H、s)、8.44(1H、t、J=1.8Hz)、8.12(1H、
 dd、J=8.0、2.1Hz)、7.82(1H、d、J=7.6Hz)、7.78(
 1H、dd、J=7.9、1.2Hz)、7.61(1H、t、J=7.9Hz)、7.
 57(1H、d、J=7.6Hz)、7.42-7.32(2H、m)、3.76(2H
 、s)。MS(ES+): m/e 278(18)、277(100)。MS(ES-):
 m/e 276(20)、275(100)。

【0338】

化合物139

3-(6-メトキシ-4H-インデノ[1,2-c]ピラゾール-2-イル)-安息香酸
 : 融点272~273。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 13.1
 6(1H、br)、8.47(1H、s)、8.41(1H、s)、8.08(1H、d
 d、J=8.1、2.0Hz)、7.80(1H、d、J=7.6Hz)、7.67(1
 H、d、J=8.5Hz)、7.59(1H、t、J=7.9Hz)、7.17(1H、
 d、J=2.0Hz)、6.95(1H、dd、J=8.5、2.3Hz)、3.80(
 3H、s)、3.72(2H、s)。MS(ES+): m/e 308(20)、307(
 100)。MS(ES-): m/e 306(21)、305(100)。

【0339】

化合物140

3-(7-メトキシ-4H-インデノ[1,2-c]ピラゾール-2-イル)-安息香酸

10

20

30

40

50

: 融点 225 ~ 227 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.25 (1H、br)、8.52 (1H、s)、8.45 (1H、s)、8.11 (1H、dd、 $J = 8.2$ 、 2.4 、 1.2 Hz)、7.82 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.61 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.45 (1H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.34 (1H、d、 $J = 2.3$ Hz)、6.90 (1H、dd、 $J = 8.5$ 、 2.3 Hz)、3.82 (3H、s)、3.67 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 308 (20)、307 (100)。MS (ES-) : m/e 306 (18)、305 (100)。

【0340】

化合物 142

3 - (7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [g] インダゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 217 ~ 218 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.23 (1H、br)、8.38 (1H、s)、8.37 (1H、d、 $J = 2$ Hz)、8.06 (1H、dd、 $J = 8.2$ 、 2.0 Hz)、7.80 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.74 (1H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.59 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、6.91 - 6.84 (2H、m)、3.77 (3H、s)、2.92 - 2.86 (2H、m)、2.78 - 2.72 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 322 (20)、321 (100)。MS (ES-) : m/e 320 (21)、319 (100)。

10

【0341】

化合物 143

3 - (8 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [g] インダゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 192 ~ 193 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.25 (1H、br)、8.43 (1H、s)、8.38 (1H、t、 $J = 1.8$ Hz)、8.09 (1H、d、 $J = 8.2$ 、 2.3 Hz)、7.83 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.61 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.33 (1H、d、 $J = 3.0$ Hz)、7.22 (1H、d、 $J = 8.5$ Hz)、6.83 (1H、dd、 $J = 8.5$ 、 3.0 Hz)、3.80 (3H、s)、2.87 - 2.82 (2H、m)、2.77 - 2.72 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 322 (18)、321 (100)。MS (ES-) : m/e 320 (24)、319 (100)。

20

【0342】

化合物 144

3 - (4H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 227 ~ 228 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.29 (1H、br)、8.49 (1H、s)、8.39 (1H、t、 $J = 1.9$ Hz)、8.09 (1H、dd、 $J = 8.2$ 、 2.3 Hz)、7.86 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.76 (1H、dd、 $J = 7.4$ 、 1.6 Hz)、7.63 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.26 (1H、dt、 $J = 8.0$ 、 1.8 Hz)、7.07 - 6.96 (2H、m)、5.33 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 294 (17)、293 (100)。MS (ES-) : m/e 292 (18)、291 (100)。

30

【0343】

化合物 145

4 - (8 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [g] インダゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 290 ~ 292 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 12.98 (1H、br)、8.45 (1H、s)、8.04 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7.98 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7.34 (1H、d、 $J = 2.9$ Hz)、7.23 (1H、d、 $J = 8.5$ Hz)、6.84 (1H、dd、 $J = 8.5$ 、 2.9 Hz)、3.79 (3H、s)、2.86 - 2.81 (2H、m)、2.78 - 2.73 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 323 (4)、322 (22)、321 (100)。MS (ES-) : m/e 319 (100)。

40

【0344】

化合物 147

50

3 - (6 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [g] イндаゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 232 ~ 233 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13 . 25 (1H、br)、8 . 42 (1H、s)、8 . 39 (1H、t、 $J = 1.9$ Hz)、8 . 08 (1H、dd、 $J = 8.0$ 、 2.2 Hz)、7 . 82 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7 . 61 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7 . 46 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7 . 27 (1H、t、 $J = 8.0$ Hz)、6 . 96 (1H、d、 $J = 8.2$ Hz)、3 . 81 (3H、s)、2 . 90 - 2 . 85 (2H、m)、2 . 77 - 2 . 72 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 322 (19)、321 (100)。MS (ES-) : m/e 320 (18)、319 (100)。

【0345】

化合物 148

4 - (6 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [g] イндаゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 288 ~ 290 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 12 . 97 (1H、br)、8 . 44 (1H、s)、8 . 03 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7 . 97 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7 . 46 (1H、d、 $J = 7.3$ Hz)、7 . 28 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、6 . 97 (1H、d、 $J = 8.2$ Hz)、3 . 81 (3H、s)、2 . 90 - 2 . 85 (2H、m)、2 . 78 - 2 . 73 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 323 (3)、322 (20)、321 (100)。

【0346】

化合物 149

4 - (7 - メトキシ - 4H - インドロ [1 , 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 304 ~ 306 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 12 . 95 (1H、br)、8 . 55 (1H、s)、8 . 04 (2H、d、 $J = 9.0$ Hz)、8 . 00 (2H、d、 $J = 9.0$ Hz)、7 . 46 (1H、d、 $J = 8.4$ Hz)、7 . 30 (1H、d、 $J = 2.4$ Hz)、6 . 92 (1H、dd、 $J = 8.4$ 、 2.4 Hz)、3 . 82 (3H、s)、3 . 67 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 308 (20)、307 (100)。

【0347】

化合物 161

4 - (4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [g] イндаゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 288 ~ 290 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 12 . 98 (1H、br)、8 . 45 (1H、s)、8 . 04 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7 . 98 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7 . 82 (1H、dd、 $J = 7.6$ 、 2.0 Hz)、7 . 34 - 7 . 26 (3H、m)、2 . 95 - 2 . 90 (2H、m)、2 . 81 - 2 . 76 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 292 (15)、291 (100)。MS (ES-) : m/e 290 (20)、289 (100)。

【0348】

化合物 162

4 - (4H - クロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 308 ~ 310 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13 . 03 (1H、br)、8 . 50 (1H、s)、8 . 05 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7 . 98 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7 . 74 (1H、dd、 $J = 7.5$ 、 1.6 Hz)、7 . 27 (1H、dt、 $J = 7.8$ 、 1.8 Hz)、7 . 05 (1H、dt、 $J = 7.3$ 、 1.2 Hz)、6 . 99 (1H、d、 $J = 8.2$ Hz)、5 . 34 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 294 (16)、293 (100)。MS (ES-) : m/e 292 (22)、291 (100)。

【0349】

化合物 163

4 - (7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [g] イндаゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 279 ~ 280 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 12

10

20

30

40

50

. 94 (1H、br)、8.41 (1H、s)、8.02 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7.95 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7.74 (1H、d、 $J = 8.2$ Hz)、6.91 (1H、d、 $J = 2.6$ Hz)、6.87 (1H、dd、 $J = 8.2$ 、 2.6 Hz)、3.77 (3H、s)、2.92 - 2.87 (2H、m)、2.79 - 2.74 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 322 (20)、321 (100)。MS (ES-) : m/e 320 (20)、319 (100)。

【0350】

化合物 169

3 - [3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 166 ~ 167。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.73 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.44 (1H、t、 $J = 1.9$ Hz)、8.17 (1H、ddd、 $J = 8.2$ 、 2.3 、 1.1 Hz)、8.06 (1H、dt、 $J = 7.7$ 、 1.9 Hz)、7.88 (1H、dt、 $J = 7.7$ 、 1 Hz)、7.65 (1H、t、 $J = 7.8$ Hz)、7.44 - 7.27 (3H、m)、6.93 (1H、dd、 $J = 3.9$ 、 2.8 Hz)。MS (ES+) : m/e 284 (20)、283 (100)。MS (ES-) : m/e 282 (20)、281 (100)。

10

【0351】

化合物 170

3 - (3 - p - トリル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 180 ~ 182。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.12 (1H、br)、8.54 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.47 (1H、t、 $J = 1.8$ Hz)、8.13 (1H、dt、 $J = 7.9$ 、 1.8 Hz)、7.90 (1H、dt、 $J = 7.9$ 、 1.3 Hz)、7.80 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.57 (1H、t、 $J = 7.8$ Hz)、7.31 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.09 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、2.34 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 280 (14)、279 (100)。MS (ES-) : m/e 278 (19)、277 (100)。

20

【0352】

化合物 219

4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 268 ~ 270。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.65 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.05 (2H、d、 $J = 9.1$ Hz)、8.01 (2H、d、 $J = 9.1$ Hz)、7.87 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.02 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、7.01 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、3.79 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 296 (20)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (23)、293 (100)。

30

【0353】

化合物 220

3 - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 179 ~ 180。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.67 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.42 (1H、s)、8.15 (1H、dm、 $J = 8.0$ Hz)、7.86 (1H、d、 $J = 7.7$ Hz)、7.64 (1H、t、 $J = 7.8$ Hz)、7.51 (1H、d、 $J = 7.7$ Hz)、7.46 (1H、s)、7.36 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.08 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、6.93 (1H、dd、 $J = 8.2$ 、 2.5 Hz)、3.82 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 296 (20)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (20)、293 (100)。

40

【0354】

化合物 221

4 - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 200 ~ 202。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.69 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.05 (4H、s)、7.52 (1H、dd、 $J = 7.7$ 、 1 Hz)

50

z)、7.48 (1H、dd、J = 2.6、1 Hz)、7.37 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.12 (1H、d、J = 2.5 Hz)、6.94 (1H、dd、J = 7.5、2.6 Hz)、3.82 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 296 (20)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (20)、293 (100)。

【0355】

化合物 222

4 - (3 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 244 ~ 245。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 8.69 (1H、d、J = 2.5 Hz)、8.05 (4H、s)、7.96 - 7.92 (2H、m)、7.48 - 7.36 (3H、m)、7.11 (1H、d、J = 2.5 Hz)。MS (ES+) : m/e 266 (20)、265 (100)。MS (ES-) : m/e 264 (20)、263 (100)。

10

【0356】

D. 1, 4 - ピラゾール類の調製

本発明の 1, 4 - ピラゾールは、以下のように調製することができる。

【0357】

3 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - yl] - 安息香酸 (化合物 47) の調製

3 - ヒドラジノ安息香酸 (300 mg、1.97 mmol) および 4 - メトキシフェニルマロンジアルデヒド (351 mg、1.97 mmol) を酢酸 4 mL に加えた溶液を 110 で 20 時間加熱する。冷却後、この溶液に生成された褐色の沈殿物をろ過によって回収し、酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄する。この粉末を真空乾燥させ、標題化合物を得る (429 mg、1.46 mmol、74%)。融点 238 ~ 239。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.26 (1H、s)、9.02 (1H、s)、8.41 (1H、s)、8.17 (1H、s)、8.12 (1H、d、J = 7.9 Hz)、7.85 (1H、d、J = 7.9 Hz)、7.65 (2H、d、J = 8.5 Hz)、7.64 (1H、t、J = 7.9 Hz)、6.96 (2H、d、J = 8.5 Hz)、3.76 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 296 (18)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (17)、293 (100)。

20

【0358】

以下の化合物を以下のとおり、前述と同様の手順で調製することができる。

30

【0359】

化合物 49

3 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 253 ~ 254。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.28 (1H、s)、9.17 (1H、s)、8.42 (1H、s)、8.27 (1H、s)、8.11 (1H、dd、J = 8.0、1.3 Hz)、7.86 (1H、d、J = 7.7 Hz)、7.76 (2H、d、J = 8.2 Hz)、7.63 (1H、t、J = 8.0 Hz)、7.44 (2H、d、J = 8.2 Hz)。MS (ES+) : m/e 301 (35)、300 (19)、299 (100)。MS (ES-) : m/e 299 (40)、298 (17)、297 (100)。

40

【0360】

化合物 50

4 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 289 ~ 290。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.02 (1H、s)、9.00 (1H、s)、8.20 (1H、s)、8.06 (2H、d、J = 8.4 Hz)、7.99 (2H、d、J = 8.4 Hz)、7.64 (2H、d、J = 8.5 Hz)、6.96 (2H、d、J = 8.5 Hz)、3.76 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 296 (16)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (19)、293 (100)。

【0361】

50

化合物 5 1

4 - (4 - p - トリル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 298 ~ 299 。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 13.02 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 2.30 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 280 (20), 279 (100)。MS (ES-) : m/e 278 (14), 277 (100)。

【 0362 】

化合物 5 2

4 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 300 ~ 302 。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 13.03 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz)。MS (ES+) : m/e 301 (35), 300 (16), 299 (100)。MS (ES-) : m/e 299 (39), 298 (18), 297 (100)。

10

【 0363 】

化合物 1 1 3

3 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 243 ~ 245 。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 9.29 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.44 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.17 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz), 7.90 - 7.87 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, q, J = 4.4 Hz)。MS (ES+) : m/e 267 (24), 266 (100)。MS (ES-) : m/e 265 (19), 264 (100)。

20

【 0364 】

化合物 1 1 4

4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 260 ~ 262 。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 9.39 (1H, s), 8.61 (1H, dd, J = 5.0, 0.6 Hz), 8.50 (1H, s), 8.10 - 7.95 (6H, m), 7.40 (1H, dt, J = 6.0, 1.5 Hz)。MS (ES+) : m/e 267 (29), 266 (100)。MS (ES-) : m/e 265 (18), 264 (100)。

30

【 0365 】

化合物 1 1 5

3 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 300 ~ 302 。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 9.37 (1H, s), 8.55 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.43 (2H, s), 8.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz)。MS (ES+) : m/e 267 (21), 266 (100)。MS (ES-) : m/e 265 (18), 264 (100)。

40

【 0366 】

化合物 1 1 6

4 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 > 350 。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 9.36 (1H, s), 8.56 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 6.2 Hz)。MS (ES+) : m/e 267 (30), 266 (100)。MS (ES

50

-) : m / e 265 (17)、264 (100)。

【0367】

化合物117

3 - (4 - プリミジン - 4 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 297 ~ 299。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 12.95 (1H、br)、9.45 (1H、s)、9.12 (1H、d、J = 1.2 Hz)、8.77 (1H、d、J = 5.2 Hz)、8.47 (1H、s)、8.45 (1H、t、J = 1.8 Hz)、8.18 (1H、ddd、J = 8.2、2.3、0.9 Hz)、7.94 - 7.89 (2H、m)、7.66 (1H、t、J = 7.9 Hz)。MS (ES+) : m / e 268 (15)、267 (100)。MS (ES-) : m / e 266 (18)、265 (100)。

10

【0368】

化合物118

4 - (4 - プリミジン - 4 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 > 350。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.44 (1H、s)、9.13 (1H、dd、J = 4、1.4 Hz)、8.79 (1H、t、J = 4.5 Hz)、8.51 (1H、s)、8.07 (4H、s)、7.90 (1H、m)。MS (ES+) : m / e 268 (17)、267 (100)。MS (ES-) : m / e 266 (15)、265 (100)。

20

【0369】

化合物119

3 - (4 - プラジン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 310 ~ 311。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.31 (1H、br)、9.38 (1H、s)、9.13 (1H、d、J = 1.4 Hz)、8.60 (1H、dd、J = 2.5、1.6 Hz)、8.48 - 8.42 (3H、m)、8.17 (1H、dt、J = 7.9、1.1 Hz)、7.90 (1H、dd、J = 6.4、1.2 Hz)、7.66 (1H、t、J = 7.9 Hz)。MS (ES+) : m / e 268 (13)、267 (100)。MS (ES-) : m / e 266 (15)、265 (100)。

30

【0370】

化合物120

4 - (4 - プラジン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 319 ~ 321。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.08 (1H、br)、9.37 (1H、s)、9.12 (1H、d、J = 1.6 Hz)、8.62 (1H、dd、J = 2.5、1.6 Hz)、8.49 (1H、d、J = 2.5 Hz)、8.47 (1H、s)、8.08 (2H、d、J = 9.0 Hz)、8.05 (2H、d、J = 9.0 Hz)。MS (ES+) : m / e 268 (11)、267 (100)。MS (ES-) : m / e 266 (13)、265 (100)。

40

【0371】

化合物121

3 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 331 ~ 333。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.31 (1H、br)、9.48 (1H、s)、8.49 (1H、t、J = 1.9 Hz)、8.46 (1H、s)、8.23 (1H、dd、J = 8.1、2.3 Hz)、7.93 (1H、d、J = 7.9 Hz)、7.77 - 7.71 (2H、m)、7.67 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.42 - 7.34 (2H、m)。MS (ES+) : m / e 307 (19)、306 (100)。MS (ES-) : m / e 305 (22)、304 (100)。

50

【0372】

化合物122

3 - (4 - キノキサリン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 325 ~ 326。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.32 (1H、br

50

)、9.60 (1H、s)、9.46 (1H、s)、8.59 (1H、s)、8.49 (1H、t、J = 1.8 Hz)、8.22 (1H、dt、J = 7.9、1.2 Hz)、8.08 - 8.03 (2H、m)、7.92 (1H、dt、J = 7.7、1.6 Hz)、7.87 - 7.75 (2H、m)、7.69 (1H、t、J = 7.9 Hz)。MS (ES+) : m/e 318 (20)、317 (100)。MS (ES-) : m/e 316 (22)、315 (100)。

【0373】

化合物 123

3 - (4 - キノリン - 2 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 250 ~ 252。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.44 (1H、s)、8.51 (1H、s)、8.49 (1H、t、J = 1.8 Hz)、8.41 (1H、d、J = 8.8 Hz)、8.22 (1H、dt、J = 6.7、1.0 Hz)、8.04 (1H、d、J = 8.5 Hz)、8.00 (1H、d、J = 8.4 Hz)、7.92 (1H、dt、J = 8.2、1.0 Hz)、7.74 (1H、dt、J = 7.8、1.5 Hz)、7.67 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.54 (1H、dt、J = 7.9、1.1 Hz)。MS (ES+) : m/e 317 (37)、316 (100)。MS (ES-) : m/e 315 (18)、314 (100)。

10

【0374】

3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 (化合物 84) の調製

20

パート A . オキシ塩化リン (3.25 mL、34.9 mmol) が入ったフラスコを約 10 まで冷却し、ジメチルホルムアミド (3.25 mL) を滴下する。30 分間攪拌したのち、得られた混合物をジメチルホルムアミド (6 mL) 中の 2 - フルオロフェニル酢酸 (1.79 g、11.6 mmol) の溶液で滴下処理する。この溶液を 18 時間 70 まで加熱したのち冷却し、氷に注入する。溶解後、固形 NaHCO₃ でこの混合物を中和し、50% NaOH 水溶液で塩基性にする。1 時間攪拌したのち、混合物をジエチルエーテル (100 mL) で 2 回抽出し、このエーテル抽出物を塩水で洗浄し、合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黄褐色の油として 3 - ジメチルアミノ - 2 - (2 - フルオロフェニル) - アクロレイン (1.72 g、8.92 mmol、77%) を得る。TLC R_F 0.30 (エチルアセテート)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 9.08 (1H、s)、7.29 - 7.19 (2H、m)、7.14 - 7.01 (2H、m)、6.91 (1H、s)、2.88 (6H、br)。MS (ES+) : m/e 216 (18)、195 (23)、194 (100)。

30

【0375】

パート B . 3 - ジメチルアミノ - 2 - (2 - フルオロフェニル) - アクロレイン (812 mg、4.20 mmol) と 3 - ヒドラジノ安息香酸 (639 mg、4.20 mmol) を酢酸 (8 mL) に加えた溶液を 110 で 18 時間加熱し、冷却する。得られた褐色の沈殿物をろ過によって回収し、酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、褐色の粉末として標題生成物 (833 mg、2.95 mmol、70%) を得る。融点 225 ~ 226。¹H NMR (300 MHz、アセトン - d₆) : 8.90 (1H、dd、J = 1.5、0.6 Hz)、8.55 (1H、t、J = 1.8 Hz)、8.21 (1H、dd、J = 2.0、0.6 Hz)、8.18 (1H、ddd、J = 8.1、2.4、1.1 Hz)、7.98 (1H、ddd、J = 7.9、1.6、1.0 Hz)、7.90 - 7.83 (1H、m)、7.65 (1H、t、J = 7.7 Hz)、7.35 - 7.20 (3H、m)、1H なし。MS (ES+) : m/e 285 (2)、284 (18)、283 (100)。

40

【0376】

この手順を利用して、以下の化合物を調製することができる。

【0377】

化合物 85

50

4 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 260 ~ 261 。 ^1H NMR (300 MHz、アセトン - d_6) : 8.97 (1 H、d d、 $J = 1.5$ 、 0.6 Hz)、8.25 (1 H、d d、 $J = 2.0$ 、 0.6 Hz)、8.15 (2 H、d、 $J = 9.4$ Hz)、8.09 (2 H、d、 $J = 9.4$ Hz)、7.91 - 7.85 (1 H、m)、7.38 - 7.23 (3 H、m)、1 H なし。MS (ES -) : m/e 282 (20)、281 (100)。

【 0378 】

化合物 88

3 - [4 - (3 - ブロモ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 177 ~ 178 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 9.24 (1 H、s)、8.43 (1 H、s)、8.32 (1 H、s)、8.13 (1 H、d d、 $J = 8.5$ 、 0.5 Hz)、8.00 (1 H、s)、7.87 (1 H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.75 (1 H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.64 (1 H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.42 (1 H、d、 $J = 8.2$ Hz)、7.34 (1 H、t、 $J = 7.7$ Hz)、1 H なし。MS (ES +) : m/e 346 (16)、345 (100)、344 (18)、343 (99)。MS (ES -) : m/e 344 (16)、343 (92)、342 (18)、341 (100)。

10

【 0379 】

化合物 89

4 - [4 - (3 - ブロモ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 247 ~ 248 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13.06 (1 H、br)、9.23 (1 H、s)、8.36 (1 H、s)、8.09 - 7.98 (5 H、m)、7.74 (1 H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.42 (1 H、d、 $J = 7.9$ Hz)、7.35 (1 H、t、 $J = 7.8$ Hz)。MS (ES +) : m/e 346 (14)、345 (100)、344 (15)、343 (90)。MS (ES -) : m/e 344 (14)、343 (100)、342 (13)、341 (91)。

20

【 0380 】

化合物 90

3 - (4 - m - トリル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 181 ~ 182 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13.28 (1 H、br)、9.12 (1 H、s)、8.44 (1 H、t、 $J = 1.9$ Hz)、8.24 (1 H、s)、8.14 (1 H、d t、 $J = 8.2$ 、 1.3 Hz)、7.86 (1 H、d d、 $J = 7.9$ 、 1.0 Hz)、7.67 - 7.51 (3 H、m)、7.27 (1 H、t、 $J = 7.6$ Hz)、7.05 (1 H、d、 $J = 7.6$ Hz)、2.33 (3 H、s)。MS (ES +) : m/e 280 (19)、279 (100)。MS (ES -) : m/e 278 (20)、277 (100)。

30

【 0381 】

化合物 91

4 - (4 - m - トリル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 251 ~ 252 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13.02 (1 H、br)、9.10 (1 H、s)、8.27 (1 H、s)、8.09 - 7.99 (4 H、m)、7.57 - 7.50 (2 H、m)、7.28 (1 H、t、 $J = 7.8$ Hz)、7.06 (1 H、d、 $J = 7.3$ Hz)、2.33 (3 H、s)。MS (ES +) : m/e 280 (19)、279 (100)。MS (ES -) : m/e 278 (21)、277 (100)。

40

【 0382 】

化合物 98

3 - (4 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 225 ~ 226 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13.19 (1 H、br s)、9.14 (1 H、s)、8.43 (1 H、d、 $J = 1.7$ Hz)、8.26 (1 H、s)、8.14 (1 H、d d、 $J = 7.3$ 、 1.4 Hz)、7.87 (1 H、d、 $J = 7.6$ Hz)

50

、7.74 (2H、d、 $J = 7.3 \text{ Hz}$)、7.64 (1H、t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$)、7.42 - 7.36 (2H、m)、7.24 (1H、t、 $J = 7.5 \text{ Hz}$)。MS (ES+) : m/e 266 (16)、265 (100)。MS (ES-) : m/e 264 (13)、263 (100)。

【0383】

化合物99

4 - (4 - フェニル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 267 ~ 269 。¹H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.04 (1H、br s)、9.13 (1H、s)、8.30 (1H、s)、8.07 (2H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、8.01 (2H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、7.73 (2H、d、 $J = 7.3 \text{ Hz}$)、7.40 (2H、t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$)、7.25 (1H、t、 $J = 7.5 \text{ Hz}$)。MS (ES+) : m/e 266 (19)、265 (100)。MS (ES-) : m/e 264 (13)、263 (100)。

10

【0384】

化合物100

3 - [4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 282 ~ 284 。¹H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.95 (1H、s)、8.40 (1H、s)、8.12 (1H、s)、8.12 - 8.09 (1H、m)、7.84 (1H、d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$)、7.62 (1H、t、 $J = 7.9 \text{ Hz}$)、7.53 (2H、d、 $J = 8.5 \text{ Hz}$)、6.78 (2H、d、 $J = 8.5 \text{ Hz}$)。MS (ES+) : m/e 282 (18)、281 (100)。MS (ES-) : m/e 280 (17)、279 (100)。

20

【0385】

化合物101

3 - [4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 274 ~ 276 。¹H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.01 (1H、br s)、9.39 (1H、s)、8.44 (2H、s)、8.25 (2H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、8.14 (1H、dd、 $J = 8.0$ 、 1.7 Hz)、8.01 (2H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、7.89 (1H、d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$)、7.66 (1H、t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$)。MS (ES-) : m/e 309 (17)、308 (100)。

30

【0386】

化合物102

4 - [4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 276 ~ 277 。¹H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 12.72 (1H、br s)、9.37 (1H、s)、8.47 (1H、s)、8.26 (2H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、8.09 - 7.97 (6H、m)。MS (ES-) : m/e 309 (24)、308 (100)。

【0387】

化合物103

3 - [4 - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 283 ~ 285 。¹H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.31 (1H、br s)、9.02 (1H、s)、8.42 (1H、s)、8.19 (1H、d、 $J = 1.5 \text{ Hz}$)、8.14 (1H、dt、 $J = 8.0$ 、 1.0 Hz)、7.94 - 7.86 (2H、m)、7.64 (1H、t、 $J = 7.9 \text{ Hz}$)、7.35 (1H、dt、 $J = 10.1$ 、 2.6 Hz)、7.17 (1H、dt、 $J = 8.5$ 、 2.6 Hz)。MS (ES+) : m/e 302 (17)、301 (100)。MS (ES-) : m/e 300 (19)、299 (100)。

40

【0388】

化合物104

4 - [4 - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融

50

点 291 ~ 293 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.04 (1H、br s)、9.01 (1H、s)、8.23 (1H、d、 $J = 1.7$ Hz)、8.06 (2H、d、 $J = 6.7$ Hz)、8.02 (2H、d、 $J = 6.7$ Hz)、7.92 - 7.84 (1H、m)、7.40 - 7.32 (1H、m)、7.22 - 7.15 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 302 (21)、301 (100)。MS (ES-) : m/e 300 (21)、299 (100)。

【0389】

化合物 107

3 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 118 ~ 120 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.18 (1H、br s)、9.15 (1H、s)、8.42 (1H、t、 $J = 1.9$ Hz)、8.26 (1H、s)、8.13 (1H、dt、 $J = 8.2$ 、 2.3 Hz)、7.86 (1H、dd、 $J = 8.8$ 、 1.2 Hz)、7.80 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7.65 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.25 (1H、t、 $J = 7.4$ Hz)、7.22 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)。MS (ES+) : m/e 332 (20)、331 (100)。MS (ES-) : m/e 330 (20)、329 (100)。

10

【0390】

化合物 108

3 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 209 ~ 210 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.85 (1H、s)、8.39 (1H、q、 $J = 2.0$ Hz)、8.11 - 8.06 (1H、m)、8.05 (1H、s)、7.82 (1H、dt、 $J = 8.2$ 、 1.3 Hz)、7.61 (1H、t、 $J = 8.0$ Hz)、7.38 (2H、d、 $J = 8.4$ Hz)、6.58 (2H、d、 $J = 8.4$ Hz)。MS (ES+) : m/e 281 (32)、280 (100)。MS (ES-) : m/e 279 (18)、278 (100)。

20

【0391】

化合物 109

4 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 222 ~ 223 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.03 (1H、br s)、9.14 (1H、s)、8.31 (1H、s)、8.07 (2H、d、 $J = 9.0$ Hz)、8.01 (2H、d、 $J = 9.0$ Hz)、7.34 - 7.29 (3H、m)、6.85 - 6.80 (1H、m)、3.80 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 296 (18)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (19)、293 (100)。

30

【0392】

化合物 110

3 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 224 ~ 225 。 TLC R_F 0.41 (エチルアセテート)。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.27 (1H、br s)、8.93 (1H、s)、8.40 (1H、t、 $J = 1.8$ Hz)、8.12 (1H、s)、8.11 (1H、ddd、 $J = 8.2$ 、 2.3 、 1.1 Hz)、7.83 (1H、dd、 $J = 8.0$ 、 1.2 Hz)、7.62 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.55 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、6.75 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、2.90 (6H、s)。MS (ES+) : m/e 309 (48)、308 (100)。MS (ES-) : m/e 307 (23)、306 (100)。

40

【0393】

化合物 111

3 - (4 - ベンゾ [1,3] ジオキソル - 5 - イル - ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 264 ~ 265 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 13.12 (1H、br s)、9.04 (1H、s)、8.40 (1H、t、 $J = 1.9$ Hz)

50

、8.19 (1H、s)、8.10 (1H、ddd、 $J = 8.2, 2.3, 0.9$ Hz)、7.85 (1H、dt、 $J = 7.6, 1.2$ Hz)、7.63 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.36 (1H、d、 $J = 1.8$ Hz)、7.23 (1H、dd、 $J = 7.9, 1.8$ Hz)、6.94 (1H、d、 $J = 7.9$ Hz)、6.02 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 310 (18)、309 (100)。MS (ES-) : m/e 308 (22)、307 (100)。

【0394】

化合物112

3-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点157~158。TLC R_F 0.20 (50:50エチルアセテート-ヘキサン)。¹H NMR (300MHz、DMSO- d_6) : 13.27 (1H、br s)、9.15 (1H、s)、8.43 (1H、t、 $J = 1.9$ Hz)、8.27 (1H、s)、8.13 (1H、ddd、 $J = 8.2, 2.4, 1.2$ Hz)、7.86 (1H、dt、 $J = 7.6, 1.2$ Hz)、7.64 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.33-7.27 (3H、m)、6.80 (1H、dt、 $J = 6.4, 2.8$ Hz)、3.80 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 296 (18)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (20)、293 (100)。

10

【0395】

化合物205

4-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-ピラゾール-1-イル)-安息香酸：融点286~288。¹H NMR (300MHz、DMSO- d_6) : 9.03 (1H、s)、8.22 (1H、s)、8.05 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.96 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.33 (1H、s)、7.22 (1H、d、 $J = 8.3$ Hz)、6.95 (1H、d、 $J = 8.3$ Hz)、6.02 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 310 (30)、309 (100)。MS (ES-) : m/e 308 (20)、307 (100)。

20

【0396】

化合物206

4-[4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点273~275。¹H NMR (300MHz、DMSO- d_6) : 9.47 (1H、s)、9.05 (1H、s)、8.20 (1H、s)、8.06 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、8.00 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7.17 (2H、m)、7.09 (1H、s)、6.66 (1H、dd、 $J = 8.6, 1.2$ Hz)。MS (ES+) : m/e 282 (10)、281 (100)。MS (ES-) : m/e 280 (20)、279 (100)。

30

【0397】

化合物207

3-[4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点272~274。¹H NMR (300MHz、DMSO- d_6) : 9.45 (1H、s)、9.06 (1H、s)、8.43 (1H、s)、8.15 (2H、m)、7.86 (1H、dd、 $J = 7.7, 1.0$ Hz)、7.63 (1H、t、 $J = 7.7$ Hz)、7.20 (2H、m)、7.11 (1H、s)、6.66 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 282 (20)、281 (100)。MS (ES-) : m/e 280 (20)、279 (100)。

40

【0398】

化合物208

4-[4-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点225~227。¹H NMR (300MHz、DMSO- d_6) : 9.26 (1H、s)、8.39 (1H、s)、8.08 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、8.00 (2H、d、 $J = 8.8$ Hz)、7.78 (2H、m)、7.53 (1H、t、 $J =$

50

8.0 Hz)、7.22 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 350 (20)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (20)、347 (100)。

【0399】

化合物209

3-[4-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点166~168。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.28 (1H、s)、8.43 (1H、s)、8.36 (1H、s)、8.14 (1H、dd、J=8.0、1.1 Hz)、7.88 (1H、dd、J=7.7、0.8 Hz)、7.80 (2H、m)、7.66 (1H、t、J=7.7 Hz)、7.53 (1H、t、J=7.8 Hz)、7.21 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 350 (30)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (20)、347 (100)。

10

【0400】

化合物210

3-[4-(3-クロロ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点178~180。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.25 (1H、s)、8.43 (1H、s)、8.33 (1H、s)、8.13 (1H、dd、J=7.4、1.0 Hz)、7.87 (2H、m)、7.72 (1H、dd、J=7.7、1.0 Hz)、7.67 (1H、t、J=8.0 Hz)、7.43 (1H、t、J=8.0 Hz)、7.26 (1H、dd、J=8.0、0.9 Hz)。MS (ES+) : m/e 301 (60)、299 (100)。MS (ES-) : m/e 299 (30)、297 (100)。

20

【0401】

化合物211

4-[4-(3-クロロ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点252~255。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.23 (1H、s)、8.36 (1H、s)、8.07 (2H、d、J=8.8 Hz)、7.99 (2H、d、J=8.8 Hz)、7.84 (1H、s)、7.70 (1H、dd、J=7.7、1.0 Hz)、7.43 (1H、t、J=8.0 Hz)、7.29 (1H、dd、J=8.0 Hz)。MS (ES+) : m/e 301 (30)、299 (100)。MS (ES-) : m/e 299 (30)、297 (100)。

30

【0402】

化合物212

4-[4-(3-フルオロ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点261~265。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.21 (1H、s)、8.36 (1H、s)、8.08 (2H、d、J=8.8 Hz)、8.00 (2H、d、J=8.8 Hz)、7.59 (2H、m)、7.46 (1H、m)、7.05 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 284 (20)、283 (100)。MS (ES-) : m/e 282 (20)、281 (100)。

【0403】

化合物213

3-[4-(3-フルオロ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸：融点228~230。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.22 (1H、s)、8.43 (1H、s)、8.32 (1H、s)、8.12 (1H、dd、J=9.1、2.2 Hz)、7.87 (1H、dd、J=7.7、0.9 Hz)、7.62 (3H、m)、7.41 (1H、m)、7.05 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 284 (30)、283 (100)。MS (ES-) : m/e 282 (20)、281 (100)。

40

【0404】

化合物214

4-[4-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香

50

酸：融点 220 ~ 222 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.21 (1H, s)、8.35 (1H, s)、8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)、7.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)、7.59 (2H, m)、7.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)、7.28 (1H, s)、7.05 (1H, m)。MS (ES+) : m/e 332 (20)、331 (100)。MS (ES-) : m/e 330 (20)、329 (100)。

【0405】

化合物 215

4 - [4 - (3 - フェノキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸：融点 211 ~ 213 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.16 (1H, s)、8.31 (1H, s)、8.05 (2H, d, $J = 9.1$ Hz)、7.99 (2H, d, $J = 9.1$ Hz)、7.51 (2H, m)、7.39 (3H, m)、7.12 (1H, m)、7.05 (2H, m)、6.85 (1H, m)。MS (ES+) : m/e 358 (25)、357 (100)。MS (ES-) : m/e 356 (25)、355 (100)。

10

【0406】

化合物 216

3 - [4 - (3 - フェノキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸：融点 164 ~ 165 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.18 (1H, s)、8.43 (1H, t, $J = 1.2$ Hz)、8.27 (1H, s)、8.13 (1H, dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz)、7.86 (1H, dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz)、7.63 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)、7.56 (2H, m)、7.12 (1H, m)、7.02 (2H, m)、6.84 (1H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz)。MS (ES+) : m/e 359 (10)、358 (60)、357 (100)。MS (ES-) : m/e 356 (25)、355 (100)。

20

【0407】

3 - (4, 5 - ジヒドロ - ベンゾ [e] - インダゾール - 3 - イル) - 安息香酸 (化合物 135) の調製

2 - テトラロン (2.00 mL, 14.7 mmol) とジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.10 mL, 15.0 mmol) の混合物を 14 時間加熱還流する。この混合物を冷却し、蒸発させ、残留物の約半分を酢酸 (10 mL) に溶解し、3 - ヒドラジノ安息香酸 (750 mL, 4.93 mmol) で処理する。この溶液を 12 時間加熱還流したのち、冷却して水 (100 mL) に注入する。得られた沈殿物をろ過により採取し、水で洗浄し、高真空下で蒸発させ、標題化合物 (900 mg, 3.10 mmol, 63%) を褐色の固体として得る。融点 273 ~ 275 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 13.30 (1H, br)、8.15 (1H, s)、8.10 (1H, t, $J = 1.9$ Hz)、7.95 (1H, dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz)、7.82 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.2, 1.0$ Hz)、7.66 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)、7.53 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz)、7.26 - 7.22 (2H, m)、7.10 (1H, dt, $J = 7.3, 1.2$ Hz)、3.05 - 3.02 (2H, m)、2.87 (2H, m)。MS (ES+) : m/e 292 (21)、291 (100)。MS (ES-) : m/e 290 (20)、289 (100)。

30

40

【0408】

これらの手順を使用し、以下の化合物を調製することができる。

【0409】

化合物 136

3 - (8H - インデノ [2, 1 - c] ピラゾール - 1 - イル) - 安息香酸：融点 241 ~ 243 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.40 (1H, t, $J = 1.7$ Hz)、8.08 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz)、8.01 (1H, s)、7.88 (1H, dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz)、7.67 (1H, t, $J = 7$

50

. 9 Hz)、7.57 (1H、d、J = 7.3 Hz)、7.52 (1H、d、J = 8.4 Hz)、7.31 (1H、dt、J = 7.9、0.9 Hz)、7.18 (1H、dt、J = 7.6、1.1 Hz)、4.21 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 278 (19)、277 (100)。MS (ES-) : m/e 276 (19)、275 (100)。

【0410】

化合物 141

3-(4,5-ジヒドロ-ベンゾ[e]インダゾール-2-イル)-安息香酸：融点 233 ~ 234。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 13.22 (1H、br)、8.99 (1H、s)、8.38 (1H、t、J = 1.8 Hz)、8.07 (1H、dd、J = 7.9、2.0 Hz)、7.82 (1H、d、J = 7.6 Hz)、7.61 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.58 (1H、d、J = 7.6 Hz)、7.26 (1H、d、J = 7.6 Hz)、7.23 (1H、d、J = 7.9 Hz)、7.13 (1H、dt、J = 7.9、1.0 Hz)、3.00 - 2.95 (2H、m)、2.89 - 2.84 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 292 (18)、291 (100)。MS (ES-) : m/e 290 (19)、289 (100)。

10

【0411】

化合物 146

3-(8H-インデノ[2,1-c]ピラゾール-2-イル)-安息香酸：融点 246 ~ 248。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 13.24 (1H、br)、8.75 (1H、s)、8.39 (1H、t、J = 1.8 Hz)、8.10 (1H、dd、J = 8.0、2.2 Hz)、7.82 (1H、d、J = 7.6 Hz)、7.62 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.56 (1H、d、J = 7.3 Hz)、7.51 (1H、d、J = 7.6 Hz)、7.33 (1H、t、J = 7.8 Hz)、7.22 (1H、t、J = 7.2 Hz)、3.85 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 278 (18)、277 (100)。MS (ES-) : m/e 276 (21)、275 (100)。

20

【0412】

化合物 183

3-(6-ジフルオロメトキシ-4,5-ジヒドロ-ベンゾ[g]インダゾール-2-イル)-安息香酸：融点 235 ~ 237。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 13.27 (1H、br)、8.47 (1H、s)、8.40 (1H、t、J = 1.8 Hz)、8.09 (1H、ddd、J = 8.2、2.3、1.2 Hz)、7.84 (1H、dt、J = 8.2、1.3 Hz)、7.75 (1H、dd、J = 7.6、1.1 Hz)、7.62 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.36 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.22 (1H、t、J = 7.4 Hz)、7.15 (1H、dd、J = 8.2、0.9 Hz)、2.96 - 2.90 (2H、m)、2.82 - 2.77 (2H、m)。¹⁹F NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : -81.44 (2F、d、J = 74.1 Hz)。MS (ES+) : m/e 358 (18)、357 (100)。MS (ES-) : m/e 356 (23)、355 (100)。

30

【0413】

化合物 184

3-(5-メトキシ-4H-インデノ[1,2-c]ピラゾール-2-イル)-安息香酸：融点 277 ~ 278。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 13.24 (1H、br)、8.53 (1H、s)、8.42 (1H、t、J = 1.9 Hz)、8.10 (1H、dd、J = 8.0、2.0 Hz)、7.82 (1H、d、J = 7.6 Hz)、7.61 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.41 (1H、d、J = 8 Hz)、7.37 (1H、d、J = 8 Hz)、7.03 - 6.97 (1H、m)、3.87 (3H、s)、3.62 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 308 (24)、307 (100)。MS (ES-) : m/e 306 (19)、305 (100)。

40

【0414】

50

化合物 185

3 - (5 - ジフルオロメトキシ - 4 H - インデノ [1 , 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 240 ~ 241 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13.27 (1H、br)、8.60 (1H、s)、8.44 (1H、t、 $J = 1.9$ Hz)、8.13 (1H、ddd、 $J = 8.2$ 、 2.3 、 0.9 Hz)、7.84 (1H、dt、 $J = 7.9$ 、 1.3 Hz)、7.69 (1H、d、 $J = 7.4$ Hz)、7.62 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.48 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.34 (1H、t、 $J = 7.4$ Hz)、7.19 (1H、dd、 $J = 7.9$ 、 0.6 Hz)、3.77 (2H、s)。 ^{19}F NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : -81.57 (2F、d、 $J = 7.4$ Hz)。MS (ES+) : m/e 344 (23)、343 (100)。MS (ES-) : m/e 342 (21)、341 (100)。

【0415】

化合物 186

4 - (6 - ジフルオロメトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [g] インダゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 282 ~ 283 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13.00 (1H、br)、8.48 (1H、s)、8.05 (2H、d、 $J = 9.0$ Hz)、7.99 (2H、d、 $J = 9.0$ Hz)、7.74 (1H、dd、 $J = 7.6$ 、 0.9 Hz)、7.38 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.23 (1H、t、 $J = 7.4$ Hz)、7.16 (1H、d、 $J = 8.2$ Hz)、2.96 - 2.91 (2H、m)、2.83 - 2.77 (2H、m)。 ^{19}F NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : -81.48 (2F、d、 $J = 7.4$ Hz)。MS (ES+) : m/e 358 (17)、357 (100)。MS (ES-) : m/e 356 (23)、355 (100)。

【0416】

化合物 187

4 - (5 - メトキシ - 4 H - インデノ [1 , 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 311 ~ 313 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 12.97 (1H、br)、8.54 (1H、s)、8.04 (2H、d、 $J = 9.0$ Hz)、7.99 (2H、d、 $J = 9.0$ Hz)、7.43 - 7.35 (2H、m)、7.01 (1H、dd、 $J = 7.0$ 、 1.8 Hz)、3.87 (3H、s)、3.63 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 308 (19)、307 (100)。MS (ES-) : m/e 306 (22)、305 (100)。

【0417】

化合物 188

4 - (5 - ジフルオロメトキシ - 4 H - インデノ [1 , 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 277 ~ 278 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 13.00 (1H、br)、8.60 (1H、s)、8.05 (2H、d、 $J = 9.4$ Hz)、8.01 (2H、d、 $J = 9.4$ Hz)、7.66 (1H、d、 $J = 7.4$ Hz)、7.49 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.34 (1H、t、 $J = 7.4$ Hz)、7.20 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、3.77 (2H、s)。 ^{19}F NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : -81.60 (2F、d、 $J = 7.4$ Hz)。MS (ES+) : m/e 345 (13)、344 (33)、343 (100)。MS (ES-) : m/e 342 (22)、341 (100)。

【0418】

化合物 253

3 - (8 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [e] インダゾール - 2 - イル) - 安息香酸 : 融点 239 ~ 241 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 9.01 (1H、s)、8.35 (1H、t、 $J = 1.8$ Hz)、8.06 (1H、ddd、 $J = 8.0$ 、 2.3 、 0.9 Hz)、7.82 (1H、dt、 $J = 7.6$ 、 1.3 Hz)、7.61 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.21 (1H、d、 $J = 2.9$ Hz)、7

10

20

30

40

50

. 16 (1H、d、J = 8.4 Hz)、6.70 (1H、dd、J = 8.4、2.9 Hz)、3.77 (3H、s)、2.93 - 2.80 (4H、m)。MS (ES+) : m/e 322 (21)、321 (100)。MS (ES-) : m/e 320 (23)、319 (100)。

【0419】

化合物 254

3 - (8 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [e] インダゾール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 269 ~ 271 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 8.18 (1H、s)、8.09 (1H、t、J = 1.9 Hz)、7.94 (1H、dt、J = 7.9、1.3 Hz)、7.81 (1H、ddd、J = 8.2、2.3、1.2 Hz)、7.66 (1H、t、J = 7.9 Hz)、7.16 (1H、d、J = 8.5 Hz)、7.15 (1H、d、J = 2.6 Hz)、6.67 (1H、dd、J = 8.5、2.6 Hz)、3.76 (3H、s)、3.05 - 2.99 (2H、m)、2.91 - 2.85 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 322 (23)、321 (100)。MS (ES-) : m/e 320 (21)、319 (100)。

10

【0420】

E. 3, 1 - ピラゾール類の調製

本発明の 3, 1 - ピラゾールは、以下に従って調製することができる。

【0421】

3 - [1 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニル) -] 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 安息香酸 (化合物 124) の調製

20

パート A. 3 - アセチルベンゾニトリル (40.0 g、76 mmol) とジメチルホルムアミドジメチルアセタール (321 mL) の混合物を 100 で 72 時間、撹拌しながら加熱する。揮発物を留去し、粗生成物 (55 g) を酢酸 (250 mL) に取り上げる。ヒドラジン水和物 (42.6 mL) を加え、混合物を 100 で 36 時間加熱する。混合物を冷やし、酢酸エチル (500 mL) に注入する。これを 1 M HCl 水溶液 (1 L) および飽和塩水 (250 mL) によって洗浄する。水相を酢酸エチル (3 × 500 mL) で順に逆抽出し、抽出物を合わせて、MgSO₄ で乾燥し、ろ過して蒸発させる。残留物をろ過して、オレンジ色の固体 (45.0 g) として 3 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリルを得る。これは HPLC 分析によって純度 88% である。

30

【0422】

パート B. テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 4 - ジフルオロメトキシ - 1 - ヨードベンゼン (1.50 g、5.56 mmol) およびトリイソプロピルボレート (2.06 mL、8.89 mmol) の溶液を -78 まで冷却し、n - ブチルリチウム (9.8 mL、1.6 M ヘキサン溶液、6.11 mmol) を撹拌しながら滴下する。20 分後、冷却槽を取り外し、溶液を室温まで温める。溶剤を蒸発させ、残留物を 1 M HCl 水溶液 (100 mL) に取り上げる。これを酢酸エチル (100 mL) によって抽出し、抽出物を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。HPLC 分析から、次のステップにむけて十分な純度を有する生成物 4 - ジフルオロメトキシベンゼンボロン酸 (1.02 g) を得る。

40

【0423】

パート C. ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 3 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (400 mg、2.36 mmol) および 4 - ジフルオロメトキシベンゼンボロン酸 (1.02 g、5.44 mmol) の溶液を、酢酸銅 (II) (472 mg)、ピリジン (0.36 mL) および粉末活性炭 4 モレキュラーシーブ (1 g) で処理する。得られた混合物を 35 で 3 時間加熱し、冷まし、部分的に蒸発させる。残留物を 1 M HCl 水溶液と酢酸エチル (各 200 mL) に分配し、抽出物を塩水 (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 1 CH₂Cl₂ - ヘキサン) で分離して、3 - [1 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (20

50

0 mg、23%)を得る。

【0424】

パートD. 酢酸(5 mL)中の3-[1-(4-ジフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾニトリル(100 mg)および濃HCl水溶液(5 mL)の溶液を16時間加熱還流する。混合物を冷却し、水(100 mL)に注入する。これを酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1:25:74 酢酸-CH₂Cl₂-ヘキサン)によって分離し、蒸発後、標題生成物(12 mg、11%)を粉末(融点182~183)として得る。¹H NMR(300 MHz、アセトン-d₆) : 11.35(1H、br s)、8.64(1H、dt、J=1.6、0.5 Hz)、8.44(1H、dd、J=2.6、1.4 Hz)、8.22(1H、ddd、J=7.8、1.9、1.1 Hz)、8.06-7.99(3H、m)、7.60(1H、t、J=8 Hz)、7.38(2H、d、J=9.1 Hz)、7.09(1H、d、J=2.6 Hz)、7.07(1H、t、J=7.4 Hz)。MS(ES+) : m/e 332(20)、331(100)。MS(ES-) : m/e 330(20)、329(100)。

10

【0425】

この手順を若干変更して、以下の化合物を調製することができる。

【0426】

化合物86

3-[1-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸 : 融点157~158。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) : 8.46(1H、t、J=1.6 Hz)、8.28(1H、t、J=2.6 Hz)、8.13(1H、dt、J=8.0、1.4 Hz)、7.93-7.86(2H、m)、7.57(1H、t、J=7.7 Hz)、7.53-7.34(3H、m)、7.13(1H、d、J=2.6 Hz)。MS(ES+) : m/e 284(20)、283(100)。MS(ES-) : m/e 282(20)、281(100)。

20

【0427】

化合物57

3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンゾニトリル : 融点78~80。MS(ES+) : m/e 246(100)。

30

【0428】

化合物58

3-[1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾニトリル : 融点110~112。MS(ES+) : m/e 276(100)。

【0429】

化合物59

3-[1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾニトリル : 融点100~243。MS(ES+) : m/e 276(100)。

【0430】

化合物60

3-(1-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-1H-ピラゾール-3-yl)-ベンゾニトリル : 融点144~147。MS(ES+) : m/e 290(100)。

40

【0431】

化合物61

3-[1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾニトリル : 融点83~84。MS(ES+) : m/e 330(100)。

【0432】

化合物62

3-[1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベ

50

ンゾニトリル：融点70～74。MS(ES+)：m/e 314(100)。

【0433】

化合物63

3-[1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-ベンゾニトリル：融点142～145。MS(ES+)：m/e 282(100)。

【0434】

化合物64

3-[3-(3-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-安息香酸メチルエステル：融点143～145。MS(ES+)：m/e 304(100)。

化合物65

3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-安息香酸：融点202～204。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.59(1H、d、J=2.5Hz)、8.47(1H、t、J=1.7Hz)、8.14(1H、dt、J=8.0、1.5Hz)、7.93(1H、t、J=1.5Hz)、7.91-7.88(1H、m)、7.57(1H、t、J=7.8Hz)、7.54-7.48(1H、m)、7.32(1H、tt、J=7.4、1.1Hz)、7.11(1H、d、J=2.5Hz)。MS(ES+)：m/e 266(20)、265(100)。MS(ES-)：m/e 264(20)、263(100)。

【0435】

化合物74

3-[1-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：融点228～230。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：9.63(1H、s)、8.44(1H、t、J=1.7Hz)、8.38(1H、d、J=2.5Hz)、8.10(1H、dt、J=8.0、1.5Hz)、7.88(1H、dt、J=7.7、1.4Hz)、7.67(2H、d、J=9.0Hz)、7.55(1H、t、J=7.7Hz)、7.03(1H、d、J=2.5Hz)、6.86(2H、d、J=9.0Hz)。MS(ES+)：m/e 282(20)、281(100)。MS(ES-)：m/e 280(20)、279(100)。

【0436】

化合物75

3-[1-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：融点178～190。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：9.80(1H、s)、8.51(1H、d、J=2.5Hz)、8.48(1H、s)、8.12(1H、d、J=7.7Hz)、7.90(1H、d、J=7.7Hz)、7.57(1H、t、J=7.7Hz)、7.36-7.25(3H、m)、7.08(1H、d、J=2.5Hz)、6.70(1H、dt、J=6.9、2.2Hz)。MS(ES+)：m/e 282(20)、281(100)。MS(ES-)：m/e 280(20)、279(100)。

【0437】

化合物66

3-[1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：融点171～174。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.63(1H、t、J=2.6Hz)、8.48(1H、m)、8.15(1H、d、J=8.0Hz)、8.04(2H、dd、J=9.0、2.5Hz)、7.91(1H、d、J=7.7Hz)、7.58(1H、dd、J=7.7、2.2Hz)、7.53(2H、d、J=9.0Hz)、7.15(1H、t、J=2.5Hz)。MS(ES+)：m/e 350(20)、349(100)。MS(ES-)：m/e 348(20)、347(100)。

【0438】

化合物67

10

20

30

40

50

3 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 225 ~ 227 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 8.75 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.50 (1 H、t、 $J = 1.5$ Hz)、8.20 - 8.17 (3 H、m)、7.94 (1 H、dt、 $J = 8.2$ 、 1.4 Hz)、7.88 (2 H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.59 (1 H、t、 $J = 7.6$ Hz)、7.21 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)。MS (ES +) : m/e 334 (20)、333 (100)。MS (ES -) : m/e 332 (20)、331 (100)。

【0439】

化合物 68

3 - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 240 ~ 244 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 8.62 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.47 (1 H、t、 $J = 1.7$ Hz)、8.15 (1 H、dt、 $J = 8.2$ 、 1.5 Hz)、8.05 (1 H、ddd、 $J = 12.1$ 、 7.1 、 2.6 Hz)、7.92 (1 H、dt、 $J = 8.0$ 、 1.4 Hz)、7.84 - 7.78 (1 H、m)、7.66 - 7.55 (2 H、m)、7.15 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)。MS (ES +) : m/e 302 (20)、301 (100)。MS (ES -) : m/e 300 (20)、299 (100)。

10

【0440】

化合物 69 * *

1 , 3 - ビス (3 - カルボキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : 融点 > 300 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 8.71 (1 H、d、 $J = 1.7$ Hz)、8.48 (1 H、s)、8.44 (1 H、s)、8.16 (2 H、d、 $J = 7.2$ Hz)、7.93 - 7.85 (2 H、m)、7.64 (1 H、t、 $J = 8.0$ Hz)、7.57 (1 H、t、 $J = 8.2$ Hz)、7.14 (1 H、d、 $J = 2.7$ Hz)。MS (ES +) : m/e 310 (20)、309 (100)。MS (ES -) : m/e 308 (20)、307 (100)。

20

【0441】

化合物 76

3 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 160 ~ 161 。 ^1H NMR (300 MHz、アセトン - d_6) : 11.40 (1 H、br s)、8.63 (1 H、t、 $J = 1.5$ Hz)、8.33 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.21 (1 H、d、 $J = 7$ Hz)、8.02 (1 H、d、 $J = 7$ Hz)、7.86 (2 H、d、 $J = 9.1$ Hz)、7.59 (1 H、t、 $J = 7.7$ Hz)、7.09 (2 H、d、 $J = 9.1$ Hz)、7.03 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)、3.87 (3 H、s)。MS (ES +) : m/e 296 (20)、295 (100)。MS (ES -) : m/e 294 (20)、293 (100)。

30

【0442】

化合物 77

3 - [1 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 153 ~ 154 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) : 8.60 (1 H、dd、 $J = 2.5$ 、 1.5 Hz)、8.45 (1 H、d、 $J = 1.1$ Hz)、8.14 (1 H、dd、 $J = 7.9$ 、 1.3 Hz)、7.90 (1 H、dd、 $J = 7.7$ 、 1.1 Hz)、7.60 - 7.38 (4 H、m)、7.11 (1 H、dd、 $J = 2.5$ 、 1.4 Hz)、6.89 (1 H、d、 $J = 8.0$ Hz)、3.83 (3 H、s)。MS (ES +) : m/e 296 (20)、295 (100)。MS (ES -) : m/e 294 (20)、293 (100)。

40

【0443】

化合物 87

3 - (1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソル - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 210 ~ 215 。 ^1H NMR (300 MHz、アセトン - d_6) : 8

50

. 61 (1H、dt、 $J = 1.7, 0.5$ Hz)、8.32 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.21 (1H、ddd、 $J = 7.7, 1.7, 1.1$ Hz)、8.02 (1H、dt、 $J = 8.3, 1.5$ Hz)、7.59 (1H、dt、 $J = 7.7, 0.6$ Hz)、7.49 (1H、d、 $J = 2.2$ Hz)、7.41 (1H、dd、 $J = 8.5, 2.2$ Hz)、7.03 (1H、d、 $J = 2.7$ Hz)、6.98 (1H、d、 $J = 8.3$ Hz)、6.11 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 310 (20)、309 (100)。MS (ES-) : m/e 308 (10)、307 (100)。

【0444】

化合物96

3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：融点245~246。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 8.57 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.47 (1H、t、 $J = 1.8$ Hz)、8.14 (1H、dt、 $J = 7.7, 1.5$ Hz)、7.98-7.88 (3H、m)、7.57 (1H、t、 $J = 7.7$ Hz)、7.36 (2H、t、 $J = 8.8$ Hz)、7.11 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)。MS (ES+) : m/e 284 (20)、283 (100)。MS (ES-) : m/e 282 (20)、281 (100)。

10

【0445】

化合物4

3-[1-(4-イソプロピル-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.62 (1H、s)、8.21 (1H、d、 $J = 8$ Hz)、8.08 (1H、d、 $J = 8$ Hz)、7.95 (1H、d、 $J = 2$ Hz)、7.69 (2H、d、 $J = 8$ Hz)、7.55 (1H、t、 $J = 8$ Hz)、7.33 (2H、d、 $J = 8$ Hz)、6.84 (1H、d、 $J = 2$ Hz)、2.97 (1H、heptet、 $J = 7$ Hz)、1.27 (6H、d、 $J = 7$ Hz)。MS (ES+) : m/e 308 (22)、307 (100)。

20

【0446】

以下の化合物は、本発明の他の部分に記載されているように、3-(カルボメトキシフェニル)-1H-ピラゾールとヨウ化アリールとのヨウ化銅触媒交差カップリングと、これに続くメチルエステルの加水分解により調製することができる。

【0447】

化合物160

4-[1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：融点190~191。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 12.99 (1H、br)、8.63 (1H、d、 $J = 2.6$ Hz)、8.05 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.99 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.53-7.48 (2H、m)、7.42 (1H、t、 $J = 7.9$ Hz)、7.14 (1H、d、 $J = 2.6$ Hz)、6.90 (1H、ddd、 $J = 8, 2.2, 1.2$ Hz)、3.84 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 296 (21)、295 (100)。

30

【0448】

化合物164

3-[1-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-安息香酸：融点180~183。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 8.56 (1H、d、 $J = 2.7$ Hz)、8.44 (1H、t、 $J = 1.7$ Hz)、8.13 (1H、dt、 $J = 7.9, 1.5$ Hz)、7.90 (1H、dt、 $J = 7.7, 1.5$ Hz)、7.56 (1H、t、 $J = 7.8$ Hz)、7.28 (1H、t、 $J = 8.5$ Hz)、7.16 (1H、s)、7.16-7.13 (1H、m)、7.07 (1H、d、 $J = 2.5$ Hz)、6.68-6.64 (1H、m)、2.97 (6H、s)。MS (ES+) : m/e 309 (20)、308 (100)。MS (ES-) : m/e 307 (15)、306 (100)。

40

【0449】

50

化合物 165

3 - [1 - (3 - プロモ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 180 ~ 183 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.68 (1 H、d, $J = 2.5$ Hz)、8.47 (1 H、s)、8.18 - 8.15 (2 H、m)、7.98 - 7.90 (2 H、m)、7.58 (1 H、t、 $J = 7.7$ Hz)、7.54 - 7.44 (2 H、m)、7.16 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)。MS (ES+) : m/e 345 (100)、343 (95)。MS (ES-) : m/e 343 (98)、341 (100)。

【 0450 】

化合物 166

3 - (1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 192 ~ 193 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.54 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.47 (1 H、t、 $J = 2$ Hz)、8.13 (1 H、dm、 $J = 7.7$ Hz)、7.90 (1 H、dm、 $J = 8.0$ Hz)、7.80 (2 H、d、 $J = 8.3$ Hz)、7.57 (1 H、t、 $J = 7.7$ Hz)、7.32 (2 H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.09 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)、2.34 (3 H、s)。MS (ES+) : m/e 280 (20)、279 (100)。MS (ES-) : m/e 278 (20)、277 (100)。

【 0451 】

化合物 167

3 - (1 - m - トリル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 162 ~ 164 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.56 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)、8.47 (1 H、t、 $J = 2$ Hz)、8.14 (1 H、d、 $J = 7.7$ Hz)、7.91 (1 H、d、 $J = 8.0$ Hz)、7.76 (1 H、s)、7.70 (1 H、d、 $J = 8.0$ Hz)、7.57 (1 H、t、 $J = 7.7$ Hz)、7.39 (1 H、t、 $J = 7.8$ Hz)、7.13 (1 H、d、 $J = 7.2$ Hz)、7.10 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)、2.40 (3 H、s)。MS (ES+) : m/e 280 (23)、279 (100)。MS (ES-) : m/e 278 (20)、277 (100)。

【 0452 】

化合物 168

3 - [1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 280 ~ 281 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.83 (1 H、d、 $J = 2.7$ Hz)、8.52 (1 H、s)、8.39 (2 H、d、 $J = 9.3$ Hz)、8.22 (2 H、d、 $J = 9.3$ Hz)、8.18 (1 H、d、 $J = 8$ Hz)、7.95 (1 H、d、 $J = 8.0$ Hz)、7.60 (1 H、t、 $J = 8$ Hz)、7.27 (1 H、d、 $J = 2.5$ Hz)。MS (ES+) : m/e 311 (30)、310 (100)。MS (ES-) : m/e 309 (20)、308 (100)。

【 0453 】

化合物 175

3 - [1 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 152 ~ 153 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.61 (1 H、d、 $J = 2.7$ Hz)、8.47 (1 H、t、 $J = 1.6$ Hz)、8.15 (1 H、dt、 $J = 7.7$ 、 1.2 Hz)、7.91 (1 H、dt、 $J = 7.7$ 、 1.2 Hz)、7.60 - 7.30 (9 H、m)、7.12 (1 H、d、 $J = 2.7$ Hz)、6.97 (1 H、dd、 $J = 7.7$ 、 2.2 Hz)、5.20 (2 H、s)。MS (ES+) : m/e 372 (25)、371 (100)。MS (ES-) : m/e 370 (20)、369 (100)。

【 0454 】

化合物 176

3 - [1 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香

10

20

30

40

50

酸：融点 210 ~ 212 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.47 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)、8.45 (1H, t, $J = 1.8$ Hz)、8.12 (1H, dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz)、7.89 (1H, dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz)、7.82 (2H, d, $J = 9.1$ Hz)、7.56 (1H, t, $J = 7.8$ Hz)、7.49 - 7.30 (5H, m)、7.15 (2H, d, $J = 9.1$ Hz)、7.07 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)、5.15 (2H, s)。MS (ES+) : m/e 372 (20)、371 (100)。MS (ES-) : m/e 370 (25)、369 (100)。

【0455】

化合物 217

4 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 252 ~ 253 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.49 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)、8.03 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)、7.99 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)、7.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)、7.09 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)、7.07 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)、3.79 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 296 (20)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (20)、293 (100)。

10

【0456】

化合物 218

4 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 214 ~ 215 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.66 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)、8.06 - 8.01 (6H, m)、7.54 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)、7.18 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。MS (ES+) : m/e 350 (20)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (20)、347 (100)。

20

【0457】

化合物 255

3 - [1 - (4 - アセチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 215 ~ 216 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 12.99 (1H, br)、8.75 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)、8.50 (1H, t, $J = 1.6$ Hz)、8.17 (1H, dt, $J = 8.2, 1.5$ Hz)、8.10 (2H, d, $J = 9.3$ Hz)、8.07 (2H, d, $J = 9.3$ Hz)、7.93 (1H, dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz)、7.59 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)、7.20 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)、2.60 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 308 (19)、307 (100)。MS (ES-) : m/e 306 (20)、305 (100)。

30

【0458】

化合物 256

4 - [1 - (4 - アセチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 278 ~ 279 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 13.00 (1H, br)、8.76 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)、8.10 (2H, d, $J = 9.3$ Hz)、8.08 (2H, d, $J = 9.3$ Hz)、8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)、8.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)、7.22 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)、2.60 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 308 (23)、307 (100)。MS (ES-) : m/e 306 (20)、305 (100)。

40

【0459】

化合物 257

4 - [1 - (1H - インドール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 281 ~ 282 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 12.90 (1H, br)、11.27 (1H, br)、8.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)、8.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)、8.03 - 8.00 (1H, m)、7.99

50

(2 H、d、J = 8.8 Hz)、7.64 (1 H、dd、J = 8.8、2.3 Hz)、7.50 (1 H、d、J = 8.8 Hz)、7.44 (1 H、t、J = 2.8 Hz)、7.08 (1 H、d、J = 2.6 Hz)、6.52 - 6.49 (1 H、m)。MS (ES+) : m/e 305 (19)、304 (100)。MS (ES-) : m/e 303 (22)、302 (100)。

【0460】

化合物 258

3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 198 ~ 199。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.12 (1 H、br)、8.48 (1 H、d、J = 2.4 Hz)、8.42 (1 H、s)、8.09 (1 H、d、J = 7.6 Hz)、7.91 (1 H、d、J = 7.9 Hz)、7.57 (1 H、t、J = 7.9 Hz)、7.36 (1 H、dd、J = 3.8、1.1 Hz)、7.31 (1 H、d、J = 5.2 Hz)、7.11 (1 H、d、J = 2.4 Hz)、7.03 (1 H、dd、J = 5.2、3.8 Hz)。MS (ES+) : m/e 273 (8)、272 (21)、271 (100)。MS (ES-) : m/e 271 (6)、270 (16)、269 (100)。

化合物 259

4 - (1 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 200 ~ 202。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 12.97 (1 H、br)、8.50 (1 H、d、J = 2.6 Hz)、8.00 (2 H、d、J = 9.3 Hz)、7.97 (2 H、d、J = 9.3 Hz)、7.38 (1 H、dd、J = 3.8、1.4 Hz)、7.32 (1 H、dd、J = 5.6、1.5 Hz)、7.13 (1 H、d、J = 2.6 Hz)、7.03 (1 H、dd、J = 5.6、3.8 Hz)。MS (ES+) : m/e 273 (5)、272 (15)、271 (100)。MS (ES-) : m/e 271 (5)、270 (16)、269 (100)。

化合物 260

3 - (1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 235 ~ 236。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.12 (1 H、br)、9.18 (1 H、d、J = 2.6 Hz)、8.69 (1 H、d、J = 2.6 Hz)、8.53 (1 H、dd、J = 4.7、1.2 Hz)、8.49 (1 H、t、J = 1.6 Hz)、8.31 (1 H、ddd、J = 8.5、2.6、1.5 Hz)、8.17 (1 H、dt、J = 8.2、1.6 Hz)、7.93 (1 H、dt、J = 7.9、1.6 Hz)、7.59 (1 H、t、J = 7.9 Hz)、7.56 (1 H、ddd、J = 8.2、4.7、0.6 Hz)、7.19 (1 H、d、J = 2.6 Hz)。MS (ES+) : m/e 267 (34)、266 (100)。MS (ES-) : m/e 265 (17)、264 (100)。

【0461】

化合物 261

4 - (1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 安息香酸 : 融点 280 ~ 282。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 12.99 (1 H、br)、9.21 (1 H、br)、8.71 (1 H、d、J = 2.6 Hz)、8.56 (1 H、br)、8.32 (1 H、brd、J = 9.0 Hz)、8.07 (2 H、d、J = 8.8 Hz)、8.01 (2 H、d、J = 8.8 Hz)、7.60 - 7.55 (1 H、br m)、7.21 (2 H、d、J = 2.6 Hz)。MS (ES+) : m/e 267 (30)、266 (100)。MS (ES-) : m/e 265 (20)、264 (100)。

【0462】

F. 4, 1 - ピラゾール類の調製

本発明の 4, 1 - ピラゾールは、以下に従って調製することができる。

【0463】

6 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ピリジン -

10

20

30

40

50

2 - カルボン酸 (化合物 53) の調製

酢酸 (5 mL) 中の 6 - (ジホルミルメチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (315 mg、1.63 mmol)、4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (285 mg、1.63 mmol) および酢酸ナトリウム (134 mg、1.63 mmol) の溶液を 110 で 18 時間加熱する。冷却した後、溶液をろ過する。固形生成物を酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、標題生成物 (294 mg、0.99 mmol、61%) をベージュ色の粉末として得る。融点 122 ~ 123。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.11 (1H、s)、8.38 (1H、s)、7.99 (2H、d、J = 4.7 Hz)、7.86 (1H、t、J = 4.4 Hz)、7.80 (2H、d、J = 9.1 Hz)、7.08 (2H、d、J = 9.1 Hz)、3.80 (3H、s)、1H なし。MS (ES+) : m/e 297 (18)、296 (100)。MS (ES-) : m/e 295 (14)、294 (100)。

10

【0464】

上記手順を若干変更して、以下の化合物を調製することができる。

【0465】

化合物 54

6 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - ピリジン - 2 - カルボン酸 : 融点 194 ~ 196。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.25 (1H、s)、8.45 (1H、s)、8.01 - 7.86 (5H、m)、7.59 (2H、d、J = 8.5 Hz)、1H なし。MS (ES+) : m/e 302 (36)、301 (16)、300 (100)。MS (ES-) : m/e 300 (36)、299 (16)、298 (100)。

20

【0466】

化合物 55

3 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - ニトロ - 安息香酸 : 融点 249 ~ 250。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.68 (1H、brs)、8.81 (1H、s)、8.20 (1H、s)、8.02 (2H、s)、7.79 (2H、d、J = 9.1 Hz)、7.79 (1H、s)、7.06 (2H、d、J = 9.1 Hz)、3.79 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 341 (20)、340 (100)。MS (ES-) : m/e 339 (21)、338 (100)。

30

【0467】

化合物 56

3 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - ニトロ - 安息香酸 : 融点 270 ~ 271。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 13.70 (1H、brs)、8.96 (1H、s)、8.20 (1H、s)、8.03 (2H、s)、7.92 (2H、d、J = 8.8 Hz)、7.86 (1H、s)、7.57 (2H、d、J = 8.8 Hz)。MS (ES+) : m/e 346 (37)、345 (14)、344 (100)。MS (ES-) : m/e 344 (42)、343 (15)、342 (100)。

40

【0468】

3 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) -] 1H - ピラゾール - 4 - イル} - 安息香酸 (化合物 83) の調製

パート A . 酢酸 (25 mL) 中の 4 - クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (2.02 g、11.3 mmol)、1, 1, 3, 3 - テトラメトキシプロパン (2.00 mL、12.1 mmol) および酢酸ナトリウム (1.00 g、12.2 mmol) の溶液を加熱し、一晚穏やかに還流する。この溶液を冷却し、水 (125 mL) に注入する。混合物の pH がわずかに塩基性となるまで固体重炭酸ナトリウムを少しずつ加える。これを酢酸エチル (125 mL) で 2 回抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、合わせて、無水マグネシウム硫酸で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、1 - (4 - クロロフェニル) ピラゾールを 2 回の収穫 (

50

1.13 g + 0.24 g、7.65 mmol、68%)で得る。融点50~53。TLC R_F 0.19 (10:90 酢酸エチル-ヘキサン)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 7.89 (1H、dd、J = 2.4、0.6 Hz)、7.72 (1H、d、J = 1.5 Hz)、7.64 (2H、d、J = 8.7 Hz)、7.42 (2H、d、J = 8.7 Hz)、6.47 (1H、dd、J = 2.4、1.8 Hz)。MS (ES⁺): m/e 182 (3)、181 (34)、180 (6)、179 (100)。

【0469】

パートB . 酢酸 (10 mL) 中の 1 - (4 - クロロフェニル) ピラゾール (834 mg、4.67 mmol) の溶液を臭素 (0.26 mL、5.08 mmol) で処理する。18時間攪拌した後、溶液を40 mLの水で希釈し、飽和 NaHSO₃ 水溶液を臭素の色が消えるまで加える。それから固体重炭酸ナトリウムを中性 pH が得られるまで加える。この混合物を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し、その抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。固体残留物をシクロヘキサンから再結晶し、純生成物 4 - プロモ - 1 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール (797 mg、3.10 mmol、66%) 融点75~76 (シクロヘキサン) を得る。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 7.89 (1H、s)、7.66 (1H、s)、7.57 (2H、d、J = 9.0 Hz)、7.41 (2H、d、J = 9.0 Hz)。MS (ES⁺): m/e 261 (26)、259 (100)、257 (77)。

10

【0470】

パートC . ジメトキシエタン (25 mL) 中の 4 - プロモ - 1 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール (422 mg、1.64 mmol)、3 - カルボキシベンゼンボロン酸 (326 mg、1.96 mmol)、酢酸パラジウム (20 mg、0.089 mmol)、トリフェニルホスフィン (93 mg、0.355 mmol) および Na₂CO₃ 水溶液 (2.50 mL、2.0 M、5.00 mmol) の溶液を3サイクルの真空ポンピング/窒素パージによってガス抜きする。この溶液を18時間加熱還流する。得られた黒色の混合物を冷却し、セライトろ過し、120 mLのHCl (0.5 N) に注入する。これを酢酸エチル (2 × 120 mL) で抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、合わせて、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、部分的に蒸発させる。少量 (50 mg) の固体生成物をろ過により回収し、これは分光分析によって純粋な標題生成物である。融点の205~206。¹H NMR (300 MHz、アセトン-d₆): 9.03 (1H、s)、8.32 (1H、t、J = 1.6 Hz)、8.26 (1H、s)、8.01 (2H、d、J = 9.0 Hz)、7.97 - 7.87 (2H、m)、7.56 (2H、d、J = 9.0 Hz)、7.53 (1H、t、J = 8.2 Hz)、1H消失。MS (ES⁺): m/e 302 (4)、301 (31)、300 (19)、299 (100)。MS (ES⁻): m/e 300 (2)、299 (31)、298 (23)、297 (100)。

20

30

【0471】

上記手順を若干変更して、以下の化合物を調製することができる。

【0472】

化合物 97

3 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点223~225。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): 13.07 (1H、s)、9.01 (1H、s)、8.24 (1H、s)、8.22 (1H、s)、7.94 (1H、d、J = 7.6 Hz)、7.82 (2H、d、J = 9.9 Hz)、7.81 (1H、d、J = 7.8 Hz)、7.52 (1H、t、J = 7.7 Hz)、7.06 (2H、d、J = 9.9 Hz)、3.79 (3H、s)。MS (ES⁺): m/e 296 (19)、295 (100)。MS (ES⁻): m/e 294 (17)、293 (100)。

40

【0473】

化合物 133

3 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] -

50

安息香酸：融点 213 ~ 215 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.18 (1H, s)、8.32 (1H, s)、8.26 (1H, s)、7.99 (3H, m)、7.81 (1H, d, $J = 6.3$ Hz)、7.53 (3H, m)。MS (ES+) : m/e 350 (20)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (20)、347 (100)。

【0474】

化合物 134

4-[1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-安息香酸：融点 246 ~ 248 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.18 (1H, s)、8.35 (1H, s)、8.01 (2H, d, $J = 8.9$ Hz)、7.96 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)、7.83 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)、7.55 (2H, d, $J = 8.9$ Hz)。MS (ES+) : m/e 350 (20)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (20)、347 (100)。

10

【0475】

化合物 171

4-[1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-安息香酸：融点 211 ~ 212 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.16 (1H, s)、8.31 (1H, s)、7.95 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)、7.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)、7.44 (3H, m)、6.90 (1H, m)、3.84 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 297 (5)、296 (45)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (20)、293 (100)。

20

【0476】

化合物 172

3-[1-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-安息香酸：融点 179 ~ 181 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.21 (1H, s)、8.33 (1H, s)、8.27 (1H, s)、7.95 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz)、7.80 (3H, m)、7.55 (2H, m)、7.35 (1H, s)、7.12 (1H, m)。MS (ES+) : m/e 332 (60)、331 (100)。MS (ES-) : m/e 330 (20)、329 (100)。

30

【0477】

化合物 173

4-[1-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-安息香酸：融点 255 ~ 257 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.20 (1H, s)、8.34 (1H, s)、7.96 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)、7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)、7.77 (1H, m)、7.73 (1H, m)、7.57 (1H, m)、7.36 (1H, s)、7.14 (1H, m)。MS (ES+) : m/e 333 (10)、332 (60)、331 (100)。MS (ES-) : m/e 330 (20)、329 (100)。

【0478】

化合物 174

3-[1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-安息香酸：融点 156 ~ 157 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.15 (1H, s)、8.27 (2H, s, オーバーラップ)、7.96 (1H, dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz)、7.81 (1H, dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz)、7.50 (3H, m)、7.43 (1H, m)、6.88 (1H, dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz)、3.83 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 296 (20)、295 (100)。MS (ES-) : m/e 294 (20)、293 (100)。

40

【0479】

化合物 177

3-(1-p-トリル-1H-ピラゾール-4-イル)-安息香酸：融点 229 ~ 231

50

。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.07 (1H, s)、8.25 (2H, s、オーバーラップ)、7.94 (1H, d、 $J = 7.4$ Hz)、7.78 (3H, m)、7.51 (1H, t、 $J = 7.4$ Hz)、7.30 (2H, d、 $J = 8.0$ Hz)、2.33 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 280 (20)、279 (100)。MS (ES-) : m/e 278 (20)、277 (100)。

【0480】

化合物 178

4 - (1-p-トリル-1H-ピラゾール-4-イル) - 安息香酸 : 融点 280 ~ 282。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.08 (1H, s)、8.28 (1H, s)、7.95 (2H, d、 $J = 8.3$ Hz)、7.83 (2H, d、 $J = 8.3$ Hz)、7.77 (2H, d、 $J = 8.6$ Hz)、7.32 (2H, d、 $J = 8.6$ Hz)、2.33 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 280 (20)、279 (100)。MS (ES-) : m/e 278 (20)、277 (100)。

10

【0481】

化合物 179

3 - [1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] - 安息香酸 : 融点 200 ~ 202。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.74 (1H, s)、8.7 (3H, m)、7.58 (2H, m)、7.28 (1H, m)。MS (ES+) : m/e 302 (20)、301 (100)。MS (ES-) : m/e 300 (20)、299 (100)。

20

【0482】

化合物 180

4 - [1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] - 安息香酸 : 融点 258 ~ 260。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.76 (1H, d、 $J = 2.2$ Hz)、8.36 (1H, s)、7.94 (2H, d、 $J = 8.3$ Hz)、7.88 (1H, m)、7.83 (2H, d、 $J = 8.3$ Hz)、7.61 (1H, m)、7.29 (1H, m)。MS (ES+) : m/e 302 (20)、301 (100)。MS (ES-) : m/e 300 (20)、299 (100)。

【0483】

化合物 181

3 - [1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] - 安息香酸 : 融点 235 ~ 237。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.11 (1H, s)、8.26 (2H, d、 $J = 6.3$ Hz)、7.94 (3H, m)、7.81 (1H, d、 $J = 7.7$ Hz)、7.52 (1H, t、 $J = 7.7$ Hz)、7.36 (2H, m)。MS (ES+) : m/e 284 (40)、283 (100)。MS (ES-) : m/e 282 (20)、281 (100)。

30

【0484】

化合物 182

4 - [1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] - 安息香酸 : 融点 266 ~ 268。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.11 (1H, s)、8.31 (1H, s)、7.95 (2H, d、 $J = 8.4$ Hz)、7.92 (2H, m)、7.83 (2H, d、 $J = 8.4$ Hz)、7.38 (2H, m)。MS (ES+) : m/e 284 (40)、283 (100)。MS (ES-) : m/e 282 (20)、281 (100)。

40

【0485】

化合物 223

3 - [1-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] - 安息香酸 : 融点 143 ~ 145。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.30 (1H, s)、8.21 (1H, s)、8.03 (2H, m)、7.76 (1H, dd、 $J = 6.9, 1.0$ Hz)、7.65 (2H, m)、7.49 (2H, m)、7

50

. 17 (1H、dd、 $J = 8.3, 1.3$ Hz). MS (ES+) : m/e 350 (30)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (20)、347 (100)

【0486】

化合物 224

4 - [1 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 230 ~ 231。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.24 (1H、s)、7.90 (1H、s)、7.86 (2H、m)、7.53 (2H、m)、7.45 (2H、m)、7.33 (1H、m)、6.98 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 350 (30)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (20)、347 (100)。

10

【0487】

化合物 225

3 - [1 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 201 ~ 203。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 9.01 (1H、s)、8.23 (1H、s)、8.20 (1H、s)、7.91 (1H、dd、 $J = 7.7, 1.1$ Hz)、7.79 (1H、dd、 $J = 7.4, 1.0$ Hz)、7.50 (1H、t、 $J = 7.7$ Hz)、7.36 (2H、m)、6.97 (1H、d、 $J = 8.8$ Hz)、4.28 (4H、t、 $J = 1.2$ Hz)。MS (ES+) : m/e 324 (20)、323 (100)。MS (ES-) : m/e 322 (20)、321 (100)。

20

【0488】

化合物 226

4 - [1 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 238 ~ 240。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 9.01 (1H、s)、8.23 (1H、s)、7.93 (2H、d、 $J = 8.3$ Hz)、7.75 (2H、d、 $J = 8.3$ Hz)、7.36 (2H、m)、6.98 (1H、d、 $J = 8.8$ Hz)、4.28 (4H、t、 $J = 1.9$ Hz)。MS (ES+) : m/e 324 (20)、323 (100)。MS (ES-) : m/e 322 (20)、321 (100)。

30

【0489】

化合物 227

4 - (1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソル - 5 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 安息香酸 : 融点 266 ~ 268。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 9.00 (1H、s)、8.25 (1H、s)、7.94 (2H、d、 $J = 8.2$ Hz)、7.80 (2H、d、 $J = 8.2$ Hz)、7.47 (1H、d、 $J = 2.2$ Hz)、7.35 (1H、dd、 $J = 8.5, 2.2$ Hz)、7.04 (1H、d、 $J = 8.5$ Hz)、6.09 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 310 (20)、309 (100)。MS (ES-) : m/e 308 (15)、307 (70)、242 (100)。

40

【0490】

化合物 228

3 - [1 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 212 ~ 215。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 9.06 (1H、s)、8.25 (1H、t、 $J = 2.2$ Hz)、8.24 (1H、s)、7.94 (1H、dd、 $J = 7.1, 1.1$ Hz)、7.81 (2H、d、 $J = 8.6$ Hz)、7.79 (1H、s)、7.51 (1H、m)、7.36 (2H、d、 $J = 8.6$ Hz)、2.91 (1H、heptet、 $J = 6.9$ Hz)、1.21 (6H、d、 $J = 6.9$ Hz)。MS (ES+) : m/e 308 (20)、307 (100)。MS (ES-) : m/e 306 (20)、305 (100)。

50

【0491】

化合物 229

4 - [1 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸
 : 融点 215 ~ 218 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 9.08
 (1 H, s), 8.28 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.8
 3 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 2.93 (1 H, heptet, $J = 6.9$ Hz), 1.
 21 (6 H, d, $J = 6.9$ Hz). MS (ES+) : m/e 308 (20), 307
 (100). MS (ES-) : m/e 306 (20), 305 (100).

【0492】

化合物 230

3 - [1 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 安
 息香酸 : 融点 209 ~ 211 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 9
 .16 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 7.93 (3 H, m), 7.85 (2 H,
 m), 7.58 (2 H, m), 2.31 (3 H, s). MS (ES+) : m/e 315
 (30), 313 (100). MS (ES-) : m/e 313 (30), 311 (10
 0), 277 (10).

【0493】

化合物 231

4 - [1 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 安
 息香酸 : 融点 285 ~ 288 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 9
 .17 (1 H, s), 8.31 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 7.94 (2 H,
 d, $J = 8.3$ Hz), 7.81 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (1 H, d,
 $J = 8.5$ Hz), 7.49 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 2.34 (3 H, s). M
 S (ES+) : m/e 315 (30), 313 (100). MS (ES-) : m/e
 313 (30), 311 (100).

【0494】

化合物 232

3 - [1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸
 : 融点 135 ~ 138 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 9.24
 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.27 (1 H, s), 8.23 (1 H, d, J
 $= 2.5$ Hz), 7.93 (2 H, m), 7.80 (2 H, m), 7.51 (1 H, t,
 $J = 7.7$ Hz). MS (ES+) : m/e 337 (10), 335 (60), 333
 (100). MS (ES-) : m/e 335 (10), 333 (60), 331 (1
 00).

【0495】

化合物 233

4 - [1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸
 : 融点 286 ~ 290 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 9.23
 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.19 (1 H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.9
 5 (2 H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.90 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, $J = 7$
 .2 Hz), 7.80 (1 H, s). MS (ES+) : m/e 337 (10), 335
 (50), 333 (100). MS (ES-) : m/e 335 (10), 333 (60
), 331 (100).

【0496】

化合物 234

4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点
 259 ~ 261 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 9.16 (1 H
 , s), 8.33 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.91 (2
 H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (2 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (2 H,
 d, $J = 8.5$ Hz). MS (ES+) : m/e 301 (30), 299 (100).

10

20

30

40

50

MS (ES-) : m/e 299 (30)、297 (100)。

【0497】

化合物235

3 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 218 ~ 220 。 ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.30 (1H、s)、8.38 (1H、s)、8.30 (1H、s)、8.15 (2H、d、J = 8.1 Hz)、7.96 (1H、dd、J = 7.7、1.1 Hz)、7.89 (2H、d、J = 8.1 Hz)、7.83 (1H、dd、J = 7.8、1.2 Hz)、7.53 (1H、m)。MS (ES+) : m/e 334 (20)、333 (100)。MS (ES-) : m/e 332 (20)、331 (100)。

10

【0498】

化合物236

4 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 271 ~ 273 。 ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.28 (1H、s)、8.40 (1H、s)、8.10 (2H、d、J = 7.7 Hz)、7.96 (2H、d、J = 7.7 Hz)、7.89 (4H、m)。MS (ES+) : m/e 334 (20)、333 (100)。MS (ES-) : m/e 332 (20)、331 (100)、287 (10)。

【0499】

化合物237

3 - [1 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 196 ~ 197 。 ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.03 (1H、s)、8.25 (1H、s)、8.22 (1H、s)、7.91 (1H、d、J = 7.4 Hz)、7.80 (1H、dd、J = 7.2、1.1 Hz)、7.72 (1H、s)、7.60 (1H、dd、J = 8.3、2.2 Hz)、7.49 (1H、m)、7.23 (1H、d、J = 8.0 Hz)、2.29 (3H、s)、2.23 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 294 (20)、293 (100)。MS (ES-) : m/e 292 (20)、291 (100)。

20

【0500】

化合物238

4 - [1 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 安息香酸 : 融点 254 ~ 256 。 ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.05 (1H、s)、8.25 (1H、s)、7.93 (2H、d、J = 6.9 Hz)、7.88 (2H、d、J = 6.9 Hz)、7.68 (1H、s)、7.57 (1H、d、J = 8.0 Hz)、7.25 (1H、d、J = 8.0 Hz)、2.28 (3H、s)、2.23 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 294 (20)、293 (100)。MS (ES-) : m/e 292 (20)、291 (100)、247 (10)。

30

化合物239

3 - (1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソル - 5 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 安息香酸 : 融点 221 ~ 223 。 ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.01 (1H、s)、8.23 (1H、t、J = 1.7 Hz)、8.22 (1H、s)、7.92 (1H、d、J = 7.7 Hz)、7.79 (1H、dd、J = 7.7、1.1 Hz)、7.53 - 7.48 (2H、m)、7.37 (1H、dd、J = 8.3、2.2 Hz)、7.03 (1H、d、J = 8.3 Hz)、6.09 (2H、s)。MS (ES+) : m/e 310 (20)、309 (100)。MS (ES-) : m/e 308 (20)、307 (100)。

40

【0501】

G. 1, 2, 4 - トリアゾール類の調製

3 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 (化合物12) の調製

50

パートA . メタノール (8 mL) 中の 3 - シアノ安息香酸メチル (1 . 06 g、6 . 58 mmol) の溶液を 0 まで冷却し、塩化アセチル (10 . 0 mL、140 mmol) で滴下処理する。得られた混合物を 6 時間攪拌し、室温まで温める。この溶液から揮発性成分を蒸発させ、得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄して精製する。真空下で乾燥させた後、この固体を次の工程にて直ちに使用する。

【0502】

パートB . 4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (1 . 30 g、7 . 44 mmol) を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) で処理し、10 分間攪拌する。これを二塩化エチレン (2 × 20 mL) で抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、合わせて、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、白色粉末の遊離塩基を得る。これを 1 , 4 - ジオキサン (10 mL) 中に懸濁させ、パートA で調製したイミデート塩を加える。得られた溶液を 110 で 3 . 5 時間加熱し、冷却する。この混合物をジエチルエーテルで希釈し、得られた白色の沈殿物をろ過して回収し、真空下で乾燥して、3 - [イミノ (2 - (4 - メトキシ) フェニルヒドラジノ) メチル] 安息香酸メチル (0 . 48 g、21%) を得る。MS (ES +) : m / e 300 (100) 。

10

【0503】

パートC . 3 - [イミノ (2 - (4 - メトキシ) フェニルヒドラジノ) メチル] 安息香酸メチル (0 . 28 g、0 . 94 mmol) の溶液を濃ギ酸水溶液 (3 . 5 mL) で処理する。この溶液を 12 時間加熱還流し、冷却し、水に注入し、1 時間攪拌する。白色固体 (3 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸メチル) が形成され、これをろ過によって回収し、水およびヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させる (0 . 22 g、76%) 。MS (ES +) : m / e 310 。

20

【0504】

パートD . THF (5 mL) 中の 3 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸メチル (0 . 21 g、6 . 8 mmol) およびの NaOH 水溶液 (5 mL) の混合物を 5 時間加熱還流する。この溶液を冷却し、蒸発させ、残留物を pH がわずかに酸性になるまで 1 N HCl で処理する。これによって白色固体の沈殿物が生成され、これをエタノール / 水から再結晶して、標題生成物 (0 . 13 g、65%) を得る。融点 230 ~ 232 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9 . 26 (1 H、s)、8 . 64 (1 H、s)、8 . 29 (1 H、d、J = 8 Hz)、8 . 00 (1 H、d、J = 8 Hz)、7 . 84 (2 H、d、J = 8 . 8 Hz)、7 . 63 (1 H、t、J = 8 Hz)、7 . 12 (2 H、d、J = 8 . 8 Hz)、3 . 82 (3 H、s) 。MS (ES +) : m / e 297 (20)、296 (100) 。MS (ES -) : m / e 295 (20)、294 (100) 。

30

【0505】

この手順は、以下の化合物の合成に使用することができる。

【0506】

化合物 8

3 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 268 ~ 293 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9 . 27 (1 H、s)、8 . 57 (1 H、t、J = 1 . 9 Hz)、8 . 26 - 8 . 19 (3 H、m)、8 . 09 (1 H、dt、J = 7 . 9、1 . 3 Hz)、7 . 75 (1 H、t、J = 7 . 9 Hz)、7 . 54 - 7 . 43 (3 H、m) 。MS (ES +) : m / e 267 (18)、266 (100) 。MS (ES -) : m / e 265 (17)、264 (100) 。元素分析 (C₁₅H₁₁N₃O₂ · 1 . 52 H₂O) 計算値 : C、61 . 57 ; H、4 . 83 ; N、14 . 36 ; 実測値 : C、62 . 79 ; H、4 . 27 ; N、13 . 00 。

40

【0507】

化合物 9

3 - [3 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 307 ~ 311 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) :

50

9.41 (1H, s)、8.41 (1H, s)、8.16 (1H, dd、J = 7.9、2.0 Hz)、7.95 - 7.84 (3H, m)、7.68 (1H, t、J = 7.9 Hz)、6.87 (2H, d、J = 8.5 Hz)。MS (ES+) : m/e 283 (18)、282 (100)。MS (ES-) : m/e 281 (18)、280 (100)。元素分析 (C₁₅H₁₁N₃O₃ · 2.03 H₂O) 計算値 : C、56.69 ; H、4.78 ; N、13.22 ; 実測値 : C、56.38 ; H、3.66 ; N、13.02。

【0508】

化合物10

3-[3-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-安息香酸 : 融点 259 ~ 261。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 13.37 (1H, brs)、9.42 (1H, s)、8.42 (1H, s)、8.16 (1H, ddd、J = 8.1、2.3、1.2 Hz)、8.03 (2H, d、J = 9.2 Hz)、7.95 (1H, dt、J = 7.9、1.0 Hz)、7.69 (1H, t、J = 7.8 Hz)、7.48 - 7.32 (5H, m)、7.13 (2H, d、J = 9.2 Hz)、5.16 (2H, s)。MS (ES+) : m/e 373 (21)、372 (100)。MS (ES-) : m/e 371 (23)、370 (100)。元素分析 (C₂₂H₁₇N₃O₃ · 0.18 H₂O) 計算値 : C、70.54 ; H、4.67 ; N、11.22 ; 実測値 : C、70.55 ; H、4.46 ; N、11.07。

10

【0509】

化合物11

3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-安息香酸 : 融点 268 ~ 270。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 13.36 (1H, brs)、9.42 (1H, s)、8.42 (1H, s)、8.17 (1H, dt、J = 8.1、1.1 Hz)、8.03 (2H, d、J = 8.2 Hz)、7.94 (1H, dd、J = 7.8、1.1 Hz)、7.69 (1H, t、J = 7.6 Hz)、7.05 (2H, d、J = 8.2 Hz)、3.81 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 297 (23)、296 (100)。MS (ES-) : m/e 295 (17)、294 (100)。元素分析 (C₁₆H₁₃N₃O₃ · 0.17 H₂O) 計算値 : C、64.42 ; H、4.51 ; N、14.08 ; 実測値 : C、64.69 ; H、4.43 ; N、13.77。

20

30

【0510】

化合物13

3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸 : 融点 > 310。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.31 (1H, s)、8.60 (1H, s)、8.25 (1H, d、J = 6.6 Hz)、8.00 - 7.90 (3H, m)、7.59 (1H, t、J = 7.5 Hz)、7.42 - 7.36 (2H, m)。MS (ES+) : m/e 285 (25)、284 (100)。MS (ES-) : m/e 283 (20)、282 (100)。

【0511】

化合物14

3-(1-p-トリル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸 : 融点 263 ~ 265。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.26 (1H, d)、8.57 (1H)、8.21 (1H)、7.91 (1H)、7.73 (1H)、7.55 (1H, d)、7.29 (2H)、2.30 (3H, s)。MS (ES+) : m/e 281 (25)、280 (100)。MS (ES-) : m/e 279 (20)、278 (100)。

40

【0512】

化合物16

3-[1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸 : 融点 290 ~ 292。¹H NMR (300 MHz、DMSO-

50

d_6) : 9.09 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.03 - 7.90 (2H, m), 7.71 - 7.61 (2H, m), 7.34 (1H, t, $J = 7$ Hz). MS (ES+): m/e 303 (20), 302 (100). MS (ES-): m/e 301 (20), 300 (100).

【0513】

化合物15

3-[1-(4-イソプロピル-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸: 融点173~175。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 9.25 (1H), 8.58 (1H), 8.22 (1H), 7.92 (1H), 7.75 (2H), 7.56 (1H), 7.34 (2H), 2.89 (1H), 1.15 (6H). MS (ES+): m/e 309 (40), 308 (100). MS (ES-): m/e 307 (20), 306 (100).

10

【0514】

化合物17

3-[1-(2-フルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸: 融点239~241。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 9.12 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.91 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.64 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.60 - 7.50 (2H, m), 7.43 (1H, br). MS (ES+): m/e 285 (20), 284 (100). MS (ES-): m/e 283 (20), 282 (100).

20

【0515】

化合物18

3-[1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸: 融点141~290。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 9.55 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65 (1H, t, $J = 7.7$ Hz). MS (ES+): m/e 335 (20), 334 (100). MS (ES-): m/e 333 (20), 332 (100).

30

【0516】

化合物19

3-[1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸: 融点219~221。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 9.43 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.13 - 8.00 (3H, m), 7.67 - 7.58 (3H, m). MS (ES+): m/e 351 (15), 350 (100). MS (ES-): m/e 349 (15), 348 (100).

40

【0517】

化合物20

3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸: 融点271~290。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 9.68 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.62 (2H, s), 8.34 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 7.7$ Hz). MS (ES+): m/e 403 (25), 402 (100).

【0518】

化合物21

3-[1-(2-エチル-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]

50

- 安息香酸：融点 176 ~ 178 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.96 (1H, s)、8.64 (1H, s)、8.28 (1H, dd, $J = 7.7$ 、 1.1 Hz)、8.01 (1H, dd, $J = 7.7$ 、 1.1 Hz)、7.63 (1H, t、 $J = 7.7$ Hz)、7.52 - 7.40 (4H, m)、2.55 (2H, q、 $J = 7.7$ Hz)、1.06 (3H, t、 $J = 7.7$ Hz)。MS (ES+) : m/e 295 (30)、294 (100)。

【0519】

化合物 22

3 - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 > 310 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.39 (1H, s)、8.65 (1H, s)、8.03 - 7.93 (4H, m)、7.76 (2H, d、 $J = 8.2$ Hz)、7.40 (1H, t、 $J = 7.3$ Hz)。MS (ES+) : m/e 347 (15)、346 (100)、345 (15)、344 (100)。

10

化合物 23

3 - [1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 284 ~ 286 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.41 (1H, s)、8.65 (1H, s)、8.31 (1H, d、 $J = 7.7$ Hz)、8.30 - 8.25 (1H, m)、8.05 - 7.95 (2H, m)、7.70 - 7.60 (3H, m)。MS (ES+) : m/e 312 (20)、311 (100)。

20

【0520】

化合物 25

3 - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 270 ~ 272 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.42 (1H, s)、8.65 (1H, s)、8.31 (1H, dd、 $J = 7.7$ 、 1.1 Hz)、8.25 - 8.22 (1H, m)、8.04 - 7.95 (2H, m)、7.68 - 7.61 (2H, m)。MS (ES+) : m/e 320 (35)、318 (100)。

【0521】

化合物 29

3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 266 ~ 268 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.45 (1H, s)、8.66 (1H, s)、8.31 (1H, d、 $J = 7.8$ Hz)、8.02 (1H, d、 $J = 7.6$ Hz)、7.89 - 7.80 (2H, m)、7.66 - 7.58 (2H, m)、7.28 (1H, t、 $J = 8.3$ Hz)。MS (ES+) : m/e 285 (20)、284 (100)。

30

【0522】

化合物 30

3 - [1 - (2 - ブロモ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸：融点 245 ~ 247 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.04 (1H, s)、8.62 (1H, d、 $J = 1.2$ Hz)、8.27 (1H, dd、 $J = 7.8$ 、 1.2 Hz)、8.00 (1H, dd、 $J = 7.8$ 、 1.3 Hz)、7.90 (1H, dt、 $J = 8.0$ 、 2.2 Hz)、7.74 - 7.49 (4H, m)。MS (ES+) : m/e 347 (20)、346 (100)、345 (20)、344 (100)。

40

【0523】

化合物 31

4 - [3 - (3 - カルボキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル] - 安息香酸：融点 > 300 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.53 (1H, s)、8.67 (1H, s)、8.32 (1H, d、 $J = 7.6$ Hz)、8.10 (4H, s)、8.02 (1H, d、 $J = 7.6$ Hz)、7.65 (1H, t、 $J =$

50

7.6 Hz)。MS (ES+) : m/e 311 (20)、310 (100)。

【0524】

化合物35

3-[1-(3-プロモ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸：融点253~255。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.48 (1H、s)、8.67 (1H、s)、8.33 (1H、d、J=7.8 Hz)、8.22 (1H、s)、8.05-7.97 (2H、m)、7.68-7.62 (2H、m)、7.54 (1H、t、J=7.8 Hz)。MS (ES+) : m/e 347 (20)、346 (100)、345 (20)、344 (100)。MS (ES-) : m/e 345 (15)、344 (95)、343 (15)、342 (100)。

10

【0525】

化合物36

3-(1-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸：融点241~244。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.47 (1H、s)、8.68 (1H、s)、8.56 (1H、br)、8.34 (1H、d、J=7.3 Hz)、8.10-7.98 (3H、m)、7.66 (1H、t、J=7.3 Hz)、7.50 (1H、br)。MS (ES+) : m/e 268 (25)、267 (100)。MS (ES-) : m/e 266 (20)、265 (100)。

【0526】

化合物37

3-(1-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸：融点257~259。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.41 (1H、s)、8.68 (1H、s)、8.33 (1H、d、J=7.6 Hz)、8.03 (1H、d、J=7.6 Hz)、8.01-7.93 (2H、m)、7.68-7.55 (3H、m)、7.44 (1H、t、J=7.1 Hz)。MS (ES+) : m/e 267 (25)、266 (100)。MS (ES-) : m/e 265 (20)、264 (100)。

20

【0527】

化合物38

3-[1-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸：融点269~272。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.43 (1H、s)、8.66 (1H、s)、8.32 (1H、d、J=6.8 Hz)、8.06 (1H、s)、8.02 (1H、d、J=7.5 Hz)、7.85 (1H、t、J=7.6 Hz)、7.65 (1H、t、J=7.5 Hz)、7.57 (1H、d、J=8.5 Hz)、2.39 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 314 (100)。MS (ES-) : m/e 312 (100)。

30

【0528】

化合物39

3-(1-m-トリル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸：融点223~225。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 9.37 (1H、s)、8.66 (1H、s)、8.31 (1H、d、J=7.5 Hz)、8.01 (1H、d、J=7.5 Hz)、7.78 (1H、s)、7.73 (1H、d、J=8.3 Hz)、7.64 (1H、t、J=7.5 Hz)、7.45 (1H、t、J=7.8 Hz)、7.24 (1H、d、J=7.5 Hz)、2.41 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 281 (30)、280 (100)。MS (ES-) : m/e 279 (20)、278 (100)。

40

【0529】

化合物40

3-(1-o-トリル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸：融点209~211。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 8.98 (1

50

H、s)、8.64(1H、s)、8.29(1H、d、J=7.3Hz)、8.01(1H、d、J=7.3Hz)、7.63(1H、t、J=7.3Hz)、7.53-7.41(4H、m)、2.27(3H、s)。MS(ES+): m/e 280(100)。

【0530】

化合物45

4-[1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸: 融点203~205。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 9.43(1H、s)、8.21(2H、d、J=8Hz)、8.06、2H、d、J=8Hz)、7.51-7.47(3H、m)、7.02-6.99(1H、m)、3.85(3H、s)。MS(ES+): m/e 297(20)、296(100)。MS(ES-): m/e 295(20)、294(100)。

10

【0531】

3-(1-ピフェニル-4-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸(化合物24)の調製

かき混ぜ棒付きの10mLのガラスチューブに3-[1-(4-プロモ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸メチル(265mg、0.74mmol)、ベンゼンボロン酸(90.2mg、0.74mmol)、炭酸ナトリウム(235mg)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(273mg)、酢酸パラジウム(0.8mg)、および水6mLを入れる。この容器を密閉し、マイクロ波反応装置の反応キャビティーに設置する。150、60Wで反応させ、LC/MSで追跡する。この反応が完了した後、この混合物をセライトろ過し、媒体のpHが7未満になるまで1N HClを使用して酸性化する。得られた固体をろ過して回収し、THF-ヘキサンから再結晶し、標題生成物(200mg、79%)を白色粉末として得る。融点263~265。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 9.47(1H、s)、8.69(1H、s)、8.34(1H、d、J=7.5Hz)、8.05-7.39(11H、m)。MS(ES+): m/e 343(30)、342(100)。

20

【0532】

以下の例は上記の手順で調製することができるが、必要に応じて若干変更する。

【0533】

化合物26

3-[1-(4-ベンゾフラン-2-イル-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸: 融点293~295。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 9.50(1H、s)、8.69(1H、s)、8.34(1H、d、J=7.8Hz)、8.14-7.99(4H、m)、7.66(2H、t、J=7.8Hz)、7.56(1H、s)、7.36-7.24(4H、m)。MS(ES+): m/e 383(25)、382(100)。

30

【0534】

化合物27

3-[1-(4'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-安息香酸: 融点243~246。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 9.44(1H、s)、8.68(1H、s)、8.29(1H、d、J=7.5Hz)、8.01(1H、d、J=7.7Hz)、7.99(2H、d、J=8.8Hz)、7.82(2H、d、J=8.8Hz)、7.68(2H、d、J=8.8Hz)、7.61(1H、t、J=7.7Hz)、7.04(2H、d、J=8.8Hz)、3.80(3H、s)。MS(ES+): m/e 373(30)、372(100)。

40

【0535】

化合物28

3-[1-(4'-イソプロピル-ピフェニル-4-イル)-1H-[1,2,4]トリ

50

アゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 225 ~ 228 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 9.44 (1H、s)、8.69 (1H、s)、8.26 (1H、d、 $J = 7.3$ Hz)、8.01 (2H、d、 $J = 8.0$ Hz)、8.00 (1H、不明瞭)、7.84 (2H、d、 $J = 8.5$ Hz)、7.64 (2H、d、 $J = 8.1$ Hz)、7.62 (1H、t、 $J = 7.7$ Hz)、7.34 (2H、d、 $J = 7.8$ Hz)、2.95 (1H、heptet、 $J = 6.6$ Hz)、1.22 (6H、d、 $J = 6.6$ Hz)。MS (ES+) : m/e 385 (25)、384 (100)。

【0536】

化合物 32

3 - [1 - (4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 272 ~ 275 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 9.46 (1H、s)、8.68 (1H、s)、8.33 (1H、d、 $J = 7.8$ Hz)、8.05 - 7.60 (9H、m)、7.31 (1H、t、 $J = 8.7$ Hz)。MS (ES+) : m/e 361 (25)、360 (100)。MS (ES-) : m/e 359 (25)、358 (100)。

10

【0537】

3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 (化合物 34) の調製

エタノール (8 mL) 中の 3 - [イミノ - 2 - (3 - フルオロフェニルヒドラジノ) メチル] 安息香酸メチル (0.43 g、1.50 mmol) およびオルソ酢酸エチル (6.07 g、37.4 mmol) の溶液を一晩加熱還流する。冷却後、この溶液を水に注入し、得られた固体をろ過によって回収する。このエステル化合物 (230 mg、0.73 mmol) を加水分解する (3 mL の THF 中で 3 mL の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて 3 時間還流)。この反応混合物の蒸発、酸性化を行った後、得られた残留物をろ過によって収集し、真空下で乾燥させ、融点 236 ~ 238 の固形物 (153 mg、70%) を得る。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.61 (1H、s)、8.24 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.99 (1H、d、 $J = 7.6$ Hz)、7.68 - 7.53 (4H、m)、7.39 (1H、t、 $J = 7.6$ Hz)、2.57 (3H、s)。

20

【0538】

以下の化合物をこの方法で調製することができる。

30

【0539】

化合物 33

3 - [1 - (4 - プロモ - フェニル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 295 ~ 298 。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 8.60 (1H、s)、8.24 (1H、d、 $J = 7$ Hz)、7.98 (1H、d、 $J = 7$ Hz)、7.78 (2H、d、 $J = 8$ Hz)、7.66 (2H、d、 $J = 8$ Hz)、7.64 (1H、t、 $J = 7$ Hz)、2.55 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 361 (15)、360 (100)、359 (15)、358 (100)。MS (ES-) : m/e 359 (15)、358 (100)、357 (15)、356 (95)。

40

【0540】

3 - (5 - オキソ - 1 - o - トリル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 安息香酸 (化合物 41) の調製

パート A . トルエン (8 mL) 中の 3 - [イミノ - 2 - (2 - メチルフェニルヒドラジノ) メチル] 安息香酸メチル (1.13 g、36.4 mmol) の溶液を N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.61 g、37.6 mmol) で処理する。この溶液を攪拌および TLC で監視しながら 14 時間加熱還流する。冷却後、反応混合物を水 (50 mL) に注入し、酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出する。この抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。残留固体をジエチルエーテル中に懸濁し、ろ過によ

50

って収集し、真空下で乾燥させ、3 - (5 - オキソ - 1 - o - トリル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 安息香酸メチルを白色粉末として得る (92.0 mg)。

【0541】

パート B . ピリジン (3 mL) 中の 3 - (5 - オキソ - 1 - o - トリル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 安息香酸メチル (92 mg、0.30 mmol) およびヨウ化リチウム (478 mg、3.57 mmol) の溶液を 12 時間加熱還流する。冷却した反応混合物を水に注入し、1 N HCl を加えて酸性化する。得られた固体をろ過して収集し、水とエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、標題生成物 (72.8 mg、83%) を白色粉末として得る。融点 > 310 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 8.80 (1H、br)、8.44 (1H、s)、8.29 (1H、t、J = 7.7 Hz)、8.15 - 8.05 (2H、m)、7.85 - 7.75 (1H、m)、7.64 (1H、t、J = 7.8 Hz)、7.42 - 7.30 (3H、m)、2.25 (3H、s)。MS (ES+) : m/e 297 (20)、296 (100)。MS (ES-) : m/e 295 (29)、294 (100)。

10

【0542】

上記方法を用いて、以下の化合物を調製することができる。

【0543】

化合物 4 2

3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 > 300 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 8.68 (1H、s)、8.03 (2H、d、J = 7.5 Hz)、7.86 (2H、d、J = 7.3 Hz)、7.56 - 7.46 (2H、m)、7.04 (1H、t、J = 8.0 Hz)。MS (ES+) : m/e 301 (15)、300 (100)。MS (ES-) : m/e 299 (15)、298 (100)。

20

【0544】

3 - { 1 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル } - 安息香酸 (化合物 4 3) の調製

パート A . 3 - [1 - (4 - プロモフェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] 安息香酸メチル (407 mg、1.14 mmol)、ヨウ化銅 (I) (10.8 mg、0.057 mmol)、ピロリジン - 2 - オン (121 mg、1.42 mmol) および炭酸カリウム (138 mg、2.28 mmol) を含む 50 mL 培養チューブを排気し、窒素を入れる。N, N' - ジメチルエチレンジアミン (10 mg、0.12 mmol) およびトルエン (5 mL) を加え、PTFE キャップでチューブを密閉し、反応混合物を攪拌しながら 110 で 12 時間加熱する。冷却した反応混合物を水と酢酸エチルに分配し、有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。この残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 20 メタノール - ジクロロメタン) で分離し、3 - { 1 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル } - 安息香酸メチルを褐色固体 (380 mg、92%) として得る。

30

40

【0545】

パート B . ピリジン (3 mL) 中の 3 - { 1 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル } - 安息香酸メチル (101.6 mg、0.28 mmol) およびヨウ化リチウム (451 mg、3.37 mmol) の溶液を乾燥 N₂ 雰囲気下で 6 時間加熱還流し、冷却してのち、1 N HCl 水溶液に注入する。得られた固体をろ過して収集し、水とエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、褐色固体として標題生成物 (75.3 mg、77%) を得る。融点 270 ~ 273 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.36 (1H、s)、8.66 (1H、s)、8.31 (1H、d、J = 7.6 Hz)、8.02 (1H、d、J = 7.1 Hz)、7.93 (2H、d、J = 8.5 Hz)、7.86 (2H、d、J = 8.5 H

50

z)、7.64 (1H、t、J = 7.8 Hz)、3.88 (2H、m)、2.53 (2H、m)、2.08 (2H、m)。MS (ES+) : m/e 350 (30)、349 (100)。MS (ES-) : m/e 348 (25)、347 (100)。

【0546】

以下の化合物は上記の手順を若干変更して調製することができる。

【0547】

化合物44

3 - { 1 - [4 - (2 - オキソ - アゼチジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル } - 安息香酸 : 融点 295 ~ 297 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.33 (1 H、s)、8.65 (1 H、s)、8.31 (1 H、d、J = 7.8 Hz)、8.01 (1 H、d、J = 6.8 Hz)、7.93 (2 H、d、J = 8.0 Hz)、7.64 (1 H、t、J = 7.3 Hz)、7.51 (2 H、d、J = 8.0 Hz)、3.68 (2 H、br)、3.11 (2 H、br)。MS (ES +) : m / e 336 (30)、335 (100)。MS (ES -) : m / e 334 (20)、333 (100)。

【0548】

3 - [1 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 (化合物 45) の調製

パート A . THF (5 mL) 中の 3 - { 1 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル } - 安息香酸メチル (278 mg、0.77 mmol) の溶液をボラン・テトラヒドロフラン錯体 (3.85 mmol) で室温にて処理する。得られた溶液を16時間攪拌し、6N HCl 水溶液を加えて反応を停止させる。30分攪拌した後、混合物に1N水酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性とする。沈殿物が形成されるまで、混合物を部分的に蒸発させ、その沈殿物をろ過して収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、226 mg (84%) の 3 - [1 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸メチルを得る。

【0549】

パート B . 上記のたヨウ化リチウム - ピリジンエステル切断法を用いて、3 - [1 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 安息香酸メチルを標題生成物に変換する。融点 263 ~ 265 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 9.14 (1 H、s)、8.64 (1 H、s)、8.28 (1 H、d、J = 7.3 Hz)、7.98 (1 H、d、J = 6.9 Hz)、7.68 - 7.59 (3 H、m)、6.64 (2 H、d、J = 8.5 Hz)、3.26 (4 H、s)、1.96 (4 H、s)。MS (ES +) : m / e 336 (40)、335 (100)。MS (ES -) : m / e 334 (30)、333 (100)。

【0550】

3 - (5 H - 4 - オキサ - 1 , 3 , 9 b - トリアザ - シクロペンタ [a] ナフタレン - 2 - イル) - 安息香酸 (化合物 46) の調製

パート A . CCl₄ / CHCl₃ の 2 : 1 混合物 (23 mL) 中の 3 - (5 - オキソ - 1 - o - トリル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 安息香酸メチル (0.58 g、1.88 mmol)、N - プロモスクシンイミド (368 mg、2.07 mmol) およびアゾイソブチロニトリル (5 mg) の懸濁液を3日間加熱還流する。冷却後、この溶液を水と酢酸エチルに分配し、有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。残留物 (0.62 g) をテトラヒドロフラン (6 mL) で取り上げ、水酸化ナトリウム (鉱油中の 60% w / w 懸濁液 7 mg、0.29 mmol) で処理する。得られた混合物を6時間加熱還流し、冷却し、蒸発させる。残留物をカラムクロマトグラフィー (5 : 95 酢酸エチル - ヘキサン) で分離し、環化化合物 (66 mg) を得る。

【0551】

10

20

30

40

50

パート B . 上記パート A のエステル化合物 (66 mg) を 1 : 1 水性テトラヒドロフラン (6 mL) に加えた溶液を水酸化リチウム (7.7 mg) で処理し、得られた混合物を 1 時間加熱還流する。この溶液を冷却し、1 N HCl に注入する。得られた固体をろ過して収集し、カラムクロマトグラフィーによって分離し、標題生成物 (2.2 mg) を得る。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.50 (1H、s)、8.00 (1H、d、J = 7.8 Hz)、7.80 (1H、d、J = 7.5 Hz)、7.43 (1H、d、J = 7.8 Hz)、7.28 - 7.21 (2H、m)、7.03 - 6.99 (2H、m)、5.31 (2H、s) . MS (ES +) : m / e 295 (30)、294 (100) . MS (ES -) : m / e 293 (20)、292 (100) .

【 0552 】

H . 1 , 2 , 3 - トリアゾール類

本発明の 1 , 2 , 3 - トリアゾールは以下のように調製される。

【 0553 】

4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル] 安息香酸 (化合物 204) の調製

50% tert - ブタノール / 水 (4.0 mL) 中の 1 - エチニル - 3 - メトキシベンゼン (396 mg、3.00 mmol、アルドリッチ) の溶液に、アスコルビン酸ナトリウム水溶液 (3 mL の H₂O 中に 594 mg) 300 μL (0.30 mmol)、CuSO₄ · 5H₂O 水溶液 (1 mL の H₂O 中に 75 mg) 100 μL (0.030 mmol) を加え、続いて 4 - アジド安息香酸 (489 mg、3 mmol) を加える。得られた混合物を 7 日間攪拌し、得られた懸濁液をろ過し、H₂O (3 × 30 mL)、Et₂O (2 × 15 mL)、およびヘキサン (3 × 30 mL) で洗浄する。この固体を真空 (70、10 トール) で一晩乾燥し、880 mg (99%) の 4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル] 安息香酸を淡黄色粉末として得る : 融点 276 ~ 277 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 9.44 (s、1H)、8.16 (d、J = 8.5 Hz、2H)、8.08 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.52 (m、2H)、7.40 (t、J = 7.8 Hz、1H)、6.95 (ddd、J = 8.3、2.5、0.8 Hz、1H)、3.82 (s、3H) . MS m / z 296.29、C₁₆H₁₃N₃O₃ の計算値 (M + H⁺) 296.

【 0554 】

この方法は以下の化合物の合成に使用することができる。

【 0555 】

化合物 201

4 - (4 - p - トリル - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 安息香酸 : 融点 302 ~ 303 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 9.40 (s、1H)、8.15 (d、J = 8.5 Hz、2H)、8.08 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.82 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.30 (d、J = 8.0 Hz、2H)、2.33 (s、3H) . MS (ES +) : m / e 280.36 (100) .

【 0556 】

化合物 202

4 - [4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 305 ~ 306 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 9.60 (s、1H)、8.14 (m、6H)、7.87 (m、2H) . MS (ES +) : m / e 334.30 (100) .

【 0557 】

化合物 203

4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 294 ~ 295 。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 9.30 (s、1H)、8.11 (m、4H)、7.86 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.05 (d、J = 8.3 Hz、2H)、3.79 (s、3H) . MS (ES +) : m /

10

20

30

40

50

e 296.35 (100)。

【0558】

化合物264

4-[4-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-安息香酸：融点292~294。¹H NMR(DMSO-d₆)：9.17(1H、s)、8.15(5H、m)、7.90(3H、m)。MS(ES+) m/e 284.20(100)。

【0559】

化合物265

4-[4-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-安息香酸：融点327~328。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：9.49(1H、s)、8.16(2H、d、J=8.5Hz)、8.07(2H、d、J=8.5Hz)、7.76(2H、m)、7.54(1H、m)、7.22(1H、tm、J=7.6Hz)。MS(ES+) m/e 284.22(100)。

10

【0560】

化合物266

4-[4-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-安息香酸：融点321~323。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：9.41(1H、s)、8.16(2H、d、J=8.5Hz)、8.07(2H、d、J=8.5Hz)、7.97(2H、m)、7.34(2H、t、J=8.8Hz)。MS(ES+) m/e 284.26(100)。

20

【0561】

化合物267

4-[4-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-安息香酸：融点327~328。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：9.21(1H、s)、8.14(5H、m)、7.76(1H、dm、J=9.9Hz)、7.57(1H、dm、J=7.4Hz)。MS(ES+) m/e 366(100)、364.15(100)。

【0562】

化合物268

4-[4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-安息香酸：融点312~313。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：9.17(1H、s)、8.14(5H、m)、7.97(2H、tm、J=9.5Hz)、7.25(1H、m)。MS(ES+) m/e 302.19(100)。

30

【0563】

化合物269

4-[4-(4-クロロ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-安息香酸：融点313~314。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：9.46(1H、s)、8.16(2H、d、J=8.4Hz)、8.07(2H、d、J=8.4Hz)、7.95(2H、d、J=8.4Hz)、7.56(2H、d、J=8.4Hz)。MS(ES+) m/e 300.29(100)。

40

【0564】

化合物270

4-[4-(2-ブロモ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-安息香酸：融点261~261。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：9.32(1H、s)、8.14(4H、m)、7.90(1H、d、J=6.6Hz)、7.78(1H、d、J=7.7Hz)、7.52(1H、t、J=7.5Hz)、7.37(1H、t、J=7.7Hz)。MS(ES+) m/e 346.11(100)、348(100)。

【0565】

50

化合物 271

4 - (4 - ナフタレン - 1 - イル - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル) - 安息香酸
: 融点 265 ~ 266 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 9.38 (1H, s)、8.53 (1H, m)、8.18 (4H, m)、8.00 (2H, m)、7.86 (1H, m)、7.59 (3H, m) . MS (ES+) m/e 316.23 (100)。

【0566】

化合物 272

4 - [4 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 253 ~ 254 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 9.33 (1H, s)、8.15 (1H, d, J = 8.0 Hz)、8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz)、7.48 (2H, m)、7.06 (1H, d, J = 8.3 Hz)、3.83 (3H, s)、3.78 (3H, s) . MS (ES+) m/e 326.23 (100)。

10

【0567】

化合物 273

4 - [4 - (4 - エトキシ - フェニル) - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 310 ~ 311 。 MS (ES+) m/e 310 (100)。

【0568】

化合物 274

4 - [4 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 244 ~ 245 。 ^1H NMR (DMSO - d_6) : 9.04 (1H, s)、8.16 (4H, m)、7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz)、6.89 (2H, m)、3.77 (3H, s)、2.48 (3H, s) . MS (ES+) m/e 310.26 (100)。

20

【0569】

化合物 275

4 - [4 - (4 - イソプロピル - フェニル) - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル] - 安息香酸 : 融点 311 ~ 312 。 ^1H NMR (DMSO - d_6) : 9.36 (1H, s)、8.15 (2H, d, J = 8.5 Hz)、8.09 (2H, d, J = 8.5 Hz)、7.85 (2H, d, J = 8.0 Hz)、7.36 (2H, d, J = 8.2 Hz)、2.91 (1H, heptet, J = 6.9 Hz)、1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz) . MS (ES+) m/e 308.26 (100)。

30

【0570】

I. オキサジアゾロン類の調製

本発明のオキサジアゾロンは、以下のように調製される。

【0571】

4 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾ - ル - 3 (2H) - イル] 安息香酸 (化合物 280) の調製

パート A . 0 で、ジクロロメタン (15 mL) 中に懸濁させた 3 - シアノ安息香酸 (0.62 g、4.2 mmol) に、この系が均質になるまで THF を滴下して加え、続いて 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.57 g、4.2 mmol) およびジシクロヘキシルカルボジイミド (0.87 g、4.2 mmol) を加える。この混合物をゆっくりと室温に戻し、0.5 時間攪拌する。この混合液に 4 - ヒドラジノ安息香酸メチル (0.63 g、3.8 mmol) を加え、この混合液を 2 時間攪拌する。その後沈殿物をろ過して取り出し、ジクロロメタンで洗浄する。ろ液を水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒の除去後に得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 19 酢酸エチル - ジクロロメタン) によって分離し、中間体 4 - [2 - (3 - シアノベンゾイル) ヒドラジノ] 安息香酸メチル (0.68 g、61%) を得る。MS (ES+) m/z : 296。

40

50

【0572】

パートB. 4 - [2 - (3 - シアノベンゾイル) ヒドラジノ] 安息香酸メチル (0 . 5 9 g、2 . 0 m m o l) およびカルボニルジイミダゾール (0 . 4 9 g、3 . 0 m m o l) をジクロロエタン (2 0 m L) 中で80 にて一晚攪拌し、この混合物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 9 酢酸エチル - ジクロロメタン) にかけて直接分離し、4 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 (2 H) - イル] 安息香酸メチル (0 . 6 3 g、9 8 %) を得る。MS (ES +) m / z : 3 2 2。

【0573】

パートC. 4 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 (2 H) - イル] 安息香酸メチル (0 . 6 0 g、1 . 8 7 m m o l) をジクロロメタン (2 0 m L) 中の三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中に1 M、5 . 6 m L、5 . 6 m m o l) で室温にて一晚処理する。真空下で揮発性物質を取り除き、残留物を水で処理する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 9 メタノール - ジクロロメタン) で分離し、標題生成物 4 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 (2 H) - イル] 安息香酸 (0 . 4 6 g、8 1 %) を得る。融点 2 9 4 ~ 2 9 5 (分解)。¹H NMR (C D C l ₃、3 0 0 M H z) (p p m) 7 . 4 7 (t、1 H)、7 . 7 7 (d、2 H)、7 . 8 8 - 8 . 0 0 (m、4 H)。(ES +) m / z : 3 0 7。

10

【0574】

以下の化合物は上記方法と同じように調製することができる。チオ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール類似体に関しては、チオカルボニルジイミダゾールをカルボニルジイミダゾールの代わりに使用することができる。また化合物 2 7 6 は 4 - メトキシカルボニル安息香酸および 4 - イソプロピルフェニルヒドラジンを出発原料として使用することによって同様に調製される。

20

【0575】

化合物 2 7 6

4 - [4 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 安息香酸 : 融点 2 6 3 ~ 2 6 7 。¹H NMR (3 0 0 M H z、C D C l ₃) : 1 . 1 5 (d、2 H)、2 . 8 0 - 2 . 8 8 (m、1 H)、7 . 2 0 (d、2 H)、7 . 6 9 (d、2 H)、7 . 8 7 (d、2 H)、8 . 0 5 (d、2 H)。MS (ES -) : m / e 3 2 3。

30

【0576】

化合物 2 7 7

4 - [5 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 2 - オキソ - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 2 5 2 ~ 2 5 4 。¹H NMR (3 0 0 M H z、C D C l ₃) : 1 . 1 9 (d、2 H)、2 . 8 2 - 2 . 9 6 (m、1 H)、7 . 2 5 (d、2 H)、7 . 7 6 (d、2 H)、7 . 9 3 (d、2 H)、8 . 0 4 (d、2 H)。MS (ES -) : m / e 3 2 3。

40

【0577】

化合物 2 7 9

3 - [5 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 2 - オキソ - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 2 1 8 ~ 2 2 0 (分解)。¹H NMR (3 0 0 M H z、C D C l ₃) : 1 . 3 1 (d、2 H)、2 . 9 3 - 3 . 0 8 (m、1 H)、7 . 3 7 (d、2 H)、7 . 6 0 (t、1 H)、7 . 8 9 (d、2 H)、8 . 0 0 - 8 . 0 5 (m、1 H)、8 . 2 7 - 8 . 3 1 (m、1 H)、8 . 6 6 (t、1 H)。MS (ES -) : m / e 3 2 3。

【0578】

化合物 2 8 3

3 - [5 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 2 - チオキソ - [1 , 3 , 4] オキサジア

50

ゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 215 ~ 217 。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : 1.31 (d、2H)、2.95 - 3.05 (m、1H)、7.40 (d、2H)、7.66 (t、1H)、7.97 (d、2H)、8.14 - 8.19 (m、1H)、8.55 - 8.60 (m、1H)、8.90 (t、1H) . MS (ES-) : m/e 339。

【0579】

化合物 285

4 - [5 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 2 - チオキソ - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 239 ~ 240 。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : 1.30 (d、2H)、2.96 - 3.05 (m、1H)、7.41 (d、2H)、7.96 (d、2H)、8.28 (d、2H)、8.46 (d、2H) . MS (ES-) : m/e 339。

【0580】

4 - [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 (2H) - イル] 安息香酸 (化合物 281) の調製

パート A . 上記のカップリング技術を使用して 4 - メトキシカルボニルフェニルヒドラジンおよび 4 - イソプロピル安息香酸から調製された 4 - [2 - (4 - イソプロピルベンゾイル) ヒドラジノ] 安息香酸メチル (0.94 g、3.0 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、Lawesson's 試薬 (1.82 g、4.5 mmol) を加える。この混合物を 120 で 10 時間攪拌し、室温まで冷却する。この沈殿物を取り除き、ろ液を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 9 酢酸エチル - ヘキサン) で分離し、中間化合物を得る。MS (ES+) : m/e 496。その後この中間体を THF (20 mL) 中の NaOH (1.25 N、2.63 mL、3.3 mmol) で 65 にて 1 時間処理する。この溶剤をエーテル (50 mL) で置換し、この混合物を水で洗浄し、乾燥させ、クロマトグラフィーで分離し、チオヒドラジド、4 - {2 - [(4 - イソプロピルフェニル) カルボチオイル] ヒドラジノ} 安息香酸メチル (0.82 g、81%) を得る。MS (ES+) : m/e 329。

【0581】

パート B . 4 - {2 - [(4 - イソプロピルフェニル) カルボチオイル] ヒドラジノ} 安息香酸メチル (0.26 g、0.8 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (0.19 g、1.2 mmol) をジクロロエタン (20 mL) 中で 80 にて一晩攪拌し、この混合物を直接クロマトグラフィー (シリカゲル、4 : 1 酢酸エチル - ヘキサン) で分離し、4 - [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 (2H) - イル] 安息香酸メチル (0.21 g、75%) を得る。MS (ES+) : m/e 355。

【0582】

パート C . ジクロロメタン (10 mL) 中の 4 - [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 (2H) - イル] 安息香酸メチル (0.20 g、0.56 mmol) を三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中に 1 M、1.7 mL、1.7 mmol) で室温にて一晩処理する。真空下で揮発性物質を取り除き、残留物を水で処理する。沈殿物を収集し、水で十分に洗浄し、目的の生成物 4 - [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 (2H) - イル] 安息香酸 (0.19 g、100%) を得る。融点 205 ~ 208 。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) (ppm) 1.30 (d、6H) 2.92 - 3.06 (m、1H)、7.35 (d、2H)、7.70 (d、2H)、8.11 - 8.23 (m、4H) . (ES+) m/z : 341。

【0583】

以下の化合物は上記方法と同じように調製することができる。チオ - 1, 3, 4 - チアジアゾール類似体に関しては、チオカルボニルジイミダゾールをカルボニルジイミダゾールの代わりに使用する。

10

20

30

40

50

【0584】

化合物282

4 - [5 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 2 - チオキソ - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 176 ~ 179 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : 1.19 (d、2H)、2.83 - 2.92 (m、1H)、7.24 (d、2H)、7.55 (d、2H)、7.87 (d、2H)、8.01 (d、2H)、12.35 (s、1H) . MS (ES -) : m / e 355。

【0585】

化合物284

3 - [5 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 2 - オキソ - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 3 - イル] - 安息香酸 : 融点 220 ~ 221 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : 1.29 (d、2H)、2.93 - 3.03 (m、1H)、7.34 (d、2H)、7.59 (t、1H)、7.71 (d、2H)、8.05 - 8.08 (m、1H)、8.21 - 8.25 (m、1H)、8.63 (t、1H) . MS (ES -) : m / e 339。

10

【0586】

4 - { [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 (2H) - イル] メチル } 安息香酸 (化合物 278) の調製

パート A . 0 で、ジクロロメタン / THF (15 mL / 5 mL) 中の 4 - イソプロピル安息香酸 (3.28 g、20.0 mmol)、トリエチルアミン (2.12 g、2.93 mL、21.0 mmol) の溶液にイソブチルクロロホルメート (2.87 g、2.72 mL、21.0 mmol) を加える。この混合物を 0 で 20 分攪拌し、2 時間かけて室温まで温め、ヒドラジノ酢酸エチル (2.18 g、21.0 mmol) で処理し、一晚攪拌する。この混合物を水と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶剤の除去後に得られる粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、5 : 1 ジクロロメタン - 酢酸エチル) で分離し、[2 - (4 - イソプロピルベンゾイル) ヒドラジノ] 酢酸エチル (4.85 g、97%) を得る。MS (ES +) : m / e 251。

20

【0587】

パート B . [2 - (4 - イソプロピルベンゾイル) ヒドラジノ] 酢酸エチル (4.85 g、19.4 mmol) をオキシ塩化リン (50 mL) で処理し、3 時間加熱還流し、氷に注入する。この沈殿物を収集し、水で洗浄し、空気中で乾燥させ、5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン (2.30 g、58%) MS (ES +) を得る : m / e 205。

30

【0588】

パート C . 5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン (0.41 g、2.0 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、4 - プロモメチル安息香酸メチル (0.50 g、2.2 mmol) と共に、水酸化ナトリウム (1.25 N、1.76 mL、2.2 mmol) および臭化テトラ - n - ブチルアンモニウム (0.07 g、0.022 mmol) の存在下に、室温で一晩激しく攪拌する。溶剤を真空下で取り除き、残留物を水で処理する。沈殿物をろ過して収集し、ヘキサンで十分に洗浄し、空気中で乾燥させ、4 - { [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 (2H) - イル] メチル } 安息香酸メチル (0.65 g、93%) を得る。 (ES +) : m / e 353。

40

【0589】

パート D . 4 - { [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 (2H) - イル] メチル } 安息香酸メチル (50 mg、0.14 mmol) をピリジン (5 mL) 中でヨウ化リチウム (0.19 g、1.4 mmol) と共に 8 時間還流し、室温まで冷却した後、この混合物を水 (30 mL) で希釈する。沈殿物をろ過して収集し、ジクロロメタンで洗浄し、空気中で乾燥させ、目的の生成物 4 - { [5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 (2

50

H) - イル]メチル}安息香酸(31mg、66%)を得る。融点217~219。¹
 H NMR(CDC1₃、300MHz) (ppm) 1.13(d、6H) 2
 .70-2.90(m、1H)、4.86(s、2H)、7.17(d、2H)、7.3
 0(d、2H)、7.59(d、2H)、7.89(d、2H)。MS(ES+) : m/
 e 339。

【0590】

3-[4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1
,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-安息香酸(化合物286)の調製

パートA. ジエチルエーテル(30mL)中の(J. Med. Chem. 2001、44
 、1491-1508に発表された手順に従って調製した)イソフタル酸モノベンジルエ
 10
 ステル(1.72g、6.71mmol)の懸濁液をピリジン(550μL、6.80m
 mol)で処理し、エーテル(10mL)中のフッ化シアヌル(1当量)の溶液をカニュー
 ーレにより15分かけて滴下供給する。ゴム状の沈殿物が形成され、得られた混合物を、
 エーテルの部分的気化およびジクロロメタン(50mL)の添加によって均質にするな。
 3時間後、この溶液をジクロロメタンで希釈し、氷上に注入する。有機層を塩水で洗浄す
 る。水層をジクロロメタンで逆抽出し、有機抽出物を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、ろ
 過し、蒸発させて、フッ化ベンジルイソフタロイル(1.68g、97%)を得、これを
 次の工程で直接使用する。

【0591】

パートB. 2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン(41.5mg、0.29mmol)
 20
 、ポリスチレン-NMM樹脂(0.303g、2相当)、および無水ジメチルホルムアミ
 ド(5mL)を含む16×100mmのスクリーキャップチューブを、ジメチルホルム
 アミド(1mL)中のフッ化ベンジルイソフタロイル(0.289mmol)の溶液で処
 理する。このチューブを密閉し、室温で5.5日混合する。チューブの内容物を他のチュ
 ープにろ過し、追加のジメチルホルムアミドで樹脂を洗浄する。この溶液を80
 まで加熱し、LC/MSによる分析が出発原料の完全な消費を示すまで、カルボニルジイミダゾ
 ール(各100mg)で何回か処理する。このチューブを冷やし、溶剤を蒸発させる。残
 留物を酢酸エチル-クロロホルムの10:90から40:60までの勾配でシリカゲルの
 ショートカラムにかけて溶出し、生成物3-[4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-
 5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-安息香
 30
 酸ベンジルを含む画分を集めて蒸発させる。

【0592】

パートC. パートBからの3-[4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-5-オキソ-
 4,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-安息香酸ベンジルを
 臭化水素の45%酢酸溶液で処理する。1時間後、エーテルを加え(5mL)、得られた
 溶液をさらに1時間攪拌する。溶剤を蒸発させ、残留物のLC/MSによる分析が変換さ
 れていない出発原料の存在を示す。残留物をクロロホルム(10mL)にとり、0
 まで冷却し、三臭化ホウ素の溶液(1mL、1.0M)で処理する。17時間攪拌した後、溶
 液を蒸発させ、残留物を10mLの冷水に懸濁させる。この混合物を超音波処理して均質
 な懸濁液を得、ろ過する。得られた溶液をHPLCで分離し、純粋な標題生成物を得る。
 40
 MS(ES+) : m/e 320(20)、319.13(100)。

【0593】

要約すると、本発明の好ましい化合物は、以下のように上記方法と同様にして調製され
 る。

【表 1】

化合物	融点	マススペクトルデータ
1	279-282	322
2	248-250	307
3	225-226	307
4		307
5	215-216	307
6	210-215	306
8	268-271	266
9	307-311	282
10	259-261	372
11	268-270	296
12	230-232	296
13	>310	284
14	263-265	280
15	173-175	308
16	290-291	302
17	239-241	284
18	141-143	334
19	219-221	350
20	271-273	402
21	176-178	294
22	>310	344
23	284-286	311
24	263-265	342
25	270-272	318
26	293-295	382
27	243-246	372
28	225-228	384
32	272-275	360
33	295-298	358
34	236-238	
41	>310	296
42	>310	300
43	270-273	349
44	295-297	335
45	263-265	335
46		294
47	238-239	295-
48	208-209	279
49	253-254	299
50	289-290	295
51	298-299	279
52	300-302	299
53	122-123	296
54	194-196	300
55	249-250	240
56	270-271	244
57	78-80	246
58	110-112	276
59	100-101	276

10

20

30

40

化合物	融点	マススペクトルデータ
60	144-147	290
61	83-84	330
62	70-74	314
63	142-145	282
64	143-145	304
65	202-204	265
66	171-174	349
67	225-227	333
68	240-244	301
74	228-230	281
75	178-179	281
76	160-161	295
77	153-154	295
78	164-166	290
79	180-182	265
80	230-235	299
81	210-211	295
82	230-235	350
83	205-206	299
84	225-226	283
85	260-261	281 (ES-)
86	157-158	283
87	210-215	309
88	177-178	343
89	247-248	343
90	181-182	279
91	251-252	279
92	237-240	283
93	173-174	283
94	225-227	333
95	191-194	349
96	245-246	283
97	223-225	295
98	225-226	265
99	267-269	265
100	282-284	281
101	274-276	308 (ES-)
102	276-277	308 (ES-)
103	283-285	301
104	291-293	301
105	315-317	332
106	240-243	306
107	118-120	331
108	209-210	280
109	222-223	295
110	224-225	308
111	264-265	309
112	157-158	295
113	243-245	266
114	260-262	266

10

20

30

40

化合物	融点	マススペクトルデータ
115	300-302	266
116	>350	266
117	297-299	267
118	>350	267
119	310-311	267
120	319-321	267
121	331-333	306
122	325-326	317
123	250-252	316
124	182-183	331
125	190-192	292
126	178-180	294
127	231-233	300
128	209-211	332
129	278-280	292
130	239-241	264
131	318-320	348
132	203-205	296
133	213-215	349
134	246-248	249
135	273-275	291
136	241-243	277
137	191-192	291
138	249-250	277
139	272-273	307
140	225-227	307
141	233-234	291
142	217-218	321
143	192-193	321
144	227-228	293
145	290-292	321
146	246-248	277
147	232-233	321
148	288-290	321
149	304-306	307
150	273-276	321
151	202-204	282
152	211-213	282
153	243-245	300
154	224-226	332
155	211-213	282
156	178-181	278
157	201-202	348
158		348
159		278
160	190-191	295
161	288-290	291
162	308-310	293
163	279-280	321
164	180-183	308

10

20

30

40

化合物	融点	マスペクトルデータ
165	180-183	343
166	192-193	279
167	162-164	279
168	280-281	310
169	166-167	283
170	180-182	279
171	211-212	295
172	179-181	331
173	255-257	331
174	156-157	295
175	152-153	371
176	210-212	371
177	229-231	279
178	280-282	279
179	200-202	301
180	258-260	301
181	235-237	283
182	266-268	283
183	235-237	357
184	277-278	307
185	240-241	343
186	282-283	357
187	311-313	307
188	277-278	344
193	200-202	294
194	212-213	278
195	208-209	278
196	>350	298
197	200-202	298
198	198-200	298
199	164-165	348
200	>350	294
201	302-303	280
202	305-306	334
203	294-295	296
204	276-277	296
205	286-288	309
206	273-275	281
207	272-274	281
208	225-227	349
209	166-168	349
210	178-180	299
211	252-255	299
212	261-265	283
213	228-230	283
214	220-222	331
215	211-213	357
216	164-165	357
217	252-253	295
218	214-215	349

10

20

30

40

化合物	融点	マススペクトルデータ
219	268-270	295
220	179-180	295
221	200-202	295
222	244-245	265
223	143-145	349
224	230-231	349
225	201-203	323
226	238-240	323
227	266-268	309
228	212-215	307
229	215-218	307
230	209-211	313
231	285-288	313
232	135-138	333
233	286-289	333
234	259-261	299
235	218-220	333
236	271-273	333
237	196-197	293
238	254-256	293
239	221-223	309
240	161-163	278
241	205-208	296
242	193-194	300
243	199-201	298
244	264-268	296
245	215-218	300
246	142-144	370
247	177-180	308
253	239-241	321
254	269-271	321
255	215-216	307
256	278-279	307
257	281-282	304
258	198-199	271
259	200-202	272
260	235-236	266
261	280-282	266
262	277-279	263
263	263-265	263
264	292-294	284
265	327-328	284
266	321-323	284
267	327-328	364
268	312-313	302
269	313-314	300
270	261-262	346
271	265-266	316
272	253-254	326
273	310-311	310

10

20

30

40

化合物	融点	マススペクトルデータ
274	244-245	310
275	311-312	308
276	263-267	323
277	252-254	323
278	217-219	339
279	218-220	323
280	294-295	307
281	205-208	341
282	176-179	355 (ES-)
283	215-217	339 (ES-)
284	220-221	339 (ES-)
285	239-240	339 (ES-)
286		319-320
287	244-245	306.22
288		
289		
290		
291		
292	230-232	
293	>310	
294	263-265	
295	173-175	
296	290-292	
297	239-241	
298	141-143	
299	219-221	
300	271-273	
301	176-178	
302	>300	
303	284-286	
304	263-265	
305	270-272	
306	293-295	
307	243-246	
308	225-228	
309	266-268	
310	245-247	
311	>330	
312	272-275	
313	295-298	
314	236-238	
315	253-255	
316	241-244	
317	257-259	
318	269-272	
319	223-225	
320	209-211	
321	>310	
322	>310	
323	270-273	

10

20

30

40

化合物	融点	マススペクトルデータ
324	295-297	
325	263-265	
326		
327	203-205	
328	223-225	
329	220-223	
330	221-223	
331	250-253	
332	169-170	
333	276-278	
334	203-206	
335	255-258	
336	165-168	
337	188-191	
338	209-211	
339	252-255	
340	225-227	
341	280-282	
342	296-298	
343	193-194	
344	>320	
345	191-193	
346		282.40
347	205-208	
348	195-199	
349	163-165	
350	184-187	
351	183-186	
352	188-189	
353	204-205	
354	200-204	
355	239-240	
356	249-250	
357	237-239	
358	212-214	
359	230-232	
360	173-178	
361	180-185	
362	193-195	
363	230-235	
364	169-170	
365	210-212	
366	246-247	
367	275-246	
368	215-216	
369	266-268	
370	274-276	
371	259-260	
372	251-252	
373	259-260	

10

20

30

40

化合物	融点	マスペクトルデータ
374	205-207	
375	274-276	
376	171-172	
377	176-177	
378	330-332	
379	295-296	
380	305-307	
381	271-272	
382	291-292	
383	238-240	
384	251-252	
385	266.5-267.5	
386	277-278	
387	256-257	
388	225-226	
389	216-217	
390	276-277	
391	262-263	
392	235.5-237	
393	211-213	
394	275-277	
395	158-160	
396	162-164	
397	197-199	
398	241-243	
399	295-298	
400	247-249	
401	>300	
402	187-189	
403	257-259	
404	233-235	
405	127-129	
406	142-144	
407	199-200	
408	175-177	
409	172-173	
410	202-204	
411	283-285	
412	284-285	
413	217-219	
414	155-157	
415	167-169	
416	290-292	
417	292-293	
418	223-225	
419	283-285	
420	153-154	
421	156-158	
422	220-223	
423	208-210	

10

20

30

40

化合物	融点	マススペクトルデータ
424	269-270	
425	247-249	
426	207-209	
427	273-275	
428	241-243	
429	297-299	
430	207-209	
431	257-259	
432	268-270	
433	174-176	
434	210-211	
435	251-252	
436	212-213	
437	227-228	
438	192-193	
439	>320	
440	272-273	
441	212-213	
442	263-265	
443	226-227	
444	262-263	
445	247-248.5	
446	285-287	
447	291-292	
448	245-250	
449	203-205	
450	165-170	
451	280-283	
452	282-284	
453	286-287	
454		
455	177-180	
456	171-174	
457	246-250	
458	183-186	
459	135-138	
460	209-211	
461	267-270	
462	286-289	
463	256-258	
464	260-262	
465	250-252	
466	283-285	
467	265-267	
468	253-255	
469	263-265	
470	267-269	
471	269-271	
472	271-273	
473	291-293	

10

20

30

40

化合物	融点	マススペクトルデータ
474		293.28

【0594】

実施例2：ナンセンス抑制活性

ルシフェラーゼ媒介化学発光に基づく機能的な細胞系翻訳アッセイ（国際出願PCT/US2003/023185、2003年7月23日出願、参照することにより、その全体がここに組み込まれる）により、ナンセンス抑制レベルの定量的評価が可能となる。ヒト胚性腎細胞（293細胞）をウシ胎仔血清（FBS）を含む培地で培養する。この細胞には、アミノ酸位置190に未熟な終結コドンを含むルシフェラーゼ遺伝子を安定的に導入することができる。この位置のルシフェラーゼ遺伝子に通常存在するトレオニンコドン（ACA）の代わりに、3つの可能なナンセンスコドン（TAA、TAG、またはTGA）のそれぞれ、および前後関係上重要な、ナンセンスコドンの次の下流+1位置に、4つの可能なヌクレオチド（アデニン、チミン、シトシン、またはグアニン）のそれぞれを、部位特異的変異導入によって導入する。したがって、未熟な終結コドンを含むルシフェラーゼ遺伝子のアミノ酸190は、TAA、TAG、またはTGAのいずれかである。各停止コドンに関して、未熟な終結コドンを含むルシフェラーゼ遺伝子のアミノ酸190に続くヌクレオチドが、アデニン、チミン、シトシン、あるいはグアニン（A、T、C、G）で置換されるが、これらの変異は、ルシフェラーゼ遺伝子のリーディングフレームを変更しない。これらの構築物の模式図を図1に示す。

10

20

【0595】

上述した本発明の細胞系ルシフェラーゼレポーターアッセイからのナンセンス抑制活性を以下の表（表2）に示す。ヒト胚性腎293細胞は、190位置にUGAナンセンス変異を含み、インフレームでアデニンヌクレオチド（UGAA）が後続するルシフェラーゼレポーター構築物を安定的に導入される。

【0596】

表2における活性測定は、細胞に基づくルシフェラーゼレポーターアッセイにおいて測定されるが、構築物はUGA未熟終結コドンと、これにインフレームで続くアデニンヌクレオチド（UGAA）を含有する。

【0597】

アミノグリコシド系抗生物質であり、未熟な終結コドンのリードスルーを可能にすることが知られるゲンタマイシンを、内部標準として使用する。活性測定は、細胞内で所定のタンパク質を産生するために必要な化合物の最低濃度と、その濃度で細胞によって産生されるタンパク質の量と、の定性比に基づいている。タンパク質合成の非常に高い能力および効力、あるいはそのどちらかを有すると確認された化合物は、「*****」と分類される。タンパク質合成の中程度の能力および/または効力を有すると確認された化合物は、「****」、「***」、あるいは「**」と分類される。同様に、タンパク質合成の低度の能力および/または効力を有すると確認された化合物は、「*」と分類される。

30

【表 2】

化合物	UGAA
1	*
2	**
3	***
4	****
5	****
6	****
8	*
9	*
10	*
11	**
12	***
13	***
14	****
15	****
16	**
17	***
18	****
19	*****
20	***
21	***
22	*****
23	****
24	****
25	****
26	****
27	**
28	**
29	*****
30	***
31	*
32	***
33	*
34	*
35	****
36	***
37	***
38	****
39	*****
40	***
41	*
42	*
43	*
44	*
45	***
46	****
47	***
48	***
49	***
50	***

10

20

30

40

化合物	UGAA
5 1	*****
5 2	***
5 3	**
5 4	**
5 5	*
5 6	*
5 7	**
5 8	**
5 9	**
6 0	**
6 1	**
6 2	**
6 3	*
6 4	*
6 5	****
6 6	****
6 7	****
6 8	****
6 9	*
7 0	**
7 1	**
7 2	**
7 3	*
7 4	****
7 5	****
7 6	*****
7 7	****
7 8	***
7 9	**
8 0	**
8 1	****
8 2	***
8 3	****
8 4	****
8 5	*****
8 6	****
8 7	****
8 8	**
8 9	**
9 0	****
9 1	**
9 2	**
9 3	**
9 4	**
9 5	**
9 6	**
9 7	****
9 8	**
9 9	*****
1 0 0	**

10

20

30

40

化合物	UGAA
101	****
102	***
103	****
104	****
105	*****
106	*****
107	***
108	***
109	*****
110	***
111	***
112	***
113	***
114	*
115	*
116	*
117	*
118	*
119	*
120	*
121	**
122	***
123	***
124	****
125	*****
126	*****
127	***
128	***
129	*****
130	***
131	****
132	*****
133	****
134	**
135	**
136	*
137	***
138	****
139	****
140	***
141	***
142	***
143	*
144	**
145	*
146	****
147	***
148	****
149	*
150	*****

10

20

30

40

化合物	UGAA
151	**
152	**
153	**
154	****
155	*****
156	****
157	****
158	***
159	****
160	***
161	**
162	**
163	*
164	****
165	****
166	*****
167	****
168	***
169	***
170	****
171	***
172	***
173	**
174	****
175	***
176	****
177	*****
178	****
179	*****
180	**
181	****
182	**
183	***
184	***
185	***
186	***
187	****
188	***
189	*
190	**
191	*
192	**
193	***
194	*****
195	***
196	*****
197	****
198	****
199	***
200	****

10

20

30

40

化合物	UGAA
201	****
202	****
203	***
204	***
205	****
206	****
207	***
208	***
209	***
210	***
211	****
212	****
213	****
214	****
215	*
216	**
217	***
218	****
219	***
220	****
221	**
222	*
223	***
224	**
225	****
226	*****
227	***
228	****
229	****
230	****
231	***
232	****
233	**
234	***
235	****
236	***
237	*****
238	***
239	*****
240	****
241	*****
242	****
243	**
244	*****
245	***
246	****
247	****
248	**
249	****
250	****

10

20

30

40

化合物	UGAA
251	*
252	*
253	*
254	*
255	****
256	***
257	***
258	*****
259	*
260	****
261	*
262	*
263	*
264	*
265	*
266	***
267	***
268	**
269	***
270	*
271	***
272	***
273	****
274	***
275	****
276	***
277	****
278	*
279	***
280	*
281	**
282	**
283	***
284	****
285	***
286	*
287	*
288	*
289	*
290	*
291	*
292	****
293	***
294	****
295	****
296	**
297	**
298	****
299	*****
300	***

10

20

30

40

化合物	UGAA
301	***
302	****
303	***
304	***
305	***
306	****
307	*
308	**
309	*****
310	****
311	*
312	***
313	*
314	*
315	****
316	**
317	***
318	****
319	****
320	***
321	*
322	*
323	*
324	*
325	***
326	****
327	*****
328	***
329	*****
330	*
331	****
332	****
333	*
334	***
335	***
336	****
337	*
338	***
339	*
340	****
341	***
342	*****
343	**
344	*
345	**
346	****
347	****
348	****
349	***
350	****

10

20

30

40

化合物	UGAA
351	**
352	*****
353	*****
354	*****
355	*****
356	****
357	****
358	****
359	*****
360	****
361	****
362	****
363	**
364	***
365	****
366	**
367	***
368	**
369	***
370	***
371	***
372	***
373	***
374	**
375	***
376	*****
377	***
378	*
379	*
380	**
381	***
382	**
383	*
384	****
385	***
386	***
387	***
388	***
389	**
390	***
391	**
392	**
393	*****
394	*****
395	*
396	*
397	*****
398	**
399	***
400	**

10

20

30

40

化合物	UGAA
401	
402	****
403	*
404	****
405	****
406	****
407	*
408	*
409	*
410	*
411	****
412	*
413	*
414	***
415	****
416	*
417	***
418	****
419	*
420	*
421	***
422	****
423	**
424	***
425	**
426	****
427	**
428	****
429	****
430	****
431	**
432	***
433	**
434	***
435	****
436	****
437	****
438	****
439	*
440	***
441	***
442	****
443	***
444	***
445	***
446	**
447	***
448	***
449	***
450	***

10

20

30

40

化合物	UGAA
451	*
452	*
453	*
454	***
455	***
456	***
457	***
458	****
459	***
460	**
461	****
462	*
463	****
464	*
465	***
466	*****
467	****
468	****
469	****
470	****
471	*****
472	****
473	****
474	****

10

20

30

【0598】

前述のアッセイにおけるナンセンス抑制活性は、190位置にUGAナンセンス変異を有し、その後にインフレームでシトシンヌクレオチドが続く構築物(UGAC)、190位置にUAGナンセンス変異を有し、その後にインフレームでアデニンヌクレオチドが続く構築物(UAGA)、190位置にUAAナンセンス変異を有し、その後にインフレームでアデニンヌクレオチドが続く構築物(UAAA)、および190位置にUAAナンセンス変異を有し、その後にインフレームでシトシンヌクレオチドが続く構築物(UAAC)に関して、以下の表3に示す。また、表3には欄(「ウエスタンプロット」)が含まれるが、この欄は、示した化合物による細胞の処理が、ルシフェラーゼにおいて特定のコドン状況(UGAA、UGAC、UAAAまたはUAAC)でナンセンス変異を抑制し、またウエスタンプロット法で陽性シグナルにより判定されるルシフェラーゼタンパク質の産生をもたらすかどうかを示す。ウエスタンプロットアッセイでの陽性の結果は、「+」とナンセンスコドンおよび抑制されるコドン状況によって示される。

【表 3】

化合物番号	UGAC	UAAA	UAAC	UAGA	ウエスタン プロット法
47		*		*	
48		*		*	
65		**		***	
66		**		***	+ UGA C; UA AC
67		****		****	
68		***		****	
76		****		****	
81		***		***	
83		***		*	
84		*		*	
85		*		*	+; UG AC
86		*		*	
90		*		*	
91		*		*	
92		*		*	
93		*		*	
95		*		*	
96		***		**	
97		***		**	
98				***	
99		*		*	
100				*	
101				*	
102				*	
103		*		**	
104		*		*	
105		*		***	+; UG AA; U GAC; UAAA
106	*****	***		****	
109	*****	*		*	
131		*		*	
133		*		*	
135	*		*		
136	***		*		
137	***		*		
138	*****	*	**	*	
139	*****	*	*	*	
140	*****	**	*	***	
141	***		*		
142	***	*	***	***	
143	*		*		
144	**		*		
145	*		*		

10

20

30

40

化合物番号	UGAC	UAAA	UAAC	UAGA	ウエスタン プロット法
146	*****	*	**	*	
147	***		**		
148	***	*	*	***	
149	*		*		
150		*		*	
154		*		***	
155		**		***	
156		*		*	
157		**		*	
159		*		*	
164		**		**	
177		**		**	
179		*		**	
196		*		*	
198		*		*	
205		*		*	
214		*		*	
225		**		***	
228		**		**	
230		**		**	
232		*		*	
235		**		**	
237		***		**	+; UG AC
239		*		*	
241		***		**	
242		**		**	
249		*		*	
255		**		**	

10

20

30

40

50

【0599】

実施例3：リードスルーアッセイ

ルシフェラーゼ媒介化学発光に基づく機能的な細胞系翻訳アッセイ（国際出願PCT/US2003/023185、2003年7月23日出願、参照することにより、その全体がここに組み込まれる）により、mRNAにおける通常の停止コドンの翻訳リードスルーの評価が可能となる。ヒト胚性腎細胞（293細胞）をウシ胎仔血清（FBS）を含む培地で培養する。この細胞には、アミノ酸位置190に未熟終結コドンを含むルシフェラーゼ遺伝子を安定的に導入することができる。この位置のルシフェラーゼ遺伝子に通常存在するトレオニンコドン（ACA）の代わりに、3種の可能なナンセンスコドン（TAA、TAG、またはTGA）のそれぞれ、および前後関係上重要な、ナンセンスコドンの次の下流+1位置に、4種の可能なヌクレオチド（アデニン、チミン、シトシン、またはグアニン）のそれぞれを、部位特異的変異導入によって導入する。したがって、未熟な終結コドンを含むルシフェラーゼ遺伝子のアミノ酸190は、TAA、TAG、またはTGAのいずれかである。各停止コドンに関して、未熟な終結コドンを含むルシフェラーゼ遺伝子のアミノ酸190に続くヌクレオチドが、アデニン、チミン、シトシン、あるいはグアニン（A、T、C、G）で置換されるが、これらの変異は、ルシフェラーゼ遺伝子のリーディングフレームを変更しない。これらの構築物の模式図を図1に示す。

【0600】

本発明の別のアッセイにより、ナンセンス変異抑制を促進する化合物を評価することができる。上記の図1に示すルシフェラーゼ構築物を、ルシフェラーゼタンパク質のN末端に2つのエピトープタグを含むように遺伝子操作する。ルシフェラーゼタンパク質産生に

基づき、これらの構築物は翻訳リードスルーのレベルを定性的に評価する。未熟終結コードンの抑制によって産生された全長ルシフェラーゼタンパク質の存在は、抑制されたルシフェラーゼタンパク質の免疫沈降（Hisタグに対する抗体を使用）と、これに続く第二のエピトープ（XpressTMエピトープ；Invitrogen（登録商標）、Carlsbad、California）に対する抗体を使用してのウエスタンブロット法で測定される。これらの構築物を図2に示す。

【0601】

図2の構築物を有する細胞は、本発明の化合物で処理したとき、全長タンパク質産生の増加を示す。20時間の処理後、図2の構築物を有する細胞を収集し、Hisエピトープを認識する抗体を用いて、ルシフェラーゼタンパク質を免疫沈降させる。免疫沈降に続いて、XpressTMエピトープ（Invitrogen（登録商標）、Carlsbad、California）に対する抗体を使用してウエスタンブロット法を実施し、短縮ルシフェラーゼ（ナンセンス抑制が起こらなかった場合に産生される）を検出し、また全長タンパク質（ナンセンスコードンの抑制によって産生される）を検出する。試験化合物による細胞の処理では、全長タンパク質が産生され、リードスルータンパク質は産生されない（例えば、図3参照）。リードスルータンパク質は通常の終結コードンの抑制が起こる場合に産生される。本発明の化合物は、ルシフェラーゼmRNAにおいて、未熟、すなわちナンセンス変異を抑制するが、通常の終結コードンは抑制しない。

10

【0602】

本発明の化合物は、哺乳類において、未熟な終結コードンには選択的に作用するが、通常の終結コードンには作用しない。

20

【0603】

ラットとイヌに、高用量の化合物（最高1800mg/kg）を1日1回、14日間にわたり強制的に（経口）投与する。処置後、組織を採取し、溶解物を調製し、ウエスタンブロット分析を実施する。通常の終結コードンのリードスルーを評価するためのタンパク質の選択は、主に、通常の終結コードンとインフレームの3'-UTRに2番目の停止コードンを有する対応するmRNAに基づく。これら2つの停止コードン間に、選択された各タンパク質は、1番目の終結コードンのリボソームリードスルーの場合にタンパク質の伸長をコードするヌクレオチドの介在配列を有する。化合物に非特異的なリボソームリードスルーを誘発する能力がある場合、伸長タンパク質はウエスタンブロット法により野生型タンパク質から区別される。ラットから組織を採取し、ビメンチンmRNAにおける通常の終結コードン（UAA）の抑制を分析する。抑制の証拠は見られない。本発明の化合物で処理したイヌから組織を採取する。UAG停止コードンを有するアクチンの通常の終結コードンの抑制は確認されない。

30

【0604】

健康なヒトのボランティアに、本発明の化合物を1回（200mg/kg）経口投与する。血液検体を採取し、血漿を調製し、男女被験者の血漿検体を使用してウエスタンブロット法を実施する。UGA終結コードンを有するC反応性タンパク質（CRP）を用いて、本発明の化合物で被験者を治療することにより、CRP mRNAの通常の終結コードンが抑制されるかどうかを確認する。ルシフェラーゼアッセイと未熟終結アッセイとの組み合わせで、未熟終結コードンの選択的抑制は実証されるが、通常の終結コードンの抑制は実証されない。

40

【0605】

実施例4：動物モデル

また、動物モデル系を用いて、本発明の化合物の安全性と有効性を実証することもできる。関心のある疾患、症状、または症候群に対する動物モデルを用いて本発明の化合物の生物学的活性を試験する。これには機能的なリードアウト系に連結された標的RNAエレメントを有するように操作された動物、例えばトランスジェニックマウスなどが含まれる。

【0606】

50

嚢胞性線維症

嚢胞性線維症の動物モデルの例としては、限定するものではないが、*cfttr* (-/-) マウス (例えば、Freedmanら、2001、*Gastroenterology* 121(4):950-7参照)、*cfttr* (tm1HG U / tm1HG U) マウス (例としては、Bernhardら、2001、*Exp Lung Res* 27(4):349-66参照)、*cAMP* 媒介 *Cl* (-) コンダクタンス障害を有する *CFTTR* 欠損マウス (例えば、Stotlandら、2000、*Pediatr Pulmonol* 30(5):413-24参照)、および *C57BL/6-Cfttr* (m1UNC) / *Cfttr* (m1UNC) ノックアウトマウス (例えば、Stotlandら、2000、*Pediatr Pulmonol* 30(5):413-24参照) が挙げられる。

10

【0607】

筋ジストロフィー

筋ジストロフィーの動物モデルの例としては、限定するものではないが、マウス、ハムスター、ネコ、イヌ、およびシー・エレガンス (*C. elegans*) が挙げられる。筋ジストロフィーのマウスモデルの例としては、限定するものではないが、*dy* - / - マウス (例えば、Connollyら、2002、*J Neuroimmunol* 127(1-2):80-7参照)、筋ジストロフィー筋炎 (*mdm*) マウス変異体 (例えば、Garveyら、2002、*Genomics* 79(2):146-9参照)、*mdx* マウス (例えば、Nakamuraら、2001、*Neuromuscul Disord* 11(3):251-9参照)、ユートロフィン-ジストロフィンノックアウト (*dko*) マウス (例えば、Nakamuraら、2001、*Neuromuscul Disord* 11(3):251-9参照)、*dy/dy* マウス (例えば、Dubowitzら、2000、*Neuromuscul Disord* 10(4-5):292-8参照)、*mdx* (*Cv3*) マウスモデル (例えば、Pillersら、1999、*Laryngoscope* 109(8):1310-2参照)、および筋緊張症 *ADR-MDX* 変異マウス (例えば、Kramerら、1998、*Neuromuscul Disord* 8(8):542-50参照) が挙げられる。筋ジストロフィーのハムスターモデルの例としては、限定するものではないが、サルコグリカン欠損ハムスター (例えば、Nakamuraら、2001、*Am J Physiol Cell Physiol* 281(2):C690-9参照)、および *BIO 14.6* ジストロフィーハムスター (例えば、Schlenker、Burbach共著、1991、*J Appl Physiol* 71(5):1655-62参照) が挙げられる。筋ジストロフィーのネコモデルの例としては、限定するものではないが、肥大型筋ジストロフィーネコモデル (例えば、Gaschen、Burgunder共著、2001、*Acta Neuropathol* (Berl) 101(6):591-600参照) が挙げられる。筋ジストロフィーのイヌモデルの例としては、限定するものではないが、筋ジストロフィーゴールデンレトリバー (例えば、Fletcherら、2001、*Neuromuscul Disord* 11(3):239-43参照)、およびイヌ *X*-連鎖筋ジストロフィー (例えば、Valentineら、1992、*Am J Med Genet* 42(3):352-6参照) が挙げられる。筋ジストロフィーのシー・エレガンスモデルの例は、*Chamberlain*、*Benian*共著、2000、*Curr Biol* 10(21):R795-7、および *Culette*、*Sattelle*共著、2000、*Hum Mol Genet* 9(6):869-77に記載される。

20

30

40

【0608】

家族性高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症の動物モデルの例としては、限定するものではないが、機能性 *LDL* 受容体遺伝子欠損マウス (例えば、Ajiら、1997、*Circulation* 95(2):430-7参照)、*Yoshida* ラット (例えば、Fantappieら、1992、*Life Sci* 50(24):1913-24参照)、*JCR:LA-cp* ラット (例えば、Richardsonら、1998、*Atheroscle*

50

rosis 138(1):135-46)、ブタ(例えば、Hasler-Rapaczら、1998、Am J Med Genet 76(5):379-86参照)、およびWatanabe遺伝性高脂血症ウサギ(例えば、Tsutsumiら、2000、Arzneimittelforschung 50(2):118-21;Harschら、1998、Br J Pharmacol 124(2):227-82;およびTanakaら、1995、Atherosclerosis 114(1):73-82参照)が挙げられる。

【0609】

ヒト癌

ヒト癌の動物モデルの例としては、限定するものではないが、一般的に、コンパニオン
10
アニマルに自然に生じる腫瘍(例えば、Vail、MacEwen共著、2000、Cancer Invest 18(8):781-92参照)が挙げられる。肺癌の動物モデルの例としては、限定するものではないが、Zhang、Roth共著により記述される肺癌動物モデル(1994、In Vivo 8(5):755-69)、およびp53機能破壊トランスジェニックマウスモデル(例えば、Morrisら、1998、J La State Med Soc 150(4):179-85参照)が挙げられる。乳癌の動物モデルの例としては、限定するものではないが、サイクリンD1過剰発現トランスジェニックマウス(例えば、Hosokawaら、2001、Transgenic Res 10(5):471-8参照)が挙げられる。結腸癌の動物モデルの例としては、限定するものではないが、TCRbetaおよびp53ダブルノックアウトマウス(20
例えば、Kadoら、2001、Cancer Res 61(6):2395-8参照)が挙げられる。膵臓癌の動物モデルの例としては、限定するものではないが、膵臓腫瘍Panc02マウス膵臓腺癌転移モデル(例えば、Wangら、2001、Int J Pancreatol 29(1):37-46参照)および皮下膵臓腫瘍を発生させたnu-nuマウス(例えば、Ghanehら、2001、Gene Ther 8(3):199-208参照)が挙げられる。非ホジキンリンパ腫の動物モデルの例としては、限定するものではないが、重症複合型免疫不全症(「SCID」)マウス(例えば、Bryantら、2000、Lab Invest 80(4):553-73参照)、およびIgHmu-HOX11トランスジェニックマウス(例えば、Houghら、1998、Proc Natl Acad Sci USA 95(23):13853-8参照)が挙げられる。食道癌の動物モデルの例としては、限定するものではないが、ヒトパピローマウイルス16型E7腫瘍遺伝子導入トランスジェニックマウス(例えば、Herberら、1996、J Virol 70(3):1873-81参照)が挙げられる。結腸直腸癌の動物モデルの例としては、限定するものではないが、Apcマウスモデル(30
例えば、Fodde、Smits共著、2001、Trends Mol Med 7(8):369-73、およびKuraguchiら、2000、Oncogene 19(50):5755-63参照)が挙げられる。神経線維腫症の動物モデルの例としては、限定するものではないが、変異NF1マウス(例えば、Cichowskiら、1996、Semin Cancer Biol 7(5):291-8)が挙げられる。網膜芽腫の動物モデルの例としては、限定するものではないが、網膜にシミアンウイルス40
40
T抗原発現のトランスジェニックマウス(例えば、Howesら、1994、Invest Ophthalmol Vis Sci 35(2):342-51、およびWindlerら、1990、Nature 343(6259):665-9参照)、および近交系ラット(例えば、Nishidaら、1981、Curr Eye Res 1(1):53-5、およびKobayashiら、1982、Acta Neuropathol (Berl) 57(2-3):203-8参照)が挙げられる。ウィルムス腫瘍の動物モデルの例としては、限定するものではないが、WT1ノックアウトマウス(例えば、Scharnhorstら、1997、Cell Growth Differ 8(2):133-43参照)、神経芽細胞腫を高率で発生するラット亜系(例えば、Mesfin、Breech共著、1996、Lab Anim Sci 46(3):3
50

21 - 6 参照)、および Wistar / Furth ウィルムス腫瘍ラット(例えば、Murphyら、1987、Anticancer Res 7(4B):717 - 9 参照)が挙げられる。

【0610】

網膜色素変性症

網膜色素変性症の動物モデルの例としては、限定するものではないが、Royal College of Surgeons(「RCS」)ラット(例えば、Vollrathら、2001、Proc Natl Acad Sci USA 98(22):12584 - 9、および Hanitzschら、1998、Acta Anat (Basel) 162(2-3):119 - 26 参照)、ロドプシンノックアウトマウス(例えば、Jaisielaら、2001、Invest Ophthalmol Vis Sci 42(2):506 - 13 参照)、および Wag / Rij ラット(例えば、Laiら、1980、Am J Pathol 98(1):281 - 4 参照)が挙げられる。

10

【0611】

肝硬変

肝硬変の動物モデルの例としては、限定するものではないが、CCl₄ 暴露ラット(例えば、Kloehnら、2001、Horm Metab Res 33(7):394 - 401 参照)、および細菌性細胞成分または結腸炎により誘発されたげっ歯類モデル(例えば、Vierling、2001、Best Pract Res Clin Gastroenterol 15(4):591 - 610 参照)が挙げられる。

20

【0612】

血友病

血友病の動物モデルの例としては、限定するものではないが、血友病Aげっ歯類モデル(例えば、Reipertrら、2000、Thromb Haemost 84(5):826 - 32; Jarvisら、1996、Thromb Haemost 75(2):318 - 25; および Biら、1995、Nat Genet 10(1):119 - 21 参照)、血友病Aイヌモデル(例えば、Gallo-Pennら、1999、Hum Gene Ther 10(11):1791 - 802、および Connellyら、1998、Blood 91(9):3273 - 81 参照)、血友病Bマウスモデル(例えば、Snyderら、1999、Nat Med 5(1):64 - 70; Wangら、1997、Proc Natl Acad Sci USA 94(21):11563 - 6; および Fangら、1996、Gene Ther 3(3):217 - 22 参照)、血友病Bイヌモデル(例えば、Mountら、2002、Blood 99(8):2670 - 6; Snyderら、1999、Nat Med 5(1):64 - 70; Fangら、1996、Gene Ther 3(3):217 - 22; および、Kayら、1994、Proc Natl Acad Sci USA 91(6):2353 - 7 参照)、および血友病Bアカゲザルモデル(例えば、Lozierら、1999、Blood 93(6):1875 - 81 参照)が挙げられる。

30

【0613】

フォン・ヴィレブランド病

フォン・ヴィレブランド病の動物モデルの例としては、限定するものではないが、近交系マウス系統 RIIIS / J (例えば Nicholsら、1994、83(11):3225 - 31、および Sweeneyら、1990、76(11):2258 - 65 参照)、ボトロセチン投与ラット(例えば、Sandersら、1988、Lab Invest 59(4):443 - 52 参照)、およびフォン・ヴィレブランド病ブタモデル(例えば、Nicholsら、1995、Proc Natl Acad Sci USA 92(7):2455 - 9; Johnson、Bowie 共著、1992、J Lab Clin Med 120(4):553 - 8; および Brinkhousら、1991、Mayo Clin Proc 66(7):733 - 42 参照)が挙げられる。

40

【0614】

50

サラセミア

サラセミアの動物モデルの例としては、限定するものではないが、グロビン遺伝子変異マウスモデル(例えば、Lewisら、1998、Blood 91(6):2152-6; Rajaら、1994、Br J Haematol 86(1):156-62; Poppら、1985、445:432-44; および Skowら、1983、Cell 34(3):1043-5参照)が挙げられる。

【0615】

腎臓結石

腎臓結石の動物モデルの例としては、限定するものではないが、遺伝性高カルシウム尿症ラット(例えば、Bushinskyら、1999、Kidney Int 55(1):234-43、および Bushinskyら、1995、Kidney Int 48(6):1705-13)、化学物質で処理されたラット(例えば、Grasesら、1998、Scand J Urol Nephrol 32(4):261-5; Burgessら、1995、Urol Res 23(4):239-42; Kumarら、1991、J Urol 146(5):1384-9; Okadaら、1985、Hinyokika Kyo 31(4):565-77; および Bluestoneら、1975、Lab Invest 33(3):273-9)、高シュウ酸尿症ラット(例えば、Jonesら、1991、J Urol 145(4):868-74)、片側逆行軟性腎盂鏡検査におけるブタ(例えば、Seifmahら、2001、57(4):832-6)、および上部尿路閉塞ウサギ(例えば、Itataniら、1979、Invest Urol 17(3):234-40参照)が挙げられる。

10

20

【0616】

毛細血管拡張性運動失調症

毛細血管拡張性運動失調症の動物モデルの例としては、限定するものではないが、毛細血管拡張性運動失調症マウスモデル(例えば、Barlowら、1999、Proc Natl Acad Sci USA 96(17):9915-9、および Inoueら、1986、Cancer Res 46(8):3979-82参照)が挙げられる。

【0617】

リソソーム蓄積症

リソソーム蓄積症の動物モデルの例としては、限定するものではないが、ムコ多糖症V II型マウスモデル(例えば、Brooksら、2002、Proc Natl Acad Sci USA 99(9):6216-21; Monroyら、2002、Bone 30(2):352-9; Voglerら、2001、Pediatr Dev Pathol 4(5):421-33; および Voglerら、2001、Pediatr Res 49(3):342-8; および Wolfeら、2000、Mol Ther 2(6):552-6参照)、異染性白質萎縮症マウスモデル(例えば、Matznerら、2002、Gene Ther 9(1):53-63参照)、サンドホフ病マウスモデル(例えば、Sangoら、2002、Neuropathol Appl Neurobiol 28(1):23-34)、ムコ多糖症IIIA型マウスモデル(例えば、Bhattacharyyaら、2001、Glycobiology 11(1):99-10、および Bhaumikら、1999、Glycobiology 9(12):1389-96参照)、アリアルスルファターゼA(ASA)欠損マウス(例えば、D'Hoogeら、1999、Brain Res 847(2):352-6、および D'Hoogeら、1999、Neurosci Lett 273(2):93-6参照); アスパルチルグルコサミン尿症変異マウス(例えば、Jalankoら、1998、Hum Mol Genet 7(2):265-72参照); ムコ多糖症VI型ネコモデル(例えば、Crawleyら、1998、J Clin Invest 101(1):109-19、および Norrdinら、1995、Bone 17(5):485-9参照); ニーマン・ピック病C型ネコモデル(例えば、Marchら、1997、Acta Neuropathol (Berl) 94(2):164-7

30

40

50

2 参照) ; 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損マウス (例えば、Otterbach、Stoffel 共著、1995、Cell 81 (7) : 1053 - 6 参照)、およびウシマンノシドーシス (例えば、Jollyら、1975、Birth Defects Orig Artic Ser. 11 (6) : 273 - 8 参照) が挙げられる。

【0618】

結節硬化症

結節硬化症の動物モデルの例としては、限定するものではないが、TSC1マウスモデル (例えば、Kwiatkowskiら、2002、Hum Mol Genet. 11 (5) : 525 - 34 参照)、Tsc1 (TSC1ホモログ)ノックアウトマウス (例えば、Kobayashiら、2001、Proc Natl Acad Sci U S A. 2001年7月17日; 98 (15) : 8762 - 7 参照)、TSC2遺伝子変異 (Eker)ラットモデル (例えば、Hino 2000、Nippon Rinsho 58 (6) : 1255 - 61; Mizuguchiら、2000、J Neuropathol Exp Neurol. 59 (3) : 188 - 9; およびHinoら、1999、Prog Exp Tumor Res. 35 : 95 - 108); およびTsc2 (+/-)マウス (例えば、Ondaら、1999、J Clin Invest. 104 (6) : 687 - 95 参照) が挙げられる。

10

【0619】

実施例5 : mdxマウス、動物モデル研究

mdxマウスにおいて427kDaのジストロフィンポリペプチドの未熟な翻訳終結を起こす変異は、エクソン23の3185位置でのCからTへの変異であることが示されている (Sicinskiら、Science 244 (4912) : 1578 - 1580 (1989))。生後1日目のmdxマウス由来のマウス骨格筋初代培養物を以前に記載されたように調製する (Barton-Davisら、J. Clin. Invest. 104 (4) : 375 - 381 (1999))。細胞を本発明の化合物の存在下で10日間培養する。4日ごとに培地を取り替え、筋芽細胞培養物中のジストロフィンの存在を以前に記載されたように免疫染色によって検出する (Barton-Davisら、J. Clin. Invest. 104 (4) : 375 - 381 (1999)、参照することにより、その全体がここに組み込まれる)。ジストロフィンタンパク質のC末端に対するモノクローナル一次抗体を未希釈で使用し、ローダミンコンジュゲート抗マウスIgGを二次抗体として使用する。この抗体が、ナンセンスコドンの抑制によって産生された全長タンパク質を検出する。ライカDMR顕微鏡、デジタルカメラ、および関連画像ソフトを使用して染色を観察する。

20

30

【0620】

以前に記載されたように (Barton-Davisら、J. Clin. Invest. 104 (4) : 375 - 381 (1999))、化合物は麻酔マウスの皮膚に埋め込んでアルゼット浸透圧ポンプによって送達される。本発明の化合物を2回投与する。ゲンタマイシンを陽性コントロールとし、溶剤のみを満たしたポンプを陰性コントロールとして用いる。ポンプを適当な化合物で満たし、算出した用量 (これに組織が暴露される) が10mMおよび20mMとなるようにする。約200mMの組織暴露が得られるよう、ゲンタマイシンの濃度を計算する。初期実験にてマウスを14日間処置し、その後マウスにケタミン麻酔をかけ、放血させる。次に実験動物の前脛骨 (TA) 筋を摘出し、凍結し、横紋筋へのジストロフィンの取り込みの免疫蛍光分析に使用する。以前に記載されたように (Barton-Davisら、J. Clin. Invest. 104 (4) : 375 - 381 (1999))、免疫染色によってTA筋のジストロフィンの存在を検出する。

40

【0621】

ウエスタンブロット分析

本発明の化合物で4週間処置したmdxマウスの大腿四頭筋を市販のジストロフィン抗体を用いてウエスタンブロット法で分析する。野生型マウスの大腿四頭筋から抽出したタ

50

ンパク質が陽性コントロールの役割を果たす。処置動物において、全長ジストロフィンの産生が見られる。産生された全長ジストロフィンの量は、ナンセンス抑制の結果（この理論には拘束されないが）、野生型の発現レベルの約10%である。

【0622】

免疫蛍光分析

m d x 雄マウス（生後9～11週）を、本発明の様々な化合物で処置する（少なくとも各化合物についてn = 2）。これらの化合物を1日1回、2週間にわたり、25 mg / kg でS Q投与する。2週間の処置後、マウスを犠牲にして筋肉を摘出し、ジストロフィンのリードスルー効率を測定する。

【0623】

10 μ mの低温切開片に対し、ジストロフィン抗体を用いて免疫蛍光分析（I F）を実施する。この抗体は、m d x マウスに見られる未熟な停止変異のC末端にあるエピトープを認識する。全ての切片について同一の方法で画像分析を行う。処置マウスと未処置マウスの画像を解析し、未処置コントロールにおけるシグナルよりも大きなシグナルを陽性とし、ジストロフィンm R N Aにおける未熟終結コドンの抑制が起こったことを示す。

【0624】

筋力学

動物のE D L筋に対して、摘出された全筋の筋力学を実施する。最適筋長（L o）を最大単収縮張力を産み出す長さとして定義する。L oでの強直性の最大力を、120 Hz、500ミリ秒パルス、最大上電圧で測定する。一連の5回の伸張性の強直性収縮による機械的損傷に対する防御をモニターする。これらの測定は700ミリ秒の刺激時間で実施され、その間、最初の500ミリ秒間は筋肉を等尺性収縮に保持し、その後0.5 L o / 秒の速度で8または10% L oの伸張に保持する。機械的損傷に対する防御を80 Hzの刺激頻度で判定する。損傷は、最初と最後の伸張性収縮間の力の低下として判定される。本発明の化合物による処置は、未処置コントロールと比較して、E D L筋の伸張性収縮により誘発された損傷からの防御をもたらす。

【0625】

実施例6：p 5 3 遺伝子におけるナンセンス変異の抑制

動物モデル系において、C A O V - 3細胞（ 1×10^7 個）をn u d e / n u d eマウスの脇腹に注入する。12日後、マウスをランダム抽出し（1群10匹）、3 mg / kgの本発明の化合物を皮下投与（週5日）するか、あるいは30 mg / kgの本発明の化合物を腹腔内投与（週1日）する。毎週、腫瘍の大きさを測定する。本発明の化合物によってp 5 3におけるナンセンス変異を抑制することで、生体内での癌増殖を阻害することができる。

【0626】

実施例7：本発明の化合物により、2 8 S r R N Aの特定のヌクレオチドへのアクセスを修正する。

以前の研究では、翻訳の忠実度を低下させるゲンタマイシンおよびその他のアミノグリコシド系のメンバーが、16 S r R N AのA部位に結合することが実証された。化学的なフットプリンティング、UV架橋、およびN M Rによって、ゲンタマイシンはr R N AのA部位（ヌクレオチド1400 - 1410および1490 - 1500を含む；大腸菌番号付け）に、ヌクレオチド1406、1407、1494、および1496で結合することが示された（M o a z e d、N o l l e r共著、N a t u r e 327（6121）：389 - 394（1978）；W o o d c o c kら、E M B O J . 10（10）：3099 - 3103（1991）；および、S c h r o e d e rら、E M B O J . 19：1 - 9（2000））。

【0627】

H e L a細胞から調製されたリボソームを小分子（100 mMの濃度）とインキュベートし、その後化学修飾剤（硫酸ジメチル [D M S] およびケトキサル [K E]）で処理する。化学修飾に続いて、r R N Aをフェノール - クロロホルム抽出し、エタノール沈殿

10

20

30

40

50

させ、3つのrRNAの異なる領域にハイブリダイズする末端標識オリゴヌクレオチドを用いてプライマー伸長反応で分析し、そして6%ポリアクリルアミドゲルで分離させた。プライマー伸長用のプローブは、18S(7つのオリゴヌクレオチドプライマー)、28S(24のオリゴヌクレオチドプライマー)、および5S(1つのプライマー)rRNAの全体をカバーする。これらの実験のコントロールには、DMSO(DMSOにより誘導されるrRNA接近可能性の変化に対するコントロール)、パロモイシン(18SrRNA結合のマーカ)、およびアニソマイシン(28SrRNA結合のマーカ)が含まれる。

【0628】

ここで引用する刊行物および特許出願書類の全ては、個々の刊行物あるいは特許出願書類が特異的かつ個別に参照することによって組み込まれることが示唆される程度に、参照することにより本明細書に組み込まれるものとする。

【0629】

特定の実施形態を詳細に説明してきたが、当業者は、その教示内容から逸脱することなく、実施形態への多くの変更が可能であることを理解するであろう。そのような変更全ては本発明の特許請求の範囲に含まれるものである。

【図面の簡単な説明】

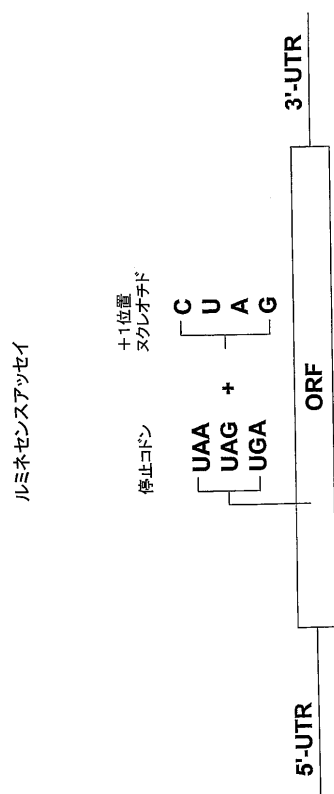
【0630】

【図1】ナンセンス変異の抑制を評価するための、ルシフェラーゼに基づくアッセイのための構築物の概略図である。

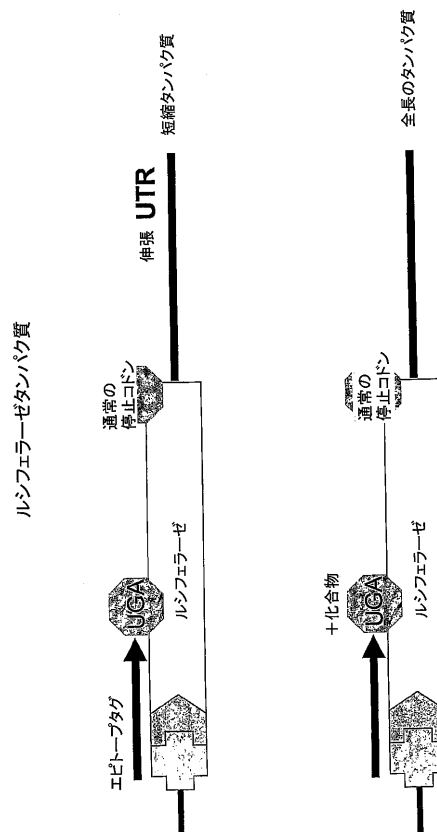
【図2】ルシフェラーゼタンパク質のN末端に一つ以上のエピトープタグを有するように操作されたルシフェラーゼ構築物の概略図である。

【図3】リードスルーの効率を評価するための、ルシフェラーゼに基づくアッセイのための構築物の概略図である。

【図1】



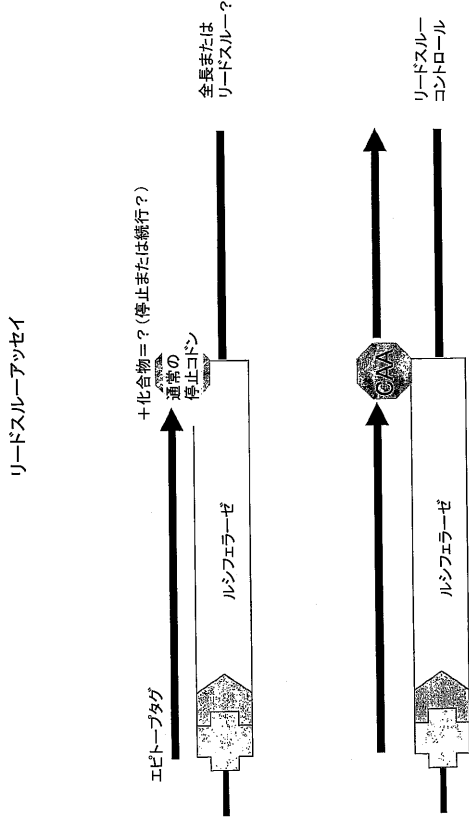
【図2】



10

20

【 図 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/036761

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/415 A61K31/4152 A61K31/4155 A61K31/4162 A61K31/4164 A61K31/4192 A61K31/433		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 436 252 A (SORENSEN ET AL) 25 July 1995 (1995-07-25) claims 1-23 column 2, line 4 - column 5, line 55	1-3, 16-19, 40,41, 44, 47-50, 61-63
X	WO 98/04135 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 5 February 1998 (1998-02-05) claims 1-21 examples 16-22,31-43,56,65-69,76-80,90-117 -/-	1-6, 15-27, 36-41, 61-63
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*G* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 15 May 2006		Date of mailing of the international search report 31/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schiffner, H

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/036761

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/058918 A1 (DOMINGUEZ CELIA ET AL) 25 March 2004 (2004-03-25) claims 1-23 examples 5,6,8,15-17 paragraphs [0262] - [0278]	1-3, 12-15, 40,41, 43-59, 61-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/036761**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-60 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2005/036761

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5436252	A	25-07-1995	NONE	
WO 9804135	A	05-02-1998	AU 711736 B2	21-10-1999
			AU 4067997 A	20-02-1998
			BR 9710793 A	17-08-1999
			CN 1226803 A	25-08-1999
			CZ 9900321 A3	16-06-1999
			EP 0915856 A1	19-05-1999
			HU 0000063 A2	29-01-2001
			JP 2000516925 T	19-12-2000
			KR 2000029735 A	25-05-2000
			NO 990428 A	29-01-1999
			NZ 334403 A	29-09-2000
			PL 331385 A1	05-07-1999
			RU 2175319 C2	27-10-2001
			TW 467902 B	11-12-2001
			ZA 9706554 A	25-01-1999
US 2004058918	A1	25-03-2004	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 C 0 7 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 7 2
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 233/88 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 K 31/4168 (2006.01)	C 0 7 D 233/88	
C 0 7 D 233/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	C 0 7 D 233/64 1 0 6	
C 0 7 D 231/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	C 0 7 D 231/12 C	
A 6 1 K 31/402 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/402	
C 0 7 D 249/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
C 0 7 D 405/10 (2006.01)	C 0 7 D 249/08 5 3 5	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	C 0 7 D 249/08 5 3 2	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/10	
C 0 7 D 249/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 249/12 5 0 6	
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 231/54 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 231/54	

A 6 1 K 31/4162 (2006.01)	A 6 1 K 31/416
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	C 0 7 D 491/052
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4162
C 0 7 D 249/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 249/04 5 0 1
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 3
C 0 7 D 271/10 (2006.01)	C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 285/125 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
C 0 7 D 285/13 (2006.01)	C 0 7 D 271/10
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	C 0 7 D 285/12 D
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 285/12 C
A 6 1 K 31/542 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 7 5
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/542
	A 6 1 K 31/422
	C 0 7 D 413/10

- (31)優先権主張番号 60/617,634
 (32)優先日 平成16年10月13日(2004.10.13)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/617,670
 (32)優先日 平成16年10月13日(2004.10.13)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/624,170
 (32)優先日 平成16年11月3日(2004.11.3)
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

- (72)発明者 アルムステッド, ニール
 アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州, プリンストン, ロングビュー ドライブ 1 7 9
 (72)発明者 カーブ, ギャリー, エム
 アメリカ合衆国 0 8 5 5 0 ニュージャージー州, プリンストン ジャンクション, カートライト ドライブ 3 7
 (72)発明者 ワイルド, リチャード
 アメリカ合衆国 0 8 8 7 6 ニュージャージー州, サマービル, カスケーズ テラス 1 3
 (72)発明者 ウェルチ, エレン
 アメリカ合衆国 0 7 8 3 0 ニュージャージー州, カリフオン, ホロウ ブルック ロード 3 3
 (72)発明者 キャンベル, ジェフリー, エー
 アメリカ合衆国 0 8 8 2 6 ニュージャージー州, グレン ガードナー, ベル アヴェニュー 3 1
 (72)発明者 レン, ホンギョ

アメリカ合衆国 08810 ニュージャージー州, デイトン, ブラッサム サークル 437
 (72)発明者 チェン, グァンミン

アメリカ合衆国 08807 ニュージャージー州, ブリッジウォーター, ステッチ ドライブ
 1402

F ターム(参考) 4C036 AD08 AD19 AD20 AD27 AD30
 4C050 AA01 AA07 BB05 CC18 EE02 FF01 GG01 HH01
 4C056 AA01 AB02 AC07 AD01 AE03 FA04 FA16 FA17 FB05 FB07
 FC02 FC04
 4C063 AA01 BB01 BB02 BB06 CC22 CC29 CC34 CC41 CC51 CC58
 CC75 CC76 CC79 CC81 CC82 CC92 DD02 DD03 DD04 DD06
 DD12 DD14 DD22 DD41 EE01
 4C069 AC06 BA08 BB08 BB48
 4C071 AA01 AA07 AA08 BB01 BB05 CC02 CC11 CC21 EE07 EE13
 FF04 GG06 JJ01 LL01
 4C072 AA01 AA06 BB02 BB06 CC03 CC11 CC16 EE06 EE16 FF02
 FF04 GG01 GG09 HH02 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC36 BC37 BC38 BC42 BC48 BC60
 BC67 BC70 BC71 BC73 BC85 CB22 CB26 CB29 GA02 GA04
 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16
 ZA22 ZA33 ZA36 ZA45 ZA51 ZA53 ZA70 ZA75 ZA81 ZA94
 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC02 ZC33