

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5431944号
(P5431944)

(45) 発行日 平成26年3月5日 (2014.3.5)

(24) 登録日 平成25年12月13日 (2013.12.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 7 E

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 A

請求項の数 21 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-533896 (P2009-533896)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月17日 (2007.10.17)
 (65) 公表番号 特表2010-507634 (P2010-507634A)
 (43) 公表日 平成22年3月11日 (2010.3.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2007/001703
 (87) 国際公開番号 W02008/049994
 (87) 国際公開日 平成20年5月2日 (2008.5.2)
 審査請求日 平成22年10月8日 (2010.10.8)
 (31) 優先権主張番号 0609331
 (32) 優先日 平成18年10月24日 (2006.10.24)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 504456798
 サノファイ
 フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・54
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

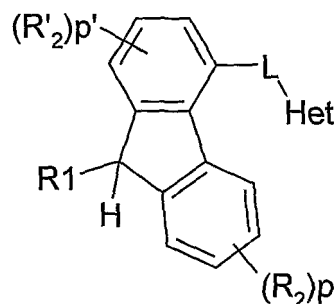
(54) 【発明の名称】 新規フルオレン誘導体、これを含む組成物、およびタンパク質シャペロンHSP90の阻害剤としてのこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

[式中、

H e t は、ハロゲン原子ならびにシアノ基およびモルホリノ基から選択される同一または異なってよい1つまたは複数の R 基で場合によって置換されている、イミダゾリル基、ベンゾフラニル基、キノリル基、ピリジニル基、インドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピリミジニル基、トリアゾロピリジニル基、ベンゾオキサジニル基、キノキサリニル基、

インダゾリル基、ピロロピリジニル基、テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジニル基から選択され、

R 1 は、 $X - (A - B)_n - CONH_2$ 、 $X - (A - B)_n - O - CONH_2$ 、 $X - (A - B)_n - NH - CONH_2$ 、 $X - (CH_2)_m$ - ヘテロシクロアルキル、 $X - (CH_2)_m$ - アリールおよび $X - (CH_2)_m$ - ヘテロアリールを含む群から選択され、X は - O - C (O)、- NH - C (O)、NH - CS、- NH - CO - CH₂ - O - ; - NH - CO - CH₂ - S - CH₂ - CO - NH - ; - NH - CO - (CH₂)₂ - SO₂ - ; - NH - CO - CH₂ - N (CH₃) - CO - を表し、A および B は、同一または異なってよく、独立して、単結合、CH₂、CH - アルキル、CH - アラルキルを表し、n = 1、2 および m = 0、1 であり、

10

R 2 および R ' 2 は、同一または異なってよく、H、ハロゲン、CF₃、ニトロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルチオ (メチルチオ)、遊離のまたはアルキルによりエステル化されたカルボキシ、カルボキサミド基、CO - NH (アルキル) 基および NH - CO - アルキル基を含む群から独立して選択され、全てのアルキル基、アルコキシ基およびアルキルチオ基は場合によって置換されており、

p および p ' は、同一または異なってよく、それぞれ整数 1 から 4、および整数 1 から 3 を表し、

L は、単結合、CH₂、C (O)、O、S または NH から選択される。]
の化合物、前記式 (I) の化合物の全ての可能な互変異性型、もしくはラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーから成る群から選択される異性型、または前記式 (I) の化合物の無機酸若しくは有機酸、または無機塩基若しくは有機塩基付加塩。

20

【請求項 2】

R 1 が、NH - (CH₂)₂ - O - CONH₂ ; NH - (CH₂)₃ - O - CONH₂ ; NH - (CH₂)₃ CONH₂ ; NH - (CH₂)₄ - CONH₂ を表し、または

R 1 が、 $X - (CH_2)_m$ - ヘテロアリール基を表し、X は - O - C (O)、- NH - C (O)、NH - CS、- NH - CO - CH₂ - O - ; - NH - CO - CH₂ - S - CH₂ - CO - NH - ; - NH - CO - (CH₂)₂ - SO₂ - または - NH - CO - CH₂ - N (CH₃) - CO - を表し、m = 0、1 であり、前記ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、1 個から 4 個の炭素原子を含むアルキル基、ならびに NH₂ 基、NH (アルキル) 基および CONH₂ 基から選択される同一または異なってよい 1 つまたは複数の基で場合によって置換されており、

30

R 2 および R ' 2 が、同一または異なってよく、H、ハロゲン原子およびアミノ基を含む群から独立して選択され、

p および p ' が、同一または異なってよく、それぞれ整数 1 を表し、

L が、単結合および C (O) を表す、

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、前記式 (I) の化合物の全ての可能な互変異性型、もしくはラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーから成る群から選択される異性型、または前記式 (I) の化合物の無機酸若しくは有機酸、または無機塩基若しくは有機塩基付加塩。

40

【請求項 3】

R 1 が、- NH - C (O) - ヘテロアリールを表し、ヘテロアリールは、キノリル基、ピリジル基、プリン基、キノキサリン基、ピラゾール基、ピリミジニル基、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン基、ピロロ [2 , 3 - c] ピリミジン基、イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン基から選択され、これらのヘテロアリール基は、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、NH₂ 基、NH (アルキル) 基および NH - Me 基から選択される同一または異なってよい 1 つまたは複数の基で場合によって置換されており、

R 2 および R ' 2 が、H を表し、

L が、単結合または C (O) を表す、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物、前記式 (I) の化合物の全ての可能な互変

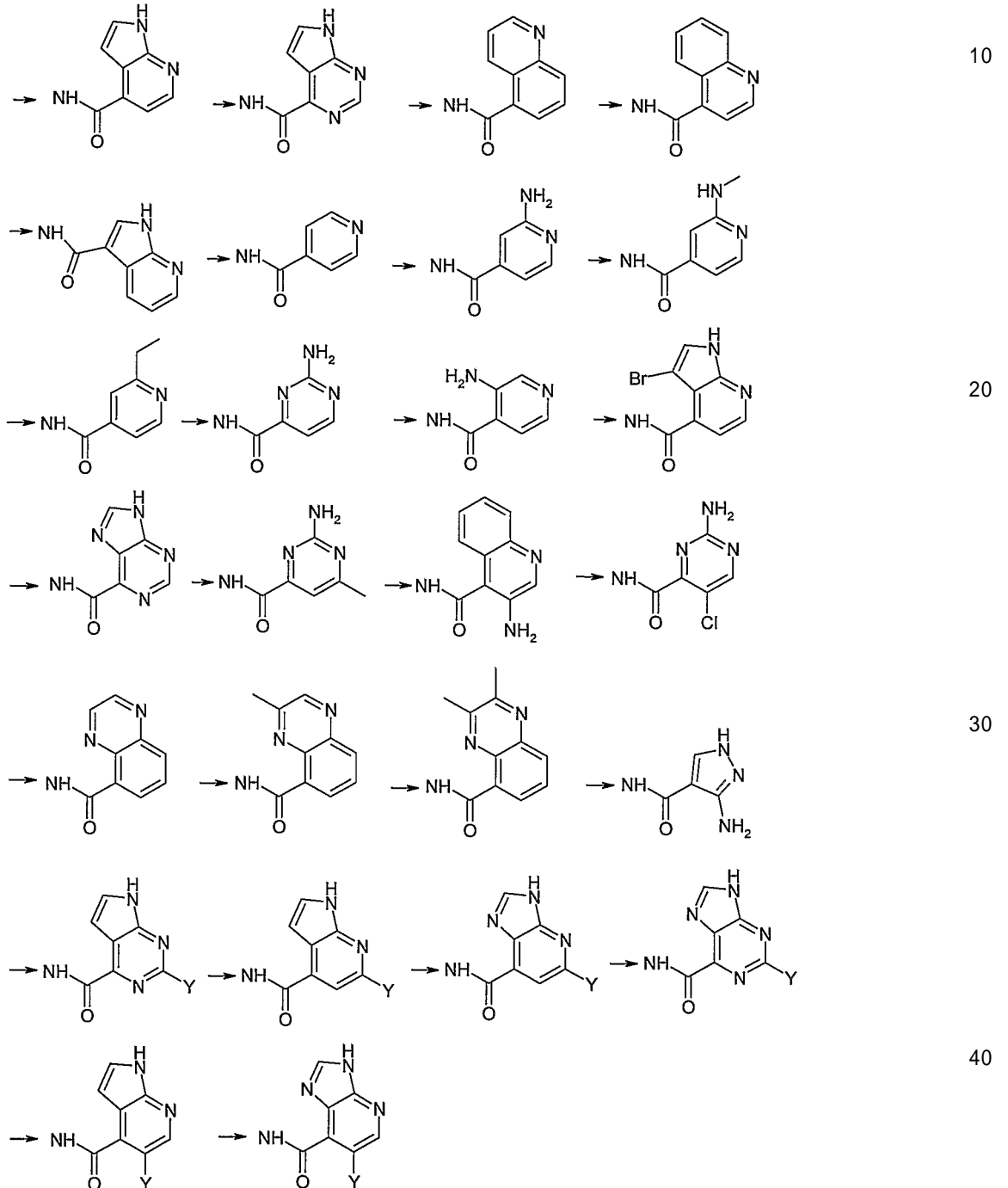
50

異性型、もしくはラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーから成る群から選択される異性型、または前記式 (I) の化合物の無機酸若しくは有機酸、または無機塩基若しくは有機塩基付加塩。

【請求項 4】

Het、R²、R'²、p、p' および L が、請求項 1 から 3 のいずれか一項において定義された意味を有し、R¹ が、以下の基：

【化 2】



(式中、Y は、ハロゲン原子、またはメチル基もしくはエチル基を表す。)

から選択される、

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、前記式 (I) の化合物の全ての可能な互変異性型、もしくはラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーから成る群から選択される異性型、または前記式 (I) の化合物の無機酸若しくは有機酸、また

は無機塩基若しくは有機塩基付加塩。

【請求項 5】

下記の名称：

- 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド 10
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル) - アミド 20
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 , 4 - ベンゾオキサジン - 2 H - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 7 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド 30
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド 40
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の 4 - { イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル - アミド
- 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミドの右旋性エナンチオマー

を有する請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、前記式 (I) の化合物の全ての可能な互変異性型、もしくはラセミ体、エナンチオマーおよびジアステロマーから成る群から選択される異性型、または前記式 (I) の化合物の無機酸若しくは有機酸、または無機塩基若しくは有機塩基付加塩。

【請求項 6】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物を少なくとも 1 種含有する医薬組成物。

【請求項 7】

癌化学療法のための他の化合物の有効成分をさらに含有する、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物が、癌化学療法のための医薬化合物として使用されることを特徴とする、請求項 6 または 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬として許容できる塩を少なくとも 1 種含有する、シャペロンタンパク質の活性阻害用医薬組成物。

【請求項 10】

前記シャペロンタンパク質が Hsp90 である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬として許容できる塩を少なくとも 1 種含有する、Hsp90 型のシャペロンタンパク質の活性を妨害することを特徴とする疾患の予防または治療用医薬組成物。

【請求項 12】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬として許容できる塩を少なくとも 1 種含有する、以下の群：ハンチントン病、パーキンソン病、局所的脳虚血、アルツハイマー病、多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、マラリア、ブルギア糸状虫症およびバンクロフト糸状虫症、トキソプラズマ症、治療耐性の真菌症、B 型肝炎、C 型肝炎、ヘルペスウイルス、デング熱（または骨折熱）、脊髄延髄筋萎縮症、メサングウム細胞増殖障害、血栓症、網膜症、乾癬、筋変性症、腫瘍疾患、癌に属する疾患の予防または治療用医薬組成物。

【請求項 13】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬として許容できる塩を少なくとも 1 種含有する、癌の治療用医薬組成物。

【請求項 14】

前記治療されるべき疾患が固体腫瘍または液性腫瘍の癌である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記治療されるべき疾患が細胞毒性剤に耐性の癌である、請求項 13 または 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬として許容できる塩を少なくとも 1 種含有する、肺癌、乳癌および卵巣癌を含む癌、神経膠芽腫、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、前立腺、脾臓および大腸の癌、転移性メラノーマ、甲状腺癌および腎癌の腫瘍を含む癌の治療用医薬組成物。

【請求項 17】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬として許容できる塩を少なくとも 1 種含有する、癌化学療法用医薬組成物。

【請求項 18】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (

I) の化合物の医薬として許容できる塩を少なくとも 1 種含有する、単独でまたは組み合わせて使用される、癌化学療法用医薬組成物。

【請求項 19】

有効成分として、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬として許容できる塩を少なくとも 1 種含有する、単独でまたは化学療法もしくは放射線治療と組み合わせて、または別法として他の治療剤と組み合わせて使用される、医薬組成物。

【請求項 20】

前記他の治療剤が、抗腫瘍剤である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

Hsp90 阻害剤としての請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、前記式 (I) の化合物の全ての可能な、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーから成る群から選択される異性型、または前記式 (I) の化合物の医薬として許容できる無機酸若しくは有機酸、または無機塩基若しくは有機塩基付加塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、三環式誘導体、より詳細にはカルバゾール、アゾカルバゾール、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジンおよびジベンザゼピンの新規複素環誘導体、これらを含有する組成物、ならびに医薬生成物としてのこれらの使用に関する。

より詳細には、本発明は、第一態様によると、抗癌活性および特に Hsp90 シャペロンタンパク質に対する阻害活性を示す、より詳細には、Hsp90 シャペロンタンパク質の ATPase 型触媒活性の阻害を介する阻害活性を示す、カルバゾール、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジンおよびジベンザゼピンの新規複素環誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

シャペロンタンパク質：

(Hsp27、Hsp70、Hsp90 など) 分子量によって分類される熱ショックタンパク質分類 (HSP) の分子シャペロンは、的確なタンパク質フォールディングに関与している細胞タンパク質の合成と分解との間のバランスにおいて重要な要素である。これらは細胞ストレスに対する応答において極めて重要な役割を果たしている。HSP、特に Hsp90 は、細胞増殖またはアポトーシスに関与している様々なクライアントタンパク質との会合を介し、様々な重要な細胞機能の調節にも関与している (Jolly C. および Morimoto R. I.、J. N. Cancer Inst.、(2000)、92、1564-72; Smith D. F.、Pharmacological Rev. (1998)、50、493-513; Smith D. F.、Molecular Chaperones in the Cell、165-178、Oxford University Press 2001)。

【0003】

Hsp90 シャペロンおよび癌の治療における Hsp90 阻害剤：

Hsp90 シャペロンは、1% から 2% の細胞タンパク質含有量を示し、抗癌治療において特に有望な標的であることが近年認められた (再検討用の参照：Moloney A. および Workman P.、Expert Opin. Biol. Ther. (2002)、2 (1)、3-24; Chiosis、Drug Discovery Today (2004)、9、881-888)。Hanahan D. および Weinberg R. A. (Cell (2002)、100、57-70) によって定義された通り、特に腫瘍進行の 6 つの機序に関与しているタンパク質である Hsp90 の主なクライアントタンパク質と Hsp90 との細胞質の相互作用において利害関係、すなわち：

- 成長因子の非存在において増殖する能力：E G F R - R / H E R 2、S r c、A k t、R a f、M E K、B c r - A b l、F l t - 3 など
- アポトーシスを回避する能力：p 5 3、A k t、サバイビンなどの変異型
- 増殖停止シグナルに対する非感受性：C d k 4、P l k、W e e 1 など
- 血管新生を活性化させる能力：V E G F - R、F A K、H I F - 1、A k t など
- 複製の制限なく増殖させる能力：h T e r t など
- 新しい組織に侵入および転移させる能力：c - M e t

がある。

【 0 0 0 4 】

H s p 9 0 の他のクライアントタンパク質の中で、エストロゲン受容体またはアンドロゲン受容体などのステロイドホルモン受容体も、抗癌治療に関連する考慮すべき関心対象である。

10

【 0 0 0 5 】

H s p 9 0 のアルファ形態は、腫瘍の侵入に関係しているメタロプロテアーゼ M M P - 2 との相互作用を介して、細胞外での役割も有していることが近年認められた (E u s t a c e B . K . ら、N a t u r e C e l l B i o l o g y (2 0 0 4)、6、5 0 7 - 5 1 4)。

【 0 0 0 6 】

H s p 9 0 は、高荷電領域により分離されている N 末端ドメインおよび C 末端ドメインの 2 つから構成されている。ヌクレオチドおよびコシャペロンの固定により配位されたこれらの 2 つのドメイン間の動的相互作用は、シャペロンの立体配座およびこの活性化状態を決定する。クライアントタンパク質の会合は、主に、コシャペロン H s p 7 0 / H s p 4 0、H o p 6 0 などの性質、および H s p 9 0 の N 末端ドメインに結合した A D P ヌクレオチドまたは A T P ヌクレオチドの性質に依存している。したがって、A T P から A D P への加水分解および A D P / A T P 交換因子が、シャペロン「機構」の全てを制御し、A T P から A D P への加水分解 (H s p 9 0 の A T P a s e 活性) を妨げて、細胞質においてクライアントタンパク質を放出し、次いでプロテアソームに分解するのに十分であることが認められた (N e c k e r s L および N e c k e r s K、E x p e r t O p i n . E m e r g i n g D r u g s (2 0 0 2)、7、2 7 7 - 2 8 8 ; N e c k e r s L、C u r r e n t M e d i c i n a l C h e m i s t r y、(2 0 0 3)、1 0、7 3 3 - 7 3 9 ; P i p e r P . W .、C u r r e n t O p i n . I n v e s t . N e w D r u g s (2 0 0 1)、2、1 6 0 6 - 1 6 1 0)。

20

30

【 0 0 0 7 】

癌以外の病理における H s p 9 0 およびこの阻害剤の役割：

様々なヒト病理は、鍵になるタンパク質の不的確なフォールディングの結果であり、とりわけアルツハイマー病およびハンチントン病またはプリオンに関連した疾患など、特定のタンパク質の凝集に続く神経変性疾患を起こす (T y t e l l M . および H o o p e r P . L .、E m e r g i n g T h e r . T a r g e t s (2 0 0 1)、5、2 6 7 - 2 8 7)。これらの症状において、H s p 9 0 を阻害してストレス経路 (例えば H s p 7 0) を活性化することを目的とする方法は有益であり得る (N a t u r e R e v i e w s N e u r o s c i e n c e 6 : 1 1、2 0 0 5)。一部の例を以下に示す。

40

【 0 0 0 8 】

i) ハンチントン病：この神経変性疾患は、タンパク質ハンチンチンをコード化する遺伝子のエキソン 1 における C A G トリプレットの伸張に起因する。ゲルダナマイシンは、H s p 7 0 および H s p 4 0 のシャペロンの過剰発現によるこのタンパク質の凝集を阻害することが認められた (H u m a n M o l e c u l a r G e n e t i c 1 0 : 1 3 0 7、2 0 0 1)。

【 0 0 0 9 】

i i) パーキンソン病：この疾患は、ドーパミン作用性神経細胞の進行性消失に起因し、タンパク質 - シヌクレインの凝集を特徴とする。ゲルダナマイシンは、ドーパミン作

50

用性神経細胞上の - シヌクレインの毒性からショウジョウバエを保護できることが認められた。

【0010】

i i i) 局所的脳虚血：ゲルダナマイシンは、H s p 9 0 阻害剤によって「熱ショックタンパク質」をコード化する遺伝子の転写を刺激するという作用を介して脳虚血から脳を保護することが、ラット動物モデルにおいて認められた。

【0011】

i v) アルツハイマー病および多発性硬化症：これらの疾患は、炎症誘発性サイトカイン、および脳におけるN O S（一酸化窒素合成酵素）誘導型の発現に一部起因し、この有害な発現は、ストレスに対する応答により抑制される。特に、H s p 9 0 阻害剤は、ストレスに対するこの応答を蓄積することができ、ゲルダナマイシンおよび17-AAGは、脳のグリア細胞における消炎活性を示すことが、インビトロにおいて認められた（J . N e u r o s c i e n c e R e s . 67 : 461、2002）。

10

【0012】

v) 筋萎縮性側索硬化症：この神経変性疾患は、運動神経細胞の進行性消失に起因する。熱ショックタンパク質誘導物質であるアリモクロモルは、動物モデルにおける疾患の進展を遅延させることが認められた（N a t u r e M e d i c i n e 10 : 402、2004）。H s p 9 0 阻害剤は、熱ショックタンパク質の誘導物質でもあるので（M o l . C e l l B i o l . 19 : 8033、1999；M o l . C e l l B i o l . 18 : 4949、1998）、このタイプの阻害剤にとって、有益な効果がこの症状において得られることもあると思われる。

20

【0013】

さらに、H s p 9 0 タンパク質の阻害剤は、H s p 9 0 および特定のクライアントタンパク質上での直接作用により、寄生性、ウイルス性もしくは真菌性の感染症、または神経変性疾患など、すでに述べたような癌以外の様々な疾患において潜在的に有用であり得る。一部の例を以下に示す。

【0014】

v i) マラリア：熱帯熱マラリア原虫のH s p 9 0 タンパク質は、ヒトH s p 9 0 タンパク質と59%の同一性および69%の類似性を示し、ゲルダナマイシンは、インビトロにおける寄生虫の増殖を阻害することが認められた（M a l a r i a J o u r n a l 2 : 30、2003；J . B i o l . C h e m . 278 : 18336、2003；J . B i o l . C h e m . 279 : 46692、2004）。

30

【0015】

v i i) ブルギア糸状虫症およびバンクロフト糸状虫症：これらのフィラリア性リンパ系寄生虫は、ヒトタンパク質の阻害剤により潜在的に阻害され得るH s p 9 0 タンパク質を保有している。実際、後者はゲルダナマイシンによる阻害を受けやすいことが、他の類似の寄生虫ブルギア属パハンギ糸状虫（B r u g i a p a h a n g i）に関して認められた。B . パハンギ配列およびヒト配列は、80%同一で87%類似している。（I n t . J . f o r P a r a s i t o l o g y 35 : 627、2005）

【0016】

v i i i) トキソプラズマ症：トキソプラズマ症の原因である寄生虫のトキソプラズマ・ゴンディ（T o x o p l a s m a g o n d i i）は、活性トキソプラズマ症への慢性感染症の移行に対応するタキゾイト - ブラディゾイト転換の過程において誘発が実証されたH s p 9 0 シャペロンタンパク質を保有している。さらに、ゲルダナマイシンは、インビトロにおいてこのタキゾイト - ブラディゾイト転換を遮断する。（J . M o l . B i o l . 350 : 723、2005）

40

【0017】

i x) 治療に耐性である真菌症：H s p 9 0 タンパク質は、新規の突然変異を発生させることにより、薬剤抵抗性の発達を促進させることは可能である。したがって、H s p 9 0 阻害剤は、単独または別の抗真菌治療との組み合わせで、一部の耐性菌の治療において有

50

用であることが判明し得る (Science 309:2185、2005)。さらに、Neu Tec Pharmaにより開発された抗Hsp90抗体は、インビボにおいてフルコナゾール感受性およびフルコナゾール耐性であるC.アルビカンス、C.クルセイ、C.トロピカリス、C.グラブラータ、C.ルシタニエおよびC.パラプシローススに対する活性を示す (Current Molecular Medicine 5:403、2005)。

【0018】

x) B型肝炎: Hsp90は、ウイルスの複製周期中にB型肝炎ウイルスの逆転写酵素と相互作用する宿主タンパク質の1種である。ゲルダナマイシンは、ウイルスDNAの複製およびウイルスRNAの封入を阻害することが認められた。 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:1060、1996)

10

【0019】

xi) C型肝炎: ヒトHsp90タンパク質は、ウイルスプロテアーゼによるNS2タンパク質とNS3タンパク質との間の切断段階に関与している。ゲルダナマイシンおよびラディシコールは、インビトロにおいてこのNS2/3切断を阻害することができる。 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:13931、2001)

【0020】

xii) ヘルペスウイルス: ゲルダナマイシンは、インビトロにおけるHSV-1ウイルス複製の阻害における活性が、良い治療指数で実証された (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48:867、2004)。該著者は、ゲルダナマイシンが他のウイルスHSV-2、VSV、Cox B3、HIV-1およびSARSコロナウイルスに対して活性であることも見出した (データは示されていない)。

20

【0021】

xiii) デング熱 (または骨折熱): ヒトHsp90タンパク質は、ウイルス侵入段階に関与して、ウイルス受容体としての役目をするHsp70も含有する複合体を形成することが認められた。抗Hsp90抗体は、インビトロにおけるウイルスの感染性を減少する。 (J. of Virology 79:4557、2005)

【0022】

xiv) 脊髄延髄筋萎縮症 (SBMA): アンドロゲン受容体の遺伝子におけるCAGトリプレットの伸張を特徴とする遺伝性神経変性疾患。ゲルダナマイシンの誘導体である17-AAGは、この疾患の実験モデルとしての役目をする遺伝子導入動物のインビボにおいて活性を示すことが認められた (Nature Medicine 11:1088、2005)。

30

【0023】

Hsp90阻害剤:

初めて知られたHsp90の阻害剤は、アンサマイシン系の化合物、特にゲルダナマイシン (1) およびハービマイシンAである。X線の研究により、ゲルダナマイシンは、Hsp90のN末端ドメインのATP部位に結合し、ここでシャペロンのATPase活性を阻害することが認められた (Prodromou C.ら、Cell (1997)、90、65-75)。

40

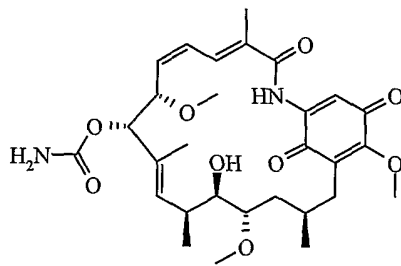
【0024】

NIHおよびKosan BioSciencesは、現在、N末端ATP認識部位に結合することによりHsp90のATPase活性を遮断する、ゲルダナマイシン (1) 由来のHsp90阻害剤である17-AAG (2) の臨床開発に資金を出している。17-AAG (1) の第1相臨床試験の結果に基づき、第2相試験が今開始されているが、研究は、メトキシ残基の代わりにジメチルアミン鎖を有する類似体3 (Kosan BioSciencesからの17-DMAG) など、より可溶性である誘導体、および17-AAGの最適な製剤も対象としている (Conforma TherapeuticsからのCNF1010) :

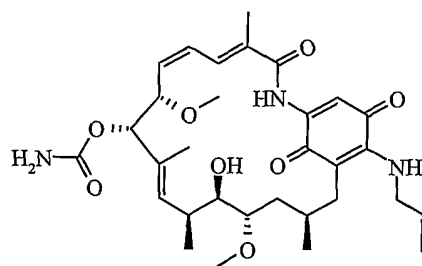
50

【 0 0 2 5 】

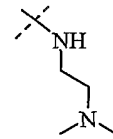
【 化 1 】



ゲルダナマイシン(1)



17-AAG (2)



17-DMAG (3)

10

【 0 0 2 6 】

17-AAGの還元型類似体(国際公開第2005063714号パンフレット/米国特許出願第2006019941号明細書)も、Infinity Pharmaceuticals社によって、近年、第1相臨床研究に入った。ゲルダナマイシンの新規誘導体が、近年記載された(国際公開第2006016773号パンフレット/米国特許第6855705号明細書/米国特許出願第2005026894号明細書/国際公開第2006/050477号パンフレット/米国特許出願第2006205705号明細書)。

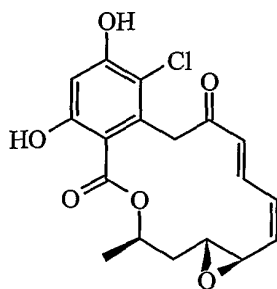
【 0 0 2 7 】

ラディシコール(4)も天然起源のHsp90阻害剤である(Roe S.M.ら、J. Med. Chem. (1999)、42、260-66)。しかし、これはインビトロにおいてはHsp90の最高に優れた阻害剤であるが、硫黄含有求核試薬に対するこの代謝的不安定性が、インビボにおいて使用することを困難にしている。KF55823(5)またはKF25706など、はるかに安定なオキシム誘導体が協和発酵工業社により開発された。(Sogaら、Cancer Research (1999)、59、2931-2938)

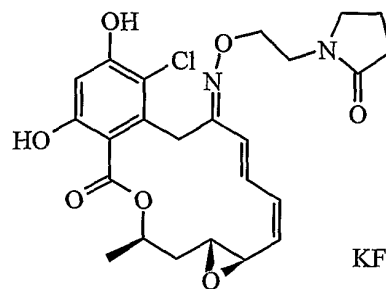
20

【 0 0 2 8 】

【 化 2 】



ラディシコール(4)



KF 55823 (5)

30

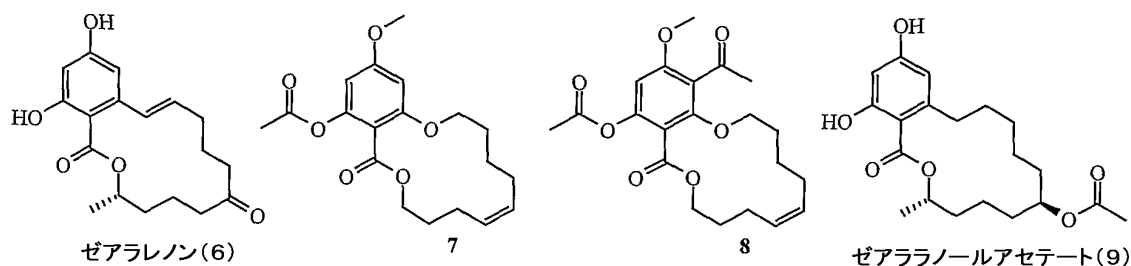
【 0 0 2 9 】

Conforms Therapeutics社によるゼアラレノン(6)(国際公開第03041643号パンフレット)または化合物(7-9)など、ラディシコールに関連した天然起源の構造も近年記載された。

40

【 0 0 3 0 】

【化3】



【0031】

10

米国特許出願第2006089495号明細書には、Hsp90阻害剤として、アンサマイシン誘導体など、キノン核を含む、およびラディシコールの類似体など、レゾルシノール核を含む混合化合物が記載されている。

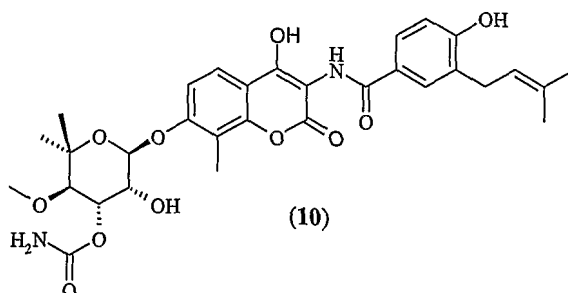
【0032】

天然起源のHsp90阻害剤であるノボピオシン(10)は、タンパク質のC末端ドメインに位置する異なるATP部位に結合している(Ito H.ら、Biochem J. (1999)、343、697-703)。近年、ノボピオシンの単純化された類似体が、ノボピオシン自体より強力なHsp90阻害剤として同定された(J. Amer. Chem. Soc. (2005)、127(37)、12778-12779)。

【0033】

20

【化4】



【0034】

30

国際特許出願公開第2006/050501号パンフレットには、Hsp90阻害剤としてのノボピオシン類似体が請求されている。

【0035】

ピパラマイシンまたはICI 101と呼ばれるデブシペプチドも、Hsp90のATP部位の非競合的阻害剤として記載された(J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004)、310、1288-1295)。

【0036】

ノナペプチドKHSSGCAFLであるシェルペルジンは、サバイピンのK79-K90配列(KHSSGCAFLSVK)の一部を模倣し、インビトロにおいて、IAP系タンパク質とHsp90との相互作用を遮断する(国際公開第2006014744号パンフレット)。

40

【0037】

オトフェリン型の配列(YSLPGYMKKLLGA)を含有する小ペプチドが、Hsp90阻害剤として近年記載された(国際公開第2005072766号パンフレット)。

【0038】

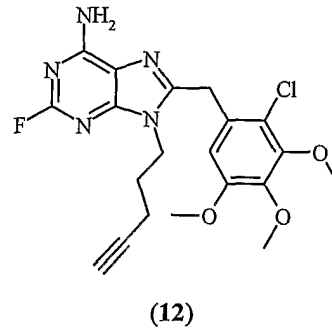
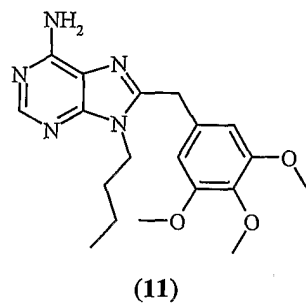
化合物PU3(11)(Chiosisら、Chem. Biol. (2001)、8、289-299)および化合物PU24FCI(12)(Chiosisら、Curr. Canc. Drug Targets (2003)、3、371-376; 国際公開第2

50

002/036075号パンフレット)などのプリンも、Hsp90阻害剤:

【0039】

【化5】



10

として記載された。

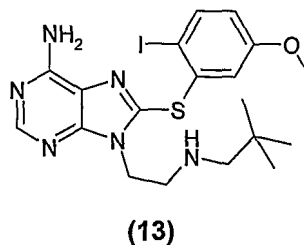
【0040】

Conforma Therapeutics社によって、Sloan Kettering Memorial Institute for Cancer Researchと共同で、プリン誘導体CNF2024(13)が臨床診療に近年導入された(国際公開第2006/084030号パンフレット)。

【0041】

【化6】

20



【0042】

フランス特許出願第2880540号明細書(Aventis)には、Hsp90阻害剤として、プリンの別の系統群が請求されている。

30

【0043】

国際特許出願公開第2004/072080号パンフレット(Cellular Genomics)には、Hsp90活性の調節剤として、8-ヘテロアリール-6-フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピラジンの系統群が請求されている。

【0044】

国際特許出願公開第2005/028434号パンフレット(Conforma Therapeutics)には、Hsp90阻害剤として、アミノプリン、アミノピロピリミジン、アミノピラゾロピリミジンおよびアミノトリアゾロピリミジンが請求されている。

40

【0045】

国際特許出願公開第2004/050087号パンフレット(Ribotarget/Vernalis)には、Hsp90シャペロンなどの熱ショックタンパク質の阻害に伴う症状を治療するのに使用され得るピラゾールの系統群が請求されている。

【0046】

国際特許出願公開第2004/056782号パンフレット(Vernalis)には、Hsp90シャペロンなどの熱ショックタンパク質の阻害に伴う症状を治療するのに使用され得るピラゾールの新規系統群が請求されている。

【0047】

国際特許出願公開第2004/07051号パンフレット(Vernalis)には、

50

H s p 9 0 シャペロンなどの熱ショックタンパク質の阻害に伴う症状を治療するのに使用され得るアリアルイソオキサゾール誘導体が請求されている。

【 0 0 4 8 】

国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 9 6 2 1 2 号パンフレット (V e r n a l i s) には、H s p 9 0 シャペロンなどの熱ショックタンパク質の阻害に伴う症状を治療するのに使用され得るピラゾールの第三系統群が請求されている。

【 0 0 4 9 】

国際特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 3 0 0 号パンフレット (V e r n a l i s) には、より一般に、H s p 9 0 シャペロンなどの熱ショックタンパク質の阻害に伴う症状を治療するのに使用され得る、アリアル基で置換されている 5 員複素環が請求されている。

10

【 0 0 5 0 】

特開 2 0 0 5 / 2 2 5 7 8 7 号公報 (日本化薬) には、H s p 9 0 阻害剤として、ピラゾールの別の系統群が請求されている。

【 0 0 5 1 】

国際出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 8 0 8 2 号パンフレット (M e r c k) には、H s p 9 0 阻害剤として、ピラゾールの別の系統群が請求されている。

【 0 0 5 2 】

国際特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 7 7 8 号パンフレット (協和発酵工業) には、H s p 9 0 阻害剤として、腫瘍の治療に有用なベンゾフェノン誘導体の系統群が請求されている。

20

【 0 0 5 3 】

国際特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 6 3 2 2 号パンフレット (協和発酵工業) には、H s p 9 0 阻害剤として、レゾルシノール誘導体の系統群が請求されている。

【 0 0 5 4 】

国際特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 5 1 8 0 8 号パンフレット (協和発酵工業) には、H s p 9 0 阻害剤として、レゾルシノール安息香酸の誘導体の系統群が請求されている。

【 0 0 5 5 】

国際特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 1 5 5 2 号パンフレット、国際特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 3 4 9 5 0 号パンフレット、国際特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 8 5 0 3 号パンフレット、国際特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 7 9 7 8 9 号パンフレットおよび国際特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 9 0 0 9 4 号パンフレット (V e r n a l i s) には、H s p 9 0 シャペロンなどの熱ショックタンパク質の阻害に伴う症状を治療するのに使用され得るピリミドチオフエンまたはピリドチオフエンの系統群が請求されている。

30

【 0 0 5 6 】

国際出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 0 5 9 5 号パンフレット (N o v a r t i s) には、H s p 9 0 阻害剤として、インダゾールの系統群が請求されている。

【 0 0 5 7 】

国際出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 0 5 9 4 号パンフレット (N o v a r t i s) には、H s p 9 0 阻害剤として、ジヒドロベンズイミダゾロンの系統群が請求されている。

【 0 0 5 8 】

国際特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 5 5 7 6 0 号パンフレット (S y n t a P h a r m a) には、H s p 9 0 阻害剤として、ジアリアル - トリアゾールの系統群が請求されている。

40

【 0 0 5 9 】

国際特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 8 7 0 7 7 号パンフレット (M e r c k) には、H s p 9 0 阻害剤として、(s - トリアゾール - 3 - イル) フェノールの系統群が請求されている。

【 0 0 6 0 】

フランス特許出願第 2 8 8 2 3 6 1 号明細書 (A v e n t i s) には、H s p 9 0 阻害剤として、3 - アリアル - 1 , 2 - ベンズイソオキサゾールの系統群が請求されている。

50

【 0 0 6 1 】

国際特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 9 1 9 6 3 号パンフレット (S e r e n e x) には、H s p 9 0 阻害剤として、テトラヒドロインドロンおよびテトラヒドロインダゾロンの系統群が請求されている。

【 0 0 6 2 】

ドイツ特許出願第 1 0 2 0 0 5 0 9 4 4 0 号明細書 (M e r c k) には、H s p 9 0 阻害剤として、チエノピリジンの系統群が請求されている。

【 0 0 6 3 】

国際特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 9 5 7 8 3 号パンフレット (日本化薬) には、H s p 9 0 阻害剤として、トリアゾールの系統群が請求されている。

10

【 0 0 6 4 】

国際特許出願公開第 2 0 0 6 1 0 1 0 5 2 号パンフレット (日本化薬) には、H s p 9 0 阻害剤として、アセチレン誘導体の系統群が請求されている。

【 0 0 6 5 】

国際特許出願公開第 2 0 0 6 1 0 5 3 7 2 号パンフレット (C o n f o r m a T h e r a p e u t i c s) には、H s p 9 0 阻害剤として、アルキニルピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンの系統群が請求されている。

【 0 0 6 6 】

国際特許出願公開第 2 0 0 6 1 0 1 0 5 2 号パンフレット (日本化薬) には、H s p 9 0 阻害剤として、アセチレン誘導体の系統群が請求されている。

20

【 0 0 6 7 】

国際特許出願公開第 2 0 0 6 1 0 5 3 7 2 号パンフレット (C o n f o r m a T h e r a p e u t i c s) には、H s p 9 0 阻害剤として、アルキニルピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンの系統群が請求されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 6 8 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 5 0 6 3 7 1 4 号

【 特許文献 2 】 米国特許出願第 2 0 0 6 0 1 9 9 4 1 号明細書

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 0 6 0 1 6 7 7 3 号

30

【 特許文献 4 】 米国特許第 6 8 5 5 7 0 5 号明細書

【 特許文献 5 】 米国特許出願第 2 0 0 5 0 2 6 8 9 4 号明細書

【 特許文献 6 】 国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 0 4 7 7 号

【 特許文献 7 】 米国特許出願第 2 0 0 6 2 0 5 7 0 5 号明細書

【 特許文献 8 】 国際公開第 0 3 0 4 1 6 4 3 号

【 特許文献 9 】 米国特許出願第 2 0 0 6 0 8 9 4 9 5 号明細書

【 特許文献 1 0 】 国際特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 5 0 5 0 1 号

【 特許文献 1 1 】 国際公開第 2 0 0 6 0 1 4 7 4 4 号

【 特許文献 1 2 】 国際公開第 2 0 0 5 0 7 2 7 6 6 号

【 特許文献 1 3 】 国際公開第 2 0 0 2 / 0 3 6 0 7 5 号

40

【 特許文献 1 4 】 国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 4 0 3 0 号

【 特許文献 1 5 】 フランス特許出願第 2 8 8 0 5 4 0 号明細書

【 特許文献 1 6 】 国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 7 2 0 8 0 号

【 特許文献 1 7 】 国際特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 8 4 3 4 号

【 特許文献 1 8 】 国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 5 0 0 8 7 号

【 特許文献 1 9 】 国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 5 6 7 8 2 号

【 特許文献 2 0 】 国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 7 0 5 1 号

【 特許文献 2 1 】 国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 9 6 2 1 2 号

【 特許文献 2 2 】 国際特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 3 0 0 号

【 特許文献 2 3 】 特開 2 0 0 5 / 2 2 5 7 8 7 号公報

50

- 【特許文献24】国際出願公開第2006/018082号
- 【特許文献25】国際特許出願公開第2005/00778号
- 【特許文献26】国際特許出願公開第2005/06322号
- 【特許文献27】国際特許出願公開第2005/051808号
- 【特許文献28】国際特許出願公開第2005/021552号
- 【特許文献29】国際特許出願公開第2005/0034950号
- 【特許文献30】国際特許出願公開第2006/08503号
- 【特許文献31】国際特許出願公開第2006/079789号
- 【特許文献32】国際特許出願公開第2006/090094号
- 【特許文献33】国際出願公開第2006/010595号 10
- 【特許文献34】国際出願公開第2006/010594号
- 【特許文献35】国際特許出願公開第2006/055760号
- 【特許文献36】国際特許出願公開第2006/087077号
- 【特許文献37】フランス特許出願第2882361号明細書
- 【特許文献38】国際特許出願公開第2006/091963号
- 【特許文献39】ドイツ特許出願第10200509440号明細書
- 【特許文献40】国際特許出願公開第2006/095783号
- 【特許文献41】国際特許出願公開第2006101052号
- 【特許文献42】国際特許出願公開第2006105372号
- 【非特許文献】 20
- 【0069】
- 【非特許文献1】Jolly C. および Morimoto R. I., J. N. Cancer Inst., (2000), 92, 1564-72
- 【非特許文献2】Smith D. F., Pharmacological Rev., (1998), 50, 493-513
- 【非特許文献3】Smith D. F., Molecular Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University Press 2001
- 【非特許文献4】Moloney A. および Workman P., Expert Opin. Biol. Ther., (2002), 2(1), 3-24 30
- 【非特許文献5】Chiosis, Drug Discovery Today (2004), 9, 881-888
- 【非特許文献6】Hanahan D. および Weinberg R. A., (Cell (2002), 100, 57-70)
- 【非特許文献7】Eustace B. K., Nature Cell Biology (2004), 6, 507-514
- 【非特許文献8】Neckers L および Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288
- 【非特許文献9】Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2003), 10, 733-739 40
- 【非特許文献10】Piper P. W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610
- 【非特許文献11】Tytell M. および Hooper P. L., Emerging Ther. Targets (2001), 5, 267-287
- 【非特許文献12】Nature Reviews Neuroscience 6:11, 2005
- 【非特許文献13】Human Molecular Genetic 10:1307, 2001
- 【非特許文献14】J. Neuroscience Res. 67:461, 2002
- 【非特許文献15】Nature Medicine 10:402, 2004 50

- 【非特許文献16】Mol. Cell Biol. 19: 8033、1999
- 【非特許文献17】Mol. Cell Biol. 18: 4949、1998
- 【非特許文献18】Malaria Journal 2: 30、2003
- 【非特許文献19】J. Biol. Chem. 278: 18336、2003
- 【非特許文献20】J. Biol. Chem. 279: 46692、2004
- 【非特許文献21】Int. J. for Parasitology 35: 627、2005
- 【非特許文献22】J. Mol. Biol. 350: 723、2005
- 【非特許文献23】Science 309: 2185、2005
- 【非特許文献24】Current Molecular Medicine 5: 403、2005 10
- 【非特許文献25】Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1060、1996
- 【非特許文献26】Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 13931、2001
- 【非特許文献27】Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48: 867、2004
- 【非特許文献28】J. of Virology 79: 4557、2005
- 【非特許文献29】Nature Medicine 11: 1088、2005
- 【非特許文献30】Prodromou C.ら、Cell (1997)、90、65 - 75 20
- 【非特許文献31】Roe S. M.ら、J. Med. Chem. (1999)、42、260 - 66
- 【非特許文献32】Sogaら、Cancer Research (1999)、59、2931 - 2938
- 【非特許文献33】Itoh H.ら、Biochem J. (1999)、343、697 - 703
- 【非特許文献34】J. Amer. Chem. Soc. (2005)、127(37)、12778 - 12779
- 【非特許文献35】J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004)、310、1288 - 1295 30
- 【非特許文献36】Chiosisら、Chem. Biol. (2001)、8、289 - 299
- 【非特許文献37】Chiosisら、Curr. Canc. Drug Targets (2003)、3、371 - 376

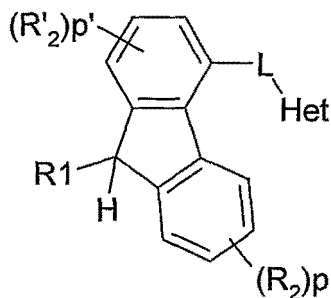
【発明の概要】

【0070】

本発明は、全ての可能な互変異性型および異性型：ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに無機酸および有機酸または無機塩基および有機塩基を添加した塩である、式(I)

【0071】

【化 7】



(I)

10

[式中、

H e t は、以下に記載した通りの同一または異なってよい 1 つまたは複数の R 基で場合によって置換されている、N、O または S から選択される 1 個から 4 個のヘテロ原子を含有する 5 環員から 11 環員を持つ単環式または二環式の（ジヒドロ系またはテトラヒドロ系の）芳香族または部分不飽和複素環を表し、

R は、H、ハロゲン、C F 3、ニトロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルチオ、遊離のまたはアルキルによりエステル化されたカルボキシ、カルボキサミド基、C O - N H（アルキル）基および C O N（アルキル）2 基、N H - C O - アルキル基、N H - S O 2 - アルキル基、ならびにヘテロシクロアルキル基を含む群から選択され、全てのアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基およびヘテロシクロアルキル基は場合によって置換されており、

20

R 1 は、X - (A - B) n - C O N H 2、X - (A - B) n - O - C O N H 2、X - (A - B) n - N H - C O N H 2、X - (C H 2) m - ヘテロシクロアルキル、X - (C H 2) m - アリールおよび X - (C H 2) m - ヘテロアリールを含む群から選択され、X は - O - C (O)、- N H - C (O)、N H - C S、- N H - C O - C H 2 - O - ; - N H - C O - C H 2 - S - C H 2 - C O - N H - ; - N H - C O - (C H 2) 2 - S O 2 - ; - N H - C O - C H 2 - N (C H 3) - C O - を表し、A および B は、同一または異なってよく、独立して、単結合、C H 2、C H - アルキル、C H - アラルキルを表し、n = 1、2 および m = 0、1 であり、

30

R 2 および R ' 2 は、同一または異なってよく、H、ハロゲン、C F 3、ニトロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルチオ（メチルチオ）、遊離のまたはアルキルによりエステル化されたカルボキシ、カルボキサミド基、C O - N H（アルキル）基および N H - C O - アルキル基を含む群から独立して選択され、全てのアルキル基、アルコキシ基およびアルキルチオ基は場合によって置換されており、

p および p ' は、同一または異なってよく、それぞれ整数 1 から 4、および整数 1 から 3 を表し、

L は、単結合、C H 2、C (O)、O、S または N H から選択される。]

40

の化合物に関する。

【 0 0 7 2】

本発明は、とりわけ、全ての可能な互変異性型および異性型：ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに無機酸および有機酸または無機塩基および有機塩基を添加した塩である、上記で定義した通りの式（I）[式中、

H e t は、以下に記載した通りの同一または異なってよい 1 つまたは複数の R 基で場合によって置換されている、N、O または S から選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含む 5 環員から 10 環員を持つ単環式または二環式の複素環を表し、

R は、H、ハロゲン、C F 3、ニトロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、メチルチオ、遊離のまたはアル

50

キルによりエステル化されたカルボキシ、カルボキサミド基、 $\text{CO}-\text{NH}$ (アルキル) 基および CON (アルキル) 2 基、 $\text{NH}-\text{CO}$ - アルキル基、 $\text{NH}-\text{SO}_2$ - アルキル基、ならびにヘテロシクロアルキル基を含む群から選択され、全てのアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基およびヘテロシクロアルキル基は場合によって置換されており、 R_1 は、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CONH}_2$ を表し、または R_1 は、 X が $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NH}-\text{CS}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2$ - または $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ を表し、 $m=0, 1$ である $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ - ヘテロアリール基を表し、これらのヘテロアリール基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、1 個から 4 個の炭素原子を含むアルキル基、ならびに NH_2 基、 NHalk 基および CONH_2 基から選択される同一または異なってよい 1 つまたは複数の基で場合によって置換されており、 R_2 および R'_2 は、同一または異なってよく、 H 、ハロゲン原子およびアミノ基を含む群から独立して選択され、 p および p' は、同一または異なってよく、それぞれ整数 1 を表し、 L は、単結合および $\text{C}(\text{O})$ を表す。]

の化合物に関する。

上記および下記で定義した通りの式 (I) の化合物において、全てのアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子; ヒドロキシル基; シアノ基; メルカプト基、ニトロ基; 遊離の、加塩化またはエステル化されたカルボキシ基; テトラゾリル基; $-\text{NH}_2$ 基、 $-\text{NH}(\text{alk})$ 基、 $-\text{N}(\text{alk})(\text{alk})$ 基; $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ アルキル基; $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ フェニル基; CO アルキル基、 CONH_2 基、 $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 基、 $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{alk}$ 基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{alk})$ 基; $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alk})(\text{alk})$ 基、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ 基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{alk})$ 基、 $-\text{N}(\text{alk})-\text{C}(\text{O})-(\text{alk})$ 基; $-\text{NH}-\text{COO}$ アルキル基、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 基、アルキル基、アシル基; アルキルチオ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基およびフェノキシ基から選択される同一または異なってよい 1 つまたは複数の基であって、これらの基自体が場合によってハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、 $-\text{NH}_2$ 基、 $-\text{NH}(\text{alk})$ 基および $-\text{N}(\text{alk})(\text{alk})$ 基から選択される 1 つまたは複数の基で置換されているものにより、場合によって置換されている。

【0073】

式 (I) の生成物および以下において、使用される用語は以下の意味を有する:

ハロゲンという用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子を表す。なお、本明細書において、「式 (I) の生成物」というときは、「式 (I) の化合物」と同義である。

【0074】

アルキル基という用語は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、*sec*-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、*sec*-ヘキシル基、*tert*-ヘキシル基、およびヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基およびドデシル基も、ならびにこれらの直鎖または分岐の位置異性体から選択される最大 12 個の炭素原子を含有する直鎖または分岐の基を表す。さらに特に、最大 6 個の炭素原子を有するアルキル基、とりわけメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、直鎖または分岐のペンチル基、直鎖または分岐のヘキシル基を挙げることができる。

【0075】

アルコキシ基という用語は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基；直鎖の第二級または第三級ブトキシ基；ペントキシ基、ヘキソキシ基およびヘプトキシ基、ならびにこれらの直鎖または分岐の位置異性体から選択される、最大12個の炭素原子、好ましくは6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐の基を表す。

【0076】

アルキルチオまたはアルキル-S-という用語は、最大12個の炭素原子を含有する直鎖または分岐の基を表し、とりわけメチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基およびヘプチルチオ基を表す。硫黄原子を持つ基において、硫黄原子は、SO基またはS(O)₂基に酸化され得る。

【0077】

アシル基またはr-CO-基という用語は、r基が、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基またはアリール基を表し、これらの基が上記した具体例を有し、示唆した通り場合によって置換されている、最大12個の炭素原子を含有する直鎖または分岐の基を表し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基もしくはベンゾイル基、またはバレリル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、クロトノイル基もしくはカルバモイル基を挙げることができ、

シクロアルキル基という用語は、3環員から10環員を含有する単環式または二環式の炭素環基を表し、とりわけ、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基を表し、

シクロアルキルアルキル基という用語は、シクロアルキルおよびアルキルが、上記した具体例から選択される基を表し、したがってこの基は、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基およびシクロヘプチルメチル基を表し、

アシルオキシ基により、アシルが上記した意味を有するアシル-O-基を意味し、例えば、アセトキシ基またはプロピオニルオキシ基を挙げることができ、

アシルアミノ基により、アシルが上記した意味を有するアシル-N-基を意味し、

アリール基という用語は、単環式不飽和基、または縮合環を含有する炭素環の不飽和基を表し、前記アリール基の例として、フェニル基またはナフチル基を挙げることができ、

アリールアルキルにより、場合によって置換されている前に挙げたアルキル基と、上記で挙げた、場合によって置換されているアリール基との組合せから結果として得られる基が挙げられ、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基、2-フェネチル基、トリフェニルメチル基またはナフタレンメチル基を挙げることができ、

複素環基という用語は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される同一または異なってよい1つまたは複数のヘテロ原子により遮断される4環員から10環員を含む、飽和炭素環基（ヘテロシクロアルキル）または部分不飽和もしくは全体不飽和炭素環基（ヘテロアリール）を表す。

【0078】

ヘテロシクロアルキル基として、とりわけ、ジオキソラン基、ジオキサン基、ジチオラン基、チオキソラン基、チオキサン基、オキシラニル基、オキソラニル基、ジオキソラニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリジン-2,4-ジオン基、ピラゾリジニル基、モルホリニル基、またはテトラヒドロフリル基、ヘキサヒドロピラン基、テトラヒドロチエニル基、クロマニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、インドリニル基、ペルヒドロピラニル基、ピリンドリニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基またはチオアゾリジニル基を挙げることができ、全ての前記基は場合によって置換されている。

ヘテロシクロアルキル基の中でも、とりわけ、場合によって置換されているピペラジニル基、N-メチルピペラジニル基、場合によって置換されているピペリジル基、場合によって置換されているピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、モルホリニル基、ヘキサヒドロピラン基またはチオアゾリジニル基を挙げることができる。

【 0 0 7 9 】

ヘテロシクロアルキルアルキル基により、ヘテロシクロアルキル残基およびアルキル残基が前に述べた意味を有する基を意味し、

5 環員を持つヘテロアリール基の中では、フリル基、ピロリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ジアゾリル基、チアジアゾリル基、チアトリアゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基を挙げることができる。

【 0 0 8 0 】

6 環員を持つヘテロアリール基の中では、とりわけ、2 - ピリジル基、3 - ピリジル基および 4 - ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基などのピリジル基を挙げることができる。

10

【 0 0 8 1 】

硫黄、窒素および酸素から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する縮合ヘテロアリール基として、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ベンゾピロリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジル、プリニル、ピロロピリミジニル、ピロロピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、チオナフチル、クロメニル、インドリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリルおよびナフチリジニルを挙げることができる。

【 0 0 8 2 】

20

アルキルアミノ基により、アルキル基が上記したアルキル基から選択される基を意味する。最大 4 個の炭素原子を有するアルキル基が好ましく、例えば、直鎖または分岐のメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基またはブチルアミノ基を挙げることができる。

【 0 0 8 3 】

ジアルキルアミノ基により、アルキル基が、同一または異なってよく、上記したアルキル基から選択される基を意味する。これまでのように、最大 4 個の炭素原子を有するアルキル基が好ましく、例えば、直鎖または分岐のジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基を挙げることができる。

【 0 0 8 4 】

30

患者という用語は、ヒトおよび他の哺乳動物の両者を表す。

【 0 0 8 5 】

「プロドラッグ」という用語は、インビボにおいて（加水分解などの）代謝機序により式（I）の生成物に変換することができる生成物を表す。例えば、ヒドロキシ基を含有する式（I）の生成物のエステルは、加水分解によりインビボにおいてこの親分子に変換することができ、カルボキシ基を含有する式（I）の生成物のエステルは、加水分解によりインビボにおいてこの親分子に変換することができる。

【 0 0 8 6 】

例として、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン - ビス - b - ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ - p - トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、カンファースルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p - トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシル - スルファミン酸エステルおよびキナ酸エステルなど、ヒドロキシ基を含有する式（I）の生成物のエステルを挙げることができる。

40

【 0 0 8 7 】

ヒドロキシ基を含有する式（I）の生成物の特に有用なエステルは、Bundgaardら、J. Med. Chem., 1989, 32, 2503 - 2507 頁により記載されたエステルなど、酸残基から調製することができる。これらのエステルとして、とりわ

50

け、2つのアルキル基が一緒になって結合することができるまたは酸素原子もしくは場合によって置換されている窒素原子により遮断することができる置換（アミノメチル）-安息香酸エステルおよびジアルキルアミノメチル安息香酸エステル、即ち、アルキル化窒素原子または（モルホリノ-メチル）安息香酸エステル、例えば3-または4-（モルホリノメチル）安息香酸エステル、および（4-アルキルピペラジン-1-イル）安息香酸エステル、例えば3-または4-（4-アルキルピペラジン-1-イル）安息香酸エステルが挙げられる。

【0088】

式（I）の生成物のカルボキシ基または複数のカルボキシ基は、当業者に知られている様々な基により加塩化またはエステル化することができ、中でも、非限定的な例として、以下の化合物を挙げることができる。

- 加塩化の化合物の中では、例えば、当量のナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウムもしくはアンモニウムなどの無機塩基、または例えば、メチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、エタノールアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、モルホリン、ベンジルアミン、プロカイン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基、

- エステル化の化合物の中では、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アミノ基またはアリール基から、例えば、クロロメチル基、ヒドロキシプロピル基、メトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、メチルチオメチル基、ジメチル-アミノエチル基、ベンジル基またはフェネチル基から選択される基で置換されていてもよい、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tertブトキシ-カルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなど、アルコキシカルボニル基を形成するアルキル基。

【0089】

エステル化カルボキシにより、アルキルオキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブチルまたはtert-ブチルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニルまたはシクロヘキシルオキシカルボニルなどの基を意味する。

【0090】

メトキシメチル基、エトキシメチル基；ピバロイルオキシメチル基、ピバロイルオキシエチル基、アセトキシメチル基またはアセトキシエチル基などのアシルオキシアルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル基またはメトキシカルボニルオキシエチル基、イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル基またはイソプロピルオキシカルボニルオキシエチル基などのアルキルオキシカルボニルオキシアルキル基など、容易に切断されるエステル残基で形成される基も挙げることができる。

【0091】

こうしたエステル基の一覧は、例えば、欧州特許第0034536号明細書で見つけることができる。

【0092】

アミド化カルボキシにより、水素原子が1つまたは2つのアルキル基で場合によって置換され、上記または下記で示されている通りに自らが場合によって置換されているアルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基を形成する-CONH₂型の基を意味し、前記基は、これらが結合する窒素原子とともに、上記で定義した通り、環状アミンを形成することもできる。

【0093】

加塩化カルボキシにより、例えば、当量のナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウムまたはアンモニウムで形成された塩を意味する。メチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミンなどの有機塩基で形成される塩も挙げることができる。ナトリウム塩が好ましい。

【 0 0 9 4 】

式 (I) の生成物が、酸により加塩化できるアミノ基を持つ場合、前記の酸塩も当然本発明の一部を形成している。例えば、塩酸またはメタンスルホン酸を供給された塩も挙げることができる。

【 0 0 9 5 】

無機酸または有機酸を添加した式 (I) の生成物の塩は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、プロピオン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸で、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸などのアルキルモノスルホン酸で、例えばメタンジスルホン酸、 α -エタンジスルホン酸などのアルキルジスルホン酸で、ベンゼンスルホン酸などのアリールモノスルホン酸で、およびアリールジスルホン酸で形成される塩であってよい。

10

【 0 0 9 6 】

立体異性は、同一構造式を有するが、とりわけ、置換基がアキシアル位またはエクアトリアル位、ならびにエタン誘導体の各種の可能な回転配座にあり得る一置換シクロヘキサンなど、空隙内に異なって配置された様々な基を持つ化合物の異性として広く定義できることが想起される。しかし、二重結合または環の一方に結合する置換基の異なる空間配置から得られる別の立体異性型があり、しばしば幾何異性またはシス - トランス異性と呼ばれている。立体異性体という用語は、本出願において広い意味で使用され、したがって、上記に記載した化合物の全てに関する。

20

【 0 0 9 7 】

本発明は、特に、全ての可能な互変異性型および異性型：ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに無機酸および有機酸または無機塩基および有機塩基を添加した塩である、前の請求項のいずれか一項で定義した通りの式 (I) [式中、H e t が、イミダゾリル基、ベンゾフラニル基、キノリル基、ピリジニル基、インドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピリミジニル基、トリアゾロピリジニル基、ベンゾオキサジニル基、キノキサリニル基、インダゾリル基、ピロロピリジニル基、テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジニル基、イミダゾピリジニル基から選択され、前記基が、ハロゲン原子ならびにシアノ基およびホルホリノ基から選択される同一または異なってよい 1 つまたは複数の R 基で場合によって置換されており、

30

R 1 が、キノリル基、ピリジニル基、プリン基、キノキサリン基、ピラゾール基、ピリミジニル基、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン基、ピロロ [2 , 3 - c] ピリミジン基、イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン基から選択されるヘテロアリールを持つ - N H - C (O) - ヘテロアリール基を表し、これらのヘテロアリール基が、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、N H 2 基、N h a l k 基および N H - M e 基から選択される同一または異なってよい 1 つまたは複数の基で場合によって置換されており、

R 2 および R ' 2 が、Hを表し、

L が、単結合または C (O) を表す。]

の生成物に関する。

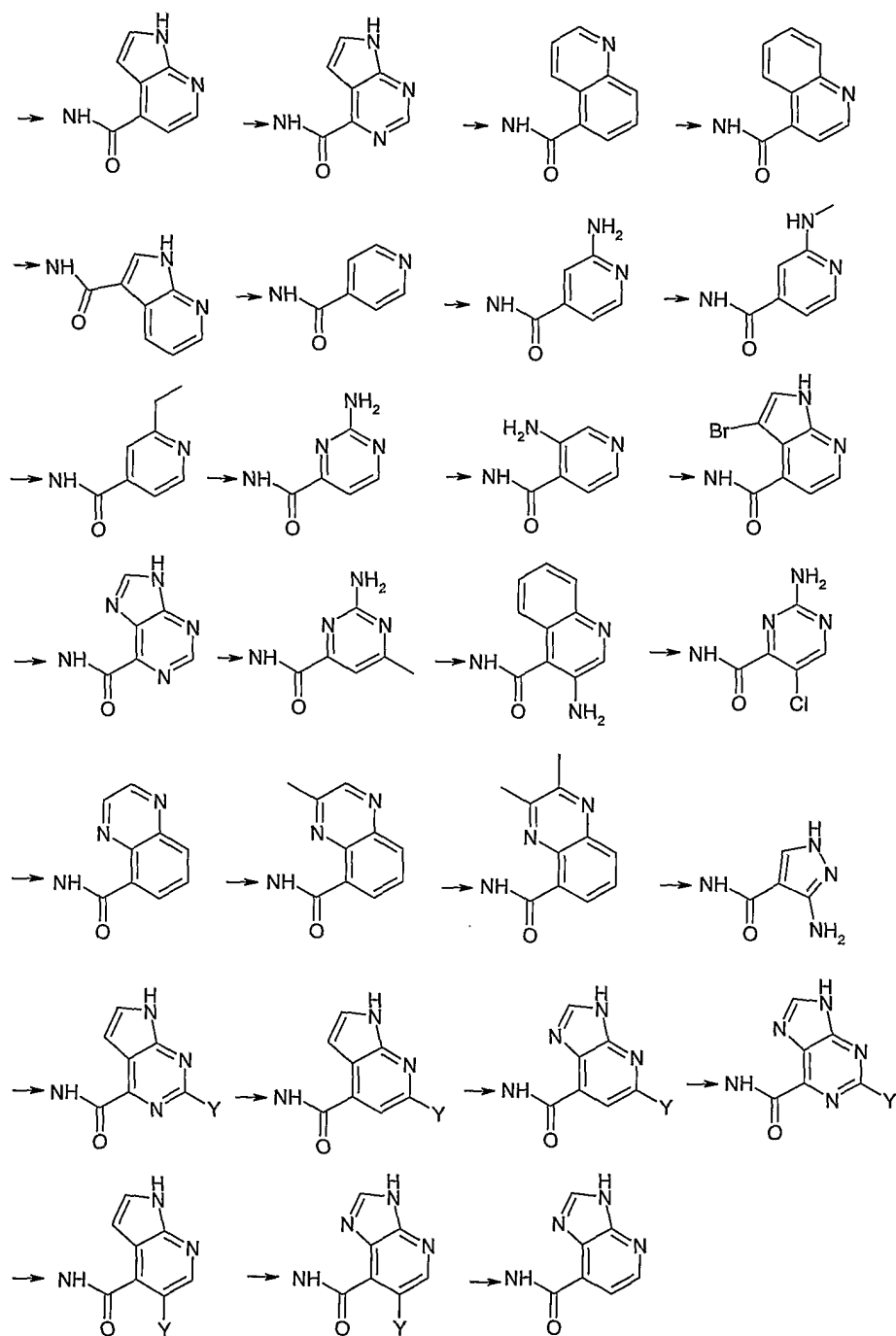
【 0 0 9 8 】

40

本発明は、したがって、全ての可能な互変異性型および異性型：ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに無機酸および有機酸または無機塩基および有機塩基を添加した塩である、式 (I b) [式中、H e t 、 R 2 、 R ' 2 、 p 、 p ' および L は、上記で定義された意味のいずれか 1 つを有し、R 1 は、以下の基：

【 0 0 9 9 】

【化 8】



(式中、Yは、ハロゲン原子、またはメチル基もしくはエチル基を表す。) から選択される。]の生成物に関する。

【0100】

本発明は、全ての可能な異性型：ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに無機酸および有機酸または無機塩基および有機塩基を添加した塩である、以下の名称：

- 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル)] - アミド。

【0101】

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 -

10

20

30

40

50

イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル)] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド。

【 0 1 0 2 】

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド

10

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル) - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 , 4 - ベンゾオキサジン - 2 H - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

- 7 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

20

- 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

- 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

30

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の 4 - { イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル - アミド

- 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミドの右旋性エナンチオマー

を有する上記で定義した通りの式 (I) の生成物に関する。

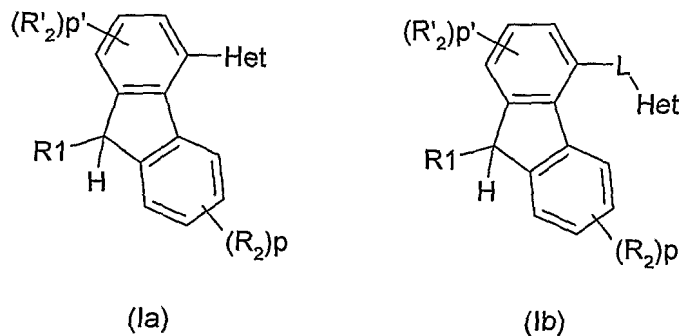
40

【 0 1 0 3 】

本発明は、したがって、全ての可能な互変異性型および異性型：ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに無機酸および有機酸または無機塩基および有機塩基を添加した塩である、以下：

【 0 1 0 4 】

【化 9】



10

(式中、Het、R1、R2、R2'、pおよびp'は、式(I)の生成物のために上記で定義した値を有する。)

で表される式(Ia)(式中、Lは単結合を表す。)に対応する式(I)の生成物、および式(Ib)(式中、Lは、CH₂、C(O)、O、SまたはNHを表す。)に対応する式(I)の生成物に関する。

【0105】

本発明による式(Ia)または式(Ib)に対応する式(I)の生成物は、当分野の技術者により知られている方法に従って、特に下記した方法に従って調製することができる。本発明は、したがって、本発明による式(Ia)または式(Ib)の生成物の合成方法、とりわけ、下記に示すスキームにおいて記載した一般的合成方法にも関する。

20

【発明を実施するための形態】

【0106】

一般式(Ia)の生成物の一般的合成方法：

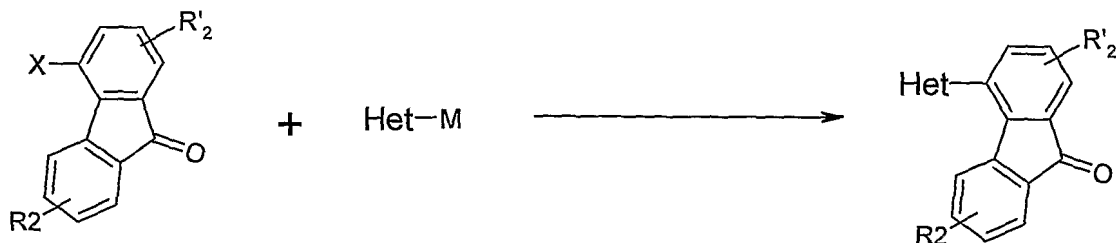
4-ハロ-フルオレン-9-オンから出発するカップリング反応：

第一の一般的合成方法には、J. Amer. Chem. Soc. 1935、2443-6に従って得ることができる9H-4-ブromo-フルオレン-9-オン、もしくはHelv. Chim. Acta 1973、3044-9に従って得ることができる9H-4-ヨード-フルオレン-9-オン、または9-H-4-ヒドロキシ-フルオレン-9-オンのトリフレートなどの9H-4-ハロ-フルオレン-9-オンと、スキーム1：

30

【0107】

【化10】



40

X = Br, I, OTf ...

M = Li, B(OH)₂, B(Oalk)₂, MgHal₂, ZnHal ...

スキーム 1

に従った複素環の有機金属誘導体とのカップリングが含まれる。

【0108】

本発明の範囲内において、複素環の有機金属誘導体としてボロン酸を使用することが特に有利である。

【0109】

50

本発明の範囲内において、パラジウム(0)由来の触媒の存在下で、鈴木型の反応条件においてカップリングを行うことが特に有利である。

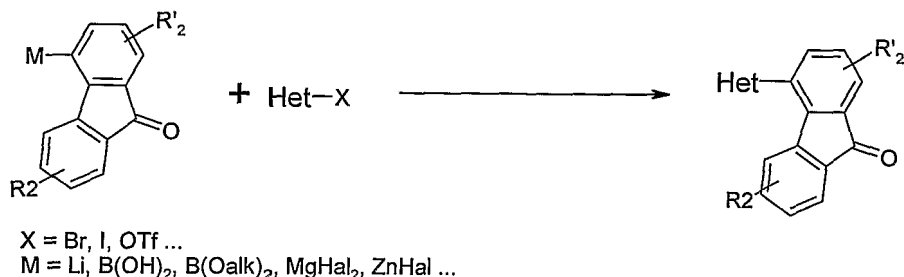
【0110】

フルオレン-9-オン-4-イルの有機金属誘導体から出発するカップリング反応：

第二の一般的合成方法において、スキーム2：

【0111】

【化11】



10

スキーム 2

に従った、特に臭素含有またはヨウ素含有複素環、および9-オキソ-フルオレン-4-ボロン酸またはこのエステル、フルオレン-9-オンの有機金属誘導体を使用する逆カップリングが想定され得る。

20

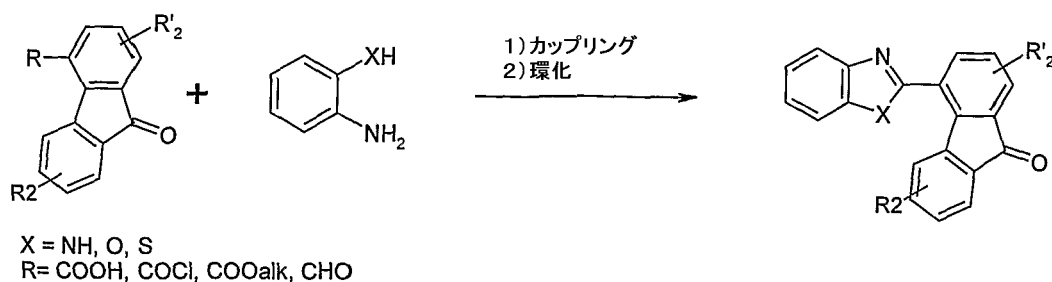
【0112】

フルオレン-9-オン-4-イルの酸誘導体またはアルデヒド誘導体からの複素環形成：

第三の一般的合成方法において、前記複素環が、フルオレン誘導体の2位において結合したベンズイミダゾール系、ベンゾオキサゾール系またはベンゾチアゾール系である場合、スキーム3：

【0113】

【化12】



30

スキーム 3

に従って、オルトフェニレンジアミンまたはオルトアミノフェノールまたはオルトアミノチオフェノールの誘導体を、酸、酸塩化物またはアルデヒドとフルオレン-9-オンの4位においてカップリングすることにより前記複素環を形成した後、環化することが特に有利である。

40

【0114】

フルオレン-9-オン-4-カルボン酸を使用する場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)の存在下で、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(EDCI)など、当業者に知られているカップリング剤の手段によりこの酸を活性化させることが特に有利である。

【0115】

酢酸、またはトリフルオロ酢酸と酸無水物との混合物など、中間体アミド混合物の環化

50

の様々な条件は、本発明の範囲内において用いることができる。酸性環境において、マイクロ波反応器内での過熱によってこのタイプの熱環化を行うことも、本発明の範囲内において特に有利である。

【0116】

フルオレン-9-オン-4-カルボキシアリドの誘導体を使用する場合、
 - Tetrahedron Lett. 1998、39、4481-84に従って、シリカの存在下でマイクロ波加熱により、
 - またはTetrahedron 1995、51、5813-18に従って、ジクロロジシアノベンゾキノン(DDQ)の存在下、
 - またはE. P. 511187に従って、塩化チオニルとピリジンとの混合物の存在下、
 - またはEur. J. Med. Chem. 2006、31、635-42に従って、塩化第二鉄の存在下

10

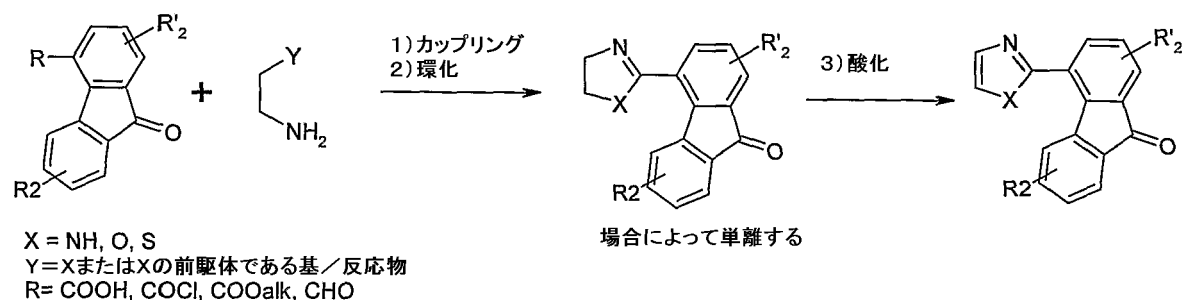
のいずれかで後処理するのが、本発明の範囲内において有利である。

【0117】

前記複素環が、フルオレン誘導体の2位において結合しているイミダゾール系、オキサゾール系またはチアゾール系である場合、スキーム4：

【0118】

【化13】



20

スキーム 4

に従って後処理しながら、フルオレン-9-オンの4位において、酸、酸塩化物、エステルまたはアルデヒドから前記複素環を形成するのが特に有利である。

30

【0119】

本発明の範囲内において：

1. 前記複素環が、イミダゾールまたはイミダゾリンである場合：

- Tetrahedron、47(38)、1991、8177-94に従って、2-アジド-エチルアミンから、
 - Bior. Med. Chem. Lett. 12(3)、2002、471-75に従って、エチレンジアミンから、
 - J. Med. Chem.、46(25)、2003、5416-27に従って、グリオキサールおよびアンモニアから、

40

2. 前記複素環が、オキサゾールまたはオキサゾリンである場合：

- J. Org. Chem.、61(7)、1996、2487-96に従って、2-アジド-エタノールから、
 - J. Med. Chem. 47(8)、2004、1969-86またはKhim. Geterotsikl. Soed. 1984(7)、881-4に従って、2-アミノエタノールから、
 - Heterocycles、39(2)、1994、767-78に従って、2-アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタールから、

3. 前記複素環が、チアゾールまたはチアゾリンである場合：

- Helv. Chim. Acta、88(2)、2005、187-95に従って、2-

50

クロロ - エチルアミンおよびローソン試薬から、
- J . O r g . C h e m . 6 9 (3) 、 2 0 0 4 、 8 1 1 - 4 または T e t r a h e d r
o n L e t t . 、 4 1 (1 8) 、 2 0 0 0 、 3 3 8 1 - 4 に従って、2 - アミノエタン
チオールから
後処理するのが特に有利である。

【 0 1 2 0 】

より一般には、D . B a r t o n らによる C o m p r e h e n s i v e O r g a n i
c C h e m i s t r y (P e r g a m o n P r e s s) または A d v a n c e s i
n H e t e r o c y c l i c C h e m i s t r y (A c a d e m i c P r e s s)
または H e t e r o c y c l i c C o m p o u n d s (W i l e y I n t e r s c i
e n c e) に記載されている方法など、当業者により知られている合成方法の任意の1つ
により、フルオレン - 9 - オンの4位において、酸、エステルまたはアルデヒドの酸塩化
物から任意の複素環を形成するのが、本発明の範囲内において有利である。

10

一般式 (I a) において定義した通りの C H R 1 の基への C = O 基の変換は、当業者に
より知られている一般的方法、特に、D . B a r t o n らによる C o m p r e h e n s i
v e O r g a n i c C h e m i s t r y (P e r g a m o n P r e s s) 、 J . M
a r s h による A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y (W i l e y
I n t e r s c i e n c e) 、または C o m p e n d i u m o f O r g a n i c S
y n t h e t i c M e t h o d s (W i l e y I n t e r s c i e n c e) に記載さ
れている方法に従って達成することができる。

20

【 0 1 2 1 】

9位において C H R 1 基で置換されているフルオレン - 4 - イルの臭素化誘導体または
有機金属誘導体から出発するカップリング反応：第四の一般的合成方法には、一般式 (I
a) において定義した通り、最初に、4位においてハロゲン、トリフレート、ボロネート
またはボロン9 - オキソ - フルオレン - 4 - カルボン酸で置換されているフルオレン - 9
- オン誘導体の C = O 基を C H R 1 基へ変換すること、次いで、得られた誘導体とハロゲ
ン、ボロネートまたはボロン酸で適当に置換されている複素環誘導体とのカップリングが
含まれる。

【 0 1 2 2 】

9位において C H R 1 基で置換されているフルオレン - 4 - イルの酸またはアルデヒド
誘導体からの複素環形成：第五の一般的合成方法には、フルオレン核の4位において、酸
、エステル、酸塩化物またはアルデヒド上に C H R 1 基をあらかじめ導入した後で複素環
を形成することを含む。

30

【 0 1 2 3 】

前記複素環が、フルオレン誘導体の2位において結合したベンズイミダゾール系、ベン
ゾオキサゾール系またはベンゾチアゾール系である場合、一般式 (I) において定義した
通り、最初に、4位において、カルボン酸誘導体 (酸、酸塩化物もしくはエステル) で、
またはアルデヒドで置換されているフルオレン - 9 - オン誘導体の C = O 基を C H R 1 基
に変換し、次いで、前に記載した条件に従って、o - フェニレンジアミン誘導体
または o - アミノフェノール誘導体または o - アミノチオフェノール誘導体と得られた誘
導体とのカップリングを行うことが有利である。

40

【 0 1 2 4 】

前記複素環が、フルオレン誘導体の2位において結合したイミダゾール系、オキサゾー
ル系またはチアゾール系である場合、一般式 (I) において定義した通り、最初に、4位
において、酸、酸塩化物もしくはエステルであるカルボン酸誘導体、またはアルデヒドで
置換されているフルオレン - 9 - オン誘導体の C = O 基を C H R 1 基に変換し、次いで前
に記載した方法に従って複素環を形成することが有利である。

【 0 1 2 5 】

より一般には、D . B a r t o n らによる C o m p r e h e n s i v e O r g a n i
c C h e m i s t r y (P e r g a m o n P r e s s) または A d v a n c e s i

50

n Heterocyclic Chemistry (Academic Press) または Heterocyclic Compounds (Wiley Interscience) に記載されている方法など、当業者により知られている合成方法の任意の1つによって、9位においてCHR¹基で置換されているフルオレン核の4位において、酸、エステルまたはアルデヒドの酸塩化物から出発する任意の複素環を形成することが、本発明の範囲内において有利である。

【0126】

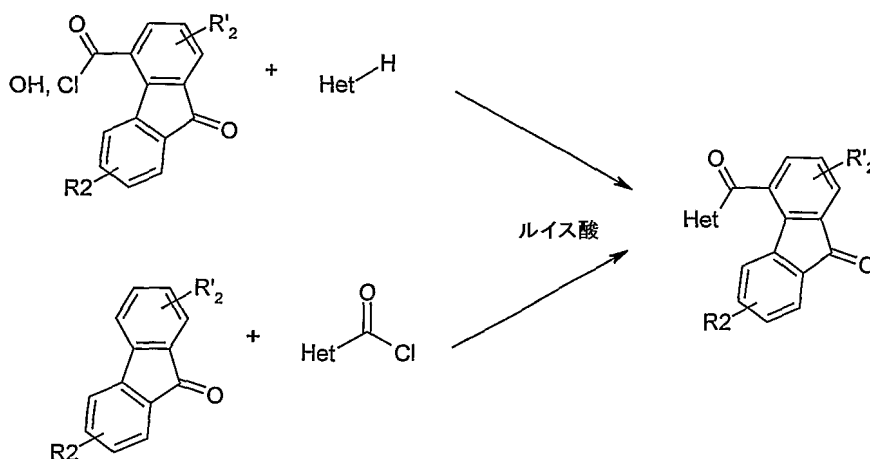
L = COである一般式(Ib)の化合物の調製

L = COであり、複素環Hetが炭素原子を介して結合している一般式(Ib)の化合物は、スキーム6：

- とりわけEur. J. Med. Chem. 1988、23(2)、165-72に記載の方法に従って、電子が十分豊富な複素環上におけるフルオレン-9-オン-4-カルボン酸またはフルオレン-9-オン-4-カルボン酸塩化物の作用により、
- またはフルオレン-9-オンの誘導体上の複素環酸塩化物の作用による

【0127】

【化14】



スキーム 6

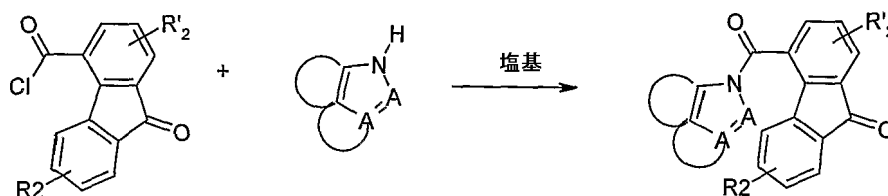
に従って、フリーデル-クラフツ型の反応によって有利に調製することができる。

【0128】

ピロール系、ピラゾール系、イミダゾール系、インドール系、イソインドール系、インダゾール系、ベンズイミダゾール系またはイミダゾ[4,3-c]ピリジン系の複素環など、L = COであり、複素環Hetが窒素原子を介して結合している一般式(Ib)の化合物は、スキーム7：

【0129】

【化15】



スキーム 7

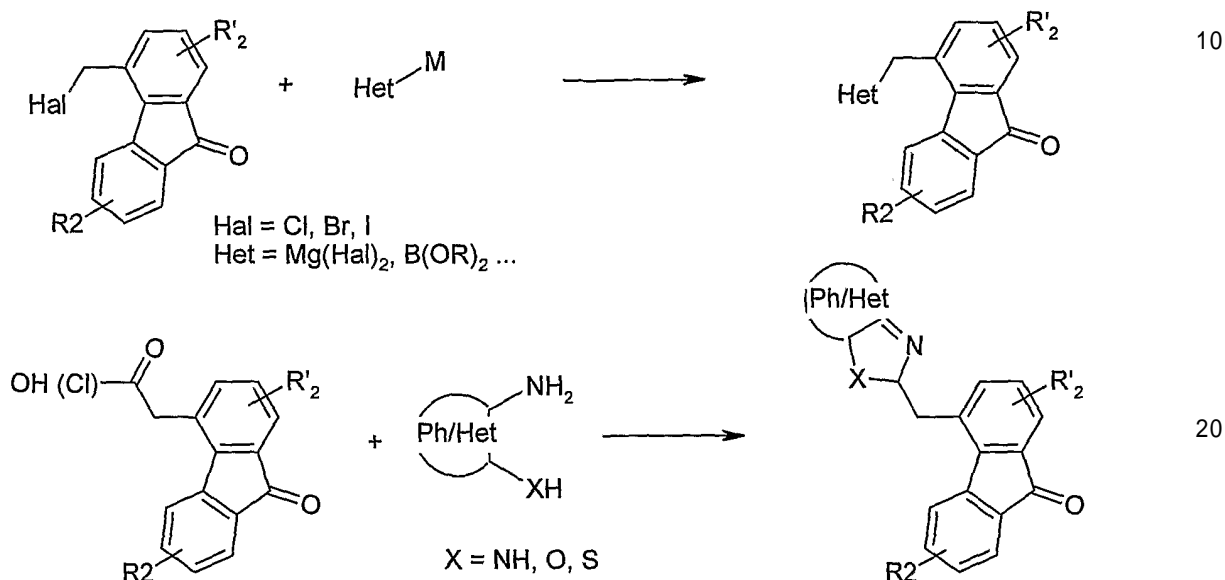
に従って、前記複素環由来のアニオンとフルオレン-9-オン-4-カルボン酸塩化物とをカップリングすることにより、有利に調製することができる。

【0130】

L = CH₂である一般式 (I b) の化合物は、
 - 4 - ハロメチル - フルオレン - 9 - オンの誘導体と複素環有機化合物との間のカップリングにより、
 - または (フルオレン - 9 - オン - 4 - イル) 酢酸の誘導体と芳香族もしくは複素環式芳香族のオルト二置換の核との間の環化により、
 スキーム 8 :

【 0 1 3 1 】

【 化 1 6 】



スキーム 8

に記載の一般的方法の 1 つに従って有利に調製することができる。

【 0 1 3 2 】

L = Oである一般式 (I b) の化合物は、当業者により知られているアリール (ヘテロアリール) エーテルの一般的合成方法の任意の 1 つ、とりわけ、

- 4 - ハロ - フルオレン - 9 - オンおよびヒドロキシ複素環のアルカリ塩、
- または 4 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - オンのアルカリ塩およびヘテロハロゲン化アリール

から出発して、ヨウ化銅を使用する触媒作用を用いる方法に従って調製することができる。

【 0 1 3 3 】

L = Sである一般式 (I b) の化合物は、当業者により知られているアリール (ヘテロアリール) チオエーテルの一般的合成方法の任意の 1 つ、とりわけ、

- 4 - ハロ - フルオレン - 9 - オンおよびメルカプト複素環のアルカリ塩、
- または 4 - メルカプト - フルオレン - 9 - オンのアルカリ塩およびヘテロハロゲン化アリール

から出発し、酢酸パラジウムを使用する触媒作用を用いる方法に従って調製することができる。

【 0 1 3 4 】

L = CO、CH₂、OおよびSである一般式 (I b) において定義した通りの、CHR₁基へのC=O基の変換は、スキーム 9 :

に従って、当業者により知られている一般的方法、特に、D. BartonらによるComprehensive Organic Chemistry (Pergamon Press)、J. MarshによるAdvanced Organic Chemist

10

20

30

40

50

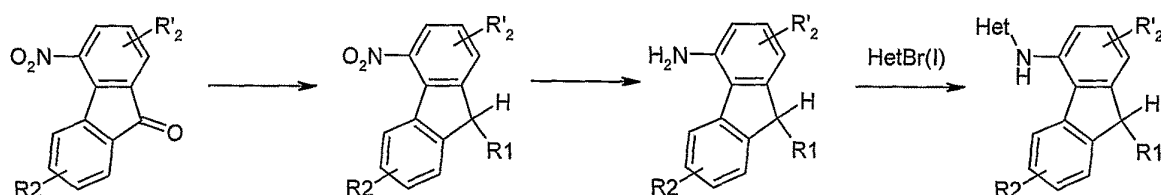
ry (Wiley Interscience)、または Compendium of Organic Synthetic Methods (Wiley Interscience) に記載の方法に従って達成することができる。

【0135】

L = NHである一般式 (I b) の化合物の調製に関し、一般的スキーム 10 :

【0136】

【化17】



一般的スキーム 10

に従って、反応の順序を逆にして、最初に、4 - ニトロ - フルオレン - 9 - オンの誘導体から、C = O 基を C H R 1 基に転換し、次いでニトロ基を第一級アミン官能基に還元し、最後にパラジウム (0) の存在下でブッフバルト - ハートウィッグ反応の条件において、複素環臭化物または複素環ヨウ化物を用いて前記一級アミンのヘテロアリール化を行うことが、本発明の範囲内において特に有利である。

【0137】

上記に記載した反応は、下記に示す実施例の調製で記載した条件に従って、および当業者により知られている一般的方法、特に、D. Bartonらによる Comprehensive Organic Chemistry (Pergamon Press); J. Marshによる Advanced Organic Chemistry (Wiley Interscience) に記載されている方法に従って行うことができる。

【0138】

本発明による生成物は、興味深い薬理学的特性を所有している。とりわけ、これらがシャペロンタンパク質の活性、とりわけ、これらの ATPase 活性を阻害する特性を所有していることが認められた。

【0139】

これらのシャペロンタンパク質の中でも、とりわけ、ヒトシャペロン HSP90 を挙げることができる。

【0140】

上記で定義した通りの一般式 (I) に対応する生成物は、したがって、Hsp90 シャペロンに対する有意な阻害作用を呈する。

【0141】

下記の実験項において示された試験は、前記シャペロンタンパク質に関する本発明の生成物の阻害活性を例証している。

【0142】

これらの特性は、したがって、本発明の一般式 (I) の生成物が、悪性腫瘍の治療のための医薬生成物として使用することができることを意味する。

【0143】

式 (I) の生成物は、獣医学の分野において使用することもできる。

【0144】

本発明は、したがって、医薬生成物として、一般式 (I) の医薬として許容できる生成物の用途に関する。

【0145】

本発明は、特に、医薬生成物として、全ての可能な異性型：ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに医薬として許容できる無機酸および有機酸または無機

10

20

30

40

50

塩基および有機塩基を添加した塩である、以下の名称：

- 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル)] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル)] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の (4 - [1 . 2 . 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル) - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 , 4 - ベンゾオキサジン - 2 H - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 7 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の 4 - { イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル - アミド
- 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミドの右旋性エナンチオマー

を有する上記で定義した通りの式 (I) の生成物、ならびにこれらのプロドラッグの用途に関する。

【 0 1 4 6 】

該生成物は、非経口、経口、経舌、直腸または局所的な経路により投与することができる。

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

50

本発明は、有効成分として、一般式（Ⅰ）の医薬生成物の少なくとも１つを含有することを特徴とする医薬組成物にも関する。

【０１４８】

これらの組成物は、注入可能な溶液または懸濁液、錠剤、コーティング錠剤、カプセル、シロップ、坐剤、クリーム、軟膏剤およびローションの形態において存在することができる。これらの医薬品形態は通常の方法で調製される。該有効成分は、水性または非水性ビヒクル、タルク、アラビアゴム、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、カカオ脂、動物または植物由来の脂肪、パラフィン誘導体、グリコール、様々な湿潤剤、分散剤または乳化剤、防腐剤など、これらの組成物において通常用いられる賦形剤に取り込むことができる。

10

【０１４９】

通常の用量は、処理する対象および問題になっている障害に依存して変化し、例えば、経口経路によりヒトにおいて１日当たり１０ｍｇから５００ｍｇであってよい。

【０１５０】

本発明は、したがって、シャペロンタンパク質、とりわけHsp90の活性を阻害することを意図した医薬生成物の調製のための、上記で定義した通りの式（Ⅰ）の生成物、または式（Ⅰ）の前記生成物の医薬として許容できる塩の使用に関する。

【０１５１】

本発明は、したがって、特に、シャペロンタンパク質がHSP90である、上記で定義した通りの式（Ⅰ）の生成物、または式（Ⅰ）の前記生成物の医薬として許容できる塩の使用に関する。

20

【０１５２】

本発明は、したがって、Hsp90型シャペロンタンパク質の活性の妨害を特徴とする疾患、とりわけ、哺乳動物におけるこうした疾患の予防または治療を意図した医薬生成物の調製のための、上記で定義した通りの式（Ⅰ）の生成物、または前記式（Ⅰ）の生成物の医薬として許容できる塩の使用に関する。

【０１５３】

本発明は、以下の群：ハンチントン病、パーキンソン病、局所的脳虚血、アルツハイマー病、多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、マラリア、ブルギア系状虫症およびバンクロフト系状虫症、トキソプラズマ症、治療耐性の真菌症、B型肝炎、C型肝炎、ヘルペスウイルス、デング熱（または骨折熱）、脊髄延髄筋萎縮症、メサングウム細胞増殖障害、血栓症、網膜症、乾癬、筋変性症、腫瘍疾患、癌に属する疾患の予防または治療を意図した医薬生成物の調製のための、上記で定義した通りの式（Ⅰ）の生成物、または式（Ⅰ）の前記生成物の医薬として許容できる塩の使用に関する。

30

【０１５４】

本発明は、したがって、腫瘍疾患を治療することを意図した医薬生成物の調製のための、上記で定義した通りの式（Ⅰ）の生成物、または式（Ⅰ）の前記生成物の医薬として許容できる塩の使用に関する。

【０１５５】

本発明は、特に、癌を治療することを意図した医薬生成物の調製のための、上記で定義した通りの式（Ⅰ）の生成物、または式（Ⅰ）の前記生成物の医薬として許容できる塩の使用に関する。

40

【０１５６】

これらの癌の中でも、本発明は、またさらに特に、固形腫瘍の治療および細胞毒性剤に耐性のある癌の治療に関する。

【０１５７】

本発明は、したがって、肺癌、乳癌および卵巣癌を含める癌、神経膠芽腫、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、前立腺、膵臓および大腸の癌、転移性メラノーマ、甲状腺癌および腎癌の腫瘍を含む癌を治療することを意図した医薬生成物の調製のための、上記の請求項のいずれか一項に定義した通りの式（Ⅰ）の生成物、または式（Ⅰ）の前記生

50

成物の医薬として許容できる塩の使用にとりわけ関する。

【0158】

したがって、Hsp90阻害剤の主な可能性ある適応症の中でも、非限定的に：

EGF-RまたはHER2を過剰発現している非小細胞肺癌、乳癌、卵巣癌および神経膠芽腫、

Bcr-Ablを過剰発現している慢性骨髄性白血病、

Flt-3を過剰発現している急性リンパ球性白血病、

Aktを過剰発現している乳房、前立腺、肺、膵臓、大腸または卵巣の癌、

B-Rafタンパク質の変異型を過剰発現している転移性メラノーマおよび甲状腺腫瘍

、

アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性前立腺癌、

エストロゲン依存性およびエストロゲン非依存性乳癌、

HIF-1αまたは変異型c-metタンパク質を過剰発現している腎癌を挙げることができる。

【0159】

本発明は、さらに、また特に、乳癌、大腸癌および肺癌の治療に関する。

【0160】

本発明は、癌化学療法を意図した医薬生成物の調製のための、上記で定義した通りの式(I)の生成物、または式(I)の前記生成物の医薬として許容できる塩の使用にも関する。

【0161】

癌化学療法を意図した本発明による医薬生成物として、本発明による式(I)の生成物は、単独で、または化学療法もしくは放射線治療と組み合わせて、または別法として他の治療剤と組み合わせて使用することができる。

【0162】

本発明は、したがって、癌に対する化学療法のための他の医薬生成物の有効成分をさらに含有する、上記で定義した通りの医薬組成物に関する。

【0163】

前記治療剤は、一般に使用される抗腫瘍剤であってよい。

【0164】

タンパク質キナーゼの公知の阻害剤の例として、とりわけ、ブチロラクトン、フラボピリドール、2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-6-ベンジルアミノ-9-メチルプリン、オロモウシン(olomucin)、グリベックおよびイレッサを挙げることができる。

本発明による式(I)の生成物は、したがって、抗増殖剤と組み合わせても有利に使用することができる。前記抗増殖剤の例として、この一覧に限定されることはないが、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼIの阻害剤、トポイソメラーゼIIの阻害剤、微小管に作用する薬剤、アルキル化試薬、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、COX-2阻害剤、MMP阻害剤、mTOR阻害剤、抗悪性腫瘍性代謝拮抗剤、白金化合物、ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害剤、SAHA、とりわけ、HDAC6の阻害剤などのヒストンデアセチラーゼ(HDAC)の阻害剤、タンパク質キナーゼ活性の減少を起こす化合物および抗血管新生化合物も、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ベンガミド、ビホスホネートおよびトラスツマブを挙げることができる。

【0165】

したがって、タキソイドなどの抗微小管剤、エボシロン、ビンカアルカロイド、シクロホスファミドなどのアルキル化試薬、シス白金およびオキサリプラチンなどのDNA挿入剤、カンプトテシンおよびこの誘導体など、トポイソメラーゼと相互作用する薬剤、アドリアマイシンなどのアントラサイクリン、5-フルオロウラシルおよび誘導体などの代謝拮抗剤ならびに類似体を例として挙げることができる。

【0166】

10

20

30

40

50

本発明による式(I)の生成物は、公知の方法、とりわけ、該文献に記載の方法、例えば、R. C. Larockにより *Comprehensive Organic Transformations*、VCH Publishers、1989において記載された方法の適用または適応により調製することができる。

【0167】

以下に記載した反応において、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基またはカルボキシ基などの反応性官能基を最終生成物に所望するが、式(I)の生成物の合成反応においてはこれらの関与を所望しない場合、これらを保護することが必要であり得る。従来の保護基は、例えば、「*Protective Groups in Organic Chemistry*」John Wiley and Sons、1991においてT. W. Greene and P. G. M. Wutsにより記載された方法など、通常の標準的手法に従って使用することができる。

10

【0168】

下記に公開する実験項により、出発生成物の非限定的例を示す。他の出発生成物は、市販されているまたは当業者に知られている通常の方法により調製することができる。

【実施例】

【0169】

本発明を例証する実施例：調製が下記に示される実施例は、本発明を例証するが限定するものではない。

【0170】

20

以下に記載した全ての実施例は、プロトンNMR分光法および質量分析を特徴とし、これらの実施例の大半は、赤外分光法も特徴とした。

【0171】

実施例1：2-アミノ-5-クロロ-ピリミジン-4-カルボン酸の[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-9H-フルオレン-9(R,S)-イル]-アミドの合成

段階1：250 mLの三口フラスコにおいて、Tetrahedron、47(38)、1991、8177-8194に従って調製することができる2-アジド-エチルアミン1.5 g、およびフルオレン-4-オン-9-カルボン酸の塩化物3.5 gをジクロロメタン100 mLおよびトリエチルアミン4 mL中に溶解する。室温で20時間撹拌した後、反応混合物を水中に注入し、ジクロロメタンで抽出する。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で、次いで水で有機相を洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮する。残渣を酸化ジイソプロピルでペースト状にして、ろ過し、デシケーター中35℃で乾燥する。こうして、以下の特徴を有する9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボン酸の(2-アジド-エチル)-アミド3.65 gを黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

30

質量スペクトル(EI)：m/z = 292 (M+)

【0172】

段階2：アルゴン雰囲気下で250 mLフラスコにおいて、前段階で得られた9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボン酸の(2-アジド-エチル)-アミド3.65 g、ジtertブチルジカーボネート4 gおよびジメチルアミノピリジン1.5 gのテトラヒドロフラン55 mL中溶液を、室温で終夜撹拌する。反応混合物を水中に注入し、酢酸エチルで抽出する。有機相をリン酸二水素ナトリウムの水溶液で、次いで塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮する。こうして、以下の特徴を有する(2-アジド-エチル)-(9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボニル)カルバミン酸のtert-ブチルエステル5.25 gを橙色のオイルの形態で得て、このまま次の段階で使用する。

40

質量スペクトル(LCMS)：m/z = 392 (M+)

【0173】

質量スペクトル(LCMS)：m/z = 392 (M+)

段階3：アルゴン雰囲気下で250 mLフラスコにおいて、前段階で得られた(2-ア

50

ジド - エチル) - (9 - オキソ - 9 H - フルオレン - 4 - カルボニル) カルバミン酸の *tert* - ブチルエステル 4 . 4 g およびトリフェニルホスフィン 2 . 9 g のトルエン 52 mL とジクロロメタン 13 mL との混合物中溶液を、室温で 20 時間撹拌する。減圧で蒸発乾固する。ジクロロメタンと酢酸エチルとの混合物 (容量により 95 / 5、次いで、9 / 1) で溶出するシリカゲル (40 - 63 μ m) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、以下の特徴を有する (4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾール) - 2 - (9 - オキソ - 9 H - フルオレン - 4 - イル) - 1 - カルボン酸の *tert* - ブチルエステル 1 . 29 g を黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

【 0 1 7 4 】

^1H NMR スペクトル (400 MHz , (ppm) , DMSO - d_6) : 0 . 93 (s , 9 H) ; 4 . 00 (s 広幅 , 4 H) ; 7 . 36 (d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 39 から 7 . 46 (m , 2 H) ; 7 . 53 (dd , $J = 1 . 5$ および $7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 61 (dt , $J = 1 . 5$ および $7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 66 から 7 . 70 (m , 2 H) 。

10

【 0 1 7 5 】

段階 4 : アルゴン雰囲気下で 50 mL フラスコにおいて、前段階で得られた (4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾール) - 2 - (9 - オキソ - 9 H - フルオレン - 4 - イル) - 1 - カルボン酸の *tert* - ブチルエステル 1 . 29 g のジクロロメタン 20 mL 中溶液を 0 まで冷却し、トリフルオロ酢酸 8 . 5 mL を滴下により添加する。放置して室温まで戻し、20 時間撹拌する。減圧で蒸発乾固する。トルエンを添加し、減圧で蒸発乾固する。残渣をジイソプロピル中でペースト状にして、ろ過し、デシケター中 35 で乾燥する。以下の特徴を有する 4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン酸のトリフルオロアセテート 1 . 65 g (100%) を黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

20

質量スペクトル (EI / CI) : $m/z = 362$ (M^+)

【 0 1 7 6 】

段階 5 : アルゴン雰囲気下で 100 mL の三口フラスコにおいて、塩化オキサリル 0 . 65 mL のジクロロメタン 5 mL 中溶液を - 65 まで冷却、次いで、3 A 分子ふるい上でジメチルスルホキシド 0 . 94 mL を滴下により添加する。10 分間撹拌し、次いで、4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン酸のトリフルオロアセテート 1 . 65 g のジクロロメタン 15 mL 中溶液、次いでトリエチルアミン 5 mL を滴下により添加する。- 65 で 1 時間撹拌し、次いで、放置して室温まで戻し、2 時間撹拌する。反応混合物を水中に注入し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で蒸発乾固する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 98 / 2) で溶出するシリカゲル (40 - 63 μ m) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を有する 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 560 mg を黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

30

【 0 1 7 7 】

^1H NMR スペクトル (400 MHz , (ppm) , DMSO - d_6) : 7 . 13 から 7 . 33 (m : 拡散している , 2 H) ; 7 . 37 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 45 から 7 . 53 (m , 2 H) ; 7 . 64 (d 広幅 , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 69 (d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 2 H) ; 7 . 83 (d 広幅 , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 12 . 65 (s 広幅 , 1 H) 。

40

【 0 1 7 8 】

段階 6 : 室温で 20 時間、エタノール 12 mL 中の前段階で得られた 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 560 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 474 mg および酢酸ナトリウム 933 mg から出発し、実施例 5 における段階 2 の通りの手順に従う。減圧で溶媒を濃縮した後、残渣を水、次いでトルエン中に続けて溶解し、最後に、酸化ジイソプロピル中でペースト状にする。このようにして、以下の特徴を有する

50

4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシム (Z , E) 4 4 9 m g を Z 異性体と E 異性体との 5 0 - 5 0 混合物として淡黄色粉末の形態で得る。

質量スペクトル (E I) : $m/z = 261 (M+)$

【 0 1 7 9 】

段階 7 : ラネーニッケルの存在下で、1 パールの初期水素圧力下、6 0 で 3 時間、エタノール 2 5 m L とテトラヒドロフラン 2 5 m L との混合物中の前段階で得られた 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシムの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 4 4 9 m g から出発し、実施例 5 における段階 3 の通り、高圧滅菌器中で後処理する。セライト上で触媒をろ過し、ろ液を減圧で濃縮し、酸化ジイソプロピルでペースト状にすることにより精製した後、以下の特徴を持つ 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - アミン 3 6 7 m g を白色粉末の形態で得る。

10

質量スペクトル (E I) : $m/z = 247 (M+)$

【 0 1 8 0 】

^1H NMR スペクトル (4 0 0 M H z , (p p m) , D M S O - d_6) : 2 . 2 9 (m : 拡散している , 2 H) ; 4 . 7 6 (s , 1 H) ; 7 . 1 4 (s 広幅 , 1 H) ; 7 . 1 6 (t : 部分マスク , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 2 8 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 3 1 (s 広幅 , 1 H) ; 7 . 3 6 から 7 . 4 2 (m , 3 H) ; 7 . 6 5 (d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 7 4 (m , 1 H) ; 1 2 . 4 (s 広幅 , 1 H) 。

【 0 1 8 1 】

20

段階 8 : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (E D C I) の塩酸塩 1 1 6 m g および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B T) 8 2 m g の存在下で、室温で 2 0 時間、前段階で得られた 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - アミン 1 0 0 m g 、およびジメチルホルムアミド 2 m L 中の 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸 7 4 m g から出発し、実施例 5 における段階 4 の通りの手順に従う。ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 9 8 / 2 、次いで、9 5 / 5) で溶出するシリカゲル (4 0 - 6 3 μm) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド 5 2 m g を、オフホワイト粉末の形態で得る。

30

質量スペクトル (E I / C I / L C M S) : $m/z = 402 (M+)$

【 0 1 8 2 】

^1H NMR スペクトル (4 0 0 M H z , (p p m) , D M S O - d_6) : 6 . 2 0 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 1 0 (s 広幅 , 2 H) ; 7 . 1 7 (s 広幅 , 1 H) ; 7 . 2 7 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 3 4 (m , 2 H) ; 7 . 4 5 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 4 8 (d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 5 4 (d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 6 0 (m , 2 H) ; 8 . 3 8 (s , 1 H) ; 9 . 2 5 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; 1 2 . 4 5 (s 広幅 , 1 H) 。

【 0 1 8 3 】

実施例 2 : 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミドの合成

40

段階 1 : 9 - フルオレノン - 4 - カルボン酸 5 g 、ヨードベンゼンジアセタート 2 2 g 、2 倍昇華したヨウ素 1 7 g および四塩化炭素 4 5 0 m L を、1 2 5 W ランプを具備する光化学反応器中に続けて導入する。7 8 で 2 0 時間、放射線下で加熱した後、チオ硫酸ナトリウムの 1 0 % 水溶液 3 0 0 m L を添加し、1 5 分間攪拌する。沈殿物 (無反応の出発生成物) を除去し、シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (容量により 9 0 - 1 0) で溶出するシリカゲル (2 0 - 4 0 μm) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより、ろ液の有機相を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - ヨード - フルオレン - 9 - オン 1 . 5 9 g を、黄色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : $m/z = 306 (M+)$

50

【0184】

^1H NMRスペクトル (400 MHz, (ppm), DMSO- d_6) : 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.48 (d 広幅, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.66 (dd, $J = 1.0$ および 7.5 Hz, 1H); 7.69 (d 広幅, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.74 (dt, $J = 1.0$ および 7.5 Hz, 1H); 8.05 (dd, $J = 1.0$ および 7.5 Hz, 1H); 8.59 (d 広幅, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

【0185】

段階2: マイクロ波管において、段階1で得られた4-ヨード-フルオレン-9-オン 1.2 gをエタノール 30 mL中に溶解し、次いで、ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II) 0.52 g、ベンゾフラン-2-ボロン酸 0.6 g およびトリエチルアミン 0.5 mLを続けて添加する。140 で6分の反応後、濃縮乾固し、ジクロロメタン中および水中に溶かし、ジクロロメタン 2 x 20 mLで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固する。シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物(容量により 98-02)で溶出するシリカゲル(20-40 μm)上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られる粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する4-(ベンゾフラン-2-イル)-フルオレン-9-オン 0.64 gを、黄色固体の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E/I) : $m/z = 296$ (M+)

【0186】

^1H NMRスペクトル (400 MHz, (ppm), DMSO- d_6) : 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.34から7.46 (m, 4H); 7.49から7.56 (m, 2H); 7.71 (m, 2H); 7.78 (m, 2H); 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

【0187】

段階3: 100 mLの三口フラスコにおいて、段階2で得られた4-(ベンゾフラン-2-イル)-フルオレン-9-オン 0.64 gをエタノール 20 mL中に溶解し、次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩 0.45 g および乾燥酢酸ナトリウム 0.88 gを続けて添加する。室温で終夜撹拌した後、濃縮乾固し、水 20 mLを添加する。形成する沈殿物を流し、水で洗浄し、ドラフト中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を持つ4-(ベンゾフラン-2-イル)-フルオレン-9-オンのZオキシムとEオキシムとの等モル混合物 0.58 gを、黄色粉末の形態で得る。

融点(コフラー) : 188

質量スペクトル (E/I) : $m/z = 311$ (M+)

【0188】

段階4: 100 mLの高圧滅菌器において、段階3で得られた4-(ベンゾフラン-2-イル)-フルオレン-9-オンのZ異性体とE異性体との等モル混合物 0.58 gを、エタノール 24 mLとテトラヒドロフラン 24 mLとの混合物中に溶解し、スパチュラ先端量のラネーニッケルを添加し、次いで、1バールの初期水素圧力をかけ、60 で3時間、高圧滅菌器を過熱する。冷却した後、ろ液を減圧で濃縮する。このようにして、以下の特徴を有する4-(ベンゾフラン-2-イル)-9H-フルオレン-9(R,S)-イル-アミン 0.4 gを、半固体の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E/I) : $m/z = 297$ (M+)

【0189】

段階5: 25 mLの三口フラスコにおいて、段階4で得られた4-(ベンゾフラン-2-イル)-9H-フルオレン-9(R,S)-イル-アミン 400 mgを、ジメチルホルムアミド 9 mL中に溶解し、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)の塩酸塩 283 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT) 90 mg および1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸 218 mgを続けて添加し、次いで、室温で20時間撹拌する。次いで、水 50 mLで添加し、形成する沈殿物を流し、水で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液でこれを洗浄す

10

20

30

40

50

る。ジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により 90 - 10）で溶出するシリカゲル（20 - 40 μm ）上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られる粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボン酸の[4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9(R, S) - イル] - アミド 59 mg を、ベージュ色固体の形態で得る。

融点（コフラー）> 260

質量スペクトル（E / I）：m / z = 441（M +）

【0190】

^1H NMR スペクトル（400 MHz, (ppm), DMSO - d_6 ）：6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.90 (s 広幅, 1H)；7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.25 (s, 1H)；7.28 (t：部分マスク, J = 8.0 Hz, 1H)；7.32 から 7.53 (m, 5H)；7.62 (m, 3H)；7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；9.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.85 (m 広幅, 1H)。

【0191】

実施例 3：1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボン酸の[4 - (キノリン - 3 - イル) - 9H - フルオレン - 9(R, S) - イル] - アミドの合成

段階 1：マイクロ波管において、実施例 2 における段階 1 で得られた 4 - ヨード - フルオレン - 9 - オン 1.1 g を、エタノール 25 mL 中に溶解し、次いで、（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（II）0.46 g、キノリン - 3 - ボロン酸 0.57 g およびトリエチルアミン 0.9 mL を続けて添加する。140 で 8 分間反応させた後、濃縮乾固し、ジクロロメタン中および水中に溶かし、ジクロロメタン 2 x 20 mL で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固する。シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物（容量により 90 - 10）で溶出するシリカゲル（20 - 40 μm ）上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られる粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (キノリン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オン 0.53 g を、黄色固体の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル（E / I）：m / z = 307（M +）

【0192】

段階 2：50 mL の三口フラスコにおいて、段階 1 で得られた 4 - (キノリン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オン 0.53 g をエタノール 15 mL 中に溶解し、次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩 0.36 g および乾燥酢酸ナトリウム 0.7 g を続けて添加する。室温で終夜撹拌した後、濃縮乾固し、水 20 mL を添加する。形成する沈殿物を流し、水で洗浄し、ドラフト中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (キノリン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オンの Z オキシムと E オキシムとの等モル混合物 0.51 g（92%）を、黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

融点（コフラー）：204

質量スペクトル（E / I）：m / z = 322（M +）

【0193】

段階 3：100 mL の高圧滅菌器において、段階 2 で得られた 4 - (キノリン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オンの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 0.51 g を、エタノール 20 mL とテトラヒドロフラン 20 mL との混合物中に溶解し、スパチュラ先端量のラネーニッケルを添加し、次いで、1 パールの初期水素圧力をかけ、60 で 8 時間高圧滅菌器を加熱する。冷却した後、セライト上で触媒をろ過する。ろ液を減圧で濃縮する。シリカゲル（20 - 40 μm ）上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、ジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により 95 - 05）を溶出する。このようにして、以下の特徴を持つ[4 - (キノリン - 3 - イル) - 9H - フルオレン - 9(R, S) - イル] - アミン 0.18 g を、白色メレンゲの形態で得る。

質量スペクトル（E / I）：m / z = 308（M +）

【0194】

段階4：25 mLの三口フラスコにおいて、段階3で得られた[4-(キノリン-3-イル)-9H-フルオレン-9(R,S)-イル]-アミン180 mgを、ジメチルホルムアミド4 mL中に溶解し、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)の塩酸塩123 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)40 mgおよび1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸104 mgを続けて添加し、次いで、室温で20時間攪拌する。次いで、水30 mLを添加し、形成する沈殿物を流し、水で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液でこれを洗浄する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物(容量により90-10)で溶出するシリカゲル(20-40 μ m)上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られる粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の[4-(キノリン-3-イル)-9H-フルオレン-9(R,S)-イル]-アミド130 mgを、白色固体の形態で得る。

融点(コフラー) > 260

質量スペクトル(E/I) : m/z = 452 (M+)

【0195】

^1H NMRスペクトル(400 MHz, (ppm), DMSO- d_6) : 6.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.74 (dt, J = 8.0 Hz, 1H) ; 6.92 (dd, J = 2.0および3.5 Hz, 1H) ; 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.60 から 7.67 (m, 2H) ; 7.70 から 7.75 (m, 2H) ; 7.88 (t 広幅, J = 7.5 Hz, 1H) ; 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 8.53 (m : 拡散している, 1H) ; 9.01 (m : 拡散している, 1H) ; 9.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 11.85 (m 広幅, 1H)。

【0196】

実施例4：1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の[4-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-9H-フルオレン-9-(R,S)-イル]-アミドの合成

段階1：マイクロ波管において、実施例2における段階1で得られた4-ヨード-フルオレン-9-オン0.6 gを、エタノール12 mL中に溶解し、次いで、ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)0.28 g、2-フルオロピリジン-5-ボロン酸0.29 gおよびトリエチルアミン0.55 mLを続けて添加する。140 で6分間反応させた後、濃縮乾固し、ジクロロメタン中および水中に溶かし、ジクロロメタン2 x 20 mLで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固する。シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物(容量により95-05)で溶出するシリカゲル(20-40 μ m)上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ4-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-フルオレン-9-オン0.28 gを、黄色固体の形態で得る。

融点(コフラー) : 138

質量スペクトル(E/I) : m/z = 275 (M+)

【0197】

段階2：50 mLの三口フラスコにおいて、段階1で得られた4-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-フルオレン-9-オン0.28 gを、エタノール10 mL中に溶解し、次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩0.21 gおよび乾燥酢酸ナトリウム0.41 gを続けて添加する。4時間室温で攪拌した後、濃縮乾固し、水100 mLを添加する。形成する沈殿物を流し、水で洗浄し、ドラフト中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する4-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-フルオレン-9-オンのZオキシムとEオキシムとの等モル混合物0.27 gを、淡黄色固体の形態で得て、このまま次

の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : $m / z = 290$ (M +)

【0198】

段階3 : 50 mL の高圧滅菌器において、段階2で得られた4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オンのZ異性体とE異性体との等モル混合物の0.27 gを、エタノール10 mLとテトラヒドロフラン10 mLとの混合物中に溶解し、スパチュラ先端量のラネーニッケルを添加し、次いで、1バールの初期水素圧力をかけ、60 で3時間高圧滅菌器を加熱する。冷却した後、減圧で濃縮する。このようにして、以下の特徴を有する4 (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル - 9 H -) - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミン0.23 gを、黄色ラッカーの形態で得て、このまま使用する。

10

質量スペクトル (E / I) : $m / z = 276$ (M +)

【0199】

段階4 : 25 mL の三つ口フラスコにおいて、段階3で得られた4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル - 9 H -) - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミン230 mgを、ジメチルホルムアミド7 mL中に溶解し、次いで、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (EDCI) の塩酸塩175 mg、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 57 mgおよび1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸149 mgを続けて添加し、次いで、室温で20時間攪拌する。次いで、水30 mLを添加し、形成する沈殿物を流し、水で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液でこれを洗浄する。ジクロロメタンとエタノールとの混合物 (容量により95 - 05) で溶出するシリカゲル (20 - 40 μ m) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られる粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル] - アミド184 mgを、桃色固体の形態で得る。

20

融点 (コフラー) > 260

質量スペクトル (E / I) : $m / z = 420$ (M +)

【0200】

^1H NMRスペクトル (400 MHz, (ppm), DMSO - d_6) : 6.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 6.91 (d, J = 2.0および3.5 Hz, 1H) ; 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.29から7.34 (m, 2H) ; 7.41 (dd, J = 2.5および8.5 Hz, 1H) ; 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.61 (m, 2H) ; 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 8.11 (m : 拡散している, 1H) ; 8.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 8.35 (m : 拡散している, 1H) ; 9.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 11.85 (m 広幅, 1H)。

30

【0201】

実施例5 : 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル] - アミド

段階1 : アルゴン雰囲気下で100 mLの三つ口フラスコにおいて、実施例2における段階1の通りに得られた4 - ヨード - フルオレン - 9 - オン0.59 g、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 0.22 g、炭酸ナトリウム0.6 g、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - インドール - 2 ボロン酸0.5 g、水2.8 mLおよびジオキサン25 mLを続けて導入する。100 で1時間30分間加熱した後、冷却し、次いで、ジクロロメタンおよび水を添加し、水3 x 30 mLで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固する。シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (容量により98 - 02) で溶出するシリカゲル (20 - 40 μ m) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られる粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ2 - (9 - オキソ - 9 H - フルオレン - 4 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸の tert - ブチルエステル0.44 gを、黄色固体の形態で得る。

40

50

融点（コフラー）：170

質量スペクトル（E/I）： $m/z = 395$ （M+）

【0202】

段階2：50 mLの一口フラスコにおいて、段階1で得られた2-（9-オキソ-9H-フルオレン-4-イル）-インドール-1-カルボン酸のtert-ブチルエステル0.44 gを、エタノール10 mL中に溶解し、次いでヒドロキシルアミン塩酸塩0.23 gおよび乾燥酢酸ナトリウム0.45 gを続けて添加する。室温で20時間撹拌した後、濃縮乾固し、水100 mLを添加する。形成する沈殿物を流し、石油エーテルで洗浄し、ドラフト中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する2-（9-オキソ-9H-フルオレン-4-イル）-インドール-1-カルボン酸のtert-ブチルエステルのZオキシムとEオキシムとの等モル混合物0.4 gを、淡黄色固体の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

10

融点（コフラー）：130

質量スペクトル（E/I）： $m/z = 410$ （M+）

【0203】

段階3：100 mLの高圧滅菌器において、段階2で得られた2-（9-オキソ-9H-フルオレン-4-イル）-インドール-1-カルボン酸のtert-ブチルエステルのZ異性体とE異性体との等モル混合物0.4 gを、エタノール12 mLとテトラヒドロフラン12 mLとの混合物中に溶解し、スパチュラ先端量のラネーニッケルを添加し、次いで、1バールの初期水素圧力をかけ、60℃で8時間高圧滅菌器を加熱する。冷却した後、セライト上で触媒をろ過する。ろ液を減圧で濃縮する。このようにして、以下の特徴を有する2-〔9（R,S）-アミノ-9H-フルオレン-4-イル-〕-インドール-1-カルボン酸のtert-ブチルエステル0.38 gを、白色ラッカーの形態で得て、このまま使用する。

20

質量スペクトル（E/I）： $m/z = 396$ （M+）

【0204】

段階4：25 mLの三口フラスコにおいて、段階3で得られた2-〔9（R,S）-アミノ-9H-フルオレン-4-イル-〕-インドール-1-カルボン酸のtert-ブチルエステル375 mgを、ジメチルホルムアミド8 mL中に溶解し、次いで、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド（EDCI）の塩酸塩200 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）65 mgおよび1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-カルボン酸169 mgを続けて添加し、次いで、室温で20時間撹拌する。次いで、水200 mLを添加し、形成する沈殿物を流し、水で、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で、次いで石油エーテルで洗浄する。このようにして、以下の特徴を有する2-〔（R,S）-9-〔（1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-カルボニル）-アミノ〕-9H-フルオレン-4-イル〕-インドール-1-カルボン酸のtert-ブチルエステル400 mgを、淡黄色固体の形態で得て、このまま使用する。

30

質量スペクトル（E/I）： $m/z = 540$ （M+）

【0205】

段階5：段階4で得られた2-〔（R,S）-9-〔（1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-カルボニル）-アミノ〕-9H-フルオレン-4-イル〕-インドール-1-カルボン酸のtert-ブチルエステル85 mgを、ジクロロメタン2 mL中に溶解し、トリフルオロ酢酸0.2 mLを添加する。室温で20時間撹拌した後、濃縮乾固し、次いで、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、ジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により95-05）で溶出するシリカゲル（20-40 μm）上のフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-カルボン酸の〔4-（1H-インドール-2-イル）-9H-フルオレン-9（R,S）-イル〕-アミド35 mgを、白色粉末の形態で得る。

40

質量スペクトル（LC/MS）： $m/z = 440$ （M+）

【0206】

50

^1H NMRスペクトル (400 MHz, (ppm), DMSO- d_6) : 6.41 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H); 6.59 (s 広幅, 1H); 6.91 (d 広幅, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H); 7.02 から 7.11 (m, 2H); 7.13 から 7.22 (m, 2H); 7.31 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.41 から 7.51 (m, 4H); 7.57 から 7.69 (m, 4H); 8.29 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H); 9.24 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H); 11.55 (m 広幅, 1H); 11.85 (m 広幅, 1H)。

【0207】

実施例 6 : 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル] - アミド

10

段階 1 : 500 mL 三口フラスコにおいて、2 - アミノフェノール 2.5 g をジクロロメタン 120 mL 中に溶解し、次いでトリエチルアミン 2.8 mL およびフルオレン - 4 - オン - 9 - カルボン酸の塩化物 2.5 g を、室温で続けて添加する。室温で 20 時間撹拌した後、水 150 mL を注入し、ジクロロメタン 20 mL で抽出し、炭酸水素ナトリウム溶液で、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 98 - 2) で溶出するシリカゲル (40 - 63 μm) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、9 - オキソ - 9H - フルオレン - 4 - カルボン酸の (2 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド 1.8 g を得て、これをこのまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : $m/z = 315$ (M +)

20

【0208】

段階 2 : マイクロ波反応器において、200 で 30 分間、前段階で得られた 9 - オキソ - 9H - フルオレン - 4 - カルボン酸の (2 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド 1.5 g の酢酸 80 mL 中溶液を加熱する。冷却した後、ロータリーエバポレーター中で濃縮し、ジクロロメタンで溶出するシリカゲル (40 - 63 μm) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製した。このようにして、以下の特徴を持つ (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - オン 0.2 g を、黄色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : $m/z = 297$ (M +)

【0209】

段階 3 : 前段階で得られた (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - オン 280 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 196 mg および酢酸ナトリウム 386 mg から出発し、室温で 48 時間、エタノール 12 mL 中で撹拌し、実施例 2 における段階 3 の通りの手順に従う。形成する沈殿物を水で、および石油エーテルで洗浄した後、ろ過および乾燥後に、以下の特徴を持つ (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - オンオキシム 220 mg を、Z 異性体と E 異性体との 50 - 50 混合物としてオフホワイト固体の形態で得る。

30

融点 (コフラー) : 206

質量スペクトル (E / I) : $m/z = 312$ (M +)

【0210】

段階 4 : 50 mL 高圧滅菌器において、段階 3 で得られた 4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オンの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 0.22 g を、エタノール 12 mL とテトラヒドロフラン 12 mL との混合物中に溶解し、スパチュラ先端量のラネーニッケルを添加し、次いで、1 パールの初期水素圧力にかけ、60 で 2 時間、高圧滅菌器を加熱する。冷却した後、セライト上で触媒をろ過する。ろ液を減圧で濃縮する。このようにして、以下の特徴を有する [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル] - アミン 0.21 g を、褐色ラッカーの形態で得て、このまま使用する。

40

質量スペクトル (E / I) : $m/z = 298$ (M +)

【0211】

段階 5 : 段階 4 で得られた [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9H - フルオレ

50

ン - 9 - (R , S) - イル] - アミン 205 mg、および 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 123 mg から出発し、EDCI 145 mg および HOBt 47 mg の存在下で、DMF 6 mL 中で 6 時間、実施例 5 における段階 3 の通りの手順に従う。反応混合物を水 50 mL 中に注入し、形成する沈殿物を流し、水で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で、再度水で洗浄する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により 95 / 05）で溶出するシリカゲル（40 - 63 μ m）上のクロマトグラフィーにより得られた固体を精製する。真空下で蒸発乾固した後、石油エーテルにおいて得られた固体を倍散し、ろ過し、真空下において 40 で乾燥する。このようにして、以下の特徴を持つ 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド 129 mg を、ベージュ色固体の形態で得る。

10

融点（コフラー）> 260

【0212】

^1H NMR スペクトル（400 MHz - DMSO - d_6 ）（ppm）：6.42（d, J = 8.5 Hz, 1H）；6.91（d 広幅, J = 3.5 Hz, 1H）；7.35 から 7.45（m, 2H）；7.47（d, J = 5.0 Hz, 1H）；7.48 から 7.56（m, 2H）；7.59（t, J = 7.5 Hz, 1H）；7.63（t, J = 3.5 Hz, 1H）；7.66（d, J = 7.5 Hz, 1H）；7.86（d, J = 7.5 Hz, 1H）；7.88（d, J = 7.5 Hz, 1H）；7.97（d, J = 7.5 Hz, 1H）；8.01（d, J = 7.5 Hz, 1H）；8.25 から 8.35（m, 2H）；9.29（d, J = 8.5 Hz, 1H）；11.85（m 広幅, 1H）。

20

【0213】

実施例 7：1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) イル] - アミド

段階 1：マイクロ波管において、J. Amer. Chem. Soc、57、2443 - 6、1935 に従って得ることができる 4 - ブロモ - フルオレン - 9 - オン 0.5 g を、エタノール 12 mL 中に溶解し、次いで、ビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（II）0.27 g、ピリミジノ - 5 - ボロン酸 0.25 g および トリエチルアミン 0.54 mL を続けて添加する。140 で 18 分間反応させた後、濃縮乾固し、ジクロロメタン中および水中に溶かし、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固する。シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物（容量により 80 - 20）で溶出するシリカゲル（20 - 40 μ m）上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オン 0.3 g を、黄色固体の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

30

融点（コフラー）：188

【0214】

段階 2：前段階で得られた 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オンの 300 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 242 mg および 酢酸ナトリウム 477 mg から出発し、室温で 24 時間、エタノール 10 mL 中で攪拌し、実施例 5 における段階 2 の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、残渣を水中に溶かし、形成する沈殿物を流し次いで、ペンタンで濯ぐ。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オン オキシム 310 mg を、Z 異性体と E 異性体との 50 - 50 混合物として黄色固体の形態で得る。

40

融点（コフラー）：222

質量スペクトル（E / I）：m / z = 273（M +）

【0215】

段階 3：50 mL 高圧滅菌器において、段階 2 で得られた 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オンの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 0.31 g を、エタノール 15 mL と テトラヒドロフラン 15 mL との混合物中に溶解し、スパチュラ先端量の ラネーニッケルを添加し、次いで、1 パールの初期水素圧力にかけ、60 で 2 時間高圧

50

滅菌器を加熱する。冷却した後、セライト上で触媒をろ過する。ろ液を減圧で濃縮する。このようにして、以下の特徴を有する4-(ピリミジン-5-イル)-9H-フルオレン-9-(R,S)-イル-アミン0.3gを、褐色ラッカーの形態で得て、このまま使用する。

質量スペクトル(E/I): m/z = 259 (M+)

【0216】

段階4: 段階4で得られた4-(ピリミジン-5-イル)-9H-フルオレン-9-(R,S)-イル-アミン290mg、および1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸200mgから出発し、EDCI 236mgおよびHOBt 77mgの存在下で、DMF 15mL中で48時間、実施例5における段階4の通りの手順に従う。反応混合物を水50mL中に注入し、形成する沈殿物を流し、水で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で、および再度水で洗浄する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物(容量により95/05)で溶出するシリカゲル(40-63μm)上のクロマトグラフィーにより得られた固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の[4-(ピリミジン-5-イル)-9H-フルオレン-9-(R,S)-イル}-アミド195mgを、白色固体の形態で得る。

融点(コフラー) > 260

質量スペクトル(E/I): m/z = 403 (M+)

【0217】

¹H NMRスペクトル(400MHz - DMSO-d₆) (ppm): 6.40(d, J = 8.5Hz, 1H); 6.78(d, J = 7.5Hz, 1H); 6.91(d, 広幅, J = 3.5Hz, 1H); 7.21(t, J = 7.5Hz, 1H); 7.32(t, J = 7.5Hz, 1H); 7.38(d, J = 7.5Hz, 1H); 7.47(d, J = 5.0Hz, 1H); 7.50(t, J = 7.5Hz, 1H); 7.62(m, 2H); 7.72(d, J = 7.5Hz, 1H); 8.29(d, J = 5.0Hz, 1H); 8.98(s, 2H); 9.23(d, J = 8.5Hz, 1H); 9.39(s, 1H); 11.85(m 広幅, 1H)。

【0218】

実施例8: 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の[4-(キノリン-2-イル)-9H-フルオレン-9-(R,S)-イル}-アミド

段階1: 250mLの三口フラスコにおいて、J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6(1935)に従って得ることができる4-プロモ-フルオレン-9-オン2g、酢酸パラジウム(II)175mg、酢酸カリウム3.8g、4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ[1,3,2-ジオキサボロラニル]4.8gおよびジメチルホルムアミド150mLを続けて導入する。得られた溶液中に1時間アルゴンの流れを通し、次いで、約70℃で1時間加熱した。冷却した後、セライト上で混合物をろ過し、ろ液に水200mLを添加し、酢酸エチルの3×50mLで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮する。シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物(容量により95/05)で溶出するシリカゲル(40-63μm)上のクロマトグラフィーにより得られた固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-フルオレン-9-オン2gを、黄色固体の形態で得て、これをこのまま次の段階で使用する。

質量スペクトル(E/I): m/z = 306 (M+)

【0219】

¹Hスペクトル(400MHz - DMSO-d₆) (ppm): 1.40(s, 12H); 7.39(t 広幅, J = 7.5Hz, 2H); 7.59から7.66(m, 2H); 7.71(d 広幅, J = 7.5Hz, 1H); 7.87(dd, J = 1.0および7.5Hz, 1H); 8.47(d 広幅, J = 7.5Hz, 1H)。

【0220】

段階2: アルゴン雰囲気下で250mLの三口フラスコにおいて、前段階で得られた

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 2 g、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 1 g、炭酸セシウム 2 . 2 g、T e t r a h e d r o n L e t t e r s、40、(1999)、7477 - 78に従って得られた2 - プロモ - キノリン 0 . 96 gおよび無水ジメチルホルムアミド 60 mLを続けて導入する。80 で5時間30分間加熱した後、冷却し、次いで、水 200 mL中に注入し、酢酸エチル 3 x 50 mLで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮する。シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (容量により 90 - 100) で溶出するシリカゲル (20 - 40 μ m) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (キノリン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 0 . 95 gを、黄色固体の形態で得る。

10

融点 (コフラー) : 155

質量スペクトル (E / I) : m / z = 307 (M +)

【 0221 】

段階3 : 前段階で得られた 4 - キノリン - 2 - イル - フルオレン - 9 - オン 940 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 640 mgおよび酢酸ナトリウム 1 . 25 g から出発し、室温で24時間エタノール 26 mL中で攪拌し、実施例5における段階2の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、水中で残渣を溶かし、形成する沈殿物をろ過し、次いで、ペンタンで濯ぐ。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (キノリン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシム 910 mgを、Z異性体とE異性体との50 - 50混合物として白色固体の形態で得る。

20

融点 (コフラー) : 260

質量スペクトル (E / I) : m / z = 322 (M +)

【 0222 】

段階4 : 100 mL 高圧滅菌器において、段階3で得られた 4 - (キノリン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシムのZ異性体とE異性体との等モル混合物 0 . 9 gを、エタノール 40 mLとテトラヒドロフラン 40 mLとの混合物中に溶解し、スパチュラ先端量のラネーニッケルを添加し、次いで、1バールの初期水素圧力にかけ、60 で2時間高圧滅菌器を加熱する。冷却した後、セライト上で触媒をろ過し、ろ液を減圧で濃縮する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 95 - 05) で溶出するシリカゲル (20 - 40 μ m) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ 4 - (キノリン - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル - アミン 0 . 72 gを、白色メレンゲの形態で得る。

30

質量スペクトル (E / I) : m / z = 308 (M +)

【 0223 】

段階5 : 段階4で得られた 4 - (キノリン - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル - アミン 200 mg、および1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 116 mg から出発し、EDCI 137 mgおよびHOBt 45 mgの存在下で、DMF 6 mL中で20時間、実施例5における段階4の通りの手順に従う。反応混合物を水 60 mL中に注入し、形成する沈殿物を流し、水 6 x 20 mLで、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で、再度水で、次いで、イソプロピルエーテルで洗浄する。このようにして、以下の特徴を持つ1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 2 - イル) - 9H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル] - アミド 185 mgを、桃色がかった白色固体の形態で得る。

40

融点 (コフラー) = 260

質量スペクトル (E / I) : m / z = 452 (M +)

【 0224 】

^1H NMRスペクトル (400 MHz - DMSO - d_6) (ppm) : 6 . 43 (d , J = 8 . 5 Hz , 1H) ; 6 . 82 (d , J = 7 . 5 Hz , 1H) ; 6 . 92 (s , 1H) ; 7 . 08 (t , J = 7 . 5 Hz , 1H) ; 7 . 28 (t , J = 7 . 5 Hz , 1H) ; 7 . 44 から 7 . 54 (m , 3H) ; 7 . 57 から 7 . 65 (m , 2H) ; 7 . 62

50

から 7.75 (m, 2H); 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 9.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 11.9 (s, 1H)。

【0225】

実施例 9: 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の (4 - [1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル - 9H - フルオレン - 9 (R, S) - イル) - アミド

段階 1: マイクロ波反応器において、実施例 8 における段階 1 で得られた 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 165 mg、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 109 mg、炭酸セシウム 230 mg、2 - ブロモ - [1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン 93 mg を、無水ジメチルホルムアミド 2 mL 中に続けて導入する。140 °C で 18 分間加熱した後、水 50 mL に注入し、形成する沈殿物をろ過し、次いで、ジクロロメタンとメタノールとの混合物 20 mL 中にこれを溶解し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮する。シクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (容量により 70 - 30) で溶出するシリカゲル (20 - 40 μ m) 25 g 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - {[1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル} - フルオレン - 9 - オン 70 mg を、黄色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 297 (M +)

【0226】

2 - ブロモ - [1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジンは、ザントマイヤー - ガッターマンのジアゾ臭素化反応により、Monatsch. Chem. 1983, 114, 789 に従って順に調製した [1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミンから得ることができる。

【0227】

段階 2: 前段階で得られた 4 - {[1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル} - フルオレン - 9 - オン 65 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 45.6 mg、酢酸ナトリウム 89.7 mg から出発し、室温で 2 時間、次いで還流下で 9 時間 30 分、エタノール 26 mL 中で攪拌し、実施例 5 における段階 2 の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、残渣を水中に溶かし、形成する沈殿物をろ過し、次いで、真空下 50 °C で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - {[1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル} - フルオレン - 9 - オン オキシム 67 mg を、Z 異性体と E 異性体との 50 - 50 混合物として白色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 312 (M +)

【0228】

段階 3: 25 mL 三口フラスコにおいて、段階 2 で得られた 4 - {[1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル} - フルオレン - 9 - オン オキシムの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 67 mg を、エタノール 2 mL、酢酸 1 mL および水 1 mL の混合物に溶解し、次いで、亜鉛 56 mg を添加し、室温で 1 時間攪拌する。セライト上で過剰な亜鉛をろ過し、エタノールで濯ぎ、減圧で濃縮乾固した後、残渣を水 50 mL に溶かす。水酸化ナトリウムの 1 N 水溶液を添加することにより pH を 12 に調節し、形成する沈殿物を流し、次いで、ジクロロメタンとメタノールとの混合物 50 mL 中に溶かし、15 分間攪拌し、最後にろ過する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - {[1.2.4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル} - 9H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル - アミン 54 mg を、オフホワイト粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 298 (M +)

【 0 2 2 9 】

段階 4 : 段階 3 で得られた 4 - { [1 . 2 . 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル } - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル - アミン 4 8 m g 、 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 2 8 . 7 m g から出発し、E D C I 3 3 . 9 m g および H O B T 1 2 . 3 m g の存在下で、DMF 1 m L 中で 2 時間、実施例 5 における段階 4 の通りの手順に従う。反応混合物を水 7 m L 中に注入し、形成する沈殿物を流し、水 1 0 m L で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で 3 回、次いで水で洗浄する。真空下 5 0 ° で乾燥した後、以下の特徴を持つ 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の 4 - { [1 . 2 . 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル } - 9 H - フルオレン - 9 - (R , S) - イル - アミド 6 5 m g を、薄ページ色固体の形態で得る。

10

質量スペクトル (E / I) : m / z = 4 5 2 (M +)

【 0 2 3 0 】

実施例 1 0 : 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 , 4 - ベンゾオキサジン - 2 H - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

段階 1 : マイクロ波反応器において、実施例 8 における段階 1 で得られた 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 4 1 0 m g 、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 5 3 5 m g 、炭酸セシウム 5 3 5 m g および N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 3 - ヨード - 1 , 4 - ベンゾオキサジン 5 5 5 m g を、無水ジメチルホルムアミド 1 0 m L 中に続けて導入する。1 4 0 ° で 1 2 分間加熱した後、水 6 0 m L 中に注入し、酢酸エチル 2 × 3 0 m L で抽出する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮した後、シクロヘキサンで、次いでシクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (容量により 9 0 - 1 0) で溶出するシリカゲル (4 0 - 6 0 μ m) 2 5 g 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オン 4 2 1 m g を、ページ色固体の形態で得る。

20

質量スペクトル (E / I) : m / z = 4 1 1 (M +)

【 0 2 3 1 】

N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 3 - ヨード - 1 , 4 - ベンゾオキサジンは、T e t r a h e d r o n L e t t . (1 9 9 8) 、 3 9 (3 2) 、 5 7 6 3 - 4 に従った手順によって得ることができる。

30

【 0 2 3 2 】

段階 2 : 前段階で得られた 4 - (N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オン 3 7 4 m g 、ヒドロキシルアミン塩酸塩 1 8 9 . 5 m g 、および酢酸ナトリウム 3 7 3 m g から出発し、室温で 3 日間、エタノール 1 5 m L 中で攪拌し、実施例 5 における段階 2 の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、残渣を水中に溶かし、形成する沈殿物を流し、石油エーテルで洗浄し、次いで、空气中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシム 3 4 0 m g を、Z 異性体と E 異性体との 5 0 - 5 0 混合物として黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

40

質量スペクトル (E / I) : m / z = 3 2 3 (M +)

融点 (コフラー) = 2 2 3

【 0 2 3 3 】

段階 3 : 2 5 m L の三口フラスコにおいて、段階 2 で得られた 4 - (N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシムの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 1 9 0 m g を、エタノール 4 m L 、酢酸 2 m L および水 2 m L の混合物中に溶解し、次いで、亜鉛 1 1 6 . 5 m g を添加し、室

50

温で2時間攪拌する。セライト上で過剰の亜鉛をろ過した後、ジクロロメタンで、次いでエタノールで濯ぎ、減圧で濃縮乾固する。ジクロロメタンで、次いでジクロロメタンと0.7Nアンモニア性メタノールとの混合物（容量により98-2）で溶出するシリカゲル（40-60 μ m）25g上でのフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する4-（N-tert-ブチルオキシカルボニル-1,4-ベンゾオキサジン-3-イル）-9H-フルオレン-9-（R,S）-イル-アミン134mgを、粘稠な黄色オイルの形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル（E/I）：m/z = 412（M+）

【0234】

段階4：段階3で得られた4-（N-tert-ブチルオキシカルボニル-1,4-ベンゾオキサジン-3-イル）-9H-フルオレン-9-（R,S）-イル-アミン210mg、および1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸90.89mgから出発し、EDCI 107.34mgおよびHOBt 34.96mgの存在下で、DMF 4mL中で20時間、実施例5における段階4の通りの手順に従う。反応混合物を水7mL中に注入し、形成する沈殿物を流し、水10mLで、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で3回、次いで水で洗浄する。ジクロロメタンで、次いでジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により98-2）で溶出するシリカゲル（40-60 μ m）25g上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の[4-（N-tert-ブチルオキシカルボニル-1,4-ベンゾオキサジン-3-イル）-9H-フルオレン-9-（R,S）-イル]-アミド195mgを、黄色固体の形態で得る。

質量スペクトル（E/I）：m/z = 556（M+）

【0235】

段階5：25mLフラスコにおいて、前段階で得られた1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の4-〔（N-tert-ブチルオキシカルボニル-1,4-ベンゾオキサジン-3-イル）-9H-フルオレン-9-（R,S）-イル〕-アミド180mgを、ジクロロメタン10mL中に溶解し、次いで、塩酸のジオキサン中の4N溶液1mLをゆっくりと添加し、室温で終夜攪拌する。濃縮乾固した後、アンモニア性メタノールの7N溶液20mL中に残渣を溶かし、再度濃縮乾固する。ジクロロメタンで、次いでジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により98-2）で溶出するシリカゲル（20-40 μ m）25g上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の[4-（1,4-ベンゾオキサジン-2H-3-イル）-9H-フルオレン-9-（R,S）-イル]-アミド80mgを、黄色固体の形態で得る。

質量スペクトル（E/I）：m/z = 456（M+）

【0236】

¹H NMRスペクトル（400MHz-DMSO-d₆）（ppm）：5.00（d, J = 16.0Hz, 1H）；5.14（d, J = 16.0Hz, 1H）；6.39（d, J = 8.0Hz, 1H）；6.90（d, J = 3.5Hz, 1H）；7.05（d, J = 8.0Hz, 1H）；7.09（t, J = 8.0Hz, 1H）；7.28（t, J = 8.0Hz, 1H）；7.33から7.42（m, 3H）；7.44（d, J = 5.0Hz, 1H）；7.48（t, J = 8.0Hz, 1H）；7.54（d, J = 8.0Hz, 1H）；7.62（m, 2H）；7.71（d, J = 8.0Hz, 1H）；7.87（m, 1H）；8.29（d, J = 5.0Hz, 1H）；9.21（d, J = 8.0Hz, 1H）；11.85（s 広幅, 1H）。

【0237】

実施例11：7H-ピロロ[2,3-c]ピリミジン-4-カルボン酸の[4-（キノリン-2-イル）-9H-フルオレン-9（R,S）-イル]-アミド

アルゴン雰囲気下で50mLの三口フラスコにおいて、実施例3における段階3の通

りに得られた 4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル - アミン 308.4 mg、およびテトラヒドロフラン 32 mL 中の 7 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリミジン - 4 - カルボン酸のエチルエステル 239 mg を、室温で 10 分間攪拌する。こうして得られた褐色懸濁液に、トリメチルアルミニウムのテトラヒドロフラン中の 2 M 溶液 1 mL を添加し、室温で 1 時間攪拌する。この操作 (トリメチルアルミニウムのテトラヒドロフラン中 2 M 溶液 1 mL の添加し、次いで 1 時間室温での攪拌する) を、あと 2 回繰り返す。次いで、塩酸の 0.1 N 水溶液 100 mL および酢酸エチル 50 mL を添加する。有機相をデカントし、次いで、水性相を酢酸エチル 2 × 50 mL で再度抽出する。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で合わせた有機相を洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮乾固する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 97.5 - 2.5) で溶出するシリカゲル (20 - 40 μm) 50 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ 7 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリミジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド 90 mg を、薄ページ黄色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 453 (M +)

【0238】

¹H NMR スペクトル (400 MHz - DMSO - d₆) (ppm) : 6.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H) ; 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H) ; 7.88 (t 広幅, J = 8.0 Hz, 1H) ; 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 8.53 (s 広幅, 1H) ; 8.82 (s, 1H) ; 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ; 9.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 12.4 (s 広幅, 1H)。

【0239】

実施例 12 : 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド

段階 1 : マイクロ波反応器において、実施例 8 における段階 1 で得られた 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 284 mg、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 280 mg、炭酸セシウム 443.5 mg および無水ジメチルホルムアミド 5 mL 中の 2 - クロロキノキサリン 150 mg を続けて導入する。140 °C で 30 分間加熱した後、水 60 mL 中に注入し、酢酸エチル 2 × 30 mL で抽出する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮した後、シクロヘキサンの、次いでシクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (容量により 80 - 20) で溶出するシリカゲル (40 - 60 μm) 25 g 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (キノキサリン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 175 mg を、黄色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 308 (M +)

【0240】

段階 2 : 前段階で得られた 4 - (キノキサリン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン 170 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 115 mg および酢酸ナトリウム 226 mg から出発し、室温で 20 時間、次いで、還流下で 3 時間、エタノール 8 mL 中で攪拌し、実施例 2 における段階 3 の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、残渣を水中に溶かし、形成する沈殿物をろ過し、石油エーテルで洗浄し、次いで、空気中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (キノキサリン - 2 - イル) フルオレン - 9 - オン オキシム 175 mg を、Z 異性体と E 異性体との 50 - 50 混合物として灰色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 323 (M +)

【0241】

段階3 : 25 mL の三口フラスコにおいて、段階2 で得られた 4 - (キノキサリン - 2 - イル)フルオレン - 9 - オンオキシムの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 175 mg を、エタノール 2.5 mL、酢酸 2.5 mL および水 5 mL の混合物中に溶解し、次いで、亜鉛 141.5 mg を添加し、室温で 5 時間攪拌する。セライト上で過剰な亜鉛をろ過し、エタノールで濯いだ後、アンモニアのメタノール中の 7 N 溶液 20 mL を添加し、減圧で濃縮乾固する。ジクロロメタンで、次いでジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 98 - 2) で溶出するシリカゲル (40 - 60 μm) 25 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル - アミン 30 mg を、黄色メレンゲの形態で得て、このまま次の段階で使用する。

10

質量スペクトル (E / I) : m / z = 309 (M +)

【0242】

段階4 : 段階3 で得られた 4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル - アミン 30 mg、および 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 17.3 mg から出発し、EDCI 20.4 mg および HOBt 6.6 mg の存在下で、DMF 1 mL 中で 7 時間、実施例 5 における段階 4 の通りの手順に従う。反応混合物を水 7 mL 中に注入し、形成する沈殿物を流し、水 10 mL で、次いで重炭酸ナトリウムの飽和溶液で 3 回、次いで水で洗浄する。ジクロロメタンで、次いでジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 98 - 2) で溶出するシリカゲル (40 - 60 μm) 25 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド 15 mg を、白色固体の形態で得る。

20

質量スペクトル (E / I) : m / z = 453 (M +)

【0243】

¹H NMR スペクトル (400 MHz - DMSO - d₆) (ppm) : 6.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 6.92 (dd, J = 2.0 および 3.5 Hz, 1H) ; 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.60 から 7.68 (m, 3H) ; 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.98 (m, 2H) ; 8.17 (m, 1H) ; 8.26 (m, 1H) ; 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 9.22 (s, 1H) ; 9.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 11.85 (s 広幅, 1H)。

30

【0244】

実施例 13 : 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド

実施例 8 における段階 4 で得られた 4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル - アミン 400 mg、および 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸 282.4 mg から出発し、EDCI 246 mg および HOBt 173.5 mg の存在下で、DMF 12 mL 中で 20 時間、実施例 5 における段階 4 の通りの手順に従う。反応混合物を水 60 mL 中に注入し、形成する沈殿物を流し、水 6 × 20 mL で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で、再度水で、次いでイソプロピルエーテルで洗浄する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 97.5 - 2.5) で溶出するシリカゲル (20 - 40 μm) 50 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド 245 mg を、ベージュ色固体の形態で得る。

40

質量スペクトル (E / I) : m / z = 532 (M +)

50

【0245】

^1H NMRスペクトル (500 MHz - DMSO- d_6) (ppm): 6.43 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H); 6.71 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.13 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.33 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.43 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.55 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.71 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.80 (m 広幅, 1H); 7.88 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.91 (m 広幅, 1H); 8.10 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 8.17 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 8.49 (m 広幅, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.00 (m: 拡散している, 1H); 9.47 (d 広幅, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H); 13.4 (m: 拡散している, 1H)。

10

【0246】

実施例 14: 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - 9H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド

段階 1: 50 mL の三口フラスコにおいて、J. Amer. Chem. Soc. 57、2443 - 6 (1935) に従って得ることができる 4 - ブロモ - フルオレン - 9 - オン 864 mg、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - モルホリノ - ピリジン 1 g、パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 773 mg および炭酸セシウム 1.635 g を、無水ジメチルホルムアミド 21 mL に続けて導入する。20 時間 120 で加熱した後、水 25 mL 中に注入し、酢酸エチル 2 x 30 mL で抽出する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮した後、シクロヘキサンで、次いでシクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (容量により 80 - 20) で溶出するシリカゲル (40 - 60 μm) 100 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オン 1 g を、黄色固体の形態で得る。

20

質量スペクトル (E / I): $m/z = 342$ (M +)

【0247】

段階 2: 前段階で得られた 4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オン 1 g、ヒドロキシルアミン塩酸塩 609 mg および酢酸ナトリウム 1.198 g から出発し、室温で 20 時間、エタノール 27 mL で攪拌し、実施例 2 における段階 3 の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、残渣を水中に溶かし、形成する沈殿物をろ過し、ペンタンで洗浄し、次いで、空気中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシム 1 g を、Z 異性体と E 異性体との 50 - 50 混合物として黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

30

質量スペクトル (E / I): $m/z = 357$ (M +)

【0248】

段階 3: 100 mL 高压滅菌器において、段階 2 で得られた 4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシムの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 1 g を、エタノール 25 mL とテトラヒドロフラン 25 mL との混合物中に溶解し、次いで、ラネーニッケル 175 mg を添加し、1 パールの水素圧力で、10 時間 60 で攪拌する。触媒をろ過し、エタノールでこれを洗浄した後、減圧で濃縮乾固する。酸化ジイソプロピル中でペースト状にすることにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) フルオレン - 9 (R, S) - イル - アミン 960 mg を、薄緑色固体の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

40

質量スペクトル (E / I): $m/z = 343$ (M +)

【0249】

段階 4: 段階 3 で得られた 4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) フルオレン - 9 (R, S) - イル - アミン 343 mg、および 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 162 mg から出発し、EDCI 211 mg および HOBt 148 .

50

6 mg の存在下で、DMF 10 mL 中で20時間、実施例5における段階4の通りの手順に従う。反応混合物を水7 mL 中に注入し、形成する沈殿物を流し、水10 mL で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で3回、次いで水で洗浄する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により97.5 - 2.5）で溶出するシリカゲル（40 - 60 μ m）50 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボン酸の[4 - (2 - モルホリノ - ピリジン - 5 - イル) - 9H - フルオレン - 9(R, S) - イル] - アミド240 mg を、ベージュ色固体の形態で得る。

質量スペクトル(E/I) : m/z = 487 (M+)

【0250】

¹H NMRスペクトル(500 MHz - DMSO - d₆) (ppm) : 3.55 (m, 4H) ; 3.87 (m, 4H) ; 6.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.90 (dd, J = 2.0および3.0 Hz, 1H) ; 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.23 (m, 2H) ; 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 7.60 (m, 2H) ; 7.62 (t, J = 3.0 Hz, 1H) ; 7.70 (m : 拡散している, 1H) ; 8.22 (s 広幅, 1H) ; 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 9.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 11.9 (s 広幅, 1H)。

【0251】

実施例15 : 2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸の[4 - (キノリン - 3 - イル) - 9H - フルオレン - 9(R, S) - イル] - アミド

実施例8における段階4の通りに得られた4 - (キノリン - 3 - イル) - 9H - フルオレン - 9(R, S) - イル - アミン308 mg、および2 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸173.6 mg から出発し、EDCI 211 mg およびHOBT 148.6 mg の存在下で、DMF 10 mL 中で3日間、実施例5における段階4の通りの手順に従う。反応混合物を水60 mL 中に注入し、形成する沈殿物を流し、水6 x 20 mL で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で、再度水で、次いでイソプロピルエーテルで洗浄する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により97.5 - 2.5）で溶出するシリカゲル（20 - 40 μ m）25 g 上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで、トリフルオロ酢酸0.1%を含有する水とアセトニトリルとの混合物（容量により65/35）で溶出するKromasil C18 10 μ m（長さ35 cm、直径8 cm）のカラム上のHPLCにより、粗生成物を続けて精製する。このようにして、以下の特徴を持つ2 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - カルボン酸の[4 - (キノリン - 3 - イル) - 9H - フルオレン - 9(R, S) - イル] - アミド106 mg を、白色結晶の形態で得る。

質量スペクトル(E/I) : m/z = 463 (M+)

【0252】

¹H NMRスペクトル(400 MHz - DMSO - d₆) (ppm) : 6.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.09 (s, 2H) ; 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.88 (t 広幅, J = 7.5 Hz, 1H) ; 8.10 (d 広幅, J = 7.5 Hz, 1H) ; 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.51 (s 広幅, 1H) ; 8.99 (s 広幅, 1H) ; 9.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

【0253】

実施例16 : 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボン酸の[4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - 9H - フルオレン - 9(R, S) - イル] - アミド

段階 1 : アルゴン下で 50 mL の三口フラスコにおいて、インダゾール 243.4 mg を無水ジメチルホルムアミド 10 mL 中に溶解し、次いで、水素化ナトリウム 99 mg を、一度に一分量添加し、これが完全に溶解するまで 30 分間撹拌する。次いで、フルオレン - 9 - オン - 4 - カルボン酸の塩化物 500 mg の溶液を、ジメチルホルムアミド 7 mL 中に添加する。室温で 1 時間 30 分撹拌した後、1 時間 70 で加熱し、次いで、終夜撹拌し続ける。水 100 mL 中に注入し、形成する沈殿物を流し、次いで、石油エーテルで洗浄し、空气中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - フルオレン - 9 - オン 385 mg を、黄色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 324 (M +)

【0254】

10

段階 2 : 前段階で得られた 4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - フルオレン - 9 - オン 385 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 318 mg、および酢酸ナトリウム 318 mg から出発し、室温で 3 時間、次いで還流下で 1 時間、エタノール 20 mL 中で撹拌し、実施例 2 における段階 3 の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、残渣を水中に溶かし、形成する沈殿物をろ過し、石油エーテルで洗浄し、次いで、空气中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - フルオレン - 9 - オンオキシム 364 mg を、Z 異性体と E 異性体との 50 - 50 混合物として黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 339 (M +)

【0255】

20

段階 3 : 25 mL の三口フラスコにおいて、段階 2 で得られた 4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - フルオレン - 9 - オンオキシムの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 360 mg を、エタノール 9.5 mL、酢酸 4.5 mL および水 4.5 mL の混合物中に溶解し、次いで、亜鉛 277.5 mg を添加し、室温で 1 時間 30 分撹拌する。セライト上で過剰な亜鉛をろ過し、エタノールで濯いだ後、アンモニアのメタノール中の 7 N 溶液 20 mL を添加し、減圧で濃縮乾固する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 95 - 5) で溶出するシリカゲル (15 - 40 μm) 25 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - フルオレン - 9 (R, S) - イル - アミン 239 mg を、白色固体の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 325 (M +)

【0256】

30

段階 4 : 段階 3 で得られた 4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - フルオレン - 9 (R, S) - イル - アミン 235 mg、および 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 128.8 mg から出発し、EDCI 152.2 mg および HOBt 49.8 mg の存在下で、DMF 5 mL 中で終夜、実施例 5 における段階 4 の通りの手順に従う。反応混合物を水 7 mL 中に注入し、形成する沈殿物を流し、水 10 mL で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で 3 回、次いで水で洗浄する。ジクロロメタンで、次いでジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 98 - 2、次いで 95 - 5) で溶出するシリカゲル (20 - 40 μm) 25 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (インダゾール - 1 - カルボニル) - 9H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド 122 mg を、白色固体の形態で得る。

融点 (コフラー) = 220

質量スペクトル (E / I) : m / z = 453 (M +)

【0257】

40

¹H NMR スペクトル (400 MHz - DMSO - d₆) (ppm) : 6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.92 (dd, J = 2.0 および 3.0 Hz, 1H) ; 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 7.50

50

(t , J = 7 . 5 H z , 1 H) ; 7 . 5 8 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) ; 7 . 6 0 から 7 . 6 9 (m , 3 H) ; 7 . 8 0 (m , 2 H) ; 7 . 9 9 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) ; 8 . 2 9 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) ; 8 . 4 3 (s , 1 H) ; 8 . 6 0 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) ; 9 . 3 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) ; 1 1 . 8 5 (s 広幅 , 1 H) 。

【 0 2 5 8 】

実施例 1 7 : 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド

段階 1 : 5 0 m L の三口フラスコにおいて、 J . A m e r . C h e m . S o c . 5 7 、 2 4 4 3 - 6 (1 9 3 5) に従って得ることができる 4 - ブロモ - フルオレン - 9 - オン 1 . 0 6 2 g 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 1 g 、 パラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 9 4 7 m g および炭酸セシウム 2 . 0 0 3 g を、無水ジメチルホルムアミド 3 2 m L 中に続けて導入する。 1 2 0 で 2 0 時間加熱した後、ジメチルホルムアミドを減圧で濃縮し、次いで、水 2 5 m L 中にこれを注入し、酢酸エチル 2 x 3 0 m L で抽出する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮した後、シクロヘキサンで、次いでシクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (容量により 7 0 - 3 0) で溶出するシリカゲル (4 0 - 6 0 μ m) 1 0 0 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オン 4 5 5 m g を、薄茶色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 2 9 6 (M +)

【 0 2 5 9 】

段階 2 : 前段階で得られた 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オン 4 5 0 g 、 ヒドロキシルアミン塩酸塩 3 1 7 m g および酢酸ナトリウム 6 2 3 m g から出発し、室温で 2 0 時間、エタノール 1 4 m L 中で攪拌し、実施例 2 における段階 3 の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、残渣を水中に溶かし、形成する沈殿物をろ過し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で、次いでペンタンで洗浄し、次いで、空气中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシム 4 5 0 m g を、 Z 異性体と E 異性体との 5 0 - 5 0 混合物として黄色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 3 1 1 (M +)

【 0 2 6 0 】

段階 3 : 1 0 0 m L 高压滅菌器において、段階 2 で得られた 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシムの Z 異性体と E 異性体との等モル混合物 4 5 0 m g を、エタノール 1 2 m L とテトラヒドロフラン 1 2 m L との混合物中に溶解し、次いで、ラネーニッケル 9 0 m g を添加し、 1 バールの水素圧力で、 6 0 で 1 0 時間攪拌する。触媒をろ過し、エタノールでこれを洗浄した後、減圧で濃縮乾燥する。酸化ジイソプロピル中でペースト状にすることにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 (R , S) - イル - アミン 4 0 0 m g を、緑がかった固体の形態で得て、これをこのまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 2 9 7 (M +)

【 0 2 6 1 】

段階 4 : 段階 3 で得られた 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - フルオレン - 9 (R , S) - イル - アミン 4 0 0 m g 、 および 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 2 1 8 m g から出発し、 E D C I 2 8 4 m g および H O B T 2 0 0 m g の存在下で、 D M F 1 3 . 5 m L 中で 2 0 時間、実施例 5 における段階

4の通りの手順に従う。反応混合物を水7 mL中に注入し、形成する沈殿物を流し、水10 mLで、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で3回、次いで水で洗浄する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物（容量により97.5 - 2.5）で溶出するシリカゲル（40 - 60 μ m）25 g上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボン酸の[4 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド175 mgを、ベージュ色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 441 (M +) :

【0262】

¹H NMRスペクトル (400 MHz - DMSO - d₆) (ppm) : 6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.55 (dd, J = 2.0および3.0 Hz, 1H) ; 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 6.92 (dd, J = 2.0および3.0 Hz, 1H) ; 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 7.55から7.68 (m, 4H) ; 8.02 (m : 拡散している, 1H) ; 8.27 (m : 拡散している, 1H) ; 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 9.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 11.8 (s 広幅, 1H) ; 11.85 (s 広幅, 1H)。

【0263】

実施例 18 : 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボン酸の[4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド

段階1 : マイクロ波反応器において、実施例8における段階1の通りに得られた4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - フルオレン - 9 - オン916 mg、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)671 mg、炭酸セシウム1.42 gおよびN8 - ピバロイル - 3 - ヨード - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン1 gを、無水ジメチルホルムアミド20 mL中に続けて導入する。120 で20時間加熱した後、水60 mLに注入し、酢酸エチル2 x 30 mLで抽出する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で濃縮した後、シクロヘキサンで、次いでシクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物（容量により70 - 30）で溶出するシリカゲル（40 - 60 μ m）100 g上のフラッシュクロマトグラフィーにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を持つ4 - (N8 - ピバロイル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オン1.1 gを、黄色メレンゲの形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 396 (M +)

【0264】

段階2 : 前段階で得られた4 - (N8 - ピバロイル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オン950 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩500 mg、および酢酸ナトリウム983 mgから出発し、室温で20時間、次いで還流下で3時間、エタノール22 mL中で攪拌し、実施例2における段階3の通りの手順に従う。溶媒を減圧で濃縮した後、残渣を水中に溶かし、形成する沈殿物をろ過し、ペンタンで洗浄し、次いで、空气中で乾燥する。このようにして、以下の特徴を有する4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシム750 mgを、Z異性体とE異性体との50 - 50混合物として灰色粉末の形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 327 (M +)

【0265】

段階3 : 250 mL 高圧滅菌器において、段階2で得られた4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 - オンオキシムのZ異性体とE異性体との等モル混合物750 mgを、エタノール23 mLとテトラヒドロフラ

10

20

30

40

50

ン 23 mL との混合物中に溶解し、次いで、ラネーニッケル 143 mg を添加し、1 バールの水素圧力で、8 時間 60 で攪拌する。触媒をろ過し、エタノールでこれを洗浄した後、減圧で濃縮乾固する。酸化ジイソプロピル中でペースト状にすることにより得られた粗固体を精製する。このようにして、以下の特徴を有する 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 (R, S) - イル - アミン 700 mg を、緑がかったガムの形態で得て、このまま次の段階で使用する。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 313 (M +)

【0266】

段階 4 : 段階 3 で得られた 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - フルオレン - 9 (R, S) - イル - アミン 700 mg、および 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 362 mg から出発し、EDCI 471 mg および HOBt 332 mg の存在下で、DMF 23 mL 中で 20 時間、実施例 5 における段階 4 の通りの手順に従う。反応混合物を水 7 mL 中に注入し、形成する沈殿物を流し、水 10 mL で、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で 3 回、次いで水で洗浄する。ジクロロメタンとメタノールとの混合物 (容量により 97.5 - 2.5) で溶出するシリカゲル (40 - 60 μm) 100 g 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、以下の特徴を持つ 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R, S) - イル] - アミド 510 mg を、白色固体の形態で得る。

質量スペクトル (E / I) : m / z = 457 (M +)

【0267】

¹H NMR スペクトル (400 MHz - DMSO - d₆) (ppm) : 1.85 (m, 2H) ; 2.77 (m, 2H) ; 3.48 (m, 2H) ; 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.61 (s 広幅, 1H) ; 6.91 (dd, J = 2.0 および 3.0 Hz, 1H) ; 7.15 から 7.33 (m, 5H) ; 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 7.51 から 7.67 (m, 3H) ; 7.84 (s 広幅, 1H) ; 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 9.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 11.85 (s 広幅, 1H)。

【0268】

実施例 19 : 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸の 4 - {イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル} - 9 H - フルオレン - 9 - (R, S) - イル - アミド

段階 1 : 蒸留水 150 mL 中に溶解したモノクロロ酢酸 30 g を含有する 1 L フラスコ中に、炭酸カリウム 24.1 g をごく一部ずつ添加する。この添加の終了 (泡立ちの終了) 後に 15 分間攪拌した後、2 - アミノピリジン 30 g を添加し、反応混合物を 6 時間還流する。終夜放置して室温まで戻す。桃色がかった懸濁液をろ過し、蒸留水で固体を洗浄し、次いで、真空下 40 で乾燥する。2 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンのベージュ色固体 15 g を得る。

【0269】

段階 2 : 前段階で得られた 2 - ヒドロキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 1 g、および トルエン 60 mL を含有する 500 mL フラスコ中に、N - フェニル - ビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 2.6 g および トリエチルアミン 1 mL を添加し、次いで、還流下で加熱する。2 時間および 4 時間還流した後、トリエチルアミン 2.5 mL および 5 mL をそれぞれ添加し、次いで、8 時間還流を続ける。冷却した後、蒸留水 50 mL を添加し、デカントし、水性相を酢酸エチル 3 x 50 mL で再抽出する。蒸留水 3 x 50 mL、飽和塩化ナトリウム溶液 1 x 50 mL で、合わせた有機相を洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥する。真空下で蒸発乾固した後、ジクロロメタンで溶出するシリカゲル (40 - 63 μm) 上の油性残渣をクロマトグラフする。以下の特徴を持つ 2 - トリフルオロメタンスルホニオキシ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 0.3 g を、白色結晶の形態で得る。

質量スペクトル (LC/MS) : $m/z = 266 (M+)$

【0270】

段階3 : 100 mL フラスコにおいて、アルゴン下120 で、実施例8における段階1で得られた4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-フルオレン-9-オン178 mg、前段階で得られた2-トリフルオロメタンスルホニオキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン150 mg、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)130 mg、および炭酸セシウム276 mgの混合物を、無水ジメチルホルムアミド20 mL中で3時間加熱する。反応混合物を真空下で蒸発乾固した後、蒸留水20 mL中に残渣を溶かし、酢酸エチル8×15 mLで抽出する。蒸留水2×15 mL、飽和塩化ナトリウム溶液15 mLで、合わせた有機相を洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥する。真空下で蒸発乾固した後、酢酸エチルとシクロヘキサンとの混合物(4:6)で溶出するシリカゲル(40-63 μm)上の油性残渣をクロマトグラフする。以下の特徴を持つ4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-フルオレン-9-オン120 mgを、黄色結晶の形態で得る。

10

質量スペクトル (LC/MS) : $m/z = 296 (M+)$

【0271】

段階4 : 100 mL フラスコにおいて、アルゴン下室温で、前段階で得られた4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-フルオレン-9-オン120 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩84 mgおよび酢酸ナトリウム160 mgを、エタノール中5 mLで撹拌する。反応混合物を真空下で蒸発乾固する。蒸留水10 mL中に残渣を溶かし、沈殿物をろ過し、蒸留水3×1.5 mL、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液2×1.5 mL、蒸留水3×1.5 mLで洗浄し、次いで、真空下で乾燥する。以下の特徴を持つ4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-フルオレン-9-オンオキシム48 mgを、Z異性体とE異性体との等モル混合物としてベージュ色固体の形態で得る。

20

質量スペクトル (LC/MS) : $m/z = 311 (M+)$

【0272】

段階5 : 25 mL フラスコにおいて、前段階で得られた4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-フルオレン-9-オンオキシム102 mg、および亜鉛粉末86 mgを、酢酸0.6 mL、蒸留水0.6 mLおよびエタノール0.6 mLの混合物中で、室温で終夜撹拌する。セライトを添加した後、反応混合物をろ過し、沈殿物をエタノール3×1.5 mLで洗浄する。ろ液を真空下で蒸発乾固し、ジクロロメタン-エタノール-アンモニア7 Nのメタノール中混合物(容量により90/10/0.5)で溶出するシリカゲル(40-63 μm)上の残渣をクロマトグラフする。以下の特徴を持つ4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-9H-フルオレン-9(R,S)-イル-アミン95 mgを、ベージュ色のメレンゲの形態で得る。

30

質量スペクトル (LC/MS) : $m/z = 297 (M+)$

【0273】

段階6 : 50 mL フラスコにおいて、前段階で得られた4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-9H-フルオレン-9(R,S)-イル-アミン94 mg、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸51 mg、EDCI 61 mgおよびHOBt 21 mgを、DMF 10 mL中で、アルゴン下終夜室温で撹拌する。反応混合物を真空下で蒸発乾固した後、蒸留水15 mL中に残渣を溶かし、酢酸エチル3×15 mLで抽出する。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液10 mL、蒸留水2×10 mL、塩化ナトリウムの飽和溶液10 mLで、合わせた有機相を洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。真空下で蒸発乾固した後、ジクロロメタン-エタノールの混合物(92.5:7.5)で溶出するシリカゲル(40-63 μm)上の残渣をクロマトグラフする。このようにして、以下の特徴を持つ1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-9H-フルオレン-9(R,S)-イル-アミド38 mgを、白色結晶の形態で得る。

40

融点(コフラー) : 270

50

質量スペクトル (L C / S M) : m/z 441 (M +)

【 0 2 7 4 】

^1H NMR スペクトル (400 MHz - DMSO - d_6) (ppm) : 6 . 3 9 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) ; 6 . 9 1 (d d , J = 2 . 0 および 3 . 5 Hz , 1 H) ; 7 . 0 0 (d t , J = 1 . 5 および 7 . 5 Hz , 1 H) ; 7 . 2 1 (d t , J = 1 . 5 および 7 . 5 Hz , 1 H) ; 7 . 2 8 から 7 . 3 9 (m , 2 H) ; 7 . 4 2 (t , J = 7 . 5 Hz , 1 H) ; 7 . 4 7 (d , J = 5 . 5 Hz , 1 H) ; 7 . 5 0 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) ; 7 . 5 9 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) ; 7 . 6 2 (m , 3 H) ; 7 . 6 9 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) ; 8 . 2 0 (s , 1 H) ; 8 . 2 9 (d , J = 5 . 5 Hz , 1 H) ; 8 . 6 3 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) ; 9 . 2 6 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) ; 1 1 . 9 (s 広幅 , 1 H) .

10

【 0 2 7 5 】

実施例 2 0 および 2 1 : 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミドの左旋性エナンチオマーおよび右旋性エナンチオマー

実施例 1 3 における通りで得られた 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミド 9 5 m g を、50 mL / 分の流量で、アセトニトリルとメタノールとの混合物 (容量により 9 0 / 1 0) で溶出するシリカ Chiralpak 50801 20 μm を充填した、長さ 3 5 0 mm および直径 5 0 mm のカラム上の高速液体クロマトグラフィーにより溶解し、UV 検出により 2 5 4 nm で分離するのをモニターする。

20

【 0 2 7 6 】

溶出した第二画分 (保持時間 9 . 8 6 分) を回収し、減圧で濃縮して、以下の特徴を持つ 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミドの左旋性エナンチオマー 3 8 . 9 m g を、白色メレンゲの形態で得る。

$a_D^{20} = -109.4 \pm 1.6^\circ$ ($C = 0.47$; DMSO)

【 0 2 7 7 】

溶出した第二画分 (保持時間 1 6 . 9 1 分) を回収し、減圧で濃縮して、以下の特徴を持つ 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸の [4 - (キノリン - 3 - イル) - 9 H - フルオレン - 9 (R , S) - イル] - アミドの右旋性エナンチオマー 3 1 . 1 m g を、白色メレンゲの形態で得る。

30

$a_D^{20} = +87.5 \pm 1.5^\circ$ ($C = 0.41$; DMSO)

【 0 2 7 8 】

実施例 2 2 : 医薬組成物 :

錠剤は、以下の処方で調製された :

実施例 1 からの生成物 0 . 2 g

1 個の錠剤に与える賦形剤 1 g

(賦形剤の詳細 : ラクトース、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム)

【 0 2 7 9 】

40

実施例 2 3 : 医薬組成物

錠剤は、以下の処方で調製された :

実施例 1 6 からの生成物 0 . 2 g

1 個の錠剤に与える賦形剤 1 g

(賦形剤の詳細 : ラクトース、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム)

【 0 2 8 0 】

本発明は、本発明による任意の式 (I) の生成物で調製する全ての医薬組成物も含む。

【 0 2 8 1 】

実施例 2 4 - 0 1 から 2 4 - 1 0 6 :

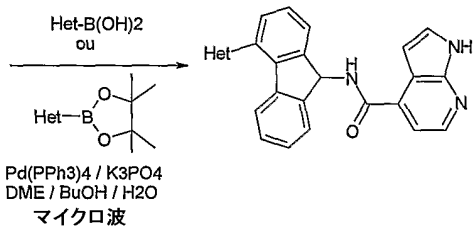
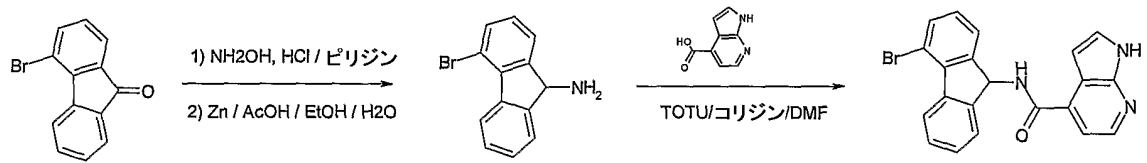
前に記載した一般的方法に従って進行させること、より詳細には、下記 2 つのスキーム

50

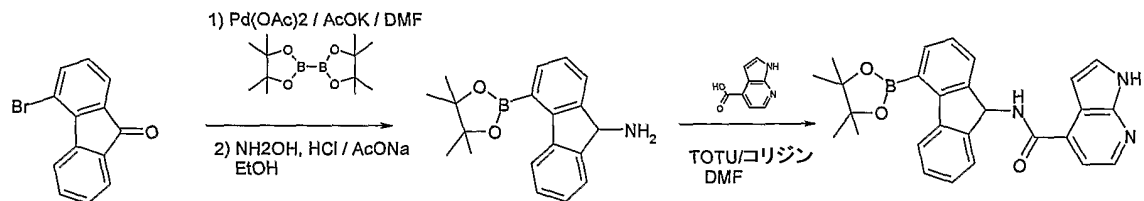
の 1 つに従うことにより：

【 0 2 8 2 】

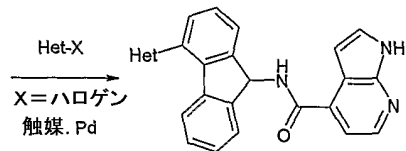
【 化 1 8 】



10



20



【 0 2 8 3 】

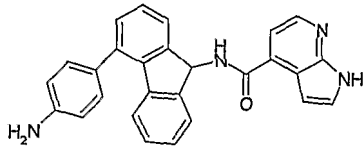
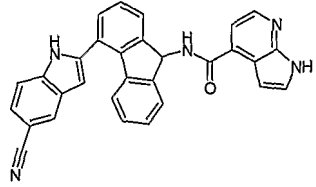
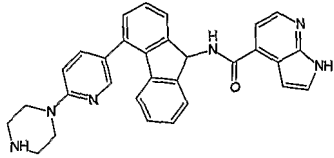
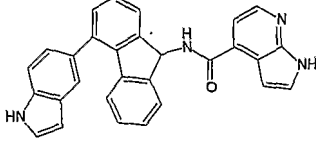
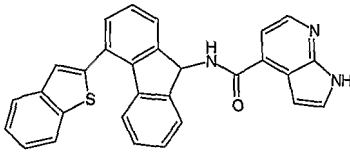
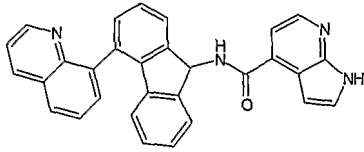
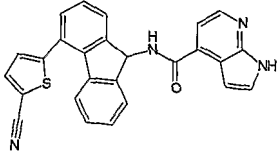
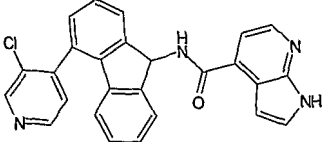
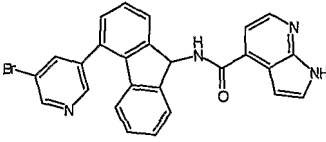
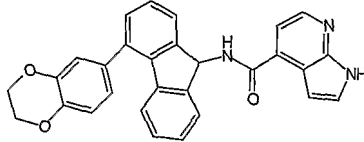
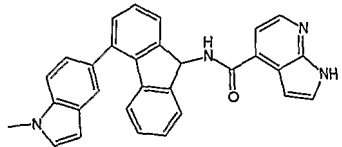
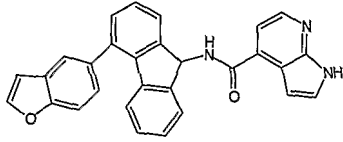
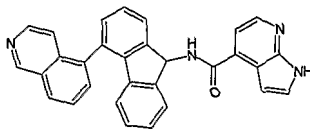
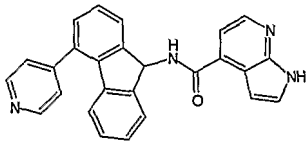
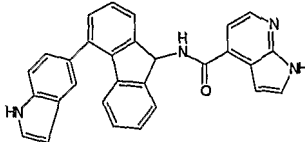
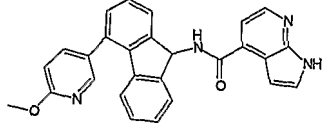
下記表 1 からの化合物が（適切な場合、保護基の脱保護が現れた後で）得られ、この化合物は、本発明の例示的な実施形態も構成する。

30

【 0 2 8 4 】

【表 1】

表1:実施例24-01から24-106

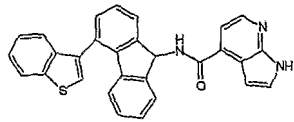
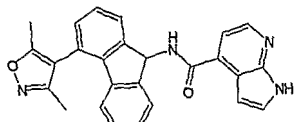
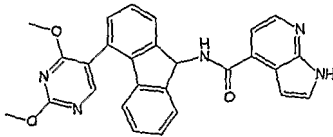
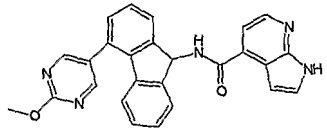
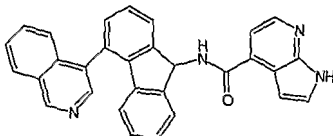
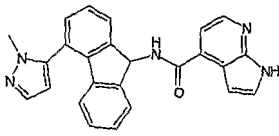
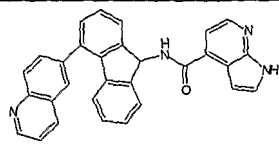
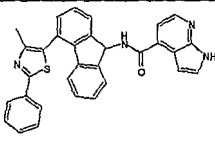
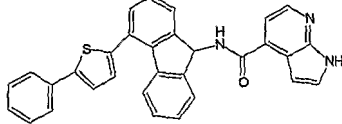
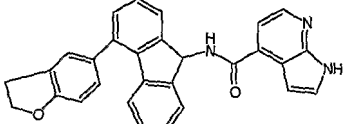
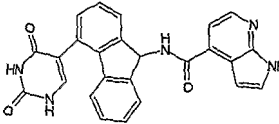
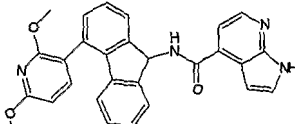
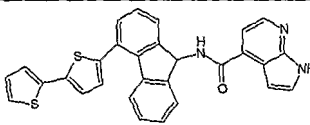
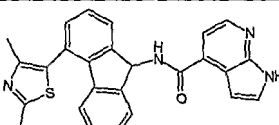
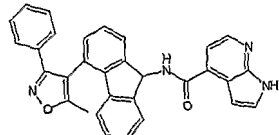
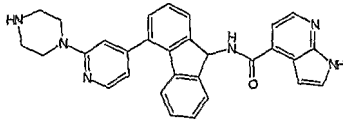
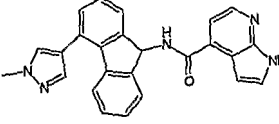
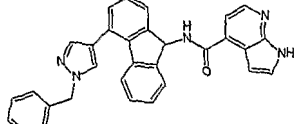
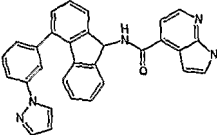
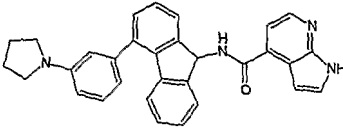
実施例	構造	実施例	構造
24-01		24-02	
24-03		24-04	
24-05		24-06	
24-07		24-08	
24-09		24-10	
24-11		24-12	
24-13		24-14	
24-15		24-16	

10

20

30

40

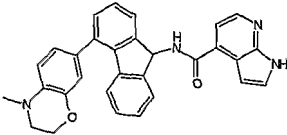
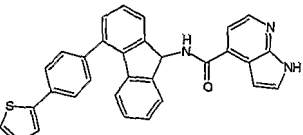
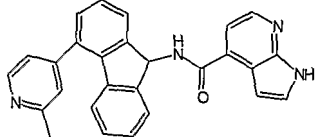
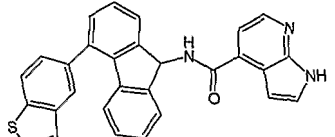
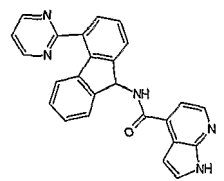
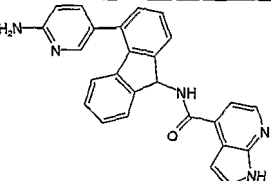
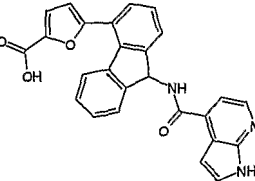
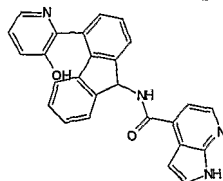
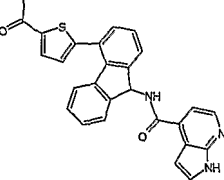
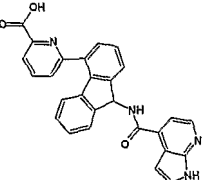
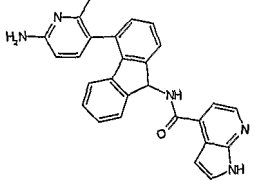
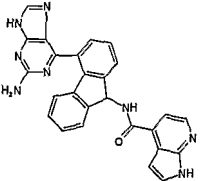
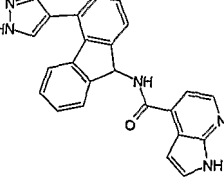
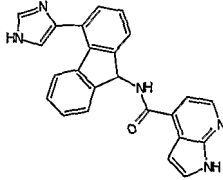
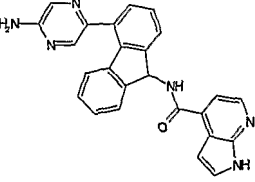
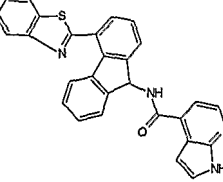
24-17		24-18	
24-19		24-20	
24-21		24-22	
24-23		24-24	
24-25		24-26	
24-27		24-28	
24-29		24-30	
24-31		24-32	
24-33		24-34	
24-35		24-36	

10

20

30

40

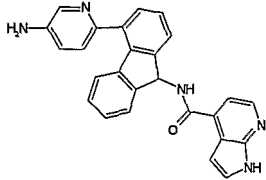
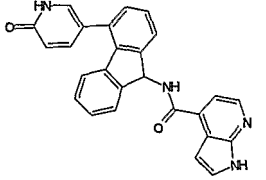
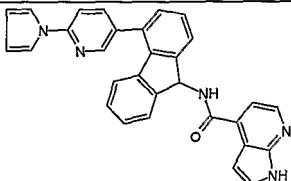
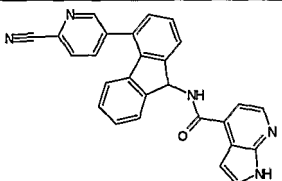
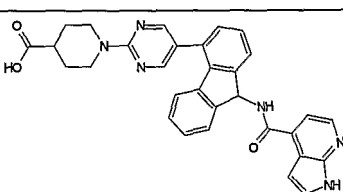
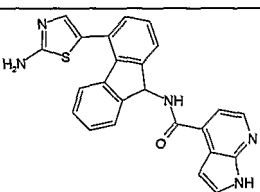
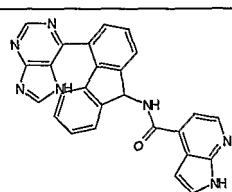
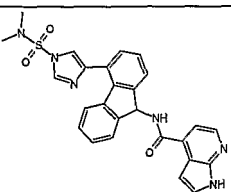
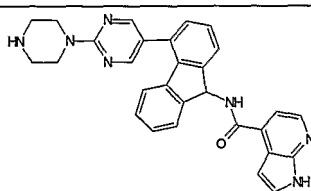
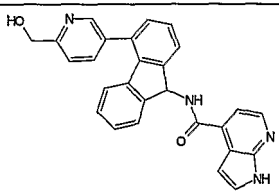
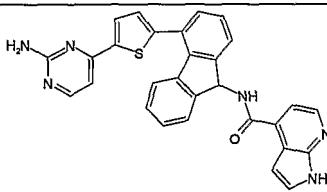
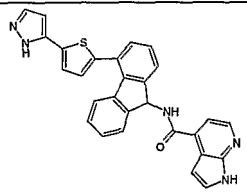
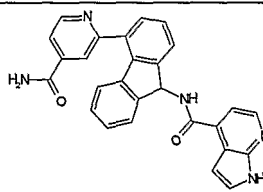
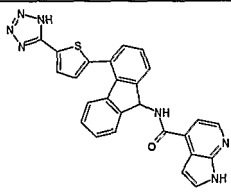
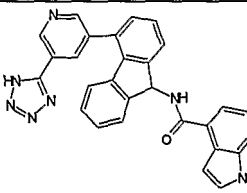
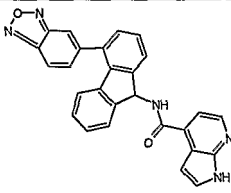
24-37		24-38	
24-39		24-40	
24-41		24-42	
24-43		24-44	
24-45		24-46	
24-47		24-48	
24-49		24-50	
24-51		24-52	

10

20

30

40

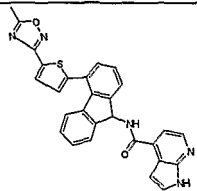
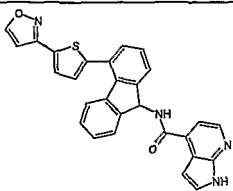
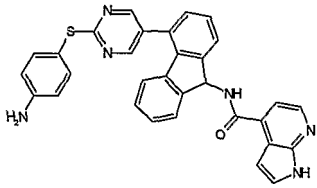
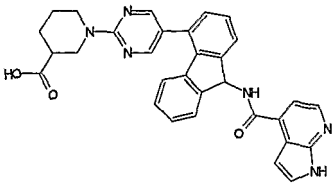
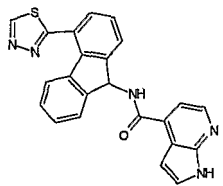
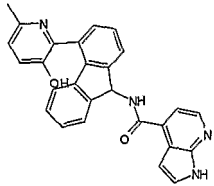
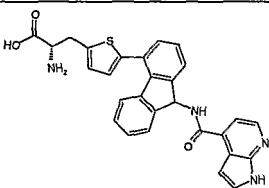
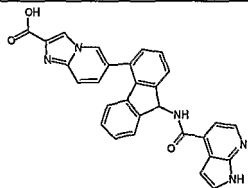
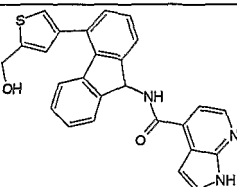
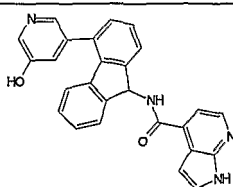
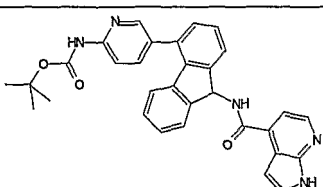
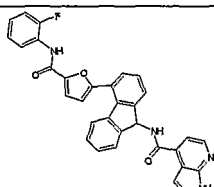
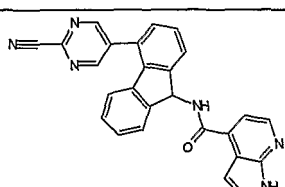
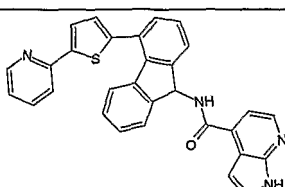
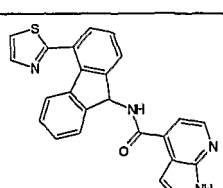
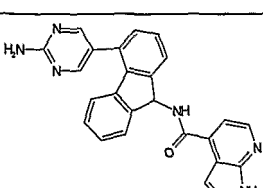
24-53		24-54	
24-55		24-56	
24-57		24-58	
24-59		24-60	
24-61		24-62	
24-63		24-64	
24-65		24-66	
24-67		24-68	

10

20

30

40

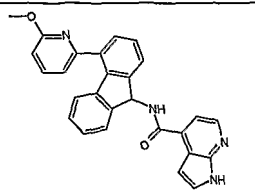
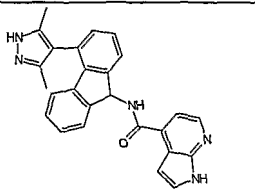
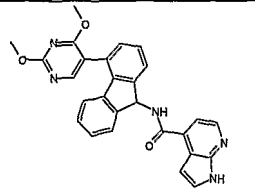
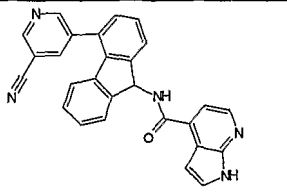
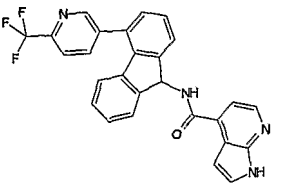
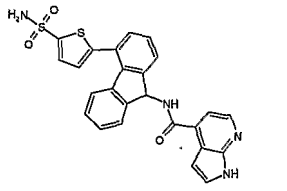
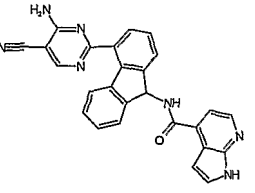
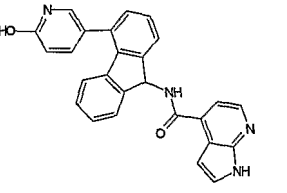
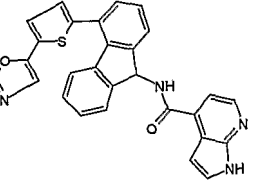
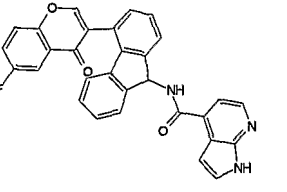
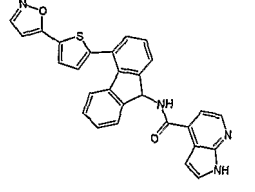
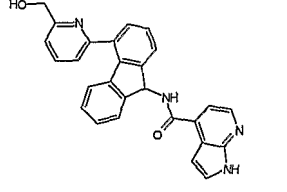
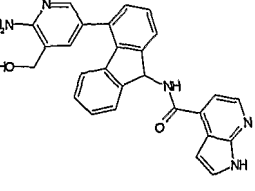
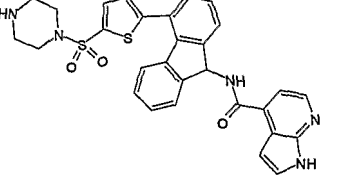
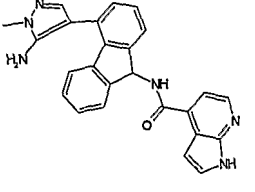
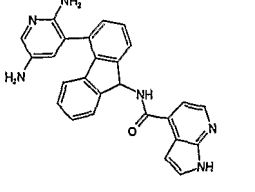
24-69		24-70	
24-71		24-72	
24-73		24-74	
24-75		24-76	
24-77		24-78	
24-79		24-80	
24-81		24-82	
24-83		24-84	

10

20

30

40

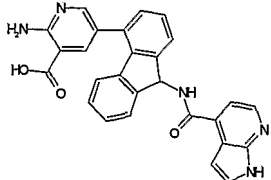
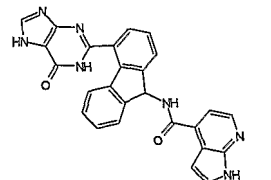
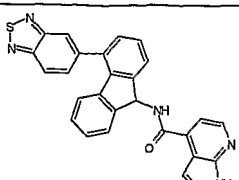
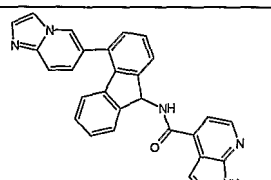
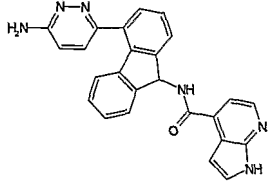
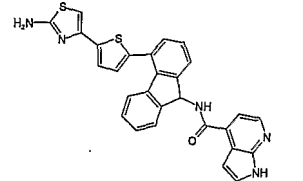
24-85		24-86	
24-87		24-88	
24-89		24-90	
24-91		24-92	
24-93		24-94	
24-95		24-96	
24-97		24-98	
24-99		24-100	

10

20

30

40

24-101		24-102	
24-103		24-104	
24-105		24-106	

10

【0285】

本発明の生成物の生物学的特徴決定のための生物試験：

20

Hsp82のATPase活性によりATPの加水分解中に放出される無機リン酸は、マラカイトグリーン法により定量化する。この試薬の存在下で、無機リン酸 - モリブデン酸 - マラカイトグリーンの複合体が形成され、これは波長620nmで吸収する。

【0286】

試験生成物を、50mMのHepes - NaOH (pH7.5)、1mMのDTT、5mMのMgCl₂および50mMのKClで構成された緩衝液中、1μmのHsp82および基質(ATP)250μmの存在下、30μlの反応体積で、37℃で60分温置する。同時に、1μmと40μmとの間の範囲の無機リン酸を、同じ緩衝液中で調製する。次いで、試薬バイオモルグリーン(Tebu)60μlを添加することによりATPase活性を明らかにする。20分間室温で温置した後、マイクロプレートリーダーの手段により620nmで、異なるウェルの吸光度を測定する。各試料における無機リン酸の濃度を、次いで、検量線から算定する。Hsp82のATPase活性を、60分内に生成される無機リン酸の濃度として表す。試験した様々な生成物の効果を、ATPase活性の阻害率として表す。

30

【0287】

上記の試験において、化合物A000187458は、2.5μMに相当する50%阻害濃度(IC₅₀)を有する。

【0288】

Hsp82のATPase活性によるADPの形成は、ピルビン酸キナーゼ(PK)および乳酸脱水素酵素(LDH)を含む酵素カップリング系の適用により、この酵素の酵素活性を評価する別の方法を開発するために用いられた。移動型のこの分光光度法において、PKは、ホスホエノールピルビン酸(PEP)、およびHSP82により生成されるADPからのATPおよびピルビン酸の形成を触媒する。LDHの基質である、形成するピルビン酸を、次いで、NADHの存在下で乳酸塩に変換する。この例において、波長340nmでの吸光度における減少から測定されたNADH濃度における減少は、HSP82により生成されたADPの濃度に比例している。

40

【0289】

試験生成物を、100mMのHepes - NaOH (pH7.5)、5mMのMgCl₂、1mMのDTT、150mMのKCl、0.3mMのNADH、2.5mMのPEPおよび250μMのATPで構成された緩衝液100μlの反応体積中で温置する。この

50

混合物を、LDH 3.77単位およびPK 3.77単位を添加する前に、37℃で30分再温置する。評価する生成物を様々な濃度で、およびHsp82を1μmの濃度で添加することにより反応を開始する。次いで、マイクロプレートリーダーにおいて37℃、波長340nmで、Hsp82の酵素活性の測定を連続的に行う。反応の初速度は、記録される曲線の起点で接線の勾配を測定することにより求められる。酵素活性は、分当りに形成されるADPのμMで表される。試験した様々な生成物の効果は、ATPase活性の阻害率として以下の記号に従って表される。

A : $IC_{50} < 1 \mu M$

B : $1 \mu M < IC_{50} < 10 \mu M$

C : $10 \mu M < IC_{50} < 100 \mu M$

【0290】

【表 2】

結果の表

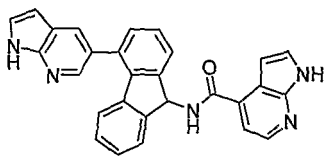
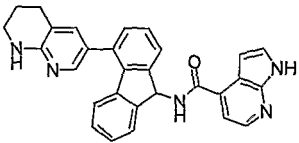
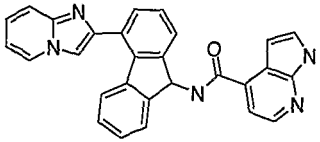
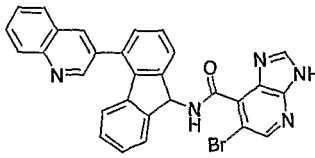
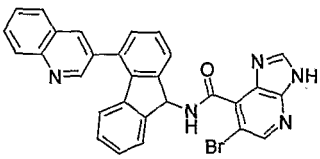
実施例	構造	Hsp82 ATPase	実施例	構造	Hsp82 ATPase
		IC50 μ M			IC50 μ M
1		B	2		B
3		B	4		B
5		A	6		A
7		A	8		B
9		B	10		B
11		A	12		B
13		A	14		B
15		A	16		B

10

20

30

40

17		A	18		B
19		A	20	 エナンチオマー(－)	C
21	 エナンチオマー(+)	A			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 4 A
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/538
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/22
	A 6 1 P 33/02
	A 6 1 P 33/06
	A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 トンプソン, ファビエンヌ

フランス国、エフ・７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノファイ・アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 マイイエ, バトリック

フランス国、エフ・７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノファイ・アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 リュクセ, ジヤン・マリー

フランス国、エフ・７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノファイ・アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 グラウイック, エレーヌ

フランス国、エフ・７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノファイ・アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 バレ, フランソワ

フランス国、エフ・７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノファイ・アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 ミヌー, エルベ

- フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・ 1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 ピロルジュ, ファビエンヌ
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・ 1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 ベルタン, リュック
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・ 1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 ウールカド, ステファンヌ
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・ 1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 メンデス - ベレス, マリア
ドイツ国、6 5 9 2 6 ・ フランクフルト、サノファイ - アベンテイス・ドイチュラント・ゲー・エム
・ベー・ハー気付
- (72)発明者 ハムレイ, ピーター
ドイツ国、6 5 9 2 6 ・ フランクフルト、サノファイ - アベンテイス・ドイチュラント・ゲー・エム
・ベー・ハー気付

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 3 0 6 1 (WO , A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 2 8 4 3 4 (WO , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C 0 7 D 4 0 1 / , 4 1 3 / , 4 7 1 / , 4 8 7 /
A 6 1 K 3 1 /
R E G I S T R Y / C A P L U S (S T N)