

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6196156号
(P6196156)

(45) 発行日 平成29年9月13日 (2017.9.13)

(24) 登録日 平成29年8月25日 (2017.8.25)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 13 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-538163 (P2013-538163)
 (86) (22) 出願日 平成23年11月8日 (2011.11.8)
 (65) 公表番号 特表2013-542238 (P2013-542238A)
 (43) 公表日 平成25年11月21日 (2013.11.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/069637
 (87) 国際公開番号 W02012/062748
 (87) 国際公開日 平成24年5月18日 (2012.5.18)
 審査請求日 平成26年11月6日 (2014.11.6)
 審判番号 不服2016-10874 (P2016-10874/J1)
 審判請求日 平成28年7月19日 (2016.7.19)
 (31) 優先権主張番号 61/412,556
 (32) 優先日 平成22年11月11日 (2010.11.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 過剰増殖性障害および血管新生に関連する疾患の治療のために有用なアミノアルコール置換2,3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-c] キナゾリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ [1,2-c] キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド、またはその互変異性体、水和物、溶媒和物、または塩。

【請求項 2】

化合物N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ [1,2-c] キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

化合物N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ [1,2-c] キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド。

【請求項 4】

前記塩が医薬上許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項1から4のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体、水和物、溶媒和物、または塩、および医薬上許容される希釈剤または担体を含む、疾患の予防または治療のための医薬組成物。

【請求項 6】

10

20

以下を含む医薬組成物:

- 請求項1から4のいずれかに記載の一以上の化合物、またはその互変異性体、水和物、溶媒和物、または塩;

および、

- 以下から選択される一以上の剤:抗-過剰増殖性薬、抗-血管新生薬、分裂抑制剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、DNA-挿入(intercalating)抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物反応修飾物質、または抗-ホルモン剤。

【請求項7】

前記剤が、タキサン;エポチロン;ミトキサントロン;プレドニゾロン;デキサメタゾン;エストラムスチン;ピンブラスチン;ピンクリスチン;ドキソルビシン;アドリアマイシン;イダルビシン;ダウノルビシン;ブレオマイシン;エトポシド;シクロホスファミド;イホスファミド;プロカルバジン;メルファラン;5-フルオロウラシル;カペシタビン;フルダラビン;シタラビン;Ara-C; 2-クロロ-2'-デオキシアデノシン;チオグアニン;抗アンドロゲン;ボルテゾミブ;白金誘導体;クロラムブシル;メトトレキサート;およびリツキシマブから選択される、請求項6に記載の医薬組成物。

10

【請求項8】

前記タキサンがドセタキセルおよびパクリタキセルから選択され、前記エポチロンがイクサベピロン、パツピロン、およびサゴピロンから選択され、前記抗アンドロゲンがフルタミド、酢酸シプロテロン、およびビカルタミドから選択され、および/または前記白金誘導体がシスプラチンおよびカルボプラチンから選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

20

【請求項9】

前記疾患が、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3K)経路により媒介される、制御されない細胞の成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応の疾患、血液腫瘍、固形腫瘍 および/またはそれらの転移、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍、胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房およびその他の婦人科腫瘍、泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および/またはそれらの転移である疾患である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項10】

30

前記頭頸部腫瘍が脳腫瘍および脳転移から選択され、前記胸部の腫瘍が非小細胞および小細胞肺腫瘍から選択され、および/または前記泌尿器系腫瘍が腎臓、膀胱、および前立腺腫瘍から選択される、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

疾患の予防または治療のための医薬の調製のための、請求項1から4のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体、水和物、溶媒和物、または塩の使用。

【請求項12】

前記疾患が、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3K)経路により媒介される、制御されない細胞の成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応の疾患、血液腫瘍、固形腫瘍 および/またはそれらの転移、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍、胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房およびその他の婦人科腫瘍、泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および/またはそれらの転移である疾患である、請求項11に記載の使用。

40

【請求項13】

前記頭頸部腫瘍が脳腫瘍および脳転移から選択され、前記胸部の腫瘍が非小細胞および小細胞肺腫瘍から選択され、および/または前記泌尿器系腫瘍が腎臓、膀胱、および前立腺腫瘍から選択される、請求項12に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

発明の分野

本発明は、本明細書において記載および定義される、アリアルアミノアルコール-置換(substituted)2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キノリン (以下、「一般式(I)の化合物」と称する)、該化合物を調製する方法、該化合物の調製のための中間体、該化合物を含む医薬組成物および組み合わせ(combination)および、単剤(sole agent)としての、またはその他の活性成分と組み合わせての、疾患、特に過剰増殖性 および/または 血管新生障害の治療または予防のための医薬組成物を製造するための該化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

この10年間に、異常に活性のタンパク質キナーゼを標的とする抗癌剤の開発の構想が、多数の成功を導いてきた。タンパク質キナーゼの作用に加えて、脂質キナーゼも、重要な調節性セカンドメッセンジャーの生成において重要な役割を果たしている。脂質キナーゼのPI3K ファミリーは様々な細胞内標的に結合し、活性化して、広範なシグナル伝達カスケードを開始させる3'-ホスホイノシチドを生成する (Vanhaesebroeck et al., 2001; Toker, 2002; Pendaries et al., 2003; Downes et al., 2005)。これらのカスケードは、最終的には、複数の細胞過程、例えば、細胞増殖、細胞生存、分化、小胞輸送、遊走、および走化性における変化を誘導する。

【0003】

PI3Kは、構造、および基質選択の両方における相違に基づいて、3つの異なるクラスへと分けることができる。PI3KのクラスII ファミリーのメンバーは、腫瘍増殖の調節に関与しているが(Brown & Shepherd, 2001; Traer et al., 2006)、研究のほとんどは、クラスI 酵素およびそれらの癌における役割に焦点をあててきた (Stauffer et al., 2005; Stephens et al., 2005; Vivanco & Sawyers, 2002; Workman, 2004; Chen et al., 2005; Hennessy et al., 2005; Cully et al., 2006)。

【0004】

クラスI PI3Kは、伝統的に、タンパク質サブユニット構成における相違に基づいて2つの異なるサブクラスに分けられてきた。クラスI_A PI3Kは、p85 調節性サブユニットファミリーのメンバーとヘテロ二量体化している触媒 p110 触媒サブユニット (p110 α 、 β または δ)から構成される。一方、クラスI_B PI3K 触媒 サブユニット (p110 γ)は、異なる p101 調節性サブユニットとヘテロ二量体化している (Vanhaesebroeck & Waterfield, 1999; Funaki et al., 2000; Katso et al., 2001により概説されている)。これらタンパク質のC-末端領域は、タンパク質キナーゼに対して遠い相同性を有する触媒ドメインを含む。PI3K γ 構造はクラスI_A p110と類似しているが、N-末端 p85 結合部位を欠いている (Domin & Waterfield, 1997)。全体構造において類似しているにもかかわらず、触媒 p110 サブユニットの間の相同性は低度から中程度である。PI3K アイソフォームの間の最も高い相同性は、キナーゼドメインのキナーゼポケットにおけるものである。

【0005】

クラスI_A PI3K アイソフォームは活性化された受容体チロシンキナーゼ(RTK) (例えば、PDGFR、EGFR、VEGFR、IGF1-R、c-KIT、CSF-RおよびMet)、またはチロシンリン酸化されたアダプタータンパク質(例えば、Grb2、Cbl、IRS-1またはGab1)と、それらのp85 調節性サブユニットを介して結合し、その結果、脂質キナーゼ活性が刺激される。p110 β および p110 γ アイソフォームの脂質キナーゼ活性の活性化は、ras 癌遺伝子の活性化形態への結合に応答して起こることが示されている (Kodaki et al., 1994)。実際、これらのアイソフォームの発癌活性は、ras への結合を必要としている可能性がある (Kang et al., 2006)。一方、p110 α および p110 δ アイソフォームは、ras 結合とは独立して、Aktの構成的活性化を介して発癌活性を示す。

【0006】

クラスI PI3Kは、PI(4,5)P₂ [PIP₂]のPI(3,4,5)P₃ [PIP₃]への変換を触媒する。PI3KによるPIP₃の生成は、細胞増殖、細胞生存、分化および細胞遊走の生物学的終点を調節し

10

20

30

40

50

、調整する複数のシグナル伝達プロセスに影響を及ぼす。PIP₃ は、プレクストリン相同 (PH) ドメイン-含有タンパク質、例えば、ホスホイノシチド-依存性キナーゼ、PDK1 および Akt 癌原遺伝子産物によって結合され、活性のシグナル伝達の領域にこれらタンパク質を局在化させ、また、それらの活性化に直接に寄与する (Klippel et al., 1997; Fleming et al., 2000; Itoh & Takenawa, 2002; Lemmon, 2003)。PDK1 と Akt とのこの共局在は、Akt のリン酸化および活性化を促進する。Ser⁴⁷³ 上での Akt のカルボキシ-末端 リン酸化は、Akt 活性化ループにおける Thr³⁰⁸ のリン酸化を促進する (Chan & Tsichlis, 2001; Hodgkinson et al., 2002; Scheid et al., 2002; Hresko et al., 2003)。いったん活性になると、Akt は、細胞周期進行および細胞生存に直接に影響を与える経路の複数の調節性キナーゼをリン酸化し、調節する。

10

【0007】

Akt 活性化の効果の多くは、細胞生存に影響を与え、癌において一般的に脱調節される経路の、その負の調節を介して媒介される。Akt は、アポトーシスおよび細胞周期機構の成分を調節することによって、腫瘍細胞生存を促進する。Akt は、アポトーシス促進 BAD タンパク質をリン酸化し、不活性化するいくつかのキナーゼの一つである (del Peso et al., 1997; Pastorino et al., 1999)。Akt はまた、カスパーゼ 9 を Ser¹⁹⁶ においてリン酸化することにより、シトクロム C-依存性カスパーゼ活性化をブロックすることを介して細胞生存を促進することができる (Cardone et al., 1998)。

【0008】

Akt はいくつかのレベルにおいて遺伝子転写に影響を与える。Ser¹⁶⁶ および Ser¹⁸⁶ における MDM2 E3 ユビキチンリガーゼの Akt-媒介リン酸化は、MDM2 の核内への輸送およびユビキチンリガーゼ複合体の形成および活性化を促進する。核内 (Nuclear) MDM2 は、LY294002 によってブロックされうるプロセスである分解へと p53 腫瘍抑制因子を標的化する (Yap et al., 2000; Ogawara et al., 2002)。MDM2 による p53 の下方制御は、p53-調節性アポトーシス促進遺伝子 (例えば、Bax、Fas、PUMA および DR5)、細胞周期阻害剤、p21^{Cip1}、および PTEN 腫瘍抑制因子 (Momand et al., 2000; Hupp et al., 2000; Mayo et al., 2002; Su et al., 2003) の転写に負の影響を与える。同様に、フォークヘッド転写因子である FKHR、FKHRL および AFX (Kops et al., 1999; Tang et al., 1999) の Akt-媒介リン酸化は、14-3-3 タンパク質へのそれらの結合を促進し、細胞核から細胞質ゾルへと輸送する (Brunet et al., 1999)。このフォークヘッド活性の機能的な不活性化はまた、アポトーシス促進および血管新生促進 (pro-angiogenic) 遺伝子転写、例えば、Fas リガンド (Ciechomska et al., 2003) Bim、アポトーシス促進 Bcl-2 ファミリーメンバー (Dijkers et al., 2000)、およびアンジオポイエチン-1 (Ang-1) アンタゴニスト、Ang-2 (Daly et al., 2004) の転写に影響を与える。フォークヘッド転写因子は、サイクリン-依存性キナーゼ (Cdk) 阻害剤 p27^{Kip1} の発現を調節する。実際、PI3K 阻害剤は p27^{Kip1} 発現を誘導し、その結果、Cdk1 阻害、細胞周期停止およびアポトーシスが起こることが実証されている (Dijkers et al., 2000)。Akt はまた、p21^{Cip1} を Thr¹⁴⁵ において、および p27^{Kip1} を Thr¹⁵⁷ においてリン酸化し、それによりそれらの 14-3-3 タンパク質との結合が促進され、その結果、核外輸送および細胞質保留が起こり、核内 (nuclear) Cdk のそれらの阻害が妨げられることが報告されている (Zhou et al., 2001; Motti et al., 2004; Sekimoto et al., 2004)。これらの効果に加えて、Akt は IKK をリン酸化し (Romashkova & Makarov, 1999)、IκB のリン酸化および分解、次いで NFκB の核転座が導かれ、その結果、生存遺伝子、例えば、IAP および Bcl-X_L の発現が起こる。

20

30

40

【0009】

PI3K/Akt 経路はまた、アポトーシスの誘導と関連している JNK および p38^{MAPK} MAP キナーゼを介するアポトーシスの抑制とも関連している。Akt は、2つの JNK/p38 調節性キナーゼである、アポトーシスシグナル-調節キナーゼ 1 (ASK1) (Kim et al., 2001; Liao & Hung, 2003; Yuan et al., 2003)、および混合系統 (Mixed Lineage) キナーゼ 3 (MLK3) (Lopez-Ilasaca et al., 1997; Barthwal et al., 2003; Figueroa et al., 2003) のリン酸化および阻害を介して JNK および p38^{MAPK} シグナル伝達を抑制すると仮定されてい

50

る。p38^{MAPK} 活性の誘導は、細胞毒性薬によって処理された腫瘍において観察され、これら細胞毒性薬が細胞死を誘導するために必要とされる (Olson & Hallahan、2004において概説されている)。したがって、PI3K 経路の阻害剤は、共投与された細胞毒性薬の活性を促進する可能性がある。

【0010】

PI3K/Akt シグナル伝達についてのさらなる役割には、グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 (GSK3) 活性の調節を介する細胞周期進行の調節が含まれる。GSK3 活性は静止細胞において上昇しており、静止細胞では、それはサイクリン D₁ を Ser²⁸⁶においてリン酸化し、タンパク質をユビキチン化および分解へと標的化し (Diehl et al., 1998) そしてS-期への進行を阻止する。Akt はGSK3 活性をSer⁹でのリン酸化を介して阻害する (Cross et al., 1995)。この結果、サイクリン D₁ レベルが上昇し、それにより細胞周期進行が促進される。GSK3 活性の阻害はまた、wnt/ ベータ-カテニンシグナル伝達経路の活性化を介して細胞増殖に影響を与える (Abbosh & Nephew、2005; Naito et al., 2005; Wilker et al., 2005; Segrelles et al., 2006)。GSK3のAkt 媒介リン酸化の結果、ベータ-カテニンタンパク質の安定化および核局在化が起こり、それは次いでベータ-カテニン/Tcf 経路の標的である、c-myc およびサイクリン D1の発現上昇を導く。

【0011】

PI3K シグナル伝達は、癌遺伝子および腫瘍抑制因子の両方に関連するシグナル伝達ネットワークの多くによって利用されるが、PI3Kおよびその活性は癌に直接関連している。p110 α および p110 β アイソフォームの両方の過剰発現が、膀胱および結腸腫瘍および細胞株において観察されており、過剰発現は一般にPI3K 活性の上昇と相関している (Bea nistant et al., 2000)。p110 α の過剰発現はまた、卵巣および子宮頸部腫瘍および腫瘍細胞株、ならびに肺扁平上皮癌においても報告されている。子宮頸部および卵巣腫瘍株におけるp110 α の過剰発現は、PI3K 活性の上昇と関連している (Shayesteh et al., 1999; Ma et al., 2000)。PI3K 活性の上昇は、結腸直腸癌において観察されており (Phillips et al., 1998)、発現の上昇は乳癌において観察されている (Gershtein et al., 1999)。

【0012】

ここ数年にわたって、p110 α (PIK3CA) をコードする遺伝子における体細胞変異が、多数の癌において同定されてきた。現在までに収集されたデータは、PIK3CAが、結腸直腸癌のおよそ32% (Samuels et al., 2004; Ikenoue et al., 2005)、乳癌の18-40% (Bachman et al., 2004; Campbell et al., 2004; Levine et al., 2005; Saal et al., 2005; Wu et al., 2005)、膠芽細胞腫の27% (Samuels et al., 2004; Hartmann et al., 2005; Gallia et al., 2006)、胃癌の25% (Samuels et al., 2004; Byun et al., 2003; Li et al., 2005)、肝細胞癌の36% (Lee et al., 2005)、卵巣癌の4-12% (Levine et al., 2005; Wang et al., 2005)、肺癌の4% (Samuels et al., 2004; Whyte & Holbeck, 2006)、および子宮内膜癌の40%まで (Oda et al., 2005) において変異していることを示唆している。PIK3CA 突然変異は、乏突起膠細胞腫 (oligodendroma)、星状細胞腫、髄芽腫、および甲状腺腫瘍においても報告されている (Broderick et al., 2004; Garcia-Rostan et al., 2005)。突然変異の観察された高い頻度に基づくと、PIK3CAは、二つのもっとも高頻度に突然変異している癌に関連する遺伝子の一つであり、もう一つはK-rasである。PIK3CA 突然変異の80%を超えるものが、タンパク質の2つの領域、ヘリックス (E545K) および触媒 (H1047R) ドメイン内において群発している。生化学的分析およびタンパク質発現研究により、両方の突然変異が、構成的 p110 α 触媒活性の上昇を導き、そして実際に、発癌性であることが実証された (Bader et al., 2006; Kang et al., 2005; Samuels et al., 2005; Samuels & Ericson, 2006)。最近、PIK3CA ノックアウトマウス胚線維芽細胞が、様々な増殖因子受容体 (IGF-1、インスリン、PDGF、EGF) より下流のシグナル伝達において欠損しており、様々な発癌 RTK (IGFR、野生型 EGFRおよびEGFRの体細胞活性化突然変異体、Her2/Neu) による形質転換に対して耐性であることが報告された (Zhao et al., 2006)。

【0013】

PI3Kのインビボでの機能的研究により、p110 β のsiRNA-媒介下方制御が、ヌードマウスにおいてAkt リン酸化およびHeLa 細胞腫瘍増殖の両方を阻害することが実証された (Czauderna et al., 2003)。類似の実験において、p110 β のsiRNA-媒介下方制御もまた、悪性神経膠腫細胞の増殖をインビトロおよびインビボで阻害することが示された(Pu et al., 2006)。ドミナントネガティブ p85 調節性 サブユニットによるPI3K 機能の阻害は、有糸分裂誘発および細胞形質転換を阻止できる (Huang et al., 1996; Rahimi et al., 1996)。脂質キナーゼ活性の上昇をもたらす、PI3K のp85 α およびp85 β 調節性サブユニットをコードする遺伝子におけるいくつかの体細胞変異が多数の癌細胞において同様に同定されている(Janssen et al., 1998; Jimenez et al., 1998; Philp et al., 2001; Jucker et al., 2002; Shekar et al., 2005)。中和PI3K抗体もまた、有糸分裂誘発を阻止し、アポトーシスをインビトロで誘導することができる(Roche et al., 1994; Roche et al., 1998; Beanistant et al., 2000)。PI3K 阻害剤である LY294002 およびウォルトマンニンをを用いたインビボ原理証明研究は、PI3K シグナル伝達の阻害が腫瘍増殖をインビボで遅延させることを実証している (Powis et al., 1994; Schultz et al., 1995; Semba et al., 2002; Ihle et al., 2004)。

10

【0014】

クラスI PI3K 活性の過剰発現、またはそれらの脂質キナーゼ活性の刺激は、標的化 (例えば、イマチニブおよびトラスツズマブ)および細胞傷害性化学療法アプローチの両方、ならびに放射線療法に対する耐性と関連している (West et al., 2002; Gupta et al., 2003; Osaki et al., 2004; Nagata et al., 2004; Gottschalk et al., 2005; Kim et al., 2005)。PI3K の活性化はまた、前立腺癌細胞における多剤耐性タンパク質-1 (MRP-1)の発現および続いて化学療法に対する耐性の誘導を導くことが示されている (Lee et al., 2004)。

20

【0015】

腫瘍形成におけるPI3K シグナル伝達の重要性は、PTEN 腫瘍抑制因子である、PI(3)P ホスファターゼが、ヒトの癌においてもっとも一般的に不活性化される遺伝子のなかの一つであるという知見によってさらに強調される(Li et al., 1997; Steck et al., 1997; Ali et al., 1999; Ishii et al., 1999)。PTEN は、PI(3,4,5)P₃ をPI(4,5)P₂ へと脱リン酸化し、それにより、PI3K-依存性シグナル伝達と拮抗する。機能的に不活性な PTEN を含む細胞は、高レベルのPIP₃、PI3K シグナル伝達の高レベルの活性 (Haas-Kogan et al., 1998; Myers et al., 1998; Taylor et al., 2000)、高い増殖能、および低いアポトーシス促進刺激への感受性(Stambolic et al., 1998)を有する。機能的 PTEN の再構成は、PI3K シグナル伝達を抑制し(Taylor et al., 2000)、細胞増殖を阻害し、細胞をアポトーシス促進刺激に対して再感作する (Myers et al., 1998; Zhao et al., 2004)。同様に、機能的 PTENを欠く腫瘍におけるPTEN 機能の回復は、腫瘍増殖をインビボで阻害し (Stahl et al., 2003; Su et al., 2003; Tanaka & Grossman, 2003)、細胞を細胞毒性薬に対して感作する (Tanaka & Grossman, 2003)。

30

【0016】

クラスI PI3Kへのシグナル伝達入力是多様であり、遺伝子解析を介して推定されうる。したがって、AKTの活性化は、古典的な受容体チロシンキナーゼ (RTK) リガンド(例えば、EGF、インスリン、IGF-1、およびPDGF) (Zhao et al., 2006)による刺激によってp110 α -欠損マウス胎児線維芽細胞 (MEF)において阻害された。しかし、p110 β が除去されているかまたはp110 β のキナーゼ活性が欠損した対立遺伝子(kinase-dead allele) によって置換されているMEFは、RTKを介する増殖因子刺激に正常に応答する (Jia et al., 2008)。一方、p110 β 触媒活性は、GPCR リガンド(例えば、LPA)に応答してのAKT 活性化のために必要とされる。したがって、p110 α は、古典的 RTK シグナル伝達におけるPI3K シグナルの大部分を伝達しているようであり、腫瘍細胞増殖、増殖、生存、血管新生および代謝にとって重要であり、一方、p110 β は、分裂促進因子およびケモカインからのGPCR シグナル伝達を媒介し、それゆえ腫瘍細胞増殖、代謝、炎症および浸潤を調節している可能性がある (Vogt et al., 2009; Jia et al., 2009)。

40

50

【0017】

p110 β をコードする遺伝子の突然変異は腫瘍においては稀であるが、PI3K β の増幅は、多くの腫瘍においてみられている(Beaumont et al., 2000; Brugge et al., 2007)。重要なことに、PTEN 欠損によって引き起こされるマウス前立腺腫瘍モデルにおいて、p110 α の除去は、腫瘍形成に対して効果を有さないことが示された(Jia et al., 2008)。さらに、PTEN-欠損ヒト癌細胞株(例えば、PC-3、U87MG、および BT549)において、p110 β は、AKTの下流活性化、細胞形質転換、およびPTEN-欠損細胞および腫瘍異種移植片の増殖を阻害するが、p110 α は阻害しない(Wee et al., 2008)。遺伝子研究により、p110 β のキナーゼ活性が、PTEN 欠失によって起こされる細胞の形質転換に必須であることが示唆された。例えば、キナーゼ活性が欠損した(kinase-dead) p110 β を追加しなおし、ただし、その野生型対応物は追加しないと、内因性 p110 β を失ったPTEN-欠損 PC3 細胞における病巣形成が損なわれた(Wee et al., 2008)。これらの研究は、PTEN-欠損腫瘍細胞は、シグナル伝達および増殖について、p110 β およびその触媒活性に依存することを実証している。

10

【0018】

腫瘍抑制因子遺伝子 PTEN の遺伝子変化は、多くの癌(Liu et al., 2009)、例えば、子宮内膜癌 (43%)、CRPC (35-79%)、神経膠腫 (19%)および黒色腫 (18%)において頻繁にみられる。子宮内膜癌の場合、共存する PIK3CAおよびPTEN 遺伝子変化が確認された(Yuan & Cantley, 2008)。突然変異に加えて、様々な分子機構によるPIK3CAの増幅およびPTENの機能喪失が発見されている。例えば、PIK3CAの増幅およびPTENの機能喪失は、胃癌患者の30-50%および35-60%においてそれぞれみられているが、PIK3CAおよびPTEN 突然変異率はそれぞれの 7%未満であると報告された(Byun et al., 2003; Oki et al., 2006; Li et al., 2005; Sanger Database)。

20

【0019】

あるサブセットの腫瘍タイプは PI3K α シグナル伝達にのみ依存している一方で、その他の腫瘍は、PI3K β シグナル伝達またはPI3K α およびPI3K β シグナル伝達の両方の組み合わせに依存している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

それゆえ、PI3K アルファおよびベータ標的の両方を阻害することができる、バランスのとれたPI3K α/β 阻害剤がいまだに必要とされている。

30

【0021】

WO 2008/070150 (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft)は、2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、かかる化合物を含む医薬組成物およびホスファチジルイノシトール(phosphatidylinositol)-3-キナーゼ (PI3K) 阻害、およびPI3K 活性に関連する疾患の治療、特に過剰増殖性 および/または 血管新生障害の治療のための、単剤としてのまたはその他の活性成分と組み合わせてのかかる化合物または組成物の使用に関する。該化合物は、PI3k ベータに対してよりも PI3K アルファに対して高い活性 (低い IC50)を示す。

【0022】

しかしながら、上記の技術水準には、本出願における請求項に記載および定義され、以下、「本発明の化合物」と称する、本発明の一般式(I)の化合物、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、またはそれらの混合物は記載されていない。また、上記の技術水準には、本発明の一般式(I)の化合物によって示される薬理活性も示されていない。

40

【課題を解決するための手段】

【0023】

このたび、これは本発明の基礎を構成するものであるが、以下のことが見出された。本明細書において記載および定義され、以下、「本発明の化合物」と称する、本発明の該化合物は、驚くべきかつ有利な性質を有する:本発明の化合物は、ホスファチジルイノシト

50

ール-3-キナーゼ アルファ- およびベータ- アイソフォームの阻害のための驚くべきバランスのとれた活性を示す。これは本明細書中、生物学的セクションにおいて示されており、比 PI3K ベータ IC_{50} / PI3K アルファ IC_{50} として示される。

【0024】

その塩、代謝産物、溶媒和物、塩の溶媒和物、水和物、および立体異性体形態を含む、本発明の化合物は、抗増殖活性を示し、したがって、過剰増殖に関連する障害を予防または治療するために有用である：特に、本発明の一般式(I)の該化合物はそれゆえ、制御されない細胞増殖(uncontrolled cell growth)、増殖(proliferation)および/または 生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応の疾患あるいは制御されない細胞増殖、増殖 および/または 生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応を伴う疾患、特に制御されない細胞増殖、増殖 および/または 生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応がPI3K 経路により媒介される疾患、例えば、血液腫瘍(haematological tumor)、固形腫瘍、および/または それらの転移、例えば、白血病および骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍、例えば、脳腫瘍および脳転移、胸部の腫瘍、例えば、非小細胞および小細胞肺腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房 およびその他の婦人科腫瘍、泌尿器系腫瘍、例えば、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫等、 および/または それらの転移の治療または予防のために有用であり得る。

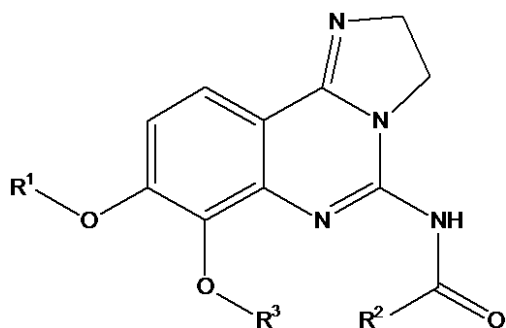
【発明を実施するための形態】

【0025】

発明の説明

本発明の一つの態様は、一般式 (I)を有する化合物：

【化1】



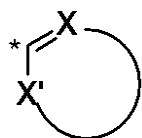
(I)

[式中：

R^1 は、 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ を表し；

R^2 は、1、2または3の R^6 基により置換されていてもよい、下記構造：

【化2】



(ここで：

* は、該ヘテロアリールと一般式 (I)の化合物の残りとの結合点(point of attachment)を表し、

Xは、NまたはC- R^6 を表し、

X' は、O、S、NH、N- R^6 、NまたはC- R^6 を表し、

ただし、XおよびX' が両方C- R^6 の場合、一方のC- R^6 はC-Hである；)

のヘテロアリールを表し、

R^3 は、メチルであり；

R^4 は、ヒドロキシであり；

R^5 および $R^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、互いに独立して、水素原子、またはC

10

20

30

40

50

C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、または C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルであり、

あるいは、

R^5 および $R^{5'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される少なくとも一つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、1または複数の $R^{6'}$ 基により置換されていてもよい、3-から7-員窒素含有複素環を表し；

存在するそれぞれの(each occurrence of) R^6 は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、そのそれぞれが1または複数の R^8 基により置換されていてもよい、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキル、 $-C_1-C_6$ -アルキル- OR^7 、 $-C_1-C_6$ -アルキル- SR^7 、 $-C_1-C_6$ -アルキル- $N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキル- $C(=O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、または $-NR^7C(=O)R^7$ であり；

存在するそれぞれの(each occurrence of) $R^{6'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、または C_1-C_6 -アルキル- OR^7 であり；

存在するそれぞれの(each occurrence of) R^7 および $R^{7'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、水素原子、または C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル(alklyl)、 C_3-C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルであり；

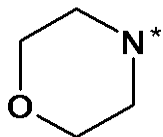
存在するそれぞれの(each occurrence of) R^8 は、独立して、ハロゲン原子、またはニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、アセチル、アミノ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルであり；

n は、整数1であり、 m は、整数1であり；

ただし、

- 該 R^5 および $R^{5'}$ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下：

【化3】



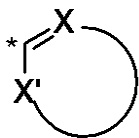
(ここで、

* は、一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す)

を表す場合：

- 下記構造：

【化4】



の該 R^2 ヘテロアリールは、以下：

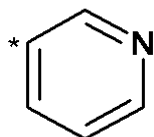
10

20

30

40

【化 5】



(ここで、

* は、一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す)

ではない]

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、特に医薬上許容される (physiologically acceptable) 塩、またはそれらの混合物を包含する。

10

【0026】

定義

本出願において言及される用語は、好ましくは以下の意味を有する：

【0027】

「ハロゲン原子」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子の意味として理解されるべきである。

【0028】

「 C_1 - C_6 -アルキル」という用語は、好ましくは以下の意味として理解されるべきである：1、2、3、4、5 または6の炭素原子を有する、直鎖状または分枝状、飽和、一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソ-プロピル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソ-ペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオ-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、または1,2-ジメチルブチル基、またはその異性体。特に、該基は、1、2または3の炭素原子を有する(「 C_1 - C_3 -アルキル」)、メチル、エチル、n-プロピル-またはイソ-プロピルである。

20

【0029】

「 C_1 - C_6 -アルコキシ」という用語は、好ましくは以下の意味として理解されるべきである：式 -O-アルキルの直鎖状または分枝状、飽和、一価、炭化水素基であり、ここで、「アルキル」という用語は上記定義の通りであり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、イソ-ペントキシ、または-N-ヘキソキシ基、またはその異性体である。

30

【0030】

「 C_1 - C_6 -アルコキシ- C_1 - C_6 -アルキル」という用語は、好ましくは以下の意味として理解されるべきである：直鎖状または分枝状、飽和、一価、上記定義通りのアルキル基であり、ここで、水素原子の一以上が、同一にまたは異なって、上記定義通りの C_1 - C_6 -アルコキシ基によって置換されており、例えば、メトキシアルキル、エトキシアルキル、プロピルオキシアルキル、イソ-プロポキシアルキル、ブトキシアルキル、イソ-ブトキシアルキル、tert-ブトキシアルキル、sec-ブトキシアルキル、ペンチルオキシアルキル、イソ-ペンチルオキシアルキル、ヘキシルオキシアルキル基またはその異性体であり、ここで、「 C_1 - C_6 -アルキル」という用語は上記定義の通りである。

40

【0031】

「 C_2 - C_6 -アルケニル」という用語は、好ましくは以下の意味として理解されるべきである：直鎖状または分枝状、一以上の二重結合を含有し、2、3、4、5、または6の炭素原子、特に 2または3の炭素原子(「 C_2 - C_3 -アルケニル」)を有する一価炭化水素基であり、該アルケニル基が二以上の二重結合を含有する場合、該二重結合は分離された形態であっても、または互いに共役(conjugated)していてもよいことを理解すべきである。該アルケニル基は、例えば、ビニル、アリル、(E)-2-メチルビニル、(Z)-2-メチルビニル、

50

ホモアリル、(E)-ブタ(but)-2-エニル、(Z)-ブタ-2-エニル、(E)-ブタ-1-エニル、(Z)-ブタ-1-エニル、ペンタ(pent)-4-エニル、(E)-ペンタ-3-エニル、(Z)-ペンタ-3-エニル、(E)-ペンタ-2-エニル、(Z)-ペンタ-2-エニル、(E)-ペンタ-1-エニル、(Z)-ペンタ-1-エニル、ヘキサ(hex)-5-エニル、(E)-ヘキサ-4-エニル、(Z)-ヘキサ-4-エニル、(E)-ヘキサ-3-エニル、(Z)-ヘキサ-3-エニル、(E)-ヘキサ-2-エニル、(Z)-ヘキサ-2-エニル、(E)-ヘキサ-1-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、イソプロペニル、2-メチルプロパ(prop)-2-エニル、1-メチルプロパ-2-エニル、2-メチルプロパ-1-エニル、(E)-1-メチルプロパ-1-エニル、(Z)-1-メチルプロパ-1-エニル、3-メチルブタ(but)-3-エニル、2-メチルブタ-3-エニル、1-メチルブタ-3-エニル、3-メチルブタ-2-エニル、(E)-2-メチルブタ-2-エニル、(Z)-2-メチルブタ-2-エニル、(E)-1-メチルブタ-2-エニル、(Z)-1-メチルブタ-2-エニル、(E)-3-メチルブタ-1-エニル、(Z)-3-メチルブタ-1-エニル、(E)-2-メチルブタ-1-エニル、(Z)-2-メチルブタ-1-エニル、(E)-1-メチルブタ-1-エニル、(Z)-1-メチルブタ-1-エニル、1,1-ジメチルプロパ-2-エニル、1-エチルプロパ-1-エニル、1-プロピルビニル、1-イソプロピルビニル、4-メチルペンタ-4-エニル、3-メチルペンタ-4-エニル、2-メチルペンタ-4-エニル、1-メチルペンタ-4-エニル、4-メチルペンタ-3-エニル、(E)-3-メチルペンタ-3-エニル、(Z)-3-メチルペンタ-3-エニル、(E)-2-メチルペンタ-3-エニル、(Z)-2-メチルペンタ-3-エニル、(E)-1-メチルペンタ-3-エニル、(Z)-1-メチルペンタ-3-エニル、(E)-4-メチルペンタ-2-エニル、(Z)-4-メチルペンタ-2-エニル、(E)-3-メチルペンタ-2-エニル、(Z)-3-メチルペンタ-2-エニル、(E)-2-メチルペンタ-2-エニル、(Z)-2-メチルペンタ-2-エニル、(E)-1-メチルペンタ-2-エニル、(Z)-1-メチルペンタ-2-エニル、(E)-4-メチルペンタ-1-エニル、(Z)-4-メチルペンタ-1-エニル、(E)-3-メチルペンタ-1-エニル、(Z)-3-メチルペンタ-1-エニル、(E)-2-メチルペンタ-1-エニル、(Z)-2-メチルペンタ-1-エニル、(E)-1-メチルペンタ-1-エニル、(Z)-1-メチルペンタ-1-エニル、3-エチルブタ-3-エニル、2-エチルブタ-3-エニル、1-エチルブタ-3-エニル、(E)-3-エチルブタ-2-エニル、(Z)-3-エチルブタ-2-エニル、(E)-2-エチルブタ-2-エニル、(Z)-2-エチルブタ-2-エニル、(E)-1-エチルブタ-2-エニル、(Z)-1-エチルブタ-2-エニル、(E)-3-エチルブタ-1-エニル、(Z)-3-エチルブタ-1-エニル、2-エチルブタ-1-エニル、(E)-1-エチルブタ-1-エニル、(Z)-1-エチルブタ-1-エニル、2-プロピルプロパ-2-エニル、1-プロピルプロパ-2-エニル、2-イソプロピルプロパ-2-エニル、1-イソプロピルプロパ-2-エニル、(E)-2-プロピルプロパ-1-エニル、(Z)-2-プロピルプロパ-1-エニル、(E)-1-プロピルプロパ-1-エニル、(Z)-1-プロピルプロパ-1-エニル、(E)-2-イソプロピルプロパ-1-エニル、(Z)-2-イソプロピルプロパ-1-エニル、(E)-1-イソプロピルプロパ-1-エニル、(Z)-1-イソプロピルプロパ-1-エニル、(E)-3,3-ジメチルプロパ-1-エニル、(Z)-3,3-ジメチルプロパ-1-エニル、1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル、ブタ-1,3-ジエニル、ペンタ-1,4-ジエニル、ヘキサ-1,5-ジエニル、またはメチルヘキサジエニル基である。特に、該基は、ビニルまたはアリルである。

【0032】

「C₂-C₆-アルキニル」という用語は、好ましくは以下の意味として理解されるべきである：直鎖状または分枝状、一以上の三重結合を含有し、2、3、4、5、または6の炭素原子、特に 2または3の炭素原子(「C₂-C₃-アルキニル」)を含有する、一価炭化水素基である。該 C₂-C₆-アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、ペンタ-1-イニル、ペンタ-2-イニル、ペンタ-3-イニル、ペンタ-4-イニル、ヘキサ-1-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-3-イニル、ヘキサ-4-イニル、ヘキサ-5-イニル、1-メチルプロパ-2-イニル、2-メチルブタ-3-イニル、1-メチルブタ-3-イニル、1-メチルブタ-2-イニル、3-メチルブタ-1-イニル、1-エチルプロパ-2-イニル、3-メチルペンタ-4-イニル、2-メチルペンタ-4-イニル、1-メチルペンタ-4-イニル、2-メチルペンタ-3-イニル、1-メチルペンタ-3-イニル、4-メチルペンタ-2-イニル、1-メチルペンタ-2-イニル、4-メチルペンタ-1-イニル、3-メチルペンタ-1-イニル、2-エチルブタ-3-イニル、1-エチルブタ-3-イニル、1-エチルブタ-2-イニル、1-プロピルプロパ-2-イニル、1-イソプロピルプロパ-2-イニル、2,2-ジメチルブタ-3-イニ

ル、1,1-ジメチルブタ-3-イニル、1,1-ジメチルブタ-2-イニル、または3,3-ジメチルブタ-1-イニル基である。特に、該アルキニル基は、エチニル、プロパ-1-イニル、またはプロパ-2-イニルである。

【0033】

「C₃-C₆-シクロアルキル」という用語は、好ましくは以下の意味として理解されるべきである：3、4、5、または6の炭素原子を含有する、飽和、一価、単環式または二環式炭化水素環である。該C₃-C₆-シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル基、あるいは二環式炭化水素環、例えば、ペルヒドロペンタレンニルまたはデカリン環である。該シクロアルキル環は、一以上の二重結合を含有していてもよく、例えば、シクロアルケニル、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニル基が挙げられ、ここで、該環と分子の残りとの間の結合は、飽和であっても不飽和であっても該環のいずれの炭素原子に対するものであってもよい。

10

【0034】

「アルキレン」という用語は、好ましくは以下の意味として理解される：1、2、3、4、5、または6の炭素原子を有する置換されていてもよい炭化水素鎖（または「テザー(tether)」）であり、即ち、置換されていてもよい-CH₂-（「メチレン」または「単一メンバーテザー(single membered tether)」または、例えば、-C(Me)₂-）、-CH₂-CH₂-（「エチレン」、「ジメチレン」または「二メンバーテザー(two-membered tether)」）、-CH₂-CH₂-CH₂-（「プロピレン」、「トリメチレン」または「三メンバーテザー(three-membered tether)」）、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-（「ブチレン」、「テトラメチレン」または「四メンバーテザー(four-membered tether)」）、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-（「ペンチレン」、「ペンタメチレン」または「五メンバーテザー(five-membered tether)」）、または-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-（「ヘキシレン」、「ヘキサメチレン」、または「六メンバーテザー(six-membered tether)」）基である。特に、該アルキレンテザー(tether)は、1、2、3、4、または5の炭素原子を有し、より具体的には1または2の炭素原子を有する。

20

【0035】

「3-から8-員ヘテロシクロアルキル」という用語は、以下の意味として理解されるべきである：飽和、一価、単環式または二環式炭化水素環であり、2、3、4、5、6または7の炭素原子、およびC(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NR^aから選択される一以上のヘテロ原子-含有基を含有し、ここで、R^aは、水素原子、またはC₁-C₆-アルキル-またはハロ-C₁-C₆-アルキル-基を表す；分子の残りに結合する該ヘテロシクロアルキル基は、いずれの炭素原子を介するものでもよく、または存在する場合は、窒素原子を介するものでもよい。

30

【0036】

特に、該3-から8-員ヘテロシクロアルキルは、2、3、4、5、6または7の炭素原子、および一以上の上記ヘテロ原子-含有基を含有し得（「3-から8-員ヘテロシクロアルキル」）、より具体的には、該ヘテロシクロアルキルは4または5の炭素原子、および一以上の上記ヘテロ原子-含有基を含有しうる（「5-から7-員ヘテロシクロアルキル」）。

【0037】

特に、これらに限定されないが、該ヘテロシクロアルキルは、4-員環、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、または5-員環、例えば、テトラヒドロフラニル、ジオキサリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、または6-員環、例えば、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、またはトリチアニル、または7-員環、例えば、ジアゼパニル環等であり得る。所望により、該ヘテロシクロアルキルはベンゾ縮合していてもよい。

40

【0038】

該ヘテロシクリルは二環式であってもよく、例えば、これらに限定されないが、5,5-員環、例えば、ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル環、または5,6-員二環式環、例えば、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル環、または8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル環等であり得る。

50

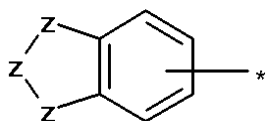
【0039】

上記のように、該窒素原子-含有環は部分的に不飽和であってよく、即ち、それは、一以上の二重結合を含有していてもよく、例えば、これらに限定されないが、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、4H-[1,3,4]チアジアジニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、または 4H-[1,4]チアジニル環等が挙げられ、あるいは、それはベンゾ縮合していてもよく、例えば、これらに限定されないが、ジヒドロイソキノリニル環等が挙げられる。

【0040】

「アリール」という用語は、好ましくは以下の意味として理解されるべきである：6、7、8、9、10、11、12、13 または14の炭素原子を有する（「C₆-C₁₄-アリール」基）、一価、芳香族または部分的に芳香族、単環式または二環式または三環式炭化水素環であり、特に6炭素原子を有する環（「C₆-アリール」基）、例えば、フェニル基；またはビフェニル基、または9炭素原子を有する環（「C₉-アリール」基）、例えば、インダニルまたはインデニル基、または10炭素原子を有する環（「C₁₀-アリール」基）、例えば、テトラリニル、ジヒドロナフチル、またはナフチル基、または13炭素原子を有する環（「C₁₃-アリール」基）、例えば、フルオレニル基、または14炭素原子を有する環（「C₁₄-アリール」基）、例えば、アントラニル基が挙げられる。アリール基の特定の例は、以下の可能な(possible)構造のものである：

【化6】



[式中、zは、0、S、NH またはN(C₁-C₆-アルキル)を表し、* は、該アリール基と分子の残りとの結合点を示す]。

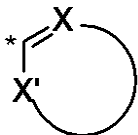
【0041】

「ヘテロアリール」という用語は、好ましくは以下の意味として理解される：5、6、7、8、9、10、11、12、13または14の環原子（「5-から14-員ヘテロアリール」基）、特に5または6または9または10原子を有し、同一であっても異なってもよい少なくとも一つのヘテロ原子を含有する、一価、単環式-、二環式-または三環式芳香族環系であって、該ヘテロ原子は例えば、酸素、窒素または硫黄であり、さらに各場合においてベンゾ縮合していてもよい。

【0042】

特に、該ヘテロアリールは、1、2または3のR⁶基により置換されていてもよい以下の構造：

【化7】



[式中：

* は、該ヘテロアリールと上記定義通りの一般式(I)の化合物の残りとの結合点を表し、

X は、NまたはC-R⁶を表し

X' は、O、S、NH、N-R⁶、N または C-R⁶を表し、

- 存在するそれぞれの(each occurrence of)R⁶は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、そのそれぞれが、1または複数のR⁸基により置換されていてもよい、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル、アリール、アリール-C₁-C₆-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル-C₁-C₆-アルキル、-C₁-C₆-アルキル-OR⁷、-C₁-C₆-アルキル-SR⁷、-C₁-C₆-アルキル-N(R⁷)(R⁷'), -C₁-C₆-アルキル-C(=O)R⁷、-CN、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(

10

20

30

40

50

$R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、または $-NR^7C(=O)R^7$ であり；

- 存在するそれぞれの R^7 および $R^{7'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、水素原子、または C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルであり；

- 存在するそれぞれの R^8 は、独立して、ハロゲン原子、またはニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、アセチル、アミノ、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルである]

のものである。

【0043】

より具体的には、該ヘテロアリールは、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリル等、およびそれらのベンゾ誘導体、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル等；またはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等、およびそれらのベンゾ誘導体、例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル等；またはアゾシニル、インドリジニル、プリニル等、およびそれらのベンゾ誘導体；またはシンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフトピリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサントニル、またはオキセピニル等から選択される。

【0044】

一般に、そして特に断りのない限り、ヘテロアリール (heteroarylic) またはヘテロアリーレン (heteroarylenic) ラジカルは、そのすべての可能な異性体形態、例えば、その位置異性体を含む。したがって、いくつかの例示的な非限定的な例として、ピリジニルまたはピリジニレンという用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-2-イレネン、ピリジン-3-イル、ピリジン-3-イレネン、ピリジン-4-イルおよびピリジン-4-イレネンを含み；あるいはチエニルまたはチエニレンという用語は、チエン-2-イル、チエン-2-イレネン、チエン-3-イルおよびチエン-3-イレネンを含む。

【0045】

「 C_1 - C_6 」という用語は、本出願中に用いられる場合、例えば、「 C_1 - C_6 -アルキル」または「 C_1 - C_6 -アルコキシ」の定義の文脈において、以下の意味として理解されるべきである：1から6の有限数の炭素原子、即ち、1、2、3、4、5、または6の炭素原子を有するアルキル基。さらに該用語「 C_1 - C_6 」は、そのなかに含まれるあらゆる部分的範囲、例えば、 C_1 - C_6 、 C_2 - C_5 、 C_3 - C_4 、 C_1 - C_2 、 C_1 - C_3 、 C_1 - C_4 、 C_1 - C_5 、 C_1 - C_6 ；特に C_1 - C_2 、 C_1 - C_3 、 C_1 - C_4 、 C_1 - C_5 、 C_1 - C_6 ；より具体的には C_1 - C_4 ；「 C_1 - C_6 -ハロアルキル」または「 C_1 - C_6 -ハロアルコキシ」の場合には、さらにより具体的には C_1 - C_2 として解釈されるべきであるということが理解されるべきである。

【0046】

同様に、本明細書において用いる場合、「 C_2 - C_6 」という用語は、例えば、「 C_2 - C_6 -アルケニル」および「 C_2 - C_6 -アルキニル」の定義の文脈において本出願中に用いられる場合、以下の意味として理解されるべきである：2から6の有限数の炭素原子、即ち、2、3、4、5、または6の炭素原子を有するアルケニル基またはアルキニル基。さらに該用語「 C_2 - C_6 」は、そのなかに含まれるあらゆる部分的範囲、例えば、 C_2 - C_6 、 C_3 - C_5 、 C_3 - C_4 、 C_2 - C_3 、 C_2 - C_4 、 C_2 - C_5 ；特に C_2 - C_3 として解釈されるべきであるということが理解されるべきである。

【0047】

さらに、本明細書において用いる場合、「C₃-C₆」という用語は、例えば、「C₃-C₆-シクロアルキル」の定義の文脈において本出願中に用いられる場合、以下の意味として理解されるべきである： 3から6の有限数の炭素原子、即ち、3、4、5、または6の炭素原子を有するシクロアルキル基。さらに該用語「C₃-C₆」は、そのなかに含まれるあらゆる部分的範囲、例えば、C₃-C₆、C₄-C₅、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₅-C₆；特に C₃-C₆として解釈されるべきであるということが理解されるべきである。

【0048】

「置換」という用語は、指定された原子上の一以上の水素が示された基(the indicated group)からの選択(selection)により交換されることを意味し、ただし、指定された原子の現状の下での通常の価数を超えず、置換の結果、安定な化合物が生じるものとする。置換基および/または可変部の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容可能である。

10

【0049】

「置換されていてもよい」という用語は、特定の基、ラジカルまたは部分による任意の置換を意味する。

【0050】

環系置換基は、例えば、環系の上の利用可能な水素を置換する、芳香族または非芳香族環系に結合した置換基を意味する。

【0051】

20

本明細書において用いる場合、例えば、本発明の一般式の化合物の置換基の定義における、「一回または複数回(one or more times)」という用語は、以下の意味として理解される：「1、2、3、4または5回、特に、1、2、3または4回、より具体的には1、2または3回、さらにより具体的には1または2回」。

【0052】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物等の用語の複数形が本明細書において用いられる場合、これは単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物等も意味すると解釈される。

【0053】

「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物から有用な純度への単離、および有効な治療薬への製剤に耐えるのに十分に堅固な化合物を意味する。

30

【0054】

「カルボニル」という用語は、二重結合により分子の炭素原子に結合した酸素原子をいう。

【0055】

本発明の化合物は、所望の様々な置換基の位置および性質に応じて一以上の不斉中心を含む。不斉炭素原子は、(R)-または(S)-配置にて存在し得、その結果、単一の不斉中心の場合はラセミ混合物が生じ、複数の不斉中心の場合はジアステレオマー混合物が生じる。いくつかの例において、不斉は、所与の結合、例えば、特定の化合物の2つの置換された芳香環に隣接している中心の結合の周りの制限された回転に起因して存在することもある。環上の置換基はまた、シスまたはトランス形態のいずれかにおいて存在しうる。すべてのかかる配置(エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む)が、本発明の範囲内に含まれることが意図される。好ましい化合物は、より望ましい生理活性を生じるものである。本発明の化合物の、分離された、純粋なまたは部分的に精製された異性体および立体異性体またはラセミまたはジアステレオマー混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。かかる材料の精製および分離は、当該技術分野において公知の標準的技術によって達成することができる。

40

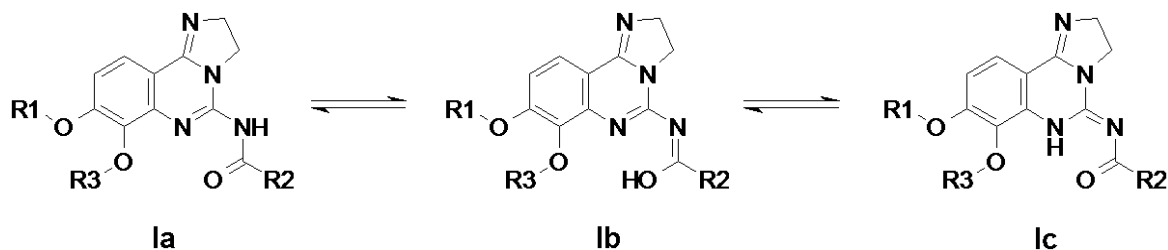
【0056】

プロトン移動(proton-shift)互変異性体と称されることもある互変異性体は、一以上の単結合および一以上の隣接する二重結合のスイッチによって達成される水素原子の移動に

50

より関連する二以上の化合物である。本発明の化合物は一以上の互変異性体形態において存在しうる。例えば、式 I の化合物は、互変異性体形態 Ia、互変異性体形態 Ib、または互変異性体形態 Ic にて存在し得、これら形態のいずれかの混合物として存在しうる。すべてのかかる互変異性体形態は本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【化 8】



10

【0057】

本発明はまた、本明細書に開示される化合物の有用な形態、例えば、実施例のすべての化合物の医薬上許容される (pharmaceutically acceptable) 塩、共沈物、代謝産物、水和物、溶媒和物およびプロドラッグにも関する。「医薬上許容される (pharmaceutically acceptable) 塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機または有機酸付加塩をいう。例えば、S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照されたい。医薬上許容される塩には、塩基として機能する主たる (main) 化合物を、無機酸または有機酸と反応させて塩を形成させることにより得られるものが含まれ、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸の塩が挙げられる。医薬上許容される塩にはまた、酸として機能する主たる化合物を適当な塩基と反応させて形成させるものも含まれ、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、およびコリン (choline) 塩が挙げられる。当業者であればさらに、請求項に記載の化合物の酸付加塩は、その化合物と適当な無機または有機酸との多数の公知の方法のいずれかを介する反応によって調製することができることを認識している。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩は、本発明の化合物と適当な塩基とを様々な公知の方法を介して反応させることによって調製される。

20

【0058】

本発明の化合物の代表的な塩としては、例えば、当該技術分野において周知の手段によって無機酸または有機酸あるいは塩基から形成される、常套の非毒性塩および四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、かかる酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、桂皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩 (digluconate)、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩 (ethanesulfonate)、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩 (glucoheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩 (hexanoate)、塩化物、臭化物、ヨウ化物、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオチオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。

30

40

【0059】

塩基塩としては、アルカリ金属塩、例えば、カリウムおよびナトリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩、および有機塩基、例えば、ジシクロヘキシルアミンおよびN-メチル-D-グルカミンとのアンモニウム塩が挙げられる。さらに、塩基性窒素含有基は、以下のような剤によって四級化することができる：ハロゲン化低級アルキル、例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、または塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、または臭化ブチルおよびヨウ化メチル、ヨウ化エ

50

チル、ヨウ化プロピル、またはヨウ化ブチル；硫酸ジアルキル、例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、または硫酸ジアミル、長鎖ハロゲン化物、例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチルおよび塩化ステアリル(stearyl)、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチルおよび臭化ステアリル(stearyl)およびヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチルおよびヨウ化ステアリル(stearyl)、ハロゲン化アラルキル、例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル等。

【0060】

本発明の目的のための溶媒和物は、固体状態における溶媒と本発明の化合物との複合体である。例示的な溶媒和物としては、これらに限定されないが、本発明の化合物とエタノールまたはメタノールとの複合体が挙げられる。水和物は、溶媒が水である、溶媒和物の特別の形態である。

10

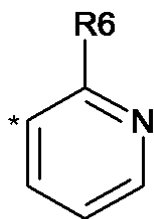
【0061】

好ましい態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、特に医薬上許容される(physiologically acceptable)塩、またはそれらの混合物を包含し、ここで：

R^1 は、 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ を表し；

R^2 は、下記構造：

【化9】



20

(ここで：

* は、該ヘテロアリアルと一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す；)

のヘテロアリアルを表し、

R^3 は、メチルであり；

R^4 は、ヒドロキシであり；

30

R^5 および $R^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、互いに独立して、水素原子、または C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、または C_1 - C_6 -アルコキシ- C_1 - C_6 -アルキルであり、

あるいは、

R^5 および $R^{5'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される少なくとも一つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、1または複数の $R^{6'}$ 基により置換されていてもよい、3-から7-員窒素含有複素環を表し；

存在するそれぞれの R^6 は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、そのそれぞれが1または複数の R^8 基により置換されていてもよい、水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキル、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- OR^7 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- SR^7 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- $N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- $C(=O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、または $-NR^7C(=O)R^7$ であり；

40

存在するそれぞれの $R^{6'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、または C_1 - C_6 -アルキル- OR^7 であり；

存在するそれぞれの R^7 および $R^{7'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、水素原子、または C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -

50

$_6$ -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルであり；存在するそれぞれの R^8 は、独立して、ハロゲン原子、またはニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、アセチル、アミノ、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルであり；

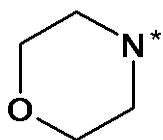
n は、整数1であり、 m は、整数1であり；

10

ただし、

- 該 R^5 および $R^{5'}$ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下：

【化10】



(ここで、

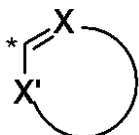
* は、一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す)

20

を表す場合：

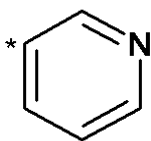
- 下記構造：

【化11】



の該 R^2 ヘテロアリールは、以下：

【化12】



30

(ここで、

* は、一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す)

ではない。

【0062】

別の好ましい態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、特に医薬上許容される (physiological

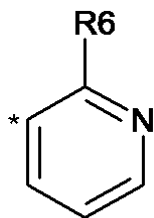
40

ly acceptable) 塩、またはそれらの混合物を包含し、ここで、

R^1 は、 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ を表し；

R^2 は、下記構造：

【化 1 3】



(ここで:

* は、該ヘテロアリールと一般式 (I)の構造の残りとの結合点を表す；)

10

のヘテロアリールを表し、

R^3 は、メチルであり；

R^4 は、ヒドロキシであり；

R^5 および $R^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、互いに独立して、水素原子、または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、または C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルであり、

あるいは、

R^5 および $R^{5'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される少なくとも一つの追加のヘテロ原子を含んでもよく、1または複数の $R^{6'}$ 基により置換されていてもよい、3-から7-員窒素含有複素環を表し；

20

存在するそれぞれの R^6 は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、そのそれぞれが1または複数の R^8 基により置換されていてもよい、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキル、 $-C_1-C_6$ -アルキル- OR^7 、 $-C_1-C_6$ -アルキル- SR^7 、 $-C_1-C_6$ -アルキル- $N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキル- $C(=O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、または $-NR^7C(=O)R^7$ であり；

存在するそれぞれの $R^{6'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、または C_1-C_6 -アルキル- OR^7 であり；

30

存在するそれぞれの R^7 および $R^{7'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、水素原子、または C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルであり；

存在するそれぞれの R^8 は、独立して、ハロゲン原子、またはニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、アセチル、アミノ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルであり；

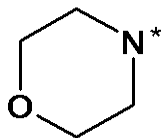
40

n は、整数1であり、 m は、整数1であり；

ただし、

- 該 R^5 および $R^{5'}$ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下：

【化 1 4】



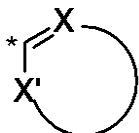
(ここで、

* は、一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す)

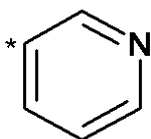
を表す場合:

- 下記構造 :

【化 1 5】

の該R² ヘテロアリアルは、以下:

【化 1 6】



(ここで、

* は、一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す)

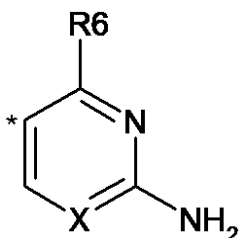
ではない。

【0 0 6 3】

さらに別の好ましい態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、特に医薬上許容される塩、またはそれらの混合物を包含し、ここで:

R¹ は、-(CH₂)_n-(CHR⁴)-(CH₂)_m-N(R⁵)(R^{5'}) を表し;R² は、下記構造 :

【化 1 7】



(ここで:

* は、該ヘテロアリアルと一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表し、

Zは、NまたはC-R⁶を表す;

のヘテロアリアルを表し、

R³ は、メチルであり;R⁴ は、ヒドロキシであり ;

R⁵ およびR^{5'} は同一であるかまたは異なっており、互いに独立して、水素原子、またはC₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル、またはC₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキルであり、

あるいは、

R⁵ およびR^{5'} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫

10

20

30

40

50

黄から選択される少なくとも一つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、1または複数の R^6 基により置換されていてもよい、3-から7-員窒素含有複素環を表し；

存在するそれぞれの R^6 は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、そのそれぞれが1または複数の R^8 基により置換されていてもよい、水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキル、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- OR^7 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- SR^7 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- $N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- $C(=O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、または $-NR^7C(=O)R^7$ であり；

10

存在するそれぞれの R^6 は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、または C_1 - C_6 -アルキル- OR^7 であり；

存在するそれぞれの R^7 および $R^{7'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、水素原子、または C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルであり；

存在するそれぞれの R^8 は、独立して、ハロゲン原子、またはニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、アセチル、アミノ、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルであり；

20

n は、整数1であり、 m は、整数1である；。

【0064】

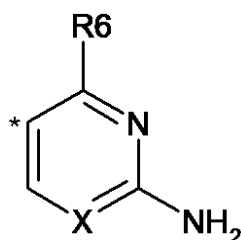
さらに別の好ましい態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、特に医薬上許容される塩、またはそれらの混合物を包含し、ここで：

R^1 は、 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ を表し；

30

R^2 は、下記構造：

【化18】



(ここで：

40

* は、該ヘテロアリールと一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表し、

Z は、 N または $C-R^6$ を表す；)

のヘテロアリールを表し、

R^3 は、メチルであり；

R^4 は、ヒドロキシであり；

R^5 および $R^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、互いに独立して、水素原子、または C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、または C_1 - C_6 -アルコキシ- C_1 - C_6 -アルキルであり、

あるいは、

R^5 および $R^{5'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫

50

黄から選択される少なくとも一つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、1または複数の R^6 基により置換されていてもよい、3-から7-員窒素含有複素環を表し；

存在するそれぞれの R^6 は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、そのそれぞれが1または複数の R^8 基により置換されていてもよい、水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキル、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- OR^7 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- SR^7 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- $N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- $C(=O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、または $-NR^7C(=O)R^7$ であり；

10

存在するそれぞれの R^6 は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、または C_1 - C_6 -アルキル- OR^7 であり；

存在するそれぞれの R^7 および $R^{7'}$ は、同一であっても異なってもよく、そして独立して、水素原子、または C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルであり；

存在するそれぞれの R^8 は、独立して、ハロゲン原子、またはニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、アセチル、アミノ、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルであり；

20

n は、整数1であり、 m は、整数1である；。

【0065】

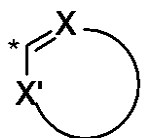
上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、 R^1 は、 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ を表す；。

【0066】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、 R^2 は、1、2または3の R^6 基により置換されていてもよい以下の構造のヘテロアリールを表し；

30

【化19】



〔式中：

* は、該ヘテロアリールと一般式 (I) の化合物の残りとの結合点を表し、

X は、 N または $C-R^6$ を表し、

40

X' は、 O 、 S 、 NH 、 $N-R^6$ 、 N または $C-R^6$ を表し、

ただし、 X および X' が両方 $C-R^6$ の場合、一方の $C-R^6$ は $C-H$ である；〕。

【0067】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、 R^3 は、メチルである；。

【0068】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、 R^4 は、ヒドロキシである；。

【0069】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、

50

R^5 および $R^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、互いに独立して、水素原子、または C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、または C_1 - C_6 -アルコキシ- C_1 - C_6 -アルキルであり、

あるいは、

R^5 および $R^{5'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される少なくとも一つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、1または複数の R^6 基により置換されていてもよい、3-から8-員窒素含有複素環を表す；。

【0070】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、存在するそれぞれの R^6 は、同一であっても異なっているとしてもよく、そして独立して、そのそれぞれが1または複数の R^8 基により置換されていてもよい、水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキル、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- OR^7 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- SR^7 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- $N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-C_1$ - C_6 -アルキル- $C(=O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、または $-NR^7C(=O)R^7$ である；。

【0071】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、存在するそれぞれの R^6 は、同一であっても異なっているとしてもよく、そして独立して、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、または C_1 - C_6 -アルキル- OR^7 である；。

【0072】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、存在するそれぞれの R^7 および $R^{7'}$ は、同一であっても異なっているとしてもよく、そして独立して、水素原子、または C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、3-から8-員ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルである；。

【0073】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、存在するそれぞれの R^8 は、独立して、ハロゲン原子、またはニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル、アセチル、アミノ、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_1 - C_6 -アルキル、ヘテロアリール、3-から8-員複素環、ヘテロシクリル- C_1 - C_6 -アルキル、またはヘテロアリール- C_1 - C_6 -アルキルである；。

【0074】

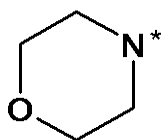
上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、

n は、整数1であり、 m は、整数1であり；

ただし、

- 該 R^5 および $R^{5'}$ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下：

【化20】



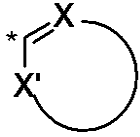
(ここで、

* は、一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す)

を表す場合：

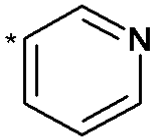
- 下記構造：

【化 2 1】



の該 R^2 ヘテロアリールは、以下：

【化 2 2】



10

(ここで、

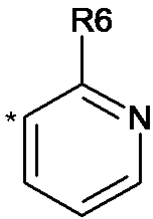
* は、一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す)

ではない。

【0 0 7 5】

R^2 は、下記構造：

【化 2 3】



20

(ここで：

* は、該ヘテロアリールと一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表す；)

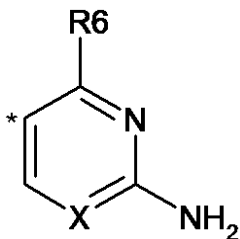
のヘテロアリールを表す。

【0 0 7 6】

上記側面のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関し、ここで、

R^2 は、下記構造：

【化 2 4】



30

40

(ここで：

* は、該ヘテロアリールと一般式 (I) の構造の残りとの結合点を表し、

Z は、N または $C-R^6$ を表す；)

のヘテロアリールを表す。

【0 0 7 7】

上記側面の一つの態様において、本発明は、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、またはそれらの混合物の形態における、上記態様のいずれかによる式 (I) の化合物に関する。

【0 0 7 8】

50

本発明は、上記の一般式(I)の化合物の本発明のあらゆる態様内におけるあらゆるサブコンビネーションに関するということが理解されるべきである。

【0079】

さらにより具体的には、本発明は、下記の本明細書の実施例セクションにおいて開示される一般式(I)の化合物を包含する。

【0080】

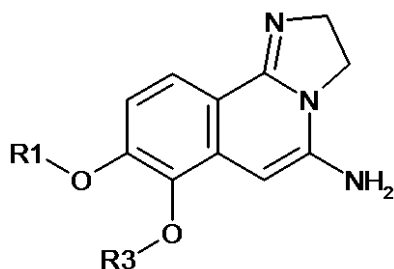
別の側面によると、本発明は、本発明の化合物を調製する方法であって、本明細書に記載する工程を含む方法を包含する。

【0081】

さらなる側面によると、本発明は、一般式(I)の本発明の化合物の調製において、特に本明細書に記載する方法において有用な中間体化合物を包含する。特に、本発明は、一般式(XI)の化合物：

10

【化25】



20

(XI)

[式中、R1およびR3 は一般式(I)についての上記定義の通りである]
を包含する。

【0082】

さらに別の側面によると、本発明は、上記の一般式(I)の本発明の化合物の調製のための、上記の一般式(XI)の中間体化合物の使用を包含する。

【0083】

化学名と示された化学構造との間に矛盾がある場合は、示された化学構造が、与えられた化学名よりも優先する。

30

【0084】

実験

一般的調製方法

本発明のこの態様において使用される化合物の調製において使用されるべき特定の方法は、望まれる特定の化合物に依存する。特定の置換基の選択といった因子は、本発明の特定の化合物の調製において従うべき経路において役割を果たす。それらの因子は当業者に容易に認識されている。

【0085】

本発明の化合物は、公知の化学反応および手順の使用によって調製されうる。にもかかわらず、以下の一般的調製方法が本発明の化合物の合成において読者を助けるために提示され、より詳細な具体的な例が実施例(working examples)に記載する実験セクションにおいて以下に提示される。

40

【0086】

本発明の化合物は、常套の化学方法にしたがって、および/または以下に開示されるようにして、市販されているか、またはルーチン的な、常套の化学方法にしたがって生成可能な出発材料から作ることができる。化合物の調製についての一般的方法が以下に与えられ、そして代表的化合物の調製が具体的に実施例において例示されている。

【0087】

本発明の化合物の合成および本発明の化合物の合成に関与する中間体の合成において使用されうる合成変換は、当業者に公知であるか、またはアクセス可能である。合成変換の

50

収集は例えば、以下のような資料においてみることができる：

【0088】

J. March. Advanced Organic Chemistry, 4th ed.; John Wiley: New York (1992)

R.C. Larock. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York (1999)

F.A. Carey; R.J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, 2nd ed.; Plenum Press: New York (1984)

T.W. Greene; P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley: New York (1999)

L.S. Hegeudus. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994) 10

L.A. Paquette, Ed. The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; John Wiley: New York (1994)

A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. Comprehensive Organic Functional Group Transformations; Pergamon Press: Oxford, UK (1995)

G. Wilkinson; F.G.A. Stone; E.W. Abel, Eds. Comprehensive Organometallic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1982)

B.M. Trost; I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, UK (1991)

A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1984) 20

A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Pergamon Press: Oxford, UK (1996)

C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. Comprehensive Medicinal Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1990)。

【0089】

さらに、合成手順の繰り返しの概説および関連するトピックには、Organic Reactions; John Wiley: New York; Organic Syntheses; John Wiley: New York; Reagents for Organic Synthesis; John Wiley: New York; The Total Synthesis of Natural Products; John Wiley: New York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis; John Wiley: New York; Annual Reports in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego CA; および Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Germanyが含まれる。さらに、合成変換のデータベースには、Chemical Abstractsが含まれ、それはCAS OnLine またはSciFinder、Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein)のいずれかを用いて検索することができ、それはSpotFire、およびREACCSを用いて検索することができる。 30

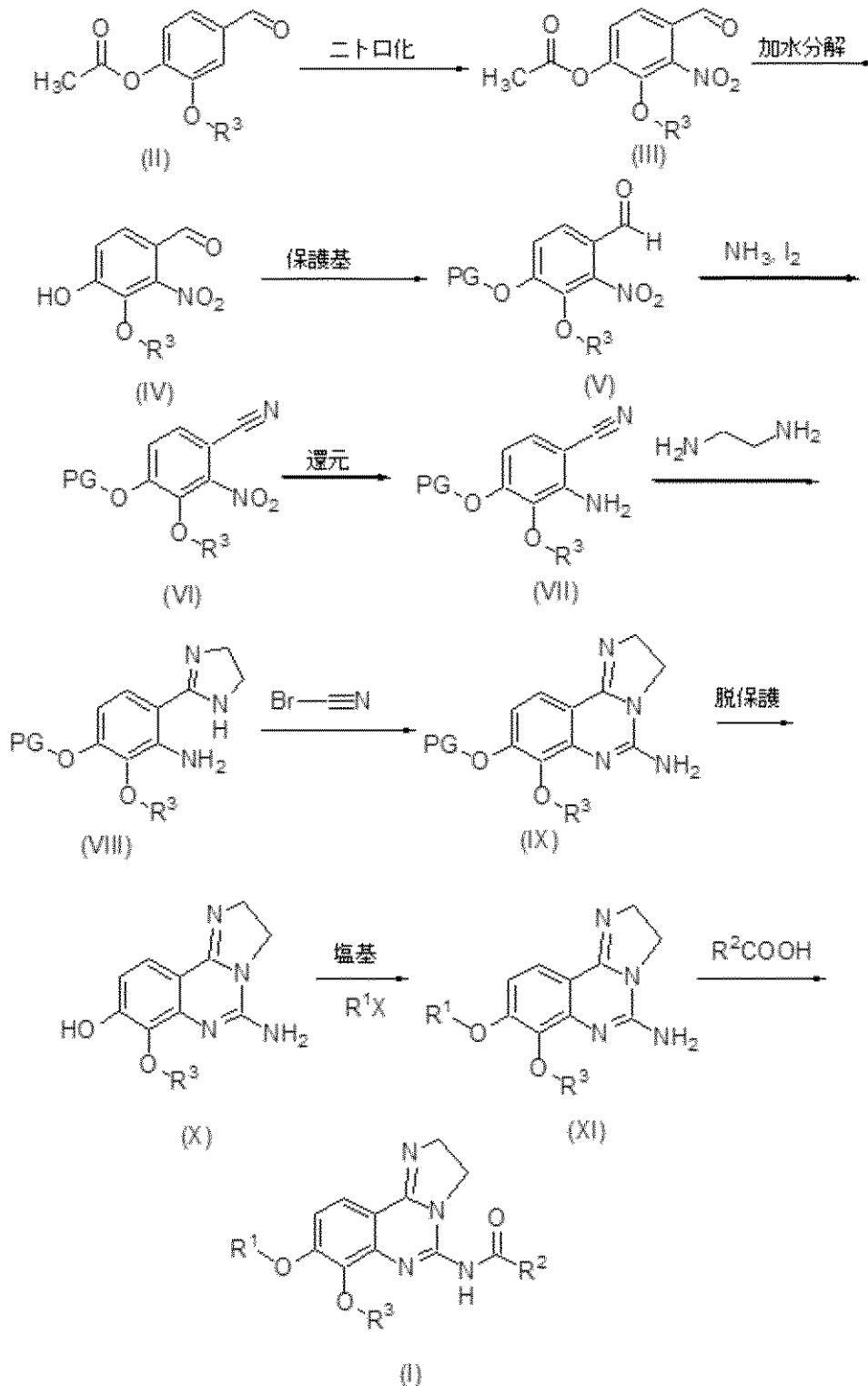
【0090】

以下において、「PG」とは、例えば、T.W. Greene; P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley: New York (1999)から当業者に周知の好適な保護基のことをいう。 40

【0091】

反応スキーム 1

【化 2 6】



【0092】

反応スキーム 1において、酢酸バニリンは、ニトロ化条件、例えば、非希釈(neat) 発煙硝酸またはその他の強酸、例えば、硫酸の存在下での硝酸を介して、中間体 (III)へと変換されうる。中間体 (III)における酢酸エステル(acetate)の加水分解は、プロトン性溶媒、例えば、メタノール中で、塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、または水酸化カリウムの存在下で期待しうる。式 (V)の化合物 (PG =当業者に周知の保護基)を生じる中間体 (IV)の保護は、標準的方法によって達成することができる (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1999)。式 (V)の化合物の式 (VI)の化合物への変換は、非プロトン性溶媒、例え

ば、THFまたはジオキサン中で、ヨウ素の存在下でアンモニアを用いて達成することができる。式(VI)におけるニトロ基の還元は、好適なパラジウム、白金またはニッケル触媒の存在下で、酢酸中の鉄または水素ガスを用いて達成することができる。式(VII)の化合物の式(VIII)のイミダゾリンへの変換は、触媒、例えば、元素状硫黄の存在下で加熱しながらエチレンジアミンを用いてもっともよく達成される。式(VIII)の化合物の式(IX)

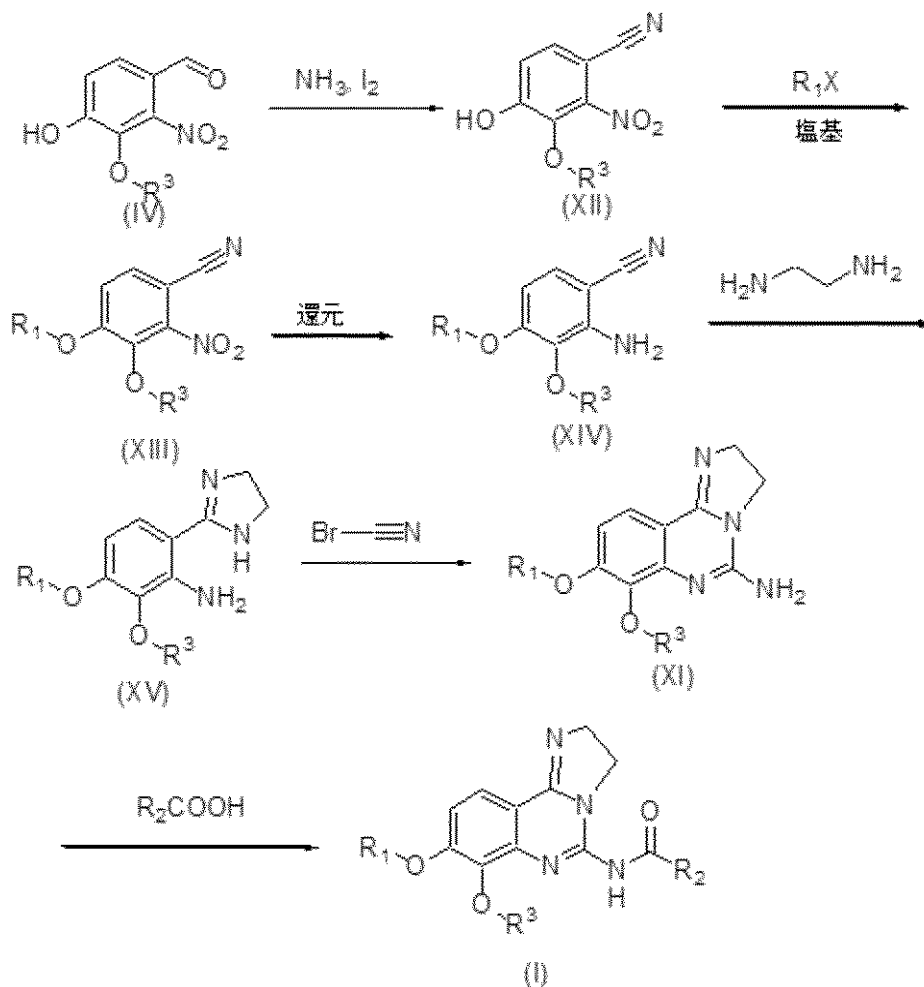
の化合物への環化は、ハロゲン化溶剤、例えば、DCMまたはジクロロエタン中で、アミン塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンの存在下で臭化シアンを用いて達成される。式(IX)における保護基の除去は、選択した基に依存するであろうし、標準的方法によって達成することができる(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1999)

。式(X)におけるフェノールのアルキル化は、極性非プロトン性溶媒、例えば、DMFまたはDMSO中で、塩基、例えば、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、またはカリウム *t*-ブトキシドを用いるとともに、適当な脱離基、例えば、ハライド(halide)、またはスルホン酸基を担持する側鎖を導入して達成することができ、式(XI)の化合物が得られる。最後に、式(I)のアミドを、活性化エステル、例えば、酸塩化物および無水物を用いて形成することができ、あるいは、極性非プロトン性溶媒中の、カルボン酸および適当なカップリング剤、例えば、PYBOP、DCC、またはEDCIを用いて形成することができる。

【0093】

反応スキーム 2

【化27】



【0094】

反応スキーム 2において、上記のように調製された、式(IV)の化合物は、非プロトン性溶媒、例えば、THFまたはジオキサン中で、ヨウ素の存在下でアンモニアを用いて、式(XII)の構造へと変換されうる。式(XII)におけるフェノールのアルキル化は、極性非

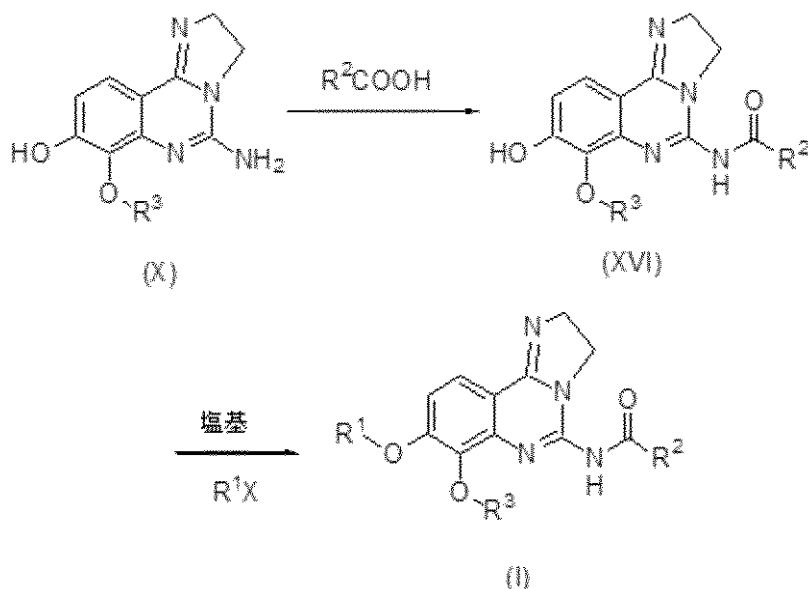
プロトン性溶媒、例えば、DMFまたはDMSO中で、塩基、例えば、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、またはカリウム *t*-ブトキシドを用いるとともに、適当な脱離基、例えば、ハライド(halide)、またはスルホン酸基を担持する側鎖を導入することにより達成できる。式 (XIII)におけるニトロ基の還元は、好適なパラジウム、白金またはニッケル触媒の存在下で、酢酸中の鉄または水素ガスを用いて達成することができる。式 (XIV)の化合物から式 (XV)のイミダゾリンへの変換は、触媒、例えば、元素状硫黄の存在下で、加熱しながらエチレンジアミンを用いてもっともよく達成される。式 (XV)の化合物の式 (XVI)の化合物への環化は、ハロゲン化溶媒、例えば、DCM またはジクロロエタン中で、アミン塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンの存在下で臭化シアンを用いて達成される。最後に、式 (I)のアミドは、活性化エステル、例えば、酸塩化物および無水物を用いて形成することができ、またはあるいは、極性非プロトン性溶媒中で、カルボン酸および適当なカップリング剤、例えば、PYBOP、DCC、またはEDCIを用いて形成することができる。

10

【0095】

反応スキーム 3

【化28】



20

30

【0096】

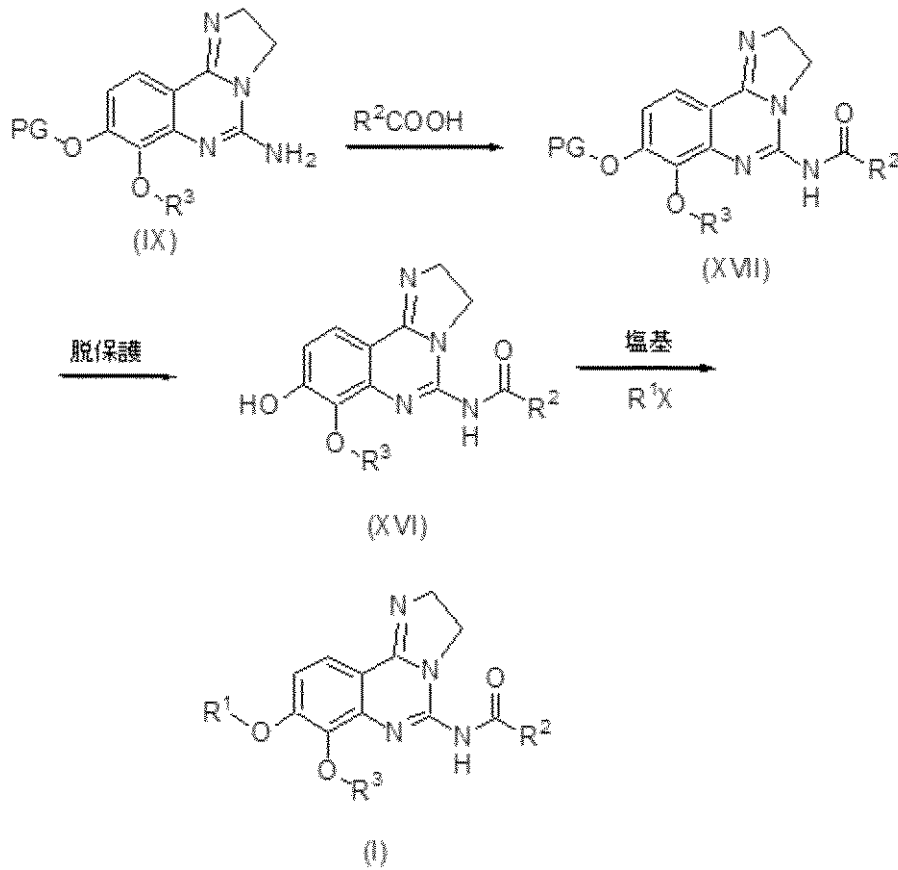
反応スキーム 3において、上記のように調製された式 (X)の化合物は、活性化エステル、例えば、酸塩化物および無水物を用いてアミド (XVI) へと変換され得、またはあるいは、極性非プロトン性溶媒中で、カルボン酸および適当なカップリング剤、例えば、PYBOP、DCC、または EDCIを用いて形成されうる。これは次いで、極性非プロトン性溶媒、例えば、DMFまたはDMSO中で、塩基、例えば、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、またはカリウム *t*-ブトキシドを用いるとともに、適当な脱離基、例えば、ハライド(halide)、またはスルホン酸基を担持する側鎖を導入することにより、式 (I)の化合物へと変換され得る。

40

【0097】

反応スキーム 4

【化 2 9】



10

20

【0098】

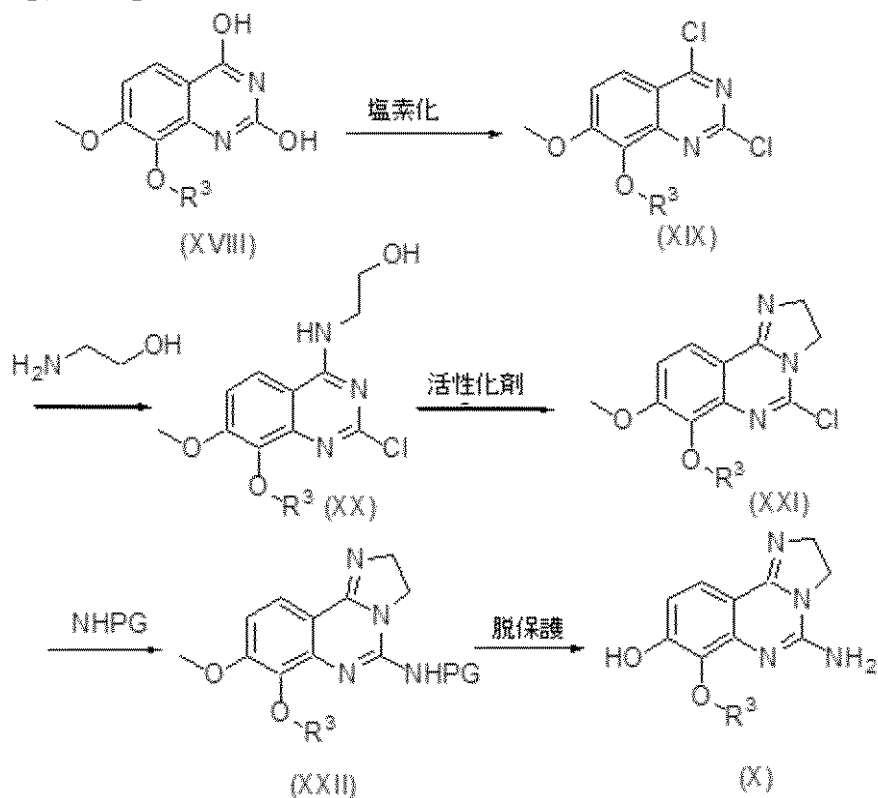
反応スキーム 4において、上記のように調製された式 (IX) の化合物は、活性化エステル、例えば、酸塩化物および無水物を用いてアミド (XVII) へと変換され得、またはあるいは、極性非プロトン性溶媒中で、カルボン酸および適当なカップリング剤、例えば、PYBOP、DCC、または EDCI を用いて形成されうる。式 (XVII) における保護基の除去は、選択した基に依存するであろうが、標準的方法によって達成することができる (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999)。式 (XVI) におけるフェノールのアルキル化は、極性非プロトン性溶媒、例えば、DMF または DMSO 中で、塩基、例えば、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、またはカリウム *t*-ブトキシドを用いるとともに、適当な脱離基、例えば、ハライド (halide)、またはスルホン酸基を担持する側鎖を導入することによって達成することができる。

30

【0099】

反応スキーム 5

【化 3 0】



【0100】

反応スキーム 5において、式 XVIIIの化合物は、非プロトン性溶媒中で、塩素化剤、例えば、POCl₃またはCOCl₂を用いて、式 XIX のビスクロリド化合物へと変換され得る。このようにして得られたクロリド(chloride)は、適当な量のエタノールアミンまたは好適に保護された代替物(substitute)との反応、次いで、好適な活性化剤、例えば、スルホニルクロリド、PPh₃、またはハロゲン化剤、例えば、SOCl₂による活性化により、式 XXI のイミダゾリンへと変換されうる。クロリド XXIは、極性溶媒、例えば、DMFまたはDMSO中で、求核性アミンのあらゆる源、例えば、アンモニア、フタルイミド、または保護(protected)アミン、例えば、ベンジルアミンの使用により、アミン XXIIへと変換され得る。式 Xにおいて示されるフェノールの形成は、文献 (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1999)に示される条件のいずれかを用いるメチルエーテルの脱保護により達成できる。

【0101】

本発明がよりよく理解されうるために、以下の実施例を示す。これらの実施例は、例示のみの目的のものであり、本発明の範囲をいかなるようにしても限定するものとして解釈してはならない。本明細書において言及されるすべての刊行物は、それらの全体を引用により本明細書に含める。

【実施例】

【0102】

略語および頭字語

当該技術分野における通常の技術を有する有機化学者によって用いられる略語の総覧は、The ACS Style Guide (third edition) または Guidelines for Authors for the Journal of Organic Chemistryにおいてみられる。該総覧に含まれる略語、および当該技術分野における通常の技術を有する有機化学者により使用されるすべての略語は引用により本明細書に含める。本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics、67th Ed.、1986-87にしたがって同定される。

【0103】

より具体的には、以下の略語が本開示にわたって用いられる場合、それらは以下の意味を有する：

【0104】

acac：アセチルアセトネート

Ac₂O：無水酢酸

AcO（または OAc）：アセテート (acetate)

anh：無水 (anhrous)

aq：水性

Ar：アリール

atm：雰囲気 (atmosphere)

10

9-BBN：9-ボラビシクロ [3.3.1] ノニル

BINAP：2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチル

Bn：ベンジル

bp：沸点

br s：ブロードシングレット (broad singlet)

Bz：ベンゾイル

BOC:tert-ブトキシカルボニル

n-BuOH：n-ブタノール

t-BuOH：tert-ブタノール

t-BuOK：カリウム tert-ブトキシド

20

C：セ氏

calcd：計算 (calculated)

CAN:硝酸セリウムアンモニウム

Cbz：カルボベンジルオキシ

CDI：カルボニルジイミダゾール

CD₃OD：メタノール-d₄

Celite (登録商標)：珪藻土ろ過剤、Celite (登録商標) Corp.

CI-MS：化学イオン化質量分析

¹³C NMR：炭素-13 核磁気共鳴

m-CPBA：メタ-クロロペルオキシ安息香酸

30

d：ダブルット (doublet)

dd：ダブルットオブダブルット (doublet of doublets)

DABCO：1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン

DBU：1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン

DCC：N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM：ジクロロメタン

DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル

dec：分解

DIA：ジイソプロピルアミン

DIBAL：水素化ジイソブチルアルミニウム

40

DMAP：4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン

DME：1,2-ジメトキシエタン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

E：エントゲーゲン (entgegen) (配置)

EDCl：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

または

EDCl · HCl：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

ee：エナンチオマー過剰率

EI：電子衝撃

50

ELSD：蒸発光散乱検出器	
equiv：当量	
ES-MS：エレクトロスプレー質量分析	
EtOAc：酢酸エチル	
EtOH：エタノール (100%)	
EtSH：エタンチオール	
Et ₂ O：ジエチルエーテル	
Et ₃ N：トリエチルアミン	
Fmoc：9-フルオレニルメトキシカルボニル	
GC：ガスクロマトグラフィー	10
GC-MS：ガスクロマトグラフィー-質量分析	
h：時間(hour、hours)	
hex：ヘキサン類(hexanes)、またはヘキサン	
¹ H NMR：プロトン核磁気共鳴	
HMPA：ヘキサメチルホスホルアミド	
HMPT：ヘキサメチルリン酸トリアミド	
HOBT：ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC：高速液体クロマトグラフィー	
insol：不溶性	
IPA：イソプロピルアミン	20
iPrOH：イソプロピルアルコール	
IR：赤外線	
J：カップリング定数 (NMR 分光法)	
L：リットル	
LAH：水素化アルミニウムリチウム	
LC：液体クロマトグラフィー	
LC-MS：液体クロマトグラフィー-質量分析	
LDA：リチウムジイソプロピルアミド	
M：モル(mol) L ⁻¹ (モル濃度(molar))	
m：マルチプレット	30
m：メタ	
MeCN：アセトニトリル	
MeOH：メタノール	
MHz：メガヘルツ	
min：分(minute、minutes)	
μL：マイクロリットル	
mL：ミリリットル	
μM：マイクロモル濃度(micromolar)	
mol：モル(mole)	
mp：融点	40
MS：マススペクトル、質量分析	
Ms：メタンスルホニル	
m/z：質量電荷比	
N：当量(equiv) L ⁻¹ (規定度(normal))	
NBS：N-ブロモスクシンイミド	
nM：ナノモル濃度(nanomolar)	
NMM：4-メチルモルホリン	
NMR：核磁気共鳴	
o：オルト	
obsd：観測(observed)	50

- p：パラ
- p：ページ (page)
- pp：複数ページ (pages)
- PdCl_2dppf ：[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム(II)
- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ：酢酸パラジウム
- PG：当業者に周知の、保護基、(例えば、
- pH：水素イオン濃度の負の対数
- Ph：フェニル
- pK：平衡定数の負の対数
- pK_a ：結合のための平衡定数の負の対数(negative logarithm of equilibrium constant for association) 10
- PPA：ポリ(リン酸)
- PS-DIEA：ポリスチレン-結合(bound) ジイソプロピルエチルアミン
- PyBOP：ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム
- q：カルテット
- rac：ラセミ
- R：レクタス(rectus) (配置)
- rel：一つの不斉中心が規定されず、該不斉中心が規定された一以上のその他の不斉中心の存在下にある化合物をいう 20
- R_f ：遅延係数 (TLC)
- RT：保持時間 (HPLC)
- rt：室温
- s：シングレット
- S：シニスター(sinister) (配置)
- t：トリプレット
- TBDMS、TBP：tert-ブチルジメチルシリル
- TBDPS、TPS：tert-ブチルジフェニルシリル
- TEA：トリエチルアミン
- THF：テトラヒドロフラン 30
- Tf：トリフルオロメタンスルホニル (トリフルリル)
- TFA：トリフルオロ酢酸
- TFFH：フルオロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート
- TLC：薄層クロマトグラフィー
- TMAD：N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン
- TMSCl ：塩化トリメチルシリル
- Ts：p-トルエンスルホニル
- v/v：体積比(volume to volume ratio)
- w/v：重量体積比 (weight to volume ratio) 40
- w/w：重量比(weight to weight ratio)
- Z：ツザンメン(zusammen) (配置)

【0105】

具体的実験説明

分析HPLC-MS 条件:

以下の具体的な実験の記載において与えられるHPLC-MS-データは以下の条件をいう:

【表 1】

システム:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/ Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001 または ZQ4000
システム:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/ Organizer, PDA, ELSD,
カラム:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
溶媒:	A1 = H ₂ O + 0.1% HCOOH A2 = H ₂ O + 0.2% NH ₃ B1 = アセトニトリル
グラジエント:	0-1.6 分 1-99% B、1.6-2.0分 99% B
流量(Flow):	0.8 mL/分
温度:	60℃
注入(Injektion):	2.0 μ l
検出:	DAD走査範囲210-400 nm

10

【0106】

方法 1: 1.6 分間かけて、99% 0.1% 水性ギ酸 : 1% CH₃CN から 1% 0.1% 水性ギ酸 : 99% CH₃CN; 0.4 分間にわたり、1% 0.1% 水性ギ酸 : 99% CH₃CN、1.6 分。

【0107】

方法 2: 1.6 分間かけて、99% 0.2% 水性アンモニア : 1% CH₃CN から 1% 0.1% 水性アンモニア : 99% CH₃CN; 0.4 分間にわたり、1% 0.1% 水性アンモニア : 99% CH₃CN、1.6 分。

【0108】

特に断りのない限り、分析HPLCでは方法 2を使用した。

20

【0109】

分取 HPLC 条件:

特に断りのない限り、以下の具体的な実験の記載における、「分取 HPLCによる精製」は以下の条件をいう:

【0110】

分析 (Analytics):

【表 2】

システム:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
カラム:	Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm
溶媒:	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH B = アセトニトリル
グラジエント:	0-1.6 分 1-99% B、1.6-2.0 分 99% B
流量:	0.8 mL/分
温度:	60℃
注入:	2.0 μ l
検出:	DAD走査範囲210-400 nm MS ESI ⁺ 、ESI ⁻ 、走査範囲 160-1000 m/z ELSD

30

40

【0111】

分取 (Preparation):

【表 3】

システム:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
カラム:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
溶媒:	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH
	B = アセトニトリル
グラジエント:	0-1 分 1% B、1-8 分 1-99% B、8-10 分 99% B
流量:	50 mL/分
温度:	RT
溶液:	Max. 250 mg / 2.5 mL DMSO o. DMF
注入:	1 x 2.5 mL
検出:	DAD走査範囲210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 走査範囲 160-1000 m/z

10

【0 1 1 2】

キラル HPLC 条件:

以下の具体的な実験の記載において与えられるキラル HPLC-データは、以下の条件をいう:

【0 1 1 3】

分析 (Analytics):

【表 4】

システム:	Dionex: Pump 680, ASI 100, Waters: UV-Detektor 2487
カラム:	Chiralpak IC 5 μ m 150x4.6 mm
溶媒:	ヘキサン / エタノール 80:20 + 0.1% ジエチルアミン
流量:	1.0 mL/分
温度:	25°C
溶液:	1.0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1
注入:	5.0 μ l
検出:	UV 280 nm

20

【0 1 1 4】

分取 (Preparation):

【表 5】

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona
カラム:	Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm
溶媒:	ヘキサン / エタノール 80:20 + 0.1% ジエチルアミン
流量:	40 mL/分
温度:	RT
溶液:	660 mg / 5.6 mL EtOH
注入:	8 x 0.7 mL
検出:	UV 280 nm

30

【0 1 1 5】

分取 MPLC:

分取中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) は、標準的シリカゲル「フラッシュクロマトグラフィー」技術(例えば、Still et al., 1978)によって、またはシリカゲルカートリッジおよび装置、例えば、FlashmasterまたはBiotage Flash システムを用いることによって、行った。

40

【0 1 1 6】

特に断りのない限り、MPLC 精製は、カラムサイズについて推奨された流速(即ち、5 g カラム、10 mL/分; 50 g カラム、30 mL/分)にて混合溶媒グラジエント (100% CH₂Cl₂にて3 分間、90% CH₂Cl₂: 10% MeOHまでグラジエント、12 分間; 80% CH₂Cl₂: 20% MeOHまでグラジエント、20 分間; 70% CH₂Cl₂: 30% MeOHまでグラジエント、10 分間; および50% CH₂Cl₂: 50% MeOH までグラジエント、15 分間)で溶出するIsolute Flash NH₂

50

逆相カラムを備えたFlash Master II クロマトグラフを用いて行った。溶離液は、UV 検出器を用いて254 nmにてモニターした。

【0117】

旋光度決定条件:

旋光度は、DMSO中、589 nmの波長、20℃、濃度 1.0000 g/100mL、積分時間(intergration time) 10 s、膜厚100.00 mmにて測定した。

【0118】

本発明の化合物の構造は、以下の一以上の手順を用いて確認した。

【0119】

NMR

NMR スペクトルを各化合物について獲得し、示された構造と一致した。

【0120】

ルーチンの1次元NMR 分光法を、300 または400 MHzのいずれかの Varian(登録商標) Mercury-plus 分光計にて行った。サンプルを重水素化溶媒に溶解した。化学シフトをppm スケールにて記録し、適当な溶媒シグナル、例えば、¹H スペクトルに関して、DMSO-d₆ について2.49 ppm、CD₃CNについて1.93 ppm、CD₃OD について3.30 ppm、CD₂Cl₂ について5.32 ppmおよびCDCl₃について7.26 ppm を参照とした。

【0121】

以下の実施例において報告するパーセンテージ収率は、最低のモル量(molar amount)において使用した出発成分に基づいている。空気および湿気に感受性の液体および溶液をシリンジまたはカニューレを介して移し(transferred)、ゴム隔膜を介して反応槽に導入した。商用グレードの試薬および溶媒をさらに精製せずに用いた。「減圧下で濃縮」という用語は、およそ 15 mm HgでのBuchiロータリーエバポレーターの使用をいう。すべての温度はセ氏温度 (°C)にて補正せずに報告する。

【0122】

薄層クロマトグラフィー (TLC)は、プレコーティングガラスバック(pre-coated glass-backed) シリカゲル60 A F-254 250 μmプレートにて行った。

【0123】

マイクロ波照射を用いる反応は、ロボットユニット(robotic unit)を所望により備えた Biotage Initiator (登録商標) マイクロ波オーブンにて実施した。マイクロ波加熱を用いる報告された反応時間は、示された反応温度に到達した後の固定(fixed) 反応時間として理解されるべきという意図である。

【0124】

以下の実施例において報告するパーセンテージ収率は、最低のモル量(molar amount)において使用した出発成分に基づいている。空気および湿気に感受性の液体および溶液をシリンジまたはカニューレを介して移し(transferred)、ゴム隔膜を介して反応槽に導入した。商用グレードの試薬および溶媒をさらに精製せずに用いた。「真空中で濃縮」という用語は、およそ 15 mm Hgの最低圧力でのBuchiロータリーエバポレーターの使用をいう。すべての温度はセ氏温度 (°C)にて補正せずに報告する。

【0125】

化合物の名称は、ACD/Name Batch version 12.01を用いて作成した。いくつかの場合においては、一般に受け入れられている市販されている試薬名を用いた。

【0126】

中間体の合成

中間体 A

2-アミノピリミジン-5-カルボン酸の調製

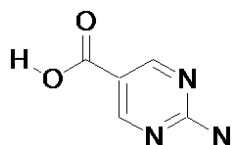
10

20

30

40

【化 3 1】



【0 1 2 7】

ナトリウム (1Z)-2-(ジメトキシメチル)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-オラー
ト(olate)を、Zhichkin (Zhichkin et al., 2002)により記載されているようにして調製
した。

【0 1 2 8】

ナトリウム (1Z)-2-(ジメトキシメチル)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-オラー
ト(1.37 g, 7.8 mmol) をDMF (12 mL)に希釈し、塩酸グアニジン (640 mg, 6.7 mmol) を
添加した。混合物を100℃で1時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、水で希釈した。メチル
2-アミノピリミジン-5-カルボキシラートが明黄色固体として沈殿し、これを真空ろ過に
より単離した(510 mg, 50%)： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.67 (s, 2H)、7.56 (br s, 2H)
、3.79 (s, 3H)。

【0 1 2 9】

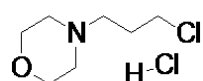
メチル 2-アミノピリミジン-5-カルボキシラート(300 mg, 2.0 mmol) を数滴の水を含
有するメタノール (5 mL) に希釈した。水酸化リチウム (122 mg, 5.1 mmol) を添加し、
反応混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで水に希釈し、1 M HC
l を用いてpH 4に調整した。2-アミノピリミジン-5-カルボン酸が白色固体として沈殿し
、これを真空ろ過により単離した (244 mg, 90%)： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.73 (1H,
br s)、8.63 (2H, s)、7.44 (2H, br s)。

【0 1 3 0】

中間体 B

4-(3-クロロプロピル)モルホリン塩酸塩の調製

【化 3 2】



【0 1 3 1】

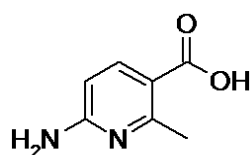
トルエン (100 mL)中の1-ブロモ-3-クロロプロパン (45 g, 0.29 mol) の溶液に、モル
ホリン (38 g, 0.44 mol)を添加した。溶液を84℃で3時間攪拌し、その時間の間に沈殿が
形成した。室温まで冷却した後、沈殿を真空ろ過により単離し、エーテルで洗浄し、固体
を捨てた。母液をHCl (ジオキサン中4 M、72 mL, 0.29 mol)で酸性にし、これにより所望
の生成物がHCl 塩として沈殿した。溶媒を減圧下で除き、結果として得られた固体を乾燥
させ、標題化合物 (53 g, 90%)を得た： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.45 (1H, br s)、3.9
4-3.77 (4H, m)、3.74 (2H, t)、3.39 (2H, m)、3.15 (2H, m)、3.03 (2H, m)、2.21 (2H
、m)。

【0 1 3 2】

中間体 B

6-アミノ-2-メチルニコチン酸の調製

【化 3 3】



【0 1 3 3】

KOH水溶液 (20%、12 mL)中の6-アミノ-2-メチルニコチン酸 (1.0 g, 7.5 mmol)

10

20

30

40

50

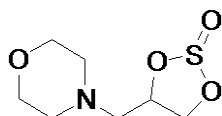
の懸濁液を還流温度で3日間加熱した。この時間の後、それを室温まで冷却し、濃HClで中和し、ろ過し、乾燥して所望の生成物を得、これをさらに精製せずに用いた (1.1 g、96%)。

【0134】

中間体 C

4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサチオラン-4-イル)メチル]モルホリン塩酸塩の調製

【化34】



HCl

【0135】

3-モルホリン-4-イルプロパン-1,2-ジオール (2.1 g、9.07 mmol) をDCM (15 mL) に溶解し、0℃に冷却した。冷却した溶液を塩化チオニル (1.81 mL、24.8 mmol) で処理し、次いで還流温度で1時間加熱した。反応混合物を次いで減圧下で濃縮して固体 (2.5 g、97%) を得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.4 (1H, br s)、5.64-5.55 (1H, m) 4.82 (1H, d d)、4.50 (1H, dd)、4.02-3.71(4H, m)、3.55-3.33(4H, m)、3.26-3.06 (2H, br s)。

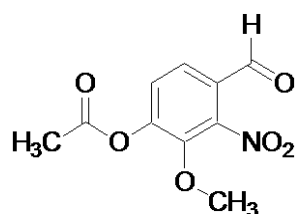
【0136】

中間体 D

8-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミンの調製

工程 1: 4-ホルミル-2-メトキシ-3-ニトロフェニルアセテートの調製

【化35】



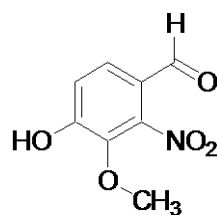
【0137】

窒素下で発煙硝酸 (2200 mL) を0℃に冷却し、その時点で酢酸バニリン (528 g、2.7 mol) を一部ずつ添加し、内部温度を10℃より低く維持した。2時間後、結果として得られた混合物を攪拌しながら氷上に注いだ。スラリーをろ過し、結果として得られた固体を水 (3 x 100 mL) で洗浄し、空気乾燥した。2日後、固体をDCM (3000 mL) 中で完全に溶解するまで加熱した。溶液を冷却して室温にしつつ、ヘキサン (3000 mL) を滴下した。固体をろ過し、ヘキサン (500 mL) で洗浄し、空気乾燥し、4-ホルミル-2-メトキシ-3-ニトロフェニルアセテート (269 g、41%) を得た: ^1H NMR、(DMSO- d_6) δ : 9.90 (s, 1H)、7.94 (d, 1H)、7.75 (d, 1H)、3.87 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)。

【0138】

工程 2: 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドの調製

【化36】



【0139】

MeOH (4000 mL) 中の、4-ホルミル-2-メトキシ-3-ニトロフェニル アセテート 438 g (1

10

20

30

40

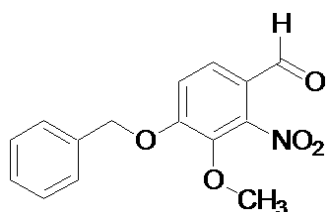
50

.8 mol)および炭酸カリウム (506 g、3.7 mol)の混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粘稠油を得た。これを水に溶解し、HCl (2 N) の溶液を用いて酸性にし、EtOAcで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、ろ過した。溶媒を減圧下で濃縮して1/3の体積とし、結果として得られた固体をろ過し、空気乾燥して4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (317 g、88%)を得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.69 (1H, s)、7.68 (1H, d)、7.19 (1H, d)、3.82 (3H, s)。

【0140】

工程 3: 4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドの調製

【化37】



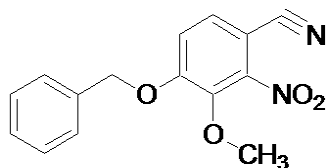
【0141】

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (155 g、786 mmol) をDMF (1500 mL)に溶解し、撹拌溶液を炭酸カリウム (217 g、1.57 mol)、次いで、臭化ベンジル (161 g、0.94 mol)で処理した。16時間の撹拌後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水 (2 L) とEtOAc (2 L)とに分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (3 x 2 L) で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。結果として得られた固体をEt₂O (1 L)で粉砕し、4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (220 g、97%)を得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.77 (1H, s)、7.87 (1H, d)、7.58 (1H, d)、7.51 (1H, m)、7.49 (1H, m)、7.39 (3H, m)、5.36 (2H, s)、3.05 (3H, s)。

【0142】

工程 4: 4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシ-2-ニトロベンズニトリルの調製

【化38】



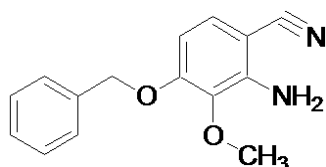
【0143】

ヨウ素 (272 g、1.1 mmol) を、THF (5 L)に溶解した4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (220 g、766 mmol) および水酸化アンモニウム (28% 溶液、3 L) の混合物に添加した。16時間後、反応混合物を亜硫酸ナトリウム (49 g、383 mmol) で処理し、減圧下で濃縮して粘稠なスラリーを得た。スラリーをろ過し、水 (250 mL)で洗浄し、乾燥させて 4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシ-2-ニトロベンズニトリルを固体 (206 g、95%)として得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.89 (1H, d)、7.59 (1H, d)、7.49 (2H, m)、7.40 (3H, m)、5.35 (2H, s)、3.91 (3H, s)。

【0144】

工程 5: 2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンズニトリルの調製

【化39】



【0145】

10

20

30

40

50

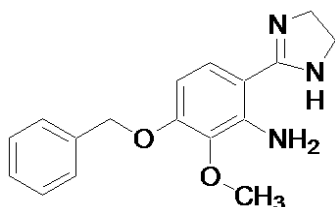
氷酢酸 (3500 mL) および水 (10 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシ-2-ニトロベンゾニトリル (185 g、651 mmol) の脱気溶液を 5°C に冷却し、鉄粉 (182 g、3.25 mol) で処理した。3 日後、反応混合物をセライト (Celite) でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。このようにして得られた、油を、飽和塩化ナトリウム溶液で処理し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、CH₂Cl₂ へと抽出した。結果として得られた乳濁液をセライトでろ過し、その後、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮して 2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンゾニトリルを固体 (145 g、88%) として得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.32-7.44 (5H, m)、7.15 (1H, d)、6.47 (1H, d)、5.69 (2H, s)、5.15 (2H, s)、3.68 (3H, s)。

【0146】

10

工程 6: 3-(ベンジルオキシ)-6-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メトキシアニリンの調製

【化40】



【0147】

20

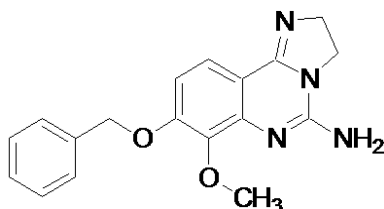
エチレンジアミン (800 mL) 中の 2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンゾニトリル (144 g、566 mmol) および硫黄 (55 g、1.7 mol) の混合物を 30 分間脱気し、次いで 100°C に加熱した。16 時間後、反応混合物を室温に冷却し、次いでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた固体を EtOAc およびヘキサンから再結晶させ、3-(ベンジルオキシ)-6-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メトキシアニリン (145 g、86%) を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.27-7.48 (5H, m)、7.14 (1H, d)、6.92 (2H, m)、6.64 (1H, m)、6.32 (1H, d)、5.11 (2H, s)、3.67 (3H, s)、3.33 (2H, s)。

【0148】

30

工程 7: 8-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミンの調製

【化41】



【0149】

40

DCM (3 L) 中の 3-(ベンジルオキシ)-6-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メトキシアニリン (100 g、336 mmol) およびトリエチルアミン (188 mL) の混合物を 0°C に冷却し、臭化シアン (78.4 g、740 mmol) で処理した。反応混合物を攪拌し、徐々に室温まで昇温させた。16 時間後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムの溶液で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を飽和重炭酸塩溶液で 3 回洗浄し、次いで、塩水で複数回洗浄した。有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮して半固体 (130 g でありトリエチルアミン塩が混入していた) を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.30-7.48 (7H, m)、5.31 (2H, s)、4.32 (2H, m)、4.13 (2H, m)、3.81 (3H, s)。

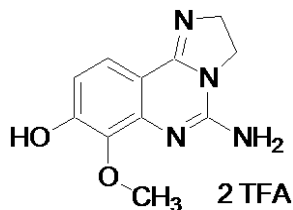
【0150】

中間体 E

50

5-アミノ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-8-オールビス(トリフルオロ酢酸塩)の調製

【化42】



【0151】

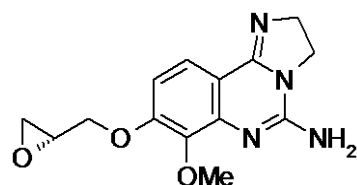
3-(ベンジルオキシ)-6-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メトキシアニリン (30 g, 93 mmol) を、あらかじめ氷浴にて冷却したTFA (400 mL)を含有する丸底フラスコに一部ずつ1時間かけて添加した。反応混合物を60℃に加熱し、この温度で17 時間攪拌し、その時点でそれを室温に冷却し、反応混合物を減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣をDCMおよびヘキサンに取り出し(taken up)、減圧下で濃縮した。このようにして得られた材料をMeOH / CH₂Cl₂ 溶液 (250 mL, 1:1) に溶解し、減圧下で濃縮した。結果として得られた 固体を一晩低熱にて(with low heat)真空下で乾燥させ、5-アミノ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-8-オールビス(トリフルオロ酢酸塩) (44.7 g, >100%)を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.61 (1H, m)、6.87 (1H, m)、4.15 (2H, br t)、4.00 (2H, m)、3.64 (3H, s)。

【0152】

中間体 F

7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミンの調製

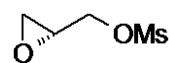
【化43】



【0153】

工程 1: (R)-グリシジルメタンスルホナート(Glycidyl Methanesulfonate)の調製

【化44】



【0154】

DMF (250 mL)中の(S)-(-)-グリシドール (8.6 mL, 130 mmol)およびトリエチルアミン (36.2 mL, 260 mmol, 2.0 当量)の溶液を氷浴で冷却し、メタンスルホニルクロリド (10.1 mL, 130 mmol, 1.0 当量)を滴下した。混合物を1.5時間室温で攪拌し、DMF 中の (R)-グリシジル メタンスルホナートの0.47 M の溶液を得、これをさらに精製せずに用いた。

【0155】

工程 2: 7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミンの調製

DMF (8 mL)中の5-アミノ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-8-オールビス(トリフルオロ酢酸塩) (中間体 E, 0.30 g, 0.65 mmol) の溶液に、炭酸セシウムを添加し、白色懸濁液を得た。懸濁液を室温で 1.5時間攪拌し、次いで (R)-グリシジルメタンスルホナート (中間体 F、工程 1、DMF 中0.34 M 溶液を3.9 mL、1.30 mmol、2.0 当量) を添加し、結果として得られた溶液を60℃で20時間攪拌した。結果として得られた懸濁液を減圧下で濃縮し、残渣を処理して飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (30 mL) と4:1

CH₂Cl₂ / イソプロパノール 溶液 (30 mL) とに分離した。水相を 4:1 CH₂Cl₂ / イソプロパノール溶液 (30 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣をMPLC (Isolute Flash NH₂ 逆相 カラム; 100% CH₂Cl₂、5分間、95% CH₂Cl₂: 5% MeOHまでグラジエント、15 分間; 90% CH₂Cl₂: 10% MeOHまでグラジエント、15 分間; 80% CH₂Cl₂: 20% MeOHまでグラジエント、15 分間; および75% CH₂Cl₂: 25% MeOH までグラジエント、15 分間) を用いて精製し、7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミン (0.080 g、43%)を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 2.71 (dd, J=2.5、4.8 Hz、1H)、2.85、(t、J=4.6 Hz、1H)、3.34-3.40 (br m、1H)、3.75 (s、3H)、3.82 (s、3H)、4.30 (dd、J=6.6、11.4 Hz、1H)、4.10 (br t、J=9.7 Hz、2H)、4.31 (br t、J=9.7 Hz、2H)、4.54 (dd、J=2.3、11.6 Hz、1H)、7.26 (d、J=9.4 Hz、1H)、7.84 (d、J=9.1 Hz、1H)。

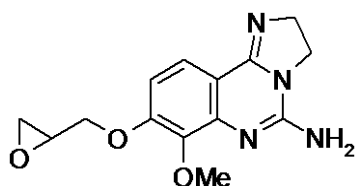
10

【0156】

中間体 G

7-メトキシ-8-(オキシラン-2-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミンの調製

【化45】

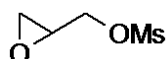


20

【0157】

工程 1: ラセミグリシジルメタンスルホナート(Racemic Glycidyl Methanesulfonate)の調製

【化46】



【0158】

ラセミグリシドールメタンスルホナートを中間体 F、工程 1と類似の方法にて、(S)-(-)-グリシドールの代わりにラセミ グリシドール(glycidol) を用いて合成した。DMF中のラセミグリシジルメタンスルホナートの溶液をさらに精製せずにさらなる変換に用いた。

30

【0159】

工程 2: 7-メトキシ-8-(オキシラン-2-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミンの調製

中間体 Gをラセミ グリシジル メタンスルホナートを(R)-グリシジル メタンスルホナートの代わりに用いて、中間体 F、工程 2と同様の方法にて合成した(0.30 g、24%): HP LC 保持時間 0.62 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 2.71 (dd, J=2.5、4.8 Hz、1H)、2.85、(t、J=4.6 Hz、1H)、3.34-3.40 (br m、1H)、4.30 (dd、J=6.6、11.4 Hz、1H)、4.10 (br t、J=9.7 Hz、2H)、4.31 (br t、J=9.7 Hz、2H)、4.54 (dd、J=2.3、11.6 Hz、1H)、7.21 (d、J=9.4 Hz、1H)、7.79 (d、J=9.1 Hz、1H)。

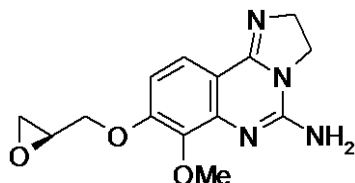
40

【0160】

中間体 H

7-メトキシ-8-[(2S)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミンの調製

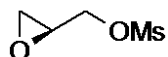
【化 4 7】



【0 1 6 1】

工程 1: (S)-グリシジルメタンスルホナートの調製

【化 4 8】



【0 1 6 2】

(S)-(-)-グリシドールの代わりに(R)-(+)-グリシドールを用いて、(S)-グリシジルメタンスルホナートを、中間体 F、工程 1 と同様の方法にて合成した。これをDMF中の(S)-グリシジルメタンスルホナートの溶液として、さらに精製せずにさらなる変換に用いた。

【0 1 6 3】

工程 2: 7-メトキシ-8-[(2S)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミンの調製

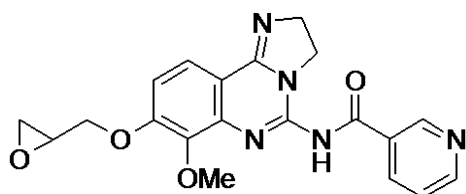
中間体 G を、(S)-グリシジルメタンスルホナートを(R)-グリシジルメタンスルホナートの代わりに用いて、中間体 F、工程 2と同様の方法にて合成した(0.14 g、15%): HP LC 保持時間 0.62 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 2.71 (dd, $J=2.5$, 4.8 Hz, 1H)、2.85 (t, $J=4.6$ Hz, 1H)、3.34-3.40 (br m, 1H)、4.30 (dd, $J=6.6$, 11.4 Hz, 1H)、4.10 (br t, $J=9.7$ Hz, 2H)、4.31 (br t, $J=9.7$ Hz, 2H)、4.54 (dd, $J=2.3$, 11.6 Hz, 1H)、7.21 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)、7.79 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。

【0 1 6 4】

中間体 I

N-[7-メトキシ-8-(オキシラン-2-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ニコチンアミドの調製

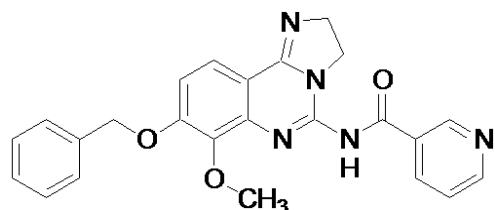
【化 4 9】



【0 1 6 5】

工程 1: N-[8-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ニコチンアミドの調製

【化 5 0】



【0 1 6 6】

DMF (240 mL) 中の8-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミン (21 g、65 mmol)およびニコチン酸 (12 g、97.7 mmol)の懸濁液に、ジ

10

20

30

40

50

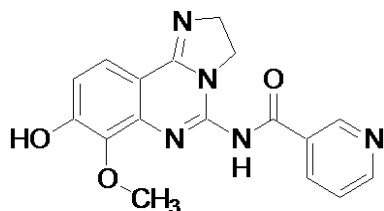
イソプロピルエチルアミン (33.7 g、260.4 mmol)、次いで、PYBOP (51 g、97.7 mmol) を添加した。結果として得られた混合物をオーバーヘッドスターラーの助けにより3日間周囲温度で攪拌した。結果として得られた沈殿を真空ろ過により単離し、繰り返しEtOAcで洗浄し、わずかに加熱しながら真空下で乾燥させ、N-[8-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ニコチンアミド (27.3 g、98%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆ + 2 drops TFA-d) δ: 9.32 (1H, s)、8.89 (1H, br m)、8.84 (1H, d)、7.89 (1H, br m)、7.82 (1H, d)、7.37 (1H, d)、7.27 (1H, d)、7.16 (6H, m)、5.18 (2H, s)、4.36 (2H, t)、4.04 (2H, t)、3.78 (3H, s); 質量スペクトル m/z 338 ((M+1)⁺, 6%)。

【0167】

10

工程 2: N-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ニコチンアミドの調製

【化51】



【0168】

20

N-[8-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ニコチンアミド (20 g、45.1 mmol) を、あらかじめ氷浴にて冷却したTFA (400 mL)を含有する丸底フラスコに一部ずつ1時間かけて添加した。反応混合物を60℃に加熱し、この温度で17時間攪拌し、その時点でそれを室温まで冷却した。反応混合物を次いで減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣をCH₂Cl₂ およびヘキサンに溶解し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた材料をMeOHおよびCH₂Cl₂ (250 mL、1:1) に溶解し、減圧下で濃縮した。結果として得られた固体を一晩真空下で低熱により乾燥させ、N-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ニコチンアミド (17.3 g、66%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆ + 2 drops TFA-d) δ: 13.41 (1H, s)、12.21 (1H, br s)、9.38 (1H, s)、8.78 (1H, d)、8.53 (1H, d)、7.85 (1H, d)、7.59 (1H, m)、7.17 (1H, d)、4.54 (2H, m)、4.21 (2H, m)、3.98 (3H, s); 質量スペクトル m/z 481 ((M+1)⁺)。

30

【0169】

工程 3: N-[7-メトキシ-8-(オキシラン-2-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ニコチンアミドの調製

DMF (12.5 mL)中のN-{8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミド (0.85 g、1.50 mmol)および炭酸セシウム (2.93 g、8.99 mmol、6.0 当量)の混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、ラセミエピクロルヒドリン (0.29 mL、3.75 mmol、2.5 当量)で処理し、結果として得られた混合物を室温で16時間攪拌した。結果として得られた混合物を、DMF中のN-[7-メトキシ-8-(オキシラン-2-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ニコチンアミドの0.120 M溶液としてさらなる変換に用いた。

40

【0170】

中間体 J

N-{7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ニコチンアミドの調製

COC1=CC=C2C(=C1)N=C(NC(=O)C3=CC=CC=N3)N2C4=CC=CC=C4OCC5OC5

DMF (37 mL)中の N-{8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミド (中間体 I、工程 2 (ビス-TFA 塩として用いた)、1.50 g、2.65 mmol) および炭酸セシウム (4.32 g、13.3 mmol、5.0 当量)の混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、(R)-グリシジル メタンスルホナート (中間体 F、工程 1、21.2 mL、DMF 中0.25 M、5.31 mmol、2.0 当量) で処理した。結果として得られた混合物を室温で16時間 60℃で攪拌し、次いで室温に冷却し、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣を水 (50 mL)と4:1 CH₂Cl₂ / イソプロパノール溶液 (50 mL)とに分離した。有機相を濃炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。結果として得られた材料をEtOHで粉碎し、減圧下で乾燥させ、N-{7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ニコチンアミド (0.72 g、69%)を得た: HPLC 保持時間 0.94 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 2.75 (dd、J=2.5、5.1 Hz、1H)、2.88 (app t、J=4.7、1H)、3-4.2-3.47 (m、1H)、4.01 (s、3H)、4.14 (dd、J=6.6、11.6 Hz、1H)、4.20-4.29 (m、3H)、4.52-4.59 (m、2H)、4.68 (dd、J=2.3、11.6 Hz、1H)、7.47 (d、J=9.4 Hz、1H)、7.92 (dd、J=5.6、7.8 Hz、1H)、8.03 (d、J=9.1 Hz、1H)、8.90 (br d、J=7.8 Hz、1H)、8.97 (dd、J=1.5、5.6 Hz、1H)、9.49 (d、J=1.5 Hz、1H); 質量スペクトル m/z 394 ((M+1)⁺、11%)。

N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミ
ダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミドの調製

COC1=CC=C2C(=C1)N3C(=N2)N(CCN3)C(=O)N4C=CC=CC=C4OCC(O)CN5CCOCC5

炭酸セシウム (3 g、9.37 mmol) を、DMF (40 mL)中のN-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ニコチンアミド ビス-トリフルオロ酢酸塩 (1.0 g、1.88 mmol) の懸濁液に添加し、4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサチオラン-4-イル)メチル]モルホリン塩酸塩 (中間体 C、0.39 g、1.88 mmol)の添加の前に、1.5時間攪拌した。3時間後、反応混合物をもう1(another) 当量の4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサチオラン-4-イル)メチル]モルホリン塩酸塩 (中間体 C、工程 2) で処理し、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、生成物を 20% イソプロパノール/ 80% クロロホルムの溶液で抽出し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。有機物(organic s)を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、減圧下で濃縮し、結果として得られた残渣をEtOAcで粉砕し、ろ過した。固体を次いでHPLC (Gilson、5% MeOH/ 95% H₂O から 50% MeOH/ 50% H₂O グラジエント、0.1% NH₄OH)により精製し、N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリ

ジン-3-カルボキサミド (160 mg、18%)を得た: HPLC MS RT = 0.19 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 13.40-13.38 (1H, br s)、9.45 (1H, d)、8.90 (1H, dd)、8.72 (1H, d)、8.06 (1H, d)、7.77 (1H, dd)、7.51 (1H, d) 4.59 (2H, t)、4.49-4.41 (1H, br s)、4.33-4.22 (4H, m)、4.06 (3H, s) 4.05-3.92 (2H, m)、3.86-3.67 (2H, m)、3.51 (2H, d)、3.43-3.13 (4H, m); 質量スペクトル m/z 495 ($(M+1)^+$)。

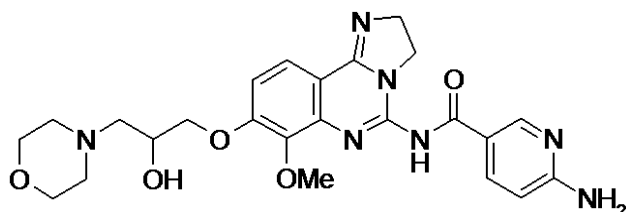
【0174】

以下の実施例は比較例 1と類似のようにして調製した:

【0175】

実施例 21: 6-アミノ-N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミド
【化54】

10



【0176】

中間体 I、工程 2の調製においてニコチン酸の代わりに6-アミノ-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した(94.0 mg、31%): TLC (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + MeOH 中1% NH_4OH) R_f 0.35; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 3.14-3.44 (m, 4H)、3.48-3.56 (m, 2H)、3.68-3.87 (m, 2H)、3.94-4.03 (m, 2H)、4.05 (s, 3H)、4.22-4.32 (m, 4H)、4.42-4.50 (m, 1H)、4.50-4.59 (m, 2H)、7.07 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)、7.51 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、8.06 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、8.49 (dd, $J=1.9, 9.2$ Hz, 1H)、8.80 (d, $J=2.1$ Hz, 1H); 質量スペクトル m/z 496 ($(M+1)^+$ 、10%)。

20

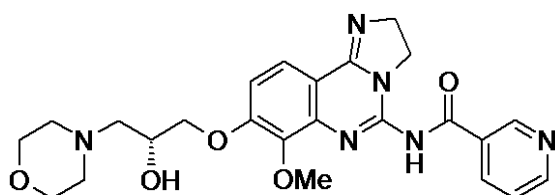
【0177】

実施例 2:

N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化55】

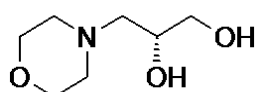
30



【0178】

工程 1: (2R)-3-(4-モルホリニル)-1,2-プロパンジオールの調製

【化56】



40

【0179】

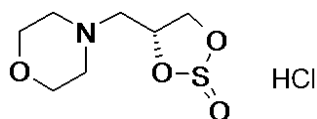
無水(abs.) エタノール中の(S)-グリシドール (1.00 mL、15.0 mmol)およびモルホリン (1.96 mL、22.5 mmol、2.5 当量)の溶液をマイクロ波で4 分間140 $^{\circ}\text{C}$ で加熱し、室温に冷却し、12 mbarの真空(vacuum)下で70 $^{\circ}\text{C}$ で濃縮して、(2R)-3-(4-モルホリニル)-1,2-プロパンジオール (2.47 g、102%)を得た: ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.37 (dd $J=4.0, 12.4$ Hz, 1H)、2.40-2.48 (m, 2H)、2.57 (dd, $J=9.6, 12.4$ Hz, 1H)、2.62-2.71 (m, 2H)、3.50 (dd, $J=4.2, 11.4$ Hz, 1H)、3.65-3.79 (m, 5H)、3.79-3.88 (m, 1H)。

【0180】

50

工程 2: 4-[(4R)-(2-オキシド-1,3,2-ジオキサチオラン-4-イル)メチル]モルホリン塩酸塩の調製

【化 5 7】



【0181】

CH₂Cl₂ (7.5 mL)中の(2R)-3-(4-モルホリニル)-1,2-プロパンジオール (0.447 g、2.77 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、塩化チオニル (0.41 mL、5.55 mmol、2.0 当量) を滴下した。結果として得られた溶液を還流温度で 1時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮し、4-[(4R)-(2-オキシド-1,3,2-ジオキサチオラン-4-イル)メチル]モルホリン塩酸塩 (0.70 g、104%)を得た。この材料を次の工程にさらに精製せずに用いた。

10

【0182】

工程 3: N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

DMF (50 mL)中のN-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ニコチンアミドビス-TFA 塩 (中間体 I、工程 2、0.750 g、1.3 mmol)の溶液に、炭酸セシウム (1.30 g、3.9 mmol、3.0 当量) を添加し、結果として得られたスラリーを室温で1.5時間攪拌し、次いで、環状亜硫酸エステル (0.275 g、1.3 mmol、1.0 当量) を添加した。この混合物を60℃で12 時間攪拌し、室温に冷却し、さらなる炭酸セシウム (0.86 g、2.6 mmol、2.0 当量)および環状亜硫酸エステル (0.275 g、1.3 mmol、1.0 当量) で処理し、60℃でさらに12 時間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を4:1 CH₂Cl₂ / イソプロパノール溶液 (100 mL)に溶解し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL)および飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL)で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣 (1.77 g)を分取 HPLCにより精製し、N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (0.52 g、82%) を得た: TLC (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + MeOH 中1% NH₄OH) R_f 0.35; 分取 HPLC (条件 A) 保持時間 3.70 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 3.10-3.40 (m、4H)、3.47 (br d、J=11.9 Hz、2H)、3.63-3.84 (m、2H)、3.88-4.01 (m、2 H)、4.03 (s、3H)、4.20-4.30 (m、4H)、4.42 (br s、1H)、4.57 (app t、J=10.3 Hz、2H)、7.50 (d、J=9.2 Hz、1H)、7.96 (dd、J=5.0、7.5 Hz、1H)、8.04 (d、J=9.2 Hz、1H)、8.94 (br d、J=7.7 Hz、1H)、8.99 (D、J=5.2 Hz、1H)、9.50 (d、J=1.1 Hz、1H); 質量スペクトル m/z 481 ((M+1)⁺、11%)。

20

30

【0183】

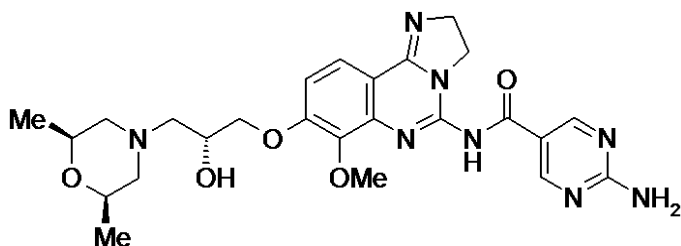
以下の実施例は実施例 2と類似のようにして調製した:

【0184】

実施例 27: 2-アミノ-N-[8-[(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド

40

【化 5 8】



【0185】

50

工程 1におけるモルホリンの代わりにシス-2,6-ジメチルモルホリンを用い、工程 2におけるニコチン酸の代わりに2-アミノ-5-ピリジンカルボン酸を用いて調製した(61.0 mg、31%): TLC (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + MeOH 中1% NH₄OH) R_f 0.35; HPLC 保持時間 0.81 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.08-1.14 m、(6H)、2.72-2.83 (m、2H)、3.23-3.30 (m、1H)、3.43-3.55 (m、2H)、3.77-3.89 (m、2H)、3.89-3.97 (m、2H)、3.99 (s、3H)、4.15-4.26 (m、4H)、4.39-4.54 (m、3H)、7.43 (d、J=9.0 Hz、1H)、7.99 (d、J=8.9 Hz、1H)、8.99 (s、2H); 質量スペクトルm/z 525 ((M+1)⁺、4.1%)。

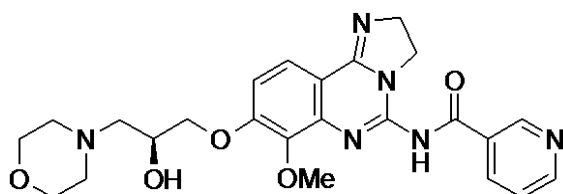
【0186】

実施例 3:

N-(8-{[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

10

【化59】

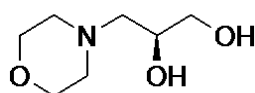


【0187】

工程 1: (2S)-3-(4-モルホリニル)-1,2-プロパンジオールの調製

20

【化60】



【0188】

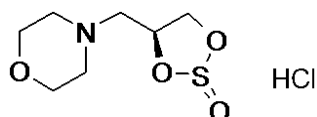
無水(abs.) エタノール中の(R)-グリシドール (0.33 mL、5.0 mmol)およびモルホリン (0.65 mL、7.5 mmol、1.5 当量) の溶液をマイクロ波で4 分間140 0℃で加熱し、室温に冷却し、12 mBarの真空(vacuum)下で70℃で濃縮して、(2S)-3-(4-モルホリニル)-1,2-プロパンジオール (0.91 g、113%)を得た: ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.37 (dd、J=3.9、12.5 Hz、1H)、2.41-2.48 (m、2H)、2.57 (dd、J=9.7、12.5 Hz、1H)、3.51 (dd、J=4.3、11.4 Hz、1H)、3.66-3.79 (m、5H)、3.81-3.87 (m、1H)。

30

【0189】

工程 2: 4-[(4S)-(2-オキシド-1,3,2-ジオキサチオラン-4-イル)メチル]モルホリン塩酸塩の調製

【化61】



【0190】

40

CH₂Cl₂ (7.5 mL)中の(2S)-3-(4-モルホリニル)-1,2-プロパンジオール (0.90 g、5.6 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、塩化チオニル (0.81 mL、11.1 mmol、2.0 当量) を滴下した。その結果得られた溶液を還流温度で 1時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮し、4-[(4S)-(2-オキシド-1,3,2-ジオキサチオラン-4-イル)メチル]モルホリン塩酸塩 (1.40 g、103%)を得た。この材料を次の工程にさらに精製せずに用いた。

【0191】

工程 3: N-(8-{[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

DMF (12 mL)中の、N-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ニコチンアミドビス-TFA 塩 (中間体 I、工程 2、0.210 g、0.37 mmol)の溶

50

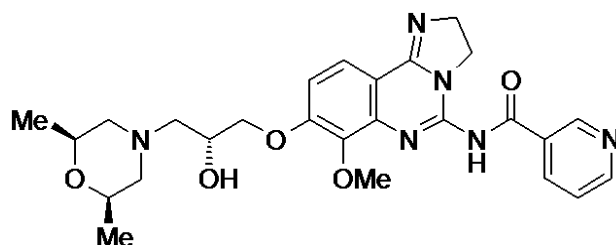
液に、 Cs_2CO_3 (0.61 g, 1.86 mmol, 5.0 当量) を添加し、結果として得られたスラリーを室温で1.5時間攪拌し、次いで、環状亜硫酸エステル (0.092 g, 0.45 mmol, 1.2 当量) を添加した。この混合物を60℃で12時間攪拌し、室温に冷却し、さらなる炭酸セシウム (0.86 g, 2.6 mmol, 2.0 当量) および環状亜硫酸エステル (0.076 g, 0.37 mmol, 1.0 当量) で処理し、60℃でさらに3.5 日間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を4:1 CH_2Cl_2 / イソプロパノール溶液 (50 mL) に溶解し、次いで飽和 NaHCO_3 (25 mL) および飽和 NaCl 溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (無水(anh.) Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。MeOHでの粉碎により結晶を得、これを、水、次いで MeOH で洗浄し、50℃で減圧下で乾燥させた。結果として得られた固体 (0.077 g) を分取 HPLC により精製し、N-[8-{{[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミド (0.52 g, 82%) を得た: TLC (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + MeOH 中1% NH_4OH) R_f 0.35; HPLC (条件 A) 保持時間 4.29 分間; ^1H NMR (DMSO-d_6 + 1 drop TFA-d) δ 3.09-3.41 (m, 4H)、3.48 (br d, $J=11.7$ Hz, 2H)、3.62-3.85 (m, 2H)、3.88-4.01 (m, 2H)、4.03 (s, 3H)、4.20-4.31 (m, 4H)、4.41 (br s, 1H)、4.52-4.62 (m, 2H)、7.50 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)、7.95 (dd, $J=5.3$, 7.9 Hz, 1H)、8.04 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、8.92 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H)、8.98 (dd, $J=1.1$, 5.3 Hz, 1H)、9.49 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

【0192】

実施例 4

N-[8-{{[(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミドの調製

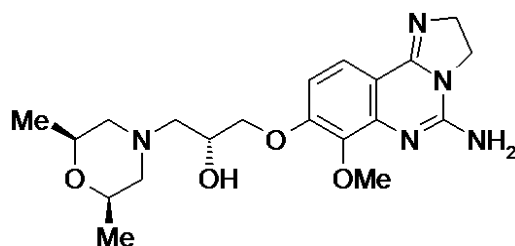
【化62】



【0193】

工程 1: N-[8-{{[(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}アミンの調製

【化63】



【0194】

DMF (36 mL) 中の、7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミン (中間体 F, 1.50 g, 5.20 mmol) およびシス-2,6-ジメチルモルホリン (6.4 mL, 52.0 mmol, 10 当量) の溶液を2部にてマイクロ波リアクターで45 分間140℃で加熱した。結果として得られた合わせた混合物を減圧下で濃縮し、MPLC を用いて精製し、N-[8-{{[(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}アミン (2.02 g, 96%) を得た: 分取 HPLC 保持時間 4.29 分間; ^1H NMR (DMSO-d_6 + 1 drop TFA-d) δ 1.10 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)、1.14 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)、2.69 (t, $J=11.6$ Hz, 1H)

、2.76 (t, J=11.6 Hz, 1H)、3.23-3.32 (m, 2H)、3.43-3.54 (m, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.81-3.87 (m, 1H)、3.88-3.97 (m, 1H)、4.31 (app dd, J=8.6, 12.1 Hz, 2H)、4.35-4.43 (m, 1H)、7.22 (J=9.4 Hz, 1H)、7.81 (d, J=9.1 Hz, 1H); 質量スペクトル m/z 404 ($(M+1)^+$ 、100%)。

【0195】

工程 2: N-[8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

DMF (139 mL)中の、N-[8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]アミン (2.02 g, 5.01 mmol)およびニコチン酸 (0.80 g, 6.51 mmol、1.3 当量)の混合物を、PyBOP (3.39 g, 6.51 mmol、1.3 当量)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.50 mL、20.0 mmol、4.0 当量)で処理し、ゆっくりと清澄溶液が導かれた。混合物を室温で24時間攪拌した。結果として得られた固体をろ過し、DMF、H₂O、およびMeOHで洗浄し、次いで60°Cで減圧下で乾燥させ、N-[8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリジン-3-カルボキサミド (1.64 g, 64%)を得た: TLC (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + MeOH 中1% NH₄OH) R_f 0.40; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.15 (d, J=9.5 Hz, 3H)、1.16 (d, J=9.5 Hz, 3H)、2.76 (t, J=11.2 Hz, 1H)、2.83 (t, J=11.4 Hz, 1H)、3.26-3.38 (m, 2H)、3.50-3.58 (m, 2H)、3.86-3.93 (m, 1H)、3.95-4.02 (m, 1H)、4.08 (s, 3H)、4.26-4.33 (m, 4H)、4.50 (br s, 1H)、4.61 (app t, J=10.7 Hz, 2H)、7.54 (d, J=9.1 Hz, 1H)、7.96 (dd, J=5.7, 7.6 Hz, 1H)、8.09 (d, J=9.1 Hz, 1H)、8.92 (d, J=7.9 Hz, 1H)、9.01 (d, J=4.1 Hz, 1H)、9.53 (s, 1H); 質量スペクトル m/z 507 ((M-1)⁻、100%)、509 ((M+1)⁺、24%)。

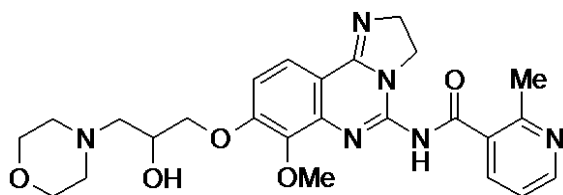
【0196】

以下の実施例は実施例 4と類似のようにして調製した:

【0197】

実施例 13: N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

【化64】



【0198】

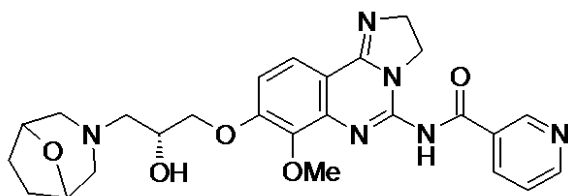
工程 1において中間体 Fの代わりに中間体 Gを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-メチル-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した (50.0 mg, 58%): TLC (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + MeOH 中1% NH₄OH) R_f 0.45; HPLC 保持時間 0.81 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 3.00 (s, 3H)、3.10-3.40 (m, 4H)、3.48 (br d, J=12.1 Hz, 2H)、3.64-3.83 (m, 2H)、3.89-4.02 (m, 2H)、4.02 (s, 3H)、4.18-4.28 (m, 4H)、4.38-4.46 (m, 1H)、4.46-4.55 (m, 2H)、7.50 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.96 (dd, J=6.2, 7.5 Hz, 1H)、8.05 (d, J=9.0 Hz, 1H)、8.91 (d, J=5.5 Hz, 1H)、9.06 (br d, J=8.3 Hz, 1H); 質量スペクトル m/z 495 ((M+1)⁺、5.5%)。

【0199】

実施例 5

N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化 6 5】



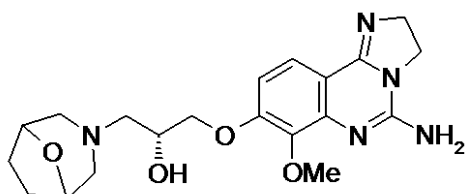
【0200】

工程 1: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イルアミン

10

の調製

【化 6 6】



【0201】

DMF (4.5 mL)中の、7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミン (中間体 F、0.195 g、0.68 mmol)および8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩 (0.506 g、3.38 mmol、10 当量) の溶液をマイクロ波リアクター中で140℃で45 分間加熱した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を4:1 CH₂Cl₂ /イソプロパノール溶液 (25 mL) で処理し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣をMPLC を用いて精製し、N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イルアミン (0.74 g、16%) を得た: HPLC 保持時間 0.70 分間; 質量スペクトルm/z 402 ((M+1)⁺、7%)。

20

【0202】

工程 2: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

30

DMF (2.5 mL)中の、N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イルアミン (70.0 mg、0.17 mmol)およびニコチン酸 (26.0 mg、0.22 mmol、1.3 当量)の混合物を、PyBOP (11.3 mg、0.22 mmol、1.3 当量)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.70 mmol、4.0 当量) で処理し、ゆっくりと透明溶液を導いた。混合物を室温で2 日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (10 mL)と4:1 CH₂Cl₂ /イソプロパノール溶液 (10 mL)とに分離した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣をMPLC を用いて精製し、部分的に精製された物質(36.6 mg)を得、これをさらに分取HPLC を用いて精製し、N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (10.0 mg、11%) を得た: HPLC 保持時間 0.98 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.85-2.00 (m, 3H)、2.10-2.19 (m, 1H)、3.24 (app t, J=11.5 Hz, 2H)、3.29-3.38 (m, 2H)、3.44 (d, J=11.9 Hz, 2H)、4.02 (s, 3H)、4.20-4.29 (m, 4H)、4.41 (br s, 1H)、4.49 (br app t, J=8.1 Hz, 2H)、4.57 (t, J=9.7 Hz, 2H)、7.49 (d, J=9.4 Hz, 1H)、8.00-8.06 (m, 1H)、8.04 (d, J=11.1 Hz, 1H)、8.98-9.04 (m, 2H)、9.52 (d, J=1.8 Hz, 1H); 質量スペクトルm/z 507 ((M+1)⁺、3

40

50

%)。

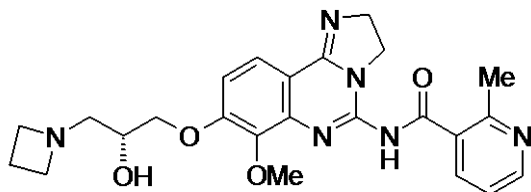
【0203】

以下の実施例は実施例 5と類似のようにして調製した：

【0204】

実施例 16: N-(8-{[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

【化67】



10

【0205】

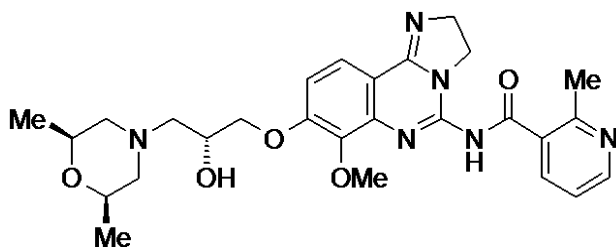
工程 1において8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩の代わりにアジリジンを用いて、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-メチル-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した (78.0 mg、41%)：¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 2.99 (s, 3H)、3.19-3.29 (m, 1H)、3.34-3.42 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、4.06-4.18 (m, 6H)、4.18-4.27 (m, 4H)、4.45-4.55 (m, 2H)、7.49 (d, J=9.2 Hz, 1H)、7.96 (dd, J=5.8, 7.5 Hz, 1H)、8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H)、8.91 (dd, J=1.5, 5.7 Hz, 1H)、9.07 (br d, J=7.5 Hz, 1H)；質量スペクトルm/z 465 ((M+1)⁺、3.6%)。

20

【0206】

実施例 17: N-[8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

【化68】



30

【0207】

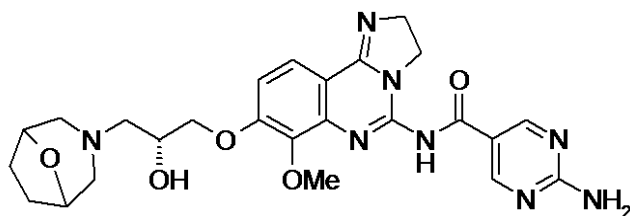
工程 1において8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩の代わりにシス-2,6-ジメチルモルホリンを用いて、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-メチル-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した(0.67 g、51%)：HPLC 保持時間 1.00 分間；¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.10 (d, J=5.8 Hz, 3H)、1.13 (d, J=5.8 Hz, 3H)、2.66-2.83 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、3.20-3.34 (m, 2H)、3.49 (app br t, J=12.0, 2H)、3.81-3.98 (m, 2H)、4.02 (s, 3H)、4.18-4.29 (m, 4H)、4.41-4.55 (m, 3H)、7.50 (d, J=9.2 Hz, 1H)、7.94 (dd, J=5.7, 7.5 Hz, 1H)、8.05 (d, J=9.0 Hz, 1H)、8.91 (dd, J=1.5, 7.2 Hz, 1H)、9.04 (br d, J=6.6 Hz, 1H)；質量スペクトルm/z 521 ((M-1)⁻、18%)、523 ((M+1)⁺、3.8%)。

40

【0208】

実施例 28: 2-アミノ-N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド二塩酸塩(dihydrochloride)

【化 6 9】



【0 2 0 9】

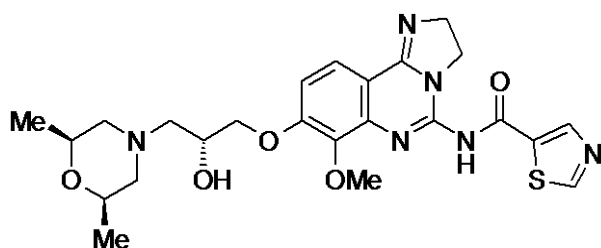
工程 2においてニコチン酸の代わりに2-アミノ-5-ピリミジンカルボン酸を用いて調製した。標題化合物を、ビス-HCl 塩(48.9 mg、25%)として単離した: HPLC 保持時間 0.8 6 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.85-2.00 (m, 2H)、2.09-2.18 (m, 1H)、3.17-3.48 (m, 5H)、3.82-3.90 (m, 1H)、3.98 (s, 3H)、4.12-4.28 (m, 4H)、4.35-4.43 (m, 1H)、4.43-54 (m, 3H)、7.42 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)、7.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、9.00 (s, 2H); 質量スペクトル m/z 524 ($(M+1)^+$ 、0.2%)。

10

【0 2 1 0】

実施例 34: N-[8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化 7 0】



20

【0 2 1 1】

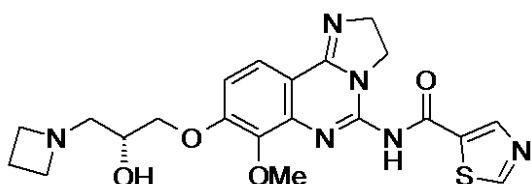
工程 1において8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩の代わりにシス-2,6-ジメチルモルホリンを用いて、工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した (82.0 mg、69%): HPLC 保持時間 1.01 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.10 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.13 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、2.66-2.82 (m, 2H)、3.23-3.31 (m, 2H)、3.49 (app br t, $J=12.0$, 2H)、3.79-3.97 (m, 2H)、4.01 (s, 3H)、4.16-4.27 (m, 4H)、4.41-4.50 (m, 3H)、7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、8.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、8.61 (s, 1H)、9.31 (s, 1H); 質量スペクトル m/z 513 ($(M-1)^-$ 、0.4%), 515 ($(M+1)^+$ 、0.9%)。

30

【0 2 1 2】

実施例 35: N-(8-[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化 7 1】



40

【0 2 1 3】

工程 1において8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩の代わりにアゼチジンを用いて、工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した(5.0 mg、2.4%): ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 2.72-2.87 (m, 2H)、3.

50

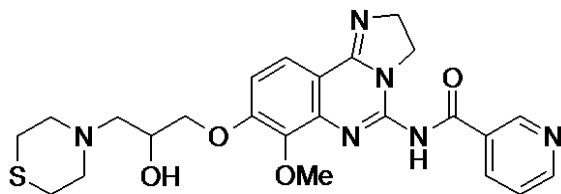
18-3.28 (m, 2H)、3.33-3.45 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、4.05-4.25 (m, 6H)、4.40-4.50 (m, 3H)、7.44 (d, J=9.0 Hz, 1H)、8.00 (d, J=9.0 Hz, 1H)、8.61 (s, 1H)、9.31 (s, 1H); 質量スペクトルm/z 457 ((M+1)⁺, 1.0%)。

【0214】

実施例 6

N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(チオモルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化72】



10

【0215】

N-[7-メトキシ-8-(オキシラン-2-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ニコチンアミド (中間体 I、7.6 mLのDMF 中0.120 M 溶液、0.92 mmol)およびチオモルホリン (0.46 mL、4.60 mmol、5.0 当量) の混合物をマイクロ波リアクター中で30 分間140℃で加熱した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を4:1 CH₂Cl₂ / イソプロパノール溶液 (50 mL)に溶解した。結果として得られた溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液 (25 mL)で洗浄し、乾燥させ (無水Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣をMPLCを用いて精製し、純粋でない生成物(128 mg) を得、これをさらに分取HPLCを用いて精製し、N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(チオモルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミド (34.0 mg、7%) を得た: HPLC 保持時間 0.61 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 2.75-3.05 (m, 3H)、3.05-3.44 (m, 4H)、4.02 (s, 3H)、4.19-4.28 (m, 4H)、4.43 (br s, 1H)、4.55 (br app t, J=9.8 Hz, 2H)、7.47 (d, J=9.1 Hz, 1H)、7.77 (dd, J=5.3、7.8, 1H)、8.02 (d, J=9.1 Hz, 1H)、8.72 (br d, J=7.8 Hz, 1H)、8.89 (dd, J=1.5、5.1 Hz, 1H)、9.43 (br s, 1H); 質量スペクトルm/z 507 ((M-1)⁻, 100%)、509 ((M+1)⁺, 24%)。

20

30

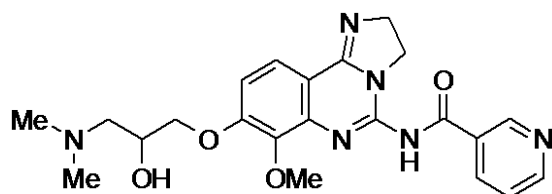
【0216】

以下の実施例は実施例 6と類似のようにして調製した:

【0217】

実施例 10: N-{8-[3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミド

【化73】



40

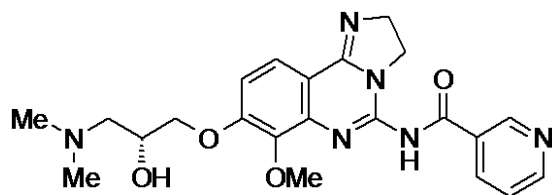
【0218】

工程 1においてチオモルホリンの代わりにジメチルアミンを用いて調製した (0.14 g、68%): HPLC 保持時間 0.52 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 2.82 (s, 3H)、2.86 (s, 3H)、3.18-3.30 (m, 2H)、4.03 (s, 3H)、4.20-4.28 (m, 4H)、4.31-4.38 (m, 1H)、4.52-4.59 (m, 2H)、7.48 (d, J=9.4 Hz, 1H)、7.76 (dd, J=5.1、7.8 Hz, 1H)、8.03 (d; J=9.1 Hz, 1H)、8.71 (br d, J=7.8 Hz, 1H)、8.88、(dd, J=1.5、5.1 Hz, 1H)、9.44 (d, J=1.5 Hz, 1H); 質量スペクトルm/z 439 ((M+1)⁺, 4.6%)。

【0219】

50

実施例 11: N-(8-{[(2R)-3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド
【化 7 4】



【0 2 2 0】

10

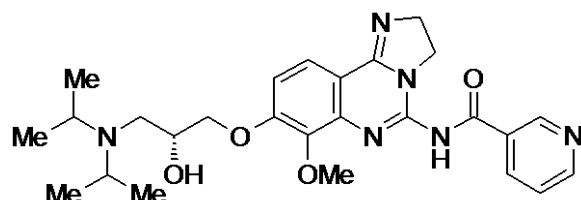
工程 1においてチオモルホリンの代わりにジメチルアミンを用い、中間体 I の代わりに中間体 Jを用いて調製した (0.14 g、68%): HPLC 保持時間 0.91 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 2.82 (s, 3H)、2.86 (s, 3H)、3.17-3.30 (m, 2H)、4.03 (s, 3H)、4.19-4.29 (m, 4H)、4.31-4.38 (m, 1H)、4.52-4.60 (m, 2H)、7.48 (d, J 9.4 Hz、1 H)、7.93 (dd, J =5.1、7.8 Hz、1H)、8.04 (d, J 9.1 Hz、1H)、8.90 (br d; J =8.1 Hz、1H)、8.97、(br d, J =5.1 Hz、1H)、9.49 (br s、1H); 質量スペクトル m/z 439 ($(M+1)^+$ 、2.5%)。

【0 2 2 1】

実施例 12: N-(8-{[(2R)-3-(ジプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

20

【化 7 5】



【0 2 2 2】

30

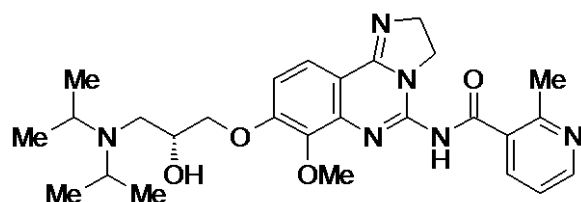
工程 1においてチオモルホリンの代わりにジイソプロピルアミンを用い、中間体 Iの代わりに中間体 Jを用いて調製した (22.0 mg、16%): HPLC 保持時間 1.29 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.22-1.34 (m, 12H)、3.14-3.21 (m, 1H)、3.35 (br d, J =14.3 Hz、1H)、3.63-3.78 (m, 2H)、4.01 (s, 3H)、4.19-4.31 (m, 5H)、4.52-4.61 (m, 2H)、7.49 (d, J =9.2 Hz、1H)、7.93 (dd, J =5.7、8.1 Hz、1H)、8.06 (d, J =9.0 Hz、1H)、8.90 (br d, J =8.1 Hz、1H)、8.97 (dd, J =1.5、5.3 Hz、1H)、9.49、(d, J =1.5 Hz、1H); 質量スペクトル m/z 495 ($(M+1)^+$ 、11%)。

【0 2 2 3】

実施例 20: N-(8-{[(2R)-3-(ジプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 7 6】



【0 2 2 4】

工程 1においてチオモルホリンの代わりにジイソプロピルアミン、および中間体 Iの代わりに中間体 Jを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-メチル-3-ピリジンカル

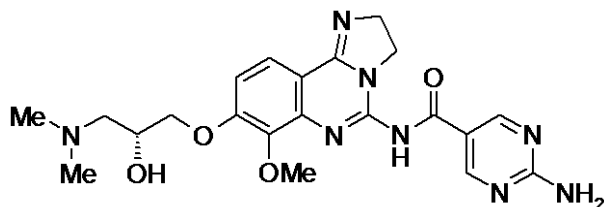
50

ボン酸を用いて調製した(0.66 g、70%): HPLC 保持時間 1.33 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.23-1.33 (m, 12H)、3.00 (s, 3H)、3.16 (dd, $J=10.1$ 、14.1 Hz、1H)、3.34 (dm, $J=14.1$ 、1H)、3.70 (sept, $J=6.8$ Hz、2H)、4.00 (s, 3H)、4.20-4.31 (m、5H)、4.47-4.54 (m、2H)、7.50 (d, $J=9.4$ Hz、1H)、7.99 (dd, $J=5.8$ 、7.8 Hz、1H)、8.06 (d, $J=9.1$ Hz、1H)、8.93 (dd, $J=1.5$ 、5.8 Hz、1H)、9.11 (br d, $J=7.1$ Hz、1H); 質量スペクトル m/z 509 ($(\text{M}+1)^+$ 、2.7%)。

【0225】

実施例 29: 2-アミノ-N-(8-{[(2R)-3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド

【化77】



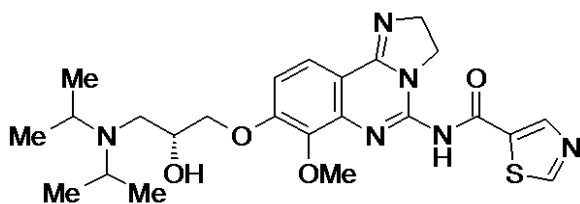
【0226】

工程 1においてチオモルホリンの代わりにジメチルアミン、および中間体 Iの代わりに中間体 Jを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-アミノ-5-ピリミジンカルボン酸を用いて調製した(65.0 mg、39%): HPLC 保持時間 0.79 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 2.82 (s, 3H)、2.85 (s, 3H)、3.15-3.27 (m, 2H)、3.99 (s, 3H)、4.15-4.25 (m, 4H)、4.29-4.38 (m, 1H)、4.44-4.54 (m, 2H)、7.42 (d, $J=9.2$ Hz、1H)、7.99 (d, $J=9.0$ Hz、1H)、9.02 (s, 2H); 質量スペクトル m/z 455 ($(\text{M}+1)^+$ 、3.7%)。

【0227】

実施例 41: N-(8-{[(2R)-3-(ジプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化78】



【0228】

工程 1においてチオモルホリンの代わりにジイソプロピルアミン、および中間体 Iの代わりに中間体 Jを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した(0.48 g、55%): HPLC 保持時間 1.03 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.23-1.33 (m, 12H)、3.16 (dd, $J=9.9$ 、14.4 Hz、1H)、3.34 (dm, $J=14.2$ 、1H)、3.70 (sept, $J=6.6$ Hz、2H)、4.00 (s, 3H)、4.18-4.25 (m, 3H)、4.27-4.29 (m, 2H)、4.42-4.49 (m, 2H)、7.50 (d, $J=9.4$ Hz、1H)、8.02 (d, $J=9.4$ Hz、1H)、8.61 (s, 1H)、9.32 (s, 1H); 質量スペクトル m/z 501 ($(\text{M}+1)^+$ 、2.3%)。

【0229】

実施例 7

N-(8-{[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

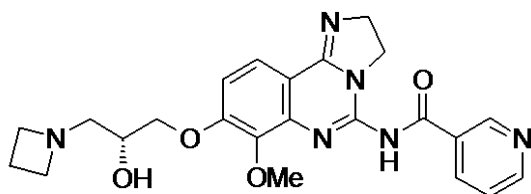
10

20

30

40

【化 7 9】

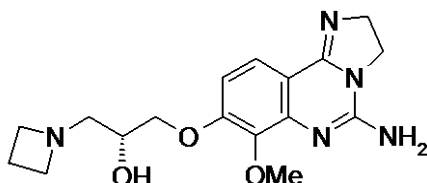


【0 2 3 0】

工程 1: N-(8-{[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミンの調製

10

【化 8 0】



【0 2 3 1】

DMF (10 mL)中の、7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミン (中間体 F、0.35 g、1.21 mmol)およびアゼチジン(0.82 mL、12.1 mmol、10 当量)の溶液をマイクロ波リアクター中で45 分間140℃で加熱した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮し、MPLCを用いて精製し、N-(8-{[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミン (0.48 g、115%) を得た: HPLC 保持時間 0.67 分間; 質量スペクトルm/z 346 ((M+1)⁺、100%)。

20

【0 2 3 2】

工程 2: N-(8-{[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

DMF (4 mL)中の、N-(8-{[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミン (0.128 g、0.37 mmol) およびニコチン酸 (0.057 g、0.46 mmol、1.3 当量)のスラリーに、PyBOP (241 mg、0.46 mmol、1.3 当量)、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、1.48 mmol、4.0 当量)を添加した。結果として得られた混合物を室温で攪拌した。数時間後、混合物は透明溶液となった。結果として得られた溶液を室温で48時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、水 25 mLと4:1 CH₂Cl₂ /イソプロパノール溶液 (25 mL)とに分離した。結果として得られた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。結果として得られた材料を、MPLCを用いて精製し、部分的に精製された物質(82 mg)を得、これをさらに分取HPLC を用いて精製し、次いでエチルエーテルで粉碎し(triturated)、N-(8-{[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (0.050 g、28%)を得た: HPLC 保持時間 0.91 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 2.18-2.28 (m、1H)、2.37-2.45 (m、1H)、3.24 (dd、J=9.8、12.8 Hz、1H)、3.38 (dd、J=2.5、12.6 Hz、1H)、4.02 (s、3H)、4.06-4.18 (m、5H)、4.21 (app t、J=4.9 Hz、2H)、4.23-4.29 (m、2H)、4.52-4.60 (m、2H)、7.48 (d、J=9.4 Hz、1H)、7.88 (dd、J=5.3、7.6 Hz、1H)、8.30 (d、J=9.1 Hz、1H)、8.85 (br d、J=8.1 Hz、1H)、8.95 (dd、J=1.5、6.8 Hz、1H)、9.48 (d、J=1.5 Hz、1H); 質量スペクトルm/z 451((M+1)⁺、0.2%)。

30

40

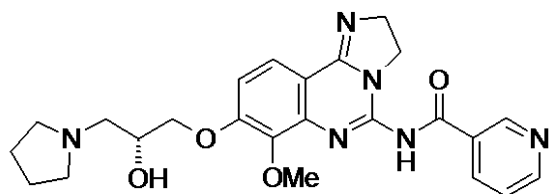
【0 2 3 3】

実施例 8

N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジ

50

ヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化 8 1】

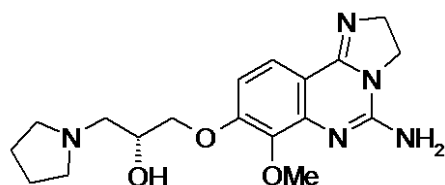


【0 2 3 4】

工程 1: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミンの調製

10

【化 8 2】



【0 2 3 5】

DMF (18 mL)中の、7-メトキシ-8-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-アミン (中間体 F、1.00 g、3.47 mmol)およびピロリジン (2.87 mL、34.7 mmol、10 当量)の溶液を、45 分間140℃のマイクロ波リアクター中において。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣(2.5 g)をMPLCを用いて精製し、N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミン (0.97 g、78%)を得た: HPLC 保持時間 0.71 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.82-1.92 (m, 2H)、1.94-2.03 (m, 2H)、3.02-3.14 (m, 3H)、3.27-3.33 (m, 2H)、3.52-3.61 (m, 2H)、3.80 (s, 3H)、4.06-4.16 (m, 4H)、4.23 (br sextet, J=4.3 Hz, 1H)、4.28-4.34 (m, 2H)、7.22 (d, J=9.4 Hz, 1H)、7.81 (d, J=9.1 Hz, 1H); 質量スペクトルm/z 360 ((M+1)⁺、100%)。

20

【0 2 3 6】

工程 2: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

30

DMF (10 mL)中の、N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミン (0.250 g、0.70 mmol) およびニコチン酸 (0.107 g、0.87 mmol、1.3 当量)のスラリーに、PyBOP (0.452 g、0.87 mmol、1.3 当量)、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0.48 mL、2.78 mmol、4.0 当量)を添加した。結果として得られた混合物を室温で攪拌した。数時間後、混合物は透明溶液となった。結果として得られた溶液を室温で24時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、水 (25 mL)と4:1 CH₂Cl₂ /イソプロパノール溶液 (50 mL)とに分離した。結果として得られた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。結果として得られた材料(0.588 g)をMPLCを用いて精製し、N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (0.16 g、50%)を得た: HPLC 保持時間 1.00 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.83-1.93 (m, 2H)、1.93-2.05 (m, 2H)、3.04-3.15 (m, 2H)、3.29-3.34 (m, 2H)、3.53-3.62 (m, 2H)、4.03 (s, 3H)、4.20-4.32 (m, 5H)、4.53-4.60 (m, 2H)、7.48 (d, J=9.1 Hz)、7.88 (dd, J=5.6、8.1 Hz, 1H)、8.03 (d, J=9.1 Hz, 1H)、8.84、(br d, J=8.1 Hz, 1H)、8.94 (dd, J=1.5、5.3 Hz, 1H)、9.47 (d, J=1.5 Hz, 1H); 質量スペクトルm/z 465 ((M+1)⁺、17%)。

40

【0 2 3 7】

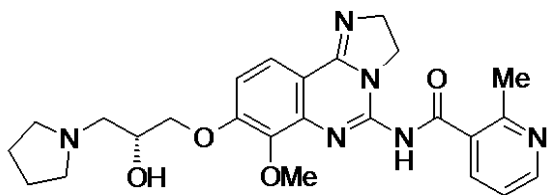
50

以下の実施例は実施例 8 と類似のようにして調製した:

【0238】

実施例 18: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

【化83】



10

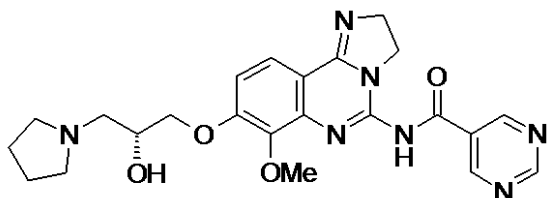
【0239】

工程 2においてニコチン酸の代わりに2-メチル-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した(0.13 g, 40%): HPLC 保持時間 1.01 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.84-1.93 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.19-4.33 (m, 5H), 4.46-4.54 (m, 2H), 7.50 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.95 (app t, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.91 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 9.06 (br s, 1H); 質量スペクトル m/z 479 (($M+1$) $^+$, 2.3%).

【0240】

実施例 24: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド

【化84】



20

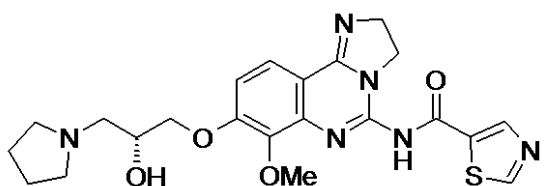
【0241】

工程 2においてニコチン酸の代わりに5-ピリミジンカルボン酸を用いて調製した (77.4 mg, 54%): ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.83-1.92 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.19-4.33 (m, 5H), 4.54-4.60 (m, 2H), 7.48 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.47 (s, 2H); 質量スペクトル m/z 464 (($M-1$) $^-$, 100%), 466 (($M+1$) $^+$, 7.2%).

【0242】

実施例 36: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化85】



30

【0243】

工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した (0.11 g, 81%): ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.84-1.91 (m, 2H), 1.96-2.03 (

40

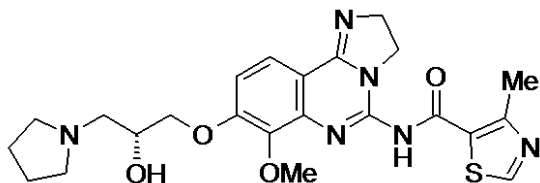
50

m、2H)、3.06-3.14 (m、2H)、3.29-3.33 (m、2H)、3.53-3.62 (m、2H)、4.01 (s、3H)、4.18-4.25 (m、4H)、4.25-4.32 (m、1H)、4.42-4.48 (m、2H)、7.45 (d、J=9.4 Hz、1H)、8.02 (d、J=9.4 Hz、1H)、8.61 (s、1H)、9.31 (s、2H); 質量スペクトルm/z 469 ((M-1)⁻、4.9%)、471 ((M+1)⁺、1.8%)。

【0244】

実施例 38: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化86】



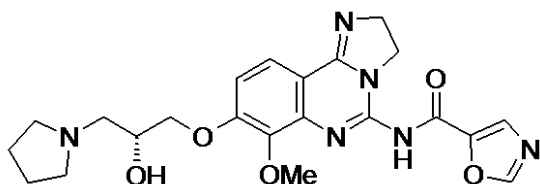
【0245】

工程 2においてニコチン酸の代わりに4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した(0.078 g、55%): ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.85-1.94 (m、2H)、1.98-2.06 (m、2H)、2.78 (s、3H)、3.08-3.17 (m、2H)、3.30-3.37 (m、2H)、3.56-3.65 (m、2H)、4.04 (s、3H)、4.19-4.27 (m、4H)、4.28-4.34 (m、1H)、4.44-4.48 (m、2H)、7.46 (d、J=9.3 Hz、1H)、8.02 (d、J=9.3 Hz、1H)、9.15 (s、2H); 質量スペクトルm/z 483 ((M-1)⁻、22%)、485 ((M+1)⁺、0.9%)。

【0246】

実施例 40: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド

【化87】



【0247】

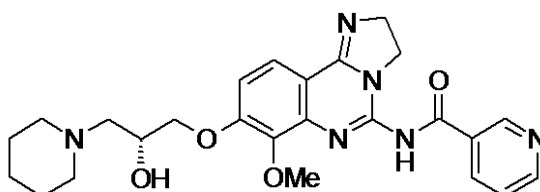
工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-オキサゾール-5-カルボン酸を用いて調製した(0.047 g、37%): ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.82-2.05 (m、4H)、3.04-3.15 (m、2H)、3.28-3.34 (m、2H)、3.52-3.63 (m、2H)、4.00 (s、3H)、4.16-4.32 (m、5H)、4.39-4.49 (m、2H)、7.45 (d、J=9.2 Hz、1H)、8.00 (d、J=9.0 Hz、1H)、8.02 (s、1H)、8.63 (s、1H); 質量スペクトルm/z 454 ((M-1)⁻、0.07%)、456 ((M+1)⁺、3.2%)。

【0248】

実施例 9

N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化88】



10

20

30

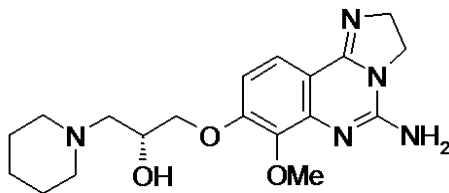
40

50

【0249】

工程 1: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミンの調製

【化89】



10

【0250】

DMF (72 mL)中の、5-アミノ-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-8-オールビス(トリフルオロ酢酸塩) (中間体 E、3.00 g、6.52 mmol)のスラリーに、炭酸セシウム(10.62 g、32.6 mmol、10.0 当量)を添加し、結果として得られたスラリーを室温で1.5時間攪拌し、次いで、(R)-グリシジルメタンスルホナート(glycidyl methanesulfonate)(中間体 F、工程 1、45 mL、DMF 中0.29 M、13.0 mmol、2.0 当量)を添加した。この混合物を60℃で12時間攪拌し、減圧下で濃縮しておよそ 50 mLの体積とし、3部に分けた。それぞれの部を2.15 mL のピペリジン (合計6.45 mL、65.2 mmol、10 当量) で処理し、マイクロ波リアクター中で45 分間140℃で加熱した。合わせた結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。結果として得られた固体(1.93 g)をMPLCにより精製し、N-(8-{

20

[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミン (1.93 g、79%) を得た: ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.30-1.43 (m, 1H)、1.56-1.70 (m, 2H)、1.70-1.84 (m, 2H)、2.88-3.04 (m, 2H)、3.11-3.32 (m, 2H)、3.42-3.52 (m, 2H)、3.82 (s, 3H)、4.09-4.17 (m, 4H)、4.28-4.38 (m, 3H)、7.24 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)、7.83 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。

【0251】

工程 2: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

DMF (3.6 mL)中の、N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)アミン (0.125 g、0.34 mmol)およびニコチン酸 (0.052 g、0.42 mmol、1.3 当量)のスラリーに、PyBOP (0.218 g、0.42 mmol、1.3 当量)、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL、1.34 mmol、4.0 当量)を添加した。結果として得られた混合物を室温で攪拌した。数時間後、混合物は透明溶液となった。結果として得られた固体をろ過により取り出し(removed)、連続してDMF、水、次いで MeOHで洗浄し、50℃で減圧下で乾燥させて、N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (0.11 g、66%)を得た: HPLC 保持時間 1.00 分間; ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 1.30-1.44 m, 1H)、1.58-1.71 (m, 2H)、1.72-1.85 (m, 3H)、2.89-3.56 (m, 2H)、3.18(dd, $J=10.1$, 13.1 Hz, 1H)、3.25-3.31 (m, 1H)、3.45-3.52 (m, 2H)、4.03 (s, 3H)、4.20-4.29 (m, 4H)、4.38-4.49 (m, 1H)、4.53-4.60 (m, 2H)、7.48 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)、7.85 (dd, $J=5.3$, 7.9 Hz, 1H)、8.04 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)、8.82 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H)、8.93 (dd, $J=1.5$, 5.3 Hz, 1H)、9.47 (d, $J=1.5$ Hz, 1H); 質量スペクトル m/z 479 (($M+1$) $^+$, 0.4%)。

30

40

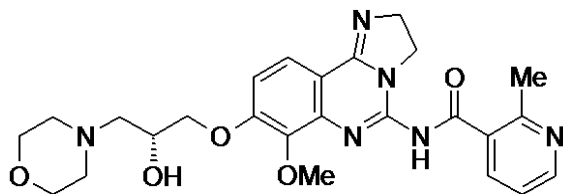
【0252】

以下の実施例は実施例 9と類似のようにして調製した:

【0253】

実施例 14: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

【化 9 0】



【0 2 5 4】

工程 1においてピペリジンの代わりにモルホリンを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-メチル-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した (12.1 g、39%)：HPLC 保持時間 0.91 分間； ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 2.99 (s、3H)、3.09-3.40 (m、4H)、3.48 (br d、 $J=12.1$ Hz、2H)、3.63-3.83 (m、2H)、3.89-4.01 (m、2H)、4.02 (s、3H)、4.18-4.29 (m、4H)、4.38-4.46 (m、1H)、4.46-4.55 (m、2H)、7.50 (d、 $J=9.0$ Hz、1H)、7.96 (dd、 $J=6.2$ 、7.5 Hz、1H)、8.05 (d、 $J=9.0$ Hz、1H)、8.91 (d、 $J=5.5$ Hz、1H)、9.06 (br d、 $J=8.3$ Hz、1H)；質量スペクトル m/z 493 ((M-1) $^-$ 、100%)、495 ((M+1) $^+$ 、4.6%)。

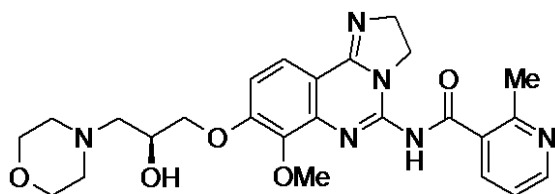
10

【0 2 5 5】

実施例 15: N-(8-{[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキ
サミド

20

【化 9 1】



【0 2 5 6】

工程 1において(R)-グリシジルメタンスルホナート(中間体 F、工程 1)の代わりに(S)-グリシジルメタンスルホナート(中間体 H、工程 1)および、ピペリジンの代わりにモルホリンを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-メチル-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した(0.059 g、56%)：TLC (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + MeOH 中1% NH_4OH) R_f 0.44；HPLC 保持時間 0.81 分間； ^1H NMR (DMSO- d_6 + 1 drop TFA- d) δ 2.99 (s、3H)、3.09-3.40 (m、4H)、3.48 (br d、 $J=12.1$ Hz、2H)、3.63-3.83 (m、2H)、3.89-4.01 (m、2H)、4.02 (s、3H)、4.18-4.29 (m、4H)、4.38-4.46 (m、1H)、4.46-4.55 (m、2H)、7.50 (d、 $J=9.0$ Hz、1H)、7.96 (dd、 $J=6.2$ 、7.5 Hz、1H)、8.05 (d、 $J=9.0$ Hz、1H)、8.91 (d、 $J=5.5$ Hz、1H)、9.06 (br d、 $J=8.3$ Hz、1H)；質量スペクトル m/z 495 ((M+1) $^+$ 、2.3%)。

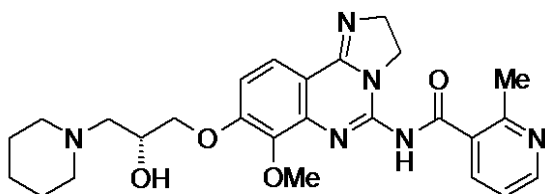
30

【0 2 5 7】

実施例 19: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキ
サミド

40

【化 9 2】



【0 2 5 8】

工程 2においてニコチン酸の代わりに2-メチル-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製し

50

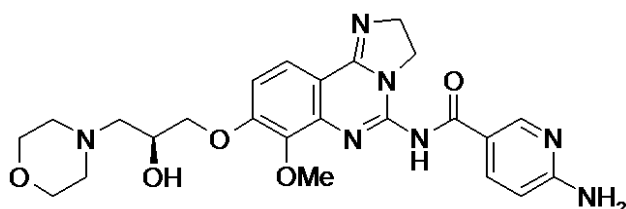
た (0.059 g, 56%): TLC (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + MeOH 中1% NH₄OH) R_f 0.45; ¹H NMR (DM SO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.32-1.44 (m, 1H)、1.61-1.71 (m, 2H)、1.72-1.85 (m, 3H)、2.90-3.05 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、3.17 (dd, J=10.1、13.1 Hz、1H)、3.28 (dd, J=2.5、13.1 Hz、1H)、3.44-3.52 (m, 2H)、4.02 (s, 3H)、4.20-4.28 (m, 4H)、4.38-4.44 (m, 1H)、4.46-4.54 (m, 2H)、7.50 (d, J=9.4 Hz、1H)、7.96 (dd, J=6.1、7.3 Hz、1H)、8.05、(d, J=9.1 Hz、1H)、8.91 (dd, J=1.5、5.8 Hz、1H)、9.06、br s、1H); 質量スペクトルm/z 493 ((M+1)⁺、4.0%)。

【0259】

実施例 22: 6-アミノ-N-(8-{[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化93】



【0260】

工程 1において(R)-グリシジルメタンスルホナート(中間体 F、工程 1)の代わりに(S)-グリシジルメタンスルホナート(中間体 H、工程 1)を用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに6-アミノ-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した (37.0 mg, 35%): HPLC 保持時間 0.82 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 3.13-3.40 (m, 4H)、3.43-3.53 (m, 2H)、3.64-3.83 (m, 2H)、3.89-3.98 (m, 2H)、4.01 (s, 3H)、4.18-4.28 (m, 4H)、4.37-4.45 (m, 1H)、4.45-4.54 (m, 2H)、7.03 (d, J=9.4 Hz、1H)、7.46 (d, J=9.4 Hz、1H)、8.02 (d, J=9.0 Hz、1H)、8.45 (dd, J=2.1、9.2 Hz、1H)、8.75 (d, J=1.7 Hz、1H); 質量スペクトルm/z 495 ((M+1)⁺、8.7%)。

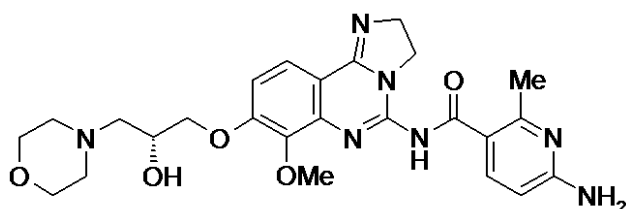
20

【0261】

実施例 23: 6-アミノ-N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

30

【化94】



【0262】

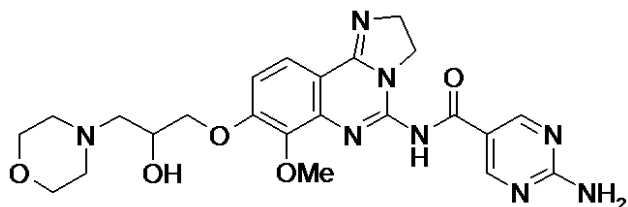
工程 1においてピペリジンの代わりにモルホリンを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに6-アミノ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸を用いて調製した (60.0 mg, 69%): HPLC 保持時間 0.83 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 2.81 (s, 3H)、3.11-3.39 (m, 4H)、3.43-3.51 (m, 2H)、3.63-3.82 (m, 2H)、3.89-3.98 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、4.16-4.27 (m, 4H)、4.38-4.50 (m, 3H)、6.86 (d, J=9.4 Hz、1H)、7.46 (d, J=9.2 Hz、1H)、8.02 (d, J=9.2 Hz、1H)、8.57 (d, J=9.4 Hz、1H); 質量スペクトルm/z 510 ((M+1)⁺、4.4%)。

40

【0263】

実施例 25: 2-アミノ-N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリミジン-5-カルボキサミド

【化 9 5】



【0 2 6 4】

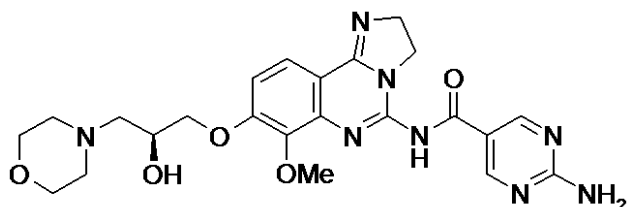
工程 1においてピペリジンの代わりにモルホリン、および、(R)-グリシジルメタンスルホナートの代わりにラセミグリシジルメタンスルホナートを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-アミノ-5-ピリミジンカルボン酸を用いて調製した(40.0 mg、46%)：HP LC 保持時間 0.81 分間；¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 3.15-3.39 (m, 4H)、3.44-3.52 (m, 2H)、3.63-3.83 (m, 2H)、3.89-3.99 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、4.15-4.26 (m, 4H)、4.37-4.45 (m, 1H)、4.45-4.54 (m, 2H)、7.44 (d, J=9.2 Hz, 1H)、8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H)、8.99 (s, 2H)；質量スペクトルm/z 497 ((M+1)⁺、11%)。

10

【0 2 6 5】

実施例 26： 2-アミノ-N-(8-{[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド

【化 9 6】



20

【0 2 6 6】

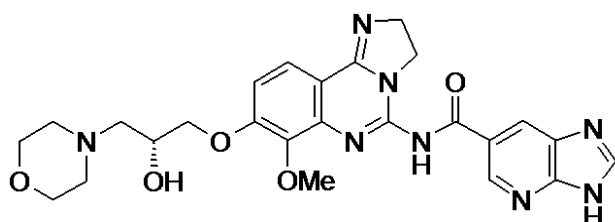
工程 1において(R)-グリシジルメタンスルホナート(中間体 F、工程 1)の代わりに(S)-グリシジルメタンスルホナート(中間体 H、工程 1)、および、ピペリジンの代わりにモルホリンを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-アミノ-5-ピリミジンカルボン酸を用いて調製した(75.0 mg、71%)：HPLC 保持時間 0.81 分間；¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 3.14-3.38 (m, 4H)、3.44-3.52 (m, 2H)、3.69 (app t, J=12.0 Hz, 1H)、3.77 /app t, J=12.1 Hz, 1H)、3.90-3.98 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、4.16-4.25 (m, 4H)、4.38-4.44 (m, 1H)、4.46-4.52 (m, 2H)、7.43 (d, J=9.1 Hz, 1H)、7.99 (d, J=9.1 Hz, 1H)、8.97 (s, 2H)；質量スペクトルm/z 497 ((M+1)⁺、8.8%)。

30

【0 2 6 7】

実施例 30： N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキサミド

【化 9 7】



40

【0 2 6 8】

工程 1においてピペリジンの代わりにモルホリンを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸を用いて調製した(0.18 g、60%)：

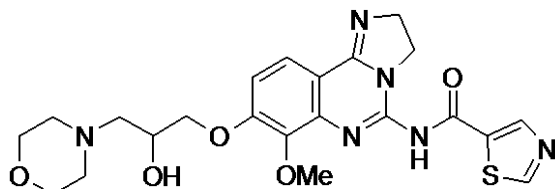
50

HPLC 保持時間 0.75 分間; ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + 1 \text{ drop TFA-d}$) δ 3.15-3.39 (m, 4H)、3.45-3.51 (m, 2H)、3.65-3.82 (m, 2H)、3.91-4.02 (m, 3H)、4.04 (s, 3H)、4.21-4.28 (m, 4H)、4.39-4.46 (m, 1H)、4.56-4.63 (m, 2H) 6.86 (d, $J=9.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.47 (d, $J=9.4 \text{ Hz}$, 1H)、8.03 (d, $J=9.1 \text{ Hz}$, 1H)、8.89 (br s, 1H)、9.22 (s, 1H)、9.38 (s, 1H); 質量スペクトル m/z 521 ($(\text{M}+1)^+$, 2.7%)。

【0269】

実施例 31: N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化98】



10

【0270】

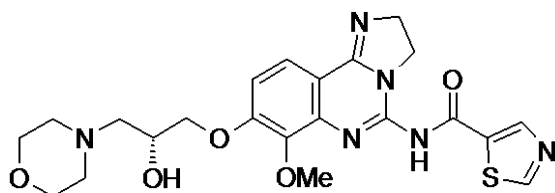
工程 1においてピペリジンの代わりにモルホリン、および、(R)-グリシジルメタンスルホナートの代わりにラセミグリシジルメタンスルホナート (glycidyl methane sulfonate) を用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した (23.0 mg, 27%): TLC (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + \text{MeOH}$ 中1% NH_4OH) R_f 0.48; HPLC 保持時間 0.78 分間; ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + 1 \text{ drop TFA-d}$) δ 3.17-3.42 (m, 4H)、3.49-3.54 (m, 2H)、3.74 (app t, $J=11.8 \text{ Hz}$, 1H)、3.82 (app t, $J=11.6 \text{ Hz}$, 1H) 3.95-4.05 (m, 2H)、4.06 (s, 3H)、4.23-4.31 (m, 4H)、4.43-4.53 (m, 3H)、7.50 (d, $J=9.1 \text{ Hz}$, 1H)、8.05 (d, $J=9.1 \text{ Hz}$, 1H)、8.65 (s, 1H)、9.36 (s, 1H); 質量スペクトル m/z 487 ($(\text{M}+1)^+$, 6.6%)。

20

【0271】

実施例 32: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化99】



30

【0272】

工程 1においてピペリジンの代わりにモルホリンを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した (0.18 g, 60%): HPLC 保持時間 0.88 分間; ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + 1 \text{ drop TFA-d}$) δ 3.17-3.42 (m, 4H)、3.49-3.54 (m, 2H)、3.74 (app t, $J=11.8 \text{ Hz}$, 1H)、3.82 (app t, $J=11.6 \text{ Hz}$, 1H)、3.95-4.05 (m, 2H)、4.06 (s, 3H)、4.23-4.31 (m, 4H)、4.43-4.53 (m, 3H)、7.50 (d, $J=9.1 \text{ Hz}$, 1H)、8.05 (d, $J=9.1 \text{ Hz}$, 1H)、8.65 (s, 1H)、9.36 (s, 1H); 質量スペクトル m/z 487 ($(\text{M}+1)^+$, 6.8%)。

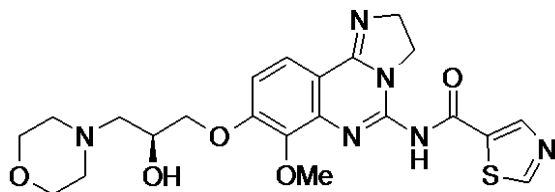
40

【0273】

実施例 33: N-(8-{[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

ミド

【化 1 0 0】



【 0 2 7 4】

工程 1において(R)-グリシジルメタンスルホナート(中間体 F、工程 1) の代わりに(S)-グリシジルメタンスルホナート(中間体 H、工程 1)、および、ピペリジンの代わりにモルホリンを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した (42.0 mg、41%): TLC (9:1 CH₂Cl₂/MeOH + MeOH 中1% NH₄OH) R_f 0.43 ; HPLC 保持時間 0.81 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 3.11-3.0 (m, 4H)、3.43-3.52 (m, 2H)、3.69 (app t, J=11.8 Hz, 1H)、3.78 (app t, J=11.6 Hz, 1H) 3.88-4.00 (m, 2H)、4.01 (s, 3H)、4.16-4.27 (m, 4H)、4.37-4.51 (m, 3H)、7.45 (d, J=9.1 Hz, 1H)、8.01 (d, J=9.1 Hz, 1H)、8.60 (s, 1H)、9.31 (s, 1H); 質量スペクトルm/z 487 ((M+1)⁺, 4.6%)。

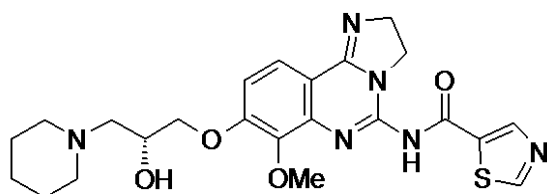
10

【 0 2 7 5】

実施例 37: N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

20

【化 1 0 1】



【 0 2 7 6】

工程 2においてニコチン酸の代わりに1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した (0.18 g、60%): HPLC 保持時間 1.10 分間; ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1 drop TFA-d) δ 1.30-1.45 (m, 1H)、1.60-1.86 (m, 5H)、2.87-3.06 (m, 2H)、3.12-3.31 (m, 2H)、3.43-3.54 (m, 2H)、4.01 (s, 3H)、4.16-4.27 (m, 4H)、4.35-4.50 (m, 3H)、7.45 (d, J=9.2 Hz, 1H)、8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H)、8.61 (s, 1H)、9.31 (s, 1H); 質量スペクトルm/z 485 ((M+1)⁺, 4.1%)。

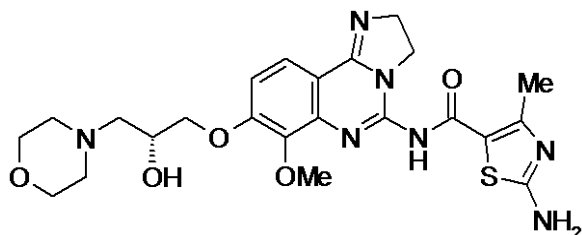
30

【 0 2 7 7】

実施例 39: 2-アミノ-N-(8-{[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ}-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化 1 0 2】

40



【 0 2 7 8】

工程 1においてピペリジンの代わりにモルホリンを用い、工程 2においてニコチン酸の代わりに2-アミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した (0.18 g、6

50

0%): HPLC 保持時間 0.83 分間; ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + 1 \text{ drop TFA-d}$) δ 2.57 (s, 3H)、3.11-3.38 (m, 4H)、3.44-3.51 (m, 2H)、3.69 (app t, $J=11.9$ Hz, 1H)、3.77 (app t, $J=11.5$ Hz, 1H)、3.90-3.98 (m, 2H)、3.99 (s, 3H)、4.16-4.26 (m, 4H)、4.32-4.44 (m, 3H)、7.44 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)、8.00 (s, 1H); 質量スペクトル m/z 516 ($(\text{M}+1)^+$ 、3.0 %).

【0279】

さらに、本発明の式 (I) の化合物は、本明細書に記載するあらゆる塩へと、当業者に公知のあらゆる方法によって変換され得る。同様に、本発明の式 (I) の化合物のあらゆる塩は、当業者に公知のあらゆる方法によって、遊離化合物へと変換され得る。

【0280】

本発明の化合物の医薬組成物

本発明はまた、一以上の本発明の化合物を含む医薬組成物にも関する。これらの組成物は、それを必要とする患者への投与により、望ましい薬理作用を達成するために用いることができる。本発明の目的のためには、患者は、特定の症状または疾患のための治療を必要としている、哺乳類、例えば、ヒトである。それゆえ、本発明は、医薬上許容される担体および医薬上有効量の本発明の化合物、またはその塩から構成される医薬組成物を含む。医薬上許容される担体は、好ましくは、活性成分の効果的な活性に一致する濃度において患者に対して比較的非毒性かつ無害の担体であって、それにより、担体に起因するいかなる副作用も、活性成分の有利な効果を損なうことがないものである。化合物の医薬上有効量は、好ましくは、治療すべき特定の症状に対して結果をもたらすかまたは影響を及ぼす量である。本発明の化合物は、即時、遅効性および徐放性調製物を含むあらゆる有効な常套の投与単位形態を用いて、経口的に、非経口的に、局所的に、経鼻的に、点眼により、経眼的に(optically)、舌下で、経直腸的に、経膈的に、等にて、当該技術分野において周知の医薬上許容される担体とともに投与することができる。

【0281】

経口投与のために、化合物は、固体または液体調製物へと製剤することができ、例えば、カプセル、丸剤、錠剤、トローチ、薬用キャンディー、融解剤(melt)、散剤(powder)、溶液、懸濁液、または乳液とすることができ、医薬組成物の製造のための技術分野に公知の方法にしたがって調製することができる。固体の単位用量形態は、通常のハード(hard) - またはソフト(soft)-シェル(shelled)ゼラチンタイプであってもよいカプセルであってよく、例えば、界面活性剤、潤滑剤、および不活性充填剤、例えば、ラクトース、スクロース、リン酸カルシウム、およびコーンスターチを含むものであり得る。

【0282】

別の態様において、本発明の化合物は、常套の錠剤基剤、例えば、ラクトース、スクロースおよびコーンスターチを以下のようなものと組み合わせて用いて錠剤とすることができる：結合剤、例えば、アカシア・ゴム、コーンスターチまたはゼラチン、投与後の錠剤の崩壊および溶解を補助する目的の崩壊剤、例えば、ジャガイモでんぷん、アルギン酸、コーンスターチ、およびグアーガム、トラガカント・ゴム、アカシア・ゴム、錠剤造粒の流れを改善し、錠剤の金型および抜き型の表面への錠剤材料の付着を防ぐ目的の潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸、またはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸亜鉛、錠剤の美的な質を増進し、患者により受け入れられやすくなるための、染料、着色剤、および香味剤、例えば、ペパーミント、ウィンターグリーン油、またはサクラソミ香味料。経口液体用量形態における使用のために好適な賦形剤としては、第二リン酸カルシウムおよび希釈剤、例えば、水およびアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコール、およびポリエチレンアルコールが挙げられ、これらに医薬上許容される界面活性剤、懸濁剤または乳化剤を添加しても添加しなくてもよい。様々なその他の材料がコーティングとして存在しうるし、あるいは、用量単位の物理的形態を別のように改変するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤またはカプセルは、セラック、糖またはその両方によってコーティングしてもよい。

【0283】

分散性粉末および顆粒は、水性懸濁液の調製のために好適である。それらは活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および一以上の保存料と混合して提供する。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上記に例示した通りである。さらなる賦形剤、例えば、上記のような甘味料、香味料および着色剤もまた存在しうる。

【0284】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳液の形態におけるものであってもよい。油性相は植物油であってよく、例えば、流動パラフィンまたは植物油の混合物が挙げられる。好適な乳化剤は以下でありうる：(1) 天然ゴム、例えば、アカシア・ゴムおよびトラガカント・ゴム、(2) 天然リン脂質、例えば、大豆およびレシチン、(3) 脂肪酸および無水ヘキシトール(hexitol anhydride)に由来するエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンオレイン酸モノエステル(sorbitan monooleate)、(4) 該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オレイン酸モノエステル。乳液はまた甘味料および香味剤を含んでいてもよい。

10

【0285】

油性懸濁液は、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ごま油またはココナツオイルなどの植物油あるいは、例えば、流動パラフィンなどの鉱油中に活性成分を懸濁させることによって製剤できる。油性懸濁液は、例えば、蜜ろう、固形パラフィン、またはセチルアルコールなどの増粘剤を含んでいてもよい。懸濁液はまた、以下のものを含んでいてもよい：一以上の保存料、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル；一以上の着色剤；一以上の香味剤；および一以上の甘味料、例えば、スクロースまたはサッカリン。

20

【0286】

シロップおよびエリキシル剤は、甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとともに製剤してもよい。かかる製剤はまた、粘滑剤、および保存料、例えば、メチルパラベンおよびプロピルパラベンおよび香味料および着色剤を含んでいてもよい。

【0287】

本発明の化合物はまた、非経口的に、即ち、皮下に、静脈内に、眼内に(intraocularly)、関節滑液嚢内に(intrasynovially)、筋肉内に、または腹腔内に(interperitoneally)、化合物の注射可能用量として、好ましくは、生理的に許容される希釈剤中にて、医薬用担体とともに投与することができ、それらは、以下でありうる：無菌の液体または液体混合物、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロースおよび関連する糖溶液、アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノール、またはヘキサデシルアルコール、グリコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール、グリセロールケタール、例えば、2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル、例えば、ポリ(エチレングリコール) 400、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは、脂肪酸グリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリド。これらには、医薬上許容される界面活性剤、例えば、せっけんまたは洗浄剤、懸濁剤、例えば、ペクチン、カルボマー、メチルセルロース(methyl cellulose)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはカルボキシメチルセルロース、または乳化剤およびその他の医薬用補助剤を添加しても添加しなくてもよい。

30

40

【0288】

本発明の非経口製剤において用いることができる油の例は、石油、動物、植物、または合成起源のものであり、例えば、ピーナツ油、大豆油、ごま油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリンおよび鉱油が挙げられる。好適な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸が挙げられる。好適な脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。好適なせっけんとしては、脂肪酸アルカリ金属塩、脂肪酸アンモニウム塩、および脂肪酸トリエタノールアミン塩が挙げられ、好適な洗浄剤としては、カチオン性洗浄剤、例えば、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウム、および酢酸アルキルアミン；アニオン性洗浄剤、例えば、アルキル、アリール、およびオレフィンスルホ

50

ン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテル、およびモノグリセリド硫酸塩、およびスルホコハク酸塩；ノニオン性洗浄剤、例えば、脂肪族アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、およびポリ(オキシエチレン-オキシプロピレン)またはエチレンオキシドまたはプロピレンオキシド共重合体；および両性洗浄剤、例えば、アルキル-ベータ-アミノプロピオン酸塩、および2-アルキルイミダゾリン第四アンモニウム塩、ならびに混合物が挙げられる。

【0289】

本発明の非経口組成物は、典型的には溶液中に約0.5重量%から約25重量%の活性成分を含有する。保存料および緩衝剤も有益に用いることができる。注射部位での刺激を最小化または排除するために、かかる組成物は、親水性・親油性バランス (HLB) が好ましくは約12から約17であるノニオン性界面活性剤を含みうる。かかる製剤中の界面活性剤の量は、好ましくは約5重量%から約15重量%の範囲である。界面活性剤は、上記HLBを有する単一の成分であってもよいし、望ましいHLBを有する二以上の成分の混合物であってもよい。

10

【0290】

非経口製剤において用いられる界面活性剤の例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルのクラスのもの、例えば、ソルビタンオレイン酸モノエステルおよび、プロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合によって形成される、エチレンオキシドと疎水性塩基との高分子量付加物である。

20

【0291】

医薬組成物は、無菌注射可能水性懸濁液の形態におけるものであってもよい。かかる懸濁液は、以下のようなものを用いて公知の方法にしたがって製剤することができる：好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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・ゴムおよびアカシア・ゴム等；天然リン脂質であり得る分散剤または湿潤剤、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、ステアリン酸ポリオキシエチレン、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、脂肪酸およびヘキシトールに由来する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トールオレイン酸モノエステル(monooleate)、または、エチレンオキシと、脂肪酸および無水ヘキシトールに由来する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オレイン酸モノエステル。

30

【0292】

無菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液または懸濁液であってもよい。使用できる希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンゲル液、等張の塩化ナトリウム溶液および等張のグルコース溶液である。さらに、無菌固定油は、溶媒または懸濁媒として常套的に用いられる。この目的のために、あらゆる無菌性の、固定油を用いることができ、例えば、合成モノまたはジグリセリドが挙げられる。さらに、脂肪酸、例えば、オレイン酸が、注射可能物質の調製において利用できる。

40

【0293】

本発明の組成物はまた、薬剤の直腸投与のための座薬の形態において投与することもできる。これらの組成物は、薬剤と、常温では固体であるが、直腸温度では液体である好適な非刺激性賦形剤とを混合することにより調製可能であり、それゆえ直腸中にて融解して薬剤を放出する。かかる材料は、例えば、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

【0294】

本発明の方法において用いられるさらなる製剤は、経皮送達デバイス(「パッチ」)を採用する。かかる経皮パッチは、本発明の化合物の制御された量における連続または非連続注入を提供するために用いることができる。医薬の送達のための経皮パッチの構築および

50

使用は、当該技術分野において周知である(例えば、引用により本明細書に含める、1991年6月11日発行の米国特許第5,023,252号を参照されたい)。かかるパッチは、医薬の連続的、パルス、またはオンデマンド型送達のために構築することができる。

【0295】

非経口投与のための放出制御製剤としては、当該技術分野において公知のリポソーム、重合体ミクロスフェアおよび重合体ゲル製剤が挙げられる。

【0296】

医薬組成物を患者に機械的送達デバイスを介して導入することが望ましいか、あるいは必要であることがあり得る。医薬の送達のための機械的送達デバイスの構築および使用は、当該技術分野において周知である。例えば、薬剤を直接的に脳に投与するための直接的技術は、通常、血液脳関門をバイパスするために患者の脳室系への薬剤送達カテーテルの設置を伴う。身体の特定の解剖学的領域への剤(agent)の輸送のために用いられる、一つのかかる埋め込み型送達系が、1991年4月30日に発行された米国特許第5,011,472号に記載されている。

【0297】

本発明の組成物はまた、必要であるか望ましい場合、一般的に担体または希釈剤と称されるその他の常套の医薬上許容される配合剤を含んでいてもよい。適当な用量形態においてかかる組成物を調製するための常套の手順を利用することができる。かかる配合剤および手順としては、そのそれぞれを引用により本明細書に含める以下の文献に記載されたものが挙げられる: Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parental Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parental Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; および Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。

【0298】

その意図される投与経路のための組成物を製剤するために適当に用いられ得る一般的に使用される薬剤成分としては以下が含まれる:

【0299】

酸性化剤(例えば、これらに限定されないが、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が挙げられる);

【0300】

アルカリ性化剤(例えば、これらに限定されないが、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンが挙げられる);

【0301】

吸着剤(例えば、これらに限定されないが、粉末(powdered)セルロースおよび活性炭が挙げられる);

【0302】

エアゾール噴射剤(例えば、これらに限定されないが、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ および CClF_3 が挙げられる)

【0303】

空気置換剤(例えば、これらに限定されないが、窒素およびアルゴンが挙げられる);

【0304】

抗真菌性防腐薬(例えば、これらに限定されないが、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムが挙げられる);

【0305】

抗菌性保存剤(例えば、これらに限定されないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼ

10

20

30

40

50

トニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルが挙げられる)；

【0306】

抗酸化剤(例えば、これらに限定されないが、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシルエン、次亜リン酸(hypophosphorus acid)、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒド・スルホキシル酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウムが挙げられる)；

【0307】

結合剤(例えば、これらに限定されないが、ブロック重合体、天然および合成ゴム、ポリアクリル酸塩、ポリウレタン、シリコーン、ポリシロキサンおよびスチレン-ブタジエン共重合体が挙げられる)；

【0308】

緩衝剤(例えば、これらに限定されないが、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物が挙げられる)；

【0309】

担持剤(carrying agent)(例えば、これらに限定されないが、アカシアシロップ、芳香シロップ、芳香エリキシル剤、サクランボシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、トウモロコシ油、鉱油、ピーナッツ油、ごま油、静菌性 塩化ナトリウム注射液および注射のための静菌性水が挙げられる)；

【0310】

キレート剤(例えば、これらに限定されないが、エデト酸2ナトリウムおよびエデト酸が挙げられる)；

【0311】

着色剤(例えば、これらに限定されないが、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルおよび赤色酸化鉄が挙げられる)；

【0312】

清澄剤(例えば、これらに限定されないが、ベントナイトが挙げられる)；

【0313】

乳化剤(例えば、これらに限定されないが、アカシア・ゴム、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、ソルビタンオレイン酸モノエステル、モノステアリン酸ポリオキシエチレン 50が挙げられる)；

【0314】

カプセル化剤(例えば、これらに限定されないが、ゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられる)；

【0315】

香味添加剤(flavorant)(例えば、これらに限定されないが、アニス油、桂皮油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油およびバニリンが挙げられる)；

【0316】

保湿剤(例えば、これらに限定されないが、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールが挙げられる)；

【0317】

研和剤(levigating agent)(例えば、これらに限定されないが、鉱油およびグリセリンが挙げられる)；

【0318】

油(例えば、これらに限定されないが、ラッカセイ油、鉱油、オリーブ油、ピーナッツ油、ごま油および植物油が挙げられる)；

【0319】

10

20

30

40

50

軟膏基剤（例えば、これらに限定されないが、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ワセリン、親水性ワセリン、白色軟膏、黄色軟膏、およびローズ水(rose water)軟膏が挙げられる）；

【0320】

浸透促進剤(経皮送達)（例えば、これらに限定されないが、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、一価または多価アルコール、飽和または不飽和脂肪アルコール、飽和または不飽和脂肪酸エステル(fatty ester)、飽和または不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、ケファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素が挙げられる）

【0321】

可塑剤(例えば、これらに限定されないが、フタル酸ジエチルおよびグリセロールが挙げられる）；

【0322】

溶媒(例えば、これらに限定されないが、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱油、オレイン酸、ピーナッツ油、精製水、注射用水、無菌注射用水および灌注用無菌水が挙げられる）；

【0323】

硬化剤(例えば、これらに限定されないが、セチルアルコール、セチルエステルワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白ろうおよび黄ろうが挙げられる）；

【0324】

座薬基剤(例えば、これらに限定されないが、ココアバターおよびポリエチレングリコール(混合物)が挙げられる）；

【0325】

界面活性剤(例えば、これらに限定されないが、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール 10、オクトキシノール 9、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびソルビタンモノパルミチン酸エステルが挙げられる）；

【0326】

懸濁剤(例えば、これらに限定されないが、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびアルマシラート(veegum)が挙げられる）；

【0327】

甘味料(例えば、これらに限定されないが、アスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびスクロースが挙げられる）；

【0328】

錠剤抗接着剤(anti-adherent)(例えば、これらに限定されないが、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが挙げられる）；

【0329】

錠剤結合剤(例えば、これらに限定されないが、アカシア・ゴム、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮糖(compressible sugar)、エチルセルロース、ゼラチン、液状グルコース、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドン、およびアルファでん粉が挙げられる）；

【0330】

錠剤およびカプセル希釈剤(例えば、これらに限定されないが、リン酸水素カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、りん酸ナトリウム、ソルビトールおよびでんぷんが挙げられる）；

【0331】

10

20

30

40

50

錠剤コーティング剤(例えば、これらに限定されないが、液状グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびセラックが挙げられる) ;

【0332】

錠剤直接打錠(direct compression)賦形剤(例えば、これらに限定されないが、リン酸水素カルシウムが挙げられる) ;

【0333】

錠剤崩壊剤(例えば、これらに限定されないが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶セルロース、ポラクリリン(polacrillin)カリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムおよびでんぷんが挙げられる) ;

10

【0334】

錠剤流動促進剤(例えば、これらに限定されないが、コロイド状シリカ、コーンスターチおよびタルクが挙げられる) ;

【0335】

錠剤潤滑剤(例えば、これらに限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛が挙げられる) ;

【0336】

錠剤/カプセル不透明化剤(opaquant)(例えば、これらに限定されないが、二酸化チタンが挙げられる) ;

20

【0337】

錠剤研磨剤(例えば、これらに限定されないが、カルナウバろうおよび白ろうが挙げられる) ;

【0338】

増粘剤(例えば、これらに限定されないが、蜜ろう、セチルアルコールおよびパラフィンが挙げられる) ;

【0339】

等張化剤(例えば、これらに限定されないが、デキストロースおよび塩化ナトリウムが挙げられる) ;

30

【0340】

増粘剤(viscosity increasing agent)(例えば、これらに限定されないが、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、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、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントが挙げられる) ; および、

【0341】

湿潤剤(例えば、これらに限定されないが、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ソルビトールオレイン酸モノエステル、ポリオキシエチレンソルビトールオレイン酸モノエステル、およびステアリン酸ポリオキシエチレンが挙げられる)。

【0342】

40

本発明による医薬組成物を以下のように例示することができる:

【0343】

無菌 IV (静脈内注射) 溶液: 本発明の望ましい化合物の5 mg/mL の溶液が、無菌の注射可能水を用いて作ることができ、そして必要であればpHを調整する。溶液を無菌の5% デキストロース により1 - 2 mg/mLまで投与のために希釈し、約 60 分間かけてIV 注入として投与する。

【0344】

IV 投与のための凍結乾燥粉末(powder): 無菌調製物は、(i)凍結乾燥粉末としての100 - 1000 mgの本発明の望ましい化合物、(ii) 32- 327 mg/mLのクエン酸ナトリウム、および (iii) 300 - 3000 mg のデキストラン 40を用いて調製することができる。製剤を無菌の

50

注射可能生理食塩水またはデキストロース 5%によって再構成して、10 から 20 mg/mLの濃度とし、これをさらに生理食塩水またはデキストロース 5%で希釈して 0.2 - 0.4 mg/mLとし、IV ボーラスまたは15 - 60 分間かけたIV 注入のいずれかにより投与する。

【0345】

筋肉内懸濁液: 筋肉内注射のために以下の溶液または懸濁液を調製することができる:

50 mg/mL の、望ましい、本発明の水不溶性化合物

5 mg/mLの、ナトリウムカルボキシメチルセルロース

4 mg/mLの、TWEEN 80

9 mg/mLの、塩化ナトリウム

9 mg/mLの、ベンジルアルコール。

10

【0346】

ハード(Hard Shell)・カプセル: 多数の単位カプセルを、標準的2ピースハードガラランティン(hard galantine) カプセルに、100 mgの 粉末活性成分、150 mgのラクトース、50 mgのセルロースおよび6 mgのステアリン酸マグネシウムをそれぞれ充填することにより調製する。

【0347】

ソフトゼラチンカプセル: 活性成分の、可消化油、例えば、大豆油、綿実油またはオリーブ油中の混合物を調製し、容積型ポンプによって射出して(injected)、 溶融ゼラチンとして、100 mgの活性成分を含有するソフトゼラチンカプセルを形成させる。カプセルを洗浄し、乾燥する。活性成分を、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物中に溶解させて、水混和性医薬混合物(medicine mix)を調製することができる。

20

【0348】

錠剤: 多数の錠剤が常套の手順によって調製され、それにより、用量単位は以下となる: 100 mg の活性成分、0.2 mgのコロイド状二酸化ケイ素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶セルロース、11 mgのでんぷん、および98.8 mgのラクトース。適当な水性および非水性コーティングを、おいしさを増すため、上品さおよび安定性を改善するため、または吸収を遅延させるために、適用することができる。

【0349】

即効型(Immediate Release)錠剤/カプセル: これらは、常套のおよび新規なプロセスによって作られる固体経口用量形態である。これらの単位は、薬剤の即時の溶解および送達のために経口により水を用いずに摂取される。活性成分は、例えば、糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味料などの成分を含有する液体中で混合される。これらの液体は、凍結乾燥および固体状態抽出技術によって固化させて固体錠剤またはカプレットとされる。薬剤化合物は、粘弾性および熱弾性の糖およびポリマーまたは発泡性成分とともに圧縮され、水を必要としない即効を意図された多孔質母材を作ることができる。

30

【0350】

組み合わせ療法

本発明の化合物は、単一の医薬として、または一以上のその他の医薬との組み合わせにおいて、投与することができ、ここで、組み合わせは許容不可能な副作用をもたらさないものである。本発明はまた、かかる組み合わせに関する。例えば、本発明の化合物は、公知の抗-過剰増殖性薬またはその他の適応症薬(indication agents)等、ならびにそれらの混合剤(admixture)および組み合わせと組み合わせることができる。その他の適応症薬(indication agents)としては、これらに限定されないが、抗-血管新生薬、分裂抑制剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、DNA-挿入(intercalating) 抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物反応修飾物質、または抗-ホルモンが挙げられる。

40

【0351】

さらなる医薬は、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン(alfaferone)、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム(aloprim)、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルビシン、アムサクリン、アナストロゾー

50

ル、アンズメト(anzmet)、アラネस्प(aranesp)、アルグラビン(arglabin)、三酸化ヒ素、アロマシン、5-アザシチジン、アザチオプリン、BAY 80-6946、BCG またはタイスBCG、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、硫酸ブレオマイシン、ブロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、キャンパス、カペシタビン、カルボプラチン、カソデックス、セフェソン(cefesone)、セルモロイキン、セルビジン(cerubidine)、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クラドリビン、クロドロン酸(clodronic acid)、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノキソーム(DaunoXome)、デカドロン、リン酸デキサメタゾン(decadron phosphate)、デルエストロゲン(delestrogen)、デニロイキンジフチトクス、デポ・メドロール、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジエチルスチルベストロール、ダイフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルピシン、ドロナビノール、DW-166HC、エリガード(eligard)、エリテック(elitek)、エレンス(ellence)、イメンド(emend)、エピルピシン、エポエチンアルファ、エポゲン(epogen)、エプタプラチン、レバミゾール(ergamisol)、エストレース(estrace)、エストラジオール、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール(ethyol)、エチドロン酸、エトポホス(etopophos)、エトポシド、ファドロゾール、ファーストン(farston)、フィルグラスチム、フィナステライド、フィルグラスチム(filgrastim)、フロキシウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5-フルオロデオキシウリジンりん酸、5-フルオロウラシル (5-FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォルメスタン、フォステアビン(fosteabine)、フォテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グリーベック、グリアデル、ゴセレリン、塩酸グラニセトロン、ヒストレリン、ヒカムチン(hycamtin)、ハイドロコートン、エリスローヒドロキシノニルアデニン(eyrthro-hydroxynonyladenine)、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ・チウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、インターフェロン・アルファ、インターフェロン・アルファ 2、インターフェロン・アルファ-2A、インターフェロン・アルファ-2B、インターフェロン・アルファ-n1、インターフェロン・アルファ-n3、インターフェロン・ベータ、インターフェロン・ガンマ-1a、インターロイキン-2、イントロン A、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、硫酸レンチナン(lentinan sulfate)、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、レボホリナートカルシウム (levofolinic acid calcium salt)、レボスロイド(levothroid)、レボキシル(levoxyl)、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトヴィックス(metvix)、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシン C、ミトタン、ミトキサントロン、モドレナル(Modrenal)、ミオセツ(Myocet)、ネダプラチン、ニューラスト(neulasta)、ニューメガ(neumega)、ニューボジェン(neupogen)、ニルタミド(nilutamide)、ノルバデックス、NSC-631570、OCT-43、オクトレオチド、塩酸オンダンセトロン、オラプレド(orapred)、オキサリプラチン、パクリタキセル(paclitaxel)、ペディアプレド(pediapred)、ペグアスパラガーゼ、ペガシス(Pegasys)、ペントスタチン、ピシバニール、塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、プリカマイシン、ポリフィマーナトリウム、プレドニマスチン、プレドニゾロン(prednisolone)、プレドニゾン、プレマリン(premarin)、プロカルバジン、プロクリット(procrit)、ラルチトレキセド、RDEA 119、レビフ(rebif)、エチドロン酸レニウム-186 (rhenium-186 etidronate)、リツキシマブ、ロフェロン-A、ロムルチド、サラジェン、サンドスタチン、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソル・メドロール(solu-medrol)、スパルホス酸、幹細胞治療(therapy)、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム-89、シンスロイド(synthroid)、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、タストラクトン(tastolactone)、タキソテール、テセロイキン、テモゾロマイド、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、テストレド(testred)、チオグアニン、チオテパ、サイロトロピン、チルドロン酸、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トレキサール(trexall)、トリメチルメラミン、トリメトレキサート、酢酸トリプト

10

20

30

40

50

レリン、トリプトレリンパモ酸塩、UFT、ウリジン、バルルビシン、ベスナリノン、ビン
 プラスチン(vinblastine)、ビンクリスチン(vincristine)、ビンデシン、ビノレルビン、
 ビルリジン(virulizin)、ザインカード(zinecard)、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラ
 ン、ABI-007、アコルピフェン(acolbifene)、アクティミューン、アフィニタク(affinita
 k)、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタ
 ン、ソラフェニブ、アバスチン、CCI-779、CDC-501、セレブレックス、セツキシマブ、ク
 リスナトール、酢酸シプロテロン、デシタビン、DN-101、ドキシソルビシン-MTC、dSLIM、
 デュタステライド、エドテカリン、エフロルニチン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒ
 スタミン二塩酸塩、ヒストレリンヒドロゲルインプラント、ホルミウム-166 DOTMP、イバ
 ンドロン酸、インターフェロン・ガンマ、イントロン-PEG、イクサベピロン(ixabepilone)
)、キーホールリンペットヘモシアニン、L-651582、ランレオチド、ラソフォキシフェン
 、リブラ(libra)、ロナファルニブ、ミプロキシフェン、ミノドロネート(minodronate)、
 MS-209、リボソーム MTP-PE、MX-6、ナファレリン、ネモルビシン(nemorubicin)、ネオバ
 スタット(neovastat)、ノラトレキシド、オブリメルセン、オンコ(onco)-TCS、オシデム(
 osidem)、ポリグルタメート化パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、PN-401、QS-
 21、クアゼパム、R-1549、ラロキシフェン、ランピルナーゼ、13-シス-レチノイン酸、サ
 トラプラチン、セオカルシトール、T-138067、タルセバ、タキソプレキシシン(taxoprexin)
 、サイモシン・アルファ1、チアゾフリン、チピファルニブ、チラパザミン、TLK-286、ト
 レミフェン、TransMID-107R、バルスポダー、バプレオチド、バタラニブ、ベルテボル
 フィン、ビンフルニン、Z-100、ゾレドロン酸、またはそれらの組み合わせであり得る。

10

20

【0352】

本発明のある態様において、本明細書において定義する一般式(I)の化合物は、以下の
 一以上との組み合わせにおいて所望により投与してもよい：131I-chTNT、アバレリクス、
 アビラテロン、アクラルビシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン
 、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルビシン、アムサクリン、アナストロゾー
 ル、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、バシリキシマブ、BA
 Y 80-6946、BAY 1000394、BAY 86-9766 (RDEA 119)、ベロテカン、ベンダムスチン、ベバ
 シズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン、ブレオマイシン、ボルテゾミ
 ブ、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル(cabazitaxel)、ホリナートカルシウム
 、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、カルボプラチン、カルモフル、カルムス
 チン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セツキシマブ、クロラムブシル
 、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、クロフ
 ザラビン、クリサンタスパーゼ(crisantaspase)、シクロホスファミド、シプロテロン、
 シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、
 ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、
 デスロレリン、塩化ジブロスピジウム、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルビ
 シン、ドキシソルビシン + エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢酸エリプチニウ
 ム(elliptinium acetate)、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エノシタビン、エビル
 ビシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エプタプラチン
 、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン (estramustine)、
 エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスチム、フル
 ダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、ホルメスタン、フォテムスチン、フルベス
 トラント、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グ
 ルトキシム(glutoxim)、ゴセレリン、ヒスタミンジヒドロクロリド、ヒストレリン、ヒド
 ロキシカルバミド、I-125 シード(seeds)、イバンドロン酸、イブリツモマブ・チウキセ
 タン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、
 インターフェロン・アルファ、インターフェロン・ベータ、インターフェロン・ガンマ、
 イピリムマブ、イリノテカン、イクサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドミ
 ド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リユープロレリン、レバミゾール、リ
 スリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲス

30

40

50

テロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレプリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、オフアツムマブ、オメブラゾール、オブレレベキン、オキサリプラチン、p53 遺伝子療法(therapy)、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム-103 シード(seed)、パミドロン酸、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグアスパラガーゼ、PEG-エポエチン・ベータ (メトキシ PEG-エポエチン・ベータ)、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン・アルファ-2b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピシバニール、ピラルピシン、プレリキサフォル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリサッカリドK、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プロカルバジン、キナゴリド、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ラゾキサン、レゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、サルグラモスチム、シプロイセル-T、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム(sodium glycididazole)、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タミバロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフル、テガフル + ギメラシル + オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、テトロフォスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロホスファミド、トリプトファン、ウベニメクス、バルルピシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ボリノスタット、ボロゾール、イットリウム-90ガラスマイクロスフィア(yttrium-90 glass microspheres)、ジノスタチン、ジノスタチン・スチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルピシン。

【0353】

組成物に対して追加しうる任意の抗過剰増殖薬としては、これらに限定されないが、引用により本明細書に含める、Merck Index、(1996)の第11版の癌化学療法薬剤投薬計画において列挙されている化合物、例えば、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ(colaspase)、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン(daunorubicin)、ドキシソルビシン (アドリアマイシン (adriamycin))、エピルビシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イリノテカン、ロイコポリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン C、ミトキサントロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビンデシンが挙げられる。

【0354】

本発明の組成物とともに使用するために好適なその他の抗過剰増殖薬としては、これらに限定されないが、引用により本明細書に含める、McGraw-Hill出版、編集Molinoff et al.のGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition)、第1225-1287頁(1996)において腫瘍性疾患の治療において使用されることが認められている化合物、例えば、アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン クラドリビン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2',2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジンーリン酸、リン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルビシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸

メゲストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸(PALA)、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジン、およびビノレルビンが挙げられる。

【0355】

本発明の組成物とともに使用するために好適なその他の抗過剰増殖薬としては、これらに限定されないが、その他の抗癌剤、例えば、エポチロンおよびその誘導体、イリノテカン、ラロキシフェンおよびトポテカンが挙げられる。

【0356】

本発明の化合物はまた、タンパク質治療(protein therapeutics)との組み合わせにおいて投与してもよい。癌またはその他の血管新生障害の治療のために、そして本発明の組成物との使用のために好適なかかるタンパク質治療としては、例えば、これらに限定されないが、インターフェロン(例えば、インターフェロン・アルファ、ベータ、またはガンマ)スーパーアゴニスト(supraagonistic)モノクローナル抗体、チュービンゲン(Tuebingen)、TRP-1 タンパク質ワクチン、コロストリニン、抗-FAP 抗体、YH-16、ゲムツズマブ、インフリキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、リツキシマブ、サイモシン アルファ 1、ベバシズマブ、メカセルミン、メカセルミンリンファベート(mecasermin rinfabate)、オプレルベキン、ナタリズマブ、rhMBL、MFE-CP1 + ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2-特異的イムノトキシン(specific immunotoxin)、SGN-35、MT-103、リンファベート(rinfabate)、AS-1402、B43-ゲニステイン、L-19 に基づく放射免疫治療薬(based radioimmunotherapeutics)、AC-9301、NY-ESO-1 ワクチン、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、アビスクミン(aviscumine)、MDX-1307、Her-2 ワクチン、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、エンドスタチン、ボロキシマブ、PRO-1762、レクサツムマブ、SGN-40、ペルツズマブ、EMD-273063、L19-IL-2 融合タンパク質、PRX-321、CNT0-328、MDX-214、チガポチド、CAT-3888、ラベツズマブ、アルファ-粒子-放射放射性同位元素連結(emitting radioisotope-linked) リンツズマブ、EM-1421、超急性(HyperAcute) ワクチン、ツコツズマブセルモロイキン、ガリキシマブ、HPV-16-E7、ジャベリン(Javelin) - 前立腺癌、ジャベリン(Javelin) - 黒色腫、NY-ESO-1 ワクチン、EGF ワクチン、CYT-004-MelQbG10、WT1 ペプチド、オレゴボマブ、オフアツムマブ、ザルツムマブ、シントレデキン・ベスドトクス、WX-G250、アルブフェロン、アフリバーセプト、デノスマブ、ワクチン、CTP-37、エフングマブ(efungumab)、または¹³¹I-chTNT-1/Bが挙げられる。タンパク質治療(protein therapeutic)として有用なモノクローナル抗体としては、これらに限定されないが、ムロモナブ-CD3、アブシキシマブ、エドレコロマブ、ダクリズマブ、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、セツキシマブ、ベビシツマブ(bevacizumab)、エファリズマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、ムロモマブ(murumomab)-CD3、リツキシマブ、ダクリズマブ、トラスツズマブ、パリビズマブ、バシリキシマブ、およびインフリキシマブが挙げられる。

【0357】

本明細書において定義する一般式(I)の化合物は、所望により、以下の一以上との組み合わせにおいて投与してもよい: ARRY-162、ARRY-300、ARRY-704、AS-703026、AZD-5363、AZD-8055、BEZ-235、BGT-226、BKM-120、BYL-719、CAL-101、CC-223、CH-5132799、デフォロリムス(deforolimus)、E-6201、エンザスタウリン、GDC-0032、GDC-0068、GDC-0623、GDC-0941、GDC-0973、GDC-0980、GSK-2110183、GSK-2126458、GSK-2141795、MK-2206、ノボリムス(novolimus)、OSI-027、ペリホシン、PF-04691502、PF-05212384、PX-866、ラパマイシン、RG-7167、RO-4987655、RO-5126766、セルメチニブ(selumetinib)、TAK-733、トラメチニブ、トリシリピン、UCN-01、WX-554、XL-147、XL-765、ゾタロリムス、ZST K-474。

【0358】

一般に、本発明の化合物または組成物と組み合わせでの、細胞毒性および/または細胞増殖抑制薬の使用は以下に役立つであろう:

- (1)いずれかの薬剤単独の投与と比較して、腫瘍の増殖の低下におけるより良好な効力を生じるか、またはさらに腫瘍を排除すること、
- (2)投与される化学療法剤のより少ない量の投与を提供すること、
- (3)単剤化学療法および特定のその他の併用療法により観察されるよりも、より少ない有害な薬理学的合併症をもたらす、患者において良好に耐容される化学療法を提供すること、
- (4)哺乳類、特にヒトにおける、より広範な異なる癌のタイプの治療を提供すること、
- (5)治療された患者のなかでのより高い応答率を提供すること、
- (6)標準的化学療法治療と比較して、治療された患者のなかでのより長い生存期間を提供すること、
- (7)腫瘍進行についてのより長い時間を提供すること、および/または、
- (7)その他の癌に対する薬剤の組み合わせが拮抗作用を生ずる公知の例と比較して、単独のみにて用いた薬剤の結果と少なくとも同程度に良好な有効性および忍容性の結果を得ること。

10

【0359】

細胞を放射線(Radiation)に対して感作する方法

本発明の異なる態様において、本発明の化合物は、細胞を放射線に対して感作する(sensitize)ために用いられ得る。即ち、細胞の放射線処理の前の本発明の化合物による細胞の処理は、本発明の化合物による処理をなんら受けなかった細胞と比較してDNA 損傷および細胞死に対して細胞をより感受性にする。一つの側面において、細胞を少なくとも一つの本発明の化合物で処理する。

20

【0360】

したがって、本発明はまた、細胞を殺傷する方法も提供し、ここで、細胞に、常套の放射線療法と組み合わせて一以上の本発明の化合物が投与される。

【0361】

本発明はまた、細胞を細胞死に対してより感受性にする方法も提供し、ここで、細胞は、細胞死をもたらすまたは誘導するための細胞の処理の前に一以上の本発明の化合物により処理される。一つの側面において、細胞を一以上の本発明の化合物で処理した後、正常細胞の機能を阻害する、または細胞を殺傷する目的で、DNA 損傷を引き起こすために、細胞を、少なくとも一つの化合物、または少なくとも一つの方法、あるいはその組み合わせで処理する。

30

【0362】

一つの態様において、細胞は、少なくとも一つの DNA 損傷剤により細胞を処理することにより殺傷される。即ち、細胞を細胞死に対して感作するために、一以上の本発明の化合物で細胞を処理した後、細胞を少なくとも一つの DNA 損傷剤により処理することにより細胞を殺傷する。本発明において有用なDNA 損傷剤としては、これらに限定されないが、化学療法剤(例えば、シスプラチン(sisplatinum))、電離放射線(X線、紫外線放射)、発癌物質、および突然変異誘発物質が挙げられる。

【0363】

別の態様において、細胞は、DNA 損傷を引き起こすかまたは誘導するための少なくとも一つの方法により細胞を処理することにより、殺傷される。かかる方法としては、これらに限定されないが、経路が活性化された場合にDNA 損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の活性化、経路が阻害された場合にDNA 損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の阻害、および細胞における生化学的変化の誘導が挙げられ、ここで、該変化はDNA 損傷をもたらす。非限定的な例として、細胞におけるDNA 修復経路が阻害され得、それによりDNA 損傷の修復が阻止され、その結果、細胞におけるDNA 損傷の異常な蓄積が起こる。

40

【0364】

本発明の一つの側面において、本発明の化合物は、放射線または細胞におけるDNA 損傷のその他の誘導の前に、細胞に投与される。本発明の別の側面において、本発明の化合物は、放射線または細胞におけるDNA 損傷のその他の誘導と同時に細胞に投与される。本発

50

明のさらに別の側面において、本発明の化合物は、放射線または細胞におけるDNA 損傷のその他の誘導が始まった直後に細胞に投与される。

【0365】

別の側面において、細胞は、インビトロである。別の態様において、細胞は、インビボである。

【0366】

上記のように、本発明の化合物は、驚くべきことにアロ(allo)-MEK を効果的に阻害することが見出され、それゆえ、制御されない細胞増殖(cell growth)、増殖(proliferation)および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応の疾患、または制御されない細胞増殖、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応を伴う疾患、特に制御されない細胞増殖、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応がアロ-MEKにより媒介される疾患、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍、および/またはそれらの転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍、例えば、脳腫瘍および脳転移、胸部の腫瘍、例えば、非小細胞および小細胞肺腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房およびその他の婦人科腫瘍、泌尿器系腫瘍、例えば、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および/またはそれらの転移等の疾患の治療または予防のために用いることができることを見出された。

10

【0367】

それゆえ別の側面によると、本発明は、上記のように、疾患の治療または予防における使用のための、本明細書において記載および定義される、一般式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、特にその医薬上許容される(pharmaceutically acceptable)塩、またはそれらの混合物を包含する。

20

【0368】

本発明の別の特定の側面は、それゆえ疾患の治療または予防のための医薬組成物を製造するための、上記の一般式(I)の化合物の使用である。

【0369】

前二段落において言及される疾患は、制御されない細胞増殖、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応の疾患、または制御されない細胞増殖、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応を伴う疾患、特に、制御されない細胞増殖、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応がMps-1により媒介される疾患、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍、および/またはそれらの転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍、例えば、脳腫瘍および脳転移、胸部の腫瘍、例えば、非小細胞および小細胞肺腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房およびその他の婦人科腫瘍、泌尿器系腫瘍、例えば、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および/またはそれらの転移等の疾患である。

30

【0370】

本発明の文脈において、特に「不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症反応」との関連において、本明細書において用いる場合、「不適切な」という用語は、正常よりも小さいあるいは大きい応答であって、該疾患の病状と関連する、該疾患の病状の原因である、または該疾患の病状をもたらす応答を意味するものとして好ましくは理解されるべきである。

40

【0371】

好ましくは、使用は、疾患の治療または予防におけるものであり、ここで、疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはそれらの転移である。

【0372】

過剰増殖性障害を治療する方法

本発明は、哺乳類の過剰増殖性障害を治療するために、本発明の化合物およびその組成物を使用する方法に関する。化合物は、細胞増殖および/または細胞分裂を阻害する、阻

50

止する、低減する、軽減する等のために、および/またはアポトーシスを生じさせるために利用することができる。この方法は、それを必要とする哺乳類、例えば、ヒトに、障害を治療するために効果的な量の、本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩、異性体、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物またはエステル；等を投与することを含む。過剰増殖性障害としてはこれらに限定されないが、例えば、乾癬、ケロイド、および皮膚に影響を及ぼすその他の過形成、良性前立腺肥大症 (BPH)、固形腫瘍、例えば、乳房(breast)、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびそれらの遠隔転移が挙げられる。これらの障害にはまた、リンパ腫、肉腫、および白血病も含まれる。

【0373】

10

乳癌の例としては、これらに限定されないが、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌、および上皮内小葉癌が挙げられる。

【0374】

気道の癌の例としては、これらに限定されないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が挙げられる。

【0375】

脳癌の例としては、これらに限定されないが、脳幹および視床下部神経膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉性および松果体腫瘍が挙げられる。

【0376】

20

男性生殖器の腫瘍としては、これらに限定されないが、前立腺および精巣癌が挙げられる。女性生殖器の腫瘍としては、これらに限定されないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、陰、および外陰癌、ならびに子宮肉腫が挙げられる。

【0377】

消化管の腫瘍としては、これらに限定されないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸、および唾液腺癌が挙げられる。

【0378】

尿路の腫瘍としては、これらに限定されないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎細胞癌が挙げられる。

【0379】

30

眼の癌としては、これらに限定されないが、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫が挙げられる。

【0380】

肝臓癌の例としては、これらに限定されないが、肝細胞癌（繊維層板バリエーション (fibrolamellar variant) を有するもしくは有さない肝細胞癌)、胆管癌（肝内胆管癌）、および肝細胞癌胆管細胞癌混合型(mixed hepatocellular cholangiocarcinoma) が挙げられる。

【0381】

皮膚癌としては、これらに限定されないが、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌、および非-黒色腫皮膚癌が挙げられる。

40

【0382】

頭頸部癌としては、これらに限定されないが、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、口腔咽頭癌、口唇および口腔癌および扁平上皮細胞が挙げられる。リンパ腫としては、これらに限定されないが、AIDS-関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキン病、および中枢神経系のリンパ腫が挙げられる。

【0383】

肉腫としては、これらに限定されないが、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、および横紋筋肉腫が挙げられる。

【0384】

白血病としては、これらに限定されないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、

50

慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、および有毛細胞白血病が挙げられる。

【0385】

これらの障害は、ヒトにおいてよく特徴付けられているが、その他の哺乳類においても類似の病因にて存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

【0386】

本出願にわたって述べられる場合、「治療する」または「治療」という用語は常套的に用いられ、例えば、疾患または障害、例えば、癌の症状に闘う、症状を軽減する、症状を低減する、症状を軽減する、症状から回復させる等の目的のための対象の管理またはケアである。

【0387】

キナーゼ障害を治療する方法

本発明はまた、異常な分裂促進因子細胞外キナーゼ活性に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、脳卒中、心不全、肝腫大、心肥大、糖尿病、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、異種移植拒絶反応の症候、敗血性ショックまたはぜんそくの治療のための方法を提供する。

【0388】

有効量の本発明の化合物を用いて、かかる障害、例えば、上記の背景セクションにおいて言及した疾患（例えば、癌）を治療することができる。にもかかわらず、かかる癌およびその他の疾患は、作用機序および/またはキナーゼと障害との関係にかかわらず、本発明の化合物で治療することができる。

【0389】

「異常なキナーゼ活性」または「異常なチロシンキナーゼ活性」という表現には、キナーゼをコードする遺伝子またはそれがコードするポリペプチドのあらゆる異常な発現または活性が含まれる。かかる異常な活性の例としては、これらに限定されないが、遺伝子またはポリペプチドの過剰発現；遺伝子増幅；構成的に活性のまたは過剰に活性のキナーゼ活性を生じる突然変異；遺伝子突然変異、欠失、置換、付加等が挙げられる。

【0390】

本発明はまた、キナーゼ活性、特に分裂促進因子細胞外キナーゼのキナーゼ活性を阻害する方法も提供し、かかる方法は、有効量の本発明の化合物（その塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ（例えば：エステル）、およびそのジアステレオ異性体形態を含む）を投与することを含む。キナーゼ活性は、細胞において（例えば、インビトロにて）阻害され得、あるいは、哺乳類対象、特に治療を必要とするヒト患者の細胞において阻害され得る。

【0391】

血管新生障害を治療する方法

本発明はまた、過剰のおよび/または異常な血管新生を伴う障害および疾患を治療する方法も提供する。

【0392】

血管新生の不適切なおよび異所性の発現は、生物にとって有害であり得る。多数の病状が異質の(extraneous)血管の増殖と関連している。これらとしては、例えば、糖尿病性網膜症、虚血性網膜静脈閉塞、および未熟児網膜症 [Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994、331、1480 ; Peer et al. Lab. Invest. 1995、72、638]、加齢性黄斑変性症 [AMD ; Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996、37、855を参照]、血管新生緑内障、乾癬、水晶体後部線維増殖症、血管線維腫、炎症、関節リウマチ (RA)、再狭窄、ステント内再狭窄、血管移植(vascular graft)再狭窄等が挙げられる。さらに、癌および腫瘍組織に伴う血液供給の上昇は、増殖を促進し、迅速な腫瘍増大および転移を導く。さらに、腫瘍における新しい血管およびリンパ管の増殖は、離脱する(renegade)細胞のための逃げ道を提供し、転移および結果としての癌の蔓延を促進する。したがって、本発明の化合物は、例えば、血管形成を阻害および/または低減することにより；内皮細胞増殖

10

20

30

40

50

または血管新生にともなうその他のタイプを阻害、阻止、低減、低下させる等により、ならびにかかる細胞タイプの細胞死またはアポトーシスを引き起こすことにより、上記の血管新生障害のいずれをも治療および/または予防するために利用できる。

【0393】

用量および投与

過剰増殖性障害および血管新生障害の治療のために有用な化合物を評価するための公知の標準的実験室技術に基づき、標準的毒性試験により、および哺乳類において上記に同定した症状の治療の決定のための標準的薬理アッセイにより、およびそれらの結果とこれらの症状を治療するために用いられている公知の医薬の結果との比較により、本発明の化合物の有効用量は、それぞれの所望の適応症の治療のために容易に決定することができる。これらの症状の一つの治療において投与すべき活性成分の量は、使用する特定の化合物および用量単位、投与方法、治療期間、治療すべき患者の年齢および性別、および治療すべき症状の性質および程度などを考慮することにより広範に変動しうる。

10

【0394】

投与すべき活性成分の総量は、一般的に約 0.001 mg/kgから約 200 mg/kg 体重/日の範囲、好ましくは約 0.01 mg/kgから約 20 mg/kg 体重/日の範囲であろう。臨床的に有用な服薬スケジュールは、1日1から3回の投薬から4週間に1回の投薬の範囲であろう。さらに、患者が一定期間薬物の投与を受けない「休薬期間」が、薬理効果と耐容性との全体バランスにとって有益であり得る。単位用量は、約 0.5 mgから約 1500 mgの活性成分を含有し得、一日一回以上または一日一回未満投与されうる。注入(injection)、例えば、静脈内、筋肉内、皮下および非経口注入、および注入(infusion)技術の使用による投与のための平均一日用量は、好ましくは0.01から200 mg/kg 全体重であろう。平均一日直腸投薬計画は好ましくは0.01から200 mg/kg 全体重であろう。平均一日膈投薬計画は好ましくは0.01から200 mg/kg 全体重であろう。平均一日局所投薬計画は、好ましくは1日1から4回、0.1から200 mg投与されるであろう。経皮濃度は好ましくは0.01から200 mg/kgの一日用量を維持するために必要とされる濃度であろう。平均一日吸入投薬計画は好ましくは 0.01から100 mg/kg 全体重であろう。

20

【0395】

もちろん、それぞれの患者についての具体的な初期および連続投薬計画は、担当診断医により決定される症状の性質および重篤度、使用する特定の化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬物の排出速度、薬物組み合わせ等に応じて変動するであろう。本発明の化合物またはその医薬上許容される塩またはエステルまたは組成物の所望の治療様式および投薬回数は、常套の治療試験を用いて当業者により確定されうる。

30

【0396】

好ましくは、該方法の疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはそれらの転移である。

【0397】

本発明の化合物は、特に、腫瘍増殖の前治療を行ったかまたは行っていないすべての症候および段階の固形腫瘍における、腫瘍増殖および転移の、特に治療および阻止、即ち、予防において使用できる。

40

【0398】

具体的な薬理的または薬剤学的性質の試験方法は、当業者に周知である。

【0399】

本明細書に記載する実験を試験する実施例は、本発明を例示する目的のものであり、本発明は、与えられた実施例に限定されるものではない。

【0400】

生物学的評価

本発明の化合物の有用性は、例えば、以下に記載するインビトロ腫瘍細胞増殖アッセイにおけるそれらのインビトロでの活性によって例証できる。インビトロでの腫瘍細胞増殖

50

アッセイにおける活性と抗-腫瘍活性との臨床状況における関連性は、当該技術分野において非常によく確立されている。例えば、タキソール (Silvestrini et al., 1993)、タキソテール (Bissery et al., 1995)、およびトポイソメラーゼ阻害剤 (Edelman & Gandara, 1996) の治療有用性は、インビトロ腫瘍増殖アッセイの使用により実証された。

【0401】

本発明の化合物の活性の実証は、当該技術分野において周知のインビトロ、エクスビボ、およびインビボアッセイによって達成できる。例えば、本発明の化合物の活性を実証するために、以下のアッセイを使用できる。

【0402】

生物学的アッセイ

実施例を、選択された生物学的アッセイにおいて一回以上試験した。2回以上試験した場合、データは、平均値または中央値のいずれかとして報告し、ここで、

- ・平均値は、算術平均値とも称され、得られた値の和を試験した回数で割った値を表し、そして、
- ・中央値は、昇順または降順にて順位付けした場合の値の群の中央の数を表す。データセットにおける値の数が奇数の場合、中央値は真ん中の値である。データセットにおける値の数が偶数である場合、中央値は、2つの真ん中の値の算術平均である。

【0403】

実施例を一回以上合成した。二回以上合成した場合、生物学的アッセイからのデータは、一以上の合成バッチの試験から得られたデータセットを用いて算出された平均値または中央値を表す。

【0404】

PI3K α キナーゼアッセイにおける化合物の% 阻害およびIC₅₀ 値の決定

本発明の化合物のPI3K α 阻害活性は、以下に記載するHTRF-に基づく PI3K 阻害アッセイを用いて定量した。

【0405】

化学物質およびアッセイ材料

キナーゼ反応自体および反応生成物の定量のための試薬として、Millipore (番号 33-017)からのPI3-キナーゼ HTRF アッセイキットを用いた。このキットを用いて、キナーゼ反応において生じるホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PIP₃) を、ユウロピウム-標識抗-GST モノクローナル抗体、GST-タグ付加(tagged)PH ドメイン、ビオチン化 PIP₃ およびストレプトアビジン-アロフィコシアニン (APC)からなるエネルギー移動複合体からのビオチン化リガンドの転置(displacement)によって検出する。キナーゼとして、バキュロウイルスにより感染した Sf21 昆虫細胞によって共発現され、Ni²⁺/NTA-アガロースを用いて精製された、N-末端 His6-タグ付加組換え全長ヒト p110 α および、非タグ付加、組換え全長ヒト p85 α の複合体を用いた (Millipore 製品番号 14-602)。

【0406】

アッセイのために、50 nLのDMSO中の80-倍に濃縮した被験化合物の溶液を、黒色(black) 低体積 384-ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで入れ、1x 反応バッファー (正確な組成は販売者によって開示されていない)中の 3 μ LのPI3K α およびホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 (PIP₂、13.8 μ M => 4 μ L 反応体積中終濃度= 10 μ M)の溶液を添加し、混合物を15 分間22°Cでインキュベートして、キナーゼ反応の開始の前に被験化合物を酵素に前結合させた。PI3K α の量は、酵素反応が線形範囲内となり、個々のロットの活性に依存するように選択し、アッセイにおける典型的濃度は90 ng/mLの範囲にあった。次いで、キナーゼ反応を、反応バッファー中の1 μ Lのアデノシン三リン酸 (ATP、40 μ M =>4 μ L アッセイ 体積中終濃度は10 μ M) の溶液の添加により開始し、結果として得られた混合物を20 分間の反応時間22°Cでインキュベートした。

【0407】

反応を1 μ Lのストップ溶液 (トレーサーとして使用するビオチン化 PIP₃を含有)の添

加により停止させ、次いで 1 μ L の検出ミックス (ユウロピウム-標識抗-GST モノクローナル抗体、GST-タグ付加 PH ドメイン、およびストレプトアビジン-アロフィコシアニンを含む) を添加し、結果として得られた混合物を3時間22°Cでインキュベートして、検出試薬と、キナーゼ反応において生じた PIP_3 か、またはストップ溶液とともに添加したビオチン化 PIP_3 かのいずれかとの間の複合体を形成させた。次いで、ユウロピウム-標識抗-GST モノクローナル抗体、GST-タグ付加 PH ドメイン、ビオチン化 PIP_3 およびストレプトアビジン-アロフィコシアニン (APC) からなるエネルギー移動複合体の量を、ユウロピウム-標識抗-GST モノクローナル抗体からストレプトアビジン-アロフィコシアニンへの共鳴エネルギー移動の測定により評価した。それゆえ、350 nmでの励起の後の620 nm および665 nmでの蛍光発光をTR-FRET リーダー、例えば、Pherastar (BMG Labtechnologies、Offenbourg, Germany) またはViewlux (Perkin-Elmer)を用いて測定した。665 nmでの発光と622 nmでの発光の比を、生成した PIP_3 の量と負に相関する、GST-タグ付加 PH ドメインに結合したビオチン化 PIP_3 の量の尺度とした。データを正規化した (阻害剤なしでの酵素反応= 0 % 阻害; 酵素の非存在下でのすべてのその他のアッセイ成分= 100 % 阻害)。通常、被験化合物は同じマイクロタイタープレート上で25 μ M から 1.3 nMの範囲の10種類の濃度(25 μ M、8.3 μ M、2.8 μ M、0.93 μ M、0.31 μ M、103 nM、34 nM、11 nM、3.8 nMおよび1.3 nM、希釈系列は、段階 1:3 希釈により80-倍濃度のストック溶液のレベルにてアッセイの前に調製した)で、各濃度につき二連の値にて試験し、 IC_{50} 値を組織内ソフトウェアを用いて4-パラメーターフィットにより算出した。

【0408】

以下の実施例の化合物は、10 ナノモル濃度(nanomolar)未満の、PI3K アルファ生化学アッセイにおける平均 IC_{50} を示した: 1、5、6、8、9、10、12、14、17、18、19、20、21、23、25、27、28、29、30、32、34、35、36、37、38、39、41。以下の実施例の化合物は、10 から50 ナノモル濃度(nanomolar)の間のPI3K アルファ生化学アッセイにおける平均 IC_{50} を示した: 2、3、4、7、11、16、24。以下の実施例の化合物は、50 ナノモル濃度(nanomolar)を超えるPI3K アルファ生化学アッセイにおける平均 IC_{50} を示した: 40。0.93 μ M 濃度にて実施例化合物について得られたパーセント阻害値を表1に示す。

【0409】

PI3K β キナーゼアッセイにおける化合物の% 阻害および IC_{50} 値の決定

本発明の化合物のPI3K β 阻害活性は、以下に記載するHTRFに基づく PI3K 阻害アッセイを用いて定量した。

【0410】

化学物質およびアッセイ材料

キナーゼ反応自体および反応生成物の定量のための試薬として、Millipore (番号 33-017)からのPI3-キナーゼ HTRF アッセイキットを用いた。このキットを用いて、キナーゼ反応において生じるホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PIP_3) を、ユウロピウム-標識抗-GST モノクローナル抗体、GST-タグ付加(tagged)PH ドメイン、ビオチン化 PIP_3 およびストレプトアビジン-アロフィコシアニン (APC)からなるエネルギー移動複合体からのビオチン化リガンドの転置(displacement)によって検出する。キナーゼとして、バキュロウイルスにより感染した Sf21 昆虫細胞によって共発現され、 Ni^{2+} /NTA-アガロースを用いて精製された、N-末端 His6-タグ付加組換え全長ヒト p110 β および、非タグ付加、組換え全長ヒト p85 α の複合体を用いた (Millipore 製品番号 14-603)。

【0411】

アッセイのために、50 nLのDMSO中の80-倍に濃縮した被験化合物の溶液を、黒色(black) 低体積 384-ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One、Frickenhhausen, Germany)にピペットで入れ、1x 反応バッファー (正確な組成は販売者によって開示されていない)中の 3 μ LのPI3K β およびホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 (PIP_2 、13.8 μ M $\Rightarrow$ 4 μ L 反応体積中終濃度= 10 μ M)の溶液を添加し、混合物を15 分間22°Cでインキュベートして、キナーゼ反応の開始の前に被験化合物を酵素に前結合させた。PI3K β の量は、酵素反応が線形範囲内となり、個々のロットの活性に依存するように選択し、

アッセイにおける典型的濃度は120 ng/mLの範囲にあった。次いで、キナーゼ反応を、反応バッファー中の1 μ Lのアデノシン三リン酸 (ATP、40 μ M $\Rightarrow$ 4 μ L アッセイ 体積中終濃度は10 μ M) の溶液の添加により開始し、結果として得られた混合物を20 分間の反応時間22°Cでインキュベートした。

【0412】

反応を1 μ Lのストップ溶液 (トレーサーとして使用するビオチン化 PIP₃を含有)の添加により停止させた。次いで 1 μ Lの検出ミックス (ユウロピウム-標識抗-GST モノクローナル抗体、GST-タグ付加 PH ドメイン、およびストレプトアビジン-アロフィコシアニン含有) を添加し、結果として得られた 混合物を3時間22°Cでインキュベートして、検出試薬と、キナーゼ反応において生じたPIP₃か、またはストップ溶液とともに添加したビオチン化 PIP₃ かのいずれかとの間の複合体を形成させた。次いで、ユウロピウム-標識抗-GST モノクローナル抗体、GST-タグ付加 PH ドメイン、ビオチン化 PIP₃ およびストレプトアビジン-アロフィコシアニン (APC)からなるエネルギー移動複合体の量を、ユウロピウム-標識抗-GST モノクローナル抗体からストレプトアビジン-アロフィコシアニンへの共鳴エネルギー移動の測定により評価した。それゆえ、350 nmでの励起の後の620 nm および665 nmでの蛍光発光をTR-FRET リーダー、例えば、Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenbourg, Germany) またはViewlux (Perkin-Elmer)を用いて測定した。665 nmでの発光と622 nmでの発光の比を、生成したPIP₃ の量と負に相関する、GST-タグ付加 PH ドメインに結合したビオチン化 PIP₃の量の尺度とした。データを正規化した (阻害剤なしでの酵素反応= 0 % 阻害、酵素の非存在下でのすべてのその他のアッセイ成分= 100 % 阻害)。通常、被験化合物は同じマイクロタイタープレート上で25 μ M から 1.3 nMの範囲の10種類の濃度(25 μ M、8.3 μ M、2.8 μ M、0.93 μ M、0.31 μ M、103 nM、34 nM、11 nM、3.8 nMおよび1.3 nM、希釈系列は、段階 1:3 希釈により80-倍濃度のストック溶液のレベルにてアッセイの前に調製した)で、各濃度につき二連の値にて試験し、IC₅₀ 値を組織内ソフトウェアを用いて4-パラメーターフィットにより算出した。

【0413】

以下の実施例の化合物は、10 ナノモル濃度(nanomolar)未満の、PI3K ベータ生化学アッセイにおける平均 IC₅₀を示した: 25、28、29、38および39。以下の実施例の化合物は、10 から50 ナノモル濃度(nanomolar)の間のPI3K ベータ生化学アッセイにおける平均 IC₅₀を示した: 2、5、8、9、10、11、12、14、16、17、18、19、20、21、23、24、27、30、32、34、35、36、37および41。以下の実施例の化合物は、50 ナノモル濃度(nanomolar)を超えるPI3K ベータ 生化学アッセイにおける平均 IC₅₀ を示した: 1、3、4、6、7、および 40。0.93 μ M 濃度にて実施例化合物について得られたパーセント阻害値を表1に示す。

【0414】

表1

【表 6 - 1】

実施例 番号	0.93 μ Mにおける PI3K アルファ 平均 % 阻害	0.93 μ Mにおける PI3K ベータ 平均 % 阻害	PI3K ベータ 平均 IC ₅₀ / PI3K アルファ 平均 IC ₅₀	IUPAC 名
比較例 1	97.4	92.1	9.92	N-[8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロ ポキシ]-7-メトキシ-2,3- ジヒドロイミダゾ[1,2-c] キナゾリン-5-イル]ピリ ジン-3-カルボキサミド
2	97.6	94.4	2.98	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ -3-(モルホリン-4-イル) プロピル]オキシ)-7-メト キシ-2,3-ジヒドロイミダ ゾ[1,2-c]キナゾリン-5- イル)ピリジン-3-カルボ キサミド
3	103.4	92.9	6.20	N-(8-[(2S)-2-ヒドロキシ -3-(モルホリン-4-イル) プロピル]オキシ)-7-メト キシ-2,3-ジヒドロイミダ ゾ[1,2-c]キナゾリン-5- イル)ピリジン-3-カルボ キサミド
4	99.8	96.4	4.85	N-[8-[(2R)-3-[(2R,6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4 -イル]-2-ヒドロキシプロ ピル]オキシ]-7-メトキシ -2,3-ジヒドロイミダゾ[1 ,2-c]キナゾリン-5-イル] ピリジン-3-カルボキサ ミド

10

20

【表 6 - 2】

5	100.9	104.0	3.68	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド
6	91.2	84.1	9.96	N-[8-[2-ヒドロキシ-3-(チオモルホリン-4-イル)プロピル]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド
7	99.5	97.3	2.22	N-(8-[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド
8	102.0	100.8	2.62	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド
9	103.5	97.2	2.02	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

【表 6 - 3】

10	96.3	98.1	5.47	N-{8-[3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}ピリジン-3-カルボキサミド
11	82.0	95.5	1.60	N-(8-[(2R)-3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド
12	104.0	114.6	4.74	N-(8-[(2R)-3-(ジプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド
13				N-{8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル}-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド
14	103.8	101.6	3.09	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

10

20

【表 6 - 4】

15				N-(8-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド
16	108.7	87.7	3.94	N-(8-[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド
17	108.9	87.2	5.36	N-[8-[(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド
18	96.9	103.0	3.90	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド
19	102.6	91.2	2.78	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

【表 6 - 5】

20	102.4	98.6	4.20	N-(8-[(2R)-3-(ジプロパ ン-2-イルアミノ)-2-ヒド ロキシプロピル]オキシ 7-メトキシ-2,3-ジヒドロ イミダゾ[1,2-c]キナゾリ ン-5-イル)-2-メチルピリ ジン-3-カルボキサミド
21			9.37	6-アミノ-N-(8-[2-ヒドロ キシ-3-(モルホリン-4-イ ル)プロポキシ]-7-メトキ シ-2,3-ジヒドロイミダゾ [1,2-c]キナゾリン-5-イ ル)ピリジン-3-カルボキ サミド
22				6-アミノ-N-(8-[(2S)-2- ヒドロキシ-3-(モルホリ ン-4-イル)プロピル]オキ シ)-7-メトキシ-2,3-ジヒ ドロイミダゾ[1,2-c]キナ ゾリン-5-イル)ピリジン- 3-カルボキサミド
23	104.7	118.6	7.30	6-アミノ-N-(8-[(2R)-2- ヒドロキシ-3-(モルホリ ン-4-イル)プロピル]オキ シ)-7-メトキシ-2,3-ジヒ ドロイミダゾ[1,2-c]キナ ゾリン-5-イル)-2-メチル ピリジン-3-カルボキサ ミド
24	85.1	94.7	1.99	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ -3-(ピロリジン-1-イル) プロピル]オキシ)-7-メト キシ-2,3-ジヒドロイミダ ゾ[1,2-c]キナゾリン-5- イル)ピリミジン-5-カル ボキサミド

10

20

【表 6 - 6】

25	92.7	93.3	8.30	2-アミノ-N-[8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド
26				2-アミノ-N-(8-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド
27	97.9	102.3	5.52	2-アミノ-N-[8-[(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド
28	102.1	101.8	4.71	2-アミノ-N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド <u>二塩酸塩</u>
29	102.5	106.5	6.75	2-アミノ-N-(8-[(2R)-3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド

10

20

30

【表 6 - 7】

30	110.3	107.5	8.83	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキサミド
31				N-[8-[2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
32	96.1	95.5	5.91	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
33				N-(8-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
34	94.2	97.1	7.21	N-[8-(((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

10

20

30

【表 6－8】

35	109.3	101.6	6.30	N-(8-[(2R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
36	92.4	93.9	3.41	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
37	103.0	93.7	2.98	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
38	92.8	95.1	5.64	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
39	109.7	122.3	5.32	2-アミノ-N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【表 6－9】

40	88.0	72.7	3.09	N-(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド
41	95.7	99.3	5.83	N-(8-[(2R)-3-(ジプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【0415】

当業者であれば、上記の情報および当該技術分野において入手可能な情報を用いて、本発明をそのもっとも完全な程度まで利用することができると考えられる。当業者であれば、開示された構造、材料、組成および方法に対して改変を施しつつ、本明細書に示される通りの本発明の精神または枠内を逸脱することなく本発明を実施することが可能であり、かかる改変は本発明の範囲内としてみなされることを認識するであろう。実施例において記載された化合物は、本発明の代表であるという意図であり、本発明の範囲は実施例の範

10

20

30

40

50

囲によって限定されないことが理解されよう。上記の主題の見出しは、特定の情報が本出願においてみることができるというガイダンスとして意味され、かかる主題に関する情報がみられうる唯一の源が本出願におけることを意図するものではない。

【0416】

参考文献

- Abbosh, P.H.; Nephew, K.P. *Thyroid* 2005, 15, 551-561. Multiple signaling pathways converge on β -catenin in thyroid cancer.
- Aiello, L.P.; Avery, R.L.; Arrigg, P.G.; Keyt, B.A.; Jampel, H.D.; Shah, S.T.; Pasquale, L.R.; Thieme, H.; Iwamoto, M.A.; Park, J.E.; et al. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480-1487. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. 10
- Ali, I.U.; Schriml, L.M.; Dean, M. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity.
- Bachman, K.E.; Argani, P.; Samuels, Y.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Konishi, H.; Karakas, B.; Blair, B.G.; Lin, C.; Peters, B.A.; Velculescu, V.E.; Park, B.H. *Cancer Biol. Therap.* 2004, 3, 772-775. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers.
- Bader, A.G.; Kang, S.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 1475-1479. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. 20
- Barthwal, M.K.; Sathyanarayana, P.; Kundu, C.N.; Rana, B.; Pradeep, A.; Sharma, C.; Woodgett, J.R.; Rana, A. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 3897-3902. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival.
- Baenistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase α (p85 α -p110 α) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase β (p85 α -p110 β) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells.
- Bissery, M.-C.; Nohynek, G.; Sanderink, G.-J.; Lavelle, F. *Anti-Cancer Drugs* 1995, 6, 339-355. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part I: preclinical experience. 30
- Broderick, D.K.; Di, C.; Parrett, T.J.; Samuels, Y.R.; Cummins, J.M.; McLendon, R.E.; Fults, D.W.; Velculescu, V.E.; Bigner, D.D.; Yan, H. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas.
- Brown, R.A.; Shepherd, P.R. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases.
- Brugge, J.; Hung, M.-C.; Mills, G.B. *Cancer Cell* 2007, 12, 104-107. A new mutational activation in the PI3K pathway.
- Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, M.J.; Lin, M.Z.; Juo, P.; Hu, L.S.; Anderson, M.J.; Arden, K.C.; Blenis, J.; Greenberg, M.E. *Cell* 1999, 96, 857-868. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. 40
- Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma.
- Campbell, I.G.; Russell, S.E.; Choong, D.Y.H.; Montgomery, K.G.; Ciavarella, M.L.; Hooi, C.S.F.; Cristiano, B.E.; Pearson, R.B.; Phillips, W.A. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. 50

- Cardone, M.H.; Roy, N.; Stennicke, H.R.; Salvesen, G.S.; Franke, T.F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J.C. *Science* 1998, 282, 1318-1321. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation.
- Chan, T.O.; Tsichlis, P.N. *Sci. STKE* 2001, 2001, pe1. PDK2: a complex tail in one Akt.
- Chen, Y.L.; Law, P.-Y.; Loh, H.H. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* 2005, 5, 575-589. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy.
- Ciechomska, I.; Pyrzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627. Inhibition of Akt kinase signalling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells . 10
- Cross, D.A.E.; Alessi, D.R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B.A. *Nature* 1995, 378, 785-789. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B.
- Cully, M.; You, H.; Levine, A.J.; Mak, T.W. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis.
- Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682. Functional studies of the PI(3)-kinase signalling pathway employing synthetic and expressed siRNA. 20
- Daly, C.; Wong, V.; Burova, E.; Wei, Y.; Zabaski, S.; Griffiths, J.; Lai, K.-M.; Lin, H.C.; Ioffe, E.; Yancopoulos, G.D.; Rudge, J.S. *Genes Dev.* 2004, 18, 1060-1071. Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1).
- del Peso, L.; Gonzaleez-Garcia, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. *Science* 1997, 278, 687-689. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt.
- Diehl, J.A.; Cheng, M.; Roussel, M.F.; Sherr, C.J. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511. Glycogen synthase kinase-3b regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. 30
- Dijkers, P.F.; Medema, R.H.; Lammers, J.-W.J.; Koenderman, L.; Coffey, P.J. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1.
- Domin, J.; Waterfield, M.D. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members.
- Downes, C.P.; Gray, A.; Lucocq, J.M. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking.
- Edelman, M.J.; Gandara, D.R. *Cancer Chemotherap. Pharmacol.* 1996, 37, 385-393. Promising new agents in the treatment of non-small cell lung cancer. 40
- Figuerola, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A.B. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex.
- Fleming, I.N.; Gray, A.; Downes, C.P. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent components.
- Funaki, M.; Katagiri, H.; Inukai, K.; Kikuchi, M.; Asano, T. *Cell. Signalling* 2000, 12, 135-142. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase.
- Gallia, G.L.; Rand, V.; Siu, I.M.; Eberhart, C.G.; James, C.D.; Marie, S.K.N.; Oba-Shinjo, S.M.; Carlotti, C.G.; Caballero, O.L.; Simpson, A.J.G.; Brock, M.V.; 50

- Massion, P.P.; Carson, B.S., Sr.; Riggins, G.J. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme.
- Garcia-Rostan, G.; Costa, A.M.; Pereira-Castro, I.; Salvatore, G.; Hernandez, R.; Hermsem, M.J.A.; Herrero, A.; Fusco, A.; Cameselle-Teijeiro, J.; Santoro, M. *Cancer Res.* 2005, 65, 10199-10207. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer.
- Gershtein, E.S.; Shatskaya, V.A.; Ermilova, V.D.; Kushlinsky, N.E.; Krasil'nikov, M.A. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer.
- Gottschalk, A.R.; Doan, A.; Nakamura, J.L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D.A. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism. 10
- Gupta, A.K.; Cerniglia, G.J.; Mick, R.; Ahmed, M.S.; Bakanauskas, V.J.; Muschel, R.J.; McKenna, W.G. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002.
- Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. 20
- Hartmann, C.; Bartels, G.; Gehlhaar, C.; Holtkamp, N.; von Deimling, A. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme.
- Hennessy, B.T.; Smith, D.L.; Ram, P.T.; Lu, Y.; Mills, G.B. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005, 4, 988-1004. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery.
- Hodgkinson, C.P.; Sale, E.M.; Sale, G.J. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma.
- Hresko, R.C.; Murata, H.; Mueckler, M. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes. 30
- Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells.
- Hupp, T.R.; Lane, D.P.; Ball, K.L. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer.
- Ihle, N.T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M.I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D.J.; Halter, R.J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. *Mol. Cancer Ther.* 2004, 3, 763-772. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling.
- Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. 40
- Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E.G. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines.
- Itoh, T.; Takenawa, T. *Cell. Signalling* 2002, 14, 733-743. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signalling.
- Janssen, J.W.G.; Schleithoff, L.; Bartram, C.R.; Schulz, A.S. *Oncogene* 1998, 1 50

- 6, 1767-1772. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme.
- Jia, S.; Liu, Z.; Zhang, S.; Liu, P.; Zhang, L.; Lee, S.H.; Zhang, J.; Signoretti, S.; Loda, M.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Nature* 2008, 454, 776-779. Essential roles of PI(3)K-p110 β in cell growth, metabolism and tumorigenesis.
- Jia, S.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009, 21, 199-208. Should individual PI3 kinase isoforms be targeted in cancer?
- Jimenez, C.; Jones, D.R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J.L.; R.-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S.G.; Albar, J.P.; Gaspar, M.L.; Diez, E.; Marcos, M.A.R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A.C. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. 10
- Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R.A. *Leukemia* 2002, 16, 894-901. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (C0).
- Kang, S.; Bader, A.G.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102, 802-807. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. 20
- Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 1289-1294. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase.
- Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M.D. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer.
- Kim, A.H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T.F.; Chao, M.V. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1.
- Kim, D.; Dan, H.C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S.V.; Cheng, J.Q. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. 30
- Klippel, A.; Kavanaugh, W.M.; Pot, D.; Williams, L.T. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-344. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain.
- Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciana, P.; Downward, J.; Parker, P.J. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras.
- Kops, G.J.P.L.; De Ruiter, N.D.; De Vries-Smits, A.M.M.; Powell, D.R.; Bos, J.L.; Burgering, B.M.T. *Nature* 1999, 398, 630-634. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. 40
- Lee, J.T., Jr.; Steelman, L.S.; McCubrey, J.A. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells.
- Lee, J.W.; Soung, Y.H.; Kim, S.Y.; Lee, H.W.; Park, W.S.; Nam, S.W.; Kim, S.H.; Lee, J.Y.; Yoo, N.J.; Lee, S.H. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas.
- Lemmon, M.A. *Traffic* 2003, 4, 201-213. Phosphoinositide recognition domains.
- Levine, D.A.; Bogomolny, F.; Yee, C.J.; Lash, A.; Barakat, R.R.; Borgen, P.I.; 50

- Boyd, J. Clin. Cancer Res. 2005, 11, 2875-2878. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers.
- Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S.I.; Puc, J.; Milaresis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S.H.; Giovanella, B.C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M.H.; Parsons, R. Science 1997, 275, 1943-1947. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer.
- Li, V.S.W.; Wong, C.W.; Chan, T.L.; Chan, A.S.W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S.T.; Leung, S.Y. BMC Cancer 2005, 5, 29. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. 10
- Li, Y.-L.; Tian, Z.; Wu, D.-Y.; Fu, B.-Y.; Xin, Y. World J. Gastroenterol. 2005, 11, 285-288. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN in gastric cancer and precancerous lesions.
- Liao, Y.; Hung, M.-C. Mol. Cell. Biol. 2003, 23, 6836-6848. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis.
- Liu, P.; Cheng, H.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. Nat. Rev. Drug Disc. 2009, 8, 627-644. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer.
- Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J.S.; Heidaran, M.A. Biochem Biophys. Res. Commun. 1997, 232, 273-277. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF. 20
- Lopez, P.F.; Sippy, B.D.; Lambert, H.M.; Thach, A.B.; Hinton, D.R. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855-868. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes.
- Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J.M.; Yang, D.-M.; Yang, W.K.; Shen, C.-Y. Oncogene 2000, 19, 2739-2744. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer.
- Mayo, L.D.; Dixon, J.E.; Durden, D.L.; Tonks, N.K.; Donner, D.B. J. Biol. Chem. 2002, 277, 5484-5489. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. 30
- Momand, J.; Wu, H.-H.; Dasgupta, G. Gene 2000, 242, 15-29. MDM2 - master regulator of the p53 tumor suppressor protein.
- Motti, M.L.; De Marco, C.; Califano, D.; Fusco, A.; Viglietto, G. Cell Cycle 2004, 3, 1074-1080. Akt-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer.
- Myers, M.P.; Pass, I.; Batty, I.H.; Van Der Kaay, J.; Stolarov, J.P.; Hemmings, B.A.; Wigler, M.H.; Downes, C.P.; Tonks, N.K. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998, 95, 13513-13518. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. 40
- Nagata, Y.; Lan, K.-H.; Zhou, X.; Tan, M.; Esteva, F.J.; Sahin, A.A.; Klos, K.S.; Li, P.; Monia, B.P.; Nguyen, N.T.; Hortobagyi, G.N.; Hung, M.-C.; Yu, D. Cancer Cell 2004, 6, 117-127. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients.
- Naito, A.T.; Akazawa, H.; Takano, H.; Minamino, T.; Nagai, T.; Aburatani, H.; Komuro, I. Circ. Res. 2005, 97, 144-151. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling.
- Nema, S.; Washkuhn, R.J.; Brendel, R.J. PDA J. Pharm. Sci. Technol. 1997, 51, 50

- 166-171. Excipients and their use in injectable products.
- Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma.
- Ogawara, Y.; Kishishita, S.; Obata, T.; Isazawa, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, K.; Masuyama, N.; Gotoh, Y. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 21843-21850. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53.
- Oki, E.; Kakeji, Y.; Baba, H.; Tokunaga, E.; Nakamura, T.; Ueda, N.; Futatsugi, M.; Yamamoto, M.; Ikebe, M.; Maehara, Y. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 21, 814-818. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphatase and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer. 10
- Olson, J.M.; Hallahan, A.R. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy.
- Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer.
- Pastorino, J.G.; Tafani, M.; Farber, J.L. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositol-3-OH kinase-dependent pathway.
- Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payrastre, B. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases. 20
- Phillips, W.A.; St. Clair, F.; Munday, A.D.; Thomas, R.J.S.; Mitchell, C.A. *Cancer* 1998, 83, 41-47. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors.
- Philp, A.J.; Campbell, I.G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S.P.; Whitehead, R.H.; Thomas, R.J.S.; Phillips, W.A. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors.
- Powell, M.F.; Nguyen, T.; Baloian, L. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1998, 52, 238-311. Compendium of excipients for parenteral formulations.
- Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M.M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W.F.; Dodge, J. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-2423. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. 30
- Pu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo.
- Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850-24855. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells.
- Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S.A. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. 40
- Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994, 91, 9185-9189. The phosphatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors.
- Romashkova, J.A.; Makarov, S.S. *Nature* 1999, 401, 86-90. NF- κ B is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signalling.
- Saal, L.H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J.S.; Malmstrom, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559. PIK3CA mutations correlate with hormone recep 50

tors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma.

Samuels, Y.; Diaz, L.A., Jr.; Schmidt-Kittler, O.; Cummins, J.M.; DeLong, L.; Chong, I.; Rago, C.; Huso, D.L.; Lengauer, C.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V.E. *Cancer Cell* 2005, 7, 561-573. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells.

Samuels, Y.; Ericson, K. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82. Oncogenic PI3K and its role in cancer.

Samuels, Y.; Wang, Z.; Bardelli, A.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Yan, H.; Gazdar, A.; Powell, S.M.; Riggins, G.J.; Willson, J.K.V.; Markowitz, S.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V.E. *Science* 2004, 304, 554. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers.

Scheid, M.P.; Marignani, P.A.; Woodgett, J.R. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B.

Schultz, R.M.; Merriman, R.L.; Andis, S.L.; Bonjouklian, R.; Grindey, G.B.; Rutherford, P.G.; Gallegos, A.; Massey, K.; Powis, G. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-1139. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin.

Segrelles, C.; Moral, M.; Lara, M.F.; Ruiz, S.; Santos, M.; Leis, H.; Garcia-Escudero, R.; Martinez-Cruz, A.B.; Martinez-Palacio, J.; Hernandez, P.; Ballestin, C.; Paramio, J.M. *Oncogene* 2006, 25, 1174-1185. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation.

Sekimoto, T.; Fukumoto, M.; Yoneda, Y. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip1.

Semba, S.; Itoh, N.; Ito, M.; Youssef, E.M.; Harada, M.; Moriya, T.; Kimura, W.; Yamakawa, M. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma.

Shayesteh, L.; Lu, Y.; Kuo, W.-L.; Baldocchi, R.; Godfrey, T.; Collins, C.; Pinkel, D.; Powell, B.; Mills, G.B.; Gray, J.W. *Nat. Genet.* 1999, 21, 99-102. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer.

Shekar, S.C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajyothi; Cahill, S.M.; Girvin, M.E.; Backer, J.M. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit.

Silvestrini, R.; Zaffaroni, N.; Orlandi, L.; Oriana, S. *Stem Cells* 1993, 11, 528-535. In vitro cytotoxic activity of taxol and taxotere on primary cultures and established cell lines of human ovarian cancer.

Stahl, J.M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N.R.; Shanmugam, S.; Robertson, G.P. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma.

Stambolic, V.; Suzuki, A.; De La Pompa, J.L.; Brothers, G.M.; Mirtsos, C.; Sasaki, T.; Ruland, J.; Penninger, J.M.; Siderovski, D.P.; Mak, T.W. *Cell* 1998, 95, 29-39. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN.

Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* 2005, 5, 449-462. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells.

Steck, P.A.; Pershouse, M.A.; Jasser, S.A.; Yung, W.K.A.; Lin, H.; Ligon, A.H.; Langford, L.A.; Baumgard, M.L.; Hattier, T.; Davis, T.; Frye, C.; Hu, R.; Swedlu

10

20

30

40

50

- nd, B.; Teng, D.H.F.; Tavtigian, S.V. *Nat. Genet.* 1997, 15, 356-362. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers.
- Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer.
- Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution.
- Strickley, R.G. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1999, 53, 324-349. Parenteral formulations of small molecules therapeutics marketed in the United States (1999). Part I.
- Su, J.D.; Mayo, L.D.; Donner, D.B.; Durden, D.L. *Cancer Res.* 2003, 63, 3585-3592. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment.
- Tanaka, M.; Grossman, H.B. *Gene Therap.* 2003, 10, 1636-1642. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin.
- Tang, E.D.; Nunez, G.; Barr, F.G.; Guan, K.-L. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 16741-16746. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt.
- Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N.M.; Cowser, L.M.; Moodie, S.; Stokoe, D. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells.
- Toker, A. *Cell Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779. Phosphoinositides and signal transduction.
- Traer, C.J.; Foster, F.M.; Abraham, S.M.; Fry, M.J. *Bull. Cancer (Paris)* 2006, 93, E53-58. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anti cancer therapies?
- Vanhaesebroeck, B.; Leivers, S.J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P.C.; Woscholski, R.; Parker, P.J.; Waterfield, M.D. *Ann. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids.
- Vanhaesebroeck, B.; Waterfield, M.D. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases.
- Vivanco, I.; Sawyers, C.L. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer.
- Vogt, P.K.; Gymnopoulos, M.; Hart, J.R. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009, 19, 12-17. PI 3-kinase and cancer: changing accents.
- Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. *Human Mutation* 2005, 25, 322. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas.
- Wee, S.; Lengauer, C.; Wiederschain, D. *Curr. Opin. Oncol.* 2008, 20, 77-82. Class IA phosphoinositide 3-kinase isoforms and human tumorigenesis: implications for cancer drug discovery and development.
- West, K.A.; Castillo, S.S.; Dennis, P.A. *Drug Resist. Updates* 2002, 5, 234-248. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance.
- Whyte, D.B.; Holbeck, S.L. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines.
- Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion.

10

20

30

40

50

- Workman, P. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment.
- Wu, G.; Xing, M.; Mambo, E.; Huang, X.; Liu, J.; Guo, Z.; Chatterjee, A.; Goldenberg, D.; Gollin, S.M.; Sukumar, S.; Trink, B.; Sidransky, D. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer.
- Yap, D.B.; Hsieh, J.K.; Lu, X. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-37302. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation.
- Yuan, T.L.; Cantley, L.C. *Oncogene* 2008, 27, 5497-5510. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. 10
- Yuan, Z.-q.; Feldman, R.I.; Sussman, G.E.; Coppola, D.; Nicosia, S.V.; Cheng, J. Q. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance.
- Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. *Oncogene* 2004, 23, 786-794. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells.
- Zhao, J.J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O.V.; Mikami, A.; Roberts, T. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 16296-16300. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation. 20
- Zhichkin, P.; Fairfax, D.J.; Eisenbeis, S.A. *Synthesis* 2002, 720-722. A general procedure for the synthesis of 2-substituted pyrimidine-5-carboxylic esters.
- Zhou, B.P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.H.; Hung, M.C. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells.

【 0 4 1 7 】

上記に引用するすべての刊行物および特許は、引用により本明細書に含まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 37/02	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/537 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/541 (2006.01)		A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/537	
		A 6 1 K 31/541	
		C 0 7 D 519/00	3 0 1
		C 0 7 D 519/00	3 1 1

- (72)発明者 ウィリアム・ジョンストン・スコット
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州ギルフォード、サドル・ヒル・ドライブ 2 1 0 番
- (72)発明者 ニンシュー・リュウ
ドイツ 1 2 2 0 3 ベルリン、リングシュトラッセ 8 9 アー番
- (72)発明者 マンフレート・メーヴェス
ドイツ 1 2 1 6 3 ベルリン、マスマンシュトラッセ 9 番
- (72)発明者 アンドレアス・ヘゲバルト
ドイツ 1 0 2 4 7 ベルリン、アン・デン・エルデネア・ヘーフェン 1 3 番
- (72)発明者 ウルズラ・メニング
ドイツ 1 5 5 6 9 ヴォルターズドルフ、アイヒェンダム 5 番
- (72)発明者 ウルフ・ベーマー
ドイツ 1 6 5 4 8 グリーニッケ、ライプツィガー・シュトラッセ 4 9 番

合議体

審判長 中田 とし子

審判官 榎本 佳予子

審判官 富永 保

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 0 1 5 0 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 0 / 0 3 4 4 1 4 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D487/04

C07D471/04

A61K31/519-5377

REGISTRY (STN)

C A p l u s (STN)