

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6035238号  
(P6035238)

(45) 発行日 平成28年11月30日 (2016.11.30)

(24) 登録日 平成28年11月4日 (2016.11.4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/14 (2006.01)  
A 6 1 K 31/506 (2006.01)  
A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C O 7 D 403/14 C S P  
A 6 1 K 31/506  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 3/04  
A 6 1 P 3/10

請求項の数 14 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-520865 (P2013-520865)  
(86) (22) 出願日 平成23年7月21日 (2011.7.21)  
(65) 公表番号 特表2013-531074 (P2013-531074A)  
(43) 公表日 平成25年8月1日 (2013.8.1)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2011/044824  
(87) 国際公開番号 W02012/012619  
(87) 国際公開日 平成24年1月26日 (2012.1.26)  
審査請求日 平成26年7月16日 (2014.7.16)  
(31) 優先権主張番号 61/366,464  
(32) 優先日 平成22年7月21日 (2010.7.21)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504294145  
ライジェル ファーマシューティカルズ,  
インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
80, サウス サン フランシスコ,  
ヴェテランズ ブールバード 1180  
(74) 代理人 100149294  
弁理士 内田 直人  
(72) 発明者 ホランド, サッシャ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94  
112, サンフランシスコ, ペントン ア  
ベニュー 61

最終頁に続く

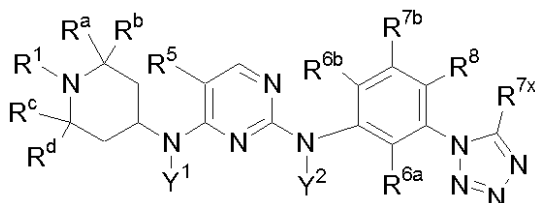
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼC阻害剤およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



(I)

(式中、

R<sup>5</sup> は、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノカルボニル、およびニトロから選択され；Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、水素、アルキル、およびアシルから選択され；R<sup>1</sup> は、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；R<sup>6a</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノカルボニル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{6b}$  は、フルオロであり；

$R^{7b}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノカルボニル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{2-10}$  アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノカルボニル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{7x}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

ここで  $R^8$  がフルオロである場合、 $R^{7b}$  は水素ではない)  
で示される化合物、またはその塩もしくは立体異性体。

【請求項 2】

$R^{6a}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも 1 つは、シクロアルキル、アルキル、または  $C_{2-10}$  アルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

$R^{6a}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも 1 つは  $C_{2-10}$  アルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

$R^{7x}$  はハロアルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

$R^5$  が、シアノ、ハロゲン、アシル、またはアミノカルボニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

$Y^1$  が水素であり、 $Y^2$  が水素であり、 $R^a$  および  $R^b$  が両者ともアルキルであり、 $R^c$  および  $R^d$  が両者ともアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^{6a}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも 1 つが、 $C_{2-10}$  アルキル、ハロゲン、およびシクロアルキルから選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^{7b}$  が、水素、アルキル、ハロゲン、またはシクロアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^8$  が、水素、 $C_{2-10}$  アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が、

I - 1: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

I - 2: 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

I - 3: 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド；

I - 8: 2 - (2 - フルオロ - 4 - イソプロピル - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

I - 12: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

I - 13: 5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェ

10

20

30

40

50

ニル) - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン;

I - 1 4 : 5 - フルオロ - N 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル ) - N 4 - ( 1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン;

I - 1 6 : N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン;

I - 1 7 : N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン; 10

I - 1 8 : N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン;

I - 1 9 : N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン;

I - 2 0 : N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - ( フルオロメチル ) - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン;および 20

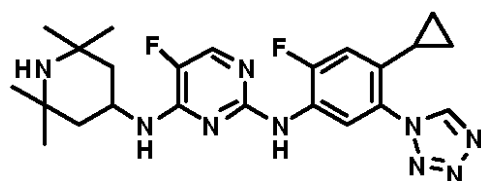
I - 2 1 : t r a n s - 5 - フルオロ - N 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロピル ) フェニル ) - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、

から選択される化合物、またはその溶媒和物、もしくは薬学的に許容し得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 1】

化合物が、式：

【化 2】



N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル ) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( I - 1 2 ) 、またはその薬学的に許容し得る塩もしくは立体異性体である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

薬学的に許容し得る塩がギ酸塩である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

プロテインキナーゼ C ( P K C ) 活性を介して媒介または維持された疾患または障害を治療する方法における使用のための請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

20

30

40

50

本願は、米国特許法第 119 条 (e) の下、2010 年 7 月 21 日に出願された米国特許出願第 61/366,464 号の優先権を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【背景技術】

##### 【0002】

プロテインキナーゼ C (「PKC」) は、細胞増殖、遺伝子発現の調節、およびイオンチャネル活性を含む様々な細胞機能に関与するシグナル伝達における重要な酵素である。アイソザイムの PKC ファミリーは、少なくとも 11 種類の異なるプロテインキナーゼを含み、それらは相同性および活性化物質への感受性に基づいて、少なくとも 3 種のサブファミリーに分類することができる。各アイソザイムは、アイソザイムに特有の (「変動性」または「V」) ドメインが点在する相同性 (「保存された」または「C」) ドメインを多数含む。「古典的」または「cPKC」サブファミリーのメンバーである PKC<sub>α</sub>、PKC<sub>β</sub> および PKC<sub>γ</sub> は、4 種の相同性ドメイン (C1、C2、C3 および C4) を含み、活性化にカルシウム、ホスファチジルセリン、およびジアシルグリセロールまたはフォルボールエステルを必要とする。「新規」または「nPKC」サブファミリーのメンバーである PKC<sub>δ</sub>、PKC<sub>ε</sub> および PKC<sub>ζ</sub> は、C2 相同性ドメインを欠き、活性化にカルシウムを必要としない。最後に「非典型的」または「atPKC」サブファミリーのメンバーである PKC<sub>θ</sub> および PKC<sub>ι</sub> は、C2 相同性ドメインと C1 相同性ドメインの半分を共に欠き、ジアシルグリセロール、フォルボールエステルおよびカルシウムに非感受性である。

#### 【発明の概要】

##### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0003】

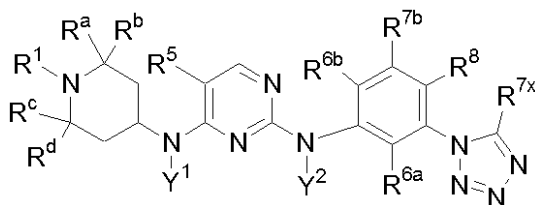
本開示は、プロテインキナーゼ C (PKC) の阻害剤として有用であり、よって PKC の活性により媒介または維持される様々な疾患および障害の治療に有用である化合物に関する。本開示はまた、これら化合物を含んでなる医薬組成物、様々な疾患および障害の治療におけるこれらの化合物の使用法、これらの化合物を調製するプロセス、ならびにこれらのプロセスにおける有用な中間体にも関する。

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0004】

例示的な化学構造が、本開示全体をとおして提供される。例として、かかる化合物は、以下の式：

##### 【化 1】



(I)

(式中、

R<sup>5</sup> は、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択され；

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、水素、アルキル、およびアシルから選択され；

R<sup>1</sup> は、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；

R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；

R<sup>6a</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

R<sup>6b</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{7b}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{2-10}$  アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{7x}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

ここで  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも 1 つは水素ではなく；

ここで  $R^8$  がフルオロである場合、 $R^{7b}$  は水素ではなく；

ここで  $R^{7b}$  がシクロプロピルである場合、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^8$ 、および  $R^{7x}$  の少なくとも 1 つは水素ではなく、

ここで  $R^8$  がシクロプロピルである場合、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^{7x}$  の少なくとも 1 つは水素ではない）

またはその塩もしくは立体異性体により表わされる。

【発明を実施するための形態】

【0005】

本開示は、プロテインキナーゼ C (PKC) の阻害剤として有用であり、よって PKC の活性により媒介または維持される様々な疾患および障害を治療するのに有用である化合物に関する。本開示はまた、これら化合物を含んでなる医薬組成物、様々な疾患および障害の治療におけるこれら化合物の使用法、これらの化合物を調製するプロセス、ならびにこれらのプロセスにおける有用な中間体にも関する。

【0006】

本発明を更に説明する前に、本発明が記載された特定の実施形態に限定されず、従って、もちろん変更され得ることを理解しなければならない。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書に記載の用語は特定の実施形態のみを記載することを目的としており、限定を意図するものでないことも理解しなければならない。

【0007】

本明細書および添付の特許請求の範囲において用いられる単数形「a」、「an」および「the」は、文脈において明確に示されない限り、複数の参照を含むことに留意しなければならない。更に、特許請求の範囲が、任意の選択的要素を除外するように記載され得ることに留意されたい。従って、本記述は、特許請求の範囲の記載に関連して、「唯一」「のみ」のような排他的用語の使用または「否定的」限定の使用に関し、予め言及することを意図している。

【0008】

値の範囲が示されている場合、文脈において明確に示されない限り、その範囲の上限から下限までの間の、下限の単位の 10 分の 1 までの各介在値、および、前記の範囲の任意のその他の記載値または介在値は、具体的に考慮されるべきことを理解されたい。これら小範囲の上限および下限は、それぞれ独立して、前記小範囲内に含まれてもよく、また本発明内に包含され、記載された範囲において具体的に除外された限界のいかなるものにも従うものとする。記載された範囲が限界の一方または両方を含む場合、それらの片方または両方を除外する範囲もまた本発明に含まれるものとする。

【0009】

本明細書において議論される刊行は、本願の出願日より前にそれらの開示のためだけに提供されたものである。本明細書においては、先行発明という理由で、本発明がかかる刊行物に先行する権利がないことを認めるものと解釈してはならない。更に、提供される刊行物の日付が実際の発行日と異なる場合があり、独立してそれぞれ個別に確認する必要がある。

【0010】

他に定義されない限り、本明細書において用いられる全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書中に記載のものと類似または同等の任意の方法および材料も、本発明の実施ま

10

20

30

40

50

たは試験に使用することができるが、好ましい方法および材料をここに記載する。本明細書において言及される全ての刊行物は、刊行物が引用されたものと関連の方法および/または材料を開示および記載するために、参照により本明細書中に組み入れられている。

#### 【0011】

特段の記述がない限り、本発明の実施形態の方法および技術は、一般に、当該技術分野において周知で、本明細書全体をとおして引用および議論される様々な一般のおよびより具体的参照において記載される、従来の方法に従って実施される。例えば、Loudon, Organic Chemistry, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; または Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978を参照されたい。

10

#### 【0012】

表題化合物を命名するのに本明細書において用いられる命名法については、本明細書の実施例に示されている。この命名法は、一般に、市販の AutoNom ソフトウェア (MDL 社、カリフォルニア州サン・レアンドロ) を用いて誘導された。

用語

#### 【0013】

以下の用語は、特段の指示がない限り、以下の意味を有する。任意の未定義の用語は、その技術分野で認知されている意味を有する。

20

#### 【0014】

「アルキル」は、炭素原子を 1 ~ 10 個、好ましくは 1 ~ 6 個有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語は、例として、直鎖状および分枝状ヒドロカルビル基、例えばメチル ( $\text{CH}_3-$ )、エチル ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ )、n-プロピル ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、イソプロピル ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、n-ブチル ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、イソブチル ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ )、sec-ブチル ( $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$ )、t-ブチル ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ )、n-ペンチル ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、およびネオペンチル ( $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ ) を含む。

#### 【0015】

用語「置換アルキル」は、アルキル鎖内の 1 個またはそれ以上の炭素原子がヘテロ原子、例えば -O-、-N-、-S-、 $-\text{S}(\text{O})_n-$  (式中、n は、0 ~ 2 である)、-NR- (式中、R は、水素またはアルキルである) で任意選択的に置換されており、かつアルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、および  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  (式中、 $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  は、同一または異なっていてもよく、水素、任意選択的に置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式から選択される) からなる群より選択される置換基 1 ~ 5 個を有する、本明細書で定義されたアルキル基を指す。

30

40

#### 【0016】

「アルキレン」は、好ましくは炭素原子を 1 ~ 6 個、より好ましくは 1 ~ 3 個有する、直鎖または分枝鎖のいずれかであり、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-$  などから選択される 1 個またはそれ以上の基で任意選択的に中断される、2 価脂肪族ヒドロカルビル基を指す。本用語は、例として、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ )

50

、エチレン (  $-CH_2CH_2-$  )、 $n$ -プロピレン (  $-CH_2CH_2CH_2-$  )、イソプロピレン (  $-CH_2CH(CH_3)-$  )、(  $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$  )、(  $-C(CH_3)_2CH_2C(O)-$  )、(  $-C(CH_3)_2CH_2C(O)NH-$  )、(  $-CH(CH_3)CH_2-$  ) などを含む。

【0017】

「置換アルキレン」は、以下の「置換されている」の定義における炭素に関して記載されているように、置換基で置き換えられた 1 ~ 3 個の水素を有するアルキレン基を指す。

【0018】

用語「アルカン」は、本明細書に定義されたアルキル基およびアルキレン基を指す。

【0019】

用語「アルキルアミノアルキル」、「アルキルアミノアルケニル」および「アルキルアミノアルキニル」は、 $R'NHR''$ -基 (式中、 $R'$  は、本明細書で定義されたアルキル基であり、 $R''$  は、本明細書で定義されたアルキレン、アルケニルまたはアルキニル基である) を指す。

【0020】

用語「アルカリール」または「アラルキル」は、アルキレン-アリール基および-置換アルキレン-アリール基 (式中、アルキレン、置換アルキレンおよびアリールは、本明細書に定義されたとおりである) を指す。

【0021】

「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキル基 (式中、アルキルは、本明細書に定義されたとおりである) を指す。アルコキシは、例として、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、 $t$ -ブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $n$ -ペントキシなどを含む。用語「アルコキシ」もまた、アルケニル- $O-$ 、シクロアルキル- $O-$ 、シクロアルケニル- $O-$ 、およびアルキニル- $O-$  (式中、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアルキニルは、本明細書に定義されたとおりである) を指す。

【0022】

用語「置換アルコキシ」は、置換アルキル- $O-$ 基、置換アルケニル- $O-$ 基、置換シクロアルキル- $O-$ 基、置換シクロアルケニル- $O-$ 基、および置換アルキニル- $O-$ 基 (置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニルおよび置換アルキニルは、本明細書に定義されたとおりである) を指す。

【0023】

用語「アルコシミアミノ」は、 $-NH-$ アルコキシ基 (式中、アルコキシは、本明細書に定義されたとおりである) を指す。

【0024】

用語「ハロアルコキシ」は、アルキル基上の 1 個またはそれ以上の水素原子がハロ基で置換されているアルキル- $O-$ 基を指し、例えば、トリフルオロメトキシなどの基が挙げられる。

【0025】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基上の 1 個またはそれ以上の水素原子がハロ基で置換されている、上記の置換アルキル基を指す。かかる基の例としては、非限定的ではあるが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチルなどのフルオロアルキル基が挙げられる。

【0026】

用語「アルキルアルコキシ」は、 $-O-$ アルキレン- $O-$ アルキル基、アルキレン- $O-$ 置換アルキル基、置換アルキレン- $O-$ アルキル基、および置換アルキレン- $O-$ 置換アルキル基 (式中、アルキル、置換アルキル、アルキレンおよび置換アルキレンは、本明細書に定義されたとおりである) を指す。

【0027】

用語「アルキルチオアルコキシ」は、 $-S-$ アルキレン- $S-$ アルキル基、アルキレン- $S-$ 置換アルキル基、置換アルキレン- $S-$ アルキル基および置換アルキレン- $S-$ 置換ア

10

20

30

40

50

ルキル基（式中、アルキル、置換アルキル、アルキレンおよび置換アルキレンは、本明細書に定義されたとおりである）を指す。

【 0 0 2 8 】

「アルケニル」は、炭素原子を 2 ～ 6 個、好ましくは炭素原子を 2 ～ 4 個有し、かつ二重結合不飽和を少なくとも 1 部位、好ましくは 1 ～ 2 部位有する直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基を指す。この用語は、例として、ビニル、アリル、およびブタ - 3 - エン - 1 - イルを含む。この用語に含まれるのは、これらの異性体の *c i s* および *t r a n s* 異性体または混合物である。

【 0 0 2 9 】

用語「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される置換基を 1 ～ 5 個または 1 ～ 3 個有する、本明細書に定義されたアルケニル基を指す。

【 0 0 3 0 】

「アルキニル」は、炭素原子を 2 ～ 6 個、好ましくは炭素原子を 2 ～ 3 個有し、3 重結合不飽和を少なくとも 1 部位、好ましくは 1 ～ 2 部位有する、直鎖状または分枝状一価ヒドロカルビル基を指す。かかるアルキニル基の例としては、アセチレニル ( $-C \equiv CH$ )、およびプロパルギル ( $-CH_2C \equiv CH$ ) が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

用語「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される置換基を 1 ～ 5 個または 1 ～ 3 個有する、本明細書に定義されたアルキニル基を指す。

【 0 0 3 2 】

「アルキニルオキシ」は、 $-O-$ アルキニル基（式中、アルキニルは、本明細書に定義されたとおりである）を指す。アルキニルオキシは、例として、エチニルオキシ、プロピニルオキシなどが挙げられる。

【 0 0 3 3 】

「アシル」は、 $H-C(O)-$ 基、アルキル $-C(O)-$ 基、置換アルキル $-C(O)-$ 基、アルケニル $-C(O)-$ 基、置換アルケニル $-C(O)-$ 基、アルキニル $-C(O)-$ 基、置換アルキニル $-C(O)-$ 基、シクロアルキル $-C(O)-$ 基、置換シクロアルキル $-C(O)-$ 基、シクロアルケニル $-C(O)-$ 基、置換シクロアルケニル $-C(O)-$ 基、アリール $-C(O)-$ 基、置換アリール $-C(O)-$ 基、ヘテロアリール $-C(O)-$ 基、置換ヘテロアリール $-C(O)-$ 基、複素環 $-C(O)-$ 基、および置換複素環 $-C(O)-$ 基（式中、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、

10

20

30

40

50



置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである)を指す。例えばアシルは、「アセチル」基  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$  を含む。

#### 【0034】

「アシルアミノ」は、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  アルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  置換アルキル基、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  シクロアルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  置換シクロアルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  シクロアルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  置換シクロアルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  アルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  置換アルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  アルキニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  置換アルキニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  アリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  置換アリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  ヘテロアリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  置換ヘテロアリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  複素環基および  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$  置換複素環基(式中、 $\text{R}^{20}$  は、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである)を指す。

#### 【0035】

「アミノカルボニル」または用語「アミノアシル」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$  基(式中、 $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式からなる群より選択され、 $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  は、任意選択的に、それらに結合している窒素で連結し、複素環式基または置換複素環式基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである)を指す。

#### 【0036】

用語「アルコキシカルボニルアミノ」は、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$  基(式中、各  $\text{R}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環であり、ここでアルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、本明細書に定義されたとおりである)を指す。

#### 【0037】

用語「アシルオキシ」は、アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$  基、置換アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$  基、シクロアルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$  基、置換シクロアルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$  基、アリール- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$  基、ヘテロアリール- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$  基、および複素環- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$  基(式中、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、本明細書に定義されたとおりである)を指す。

#### 【0038】

「アミノスルホニル」は、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$  基(式中、 $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群より選択され、 $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  は、任意選択的に、それらに結合している窒素で連結し、複素環式基または置換複素環式基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである)を指す。

## 【 0 0 3 9 】

「スルホニルアミノ」は、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 基（式中、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式からなる群より選択され、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、任意選択的に、それらに結合している窒素で連結し、複素環式基または置換複素環式基を形成しており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである）を指す。

10

## 【 0 0 4 0 】

「アリール」または「Ar」は、結合点が芳香族アリール基の原子を介していることを条件として、単環（例えば、フェニル）、または縮合環が芳香族であってもなくてもよい多環式縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する、炭素原子が6～14個の一価芳香族炭素環基を指す。この用語は、例として、フェニルおよびナフチルを含む。アリール置換基の定義により特段の制約がない限り、かかるアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環、複素環オキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO$ -アルキル、 $-SO$ -置換アルキル、 $-SO$ -アリール、 $-SO$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリールおよびトリハロメチルから選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基で、任意選択的に置換され得る。

20

## 【 0 0 4 1 】

「アリールオキシ」は、 $-O$ -アリール基（式中、アリールは、本明細書に定義されたとおりである）を指し、例として、フェノキシ、ナフトキシなどが挙げられ、任意選択的に、同じく本明細書に定義された置換アリール基が挙げられる。

30

## 【 0 0 4 2 】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。

## 【 0 0 4 3 】

用語「置換アミノ」は、 $-NRR$ 基（式中、少なくとも1つのRが水素でないことを条件に、各Rは、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、および置換複素環からなる群より選択される）を指す。

40

## 【 0 0 4 4 】

用語「アジド」は、 $-N_3$ 基を指す。

## 【 0 0 4 5 】

「カルボキシル」、「カルボキシ」または「カルボキシラート」は、 $-CO_2H$ またはその塩を指す。

## 【 0 0 4 6 】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」または用語「カルボキシアルキル」または「カルボキシアルキル」は、 $-C(O)O$ -アルキル基、 $-C(O)O$ -置換アルキル基、 $-C(O)O$ -アルケニル基、 $-C(O)O$ -置換アルケニル基、 $-C(O)O$ -アルキニル基、 $-C(O)O$ -置換アルキニル基、 $-C(O)O$ -アリール基、

50

- C ( O ) O - 置換アリール基、 - C ( O ) O - シクロアルキル基、 - C ( O ) O - 置換シクロアルキル基、 - C ( O ) O - シクロアルケニル基、 - C ( O ) O - 置換シクロアルケニル基、 - C ( O ) O - ヘテロアリール基、 - C ( O ) O - 置換ヘテロアリール基、 - C ( O ) O - 複素環式基、および - C ( O ) O - 置換複素環式基（式中、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである）を指す。

#### 【 0 0 4 7 】

「（カルボキシルエステル）オキシ」または「カルボナート」は、 - O - C ( O ) O - アルキル基、 - O - C ( O ) O - 置換アルキル基、 - O - C ( O ) O - アルケニル基、 - O - C ( O ) O - 置換アルケニル基、 - O - C ( O ) O - アルキニル基、 - O - C ( O ) O - 置換アルキニル基、 - O - C ( O ) O - アリール基、 - O - C ( O ) O - 置換アリール基、 - O - C ( O ) O - シクロアルキル基、 - O - C ( O ) O - 置換シクロアルキル基、 - O - C ( O ) O - シクロアルケニル基、 - O - C ( O ) O - 置換シクロアルケニル基、 - O - C ( O ) O - ヘテロアリール基、 - O - C ( O ) O - 置換ヘテロアリール基、 - O - C ( O ) O - 複素環式基、および - O - C ( O ) O - 置換複素環式基（式中、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである）を指す。

#### 【 0 0 4 8 】

「シアノ」または「ニトリル」は、 - C N 基を指す。

#### 【 0 0 4 9 】

「シクロアルキル」は、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系を含む単環または多環を有し、炭素原子が 3 ~ 10 個の環状アルキル基を指す。適切なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどが挙げられる。かかるシクロアルキルは、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単環構造、またはアダマンチルなどの多環構造を含む。

#### 【 0 0 5 0 】

用語「置換シクロアルキル」は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 - S O - アルキル、 - S O - 置換アルキル、 - S O - アリール、 - S O - ヘテロアリール、 - S O<sub>2</sub> - アルキル、 - S O<sub>2</sub> - 置換アルキル、 - S O<sub>2</sub> - アリール、および - S O<sub>2</sub> - ヘテロアリールから選択される置換基を 1 ~ 5 個または 1 ~ 3 個有するシクロアルキル基を指す。

#### 【 0 0 5 1 】

「シクロアルケニル」は、単環または多環を有し、かつ少なくとも 1 つの二重結合、好ましくは 1 ~ 2 個の 2 重結合を有する、炭素原子が 3 ~ 10 個の非芳香族環状アルキル基を指す。

#### 【 0 0 5 2 】

用語「置換シクロアルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノ

アシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される置換基を1～5個または1～3個有するシクロアルケニル基を指す。

【0053】

「シクロアルキニル」は、単環または多環を有し、かつ少なくとも1つの三重結合を有する炭素原子が5～10個の非芳香族シクロアルキル基を指す。

10

【0054】

「シクロアルコキシ」は、 $-O-$ シクロアルキルを指す。

【0055】

「シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルケニルを指す。

【0056】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0057】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0058】

20

「ヘテロアリール」は、環内において、炭素原子が1～10個、ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子が1～4個である芳香族基を指す。かかるヘテロアリール基は、結合点が芳香族ヘテロアリール基の原子を介していることを条件として、単環（例えば、ピリジニル、イミダゾリルまたはフリル）または多環式縮合環（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾイミダゾリルまたはベンゾチエニル）を有することができ、前記縮合環は、芳香族であってもなくてもよく、および/またはヘテロ原子を含んでいてもいなくてもよい。特定の実施形態において、ヘテロアリール基の窒素および/または硫黄環原子は、任意選択的に酸化され、 $N$ -オキシド( $N=O$ )、スルフィニル、またはスルホニル部分を提供する。この用語は、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフエニル、およびフラニルを含む。ヘテロアリール置換基の定義により特段の制約がない限り、かかるヘテロアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール、およびトリハロメチルから選択される1～5個の置換基または1～3個の置換で、任意選択的に置換することができる。

30

40

【0059】

用語「ヘテロアラルキル」は、 $-$ アルキレン-ヘテロアリール基（式中、アルキレンおよびヘテロアリールは、本明細書に定義されたとおりである）を指す。本用語は、例として、ピリジルメチル、ピリジルエチル、インドリルメチルなどを含む。

【0060】

「ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ ヘテロアリールを指す。

【0061】

「複素環」、「複素環式の」、「ヘテロシクロアルキル」、および「複素環」は、縮合

50

環系、架橋環系およびスピロ環系を含む単環または多環縮合環を有し、かつ1～4個のヘテロ原子を含む3～15個の環原子を有する飽和または不飽和基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄、または酸素からなる群より選択され、縮合環系において、結合点が非芳香族環を介していることを条件として、1つまたはそれ以上の環がシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり得る。特定の実施形態において、複素環式基の窒素および/または硫黄原子(単数または複数)は、任意選択的に酸化されて、N-オキシド、 $-S(O)-$ 、または $SO_2$ -部分を提供する。

#### 【0062】

複素環およびヘテロアリの例として、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キアゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェナキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル(チアモルホリニルとも呼ばれる)、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0063】

複素環式置換基の定義により特段の制約がない限り、かかる複素環式基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール、および縮合複素環から選択される1～5個の置換基または1～3個の置換基で、任意選択的に置換され得る。

#### 【0064】

「複素環オキシ」は、 $-O-$ 複素環を指す。

#### 【0065】

用語「複素環チオ」は、複素環 $-S-$ 基を指す。

#### 【0066】

用語「ヘテロシクレン」は、本明細書に定義された複素環から形成されたジラジカル基を指す。

#### 【0067】

用語「ヒドロキシアミノ」は、 $-NHOH$ 基を指す。

#### 【0068】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

#### 【0069】

「オキソ」は、原子( $=O$ )を指す。

#### 【0070】

「スルホニル」は、 $SO_2$ -アルキル基、 $SO_2$ -置換アルキル、 $SO_2$ -アルケニル、 $SO_2$ -置換アルケニル、 $SO_2$ -シクロアルキル、 $SO_2$ -置換シクロアルキル、 $SO_2$ -シクロアルケニル、 $SO_2$ -置換シクロアルケニル、 $SO_2$ -アリール、 $SO_2$ -

置換アリール、 $\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $\text{SO}_2$ -複素環式、および $\text{SO}_2$ -置換複素環式（式中、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである）を指す。スルホニルは、例として、メチル- $\text{SO}_2$ -、フェニル- $\text{SO}_2$ -、および4-メチルフェニル- $\text{SO}_2$ -が挙げられる。

【0071】

「スルホニルオキシ」は、 $-\text{OSO}_2$ -アルキル基、 $\text{OSO}_2$ -置換アルキル、 $\text{OSO}_2$ -アルケニル、 $\text{OSO}_2$ -置換アルケニル、 $\text{OSO}_2$ -シクロアルキル、 $\text{OSO}_2$ -置換シクロアルキル、 $\text{OSO}_2$ -シクロアルケニル、 $\text{OSO}_2$ -置換シクロアルケニル、 $\text{OSO}_2$ -アリール、 $\text{OSO}_2$ -置換アリール、 $\text{OSO}_2$ -ヘテロアリール、 $\text{OSO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $\text{OSO}_2$ -複素環式、および $\text{OSO}_2$ -置換複素環式（式中、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである）を指す。

10

【0072】

用語「アミノカルボニルオキシ」は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}$ 基（式中、各Rは、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、または複素環式であり、ここでアルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、および複素環式は、本明細書に定義されたとおりである）を指す。

20

【0073】

「チオール」は、 $-\text{SH}$ 基を指す。

【0074】

「チオキソ」または用語「チオケト」は、原子（ $=\text{S}$ ）を指す。

【0075】

「アルキルチオ」または用語「チオアルコキシ」は、 $-\text{S}$ -アルキル基（式中、アルキルは、本明細書に定義されたとおりである）を指す。特定の実施形態において、硫黄を酸化して $-\text{S}(\text{O})-$ としてもよい。スルホキシドは、1つまたはそれ以上の立体異性体として存在してもよい。

30

【0076】

用語「置換チオアルコキシ」は、 $-\text{S}$ -置換アルキル基を指す。

【0077】

用語「チオアリールオキシ」は、アリール- $\text{S}$ -基（式中、アリール基は本明細書に定義されたとおりであり、同じく本明細書に定義されている置換アリール基を任意選択的に含む）を指す。

【0078】

用語「チオヘテロアリールオキシ」は、ヘテロアリール- $\text{S}$ -基（式中、ヘテロアリール基は本明細書に定義されたとおりであり、同じく本明細書に定義されている置換アリール基を任意選択的に含む）を指す。

40

【0079】

用語「チオヘテロシクロオキシ」は、複素環- $\text{S}$ -基（式中、複素環基は本明細書に定義されたとおりであり、同じく本明細書に定義されている置換複素環基を任意選択的に含む）を指す。

【0080】

本明細書における開示に加えて、用語「置換」は、特定の基またはラジカルを修飾するために用いられる場合、特定の基またはラジカルの1個またはそれ以上の水素原子が、それぞれ互いに独立して、以下に定義される用に、同一または異なる置換基で置き換えられることを意味し得る。

50

## 【0081】

本明細書における個々の用語に関して開示された基に加えて、特定の基またはラジカル内の飽和炭素原子上で1個またはそれ以上の水素を置換するための置換基(単一炭素上の任意の2個の水素原子が $=O$ 、 $=NR^{70}$ 、 $=N-OR^{70}$ 、 $=N_2$ または $=S$ で置換され得る)は、特定の指示がない限り、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $=O$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_2O^-M^+$ 、 $-SO_2OR^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_2O^-M^+$ 、 $-OSO_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)O^-M^+$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)O^-M^+$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  および  $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$  (式中、 $R^{60}$  は、任意選択的に置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールおよびヘテロアリーールアルキルからなる群より選択され、各  $R^{70}$  は、それぞれ独立して水素もしくは  $R^{60}$  であり；各  $R^{80}$  は、それぞれ独立して  $R^{70}$  であるか、または代替として、2つの  $R^{80}$  を、それらが結合している窒素原子でひとまとめにして5、6もしくは7員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルはO、NおよびSからなる群より選択される同一もしくは異なる追加のヘテロ原子を1~4個任意選択的に含んでもよく、前記Nは、 $-H$ もしくは $C_1 \sim C_3$ アルキル置換を有していてもよく；および、各  $M^+$  は、実効単一正電荷を有する対イオンである)である。各  $M^+$  は、それぞれ独立して、例えば $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Li^+$ などのアルカリ金属イオン、 $N(R^{60})_4$ などのアンモニウムイオン、または $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、または $[Ba^{2+}]_{0.5}$ などのアルカリ土類金属イオン(下付き文字の0.5は、例えばかかる二価アルカリ土類金属イオンの対イオンの一方が本発明の化合物のイオン化形態であり得ること、かつもう一方の典型的な対イオン、例えば塩素イオン、または本発明の2つのイオン化化合物が、かかる二価アルカリ土類金属イオンの対イオンとして作用し得ること、または本発明の二重イオン化化合物がかかる二価アルカリ土類金属イオンの対イオンとして作用し得ることを意味する)であってもよい。具体的な例として、 $-NR^{80}R^{80}$  は、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $N$ -ピロリジニル、 $N$ -ピペラジニル、4N-メチルピペラジン-1-イルおよびN-モルホリニルを含むことを意味する。

## 【0082】

本明細書における開示に加えて、「置換されている」アルケン基、アルキン基、アリーール基およびヘテロアリーール基内の不飽和炭素原子上の水素のための置換基は、特に明記しない限り、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3^-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{2-}(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2^-M^+$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  および  $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$  (式中、 $R^{60}$ 、 $R^{70}$ 、 $R^{80}$  および  $M^+$  は、先に定義されたとおりである)である。但し、置換アルケンまた

はアルキンの場合、前記置換基は、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、または $-S^-M^+$ ではない。

#### 【0083】

本明細書における個々の用語に関して開示された基に加えて、「置換」ヘテロアルキル基およびシクロヘテロアルキル基内の窒素原子上の水素のための置換基は、特に明記しない限り、 $-R^{60}$ 、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-S(O)_2O^-M^+$ 、 $-S(O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OS(O)_2O^-M^+$ 、 $-OS(O)_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  および  $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$  (式中、 $R^{60}$ 、 $R^{70}$ 、 $R^{80}$  および  $M^+$  は、先に定義されたとおりである) である。

#### 【0084】

本明細書における開示に加えて、特定の実施形態において、置換されている基は、1、2、3、もしくは4個の置換基、1、2、もしくは3個の置換基、1もしくは2個の置換基、または1個の置換基を有する。

#### 【0085】

先に定義された全ての置換基において、それ自体に更なる置換基を有する置換基を定義することにより達成されたポリマー（例えば、それ自体が、置換アリール基で置換置換基として、置換アリール基を有する置換アリールが、置換アリール基により更に置換、など）は、本明細書における含まれることを意図していない。そのような場合、かかる置換の最大数は3である。例えば、置換アリール基の連続置換は、置換アリール-（置換アリール）-置換アリールに限定される。

#### 【0086】

特段の指示がない限り、本明細書に明示的に定義されていない置換基の命名は、官能基性の末端部分を命名し、続いて結合点に向かって隣接する官能基性を命名することにより達成される。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、（アリール）-（アルキル）-O-C(O)-基を指す。

#### 【0087】

1個またはそれ以上の置換基を含む本明細書に開示された任意の基に関して、もちろんかかる基が、立体的に非実用的であり、および/または合成的に実現不可能である任意の置換または置換様式を含まないことを理解されたい。加えて、表題化合物は、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学的異性体を含む。

#### 【0088】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、ホ乳類など、患者への投与を許容し得る塩（例えば、所定の投与レジメンに関してホ乳類動物の安全性確保が許容し得るものである塩）を意味する。かかる塩は、薬学的に許容し得る無機または有機塩基および薬学的に許容し得る無機または有機酸から誘導することができる。「薬学的に許容し得る塩」は、当該技術分野で周知の様々な有機および無機対イオンから誘導される、化合物の薬学的に許容し得る塩を指し、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられ、その分子が塩基性官能基性を含む場合には、有機または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素塩、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられるが、これらは例に過ぎない。

#### 【0089】

10

20

30

40

50



用語「その塩」は、酸の水素が金属陽イオンまたは有機陽イオンなどの陽イオンにより置換場合に形成される化合物を意味する。適用可能ならば、塩は、薬学的に許容し得る塩であるが、これは患者への投与を意図しない中間体化合物の塩には必要とならない。例として、本発明の化合物の塩としては、その化合物を無機または有機酸によりプロトン化すると、塩の陰イオン成分として無機または有機酸の共役塩基を有する陽イオンを形成するものが挙げられる。

【0090】

「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせにより形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、またはその両方の混合物であってもよい。溶媒の幾つかの実施例としては、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が挙げられるが、この限りではない。溶媒が水である場合、形成された溶媒和物は水和物である。

【0091】

「立体異性体（単数）」および「立体異性体（複数）」は、同一の原子連結性（atomic connectivity）を有しながら、異なる空間内原子配列を有する化合物を指す。立体異性体（複数）としては、cis-trans 異性体、E および Z 異性体、鏡像異性体、およびジアステレオマーが挙げられる。

【0092】

「互変異性体」は、例えばエノール-ケトおよびイミン-エナミン互変異性体などの原子の電子結合および/またはプロトンの位置のみが異なる別の分子形態、または例えばピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなどの -N=C(H)-NH- 環原子配列を含むヘテロアリアル基の互変異性形態を指す。当業者であれば、他の互変異性環原子配列も可能であることを認識するであろう。

【0093】

用語「またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体」は、表題化合物の立体異性体の薬学的に許容し得る塩の溶媒和物など、塩、溶媒和物および立体異性体の全ての順列を含むよう意図されていることを理解されたい。

【0094】

「薬学上有効量」および「治療上有効量」は、特定の障害もしくは疾患もしくは1つまたは複数のその症状を治療するのに、および/または前記疾患もしくは障害の発生を予防するのに十分な化合物の量を指す。腫瘍原性増殖性障害に関しては、薬学上または治療上有効な量は、とりわけ、腫瘍を収縮させるのに、または腫瘍の増殖速度を低下させるのに十分な量を含んでなる。

【0095】

「患者」は、ヒトおよび非ヒト動物、特に哺乳類動物を指す。

【0096】

本明細書において用いられる用語「治療すること」または「治療」は、：（a）疾患もしくは医療的状态の惹起を予防すること、即ち、患者の予防的治療；（b）疾患もしくは医療的状态を寛解すること、即ち、患者の疾患もしくは医療的状态を排除もしくは回復させること；（c）疾患もしくは医療的状态を抑制すること、即ち、患者の疾患もしくは医療的状态の発症を遅延もしくは停止させること、または（d）患者における疾患もしくは医療的状态の症状を軽減することを含む、哺乳類動物（特にヒト）などの患者における疾患または医療的状态を治療すること、または治療を意味する。

【0097】

代表的実施形態

以下の置換基および値は、様々な態様および実施形態の代表的例を提供することを意図する。これらの代表的値は、かかる態様を更に定義および例示することを意図したものであって、他の実施形態を除外したり、または本発明の範囲を限定したりするものではない。これに関連して、特定の値または置換基が好まれるとの表示は、特段の指示がない限り、他の値または置換基を本発明から除外するものではない。

## 【 0 0 9 8 】

これらの化合物は、1つまたはそれ以上のキラル中心を含んでいてもよく、それゆえ実施形態は、特段の指示がないかぎり、ラセミ混合物、純粋な立体異性体（即ち、鏡像異性体またはジアステレオマー）：立体異性体を豊富に含む混合物などを対象とする。特定の立体異性体が本明細書において示されまたは命名されている場合、当業者であれば、特段の指示がない限り、微量の他の立体異性体が組成物中に存在してもよいことを理解するであろう。但し、組成物の所望の有用性は、全体として、かかる他の異性体の存在により排除されない。

## 【 0 0 9 9 】

本開示の組成物は、以下に示された式 I ~ V の化合物を含む。本開示の医薬組成物および方法も、式 I ~ V の化合物を企図する。

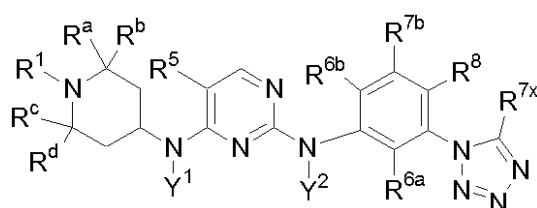
10

## 【 0 1 0 0 】

式 I

組成物の態様の1つにおいて、本発明の実施形態は、式 ( I ) :

## 【 化 2 】



20

( I )

( 式中、

R<sup>5</sup> は、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択され；

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、水素、アルキル、およびアシルから選択され；

R<sup>1</sup> は、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；

R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；

R<sup>6a</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

30

R<sup>6b</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

R<sup>7b</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

R<sup>8</sup> は、水素、C<sub>2-10</sub> アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

R<sup>7x</sup> は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

ここで R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup>、および R<sup>8</sup> の少なくとも1つは水素ではなく；

40

ここで R<sup>8</sup> がフルオロである場合、R<sup>7b</sup> は水素ではなく；

ここで R<sup>7b</sup> がシクロプロピルである場合、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>8</sup>、および R<sup>7x</sup> の少なくとも1つは水素ではなく；

ここで R<sup>8</sup> がシクロプロピルである場合、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup>、および R<sup>7x</sup> の少なくとも1つは水素ではない)

で示される化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する。

## 【 0 1 0 1 】

式 II

組成物の態様の1つにおいて、本発明の実施形態は、式 ( II ) :

50

30

R<sup>7b</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル 50

、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{2-10}$  アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{7x}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

ここで  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、ハロゲンであり；

ここで  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、シクロアルキル、アルキル、または  $C_{2-10}$  アルキルである）

で示される化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する。

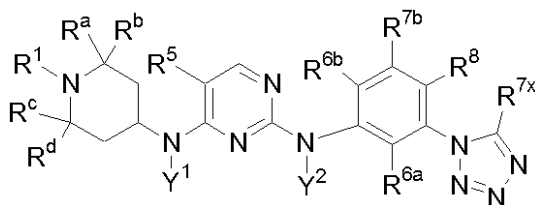
【0103】

10

式 I V

組成物の態様の1つにおいて、本発明の実施形態は、式 (I V)：

【化5】



(I V)

20

(式中、

$R^5$  は、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択され；

$Y^1$  および  $Y^2$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、およびアシルから選択され；

$R^1$  は、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

$R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；

$R^c$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；

$R^{6a}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{6b}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

30

$R^{7b}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{2-10}$  アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{7x}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

ここで  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、 $C_{2-10}$  アルキルである）

で示される化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する。

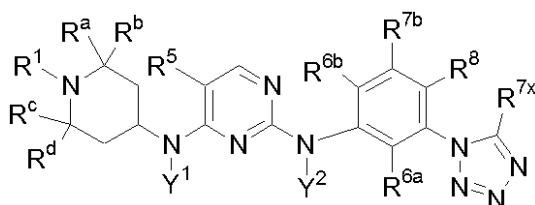
40

【0104】

式 V

組成物の態様の1つにおいて、本発明の実施形態は、式 (V)：

【化6】



50

(V)

(式中、

$R^5$  は、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択され；

$Y^1$  および  $Y^2$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、およびアシルから選択され；

$R^1$  は、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

$R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；

$R^c$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択され；

$R^{6a}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{6b}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{7b}$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{2-10}$  アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択され；

$R^{7x}$  は、ハロアルキルである)

で示される化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する。

【0105】

式 I ~ V において、 $R^5$  は、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択することができる。特定の例において、 $R^5$  は、ハロアルキルである。特定の例において、 $R^5$  は、アルコキシまたは置換アルコキシである。特定の例において、 $R^5$  は、シアノである。特定の例において、 $R^5$  は、ハロゲンである。特定の例において、 $R^5$  は、フルオロ、クロロ、ブromo、またはヨードである。特定の例において、 $R^5$  は、フルオロである。特定の例において、 $R^5$  は、アシルまたはアシルアミノである。特定の例において、 $R^5$  は、 $-CONH_2$  である。特定の例において、 $R^5$  は、ニトロである。

【0106】

式 I ~ V において、 $Y^1$  および  $Y^2$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、およびアシルから選択することができる。特定の例において、 $Y^1$  は、水素である。特定の例において、 $Y^1$  は、アルキルである。特定の例において、 $Y^1$  は、アシルである。特定の例において、 $Y^2$  は、水素である。特定の例において、 $Y^2$  は、アルキルである。特定の例において、 $Y^2$  は、アシルである。

【0107】

式 I ~ V において、 $R^1$  は、水素、アルキル、および置換アルキルから選択することができる。特定の例において、 $R^1$  は、水素またはアルキルである。特定の例において、 $R^1$  は、水素である。特定の例において、 $R^1$  は、アルキルである。特定の例において、 $R^1$  は、メチルである。

【0108】

式 I ~ V において、 $R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択することができる。特定の例において、 $R^a$  および  $R^b$  は、両者ともアルキルである。特定の例において、 $R^a$  および  $R^b$  は、両者ともメチルである。特定の例において、 $R^a$  および  $R^b$  の少なくとも一方は、アルキルである。

【0109】

式 I ~ V において、 $R^c$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択することができる。特定の例において、 $R^c$  および  $R^d$  は、両者ともアルキルである。特定の例において、 $R^c$  および  $R^d$  は、両者ともメチルである。特定の例において、 $R^c$  および  $R^d$  の少なくとも一方は、アルキルである。

【0110】

式 I ~ V において、特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なく

10

20

30

40

50

とも1つは、 $C_{2-10}$ アルキル、ハロゲン、およびシクロアルキルから選択される。

【0111】

式I～Vにおいて、 $R^{6a}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択することができる。特定の例において、 $R^{6a}$ は、水素、アルキル、ハロゲン、またはシクロアルキルである。

【0112】

式I～Vにおいて、特定の例において、 $R^{6a}$ は、水素である。特定の例において、 $R^{6a}$ は、アルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、またはイソブチルである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、イソプロピルである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、ハロゲンである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、フルオロである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、シクロプロピルである。

10

【0113】

式I～Vにおいて、特定の例において、 $R^{6a}$ は、置換アルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、置換シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$ は、シアノ、アシル、アミノアシル、またはニトロである。

【0114】

式I～Vにおいて、 $R^{6b}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択することができる。特定の例において、 $R^{6b}$ は、水素、アルキル、ハロゲン、またはシクロアルキルである。

20

【0115】

式I～Vにおいて、特定の例において、 $R^{6b}$ は、水素である。特定の例において、 $R^{6b}$ は、アルキルである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、またはイソブチルである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、イソプロピルである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、ハロゲンである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、フルオロである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、シクロプロピルである。

30

【0116】

式I～Vにおいて、特定の例において、 $R^{6b}$ は、置換アルキルである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、置換シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{6b}$ は、シアノ、アシル、アミノアシル、またはニトロである。

【0117】

式I～Vにおいて、 $R^{7b}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択することができる。特定の例において、 $R^{7b}$ は、水素、アルキル、ハロゲン、またはシクロアルキルである。

40

【0118】

式I～Vにおいて、特定の例において、 $R^{7b}$ は、水素である。特定の例において、 $R^{7b}$ は、アルキルである。特定の例において、 $R^{7b}$ は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、またはイソブチルである。特定の例において、 $R^{7b}$ は、イソプロピルである。特定の例において、 $R^{7b}$ は、ハロゲンである。特定の例において、 $R^{7b}$ は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の例において、 $R^{7b}$ は、フルオロである。特定の例において、 $R^{7b}$ は、シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{7b}$ は、シクロプロピルである。

【0119】

式I～Vにおいて、特定の例において、 $R^{7b}$ は、置換アルキルである。特定の例にお

50

いて、 $R^{7b}$ は、置換シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{7b}$ は、シアノ、アシル、アミノアシル、またはニトロである。

【0120】

式Ⅰ～Ⅴにおいて、 $R^8$ は、水素、 $C_{2-10}$ アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択することができる。特定の例において、 $R^8$ は、水素、 $C_{2-10}$ アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである。

【0121】

式Ⅰ～Ⅴにおいて、特定の例において、 $R^8$ は、水素である。特定の例において、 $R^8$ は、 $C_{2-10}$ アルキルである。特定の例において、 $R^8$ は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、またはイソブチルである。特定の例において、 $R^8$ は、イソプロピルである。特定の例において、 $R^8$ は、ハロゲンである。特定の例において、 $R^8$ は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。特定の例において、 $R^8$ は、フルオロである。特定の例において、 $R^8$ は、シクロアルキルである。特定の例において、 $R^8$ は、シクロプロピルである。特定の例において、 $R^8$ は、置換シクロアルキルである。特定の例において、 $R^8$ は、置換シクロプロピルであり、その置換基は、ハロアルキルである。特定の例において、 $R^8$ は、置換シクロプロピルである。特定の例において、 $R^8$ は、置換シクロプロピルであり、その置換基は、ハロアルキルである。シクロアルキル環上のハロアルキル置換基の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、およびフルオロメチルが挙げられる。

【0122】

式Ⅰ～Ⅴにおいて、特定の例において、 $R^8$ は、置換アルキルである。特定の例において、 $R^8$ は、シアノ、アシル、アミノアシル、またはニトロである。

【0123】

式Ⅰ～Ⅴにおいて、 $R^{7x}$ は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択することができる。特定の例において、 $R^{7x}$ は、水素である。特定の例において、 $R^{7x}$ は、アルキルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、メチルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、エチルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、プロピルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、イソプロピルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、ハロアルキルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、トリフルオロメチルまたはフルオロメチルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、トリフルオロメチルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、フルオロメチルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、置換シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{7x}$ は、シクロプロピルである。

【0124】

式Ⅰにおいて、

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および $R^8$ の少なくとも1つは、水素ではなく；

$R^8$ が、フルオロであれば、 $R^{7b}$ は、水素ではなく；

$R^{7b}$ が、シクロプロピルであれば、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^8$ 、および $R^{7x}$ の少なくとも1つは、水素ではなく；

$R^8$ が、シクロプロピルであれば、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および $R^{7x}$ の少なくとも1つは、水素ではない。

【0125】

式ⅠⅠにおいて、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ の少なくとも一方は、水素ではない。特定の例において、式ⅠおよびⅠⅠにおいて、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ の少なくとも一方は、ハロゲンである。特定の例において、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ の少なくとも一方は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。特定の例において、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ の少なくとも一方は、フルオロである。式ⅠおよびⅠⅠの特定の例において、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ の一方は、フルオロであり、他方は、水素である。

## 【0126】

特定の例において、式 I および I I において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、 $C_{2-10}$  アルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、またはイソブチルである。特定の例において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、イソプロピルである。特定の例において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、シクロプロピルである。特定の例において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、置換アルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、置換シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、シアノ、アシル、アミノアシル、またはニトロである。

10

## 【0127】

式 I I I において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、ハロゲンであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、シクロアルキルまたは  $C_{2-10}$  アルキルである。特定の例において、式 I および I I I において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、ハロゲンであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、ハロゲンであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、 $C_{2-10}$  アルキルである。式 I I I の特定の例において、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  の少なくとも一方は、フルオロであり、他方は、水素である。

20

## 【0128】

特定の例において、式 I および I I I において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、フルオロであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、シクロアルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、フルオロであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、シクロプロピルである。特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、フルオロであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、 $C_{2-10}$  アルキルである。特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、フルオロであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、またはイソブチルである。特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、フルオロであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、イソプロピルである。

30

## 【0129】

特定の例において、式 I および I I I において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、ハロゲンであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、シクロプロピルである。特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、ハロゲンであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、またはイソブチルである。特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、ハロゲンであり、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、イソプロピルである。

40

## 【0130】

式 I V において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、 $C_{2-10}$  アルキルである。特定の例において、式 I および I V において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、またはイソブチルである。特定の例において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、および  $R^8$  の少なくとも1つは、イソプロピルである。

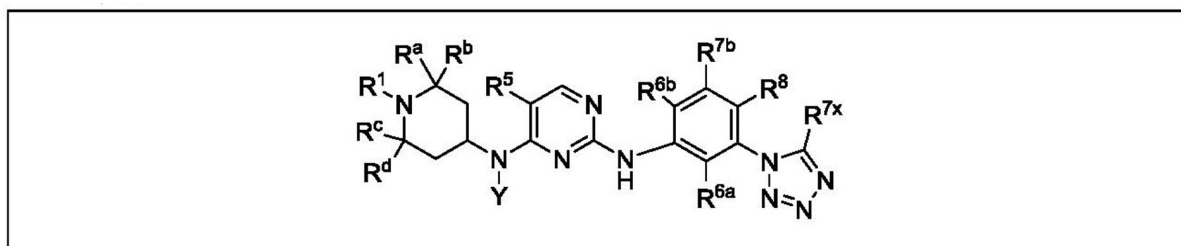
## 【0131】

50





















該当する特定の化合物を、以下の表に例示する。

【表 1】



"

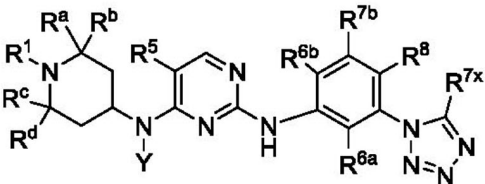



| 化合物  | R <sup>1</sup>   | R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>     | R <sup>c</sup> /R <sup>d</sup>     | Y  | R <sup>5</sup>     | R <sup>6a</sup> | R <sup>6b</sup> | R <sup>7b</sup>   | R <sup>8</sup>  | R <sup>7x</sup>   |
|------|------------------|------------------------------------|------------------------------------|----|--------------------|-----------------|-----------------|---|---|---|
| I-1  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -F              | -H  |    | -H  |
| I-2  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -CN                | -H              | -F              | -H  |    | -H  |
| I-3  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -CONH <sub>2</sub> | -H              | -F              | -H  |    | -H  |
| I-4  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -CN                | -H              | -H              | -F  |    | -H  |
| I-5  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -H              | -F  |    | -H  |
| I-6  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -CN                | -H              | -H              |  | -F  | -H  |
| I-7  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -H              |  | -F  | -H  |
| I-8  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -CN                | -H              | -F              | -H  |    | -H  |
| I-9  | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -H              | -H  |  | -H  |
| I-10 | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -CONH <sub>2</sub> | -H              | -H              | -H  |  | -H  |
| I-11 | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -CN                | -H              | -H              | -H  |  | -H  |
| I-12 | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -F              | -H  |  | -H  |
| I-13 | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -F              | -H  | -H  | -H  |
| I-14 | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -F              | -H  | -H  | -H  |
| I-15 | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -H              | -H  |  | -CF <sub>3</sub>  |
| I-16 | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -F              | -H  |  |  |
| I-17 | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -F              | -H  |  |  |
| I-18 | -H               | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F                 | -H              | -F              | -H  |  | -CH <sub>3</sub>  |

10

20

30

40

|  |                |                                    |                                    |    |                |                 |                 |                 |   |                    |
|--|----------------|------------------------------------|------------------------------------|----|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|--------------------|
| 化合物  | R <sup>1</sup> | R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>     | R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>     | Y  | R <sup>5</sup> | R <sup>6a</sup> | R <sup>6b</sup> | R <sup>7b</sup> | R <sup>8</sup>  | R <sup>7x</sup>    |
| I-19   | -H             | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F             | -H              | -F              | -H              |  | -CF <sub>3</sub>   |
| I-20   | -H             | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F             | -H              | -F              | -H              |  | -CH <sub>2</sub> F |
| I-21   | -H             | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> /-CH <sub>3</sub> | -H | -F             | -H              | -F              | -H              |  | -H                 |

10

## 【 0 1 3 2 】

20

該当する特定の化合物、およびその塩または溶媒和物または立体異性体を挙げる：

I - 1： N2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル ) - 5 - フルオロ - N4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン；

I - 2： 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ ) - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

I - 3： 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ ) - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド；

30

I - 4： 2 - ( 4 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ ) - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

I - 5： N2 - ( 4 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル ) - 5 - フルオロ - N4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン；

I - 6： 2 - ( 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ ) - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

I - 7： N2 - ( 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル ) - 5 - フルオロ - N4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン；

40

I - 8： 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - イソプロピル - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ ) - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

I - 9： 5 - フルオロ - N2 - ( 4 - イソプロピル - 3 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル ) - N4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン；

I - 10： 2 - ( 4 - イソプロピル - 3 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ ) - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - ピリミジン -

50

5 - カルボン酸アミド;

I - 11: 2 - (4 - イソプロピル - 3 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

I - 12: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 13: 5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 14: 5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - N4 - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン; および

I - 15: N2 - [4 - シクロプロピル - 3 - (5 - トリフルオロメチル - テトラゾル - 1 - イル) - フェニル] - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、

またはその溶媒和物、プロドラッグ、もしくは薬学的に許容し得る塩。

#### 【0133】

該当する特定の化合物、およびその塩または溶媒和物または立体異性体を挙げる:

I - 16: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル)フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 17: N2 - (4 - シクロプロピル - 5 - (5 - シクロプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 18: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル)フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 19: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾル - 1 - イル)フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 20: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - (フルオロメチル) - 1 H - テトラゾル - 1 - イル)フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン; および

I - 21: trans - 5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - (1 H - テトラゾル - 1 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル) - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、

またはその溶媒和物、プロドラッグ、もしくは薬学的に許容し得る塩。

#### 【0134】

該当する特定の化合物、およびその塩または溶媒和物または立体異性体を挙げる:

I - 1: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 2: 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

I - 3: 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド;

10

20

30

40

50

I - 4: 2 - (4 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

I - 5: N2 - (4 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 6: 2 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

I - 7: N2 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 8: 2 - (2 - フルオロ - 4 - イソプロピル - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

I - 9: 5 - フルオロ - N2 - (4 - イソプロピル - 3 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 10: 2 - (4 - イソプロピル - 3 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド;

I - 11: 2 - (4 - イソプロピル - 3 - テトラゾル - 1 - イル - フェニルアミノ) - 4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

I - 12: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 13: 5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 14: 5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - テトラゾル - 1 - イル - フェニル) - N4 - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 15: N2 - [4 - シクロプロピル - 3 - (5 - トリフルオロメチル - テトラゾル - 1 - イル) - フェニル] - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 16: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 17: N2 - (4 - シクロプロピル - 5 - (5 - シクロプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン; および

I - 18: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 19: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

I - 20: N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - (フルオロメチル) - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6

10

20

30

40

50

- テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン; および

I - 21: trans - 5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾ  
ル - 1 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) - N4  
- (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミ  
ン、

またはその溶媒和物、プロドラッグ、もしくは薬学的に許容し得る塩。

#### 【0135】

記載された化合物はまた、1つまたはそれ以上の原子が従来より天然に見出される原子  
量とは異なる原子量を有する同位体標識化合物をも包含する。本明細書に開示された化合  
物に取り込まれ得る同位体の例としては、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$  10  
、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ などが挙げられるが、これらに限定されない。よって、開示された前記  
化合物は、かかる同位体の天然存在度に比例して、1つまたはそれ以上のこれら同位体を  
豊富に含み得る。例として重水素( $^2\text{H}$ )は、約0.015%の天然存在度を有する。し  
たがって自然界で発生する水素原子およそ6,500個ごとに、1個の重水素原子が存在  
する。具体的に本明細書では、1つまたはそれ以上の位置に重水素が豊富に存在する化合  
物が企図される。よって、本開示の重水素含有化合物は、1つまたはそれ以上の位置に(場  
合に応じて)0.015%を超える存在度で重水素を有する。

#### 【0136】

化合物は、非溶媒和形態並びに、水和形態を含む溶媒和形態で存在してもよい。一般に  
、化合物は、水和または溶媒和されていてもよい。特定の化合物は、多結晶または非晶質 20  
形態で存在してもよい。一般に、全ての物理的形態は、本明細書において企図される使用  
と同等であり、本開示の範囲内にあることを意図するものとする。

#### 【0137】

本開示はまた、薬学的に許容し得る担体と、式I~Vの化合物またはその薬学的に許容  
し得る塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体の治療上有効な量とを含んでなる医薬組成  
物を提供する。

#### 【0138】

開示された化合物は、単一活性医薬剤として単独投与するか、または1つもしくはそれ  
以上の式I~V化合物を追加して併用投与するかまたは他の薬剤と協同投与することがで  
きる。併用投与される場合、該治療薬は、同時にまたは異なる時間に投与される個別の組 30  
成物として処方することができ、または該治療薬は、2つまたはそれ以上の治療薬を組み  
合わせた単一組成物として一緒に投与することができる。よって、式I~Vの化合物を含  
有する本明細書に開示された医薬組成物は、任意選択的に他の治療薬を含有する。した  
がって特定の実施形態は、当業者に公知の、選択された薬剤の治療上有効量を更に含んで  
なるかかる医薬組成物を対象とする。

#### 【0139】

表題化合物は、プロテインキナーゼC活性を阻害することができる。したがって、該化  
合物は、対象におけるPKC活性を介した疾患または障害を処置するのに有用である。同  
じく該化合物は、対象におけるT細胞の活性化に関連する疾患または障害を治療するのに 40  
有用である。

#### 【0140】

本開示は、式I~Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を投与  
することを含む、対象の炎症性疾患の治療方法を提供する。

#### 【0141】

本開示はまた、式I~Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を  
投与することを含む、対象の自己免疫疾患の治療方法も提供する。

#### 【0142】

本開示はまた、炎症および/または新生血管事象を伴う眼科疾患または障害を治療する  
方法も提供する。

#### 【0143】

10

20

30

40

50

本開示はまた、対象の疾患または状態、例えば、アテローム性硬化症、血管傷害による血管閉塞、血管形成術、再狭窄、肥満、シンドローム X、耐糖能障害、多嚢胞性卵巣症候群、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、CNS 疾患、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、双極性疾患、癌、感染性疾患、AIDS、敗血性ショック、成人呼吸促迫症候群、虚血/再灌流傷害、心筋梗塞、卒中、腸管虚血、腎不全、出血性ショック、外傷性ショック、および外傷性脳傷害などを含むがこれらに限定されない、疾患または状態を治療する方法も提供する。

#### 【0144】

本開示はまた、対象の疾患または状態、例えば、T細胞を介した急性もしくは慢性炎症性疾患もしくは障害、または自己免疫疾患、関節リウマチ、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型またはII型糖尿病およびそれに関連する障害、移植片拒絶、移植片対宿主病、呼吸器疾患、喘息、炎症性肺傷害、炎症性肝傷害、炎症性糸球体傷害、免疫を介した障害または疾病の皮膚症状、炎症性および高増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎および更なる湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症性眼疾患、ショーグレン症候群、角結膜炎、ブドウ膜炎、炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、ギラン・バレー症候群、ならびにアレルギーなどを含むがこれらに限定されない、疾患または状態を治療する方法も提供する。

#### 【0145】

表題化合物は、細胞増殖性障害を治療するのに用いることができる。本開示はまた、対象の疾患または状態、例えば、造血系新生物、リンパ系新生物、T細胞新生物、Tリンパ芽球白血病、B細胞新生物、Bリンパ芽球白血病、パーキットリンパ腫、骨髄新生物、骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病(CML)、骨髄異形成症、慢性骨髄単球性白血病、骨髄異形成症候群、および急性骨髄性白血病などを含むがこれらに限定されない、疾患または状態を治療する方法も提供する。

#### 【0146】

表題化合物は、PKC阻害特性を有するため、かかる化合物は、研究ツールとしても有用である。したがって本開示はまた、生物学的システムもしくは試料の研究のための、またはPKC阻害特性を有する新規な化学的化合物を発見するための研究ツールとして、式I~Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を用いる方法も提供する。

#### 【0147】

実施形態は、式I~Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を調製するのに有用なプロセスおよび新規の中間体も対象とする。

#### 【0148】

一実施形態において、上記プロセスは、式I~Vの化合物の塩を形成する工程を更に含む。実施形態は、本明細書に記載された他のプロセス、および本明細書に記載された任意のプロセスにより調製される生成物を対象とする。

#### 【0149】

実施形態はまた、治療用または医薬品として、式I~Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体も対象とする。

#### 【0150】

加えて、実施形態は、医薬品の製造、特にプロテインキナーゼC(PKC)活性阻害薬の製造のための、式I~Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体の使用を対象とする。実施形態はまた、PKC活性により媒介または維持されり疾患または障害を治療する医薬品製造のための、式I~Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体の使用も対象とする。実施形態はまた、T細胞活性に関連する疾患または障害を治療する医薬品製造のための、式I~Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体の使用も対象とする。対象となる疾患または状態としては、炎症性疾患、免疫障害、自己免疫疾患、炎症および/または新生血管事象を伴う眼科疾患または障

10

20

30

40

50

害、臓器および骨髄移植拒絶、急性または慢性炎症、アレルギー、接触皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、炎症性腸疾患、ギラン・バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、移植片対宿主病、およびエリテマトーデスが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0151】

実施形態はまた、細胞増殖障害を治療する医薬品製造のための、式I～Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体の使用も対象とする。対象となる疾患または状態としては、造血系新生物、リンパ系新生物、T細胞新生物、Tリンパ芽球白血病、B細胞新生物、Bリンパ芽球白血病、パーキットリンパ腫、骨髄新生物、骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病(CML)、骨髄異形成症、慢性骨髄単球性白血病、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0152】

一般的合成手順

開示された化合物を合成するのに有用な、一般に知られる化学的合成スキームおよび条件を提供する多くの一般的参照を入手することは可能である(例えば、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001;またはVogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978を参照のこと)。

#### 【0153】

本明細書に記載された化合物は、HPLC、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー手法を含む、当該技術分野で公知の任意の手段により精製することができる。順相および逆相、ならびにイオン樹脂を含む、任意の適切な固定相を用いることができる。最も典型的には、開示された化合物は、シリカゲルおよび/またはアルミナクロマトグラフィーにより精製される。例えば、Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979;およびThin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969を参照されたい。

20

#### 【0154】

表題化合物を調製するための任意のプロセスの間に、関係する任意の分子の感受性基または反応性基を保護することが必要および/または望ましい場合がある。これは、標準的著作物、例えば、J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, Third edition, Wiley, New York 1999、「The Peptides」; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981、「Methoden der organischen Chemie」, Houben-Weyl, 4<sup>th</sup> edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, 「Aminosäuren, Peptide, Proteine」, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982、および/またはJochen Lehmann, 「Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate」, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974などに記載されている従来の保護基を用いて実現してもよい。保護基は、当該技術分野で公知の方法を利用して簡便な次の段階で除去してもよい。

30

40

#### 【0155】

表題化合物は、市販の出発原料および/または従来の合成方法により調製された出発原料を用いて、様々な異なる合成経路を介して合成することができる。本発明の2,4-ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグを合成するのに日常的に採用され得る適切な例示的方法は、その開示が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,958,935号に見出される。それゆえ、多数の2,4-ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグ、ならびに中間体の合成を記載する具体的例は、その内容が参照により本明細書

50



に組み入れられる米国特許出願公開第2004/0029902(A1)号に記載されている。活性2,4-ピリミジンジアミン化合物を合成するのに日常的に利用および/または採用され得る適切な例示的方法はまた、その開示が参照により本明細書に組み入れられる、国際公開第03/063794号、2003年7月29日出願の米国特許出願第10/631,029号、国際公開第2004/014382号、米国特許出願公開第2005-0234049(A1)号、および国際公開第005/016893号において見出すこともできる。本明細書に記載された全ての化合物(プロドラッグを含む)は、通常採用されるこれらの方法により調製することができる。

#### 【0156】

本明細書に記載の2,4-置換-ピリミジンジアミンの例示的合成方法は、以下に記載する。当業者であれば、本明細書に記載の特定の2,4-置換-ピリミジンジアミンを合成するこれらの方法を容易に採用することができるであろう。

#### 【0157】

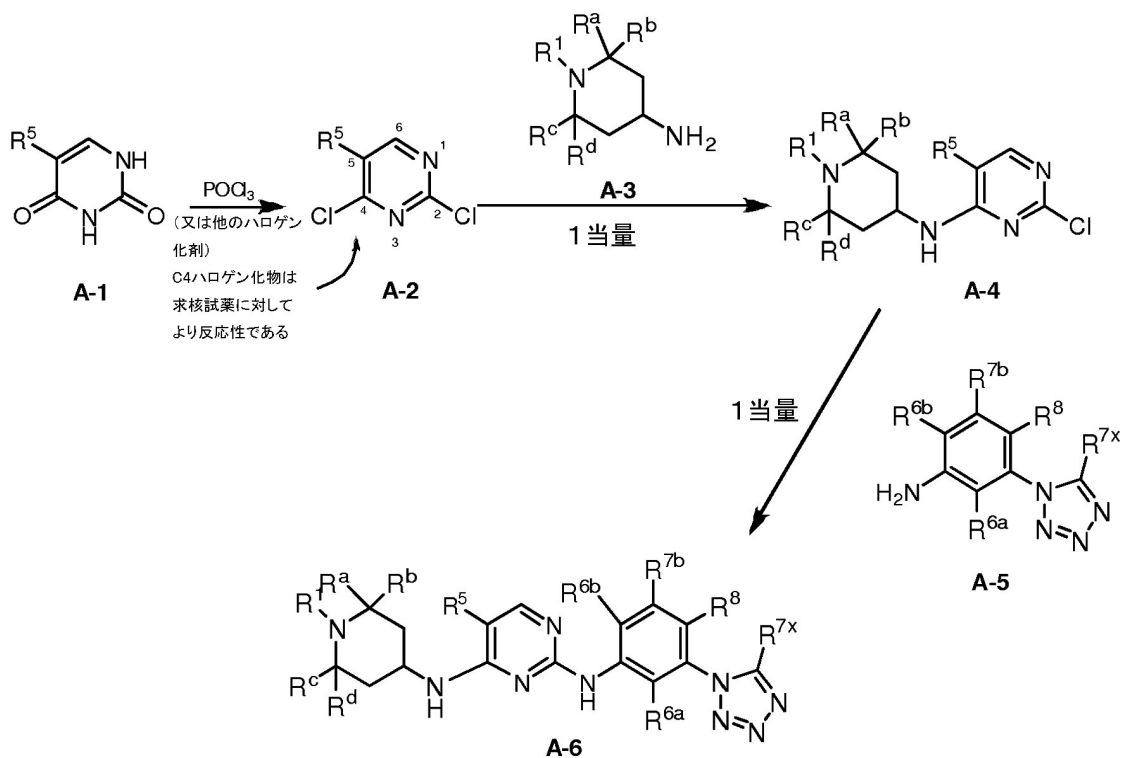
本発明の2,4-ピリミジンジアミン化合物を合成するのに用いられ得る様々な例示的合成経路については、以下のスキームに記載する。これらの方法は、本明細書に記載された2,4-ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグを合成するのに日常的に採用され得る。

#### 【0158】

##### 化合物の合成

特定の実施形態において、該化合物は、以下のスキーム1に例示されるとおり置換または非置換のウラシルから合成することができる：

スキーム1



#### 【0159】

スキーム1において、R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7x</sup>、R<sup>8</sup>は、本明細書の先に示されたとおりである。

#### 【0160】

スキーム1に従い、ウラシルA-1を、標準の脱水-ハロゲン化剤、例えばPOCl<sub>3</sub>（オキシ塩化リン）（または他の標準的ハロゲン化剤）を用いて、標準条件下で2-およ

10

20

30

40

50

び4 - 位でジハロゲン化させて、2, 4 - ジクロロピリミジン A - 2 を生成させる。ピリミジンジアミン A - 2 における置換基に応じて、C 4 位置の塩化物は、C 2 位置の塩化物よりも求核試薬に対してより反応的である。この識別的反応性は、最初に2, 4 - ジクロロピリミジン A - 2 を1当量のアミン A - 3 と反応させて4 N - 置換 - 2 - クロロ - 4 - ピリミジンジアミン A - 4 を生成させた後、アミン A - 5 により2, 4 - ピリミジンジアミン誘導体 A - 6 を生成させることにより、活用することができる。

#### 【0161】

典型的にはC 4 ハロゲン化物は、スキームに例示されたとおり求核試薬に対してより反応的である。しかし、置換基の同一性によりこの反応性を変化させる場合があるが、そのことは当業者であれば認識するであろう。例えば置換基がトリフルオロメチルである場合、4 N - 置換 - 4 - ピリミジンジアミン A - 4 と、対応する2 N - 置換 - 2 - ピリミジンジアミンとの50 : 50 混合物が得られる。反応の位置選択性もまた、当該技術分野で周知のとおり、溶媒および他の合成条件（温度など）を調整することにより制御することもできる。

#### 【0162】

特定の実施形態において、ハロゲン化物または擬ハロゲン化物などの求電子性脱離基を有する化合物と、アミノ基を有する化合物とをカップリングするために、求核芳香族置換を用いることができる。例えば、化合物 A - 2 上のハロゲン置換基と化合物 A - 3 上のアミノ基は反応し得る。また、例えば、化合物 A - 4 上のハロゲン置換基と化合物 A - 5 上のアミノ基は反応し得る。求核芳香族置換の条件は、極性非プロトン性溶媒または極性プロトン性溶媒において反応する化合物を含む。適切な溶媒としては、アルコール（イソプロピルアルコール、メタノール、エタノールなど）、ギ酸、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、およびテトラヒドロフランが挙げられる。反応は、室温で実施することができ、または加熱することができる。

#### 【0163】

特定の実施形態において、ハロゲン化物または擬ハロゲン化物などの求電子性脱離基を有する化合物と、アミノ基を有するアリール化合物とをカップリングするために、バックワルドカップリング反応などのカップリング反応を用いることができる。バックワルドカップリング反応は、アリールアミンのパラジウム触媒による合成を含む。出発原料は、ハロゲン化または擬ハロゲン化アリール（例えば、トリフラート）、および第一級または第二級アミンである。かかる反応は、当該技術分野で周知の様々な方法を用いて実施することができ、具体的な例は、本明細書の以下に記載される実施例を参照することにより得ることができる。

#### 【0164】

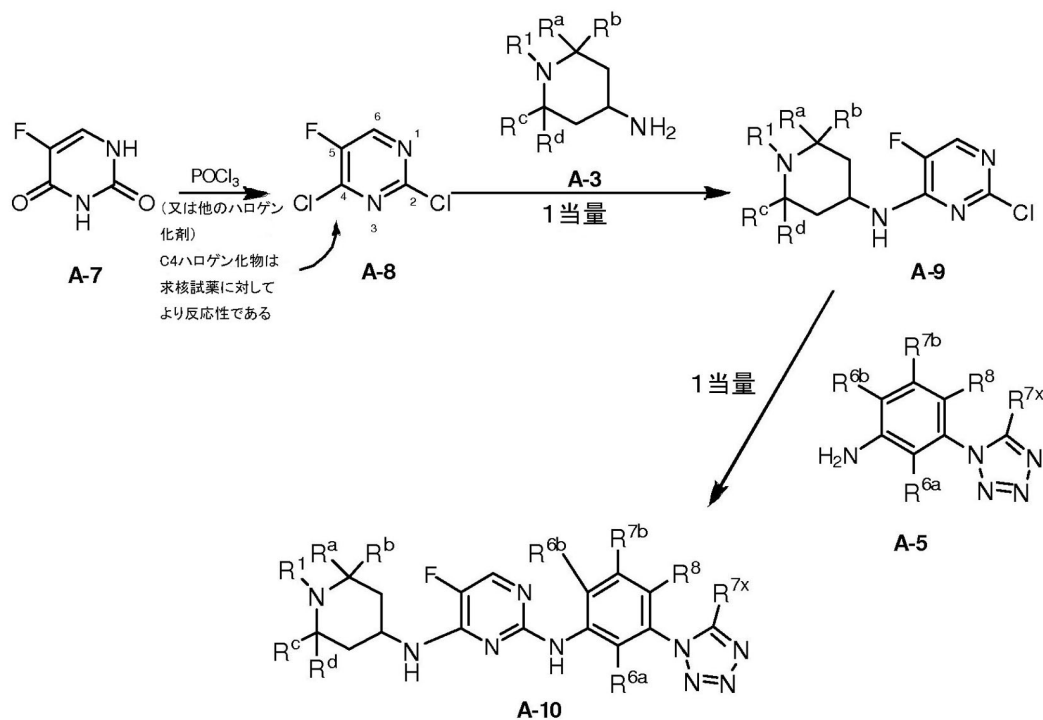
スキーム1に示された反応は、反応混合物をマイクロ波を介して加熱するとより急速に進行する場合がある。この方式で加熱する場合、以下の条件を用いることができる： Smith Reactor (Personal Chemistry 社、スウェーデン、ウプサラ) 中の密閉された試験管内で（圧力20バール）、エタノール中で、5 ~ 20 分間175 °C に加熱する。

#### 【0165】

5 - フルオロウラシル (Aldrich 番号32, 937 - 1) を出発原料として用いるスキーム1の具体的実施形態を、以下のスキーム2に例示する。

#### スキーム2

## 【化 8】



## 【0166】

スキーム2において、R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7x</sup>、R<sup>8</sup>は、本明細書の先に示されたとおりである。

## 【0167】

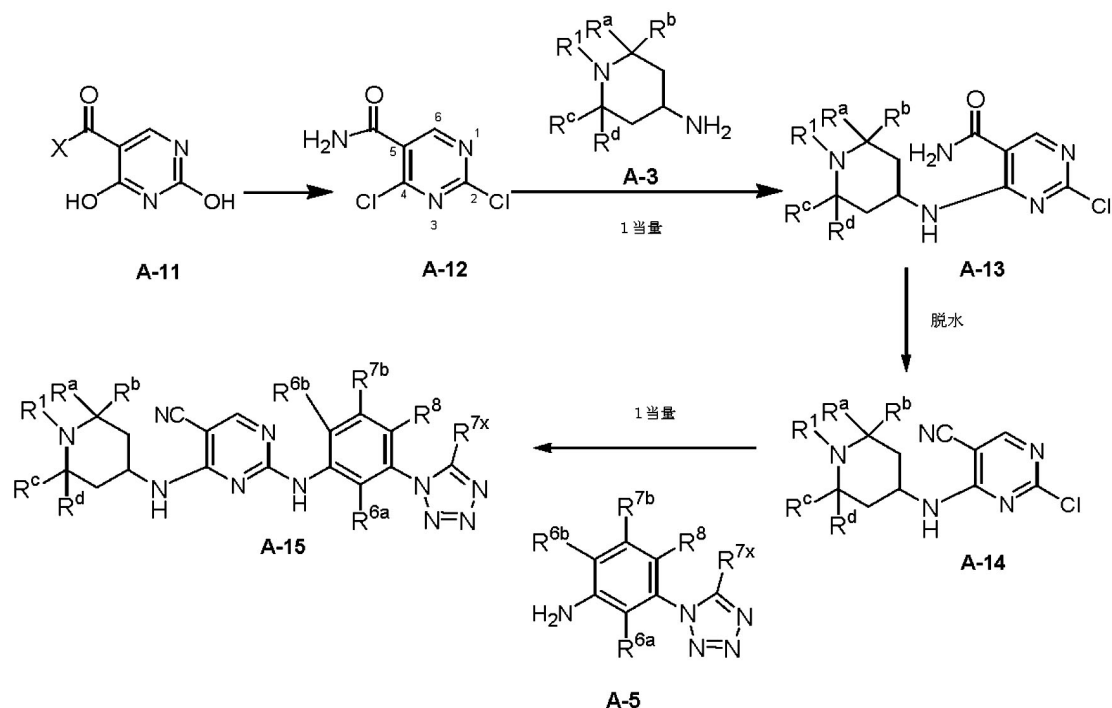
非対称の2N, 4N-二置換-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミンA-10は、2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンA-8を1当量のアミンA-3と反応させ(2-クロロ-N4-置換-5-フルオロ-4-ピリミジンアミンA-9を生成させ)、続いて1当量またはそれ以上のアミンA-5と反応させることにより、得ることができる。

## 【0168】

シアノ誘導体を形成させるためのスキーム1の具体的実施形態を、以下のスキーム3に例示する。

スキーム3

## 【化 9】



## 【0169】

スキーム3において、R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7x</sup>、R<sup>8</sup>は、本明細書の先に示されたとおりである。

## 【0170】

非対称の2N, 4N-二置換-5-シアノ-2, 4-ピリミジンジアミンA-15は、2, 4-ジクロロ-5-カルバモイルピリミジンA-12を1当量のアミンA-3と反応させること(2-クロロ-N4-置換-5-カルバモイル-4-ピリミジンアミンA-13を生成させること)により、得ることができる。化合物A-13のアミド基をシアノ基に変換して、化合物A-14を生成し、続いて1当量またはそれ以上のアミンA-5と反応させる。アミド基からシアノ基への変換は、例えばバージェス試薬または無水トリフルオロ酢酸を使用して、脱水により達成され得る。

## 【0171】

ウラシル出発原料および中間体

ウラシルA-1、A-7、およびA-11出発原料は、市販業者から購入、または有機化学の標準技術を用いて調製することができる。本明細書に開示されたスキームにおける出発原料として用いられ得る市販のウラシルは、例えば、ウラシル(Aldrich番号13, 078-8; CAS Registry 66-22-8); 5-プロモウラシル(Aldrich番号85, 247-3; CAS Registry 51-20-7); 5-フルオロウラシル(Aldrich番号85, 847-1; CAS Registry 51-21-8); 5-ヨードウラシル(Aldrich番号85, 785-8; CAS Registry 696-07-1); 5-ニトロフラシル(Aldrich番号85, 276-7; CAS Registry 611-08-5); 5-(トリフルオロメチル)-ウラシル(Aldrich番号22, 327-1; CAS Registry 54-20-6)が挙げられるが、これらに限定されない。追加の5-置換ウラシルは、General Intermediates of Canada, Inc.社(カリフォルニア州エドモントン)および/またはInterchim社(フランス、セデックス)から入手することができ、または標準技術を用いて調製することができる。多くの教科書が教示する適切な合成方法を以下に示す。

## 【0172】

アミノ出発原料および中間体

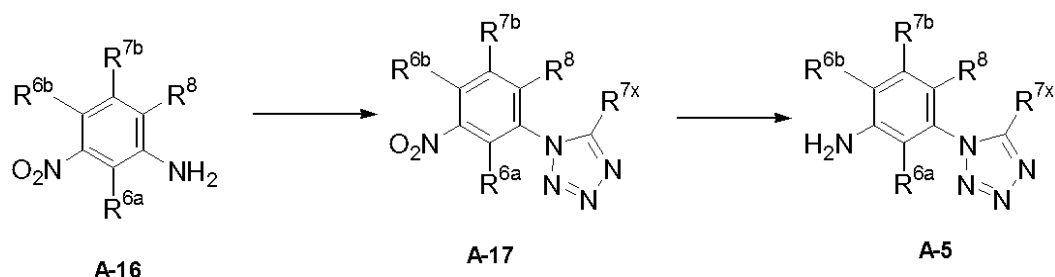
A - 3 および A - 5 などのアミンは、市販業者から購入することができ、あるいは標準技術を用いて合成することができる。例えば適切なアミンを、標準的化学作用を利用してニトロ前駆体から合成することができる。例えば、Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Incを参照されたい。

#### 【 0 1 7 3 】

テトラゾール中間体

スキーム 1 ~ 3 における N - 結合のテトラゾールを有する化合物 A - 5 は、スキーム 4 に例示されたとおり調製したが、スキーム 4 に例示された手順に従って該化合物へ組み入れてもよい。

スキーム 4



#### 【 0 1 7 4 】

スキーム 4 において、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^8$  および  $R^{7x}$  は、先に定義されたとおりである。

#### 【 0 1 7 5 】

化合物 A - 5 を調製するために、化合物 A - 16 を反応させて、アジ化ナトリウムおよびオルトギ酸トリメチルまたはオルトギ酸トリエチルで処理することにより、テトラゾール化合物 A - 17 を形成させた。その反応は、任意の適切なアミノフェニル化合物に向かうのが一般的である。化合物 A - 17 を反応させてニトロ基を還元し、化合物 A - 5 を形成させた。化合物 A - 5 はまた、Sato et al., Tetrahedron Lett, 1995, 36, 1749; Gupta et al. Tetrahedron Lett, 2004, 45, 4113; Su et al. Eur. J. Org. Chem., 2006, 2723; および Potewar et al., Tetrahedron Lett, 2007, 48, 172 により示された手順に従って調製することもできる。

#### 【 0 1 7 6 】

置換基を用いた環の置換は、標準的化学作用により実施することができる。特定の実施形態において、置換基を用いた環の置換は、求核芳香族置換により実施することができる。例えばハロゲン置換基は、求核芳香族置換により他の置換基で置換することができる。特定の実施形態において、置換基を用いた環の置換は、金属触媒でのカップリング反応により実施することができる。例えばハロゲン置換基は、金属触媒の利用により別の置換基で置換することができる。適切な置換基を配置させるための適切な金属触媒反応としては、鈴木カップリング、スチールカップリング、およびバックワルドカップリングが挙げられる。

#### 【 0 1 7 7 】

化合物 A - 17 のニトロ基をアミノ基に変換して、化合物 A - 5 を生成した。ニトロ基からアミノ基への変換は、様々な方法により遂行することができる。ニトロ基を還元する適切な方法は、水素および触媒、例えば、炭素上のパラジウム、酸化白金、ラネーニッケル、および二ヨウ化サマリウムであるがこれらに限定されない触媒を用いる触媒水素化である。

#### 【 0 1 7 8 】

化合物 A - 16 は、市販業者から購入することができ、または有機化学の標準技術を用いて調製することができる。例えば化合物 A - 16 は、有機化学の標準技術により対応するアミンから調製することができる。特定の実施形態において、化合物 A - 16 は、ニト

10

20

30

40

50

口基の1つがアミノ基に還元されている、対応するジニトロ化合物から調製することができる。多数の教科書が教示する適切な合成方法を以下に示す。

【0179】

先に議論された合成スキームの多くは、保護基の使用を例示していないが、当業者であれば、幾つかの例において、特定の置換基が保護を必要とする官能基を含み得ると認識するであろう。用いられる保護機の厳密な同一性は、とりわけ、保護される官能基の同一性および特定の合成スキームにおいて用いられる反応条件に依存するが、当業者には明白であろう。特定の適用に適した保護基の選択、それらの付着および除去に関する手引きは、例えば、前出のGreene & Wutsの文献に見出すことができる。

【0180】

本明細書に記載されたプロドラッグは、先に記載された方法の日常的改良により調製することができる。あるいはかかるプロドラッグは、適宜保護された2,4-ピリミジンジアミンを適切なプロ基と反応させることにより調製することができる。本明細書に記載されたかかる反応を実施する条件および生成物を脱保護してプロドラッグを生成させる条件は周知である。

【0181】

一般にピリミジンを合成するのに有用な方法、およびスキーム(I)~(VII)に記載された出発原料を教示する多くの参考資料については、当該技術分野で公知である。具体的な手引きに関しては、The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I")内のBrown, D. J., "The Pyrimidines"; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement I (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown II")内のBrown, D. J., "The Pyrimidines"; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement II (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III")内のBrown, D. J., "The Pyrimidines"; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 52 (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 1-1509 (Brown IV)内のBrown, D. J., "The Pyrimidines"; Heterocyclic Compounds, Volume 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, New York, Chapter 7内のKenner, G. W. and Todd, A., (ピリミジン); Paquette, L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, pp. 1-401 (ウラシル合成pp. 313, 315; ピリミジンアミン合成pp. 313-316; アミノピリミジンジアミン合成pp. 315); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, 1995, Chapman and Hall, London, UK, pp. 1-516; Vorbruggen, H. and Ruh-Pohlenz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 2001, pp. 1-631 (アシル化によるピリミジンの保護pp. 90-91; ピリミジンによるシリル化pp. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4th Edition, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp. 1-589; およびComprehensive Organic Synthesis, Volumes 1-9 (Trost, B. M. and Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UKを参照されたい。

医薬組成物

【0182】

開示された化合物は、少なくともPKC活性の阻害およびPKC活性を媒介とした疾患または障害の治療に関して有用である。したがって少なくとも1種の開示された化合物を含む医薬組成物も、本明細書に記載される。

【0183】

表題化合物を含んでなる医薬組成物は、患者に単独投与してもよく、または他の補助的活性剤と組み合わせた併用投与でもよい。該医薬組成物は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠化、水懸、乳化、カプセル化、封入、および凍結乾燥を含むがこれらに限定されな

10

20

30

40

50

い、任意の様々なプロセスを用いて製造してもよい。該医薬組成物は、滅菌溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物、錠剤、丸薬、ペレット、カプセル、粉末、シロップ、エリキシル、または投与に適した任意の他の剤形を含むがこれらに限定されない、任意の様々な形態をとることができる。

【0184】

表題化合物は、疾患状態または症状の所望の低減をもたらすことが可能な任意の簡便な手段を用いて宿主に投与してもよい。よって、表題化合物は、治療的投与のための様々な製剤に組み入れることができる。より詳細には、表題化合物は、適切な薬学的に許容し得る担体または希釈剤と組み合わせることにより医薬組成物に処方され得、固形、半固形、液体または気体形態の調製物、例えば錠剤、カプセル、粉末、細粒、軟膏、溶液、坐剤、注射薬、吸入剤およびエアロゾルに処方され得る。

10

【0185】

医薬組成物の製剤は、当該技術分野で周知である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19th Edition, 1995には、開示された化合物の薬学的送達に適した例示的製剤（およびその成分）が記載されている。表題化合物の少なくとも1種を含んでなる医薬組成物は、ヒトまたは獣医学的医薬品における使用のために処方され得る。開示された医薬組成物の詳細な製剤は、例えば、投与様式および/または治療対象の感染位置に依存する。幾つかの実施形態において、製剤には、表題化合物などの少なくとも1つの有効成分に加えて、薬学的に許容し得る担体を含む。他の実施形態において、例えば治療される病気に対して類似の、関連する、または補足的な効果を有する他の医薬品または薬剤を医薬組成物中に有効成分として含ませることもできる。

20

【0186】

開示された方法および組成物に有用な薬学的に許容し得る担体は、当該技術分野で従来とおりである。医薬担体の性質は、利用される特定の投与様式に依存する。例えば非経口製剤は通常、水、生理学的生理食塩水、平衡塩溶液、水性デキストロース、グリセロールなどの薬学的および生理学的に許容し得る流体を媒体として含む注射可能な流体を含んでなる。固体組成物（例えば、粉末、丸薬、錠剤、またはカプセル形態）の場合、従来の非毒性固体担体は、例えば、医薬等級のマニトール、ラクトース、デンプン、またはステアリン酸マグネシウムを含むことができる。生物学的に中性の担体に加えて、投与される医薬組成物は、微量の非毒性補助物質（例えば、賦形剤）、例えば湿潤剤または乳化剤、防腐剤、およびpH緩衝剤など、例えば酢酸ナトリウムまたはモノラウリン酸ソルビタンなどを任意選択的に含有することができる。他の非限定的賦形剤としては、クレモホルなどの非イオン性可溶化剤、またはヒト血清アルブミンまたは血漿調製物などのタンパク質が挙げられる。

30

【0187】

薬学的に許容し得る担体として作用し得る材料の幾つかの例としては、（1）糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；（2）デンプン、例えばコーンスターチおよびジャガイモデンプン；（3）セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；（4）粉末トラガカン  
ト；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えばココアバターおよび坐剤ワックス；（9）油、例えばピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油；（10）グリコール、例えばプロピレングリコール；（11）ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マニトール、およびポリエチレングリコール；（12）エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；（13）寒天；（14）緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；（15）アルギン酸；（16）パイロジェンフリー水；（17）等張性生理食塩水；（18）リンガー液；（19）エチルアルコール；（20）pH緩衝溶液；（21）ポリエステル、ポリカルボナートおよび/またはポリ酸無水物；ならびに（22）医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。

40

50

## 【0188】

開示された医薬組成物は、開示された化合物の薬学的に許容し得る塩として処方されてもよい。薬学的に許容し得る塩は、遊離塩基の所望の薬理活性を有する化合物の遊離塩基形態の非毒性塩である。これらの塩は、無機酸または有機酸から誘導されてもよい。適切な無機酸の非限定的例は、塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸、ヨウ化水素酸、およびリン酸である。適切な有機酸の非限定的例は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、サリチル酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスパラギン酸 (asparagic acid)、アスパラギン酸 (asparartic acid)、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などである。他の適切な薬学的に許容し得る塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見出される。薬学的に許容し得る塩は、組成物の浸透圧を調整するよう作用し得る

10

## 【0189】

表題化合物は、単独で、または適切な添加剤、例えば、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ、またはジャガイモデンプンなどの従来の添加剤、結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどのバインダー、コーンスターチ、ジャガイモデンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および、所望なら、希釈剤、緩衝剤、保湿剤、防腐剤および着香剤と組み合わせて用いて、錠剤、粉末、細粒またはカプセルを作製することができる。かかる調製物は、経口投与に用いることができる。

20

## 【0190】

表題化合物は、水性または非水性溶媒、例えば植物油もしくは他の類似の油、合成脂肪族酸グリセリド、高級脂肪族酸のエステルまたはプロピレングリコール中で、ならびに、所望なら従来の添加剤、例えば可溶化剤、等調剤、懸濁剤、乳化剤、安定化剤および防腐剤と共に、溶解、懸濁または乳化させることにより、注射用調製物に処方することができる。調製物を乳化してもよく、または有効成分をリポソーム媒体に封入してもよい。注射に適した製剤は、硝子体内、眼内、筋肉内、皮下、舌下、または他の投与経路、例えば歯肉組織または他の口内組織への注射により投与することができる。かかる製剤はまた局所投与にも適している。

30

## 【0191】

幾つかの実施形態において、表題化合物は、連続送達システムにより送達させることができる。用語「連続送達システム」は、本明細書において「制御送達システム」と同じ意味で用いられ、カテーテル、注射デバイスなどと組み合わせた連続（例えば、制御）送達デバイス（例えば、ポンプ）を包含し、その多様な種類は、当該技術分野で公知である。

## 【0192】

表題化合物は、吸入により投与されるエアロゾル製剤において用いることができる。表題化合物は、加圧された許容し得る噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などに処方され得る。

40

## 【0193】

更に表題化合物は、様々な塩基、例えば乳化塩基または水溶性塩基と混合することで、坐剤を作製することができる。表題化合物は、坐剤により経直腸投与することができる。坐剤は、体温で融解するが室温では固化されている媒体、例えばココアバター、カルボワックスおよびポリエチレングリコールを含むことができる。

## 【0194】

本明細書において用いられる用語「単位投与剤形」は、ヒトおよび動物対象の単位投与量として適した物理的に分離した単位を指し、それぞれの単位は薬学的に許容し得る希釈剤、担体または媒体と関連して所望の効果を生成するのに十分な量で計算された表題化合物の所定量を含有する。表題化合物の仕様は、用いられる特定の化合物および達成される

50



効果、ならびに宿主における各化合物に関連する薬物動態に依存する。

【0195】

開示された医薬組成物の投与形態は、選択された投与様式により決定される。例えば注射可能な流体に加えて、局所または経口投与形態が用いられてもよい。局所調製物には、目薬、軟膏、スプレーなどが含まれ得る。経口製剤は、液体（例えば、シロップ、溶液または懸濁液）、または固体（例えば、粉末、丸薬、錠剤、またはカプセル）であってもよい。かかる投与形態の調製方法は、公知であるか、または当業者に明白であろう。

【0196】

表題化合物を含んでなる医薬組成物の特定の実施形態では、精密な投与量の個々の投与に適した単位投与剤形で処方されてもよい。投与される有効成分の量は、治療される対象、病気の重症度、および投与手法に依存し、当業者に公知である。これらの制約の範囲内で、投与される製剤には、本明細書に開示された抽出物または化合物が、治療される対象における所望の効果を実現するのに効果的となる量で含有されている。

【0197】

各治療化合物は、それぞれ独立して、任意の投与形態、例えば本明細書に記載されたものなどであってもよく、また、様々な方法で、例えば本明細書に記載されたように投与することもできる。例えば該化合物は、合剤として単独投与単位で（即ち、カプセル、錠剤、粉末、または液体などの1つの形態と一緒に混和されて）一緒に処方してもよい。あるいは単独投与単位として一緒に処方しない場合、個々の表題化合物を別の治療化合物と同時に、または任意の順序で連続して投与してもよい。

【0198】

投与方法

表題化合物は、プロテインキナーゼC活性を阻害することが可能である。したがって表題化合物は、対象におけるPKC活性を媒介した疾患または障害を治療するのに有用である。したがって表題化合物は、対象におけるT細胞の活性化に関連する疾患または障害を治療するのに有用である。

【0199】

投与経路は、治療対象の状態、用いられる製剤および/またはデバイス、治療対象の患者などを含むがこれらに必ずしも限定されない様々な因子に従って選択される。開示された方法において有用な投与経路としては、経口および非経口経路、例えば静脈内（i v）、腹腔内（i p）、経直腸、局所、眼内、経鼻、および経皮などが挙げられるが、これらに限定されない。これらの投与形態の製剤は、本明細書に記載されている。

【0200】

表題化合物の有効量は、少なくとも、特定の使用方法、治療対象、病気の重症度、および治療組成物の投与手法に依存する。組成物の「治療上有効量」は、治療対象（宿主）において所望の効果を実現するのに十分な具体的化合物の量である。例えばこれは、対象におけるPKC活性を媒介した疾患または障害を予防、阻害、低減または緩和するのに必要となる表題化合物の量であってもよい。理想的には、化合物の治療上有効量は、宿主細胞に対して実質的な細胞毒性作用を誘発せずに、対象におけるPKC活性を媒介した疾患または障害を予防、阻害、低減または緩和するのに十分な量である。

【0201】

表題化合物または医薬組成物の治療上有効用量（または成長阻害量）は、当業者であれば本明細書に開示された適用可能な化合物のIC<sub>50</sub>もの高い局所（例えば、組織）濃度の実現を目的にして、決定し得る。

【0202】

投与量範囲の例は、経口による単独または分割用量で約0.1～約200mg/kg体重である。特定の例において、投与量範囲は、経口による単独または分割用量で約1.0～約100mg/kg体重、例えば約1.0～約50mg/kg体重、約1.0～約25mg/kg体重、約1.0～約10mg/kg体重、である（平均体重をおよそ70kgと仮定；平均前後の体重の人に合わせて調整された値）。経口投与に関して、該組成物は

、治療対象への投与量を症状により調整するため、例えば約 50 ~ 約 1000 mg の有効成分、詳細には約 75 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 750 mg、または約 1000 mg の有効成分を含有する錠剤の形態で提供される。1 つの例示的経口投与レジメンにおいて、約 500 mg ~ 約 1000 mg の有効成分を含有する錠剤が 1 回投与され（例えば、初回投与）、続いて 1 / 2 投与量の錠剤（例えば、約 250 ~ 約 500 mg）が、6 ~ 24 時間毎に少なくとも 3 日間投与される。

#### 【0203】

任意の特定対象に対する具体的用量レベルおよび投与回数は変動してもよく、表題化合物の活性、前記化合物の代謝安定性および作用期間、対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別および食事、投与の様式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、ならびに治療を受ける宿主の状態の重症度を含む様々な因子に依存する。

10

#### 【0204】

本開示はまた、1 つまたはそれ以上の開示された化合物と、疾患または障害の治療に有用となる 1 つまたはそれ以上の他の薬剤または治療との組み合わせも企図する。特定の場合において、疾患または障害は、対象における PKC 活性に媒介される。特定の場合において、疾患または障害は、細胞増殖性障害である。例えば 1 つまたはそれ以上の開示された化合物は、他の薬品および薬剤の有効量との併用で、またはホルモンもしくは放射線治療などの他の非薬物療法との併用で投与されてもよい。用語「併用投与」は、活性剤の同時投与および連続投与の両方を指す。

20

#### 【0205】

プロテインキナーゼ C

プロテインキナーゼ C

PKC は、セリン / トレオニンキナーゼとして機能する酵素のファミリーである。PKC のイソ酵素は、組織分布、酵素選択性、 $Ca^{2+}$  の必要性、および調節において異なる。PKC は、細胞間シグナル伝達、遺伝子発現ならびに細胞の分化および増殖の制御において重要な役割を担う。

#### 【0206】

表題化合物は、PKC 選択的阻害剤、例えば 1 つまたはそれ以上の他のプロテインキナーゼ、例えば 1 つまたはそれ以上のチロシンキナーゼ、例えば 1 つまたはそれ以上の非受容体または受容体チロシンキナーゼ、例えば、1 つまたはそれ以上の PKA、PKB、Abl Met、Src、Ins-R、Flt-3、JAK-2、KDR および / または Ret タンパク質に対し、PKC を選択的に阻害する阻害剤であり得る。選択的な PKC 阻害剤は、任意選択的に、1 つまたはそれ以上のセリン / トレオニンキナーゼ、例えば CDK ファミリーに属さない 1 つまたはそれ以上のセリン / トレオニンキナーゼに対し選択的であり得る。表題化合物は、1 つまたはそれ以上の他のプロテインキナーゼ、例えば 1 つまたはそれ以上のチロシンキナーゼ、例えば 1 つまたはそれ以上の他のプロテインキナーゼ、例えば 1 つまたはそれ以上のチロシンキナーゼ、例えば Flt-3、JAK-2、KDR および / もしくは Ret タンパク質、または CDK ファミリーに属さない 1 つまたはそれ以上のセリン / トレオニンキナーゼに対し、少なくとも 10 倍、または 20 倍、または 100 倍の PKC 選択性を示すことができる。

30

40

#### 【0207】

他のプロテインキナーゼに対する PKC 選択的阻害剤の選択性は、別のキナーゼで測定された  $IC_{50}$  に対する、本明細書記載のアッセイで測定された PKC の  $IC_{50}$  の比として計算してもよい。特定の場合において、同種混合リンパ球反応 (MLR) アッセイにおいて測定された  $IC_{50}$  値と、BM アッセイにおいて測定された  $IC_{50}$  値の比が、5、10、20、または 30 を超える PKC 阻害剤が提供される。MLR および BM アッセイは、本明細書に開示されたとおり、公知の方法、例えばマウスまたはヒトの MLR および BM アッセイに従って実施することができる。

#### 【0208】

50

本開示は、表題化合物が1つまたはそれ以上の他のPKCアイソフォームに対しPKCのアイソフォーム および への選択性を有する、アイソザイム選択的PKC阻害剤となり得るPKCの阻害剤を提供する。特定の場合において、前記表題化合物は、1つまたはそれ以上の他のPKCアイソフォームに対し、PKCのアイソフォーム への選択性を有する。特定の場合において、前記表題化合物は、1つまたはそれ以上の他のPKCアイソフォームに対し、PKCのアイソフォーム への選択性を有する。一実施形態において、開示された化合物は、少なくとも1つのPKCアイソフォームに対し、PKC およびPKC への選択性を示す。

#### 【0209】

表題化合物は、1つまたはそれ以上の他のPKCアイソフォームののに対し、PKCのアイソフォーム または に関して少なくとも10倍、または20倍、または100倍の選択性を示すことができる。1つまたはそれ以上の他のPKCアイソフォームののに対し、PKCアイソフォーム または への選択性は、PKCアイソフォーム または に関する表題化合物のIC<sub>50</sub>を、他のPKCアイソフォームに関する表題化合物のIC<sub>50</sub>と比較することにより、測定することが可能である。特定の場合において、選択性は、PKCの他のアイソフォームに関する表題化合物のIC<sub>50</sub>と、PKCのアイソフォーム または に関する表題化合物のIC<sub>50</sub>の比を計算することにより決定することができる。特定の例において、表題化合物の、他のPKCアイソフォームに対するPKC 、 またはその両方の選択性は、少なくとも約2倍、例えば約3倍～約300倍、約10倍～約100倍、または約5倍～50倍であることが示される。IC<sub>50</sub>値は、例えば本明細書に記載のPKCアッセイに従って得られる。前記表題化合物は、本明細書に開示のアッセイにおいて1μMまたはそれ未満、例えば約300nM未満の、例えば約1nM～約250nM、100nM未満、またはさらに10nM未満の、PKCのアイソフォーム または に関するIC<sub>50</sub>値を示すことができる。

#### 【0210】

表題化合物は、PKCの他のアイソフォームに対し、アイソフォーム またはμへの選択性、および1つまたはそれ以上の他のプロテインキナーゼ、例えば1つまたはそれ以上のチロシンキナーゼ、またはCDKファミリーに属さない1つまたはそれ以上のセリン/トレオニンキナーゼ、例えば1つまたはそれ以上のPKA、PKB、Ab1、Met、Src、Ins - it、Flt - 3、JAK - 2、KDRおよびRetタンパク質、例えば1つまたはそれ以上のFlt - 3、JAK - 2、KDRおよびRetタンパク質に対し、選択性を示すことができる。

#### 【0211】

PKCの特定のアイソザイムは、以下のもの：癌（PKC 、 I、 II、および ）；心肥大および心不全（PKC IおよびPKC II）、侵害受容（PKC および ）；心筋梗塞を含む虚血（PKC および ）；免疫反応、詳細にはT細胞を介したもの（PKC および ）；ならびに線維芽細胞増殖および記憶（PKC および ）を含むが必ずしもこれらに限定されない、様々な疾患状態のメカニズムに関連づけられた。PKC の役割は、疼痛受容にも関連づけられている。PKC阻害剤は、炎症および/または新生血管事象を伴う眼疾患または障害を治療するのに用いられ得る。

#### 【0212】

表題化合物は、同じ起源の非疾患組織と比較して、組織におけるPKCアイソザイムの異常な活性上昇を特徴とするホ乳類（特にヒト）疾患状態の治療に用いられ得る。PKCアイソザイム、ならびにPKCアイソザイムの活性阻害による治療を受け易い疾患状態および/または生物学的機能としては、PKC （高増殖性細胞疾患、例えば癌）；PKC IおよびPKC II（心肥大および心不全）；PKC （疼痛管理）；PKC （虚血、低酸素症（例えば、心筋梗塞および卒中）；UV照射により誘発されたアポトーシス；および異常な線維芽細胞増殖（例えば、創傷治癒において生じる可能性があるもの））；PKC （疼痛管理、心筋機能不全）；PKC （免疫系疾患、詳細にはT細胞媒介反応を伴うもの）；ならびにPKC （記憶および線維芽細胞増殖）が挙げられるが、必ずし

もこれらに限定されない。

【0213】

P K C シータ

P K C は、主に、リンパ組織および骨格筋において発現される。P K C は、T細胞において選択的に発現され、成熟したT細胞の活性化の役割を担う。P K C がT細胞受容体(T C R)を介したT細胞活性化に関与するが、T C Rに依存した胸腺細胞の発生時には必須でないことが示されている。P K C は、これがT細胞活性化の中核でT C Rとともに局在化する、抗原特異性T細胞と抗原提示細胞(A P C)との間の細胞接触の部位に移動するが、他のP K Cアイソフォームはそうではない。P K C は、F a s Lプロモーター-レポーター遺伝子を選択的に活性化し、内在性F a s Lのm R N Aまたは細胞表面発現をアップレギュレートすることができるが、または イソ酵素はそうではない。その一方で、P K C および は、F a s誘導アポトーシスから細胞を防御することにより、T細胞の生存を促進することができ、この防御効果は、B C L - 2ファミリーメンバーであるB A Dのp 9 0 R s kに依存したリン酸化を促進することにより媒介された。こうしてP K C は、T細胞のアポトーシスにおいて二重の調節的役割を担うようである。

10

【0214】

P K C 阻害剤は、Tリンパ球を媒介した障害または疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬およびエリテマトーデスなどの自己免疫疾患ならびに喘息等および炎症性腸疾患などの炎症性疾患の治療または予防において用途を見出すことができる。

20

【0215】

P K C は、移植および自己免疫疾患における免疫抑制のための薬物ターゲットである(Isakov et al. (2002) Annual Review of Immunology, 20, 761-794)。国際公開第2004/043386号では、P K C を移植拒絶および多発性硬化症の治療のためのターゲットとして同定している。P K C はまた、炎症性腸疾患(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005), 313 (3), 962-982)、喘息(国際公開第2005062918号)および狼瘡(Current Drug Targets: Inflammation & Allergy (2005), 4 (3), 295-298)においても役割を担う。

【0216】

加えてP K C は、胃腸間質性腫瘍において高度に発現され(Blay, P. et al. (2004) Clinical Cancer Research, 10, 12, Pt. 1)、P K C が、胃腸癌の治療のための分子ターゲットであることが示唆された(Wiedmann, M. et al. (2005) Current Cancer Drug Targets 5(3), 171)。

30

【0217】

P K C ノックアウトマウスにおいて導入された実験は、P K C の不活性化が、骨格筋中のインスリンシグナル伝達およびグルコース輸送において脂肪誘導による欠陥を予防するという結論を導き出した(Kim J. et al, 2004, The J. of Clinical Investigation 114 (6), 823)。このデータは、P K C が、2型糖尿病の治療のための治療ターゲットであること、つまりP K C 阻害剤が、かかる疾患治療に有用となり得ることを示している。

40

【0218】

治療用途

表題化合物は、治療が必要な対象において、P K C 活性により媒介または悪化した疾患または障害を治療するのに有用である。また、該化合物は、対象において異常なまたはその他の望ましくないT細胞活性に関連する疾患または障害を治療するのに有用である。

【0219】

したがって本開示は、炎症を治療するために、表題化合物の塩または溶媒和物または立体異性体を含む、該表題化合物の有効量を投与することにより、対象における炎症性疾患を治療する方法を提供する。治療に企図される炎症性疾患は、P K C 活性により媒介または悪化した急性および慢性炎症を含む。

50

## 【 0 2 2 0 】

本開示はまた、自己免疫疾患を処置するために、表題化合物の塩または溶媒和物または立体異性体を含む、該表題化合物の有効量を対象に投与することにより、対象における自己免疫疾患を処置する方法も提供する。

## 【 0 2 2 1 】

本開示はまた、表題化合物の塩または溶媒和物または立体異性体を含む、該表題化合物を有効量投与することにより、炎症および/または新生血管事象を伴う眼疾患または障害を処置する方法も提供する。

## 【 0 2 2 2 】

本開示に従って治療する対象の疾患または状態としては、アテローム性硬化症、血管形成術などの血管傷害による血管閉塞、再狭窄、肥満、シンドローム X、耐糖能障害、多嚢胞性卵巣症候群、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症などの CNS 疾患、癌、AIDS、敗血性ショックまたは成人呼吸促迫症候群などの感染性疾患、虚血/再灌流傷害、例えば、心筋梗塞、卒中、腸管虚血、腎不全、出血性ショック、および外傷性ショック、例えば外傷性脳傷害が挙げられるが、これらの限定されない。

10

## 【 0 2 2 3 】

本開示に従った治療の対象となる更なる疾患または状態としては、T細胞を介した急性もしくは慢性炎症性疾患もしくは障害、または自己免疫疾患、関節リウマチ、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型またはII型糖尿病およびそれに関連する障害、移植片拒絶、移植片対宿主病、呼吸器疾患、喘息、炎症性肺傷害、炎症性肝傷害、炎症性糸球体障害、免疫を介した障害または疾病の皮膚症状、炎症性および高増殖性皮膚疾患（乾癬、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎および更なる湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎など）、炎症性眼疾患（ショーグレン症候群、角結膜炎、ブドウ膜炎など）、炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、ギラン・バレー症候群、ならびにアレルギーが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【 0 2 2 4 】

表題化合物はまた、炎症および/または新血管形成を伴う眼科疾患および障害を予防または治療または遅延させるために用いることもできる。炎症および/または新血管形成事象を伴う眼科疾患および障害としては、黄斑変性（AMD）、糖尿病性眼科疾患もしくは障害、ぶどう膜炎、視神経炎、眼浮腫、眼性血管新生、虚血性網膜症、前部乏血性視神経症、視神経症および神経炎、黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫（CME）、網膜疾患もしくは障害、例えば網膜剥離、網膜色素変性（RP）、スターガート病、ベストの卵黄状網膜変性、レーバー先天性黒内障および他の遺伝性網膜変性、ソースビー眼底変性、病的近視、未熟網膜症（ROP）、レーバー遺伝性視神経症、角膜移植または屈折角膜手術、角結膜炎、またはドライアイが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【 0 2 2 5 】

一般に、本明細書に開示された表題化合物で治療可能な細胞増殖性障害は、異常な細胞増殖を特徴とする任意の障害に関係する。これらは、良性または悪性で転移性または非転移性の様々な腫瘍および癌を含む。組織侵襲性または転移など癌の特異的性質が、本明細書に記載された方法を用いて標的化され得る。細胞増殖性障害には、とりわけ、乳癌、卵巣癌、腎臓癌（renal cancer）、胃腸癌、腎臓癌（kidney cancer）、膀胱癌、膵臓癌、肺扁平上皮癌および腺癌を含む様々な癌が含まれる。

40

## 【 0 2 2 6 】

幾つかの実施形態において、治療された細胞増殖性障害は、造血系の細胞の異常増殖である、造血系新生物である。造血系悪性腫瘍は、造血に関与する多能性幹細胞、多能性前駆細胞、寡能性委任前駆細胞（oligopotent committed progenitor cells）、前駆細胞、および末端分化細胞内にその起源を有し得る。幾つかの血液悪性腫瘍は、自己再生の能力を有する造血幹細胞に由来すると考えられる。例えば、移植の際に、急性骨髄性白血病（

50

A M L) の特定のサブタイプを生み出すことが可能な細胞は、造血幹細胞の細胞表面マーカーを提示し、造血幹細胞が白血病細胞の供給源として関係づけられる。造血幹細胞の細胞マーカー特徴を有さない芽細胞は、移植の際に腫瘍を確立することができないようである (Blair et al., 1997, Blood 89:3104-3112)。特定の血液悪性腫瘍の幹細胞起源も、特定の型の白血病に関連する特異的染色体異常が、造血系の正常細胞、および白血病芽細胞で見出され得るという観察において裏付けが見出される。例えば、およそ 95% の慢性骨髄性白血病に関連する相互転座 t (9 q 3 4 ; 2 2 q 1 1) は、骨髄、赤血球、およびリンパ系の細胞内に存在するようであり、染色体異常が造血幹細胞内を起源とすることが示唆される。C M L の特定の型における細胞の下位集団は、造血幹細胞の細胞マーカー表現型を提示する。

10

#### 【 0 2 2 7 】

造血系新生物は多くの場合、幹細胞を起源とするが、委任前駆細胞、または発生系列のより末端分化された細胞も、幾つかの白血病の原因となり得る。例えば、一般的な骨髄前駆細胞または顆粒球 / マクロファージ前駆細胞における融合タンパク質 B c r / A b l (慢性骨髄性白血病に関連する) の強制発現は、白血病様の状態を生じる。その上、白血病のサブタイプに関連する幾つかの染色体異常は、造血幹細胞のマーカー表現型を伴う細胞集団では見出されないが、造血経路のより分化した状態のマーカーを提示する細胞集団で見出される (Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161)。よって、委任前駆細胞および他の分化細胞の細胞分裂への可能性は限定的であるのに対し、白血病細胞は、未制御に成長する能力を獲得する可能性があり、場合によっては、造血幹細胞の自己再生特徴を模倣する (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9)。

20

#### 【 0 2 2 8 】

幾つかの実施形態において、治療された造血系新生物は、異常細胞がリンパ系の細胞の特徴的表現型に由来および / またはそれを提示する、リンパ系新生物である。リンパ系新生物は、B 細胞新生物、T および N K 細胞新生物、ならびにホジキンリンパ腫に分類され得る。B 細胞新生物はさらに、前駆体 B 細胞新生物および成熟 / 末梢 B 細胞新生物に分類され得る。例示的な B 細胞新生物は、前駆体 B リンパ芽球性白血病 / リンパ腫 (前駆体 B 細胞急性リンパ芽球性白血病) であり、例示的な成熟 / 末梢 B 細胞新生物は、B 細胞慢性リンパ性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、毛様細胞白血病、形質細胞性骨髄腫 / 形質細胞腫、M A L T 型節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、外套細胞リンパ腫、びまん性大 B 細胞リンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、およびバーキットリンパ腫 / バーキット細胞白血病である。T 細胞および N K 細胞新生物は、前駆体 T 細胞新生物および成熟 (末梢) T 細胞新生物に更に分類され得る。例示的な前駆体 T 細胞新生物は、前駆体 T リンパ芽球性リンパ腫 / 白血病 (前駆体 T 細胞急性リンパ芽球性白血病) であり、例示的な成熟 (末梢) T 細胞新生物は、T 細胞前リンパ球性白血病、T 細胞顆粒性リンパ球性白血病、侵襲性 N K 細胞白血病、成人 T 細胞リンパ腫 / 白血病 (H T L V - 1)、節外性 N K / T 細胞リンパ腫、鼻型、腸症型 T 細胞リンパ腫、肝脾ガンマデルタ T 細胞リンパ腫、皮下脂肪炎様 T 細胞リンパ腫、菌状息肉腫 / セザリー症候群、未分化大細胞リンパ腫、T / ヌル細胞、皮膚原発型、末梢 T 細胞リンパ腫、他に特徴づけされていないもの、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、T / ヌル細胞、全身原発型である。リンパ系新生物の第三のメンバーは、ホジキン病とも呼ばれるホジキンリンパ腫である。該化合物で治療され得るこの分類の例示的な診断として、とりわけ、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、およびホジキン病の様々な古典的形態が挙げられ、その例示的なメンバーは、結節硬化型ホジキンリンパ腫 (グレード 1 および 2)、リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、およびリンパ球減少型ホジキンリンパ腫である。

30

40

#### 【 0 2 2 9 】

幾つかの実施形態において、治療された造血系新生物は、骨髄新生物である。この群は、骨髄系の細胞の特徴的表現型を伴う、または提示する細胞増殖性障害の大分類を含んで

50

なる。骨髄新生物は、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、および急性骨髄性白血病に分類され得る。例示的な骨髄増殖性疾患は、慢性骨髄性白血病（例えば、フィラデルフィア染色体陽性（ $t(9;22)(q(q)34;q11)$ ）、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病／好酸球増加症候群、慢性特発性骨髄線維症、真性多血症、および本態性血小板血症である。例示的な骨髄異形成／骨髄増殖性疾患は、慢性骨髄単球性白血病、異型慢性骨髄性白血病、および若年性骨髄単球性白血病である。例示的な骨髄異形成症候群は、環状鉄芽球を伴うおよび伴わない不応性貧血、多系列異形成を伴う難治性血球減少（骨髄異形成症候群）、過剰芽球を伴う不応性貧血（骨髄異形成症候群）、5q-症候群および $t(9;12)(q22;p12)$ （TEL-Syk融合；例えばKuno et al., 2001, Blood 97:1050を参照）を伴う骨髄異形成症候群である。

10

#### 【0230】

幾つかの実施形態において、該組成物は、障害の小分類を独自に有する骨髄新生物の大分類を表す急性骨髄性白血病（AML）を治療するのに用いることができる。これら小分類には、とりわけ、再発性細胞遺伝学的転座を伴うAML、多系列異形成を伴うAML、および他に分類されていないその他のAMLが含まれる。再発性細胞遺伝学的転座を伴うAMLの例としては、とりわけ、 $t(8;21)(q22;q22)$ を伴うAML、AML1（CBF-アルファ）／ETO、急性前骨髄球性白血病（ $t(15;17)(q22;q11-12)$ ）および変異体を伴うAML、PML／RAR-アルファ）、異常骨髄好酸球を伴うAML（inv(16）（p13q22）または $t(16;16)(p13;q11)$ ）、CBFb／MYH11X）、および11q23（MLL）異常を伴うAMLが挙げられる。例示的な多系列異形成を伴うAMLは、先行の骨髄異形成症候群と関連する、または関連しないものである。任意の定義可能な群にも分類されない他の急性骨髄性白血病としては、最末分化されたAML、成熟を伴わないAML、成熟を伴うAML、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、急性巨核球白血病、急性好塩基性白血病、および骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症挙げられる。

20

#### 【0231】

他の態様において、細胞増殖障害は、ウイルス媒介腫瘍を含む。これらは、正常細胞から腫瘍細胞への形質転換能を有する発癌遺伝子ウイルスによる細胞感染から発生し得る。ウイルス感染の割合は、細胞の形質転換の実際の発生数を大きく超えているため、ウイルスを介した形質転換は、一般に、他の細胞因子と一緒に作用して、形質転換された腫瘍細胞を生成する。よってウイルス媒介腫瘍は、細胞増殖性障害の唯一の原因物質となるのにウイルスを必要とせず、むしろウイルス感染またはウイルスの持続的存在が、腫瘍の発生に関連する。一般に原因物質がウイルスである腫瘍は、典型的にはウイルス感染の一部としてまたはウイルスの存続により発現されるウイルス遺伝子およびウイルス発癌遺伝子の限られた数の継続的発現を有し、正常な細胞内遺伝子発現およびシグナル伝達経路を破壊する。理論に束縛されるものではないが、細胞の形質転換に関与するウイルス発現遺伝子は、4つの主要な細胞内プロセス、すなわち、増殖因子および細胞外マトリクスと相互作用する細胞表面受容体、膜貫通型シグナル伝達ネットワーク、可溶性タンパク質およびセカンドメッセンジャーなどのサイトゾル要素、およびDNA結合タンパク質を含む核タンパク質、ならびに遺伝子調節および複製において直接的および間接的に機能する因子を破壊するようである。

30

40

#### 【0232】

機能的特性の特徴づけ

以下は、該当する化合物の活性を特徴づけるのに有用となる例示的アッセイである。

#### 【0233】

A．インビトロ

1．プロテインキナーゼCアッセイ

PKC活性の阻害を、阻害剤の異なる濃度での蛍光偏光によりリン酸化ペプチドの生成をモニタリングすることにより測定した。反応は、20mMのHEPES（pH7.4）、5mMのMgCl<sub>2</sub>、0.2mMのCaCl<sub>2</sub>、1mMのDTT、0.02%のBr i

50

j - 35、0.1 mg/mL のホスファチジルセリン、0.02 mg/mL のジオレイル - sn - グリセロールおよび ATP およびペプチド基質をそれぞれ 5 μM ずつを含有する総容量 20 μL を、96 ウェルプレートフォーマットで実施した。化合物を最初、DMSO で系列希釈し、その後、上記濃度の HEPES、MgCl<sub>2</sub>、CaCl<sub>2</sub>、DTT、および Brij - 35 を含有する溶液に移して、2% DMSO 中の 5 × 化合物溶液を生成させ、その後、それを反応溶液に添加した。反応は、以下の表に記載される典型的濃度の PKC を添加することにより開始し、その後、室温で 20 分間インキュベートした。この時間の終了時に、クエンチ (EDTA) 試薬と検出 (ペプチドトレーサーおよび抗体) 試薬との混合物を、Invitrogen P2748 (カリフォルニア州カールズバッド) のプロテインキナーゼ C 蛍光偏光アッセイキット (Protein Kinase C Fluorescence polarization Assay Kit) のプロトコルを用いて添加した。30 分間のインキュベーションの後、生成されたリン酸化ペプチドの量を、Tecan Polariscan 機器 (スイス) を用いた蛍光偏光 (Ex = 485 nm、Em = 535 nm) により測定した。

【表 2】

|           | ペプチド基質        | 配列 ID      | 酵素供給業者  | 酵素濃度    |
|-----------|---------------|------------|---|---------|
| PKC シータ   | RFARKGSLRQKNV | 配列 ID 番号 1 | Upstate Biotechnologies, カリフォルニア州 デメキュラ カタログ番号 14-444 | 40ng/mL |
| PKC イブシロン | RFARKGSLRQKNV | 配列 ID 番号 1 | Upstate Biotechnologies, カリフォルニア州 デメキュラ カタログ番号 14-518 | 50ng/mL |

"

## 【0234】

2. IL-2 ELISA、ヒト初代 T 細胞、抗 CD3 + CD28 + アッセイ

ヒト初代 T 細胞の単離および培養：ヒト初代 T 細胞を以下のとおり調製した。All Cells 社製の新しい PBMC (カタログ番号 PB002) を、10% FBS を含む RPMI (L - グルタミンを含む RPMI - 1640、メディアテック社、バージニア州ハーダン、カタログ番号 10 - 040 - CM) に懸濁させてフラスコに播種し、37 °C で 2 時間インキュベートして単球を接着させた。その後、非接着細胞を遠心分離して 40 U/mL の IL2 を含有する RPMI 培地に再懸濁させて、1 μg/mL の CD3 および 5 μg/mL の CD28 (抗ヒト CD3、BD Pharmingen 社のカタログ番号 55336、抗ヒト CD28、ベックマン・コールター社カタログ番号 IM1376) でプレコーティングされたフラスコに播種した。細胞を 3 ~ 4 日間刺激し、その後、新しいフラスコに移して、10% FBS および 40 U/mL の IL - 2 を含む RPMI (L - グルタミンを含む RPMI - 1640、メディアテック社、バージニア州ハーダン、カタログ番号 10 - 040 - CM) で保持した。

## 【0235】

初代 T 細胞刺激および IL2 ELISA：ヒト初代 T 細胞 (100,000 個/ウェル) を、L - グルタミンおよび 10% FBS を含む RPMI - 1640 中の被験化合物と共にまたは伴わずに 37 °C で 1 時間プレインキュベートした。その後、細胞を、1 μg/mL の CD3 および 5 μg/mL の CD28 でプレコーティングされた丸底 96 ウェルプレートに移すことにより刺激した。カウンターアッセイとして、代わりに、8 × PMA 保存液ならびに L - グルタミンおよび 10% FBS を含む RPMI - 1640 中のイオノマイシンを添加することにより、細胞を刺激した (最終濃度 0.5 ng/mL の PMA および 0.1 μM のイオノマイシン、両者とも Calbiochem 社製)。細胞を 37



で24時間インキュベートした後、R & D Systems社製のヒトIL-2 Duo set ELISAキット(カタログ番号DY202E)を用いたELISAによるIL-2定量のため、上清100 µLを回収した。

【0236】

3. プロテインキナーゼCアッセイ

表題化合物を、以下の方法に従って異なるPKCアイソフォームへの活性に関して検査することができる。アッセイは、非結合表面を有する白色で透明底の384ウェルマイクロタイタープレートで実施した。反応混合物(25 µl)は、20 mMトリスHCl緩衝液(pH 7.4) + 0.1% BSA中に、AlaがSerに置換PKCの偽基質配列を模倣している1.5 µMトリデカペプチドアクセプター基質、10 µM<sup>33</sup>のP-ATP、10 mMのMg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、0.2 mMのCaCl<sub>2</sub>、タンパク質濃度が25~400 ng/ml(用いられたアイソタイプによる)で変動するPKG、最終脂質濃度0.5 mMの脂質小胞(30モル%ホスファチジルセリン、5モル% DAGおよび65モル%ホスファチジルコリンを含有)を含有する。インキュベーションを、室温で60分間実施する。反応は、停止混合物(100 mMのEDTA、200 µMのATP、0.1% Triton X-100、Caなしのリン酸緩衝生理食塩水、Mg中のストレプトアビジンコーティングされたSPAビーズ0.375 mg/ウェル)を添加することにより停止させる。室温での10分間のインキュベーションの後、懸濁液を300 gで10分間遠沈させた。取り込まれた放射能を、Triluxカウンターで1分間測定する。IC<sub>50</sub>測定は、1~1000 µMの範囲内の濃度の阻害剤の系列希釈をインキュベートすることにより、日常的方法で実施する。IC<sub>50</sub>値を、XL Fit(登録商標)ソフトウェアに適合する曲線によりグラフから計算する。

【0237】

4. プロテインキナーゼC アッセイ

ヒト組換えPKC をオックスフォードバイオメディカルリサーチから得て、上記A.1項に記載されたアッセイ条件下で用いる。

【0238】

5. プロテインキナーゼC 1アッセイ

ヒト組換えPKC 1をオックスフォードバイオメディカルリサーチから得て、上記A.1項に記載されたアッセイ条件下で用いる。

【0239】

6. プロテインキナーゼC アッセイ

ヒト組換えPKC をオックスフォードバイオメディカルリサーチから得て、上記A.1項に記載されたアッセイ条件下で用いる。

【0240】

7. プロテインキナーゼC アッセイ

ヒト組換えPKC をオックスフォードバイオメディカルリサーチから得て、上記A.1項に記載されたアッセイ条件下で用いる。

【0241】

8. プロテインキナーゼC アッセイ

ヒト組換えPKC をPan Vera社から得て、上記A.1項に記載されたアッセイ条件下で用いる。

【0242】

9. プロテインキナーゼC アッセイ

ヒト組換えPKC を、先に記載されたアッセイ条件下で用いる。

【0243】

10. CD28共刺激アッセイ

アッセイは、Baumann GらによりTransplant. Proc. 1992; 24:43-8に記載された、ルシフェラーゼ遺伝子により - ガラクトシダーゼレポーター遺伝子が置換されている(de W et J., et al., Mol. Cell. Biol. 1987, 7(2), 725-737)、ヒトインターロイキン-2

10

20

30

40

50

プロモーター／レポーター遺伝子構築物で置換されているトランスフェクトされたジャーカット細胞で実施する。細胞を、以下のとおり固相結合抗体または酢酸ミリスチン酸ホルボール (PMA) および  $Ca^{++}$  イオノフォアイオノマイシンにより刺激する。抗体媒介刺激については、Microtiter TM1 マイクロタイタープレート (ダイナテック社) は、ウェルあたり  $55 \mu l$  のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中の  $3 \mu g / ml$  ヤギ抗マウス IgG 抗体 (ジャクソン社) で、室温で3時間コーティングする。PBS (ウェルあたり  $300 \mu l$ ) 中の2%ウシ血清アルブミン (BSA) と室温で2時間インキュベートして抗体を除去した後、プレートをブロックする。ウェルあたり  $300 \mu l$  の PBS で3回洗浄した後、 $50 \mu l$  の2% BSA / PBS 中の  $10 ng / ml$  の抗T細胞受容体抗体 (WT31、ベクトン・ディッキンソン社) および  $300 ng / ml$  の抗CD28抗体 (15E8) を刺激抗体として添加して、4 で一晩インキュベートする。最後に、プレートをウェルあたり  $300 \mu l$  の PBS で3回洗浄する。アッセイ培地 ( $50 \mu M$  の2-メルカプトエタノール、 $100$  単位 /  $ml$  のペニシリンおよび  $100 \mu g / ml$  のストレプトマイシンを含有する RPMI 1640 / ウシ胎仔血清 (FCS)) 中で、被験化合物の3倍連続希釈物7個を2通り別個のプレートに調製し、トランスフェクトされたジャーカット細胞 (クローン K22 290 \_\_ H23) と混合し、5%  $CO_2$  中、37 で30分間インキュベートする。その後、細胞  $1 \times 10^5$  個を含有するこの混合物  $100 \mu l$  を、抗体被覆アッセイプレートに移す。同時に  $100 \mu l$  を  $40 ng / ml$  の PMA および  $2 \mu M$  イオノマイシンと共にインキュベートする。5%  $CO_2$  中、37 での5.5時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼのレベルを生物発光測定により決定する。プレートを  $500 g$  で10分間遠心分離し、上清をフリッキングにより除去する。 $25 mM$  トリスリン酸塩 ( $pH 7.8$ )、 $2 mM$  の DTT、 $2 mM$  の 1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N'-四酢酸、10% (v/v) グリセロールおよび1% (v/v) Triton X-100 を含有する溶解バッファーを添加する (ウェルあたり  $20 \mu l$ )。プレートを、持続的に震盪しながら室温で10分間インキュベートする。 $20 mM$  トリシン、 $1.07 mM$  の  $(MgCO_3)_4 Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$ 、 $2.67 mM$  の  $MgSO_4$ 、 $0.1 mM$  の EDTA、 $33.3 mM$  の DTT、 $270 \mu M$  のコエンザイムA、 $470 \mu M$  ルシフェリン (Chemie Brunschwig AG 社)、 $530 \mu M$  の ATP ( $pH 7.8$ ) を含むルシフェラーゼ反応緩衝液をウェルあたり  $50 \mu l$  自動添加した後、ルシフェラーゼ活性を生物発光リーダー (Labsystem 社、フィンランド、ヘルシンキ) で評価する。遅延時間は、0.5秒であり、全測定時間は、1または2秒である。低対照値は、抗T細胞受容体-またはPMA-刺激細胞からの光単位であり、高対照は、任意の検査試料を含まない抗T細胞受容体/抗CD28-またはPMA / イオノマイシン刺激細胞からのものである。低対照を、全ての値から減算する。被験化合物の存在下で得られた阻害は、高対照の%阻害として計算する。50% 阻害 ( $IC_{50}$ ) を生じる被験化合物の濃度を、用量反応曲線から決定する。

#### 【0244】

##### 11. 骨髄増殖 (BM) アッセイ

CBAマウスから得た骨髄細胞 (平底組織培養マイクロタイタープレートでウェルあたり細胞  $2.5 \times 10^4$  個) を、10%のFCS、 $100 U / ml$  のペニシリン、 $100 \mu g / ml$  のストレプトマイシン (Gibco BRL 社、スイス、バーゼル)、 $50 t J M$  の2-メルカプトエタノール (Fluke 社、スイス、ブックス)、増殖因子の供給源としての WEHI-3 ならし培地 ( $7.5\% v/v$ ) および L929 ならし培地 ( $3\% v/v$ )、ならびに系列希釈された化合物を含む RPMI 培地  $100 \mu l$  中でインキュベートする。被験化合物あたり、7回の3倍希釈を二重で実施する。4日のインキュベーションの後、 $1 \mu Ci$   $^3H$ -チミジンを添加する。更なる5時間のインキュベーション時間の後、細胞を回収し、取り込まれた  $^3H$ -チミジンを標準的手順に従って測定する。ならし培地を下記のとおり調製する。WEHI-3 細胞 1 (ATCC TIB68) および L929 細胞 (ATCC CCL 1) を、RPMI 培地中で、コンフルエンスになるまでそれぞれ4日間および1週間増殖させる。細胞を回収し、同じ培養フラスコ内で、WE

H I - 3 細胞については 1 % F C S を含む培地 C ( S c h r e i e r   a n d   T e e s 1 9 8 1 ) 中 で、そして L 9 2 9 細胞については R P M I 培地中で再懸濁させ、2 日間 ( W E H I - 3 ) または 1 週間 ( L 9 2 9 ) インキュベートする。上清を回収し、0 . 2  $\mu$  m でろ過し、分取して - 8 0 で貯蔵する。被験化合物を含まず、W E H I - 3 および L 9 2 9 上清を含まない培養物を、低対照値として使用する。低対照値を全ての値から減算する。任意の試料を含まない高対照を 1 0 0 % 増殖とする。試料による % 阻害を計算し、5 0 % 阻害に必要な濃度 ( I C <sub>50</sub> 値 ) を決定する。

#### 【 0 2 4 5 】

##### 1 2 . 同種異系混合リンパ球反応 ( M L R )

二方向 M L R を、標準的手順に従って実施する ( J . I m m u n o l . M e t h o d s , 1 9 7 3 , 2 , 2 7 9 および M e o T . e t a l . , I m m u n o l o g i c a l M e t h o d s , N e w Y o r k , A c a d e m i c P r e s s , 1 9 7 9 , 2 2 7 - 3 9 ) 。簡潔に述べると、C B A および B A L B / c マウス由来の脾臓細胞 ( 平底組織培養マイクロタイタープレートで、ウェルあたり、各系統から細胞  $1 . 6 \times 1 0 ^ 5$  個、合計  $3 . 2 \times 1 0 ^ 5$  個 ) を、1 0 % F C S 、1 0 0 U / m l のペニシリン、1 0 0  $\mu$  g / m l のストレプトマイシン ( G i b c o   B R L 社、スイス、バーゼル ) 、5 0  $\mu$  M の 2 - メルカプトエタノール ( F l u k a 社、スイス、ブックス ) および連続希釈化合物を含む R P M I 培地中でインキュベートする。3 倍希釈工程を被験化合物あた 2 部ずつ 7 回実施する。4 日のインキュベーション後、1  $\mu$  C i <sup>3</sup> H - チミジンを添加する。更なる 5 時間のインキュベーション時間の後、細胞を回収し、取り込まれた <sup>3</sup> H - チミジンを標準的手順に従って測定する。M L R の背景値 ( 低い対照値 ) は、B A L B / c 細胞のみの増殖である。低い対照値を全ての値から減算する。任意の試料を含まない高い対照値を 1 0 0 % 増殖として採用する。試料による阻害度を計算し、5 0 % 阻害に必要な濃度 ( I C <sub>50</sub> 値 ) を決定する。

#### 【 0 2 4 6 】

##### B . インビボ

##### 心臓移植モデル

使用した系統の組合せ: 雄 L e w i s ( R T <sup>1</sup> ハプロタイプ ) および B N ( R T <sup>1</sup> ハプロタイプ ) 。吸入イソフルランを用いて動物を麻酔する。腹部下大静脈を通じてドナーラットをヘパリン化し、同時に大動脈を介して全採血し、開胸し、心臓を迅速に冷却する。大動脈を結紮し、最初の分岐の遠位で切断し、腕頭動脈を最初の分岐で切断する。左肺動脈を結紮切断し、切り離し、右側は切り離すが開口のままにする。全ての他の血管を切開して遊離させ、結紮し、切断し、ドナー心臓を摘出して氷冷生理食塩水中へ移す。

#### 【 0 2 4 7 】

レシピエントを開腹し、腎臓下の下腹部大動脈および大静脈クロスクランプをかけて調整する。ドナーの腕頭動脈とレシピエント大動脈との間、およびドナーの右肺動脈からレシピエントの大静脈まで、1 0 1 0 モノフィラメント縫合糸を用いて、移植片を端々吻合で移植する。クランプを除去し、移植片を腹部後方に繫留し、腹部内容物を温かい生理食塩水で洗浄し、動物を閉合し、術創を閉じて加熱灯下で回復させる。移植片生着率は、腹部壁を介してドナー心臓の拍動を毎日触診することによりモニタリングする。拒絶反応は、心拍が停止した時に完了すると考えられる。移植片の生着については、化合物で治療された動物をモニタリングして行われる。

#### 【 0 2 4 8 】

##### 移植片対宿主モデル

W i s t a r / F ラット由来の脾臓細胞 (  $2 \times 1 0 ^ 7$  ) を、( W i s t a r / F  $\times$  F i s c h e r 3 4 4 ) F <sub>1</sub> ハイブリッドラットの右後足蹠に皮下注射する。左足蹠は、未処置のままとする。動物を 4 日間 ( 0 日目 ~ 3 日目 ) 連続して、被験化合物で治療する。膝窩リンパ節を 7 日目に取り出し、2 つの対応するリンパ節の重量差を測定する。結果は、実験群のリンパ節重量差を、被験化合物で治療しなかった動物群の対応するリンパ節間の重量差と比較したリンパ節拡大の阻害 ( % で示す ) として表す。特定の例において、被験化合物は、選択的 P K C 阻害剤である。例えば移植片対宿主病および関連の障害の治療に特

に有用な開示化合物は、選択的 P K C および 阻害剤である。

#### 【 0 2 4 9 】

ラットコラーゲン誘導性関節炎モデル ( C I A )

関節リウマチ ( R A ) は、慢性の関節炎症を特徴とし、究極的には不可逆的な軟骨破壊をきたす。I g G 含有 I C は、R A 患者の滑膜組織に豊富に存在する。これらの複合体が疾患の病因学および病理学において担う役割については依然として議論されているが、I C は F c R を介して造血細胞と連通している。

#### 【 0 2 5 0 】

C I A は、パンス形成および関節変性を特徴とする慢性炎症性滑膜炎をきたす、広く認識された R A の動物モデルである。このモデルでは、フロイント不完全アジュバントで乳化されたネーティブII型コラーゲンでの皮膚内免疫化により、10または11日以内に炎症性多発関節炎を、続いて3～4週間で関節破壊が発症する。

#### 【 0 2 5 1 】

試験プロトコル

同系 L O U ラットを、0日目にネーティブII型コラーゲンで免疫化して、被験化合物の有効性を予防レジメンおよび治療レジメンにおいて評価する。予防プロトコルにおいて、媒体または様々な用量の被験化合物のいずれかを、免疫化の当日 ( 0 日目 ) に開始する強制経口投与により投与する。治療プロトコルにおいて、10日目の関節炎発症の臨床兆候の後、被験化合物での治療を開始し ( 例えば、強制経口投与で、1日4回、300mg / kg 投与する ) 、28日目の殺処分まで継続する。両方のプロトコルにおいて、臨床スコアを毎日取得し、週2回体重を測定する。28日目に、放射線スコアを取得し、E L I S A によりコラーゲンII抗体の血清レベルを測定する。

#### 【 0 2 5 2 】

結果の決定

免疫化後10日目までに、ラットは臨床的 C I A を発症し得、その診断は関節炎スコアの増加により下される。10日目以降に媒体単独で治療したラットの平均関節炎スコアは徐々に増加し、28日目までに平均臨床スコアは約6.75に達し得る。免疫化の当日 ( 0 日目 ) から被験化合物で治療した動物の平均臨床スコアは、媒体対照と比較して、10～28日目に有意に減少し得る。疾患発症時に被験化合物で治療したラットでは、16日目頃に関節炎スコアが有意に低下し、この差は28日目の試験終了時まで観察し得る。

#### 【 0 2 5 3 】

C I A の28日目に、盲検による放射線スコア ( スケール0～6 ) を取得し、媒体群の動物と、予防群の動物と、治療群の動物とで比較することができる。

#### 【 0 2 5 4 】

被験化合物を投与された群は、予防的に ( 免疫化の際 ) 、または疾患発症後に、びらんを発症を防止して、軟組織浮腫を低減する可能性がある。同様に被験化合物を投与された群は、血清抗コラーゲンII抗体の減少をもたらし得る。

#### 【 0 2 5 5 】

マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎

自己免疫疾患に対する被験化合物のインビボ有効性を、実験的自己免疫性脳脊髄炎 ( E A E ) のマウスモデルにおいて実証することができる。

#### 【 0 2 5 6 】

モデルの説明

E A E は、C N S 白質の免疫細胞浸潤により誘発される C N S の自己免疫疾患である多発性硬化症 ( M S ) の有用なモデルである。炎症およびその後続ミエリン破壊は、進行性の麻痺を誘発する。ヒト疾患と同様に E A E は、ミエリタンパク質、例えばミエリン塩基性タンパク質 ( M B P ) 、プロテオリピドタンパク脂質 ( P L P ) 、またはミエリンオリゴデンドロサイトタンパク質 ( M O G ) に対して自己反応的である T 細胞の末梢活性化に関連する。活性化された神経抗原特異性 T 細胞は、血液脳関門を通過して、限局性単核細胞浸潤および脱髄を誘発する。E A E は、アジュバントと共にミエリン特異性タンパク質

10

20

30

40

50

で免疫化することにより、感受性の高いマウス系統に導入され得る。これらの試験に用いられたS J Lマウスモデルにおいて、後肢および尾の麻痺が免疫化後10日目に明らかとなり、疾患の重症度のピークは10日目～14日目までに観察され得、部分的な自然軽快と続く再発の周期が、35日目まで観察され得る。結果は、疾患の重症度を抑制し、免疫細胞からのFc R媒介サイトカイン放出の結果となり得る疾患症状の再発を予防する、被験化合物の潜在能力を実証することができる。

#### 【0257】

##### 試験プロトコル

E A EのS J Lネズミモデルにおいて、各マウスにP L P / C F Aを感作させる。(に、後側腹部の4部位に、0.05mlのホモジネート中200μgのC F Aを含む150μgのP L P 139 - 151を合計0.2mlのエマルジョンにして、E A Eを導入)。抑制プロトコルにおいて、媒体または様々な用量の被験化合物のいずれかを、免疫化の当日(0日目)に開始する強制経口投与により投与する。治療プロトコルでは、疾患発症時に、開始時の平均臨床スコアが類似である動物同士が同じ群となるよう動物を分け、強制経口投与により、媒体または様々な投与回数の被験化合物を投与する。両方のプロトコルにおいて、毎日臨床スコアをモニタリングし、週2回体重を測定する。

#### 【0258】

##### 結果の決定

P L P免疫化後10日までに、S J Lマウスは臨床的E A Eを発症し得、その診断は平均臨床スコアの増加により下される。麻痺スコアは、免疫化の当日(0日目)から媒体のみで治療された動物では徐々に増加し、14日目までに平均スコアが約5.1のピークに達し得る。疾患のピーク(例えば14日目)では、1日1回または1日2回治療した動物における平均臨床スコアは、有意に減少し得る。16日目までに、動物はS J Lモデルの特徴である平均臨床重症度の部分的軽快を示し得る。被験化合物で1日2回治療した動物の低い臨床スコアは、動物が30日目に殺処分されるまで実験全体を通じて、有意であり続け得る。治療期間全体を通じて、これらの低いスコアは、有意に低い累積疾患指数(C D I)および有意に増加する累積体重指数(C W I)に反映される。

#### 【0259】

被験化合物を治療されたS J Lマウスは、疾患発症時(例えば、11日目)に、C D Iが有意に低下することを示し得る。更に媒体で治療された動物の再発回数と比較して、被験化合物で治療された動物の再発回数は減少し得る。

#### 【0260】

##### 研究適用

被験化合物はP K C活性を阻害できるため、かかる化合物は研究ツールとしても有用である。本開示はまた、生物学的システムもしくは試料を研究するためのまたはP K C活性を阻害し得る新規な化学化合物を発見するための研究ツールとして、表題化合物の使用方を提供する。

#### 【0261】

本開示は、生物学的システムまたはP K Cを含んでなるとして知られる試料を試験する方法を提供し、前記方法には、(a)生物学的試料を式I～Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体と接触させること;および(b)生物学的試料に対する該化合物により引き起こされる阻害的影響を決定することを含んでなる。する。

#### 【0262】

P K Cを有する任意の適切な生物学的試料は、インビトロまたはインビボのいずれかで実施され得るかかる試験において用いることができる。かかる試験に適した代表的な生物学的試料としては、細胞、細胞抽出物、形質膜、組織試料、単離された臓器、ホ乳類(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタ、ヒトなど)などが挙げられ、ホ乳類が特に対象となるが、これらに限定されない。

#### 【0263】

研究ツールとして用いられる場合、P K Cを含む生物学的試料を、典型的には、表題化

10

20

30

40

50

合物のPKC活性阻害量と接触させる。生物学的試料を該化合物に暴露した後、PKC活性阻害の影響を、本明細書に開示されたアッセイなどの従来の手順および器具を用いて測定する。暴露は、生物学的試料を該化合物と接触させること、または該化合物を対象に投与することを包含する。測定方法には、反応の測定（定量分析）または観察（定性分析）が含まれ得る。反応の測定には、例えば、放射性リガンド結合アッセイなどの従来の手順および器具を用いて、および機能的アッセイでリガンド媒介変化を測定することで、生物学的試料に対する該化合物の効果を測定することが含まれる。。アッセイの結果は、所望の結果を実現するのに必要となる活性レベルおよび化合物量、即ちPKC活性阻害量を決定するのに用いることができる。

#### 【0264】

10

さらに、表題化合物は、他の化学的化合物を評価するための研究ツールとして用いることができ、よって、例えばPKC阻害活性を有する新規化合物を発見するスクリーンアッセイにおいても有用である。このように、表題化合物をアッセイにおける標準物質として用いて、被験化合物を用いて得られた結果と表題化合物を用いて得られた結果とを比較して、もしあるならば、ほぼ等しいかまたはそれを上回る活性を有するそれらの被験化合物を同定することができる。例えば、1つの被験化合物または1群の被験化合物のIC<sub>50</sub>データを、表題化合物のIC<sub>50</sub>データと比較して、所望の特性を有するそのような被験化合物、例えば、表題化合物とほぼ等しいかまたはそれを上回るIC<sub>50</sub>を有する被験化合物を、もしあれば、同定する。

#### 【0265】

20

この態様は、別個の実施形態として、該当する被験化合物を同定するために、比較データの作成（適切なアッセイを用いる）および試験データの分析の両方を含む。よって、被験化合物は、（a）生物学的アッセイを被験化合物を用いて実施して第一のアッセイ値を提供するステップと；（b）生物学的アッセイを表題化合物を用いて実施して第二のアッセイ値を提供するステップと；（c）ステップ（a）から得られた第一のアッセイ値をステップ（b）から得られた第二のアッセイ値とを比較するステップとを含み、ステップ（a）がステップ（b）の前、後または同時のいずれかで実施される方法による生物学的アッセイにおいて評価することができる。比較データの作成に用いられ得るアッセイ、例えばPKCアッセイなどは、本明細書に開示されている。

#### 【実施例】

30

#### 【0266】

以下の実施例は、当業者に実施形態の作成方法および使用方法に関する完全な開示および記述を提供するために記載されたものであり、本発明人が自らの発明とみなすものの範囲を限定することを意図したものではなく、または、以下の実験が実施された全てまたは唯一の実験であると示すことを意図したものではない。用いられた数値（例えば、量、温度など）に関して正確さを確保するよう努めたが、いくばくかの実験誤差および偏差のあることは考慮されるべきである。特段の指示がない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏温度であり、圧力は大気圧またはその近傍である。標準的略語が用いられる場合がある。

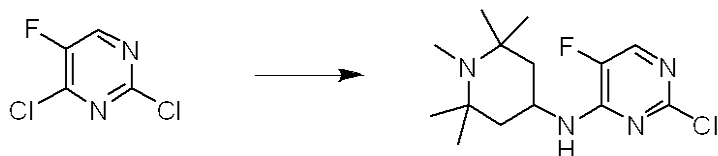
#### 【0267】

40

##### 実施例1

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)-4-ピリジンアミン塩酸塩の合成

#### 【化11】



4-アミノ-1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン（1g）および2,6-ジ

50

クロロ - 5 - フルオロピリミジン ( 1 . 5 g ) をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解した。反応溶液を、室温で一晩撹拌した。反応溶液を蒸発させて酢酸エチルおよびヘキサンから結晶化させて、2 - クロロ - 5 - フルオロ - N 4 - ( 1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミン塩酸塩 ( 1 . 6 5 g 、 9 3 % ) を生じさせた。

【 0 2 6 8 】

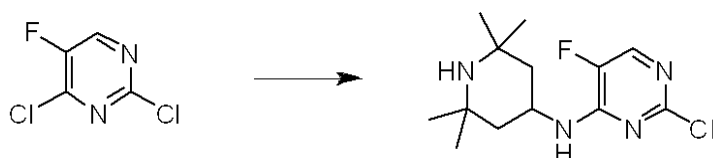
$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  ) : 9 . 6 6 ( br . s , 1 H ) , 8 . 3 2 ( d , J = 6 . 9 \text{ Hz} , 1 \text{ H} ) , 8 . 1 0 ( d , J = 3 . 3 \text{ Hz} , 1 \text{ H} ) , 4 . 3 3 ( br . s , 1 \text{ H} ) , 2 . 6 8 ( d , J = 4 . 8 \text{ Hz} , 3 \text{ H} ) , 2 . 0 2 ( m , 4 \text{ H} ) , 1 . 4 8 ( s , 6 \text{ H} ) , 1 . 3 8 ( s , 6 \text{ H} ) 。

【 0 2 6 9 】

実施例 2

2 - クロロ - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミン塩酸塩の合成

【 化 1 2 】



2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン ( 2 1 . 7 g ) をメタノール ( 4 0 0 m L ) に溶解して、0 に冷却した。4 - アミノ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン ( 1 9 . 2 m L ) を滴加した。得られた混合物を室温まで緩やかに昇温させて、一晩撹拌した。反応溶液を蒸発させ、エチルと共に研和して、2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミン塩酸塩 ( 3 6 . 2 g 、 9 3 % ) を得た。

【 0 2 7 0 】

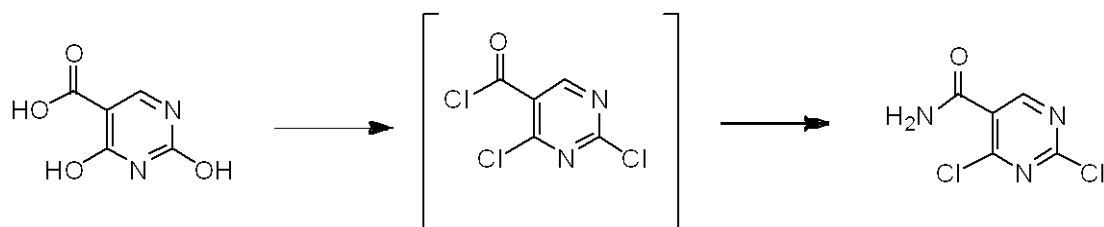
$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  ) : 8 . 2 4 ( d , 1 \text{ H} ) , 8 . 1 6 ( d , 1 \text{ H} ) , 4 . 3 8 ( m , 1 \text{ H} ) , 1 . 9 2 ( d , 2 \text{ H} ) , 1 . 6 3 ( t , 2 \text{ H} ) , 1 . 3 9 ( d , 1 2 \text{ H} ) ; m / z = 2 8 7 ( M + H ) ^ + 。

【 0 2 7 1 】

実施例 3

5 - カルボキシアミド - 2 , 4 - ジクロロピリミジンの合成

【 化 1 3 】



水冷コンデンサーおよびCaCl<sub>2</sub>乾燥管を具備した2 L 丸底フラスコにおいて、2 , 4 - ジヒドロキシピリミジン ( 2 5 g 、 0 . 1 6 \text{ mol} ) をPCl<sub>5</sub> ( 1 1 7 g 、 0 . 5 6 \text{ mol} ) およびPOCl<sub>3</sub> ( 2 5 0 m l 、 2 . 6 \text{ mol} ) に添加した。混合物を115 で一晩加熱し、透明でわずかに淡黄色の溶液を生じさせた。混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮して、微黄色がかった油状物を生じさせた。

【 0 2 7 2 】

この油状物に無水1 , 4 - ジオキサン ( 3 0 0 m l ) を添加して、混合物を氷水浴中で0 に冷却した。3 5 m l のNH<sub>3</sub>水 ( 2 8 % ) を撹拌しながら混合物に滴下し、温度を5 未満で保持した。混合物が透明から白色に変化し沈殿物が形成され、それを0 で1 時間撹拌して、反応物をTLC ( ヘキサン : 酢酸エチルを1 : 1 で ) で追跡した。酢酸エ

10

20

30

40

50

チル ( 7 0 0 m l ) および水 ( 5 0 0 m l ) を混合物に添加して、二層に分離させた。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてろ過した。溶液を減圧濃縮して、淡黄色固体を生じさせた。この淡黄色固体を塩化メチレン ( 2 0 0 m l ) と共に音波処理してろ過し、微黄色固体 ( 1 6 g ) を生じさせた。この微黄色固体を酢酸エチル ( 1 . 5 L ) に溶解し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  ( 5 0 0 m l ) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させてろ過し、減圧濃縮して、生成物 1 3 . 1 g を白色固体として生じさせた ( 収率 4 4 % )。

【 0 2 7 3 】

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  , 3 0 0 M H z ) : 8 . 8 6 ( s , 1 H ) , 8 . 1 4 ( b s , 1 H ) , 8 . 0 2 ( b s , 1 H ) 。

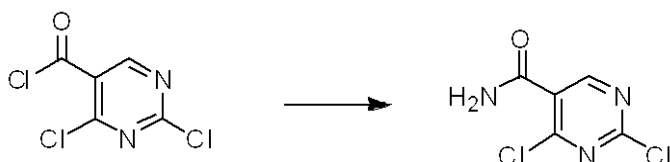
【 0 2 7 4 】

10

#### 実施例 4

5 - カルボキシアミド - 2 , 4 - ジクロロピリミジンの合成

【 化 1 4 】



濃縮水酸化アンモニウム水溶液 ( 8 . 5 M と仮定 ; 1 4 . 1 m l ; 1 2 0 m m o l ) を、 - 1 5 ~ - 2 0 ( 内部温度 ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 0 0 m l ) 中の 2 , 4 - ジクロロピリミジン - 5 - カルボニルクロリド ( 1 2 . 5 g ; 6 0 m m o l ; Manchester Organics, Sutton Weaver, England ) の攪拌溶液に 1 5 ~ 2 0 分間かけて添加した [ 注意 : 添加時に沈殿物が形成される ] 。完全に添加した後、混合物をろ過した ( ろ過ケーキは所望の生成物および不純物を含む - 精製については以下を参照 ) 。  $\text{H}_2\text{O}$  ( 5 0 m l ) をろ液に添加して、分配した。有機層を乾燥させて (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) ろ過し、溶媒を真空除去して、所望の生成物 ( 1 . 1 g ) を固体で生じさせた。上記のとおり得られたろ過ケーキを高温 ( 約 5 0 ) の  $\text{EtOAc}$  ( 3 0 0 m l ) で研和して、混合物をろ過した ( これを更に 2 回繰り返した ) 。研和から得られてひとまとめにしたろ液を真空濃縮して、所望の生成物 9 . 1 g を更に生じさせた。反応から得られた合計収量は、 1 0 . 2 g ( 8 8 % ) である。データは、過去の報告と同一であった。

20

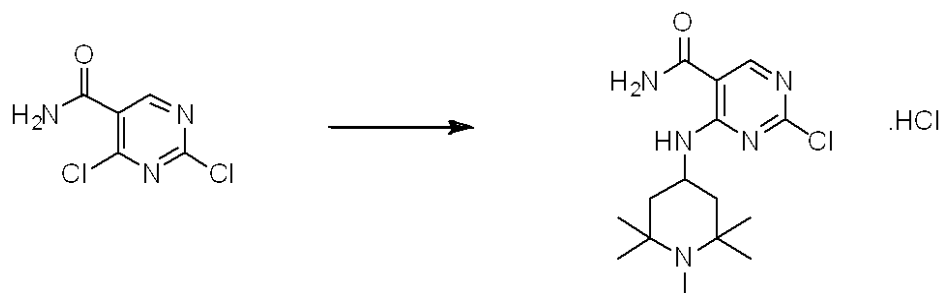
30

【 0 2 7 5 】

#### 実施例 5

5 - カルボキシアミド - 2 - クロロ - N 4 - ( 1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミン塩酸塩の合成

【 化 1 5 】



40

5 - カルボキシアミド - 2 , 4 - ジクロロピリミジン ( 7 . 5 g 、 0 . 0 4 モル ) を溶解して、  $\text{MeOH}$  ( 3 0 0 m l ) /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 3 0 m l ) にとした。溶液を氷水浴中で 0 に冷却して、 4 - アミノ - 1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン ( 6 . 6 5 g 、 0 . 0 4 モル ) を滴下した。混合物を 0 で攪拌して、週末の間、室温まで昇温させた。溶液を減圧濃縮して、淡黄色のシャーベット状物 ( slush ) を生じさせた。酢酸エチル ( 2 5 0 m l  $\times$  2 ) を添加し、その後、減圧濃縮して、残留する微量のメタノールおよび水を除去して、淡黄色がかった固体を生じさせた。その後、この固体を塩化メチレン ( 1 0

50



0 m l ) と共に音波処理して、ブフナー漏斗を用いてろ過し、所望の生成物である微黄色固体 9.5 g (収率 75%) を塩酸塩として生じた。

【0276】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 9.74 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.6 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.36 (bs, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.14 (d, 2H), 1.88 (t, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.39 (s, 6H)。

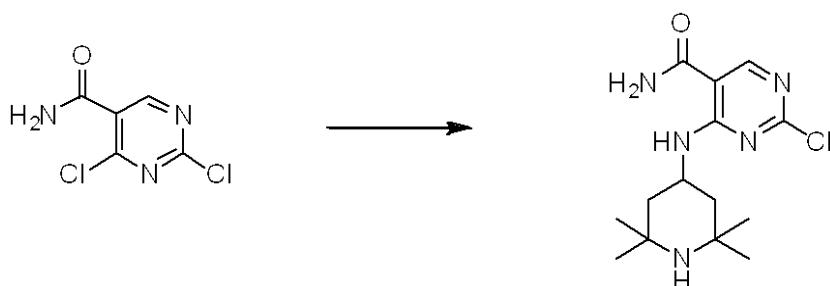
【0277】

実施例 6

5 - カルボキシアミド - 2 - クロロ - N4 - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - ピリミジンアミン遊離塩基の合成

10

【化16】



20

5 - カルボキシアミド - 2, 4 - ジクロロピリミジン (7.5 g、0.04 モル) を溶解して、MeOH (300 ml) / H<sub>2</sub>O (30 ml) にした。溶液を氷水浴中で 0 に冷却して、4 - アミノ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (6.8 ml、0.04 モル) を滴下した。混合物を 0 で攪拌して、2 日間かけて室温まで昇温させた。溶液を減圧濃縮して、淡黄色のシャーベット状物を生じさせた。酢酸エチル (250 ml × 2) を添加し、その後、減圧濃縮して、残留する微量のメタノールおよび水を除去して、淡黄色がかった固体を生じさせた。その後、この固体を塩化メチレン (100 ml) と共に音波処理して、ブフナー漏斗を用いてろ過し、微黄色固体を生じさせた。

【0278】

この固体を、酢酸エチル (2 L) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> で処理して、二層に分離し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。乾燥剤をろ別して、溶液を減圧濃縮し、白色固体を生じさせた (5 g、収率 41%)。より多くの酢酸エチルで逆抽出することにより、水相から更なる生成物を回収することができる。

30

【0279】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 9.14 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.30 (bs, 1H), 1.79 (d, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.02 (s, 6H); m/z 312.2 (M + H)<sup>+</sup>。

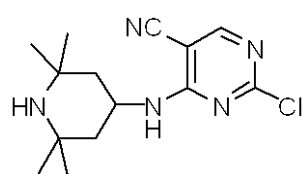
【0280】

実施例 7

5 - シアノ - 2 - クロロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - ピリミジンアミンの合成

40

【化17】



バージェス試薬 (メチル (N - トリエチルアンモニウムスルホニル) カルバマート) (238 mg; 1.0 mmol) を、室温で、1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) 中 5 - カ

50

ルボキシアミド - 2 - クロロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミン ( 1 5 6 m g ; 0 . 5 m m o l ) の攪拌溶液に一度に添加した。混合物を 7 0 °C まで加熱し、2 時間攪拌した。室温まで放冷した後、混合物に更に 1 , 2 - ジクロロエタン ( 2 0 m L ) および H<sub>2</sub>O ( 3 0 m L ) を加えて希釈した。水層と有機層とに分配して、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、その後乾燥させて ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、ろ過して溶媒を真空除去し、粗粘性油状物を残留させた ( NMR からこれが生成物および未反応のバージェス試薬であることが示された )。粗油状物を、EtOAc : MeOH ( 9 : 1 )、その後、EtOAc : MeOH : Et<sub>3</sub>N ( 9 0 : 8 : 2 ) を溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 ( 7 5 m g 、 5 1 % ) を泡状固体として生じさせた。この固体は通常、直接次のステップで

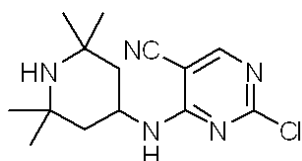
10

## 【 0 2 8 1 】

## 実施例 8

5 - シアノ - 2 - クロロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミンの合成

## 【 化 1 8 】



20

無水トリフルオロ酢酸 ( 9 . 4 m L ; 6 7 . 3 m m o l ) を、窒素下、- 7 8 °C の THF ( 4 0 m L ) 中の 5 - カルボキシアミド - 2 - クロロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミン ( 2 . 1 g 、 6 . 7 m m o l ) および Et<sub>3</sub>N ( 1 1 . 3 m L ; 8 0 . 8 m m o l ) の攪拌溶液に 3 0 ~ 4 5 分間かけて滴下した。完全に添加した後、混合物を - 7 8 °C で更に 6 0 分間攪拌し、その後、内部温度を - 3 0 °C 未満で保持しながら、NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液 ( 3 0 m L ) を滴下した。NaHCO<sub>3</sub> を完全に添加した後、EtOAc ( 1 5 0 m L ) および H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) を添加して、混合物を 1 0 分間攪拌した。更に H<sub>2</sub>O ( 2 0 0 m L ) を添加して、有機層と水層とに分配した。水層を EtOAc ( 1 5 0 m L × 4 ) で抽出した ( 実質的にすべての沈殿材料が溶解してしまうまで )。ひとまとめにした有機抽出物をブライン ( 1 × 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥させて ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) ろ過し、溶媒を真空除去して、粗固体を TFAA および Et<sub>3</sub>N 残渣と共に残留させた。固体を Et<sub>2</sub>O ( 5 0 m L ) と共に研和してろ過し、生成物 ( 2 . 1 g ) を TFA 塩として生じさせた。

30

## 【 0 2 8 2 】

## 実施例 9

5 - シアノ - 2 - クロロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミンの遊離塩基の形成

5 - シアノ - 2 - クロロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミン ( 2 . 1 g ) の TFA 生成物を、EtOAc ( 1 0 0 m L ) と 0 . 2 M の NaOH ( 5 0 m L ) とに分配した。有機層をブライン ( 5 0 m L × 1 ) で洗浄し、乾燥させて ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) ろ過し、溶媒を真空除去して、生成物 ( 1 . 3 5 g 、 6 8 % ) を固体として残留させた。

40

## 【 0 2 8 3 】

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 3 0 0 M H z ) : 8 . 5 1 ( s , 1 H ) , 8 . 3 4 ( b r . s , 1 H ) , 4 . 4 2 ( t , 1 H ) , 1 . 6 1 ( b r . d , 2 H ) , 1 . 2 3 ( t , 2 H ) , 1 . 1 4 ( s , 6 H ) , 1 . 0 2 ( s , 6 H ) ; m / z = 2 9 4 . 1 ( M + H ) <sup>+</sup> f o r <sup>35</sup>Cl。

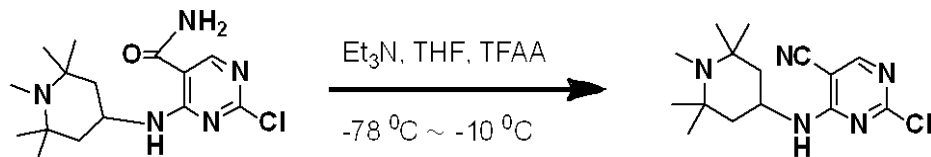
## 【 0 2 8 4 】

50

## 実施例 10

5 - シアノ - 2 - クロロ - N4 - ( 1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミンの合成

## 【化 19】



10

無水トリフルオロ酢酸 ( 9 . 3 5 m L ; 6 7 . 3 m m o l 、 1 0 当量 ) を、室素下、 - 7 8 ° C の T H F ( 4 5 m L ) 中の 5 - カルボキシアミド - 2 - クロロ - N4 - ( 1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル ) - 4 - ピリミジンアミン塩酸塩 ( 2 . 1 9 g 、 6 . 7 3 m m o l 、 1 当量 ) および E t <sub>3</sub> N ( 1 1 . 2 6 m L ; 8 0 . 7 6 m m o l 、 1 2 当量 ) の攪拌溶液に 3 0 ~ 4 5 分間かけて滴下した。完全に添加した後、混合物を - 7 8 ° C で更に 6 0 分間攪拌し、その後、内部温度を - 3 0 ° C 未満で保持しながら、N a H C O <sub>3</sub> の飽和溶液 ( 3 0 m L ) を滴下した。N a H C O <sub>3</sub> を完全に添加した後、E t O A c ( 1 0 0 m L ) および H <sub>2</sub> O ( 1 0 0 m L ) を添加して、混合物を 1 0 分間攪拌した。更に H <sub>2</sub> O ( 1 0 0 m L ) を添加して、有機層と水層とに分配した。水層を E t O A c ( 1 0 0 m L × 4 ) で抽出した ( 実質的にすべての沈殿材料が溶解してしまうまで ) 。ひとまとめにした有機抽出物をブライン ( 5 0 m L × 1 ) で洗浄し、乾燥させて ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) をろ過し、溶媒を真空除去して、粗固体を T F A A および E t <sub>3</sub> N 残渣と共に残留させた。粗固体を 1 0 0 m L の E t O A c に溶解し、1 N 水性 N a O H ( 5 0 m L ) で分配した。酢酸エチル層を水性の 5 0 m L の 1 N N a O H で 2 回抽出した。ひとまとめにした有機抽出物をブライン ( 5 0 m L × 1 ) で洗浄し、乾燥させて ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) をろ過し、溶媒を真空除去して、淡黄色固体 ( 1 . 8 0 g 、 収率 8 7 % ) を生じさせた。

20

## 【 0 2 8 5 】

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , 3 0 0 M H z ) ; 8 . 5 1 ( s , 1 H ) , 8 . 3 7 ( d , 1 H ) , 4 . 3 1 ( b r . m , 1 H ) , 2 . 1 5 ( s , 3 H ) , 1 . 4 7 - 1 . 6 6 ( m , 4 H ) , 1 . 0 6 ( s , 6 H ) , 1 . 0 0 ( s , 6 H ) ; m / z = 3 0 9 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

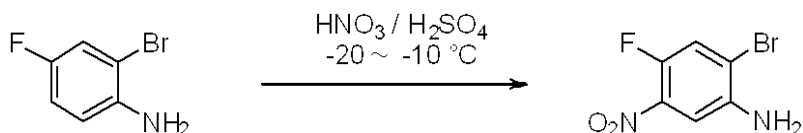
30

## 【 0 2 8 6 】

## 実施例 11

2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロアニリンの合成

## 【化 20】



40

2 - ブロモ - 4 - フルオロアニリン ( 4 7 . 5 g 、 2 5 0 m m o l ) を、内部温度を 3 0 ° C 未満で保持しながら、濃縮 H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 溶液 ( 3 0 0 m L ) に添加した。混合物を約 3 0 ~ 6 0 分間熟成させ、その後、 - 2 0 ° C まで冷却した。内部温度を - 1 5 ~ - 2 0 ° C で保持しながら、9 0 % H N O <sub>3</sub> ( 3 5 g ) を約 6 0 分間かけて滴下した。T L C で、微量の出発原料が示され、そのため 9 0 % H N O <sub>3</sub> ( 3 g ) のアリコットをさらに、 - 1 5 ~ - 2 0 ° C で 5 分間かけて添加した。その後、低温混合物を氷水 ( 約 1 L の氷 + 5 0 0 m L の H <sub>2</sub> O ) および E t O A c ( 1 L ) に注いだ。水層と有機層とに分配して、有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 5 0 0 m L × 2 ) で洗浄して乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、ろ過して溶媒を真空除去して、暗色固体 ( 3 5 g 、 6 0 % ) を残留させた。

## 【 0 2 8 7 】

50

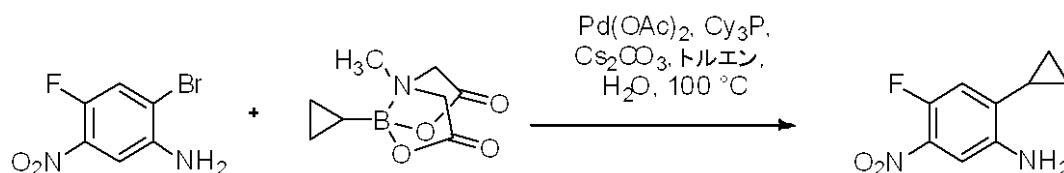
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 8.27 (br. s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (d, 1H);  $m/z$  = 275.9 (M + MeCN + H)<sup>+</sup> for  $^{79}\text{Br}$

【0288】

実施例 12

2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロアニリンの合成

【化21】



10

トルエン (120 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) 中、2-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロアニリン (12 g、51 mmol)、シクロプロピルボロン酸MIDAエステル (Aldrich; 20.1 g、102 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.72 g、7.7 mmol)、 $\text{Cy}_3\text{P}$  (4.3 g、15.3 mmol)、および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (98.8 g、306 mmol) の混合物を、 $\text{N}_2$  で15分間脱気した。その後、混合物を100 (オイルバスの温度) で一晩加熱した (反応混合物を加熱還流することもできる)。室温まで放冷した後、混合物を  $\text{EtOAc}$  (200 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) で希釈して、混合物を  $\text{Celite}$  でろ過した。ろ過ケーキを  $\text{EtOAc}$  (100 mL  $\times$  2) で洗浄して、ろ液を分配した。有機層を乾燥させて ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ろ過し、溶媒を真空除去して、粗残渣を残留させた。該残渣を、 $\text{EtOAc}$  / ヘキサン (1:4 から 3:7 へ) を溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して (残渣をシリカゲルにドライロード)、生成物 (8.1 g、81%) を暗色固体として生じさせた。

20

【0289】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 7.27 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.52 (br. s, 2H), 1.74 - 1.83 (m, 1H), 0.92 - 0.98 (m, 2H), 0.62 - 0.73 (m, 2H);  $m/z$  = 238.0 (M + MeCN + H)<sup>+</sup>。

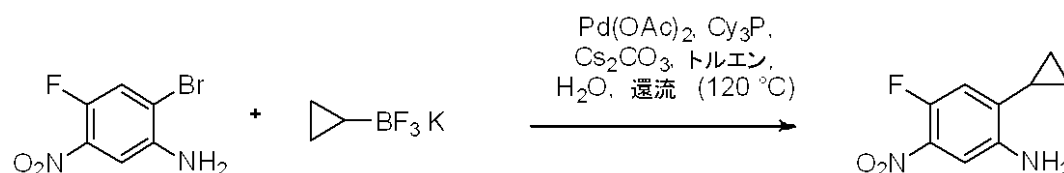
30

【0290】

実施例 13

シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロアニリンの合成

【化22】



40

トルエン (150 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (60 mL) 中、2-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロアニリン (13.1 g、56 mmol)、シクロプロピルホウ酸カリウム (16.5 g、112 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.89 g、8.4 mmol)、 $\text{Cy}_3\text{P}$  (4.7 g、16.8 mmol) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (109.5 g、336 mmol) の混合物を、 $\text{N}_2$  で15分間脱気した。その後、混合物を一晩中加熱還流した (オイルバスの温度120)。室温まで放冷した後、混合物を  $\text{EtOAc}$  (200 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) で希釈して、混合物を  $\text{Celite}$  でろ過した。ろ過ケーキを  $\text{EtOAc}$  (100 mL  $\times$  3) で洗浄して、ろ液を分液漏斗に移した。ブライン (200 mL) を添加して、水層と有機層とに分配した。有機層を乾燥させて ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ろ過し

50

、溶媒を真空除去して、粗残渣を残留させた。該残渣を、E t O A c / ヘキサン ( 1 : 9 から 1 : 4 ) を溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して ( 残渣をシリカゲルにドライロード ) 、生成物 ( 8 . 3 g 、 7 6 % ) を暗色固体として生じさせた。データは上記と同様であった。

#### 【 0 2 9 1 】

実施例 1 3 における反応を、他の反応条件で実施した。例えば、以下の通りに修飾した実施例 1 3 の反応条件を利用した：

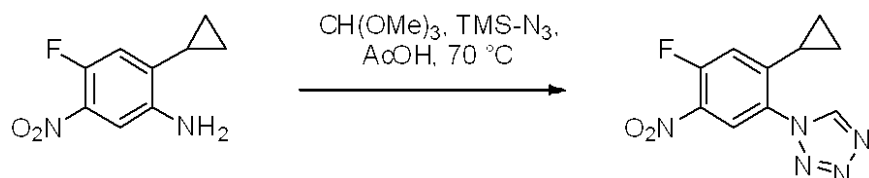
- 1 ) シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムの 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロアニリンに対する比が 1 : 1 ~ 1 : 5 の範囲である；
- 2 ) P d ( O A c ) <sub>2</sub> のモル % が 0 . 1 ~ 1 5 の範囲である；
- 3 ) C y <sub>3</sub> P のモル % が 0 . 2 ~ 3 0 の範囲である；
- 4 ) C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> のモル当量が 2 ~ 6 の範囲である；
- 5 ) 塩基としての C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> の代わりに K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> のまたは K <sub>3</sub> C O <sub>3</sub> の使用がモル当量で 2 ~ 6 の範囲である；
- 6 ) 5 0 0 m g の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロアニリンの反応に対し、溶媒容量の範囲は 7 m l からである；
- 7 ) 溶媒混合物がジオキサン / 水である；
- 8 ) 反応温度が 6 0 から還流までの範囲である；
- 9 ) 反応時間が 1 6 時間から 2 2 時間の範囲である；

#### 【 0 2 9 2 】

##### 実施例 1 4

1 - ( 2 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - テトラゾールの合成

#### 【 化 2 3 】



注意：T M S - N <sub>3</sub> およびテトラゾール生成物は潜在的に爆発性である。この反応ではブラストシールドを用い、傷、ひびなどのないガラス製品を用いること。金属製スパチュラなどの金属との接触を避けること。カラムから得た残留溶媒により生成物のわずかな湿潤を保持すること。

#### 【 0 2 9 3 】

A c O H ( 1 1 0 m L ) 中、2 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン ( 1 0 . 9 g 、 5 5 . 6 m m o l ) 、アジ化トリメチルシリル ( 1 4 . 6 m L 、 1 1 1 . 1 m m o l ) 、オルトギ酸トリメチル ( 6 0 . 9 m L 、 5 5 6 m m o l ) の混合物を 7 0 まで加熱して一晩攪拌し、それらをブラストシールドの後ろで実施した。反応混合物を室温まで放冷した後、混合物をブラストシールドの後ろで真空濃縮した。粗残渣を E t O A c ( 5 0 0 m L ) と H <sub>2</sub> O とで分配して、3 N N a O H ( 3 0 0 m L ) で約 p H 1 2 ~ 1 4 に調整した。水層と有機層とに分配して、水層を E t O A c ( 1 5 0 m L x 2 ) で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物をブライン ( 1 0 0 m L x 1 ) で洗浄して乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、ろ過して溶媒を真空除去した ( シリカゲルをこの段階で添加して、粗生成物をシリカゲル上に直接吸収させた ) 。粗生成物を、E t O A c / ヘキサン ( E t O A c を 3 0 ~ 6 0 % の範囲で 1 0 % ずつ ) を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 ( 1 2 . 2 8 g 、 8 9 % ) を微色固体として生じさせた。

#### 【 0 2 9 4 】

<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 3 0 0 M H z ) : 8 . 9 7 ( s , 1 H ) , 8 . 1 8 ( d , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , 1 H ) , 1 . 5 8 - 1 . 6 6 ( m , 1 H ) , 1 . 1 4 - 1 .

2.1 (m, 2H), 0.86 - 0.90 (m, 2H); m/z = 291.1 (M + MeCN + H)<sup>+</sup>。

【0295】

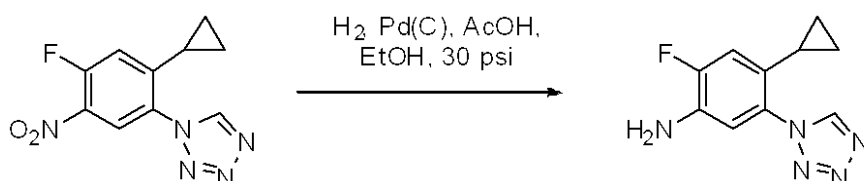
示差走査熱量測定を実施して、生成物が170を超えると大きなエネルギー放出(「発熱ピーク」)を有することが示された。

【0296】

#### 実施例15

4-シクロプロピル-2-フルオロ-5-(1H-テトラゾル-1-イル)ベンゼンアミンの合成

【化24】



Parr容器に1-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール(27.20g、109.14mmol)、EtOH(1000mL)、AcOH(14mL)、および10%Pd/C(水中に50%、Degussa type E101; 5.44g、出発ニトロ化合物20重量%)を充填して、懸濁液を作成した。容器を密閉して脱気し、H<sub>2</sub>(×3)を詰め戻した(back-filled)。その後、容器に30psiのH<sub>2</sub>を充填して、LCMS分析が完全な変換を示すまで震盪させた。反応混合物をCeliteのパッドでろ過して、CeliteのパッドをDCM/MeOHですすいだ(1:9、200mL)。ろ液を蒸発乾固して、得られた固体を30の水浴中で一晚真空乾燥させて、任意の微量のAcOHを除去した。粗生成物をMeOHと共に研和して、生成物、4-シクロプロピル-2-フルオロ-5-(1H-テトラゾル-1-イル)ベンゼンアミン(18.60g、78%)を黄色固体として生じさせた。

【0297】

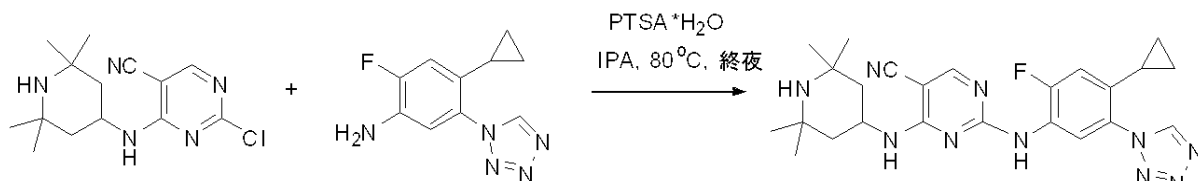
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 9.81(s, 1H), 9.78(br.s, 1H), 6.90(d, 1H, J = 12.3Hz), 6.80(d, 1H, J = 8.7Hz), 5.47(bs, 2H), 1.36 - 1.45(m, 1H), 0.580 - 0.643(m, 2H), 0.413 - 0.465(m, 2H); m/z = 220 (M + H)<sup>+</sup>。

【0298】

#### 実施例16

4-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルアミノ)-2-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-5-(1H-テトラゾル-1-イル)フェニルアミノ)ピリジン-5-カルボニトリルの合成

【化25】



IPA(4mL)中、4-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルアミノ)-2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(112mg、0.380mmol、1当量)、4-シクロプロピル-2-フルオロ-5-(1H-テトラゾル-1-イル)ベンゼンアミン(100mg、0.456mmol、1.2当量)、およびp-トルエンスルホン酸一水和物(58mg、0.304mmol、0.8当量)の混合物を、80で一晩加熱した。LCMSにより、所望の生成物に加えて、およそ18%の5-フルオロ-2-イソプロポキシ-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピ

リミジン - 4 - アミン副生成物が示された。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を 2 M の  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$  でクエンチし、その後、濃縮乾固して、それを 1 回繰り返した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM : 2 M の  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$  (2 M の  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$  の 1 % 増分を利用して 100 : 0 から 95 : 5 へ) で溶出して所望の生成物を提供し、DCM / IPA で再結晶化させて表題化合物 (88 mg、49 %) を固体として生じさせた。

【0299】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ , 300 MHz): 9.81 (s, 1H), 9.51 (br. s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 11.7 \text{ Hz}$ , 1H), 4.28 (br. s, 1H), 1.44 - 1.47 (m, 2H), 1.08 - 1.17 (m, 2H), 0.76 - 0.94 (m, 16H), 0.57 - 0.59 (m, 2H);  $m/z = 477 (\text{M} + \text{H})^+$ .

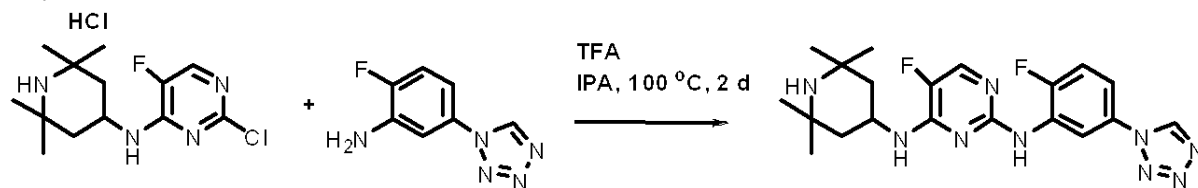
10

【0300】

実施例 17

5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化26】



20

IPA (3 mL) 中、2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (100 mg、0.309 mmol、1 当量)、2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル) ベンゼンアミン (90 mg、0.495 mmol、1.6 当量、Chembridge 社、カリフォルニア州サンディエゴ) および TFA (100  $\mu\text{L}$ 、1.24 mmol、4 当量) の混合物を、シェーカー内で 100 まで一晩加熱して融解物を得た。LCMS で、ピリミジン : 生成物比 = 29 : 71 が示された。IPA (1 mL) および TFA (100  $\mu\text{L}$ 、1.24 mmol、4 当量) を添加し、混合物をシェーカー内で 100 まで一晩加熱して融解物を得た。LCMS で、ピリミジン : 生成物比 = 4 : 96 が示された。IPA (1 mL) および TFA (1000  $\mu\text{L}$ 、12.4 mmol、40 当量) を添加し、混合物をシェーカー内で 100 まで更に 5 時間加熱して融解物を得た。LCMS で、生成物への完全な変換が示された。粗固体を 2 M の  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$  (1 ~ 2 mL) でクエンチして、DCM (3 ~ 5 mL) で希釈し、その後、シリカでパックし、DCM で充填されたカラムへロードした。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2 M の  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$  の 1 % 増分を利用し、DCM : 2 M の  $\text{NH}_3 / \text{MeOH} = 100 : 0$  96 : 4 で溶出して、所望の生成物 (90 mg、68 %) を固体として提供した。

30

40

【0301】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ , 300 MHz): 10.06 (d, 1H,  $J = 2.10 \text{ Hz}$ ), 8.75 (br. s, 1H), 8.35 - 8.37 (m, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.22 (d, 1H,  $J = 8.40 \text{ Hz}$ ), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 1.50 - 1.59 (m, 2H), 0.80 - 1.18 (m, 15H); LCMS ( $m/z$ ): 430 ( $\text{MH}^+$ ).

【0302】

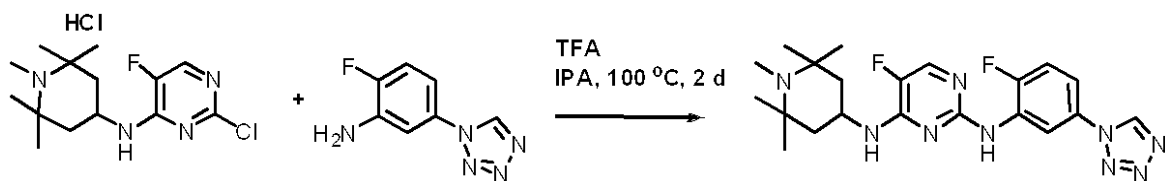
実施例 18

5 - フルオロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - N4 - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2,

50

## 4 - ジアミンの合成

## 【化 27】



I P A ( 3 m L ) 中、2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - ( 1 , 2 , 2 , 6 , 6 - ペンタ  
メチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 9 6  
m m o l 、 1 当量)、2 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル)ベンゼンアミ  
ン ( 8 5 m g 、 0 . 4 7 4 m m o l 、 1 . 6 当量)およびT F A ( 1 0 0  $\mu$  L 、 1 . 1 9  
m m o l 、 4 当量)の混合物を、シェーカー内で100 まで一晩加熱して融解物を得た。  
L C M S で、ピリミジン：生成物 = 5 : 9 5 が示された。I P A ( 1 m L ) およびT F  
A ( 1 0 0  $\mu$  L 、 1 . 1 9 m m o l 、 4 当量)を添加し、混合物をシェーカー内で100

まで一晩加熱して融解物を得た。L C M S で、ピリミジン：生成物 = 2 : 9 8 が示され  
た。I P A ( 1 m L ) およびT F A ( 1 0 0 0  $\mu$  L 、 1 1 . 9 m m o l 、 4 0 当量)を添加  
し、混合物をシェーカー内で100 まで更に5時間加熱して融解物を得た。L C M S で  
、生成物への完全な変換が示された。粗固体を2 M の  $NH_3$  / M e O H ( 1 ~ 2 m L ) で  
クエンチして、D C M ( 3 ~ 5 m L ) で希釈し、その後、シリカでパックし、D C M で充  
填されたカラムへロードした。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、  
2 M の  $NH_3$  / M e O H の 1 % 増分を利用したD C M : 2 M の  $NH_3$  / M e O H = 1 0 0  
: 0 9 7 : 3 で溶出して所望の生成物 ( 9 1 m g 、 6 9 % ) を固体として提供した。

## 【0303】

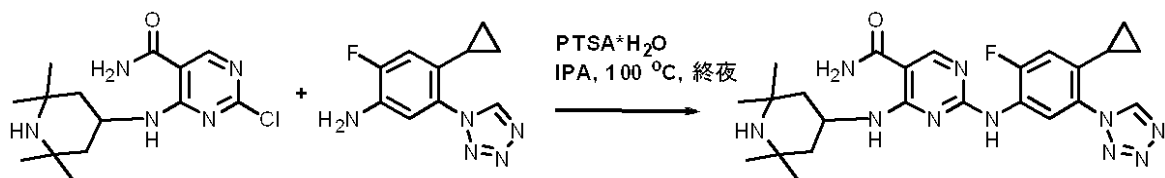
$^1H$  N M R ( D M S O -  $d_6$  , 3 0 0 M H z ) : 1 0 . 0 6 ( d , 1 H ,  $J$  = 2 . 1  
0 H z ) , 8 . 7 7 ( b r . s , 1 H ) , 8 . 3 4 - 8 . 3 7 ( m , 1 H ) , 7 . 8 8 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 5 2 ( m , 2 H ) , 7 . 2 3 ( b s , 1 H ) , 4 . 1  
7 - 4 . 2 5 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 ( b r . s , 3 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 5 9 ( m , 2 H ) , 1 . 2 9 - 1 . 3 7 ( m , 2 H ) , 0 . 9 7 ( b r . s , 6 H ) , 0 . 6 6 ( b r . s , 6 H ) ; L C M S ( m / z ) : 4 4 4 ( M H ^ + ) 。

## 【0304】

## 実施例 19

4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - ( 4 - シクロ  
プロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミ  
ジン - 5 - カルボキサミドの合成

## 【化 28】



I P A ( 6 m L ) 中、4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミ  
ノ) - 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキサミド ( 1 7 8 m g 、 0 . 5 7 0 m m o l 、  
1 当量)、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル)ベン  
ゼンアミン ( 1 5 0 m g 、 0 . 6 8 4 m m o l 、 1 . 2 当量)およびP T S A - 水和物  
( 2 3 0 m g 、 1 . 2 0 m m o l 、 2 . 1 当量)の混合物を、100 まで一晩加熱して  
沈殿物を生じさせた。沈殿物を真空ろ過により回収して、I P A ですすいだ。固体をE t  
O A c 中に取り出し、その後、1 N  $NaOH$  で約p H 1 2 ~ 1 4 に調整した。水層およ  
び有機層に分配された。水層をE t O A c ( 1 5 0 m L  $\times$  2 ) で抽出した。ひとまとめに



した有機物を 1 N NaOH (150 mL × 1) で洗浄し、乾燥させて (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過して濃縮し、所望の生成物 (128 mg、50%) を固体として生じさせた。

【0305】

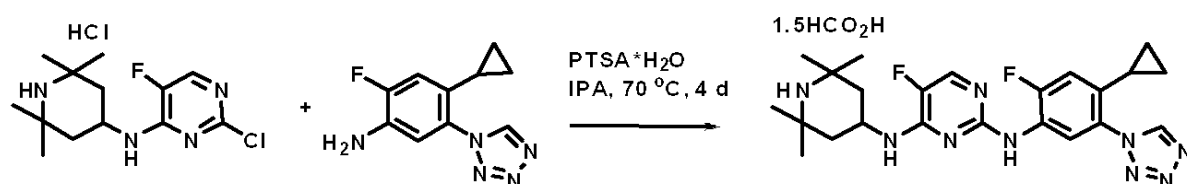
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9.83 (s, 1H), 9.08 (br. s, 1H), 8.96 (d, 1H, J = 8.70 Hz), 8.47 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 6.90 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 11.70 Hz), 4.20 - 4.22 (m, 1H), 1.63 - 1.67 (m, 2H), 1.43 - 1.49 (m, 1H), 0.99 - 1.19 (m, 1H), 0.73 - 0.95 (m, 15H), 0.57 - 0.61 (m, 2H); LCMS (m/z): 495 (MH<sup>+</sup>).

【0306】

実施例 20

N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン 1.5 ギ酸の合成

【化 29】



IPA (6 mL) 中、2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (184 mg、5.70 mmol、1 当量)、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル) ベンゼンアミン (150 g、0.684 mmol、1.2 当量) および PTSA - 水和物 (87 mg、0.456 mmol、0.8 当量) の混合物を、70 °C まで 4 日間加熱した。LCMS で、2 ~ 4 % の切断されたテトラゾール生成物 (対応するアニリン 2N - (5 - アミノ - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン) および 5 ~ 7 % の未反応の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンが示された。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を濃縮乾固した。残渣を氷冷水および EtOAc 中に取り出し、1 N NaOH で約 pH 12 ~ 14 に調整した。水層および有機層に分配し、水層を EtOAc (150 mL × 1) で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させて (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を真空除去した。粗生成物を、ギ酸を水およびアセトニトリル中の改質剤として用いた逆相 HPLC により精製して、ギ酸塩 (141 mg、46%) を固体として与えた。

【0307】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9.84 (s, 1H), 8.66 (br. s, 1H), 8.31 (s, 1.5H, ギ酸), 7.89 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.01 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 2H), 1.10 - 1.51 (m, 16H), 0.70 - 0.77 (m, 2H), 0.54 - 0.59 (m, 2H); LCMS (m/z): 470 (MH<sup>+</sup>) 遊離塩基。

【0308】

未反応の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンを除去するスカベンジング技術を用いた別の合成は、以下のとおりである。

【0309】

IPA (200 mL) 中、2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラ

10

20

30

40

50

メチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (6.68 g、20.68 mmol、1 当量)、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル)ベンゼンアミン (6.80 g、31.02 mmol、1.5 当量) および PTSA - 水和物 (3.15 g、16.54 mmol、0.8 当量) の混合物を、70 °C まで 4 日間加熱した。LCMS で、2 ~ 4 % の切断されたテトラゾール生成物および 7 ~ 9 % の未反応の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 4 - アミンが示された。反応混合物を周囲温度まで冷却した後、3 - アミノ安息香酸 (8.51 g、62.04 mmol、3 当量) を添加して、70 °C まで一晩加熱して、未反応のピリミジンをスカベンジングした。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を濃縮乾固した。残渣を氷冷水および EtOAc 中に取り出し、1N NaOH (300 mL) で約 pH 12 ~ 14 に調整した。水層および有機層に分配し、有機層を 1N NaOH (300 mL x 2) で洗浄した。水層を EtOAc (150 mL x 1) で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させて (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) をろ過し、溶媒を真空除去した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 M の NH<sub>3</sub> / MeOH の 1 % 増分を利用した DCM : 2 M の NH<sub>3</sub> / MeOH = 100 : 0 ~ 96 : 4 で溶出して、所望の生成物を提供し、EtOAc / ヘキサンで研和して、表題化合物 (5.16 g、53 %) を固体として生じさせた。

#### 【0310】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9.82 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.58 (br. s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.20 - 4.22 (m, 1H), 1.54 - 1.58 (m, 2H), 1.42 - 1.43 (m, 1H), 0.91 - 1.11 (m, 15H), 0.71 - 0.74 (m, 2H), 0.55 - 0.56 (m, 2H); LCMS (m/z): 470 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0311】

特定の大規模合成手順は、以下のとおりである：

#### 【0312】

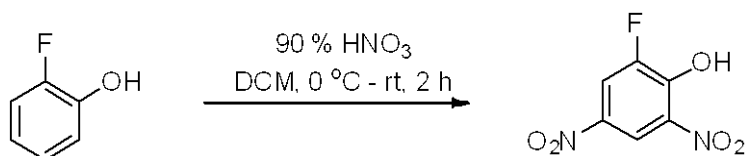
IPA (400 mL) 中、2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (16.2 g、50.2 mmol)、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル)ベンゼンアミン (15.0 g、60.2 mmol) および p - トルエンスルホン酸 - 水和物 (7.64 g、40.1 mmol) の混合物を、70 °C まで加熱して 4 ~ 5 日間撹拌した。冷却後、混合物をろ過し、ろ過ケーキをイソプロピルアルコール (50 mL x 2) で洗浄した。ろ過ケーキを EtOAc (500 mL) および H<sub>2</sub>O (300 mL) に懸濁させた。1N NaOH を添加して、混合物を塩基性化した。有機層および水層に分配し、有機層を 1N NaOH (300 mL)、ブライン (300 mL) で洗浄して、乾燥させて (MgSO<sub>4</sub>) をろ過し、溶媒を真空除去して、固体を残留させた (LC/MS で、この固体が 96 % を超える純度であることが示された)。固体を EtOAc / ヘキサン (1 : 9 ; 約 300 mL) で研和した。混合物を約 50 °C まで加熱して室温まで放冷し、その後、ろ過してろ過ケーキを EtOAc / ヘキサン (1 : 9 ; 100 mL x 2) で洗浄して、表題化合物 (15 g、64 %) を固体として生じさせた。特徴づけデータは、上記と同様である。

#### 【0313】

##### 実施例 21

##### 4, 6 - ジニトロ - 2 - フルオロフェノールの合成

## 【化 3 0】



0 の無水DCM中の2-フルオロフェノール(10 mL、12.1 g、108 mmol、1当量)に、90% HNO<sub>3</sub>(12.6 mL、17.0 g、270 mmol、2.5当量)を滴下した。混合物を室温まで昇温させて2時間攪拌し、再度0 まで冷却して、2 N NaOH溶液(約80 mL)でpH 5までクエンチした。混合物を濃縮して水で希釈し、EtOAc(150 mL × 3)で抽出した。ひととめにした有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、ろ過して濃縮した。残渣をヘキサン中で研和して、生成物(18 g、82%)を黄色固体として生じさせた。

10

## 【0314】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 10.97(br.s, 1H), 8.92-8.90(m, 1H), 8.32(dm, J = 9.3 Hz, 1H); m/z = 201(M-H)<sup>+</sup>。

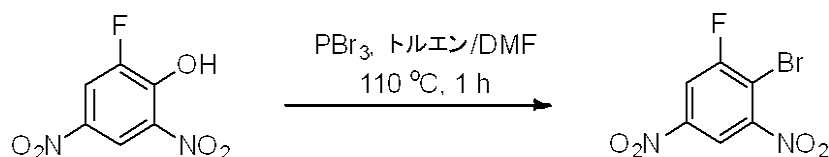
## 【0315】

## 実施例 22

20

2-ブロモ-1,5-ジニトロ-3-フルオロベンゼンの合成

## 【化 3 1】



DMF(24 mL)およびトルエン(160 mL)中の4,6-ジニトロ-2-フルオロフェノール(8 g、39.60 mmol、1当量)の溶液に、PBr<sub>3</sub>(5.6 mL、59.40 mmol、1.5当量)を室温で添加した。その後、反応混合物を110 で1時間加熱した。室温まで放冷した後、上部の無色層を分液漏斗に注ぎ、ヘキサンで希釈した。有機層を水で洗浄して、MgSO<sub>4</sub>で脱水して、蒸発乾固し、生成物(10.3 g、98%)を黄色固体として生じさせた。

30

## 【0316】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8.54(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.22(dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H); m/z = 264(M)<sup>+</sup>。

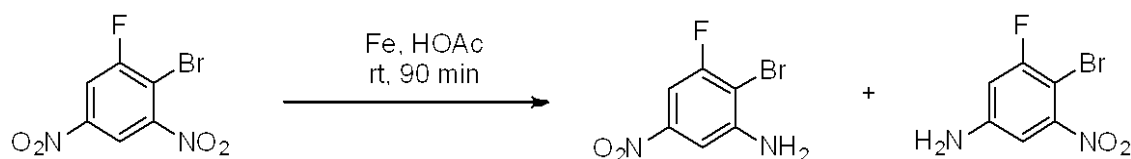
## 【0317】

## 実施例 23

2-ブロモ-3-フルオロ-5-ニトロアニリンおよび4-ブロモ-3-フルオロ-5-ニトロアニリンの合成

40

## 【化 3 2】



HOAc 3 mL中の2-ブロモ-1,5-ジニトロ-3-フルオロベンゼン(100 mg、0.38 mmol、1当量)および粉末鉄(64 mg、1.14 mmol、3当量

50

の混合物を、室温で90分間撹拌した。反応混合物をEtOAc(20mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>(約pH7~8)で希釈した。有機層を分離して、真空蒸発させた。粗残渣を、EtOAc/ヘキサン(1:4)を溶離液として用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、47mgの2-ブromo-3-フルオロ-5-ニトロアニリン(52%)を生じさせた。

【0318】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 7.43-7.32(m, 2H), 4.63(br.s, 2H), 1.40-1.35(m, 1H), 1.25-1.20(m, 2H), 0.85-0.80(m, 2H); m/z = 235(M)<sup>+</sup>。

【0319】

後の分画が、28mgの4-ブromo-3-フルオロ-5-ニトロアニリン(31%)を生じさせた。

【0320】

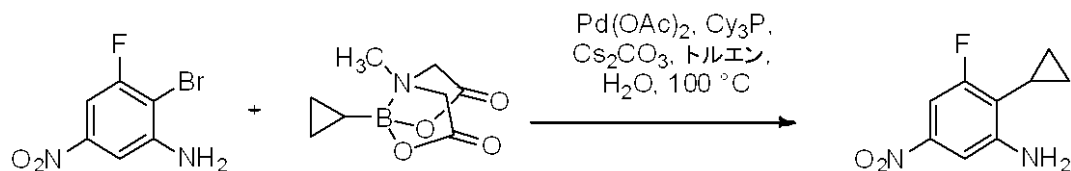
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 6.94(d, J = 2.7Hz, 1H), 6.62(dd, J = 9.6, 2.7Hz, 1H), 4.15(br.s, 2H), 1.40-1.35(m, 1H), 1.28-1.23(m, 2H), 0.88-0.85(m, 2H); m/z = 237(M+2H)<sup>+</sup>。

【0321】

実施例24

2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-ニトロアニリンの合成

【化33】



トルエン(70mL)およびH<sub>2</sub>O(14mL)中の2-ブromo-3-フルオロ-5-ニトロアニリン(16g、6.81mmol、1当量)、シクロプロピルボロン酸MIDAエステル(Aldrich; 4.0g、20.43mmol、3当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(238mg、1.06mmol、0.15当量)、Cy<sub>3</sub>P(578mg、2.06mmol、0.3当量)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.26g、40.8mmol、6当量)の混合物を、N<sub>2</sub>で5分間脱気した。その後、混合物を100(オイルバスの温度)で一晩加熱した。室温まで放冷した後、混合物をEtOAc(100mL)およびH<sub>2</sub>O(50mL)で希釈して、混合物をCeliteでろ過した。ろ過ケーキをEtOAc(50mL×2)で洗浄して、ろ液を分配した。有機層を真空蒸発させて粗残渣を残留させ、EtOAc/ヘキサン(1:4)を溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.2g、90%)を暗黄色固体として生じさせた。

【0322】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 7.29-7.21(m, 2H), 4.44(br.s, 2H), 1.52-1.42(m, 1H), 1.11-1.05(m, 2H), 0.73-0.67(m, 2H); m/z = 197(M+H)<sup>+</sup>。

【0323】

実施例25

1-(2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

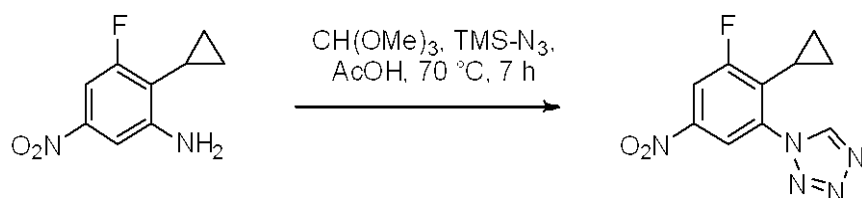
10

20

30

40

## 【化 3 4】



注意：TMS-N<sub>3</sub> およびテトラゾール生成物は潜在的に爆発性である。この反応ではプラストシールドを用い、傷、ひびなどのないガラス製品を用いること。金属製スパチュラなどの金属との接触を避けること。カラムから得た残留溶媒により生成物のわずかな湿潤を保持すること。

10

## 【0324】

AcOH (3 mL) 中の、2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-ニトロアニリン (300 mg、1.53 mmol、1 当量)、アジ化トリメチルシリル (1.0 mL、7.65 mmol、5 当量)、オルトギ酸トリメチル (1.67 mL、15.29 mmol、10 当量) の混合物を、プラストシールドの後ろで 70 °C まで加熱して 7 時間攪拌した。室温まで放冷した後、混合物を氷水中で更に冷却して、1 N NaOH で約 pH 12 ~ 14 に塩基性化させて、EtOAc で希釈した。水層および有機層に分配し、水層を EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を 1 N NaOH (100 mL × 1) で洗浄し、乾燥させて (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) をろ過し、溶媒を真空除去した。(シリカゲルをこの段階で添加して、粗生成物をシリカゲル上に直接吸収させた)。粗生成物を、EtOAc / ヘキサン (EtOAc を 30 ~ 50 % の範囲で 10 % ずつ) を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 1 - (2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-ニトロフェニル) - 1H-テトラゾール (343 mg、90 %) を白色固体として生じさせた。

20

## 【0325】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.96 (br. s, 1H), 8.38 - 8.44 (m, 2H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 0.757 - 0.821 (m, 2H), 0.375 - 0.428 (m, 2H); LCMS (m/z): 250 (M<sup>+</sup>).

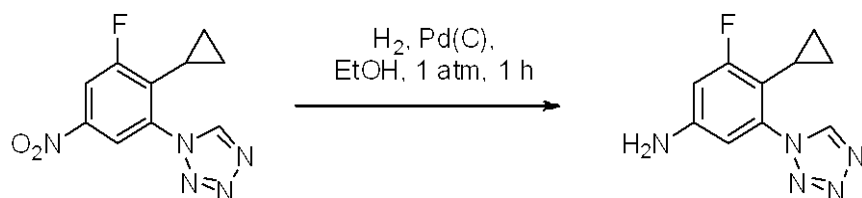
30

## 【0326】

## 実施例 26

4-シクロプロピル-3-フルオロ-5-(1H-テトラゾル-1-イル)ベンゼンアミンの合成

## 【化 3 5】



40

丸底フラスコに、1-(2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール (288 mg、1.16 mmol)、EtOH (12 mL)、および 10 % Pd/C (水中に 50 %、Degussa type E101; 246 mg、出発ニトロ化合物 85 重量%) を充填して、懸濁液を作成した。フラスコをゴム栓で密閉して脱気し、H<sub>2</sub> を充填されたバルーンから H<sub>2</sub> (× 3) を詰め戻した。反応物を、H<sub>2</sub> を充填されたバルーンを用いて 1 時間攪拌した。LCMS 分析で、シクロプロピル部分がイソプロピルに 4 % 切断されたことが示された。反応混合物を Celite のパッドでろ過して、Celite のパッドを DCM / MeOH ですすいだ (1 : 9、100 mL)。ろ液を蒸

50

発乾固した（シリカゲルをこの段階で添加して、粗生成物をシリカゲル上に直接吸収させた）。粗生成物をEtOAc/ヘキサン（EtOAcを50～60%の範囲で10%ずつ）を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物4-シクロプロピル-3-フルオロ-5-（1H-テトラゾル-1-イル）ベンゼンアミン（234mg、92%）を淡褐色固体として生じさせた。

【0327】

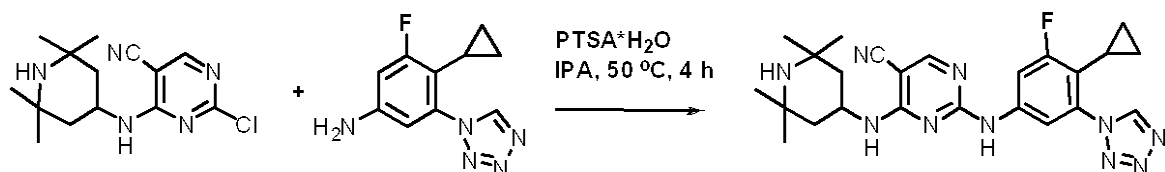
$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ , 300 MHz): 9.81 (br. s, 1H), 6.49 - 6.54 (m, 2H), 5.78 (br. s, 2H), 1.51 - 1.60 (m, 1H), 0.50 - 0.55 (m, 2H), 0.00 - 0.04 (m, 2H); LCM S (m/z): 220 ( $\text{MH}^+$ ).

【0328】

実施例 27

4-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルアミノ）-2-（4-シクロプロピル-3-フルオロ-5-（1H-テトラゾル-1-イル）フェニルアミノ）ピリミジン-5-カルボニトリルの合成

【化36】



IPA（2.5 mL）中の4-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルアミノ）-2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル（72mg、0.243mmol、1当量）、4-シクロプロピル-3-フルオロ-5-（1H-テトラゾル-1-イル）ベンゼンアミン（64mg、0.292mmol、1.2当量）、およびPTSA-水和物（37mg、0.195mmol、0.8当量）の混合物を、50℃まで4時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を2Mの $\text{NH}_3$ /MeOHでクエンチし、その後、濃縮乾固して、それを1回繰り返した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM：2Mの $\text{NH}_3$ /MeOH（2Mの $\text{NH}_3$ /MeOHの1%増分を利用して100：0から96：4へ）で溶出して所望の生成物を提供し、IPA/ヘキサンで再結晶化させて表題化合物（61mg、53%）を固体として生じさせた。

【0329】

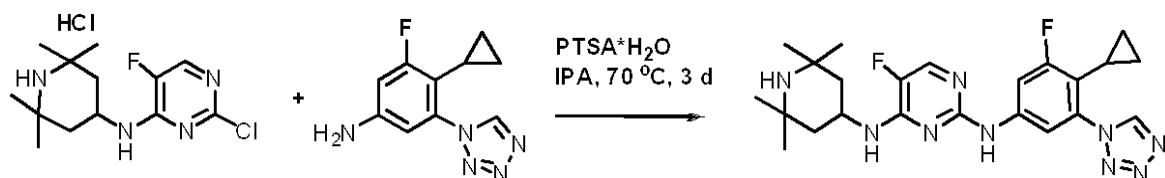
$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ , 300 MHz): 10.12 (br. s, 1H), 9.80 - 9.0 (m, 1H), 8.22 - 8.33 (m, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 4.40 (br. s, 1H), 1.51 - 1.61 (m, 3H), 0.93 - 1.22 (m, 15H), 0.53 - 0.55 (m, 2H), 0.37 - 0.39 (m, 2H); LCM S (m/z): 477 ( $\text{MH}^+$ ).

【0330】

実施例 28

（R941368）N2-（4-シクロプロピル-3-フルオロ-5-（1H-テトラゾル-1-イル）フェニル）-5-フルオロ-N4-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化37】



I P A ( 2 m L ) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 ( 7 2 m g 、 0 . 1 9 0 m m o l 、 1 当量 ) 、 4 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 5 0 m g 、 0 . 2 2 8 m m o l 、 1 . 2 当量 ) および P T S A ー水和物 ( 3 0 m g 、 0 . 1 5 2 m m o l 、 0 . 8 当量 ) の混合物を、70℃まで3日間加熱した。LCMSで、切断されたテトラゾール生成物2～4%が示された。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を2 MのNH<sub>3</sub> / MeOHでクエンチし、その後、濃縮乾固して、それを1回繰り返した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM : 2 MのNH<sub>3</sub> / MeOH ( 2 MのNH<sub>3</sub> / MeOHの1%増分を利用して100 : 0から96 : 4へ) で溶出して所望の生成物を提供し、IPA / ヘキサンで再結晶化させて表題化合物 ( 5 8 m g 、 6 5 % ) を固体として生じさせた。

10

## 【0331】

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 300 MHz ) : 9 . 8 6 ( b r . s , 1 H ) , 9 . 4 8 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 9 1 - 7 . 9 5 ( m , 1 H ) , 7 . 8 2 - 7 . 8 6 ( m , 1 H ) , 7 . 4 8 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 3 0 ( m , 1 H ) , 4 . 2 6 - 4 . 3 2 ( m , 1 H ) , 1 . 5 4 - 1 . 6 2 ( m , 4 H ) , 0 . 9 4 - 1 . 1 3 ( m , 1 4 H ) , 0 . 5 1 - 0 . 4 1 ( m , 2 H ) , 0 . 1 1 - 0 . 1 2 ( m , 2 H ) ; LCMS ( m / z ) : 4 7 0 ( M H <sup>+</sup> ) 。

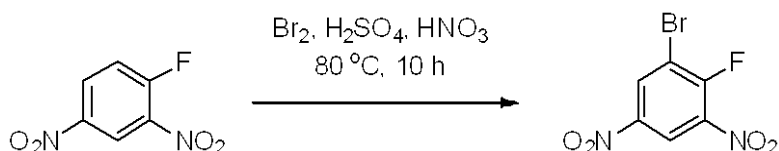
## 【0332】

## 実施例 29

20

## 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 , 5 - ジニトロベンゼンの合成

## 【化38】



室温の硫酸 ( 1 9 0 m L ) に溶解された 1 - フルオロ - 2 , 4 - ジニトロベンゼン ( 1 3 . 0 g 、 6 9 . 8 5 m m o l 、 1 当量 ) に、臭素 ( 4 . 3 0 m L 、 8 3 . 8 2 m m o l 、 1 . 2 当量 ) を滴下し、その後、硝酸 ( 7 0 % 、 d = 1 . 5 0 0 ; 3 . 2 5 m L 、 7 6 . 8 4 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を緩やかに滴加した。反応容器を還流冷却器に取り付けて、反応混合物を80℃で10時間加熱した。LCMSで、反応体 : 生成物の比が1 : 1であることが示された。室温まで放冷した後、混合物を氷に注ぎ、DCMで希釈した。水層および有機層に分配し、水層をDCM ( 3 0 0 m L × 2 ) で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 2 0 0 m L × 2 ) で洗浄し、乾燥させて ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、シリカゲルのパッドを用いて精製して、EtOAc / ヘキサン ( EtOAcを25～35%の範囲で5%ずつ) で溶出して、生成物1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 , 5 - ジニトロベンゼン ( 5 . 5 5 g 、 3 0 % ) を淡黄色固体として生じさせた。

30

## 【0333】

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 300 MHz ) : 8 . 9 6 - 9 . 0 2 ( m , 1 H ) , 8 . 8 2 - 8 . 8 9 ( m , 1 H ) ; LCMS ( m / z ) : 2 6 6 ( M H <sup>+</sup> ) 。

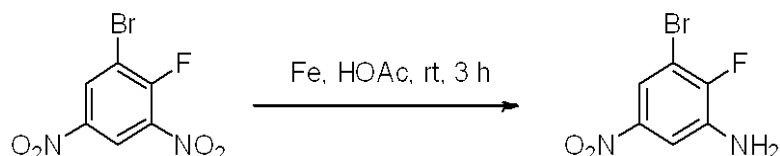
40

## 【0334】

## 実施例 30

## 3 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼンアミンの合成

## 【化 3 9】



室温（水浴を使用）の酢酸（200 mL）中の1-ブロモ-2-フルオロ-3,5-ジニトロベンゼン（5.4 g、20.38 mmol、1当量）の溶液に、粉末鉄（5.70 g、102 mmol、5当量）を少しずつ添加した。混合物を30 未満の温度で保持しながら、得られた溶液を3時間撹拌した。LCMSで、3種の生成物：3-ブロモ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンアミン-F3（86%）、3-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロベンゼンアミン-F2（5%）、および5-ブロモ-4-フルオロベンゼン-1,3-ジアミン-F1（9%）の形成が示された。[注：この実験が完了した後、位置異性体を同定するために、3-ブロモ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンアミンをジアゾ化して脱アミノ化し（E.S. Adams and K. L. Rinehart, The Journal of Antibiotics 1994, 47 (12), 1456-1465参照）、3-ブロモ-4-フルオロニトロベンゼンを生じさせた。これを、市販業者業者から得られた信頼できる試料と比較した]。DCMを混合物に添加して、得られた混合物をCeliteのパッドでろ過して、CeliteのパッドをMeOHですすいだ。ろ液を蒸発乾固した。残渣を2MのNH<sub>3</sub>/MeOHでクエンチし、その後、濃縮乾固して、これを1回繰り返した（シリカゲルをこの段階で添加して、粗生成物をシリカゲル上に直接吸収させた）。粗生成物をDCMを用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物3-ブロモ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンアミン（TCLではF1；1.87 g、39%）を黄色固体として生じさせた。

## 【0335】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 7.55 - 7.60 (m, 2H), 6.19 (bs, 2H); <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz): -120 (s, 1F); LCMS (m/z): 236 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0336】

DCMで更に溶出して、3-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロベンゼンアミン（TLCではF2）を提供した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 7.13 - 7.22 (m, 2H), 5.84 (br. s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz): -132 (s, 1F); LCMS (m/z): 236 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0337】

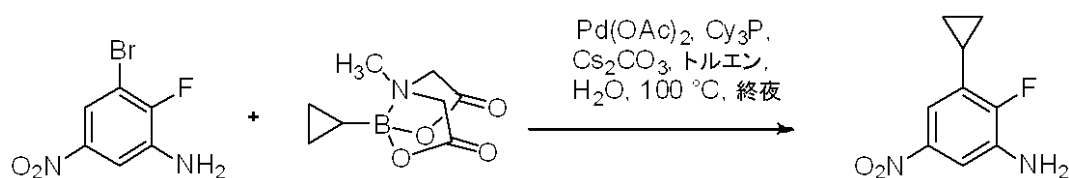
DCMで更に溶出して、5-ブロモ-4-フルオロベンゼン-1,3-ジアミン（TLCではF3）を提供した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 5.89 - 5.95 (m, 2H), 5.07 (br. s, 2H), 4.84 (br. s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz): -146 (s, 1F); LCMS (m/z): 206 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0338】

## 実施例 31

## 3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-ニトロアニリンの合成

## 【化 4 0】



トルエン/H<sub>2</sub>O（5：1；450 mL：90 mL）と、続くPd(OAc)<sub>2</sub>（0.

10

20

30

40

50



420 g、1.87 mmol、0.20 当量) の中の 3 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン (2.20 g、9.36 mmol、1 当量)、シクロプロピルボロン酸 MIDA エステル (Aldrich; 11.07 g、56.17 mmol、6 当量)、Cy<sub>3</sub>P (1.05 g、3.74 mmol、0.4 当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54.90 g、168.50 mmol、18 当量) の混合物を、真空下の音波処理により 10 分間脱気して、N<sub>2</sub> を詰め戻した)。その後、混合物を 100 で一晩加熱した。室温まで放冷した後、混合物を濃縮乾固した。残渣を DCM 中に取り出し、この段階でシリカゲルを添加して、残渣をシリカゲルに直接吸収させた。溶媒を真空除去した後、粗生成物を DCM を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 3 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン (1.27 g、69%) を黄色固体として生じさせた。

10

## 【0339】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 7.38 - 7.42 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 2.7, 5.7 Hz, 1H), 5.80 (br. s, 2H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 0.95 - 1.01 (m, 2H), 0.71 - 0.76 (m, 2H); LCMS (m/z): 197 (MH<sup>+</sup>)。

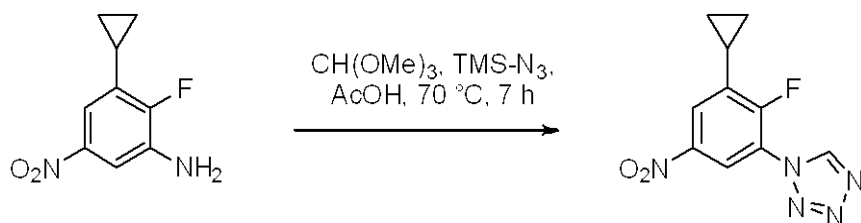
## 【0340】

## 実施例 32

1 - (3 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - テトラゾールの合成

## 【化 41】

20



注: TMS - N<sub>3</sub> およびテトラゾール生成物は潜在的に爆発性である。この反応ではブラストシールドを用い、傷、ひびなどのないガラス製品を用いること。金属製スパチュラなどの金属との接触を避けること。カラムから得た残留溶媒により生成物のわずかな湿潤を保持すること。

30

## 【0341】

AcOH (15 mL) 中の 3 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン (1.27 g、6.47 mmol、1 当量)、アジ化トリメチルシリル (4.26 mL、32.37 mmol、5 当量)、オルトギ酸トリメチル (7.09 mL、67.74 mmol、10 当量) の混合物を、ブラストシールドの後ろで 70 まで加熱して 7 時間撹拌した。室温まで放冷した後、混合物を氷水中で更に冷却して、1N NaOH で約 pH 12 ~ 14 に塩基性化させて、EtOAc で希釈した。水層および有機層に分配し、水層を EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を 1N NaOH (200 mL × 1) で洗浄し、乾燥させて (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) をろ過し、溶媒を真空除去した。(シリカゲルをこの段階で添加して、粗生成物をシリカゲル上に直接吸収させた)。粗生成物を、EtOAc / ヘキサン (EtOAc を 30 ~ 50% の範囲で 10% ずつ) を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 1 - (3 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - テトラゾール (1.49 g、92%) を淡黄色固体として生じさせた。

40

## 【0342】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 10.01 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 2.70 Hz, 5.70 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 3.0, 6.3 Hz, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 1.09 - 1.17 (m, 2H), 0.97 - 1.03 (m, 2H); LCMS (m/z): 250 (MH<sup>+</sup>)。

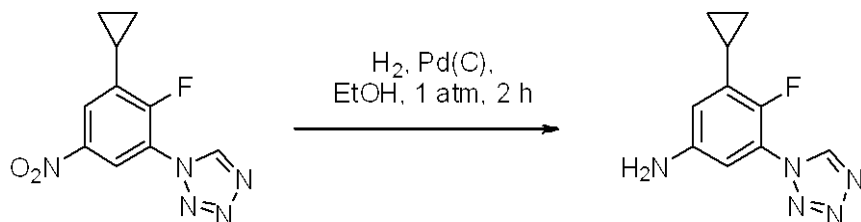
## 【0343】

50

## 実施例 3 3

3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミンの合成

## 【化 4 2】



10

丸底フラスコに、1 - ( 3 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - テトラゾール ( 1 . 4 1 g、5 . 6 5 m m o l )、E t O H ( 5 0 m L )、および 1 0 % P d / C ( 水中に 5 0 %、D e g u s s a t y p e E 1 0 1 ; 1 . 2 0 g、出発ニトロ化合物 8 5 重量 %) を充填して、懸濁液を作成した。フラスコをゴム栓で密閉して脱気し、H<sub>2</sub> を充填されたバルーンから H<sub>2</sub> ( × 3 ) を詰め戻した。反応物を、H<sub>2</sub> を充填されたバルーンを用いて 2 時間攪拌した。L C M S 分析で、シクロプロピル部分がイソプロピルに 4 % 切断されたことが示された。反応混合物を C e l i t e のパッドでろ過して、C e l i t e のパッドを D C M / M e O H ですすいだ ( 1 : 9、3 0 0 m L )。ろ液を蒸発乾固した ( シリカゲルをこの段階で添加して、粗生成物をシリカゲル上に直接吸収させた )。粗生成物を E t O A c / ヘキサン ( E t O A c を 5 0 ~ 6 0 % の範囲で 1 0

20

## 【 0 3 4 4 】

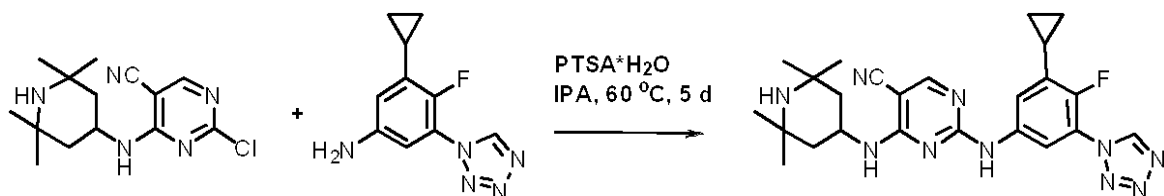
<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub>, 3 0 0 M H z ) : 9 . 8 4 ( b r . s , 1 H ) , 6 . 6 6 - 6 . 6 9 ( m , 1 H ) , 6 . 3 1 - 6 . 3 3 ( m , 1 H ) , 5 . 3 4 ( b r . s , 2 H ) , 1 . 9 7 - 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 0 . 9 5 - 1 . 0 1 ( m , 2 H ) , 0 . 6 6 - 0 . 6 9 ( m , 2 H ) ; L C M S ( m / z ) : 2 2 0 ( M H<sup>+</sup> )。

## 【 0 3 4 5 】

## 実施例 3 4

4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 5 - カルボニトリルの合成

## 【化 4 3】



40

I P A ( 4 m L ) 中の 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) - 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボニトリル ( 1 1 2 m g、0 . 3 8 0 m m o l、1 当量 )、3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 1 0 0 m g、0 . 4 5 6 m m o l、1 . 2 当量 )、および P T S A - 水合物 ( 5 8 m g、0 . 3 0 4 m m o l、0 . 8 当量 ) の混合物を、6 0 °C まで 5 日間加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を濃縮乾固した。残渣を氷冷水および E t O A c 中に取り出し、その後 1 N N a O H で約 p H 1 2 ~ 1 4 に調整した。水層および有機層に分配し、水層を E t O A c ( 1 5 0 m L × 1 ) で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させて ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) をろ過し、溶媒を真空除去した。粗生成物を、水およびア

50

セトニトリル ( T F A 中で不安定な化合物 ) 中の改質剤としての 0 . 1 % ギ酸を用いた逆相 H P L C による精製のために、分析部門に提出した。ギ酸塩としての生成物を氷冷水および E t O A c 中に取り出し、その後 1 N N a O H で約 p H 1 2 ~ 1 4 に調整した。水層および有機層に分配し、水層を E t O A c ( 1 5 0 m L × 2 ) で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させて ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) をろ過し、濃縮して、所望の化合物 ( 6 3 m g 、 3 5 % ) を固体として生じさせた。

【 0 3 4 6 】

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , 3 0 0 M H z ) : 9 . 9 4 ( s , 1 H ) , 9 . 8 0 ( b r . s , 1 H ) , 8 . 3 4 ( s , 1 H ) , 8 . 0 0 - 8 . 1 1 ( m , 1 H ) , 7 . 3 5 ( d , 1 H , J = 8 . 1 H z ) , 7 . 2 2 ( b r . s , 1 H ) , 4 . 2 9 ( b r . s , 1 H ) , 2 . 0 1 - 2 . 1 1 ( m , 1 H ) , 1 . 4 8 - 1 . 5 2 ( m , 2 H ) , 0 . 7 5 - 1 . 1 9 ( m , 1 7 H ) ; L C M S ( m / z ) : 4 7 7 ( M H <sup>+</sup> ) 。

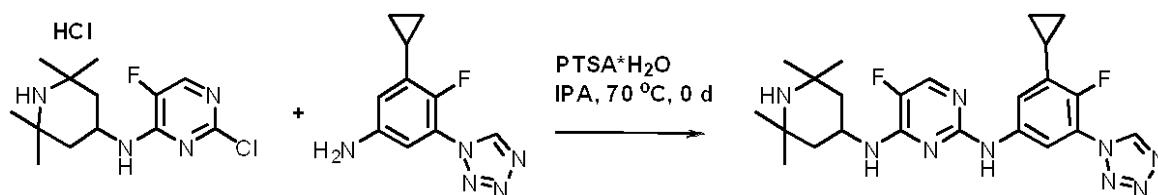
10

【 0 3 4 7 】

実施例 3 5

N 2 - ( 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【 化 4 4 】



20

I P A ( 8 m L ) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 ( 2 4 6 m g 、 0 . 7 6 0 m m o l 、 1 当量 ) 、 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 2 0 0 m g 、 0 . 9 1 2 m m o l 、 1 . 2 当量 ) 、 および P T S A - 水和物 ( 1 1 6 m g 、 0 . 6 0 8 m m o l 、 0 . 8 当量 ) の混合物を、3日間70℃まで加熱した。L C M S で、切断されたテトラゾール生成物 2 ~ 4 % が示された。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を 2 M の N H <sub>3</sub> / M e O H でクエンチし、その後、濃縮乾固して、それを 2 回繰り返した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2 M の N H <sub>3</sub> / M e O H の 1 % 増分を利用した D C M : 2 M の N H <sub>3</sub> / M e O H = 1 0 0 : 0 9 6 : 4 で溶出して所望の生成物を提供し、I P A / ヘキサンで再結晶化させて表題化合物 ( 1 5 4 m g 、 4 3 % ) を固体として生じさせた。

30

【 0 3 4 8 】

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , 3 0 0 M H z ) : 9 . 9 2 ( b r . s , 1 H ) , 9 . 1 6 ( b r . s , 1 H ) , 8 . 1 1 - 8 . 1 5 ( m , 1 H ) , 7 . 8 6 - 7 . 9 1 ( m , 1 H ) , 7 . 5 2 ( d , 1 H , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 1 6 - 7 . 2 1 ( m , 1 H ) , 4 . 2 6 - 4 . 3 2 ( m , 1 H ) , 1 . 9 4 - 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 8 1 ( m , 2 H ) , 1 . 4 7 - 1 . 5 8 ( m , 2 H ) , 0 . 9 9 - 1 . 3 0 ( m , 1 5 H ) , 0 . 6 9 - 0 . 7 0 ( m , 2 H ) ; L C M S ( m / z ) : 4 7 0 ( M H <sup>+</sup> ) 。

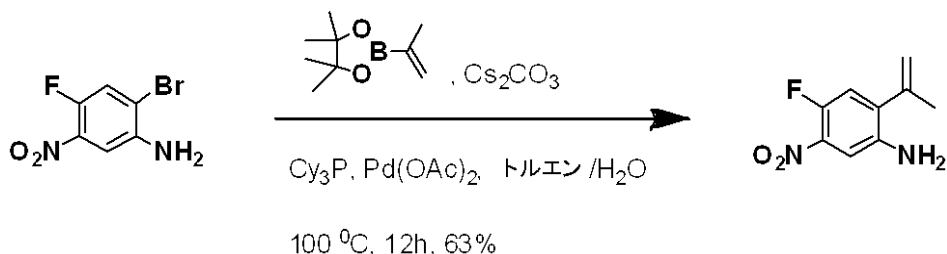
40

【 0 3 4 9 】

実施例 3 6

4 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ベンゼンアミンの合成

## 【化 4 5】



トルエン (100 mL) および H<sub>2</sub>O (25 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン (2.85 g、12.13 mmol、1.0 当量)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (5.09 g、30.33 mmol、2.5 当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.82 g、3.64 mmol、0.3 当量)、Cy<sub>3</sub>P (1.70 g、6.07 mmol、0.5 当量) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39.51 g、121.28 mmol、10 当量) の混合物を、N<sub>2</sub> で 15 分間脱気した。その後、混合物を 100 (オイルバスの温度) で加熱した。室温まで放冷した後、混合物を EtOAc (100 mL) および H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈して、混合物を Celite でろ過した。ろ過ケーキを EtOAc (50 mL × 2) で洗浄して、ろ液を分配した。有機層を乾燥させて (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ろ過し、溶媒を真空除去して、粗残渣を残留させた。該残渣を、EtOAc / ヘキサン (1 : 5 勾配) を溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して (残渣をシリカゲルにドライロード)、生成物 (1.59 g、64%) を暗褐色固体として生じさせた。

## 【0350】

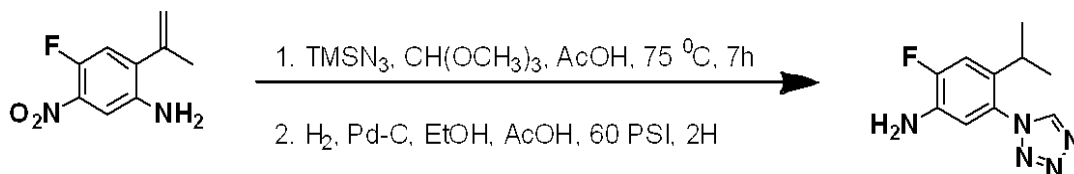
<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz): 7.35 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.32 (br. s, 3H), 5.09 (s, 1H), 1.99 (s, 3H); m/z = 197.0 (M<sup>+</sup>)<sup>+</sup>.

## 【0351】

## 実施例 37

2 - フルオロ - 4 - イソプロピル - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル) ベンゼンアミンの合成

## 【化 4 6】



ステップ 1: 1 - (4 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) フェニル) - 1H - テトラゾール

注意: TMS - N<sub>3</sub> およびテトラゾール生成物は潜在的に爆発性である。この反応ではブラストシールドを用い、傷、ひびなどのないガラス製品を用いること。金属製スパチュラなどの金属との接触を避けること。カラムから得た残留溶媒により生成物のわずかな湿潤を保持すること。

## 【0352】

AcOH (10 mL) 中の、2 - イソプロペニル - 4 - フルオロ - 5 - ニトロアニリン (1.32 g、6.70 mmol、1.0 当量)、アジ化トリメチルシリル (3.90 g、33.50 mmol、5.0 当量)、オルトギ酸トリメチル (7.11 g、67 mmol、10 当量) の混合物を、ブラストシールドの後ろで 75 °C まで加熱して一晩攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、混合物をブラストシールドの後ろで真空濃縮した。粗反応混合物を、アイスバス中で 3N NaOH (30 mL) を用いて中和した。形成された茶褐色沈殿物をろ過し、真空乾燥させた。粗生成物を、これ以上精製せずに次のステップに取り入れた。m/z = 250.

## 【0353】

ステップ2：2 - フルオロ - 4 - イソプロピル - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン

Parr 容器に、1 - ( 2 - イソプロペニル - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - テトラゾール ( 0 . 100 mg、4 . 0 mmol )、EtOH ( 25 mL )、AcOH ( 1 mL )、および 10 % Pd / C ( 水中に 50 %、Degussa type E 101 ; 0 . 050 g、出発ニトロ化合物 50 重量 % ) を充填して、懸濁液を作成した。容器を密閉して脱気し、 $H_2$  (  $\times 3$  ) を詰め戻した。その後、容器に 60 psi の  $H_2$  を充填して、LCMS 分析で完全な変換が示されるまで震盪させた。反応混合物を Celite のパッドでろ過して、Celite のパッドを DCM / MeOH ですすいだ ( 1 : 9、50 mL )。ろ液を蒸発乾固した。粗生成物を EtOAc / ヘキサン ( EtOAc を 25 ~ 50 % の範囲で 5 % ずつ ) を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 4 - イソプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 0 . 075 g、85 % ) を褐色固体として生じさせる。

10

## 【0354】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$ , 300 MHz ) : 8 . 70 ( s, 1 H ), 7 . 06 ( d, 1 H,  $J = 12 . 1$  Hz ), 6 . 66 ( d, 1 H,  $J = 8 . 0$  Hz ), 3 . 95 ( br . s, 2 H ), 2 . 39 ( m, 1 H ), 1 . 11 ( s, 3 H ), 1 . 08 ( s, 3 H );  $m/z = 222$  (  $M + H$  )<sup>+</sup>。

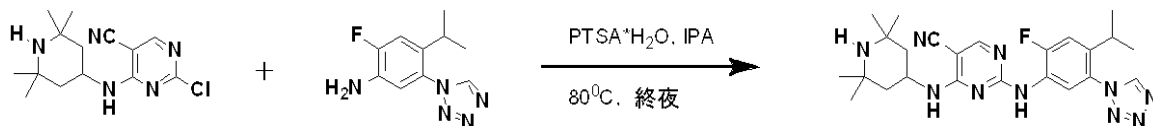
## 【0355】

20

## 実施例 38

4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - イソプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニルアミノ ) ピリジン - 5 - カルボニトリルの合成

## 【化 47】



30

IPA ( 5 mL ) 中の 2 - クロロ - 5 - シアノ - N - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 0 . 05 g、0 . 17 mmol、1 当量 )、4 - イソプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 0 . 045 g、0 . 204 mmol、1 . 2 当量 )、および p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 0 . 025 g、0 . 136 mmol、0 . 8 当量 ) の混合物を、80 °C まで一晩加熱した。LCMS により、所望の生成物に加えて、およそ 10 % の 5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシ - N - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン副生成物が示された。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を 2 M の  $NH_3$  / MeOH でクエンチし、その後、濃縮乾固して、それを 1 回繰り返した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM : 2 M の  $NH_3$  / MeOH ( 2 M の  $NH_3$  / MeOH の 1 % 増分を利用して 100 : 0 から 95 : 5 へ ) で溶出して所望の生成物を提供し、DCM / IPA で再結晶化させて表題化合物 ( 45 mg、55 % ) を固体として生じさせた。

40

## 【0356】

$^1H$  NMR (  $DMSO-d_6$ , 300 MHz ) : 9 . 77 ( s, 1 H ), 9 . 53 ( br . s, 1 H ), 8 . 27 ( s, 1 H ), 7 . 56 ( d,  $J = 6 . 9$  Hz, 1 H ), 7 . 45 ( d,  $J = 11 . 8$  Hz, 1 H ), 7 . 37 ( d,  $J = 8 . 0$  Hz, 1 H ), 4 . 30 ( br . s, 1 H ), 2 . 34 ( m, 1 H ), 1 . 45 - 1 . 48 ( m, 2 H ), 1 . 11 - 1 . 17 ( m, 2 H ), 1 . 09 ( s, 6 H ), 1 . 06 ( s, 3 H ), 0 . 95 ( s, 6 H ), 0 . 90 ( s, 3 H );  $m/z = 479$  (  $M + H$  )<sup>+</sup>。

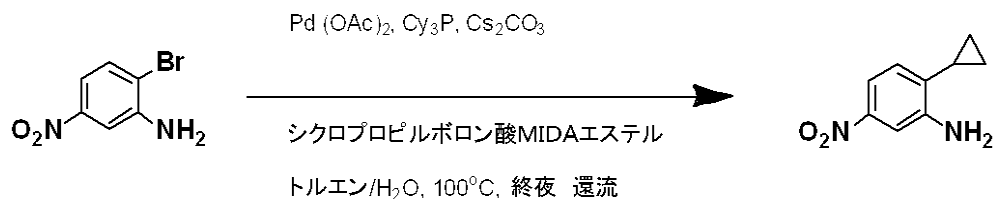
50

## 【 0 3 5 7 】

## 実施例 3 9

## 2 - シクロプロピル - 5 - ニトロベンゼンアミンの合成

## 【 化 4 8 】



10

250 mL 丸底フラスコにおいて、トルエン (90 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - ニトロアニン (2.30 g, 10.60 mmol) の溶液に、トリシクロヘキシルホスフィン (0.89 g, 3.18 mmol)、 $\text{CsCO}_3$  (17.22 g, 52.99 mmol)、シクロプロピルボロン酸 MIDA エステル (2.92 g, 14.84 mmol) および脱イオン水 10 mL を添加して、溶液を窒素で 30 分間脱気した。前記溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.36 g, 1.59 mmol) を、窒素下で添加して、反応混合物を 12 時間還流した。粗反応物の LCMS 分析で、反応の完了が示された。粗反応混合物を Cellite パッドでろ過し、揮発物を減圧除去した。暗褐色油状物を酢酸エチル 100 mL × 2 および水 (10 mL) を用いてワークアップし、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、酢酸エチルを減圧蒸発させた。粗反応混合物をカラムクロマトグラフィーにより分離して、2 - シクロプロピル - 5 - ニトロベンゼンアミンを収率 70 % で生じさせた。

20

## 【 0 3 5 8 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz): 7.43 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 1.9, 8.3$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 1.75 (m, 1H), 0.92 - 0.95 (m, 2H), 0.56 - 0.59 (m, 2H); LCMS ( $m/z$ ): 179 ( $\text{MH}^+$ )

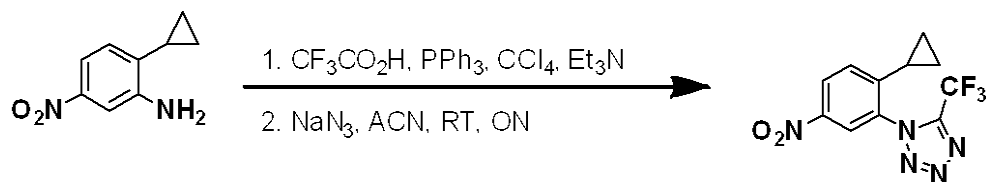
## 【 0 3 5 9 】

## 実施例 4 0

## 1 - (2 - シクロプロピル - 5 - ニトロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾールの合成

30

## 【 化 4 9 】



ステップ 1: (Z) - N - (1 - クロロ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチリデン) - 2 - シクロプロピル - 5 - ニトロベンゼンアミン

25 mL の  $\text{CCl}_4$  中の  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (0.98 mL, 12.65 mmol, 0.9 当量)、 $\text{PPh}_3$  (9.21 g, 35.13 mmol, 2.5 当量) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.96 mL, 14.05 mmol, 1.0 当量) の混合物を、0 で 10 分間攪拌した。2 - シクロプロピル - 5 - ニトロベンゼンアミン (2.50 g, 14.05 mmol, 1.0 当量) を、その後、反応混合物に添加して、混合物を 12 時間還流加熱した。溶媒を減圧除去し、残渣を n - ヘキサン: 酢酸エチル (10:1) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、半純粋形態の (Z) - N - (1 - クロロ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチリデン) - 2 - シクロプロピル - 5 - ニトロベンゼンアミン中間体を淡黄色固体として生じさせた。この化合物は、これ以上精製せずに次のステップに取り入れた。

40

## 【 0 3 6 0 】

ステップ 2: 1 - (2 - シクロプロピル - 5 - ニトロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール

50

15 mL の無水アセトニトリル中の  $\text{NaN}_3$  (0.56 g、8.57 mmol、2.5 当量) および (Z) - N - (1 - クロロ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチリデン) - 2 - シクロプロピル - 5 - ニトロベンゼンアミン中間体 (1.0 g、3.43 mmol、1.0 当量) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した水性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液に注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水してろ過し、真空濃縮した。得られた粗混合物を n - ヘキサン : 酢酸エチル (EtOAc を 10 ~ 50 % の範囲で 10 % ずつ) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を全体的収率 37 % (1.55 g) で生じさせた。

【0361】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz): 8.45 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.85 (m, 2H);  $m/z = 300$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

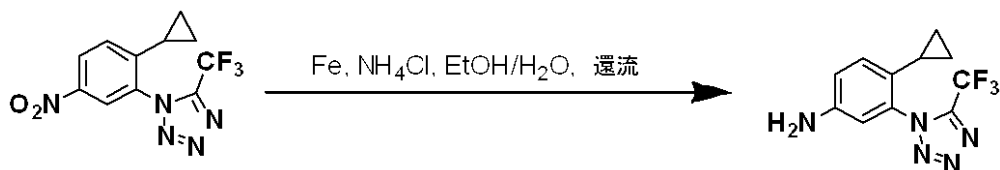
10

【0362】

実施例 4 1

4 - シクロプロピル - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンゼンアミンの合成

【化 5 0】



20

EtOH /  $\text{H}_2\text{O}$  (3 : 1) 中のニトロ化合物 (0.25 g、0.836 mmol、1.0 当量)、Fe (0.140 g、2.51 mmol、3.0 当量) および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.134 g、2.51 mmol、3.0 当量) の混合物を、1 時間還流した。反応混合物を Celite パッドでろ過して、溶媒を減圧除去した。粗反応混合物を n - ヘキサン : 酢酸エチル (EtOAc を 10 ~ 70 % の範囲で 10 % ずつ) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、必要な生成物を収率 78 % (0.18 g) で生じさせた。

【0363】

30

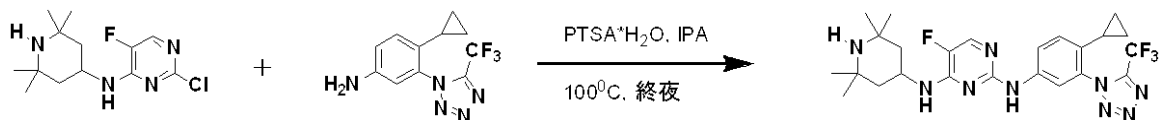
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 6.99 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.55 (br. s, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.49 (m, 2H)  $m/z = 270$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0364】

実施例 4 2

N2 - (4 - シクロプロピル - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化 5 1】



40

IPA (10 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (0.210 g、0.65 mmol、1 当量)、4 - シクロプロピル - 5 - (1 - トリフルオロメチル - テトラゾール - 1 - イル) ベンゼンアミン (0.245 g、0.910 mmol、1.4 当量)、および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.099 g、0.520 mmol、0.8 当量) の混合物を、100 °C まで一晩加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を 2 M の NH

50

3 / MeOHでクエンチし、その後、濃縮乾固して、それを1回繰り返した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM : 2 MのNH<sub>3</sub> / MeOH (2 MのNH<sub>3</sub> / MeOHの1%増分を利用して100 : 0から95 : 5へ)で溶出して所望の生成物を提供し、DCM / IPAで再結晶化させて表題化合物 (0.18 g、収率53%)を固体として生じさせた。

【0365】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9.34 (s, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.31 (br. m, 1H), 1.59 - 1.63 (m, 2H), 1.09 - 1.17 (m, 4H), 0.99 (s, 12H), 0.66 - 0.68 (m, 2H), 0.52 - 0.55 (m, 2H); m/z = 520 (M + H)<sup>+</sup>。

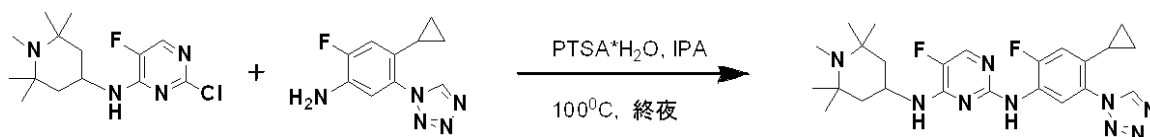
10

【0366】

実施例43

N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化52】



20

IPA (15 mL) 中の2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (0.196 g、0.58 mmol、1当量)、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンゼンアミン (0.140 g、0.64 mmol、1.1当量)、およびp - トルエンスルホン酸一水和物 (0.090 g、0.47 mmol、0.8当量)の混合物を、100℃まで一晩加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を2 MのNH<sub>3</sub> / MeOHでクエンチし、その後、濃縮乾固して、それを1回繰り返した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM : 2 MのNH<sub>3</sub> / MeOH (2 MのNH<sub>3</sub> / MeOHの1%増分を利用して100 : 0から95 : 5へ)で溶出して所望の生成物を提供し、DCM / ヘキサンで研和して表題化合物 (0.100 g、収率36%)を固体として生じさせた。

30

【0367】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.50 - 1.57 (m, 2H), 1.30 - 1.44 (m, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.76 (s, 6H), 0.71 - 0.73 (m, 2H), 0.55 - 0.57 (m, 2H); m/z = 484 (M + H)<sup>+</sup>。

40

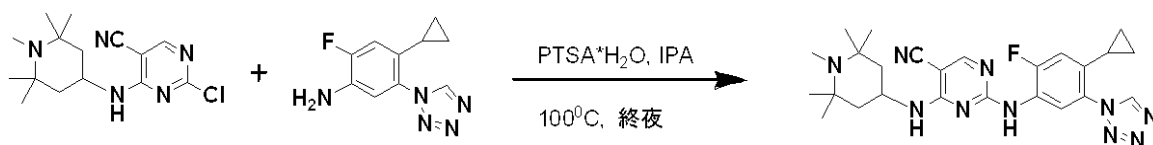
【0368】

実施例44

4 - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリルの合成



## 【化 5 3】



IPA (25 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - シアノ - N - (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタ  
メチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (0.205 g、0.66 mmol、1 当量)、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (1H - テトラゾール - 1 - イル)  
ベンゼンアミン (0.160 g、0.730 mmol、1.1 当量)、および p - トル  
エンシルホン酸 - 水和物 (0.100 g、0.530 mmol、0.8 当量) の混合物を、  
100℃ まで一晩加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を 2 M の NH<sub>3</sub> / Me  
OH でクエンチし、その後、濃縮乾固して、それを 1 回繰り返した。粗生成物をフラッシ  
ュクロマトグラフィーにより精製し、DCM : 2 M の NH<sub>3</sub> / Me OH (2 M の NH<sub>3</sub> /  
Me OH の 2% 増分を利用して 100 : 0 から 95 : 5 へ) で溶出して所望の生成物を提  
供し、DCM / ヘキサンで再結晶化させて表題化合物 (0.170 g、収率 52%) を固  
体として生じさせた。

## 【0369】

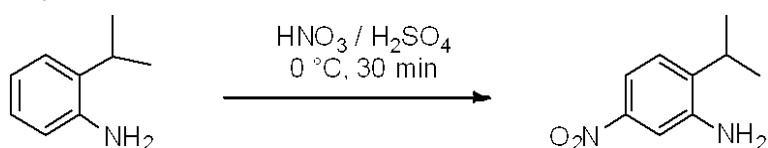
<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9.81 (s, 1H), 9.51 (br. s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.50 - 1.57 (m, 2H), 1.37 - 1.49 (m, 5H), 0.89 - 0.99 (m, 6H), 0.72 - 0.82 (m, 8H), 0.59 - 0.62 (m, 2H); m/z = 491 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0370】

## 実施例 45

## 2 - イソプロピル - 5 - ニトロアニリンの合成

## 【化 5 4】



70% HNO<sub>3</sub> (5.1 mL、84.76 mmol、1.2 当量) を、0℃ の濃硫酸  
70 mL 中の 2 - イソプロピルアニリン (10 mL、9.55 g、70.63 mmol、  
1 当量) の混合物に滴下した。反応混合物をこの温度で 30 分間攪拌し、その後、氷に注  
いだ。水性混合物を EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。有機層をひとまとめにし  
て、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄した。蒸発後に、残渣を EtOAc / ヘキサン (3 / 7) を  
用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 2 g (16%) を  
暗赤色油状物として生じさせた。

## 【0371】

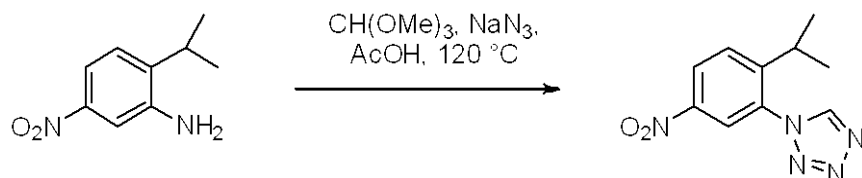
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7.60 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.91 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H); m/z = 181 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0372】

## 実施例 46

## 1 - (2 - イソプロピル - 5 - ニトロフェニル) - 1H - テトラゾールの合成

## 【化 5 5】



注意：TMS - N<sub>3</sub> およびテトラゾール生成物は潜在的に爆発性である。この反応ではブラストシールドを用い、傷、ひびなどのないガラス製品を用いること。金属製スパチュラなどの金属との接触を避けること。カラムから得た残留溶媒により生成物のわずかな湿潤を保持すること。

## 【0373】

酢酸 15 mL 中の、2 - イソプロピル - 5 - ニトロアニリン (1.02 g、5.67 mmol、1 当量) の溶液にオルトギ酸トリメチル (3.1 mL、28.35 mmol、5 当量) を添加して、反応混合物を室温で 10 分間撹拌した。アジ化ナトリウム (921 mg、14.2 mmol、2.5 当量) を添加して、反応混合物をブラストシールドの後ろで 120 °C まで 1 時間加熱した。0 °C まで放冷した後、15 mL の 6 N HCl を添加した。上記溶液に、水 7.5 mL 中の亜硝酸ナトリウム (587 mg、8.51 mmol、1.5 当量) を滴下した。得られた溶液を、ブラストシールドの後ろで 0 °C で 15 分間撹拌した。約 60 mL の 2 N NaOH を前記の溶液に添加して (約 pH 4 ~ 5)、得られた沈殿物をろ過して乾燥させ、所望の生成物 (780 mg) を茶褐色固体として生じさせた。ろ液を EtOAc で抽出した。有機層を分離して、蒸発させた。残渣を、EtOAc / ヘキサン (3 / 7) を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を更に 200 mg (合計 76 %) を生じさせた。

## 【0374】

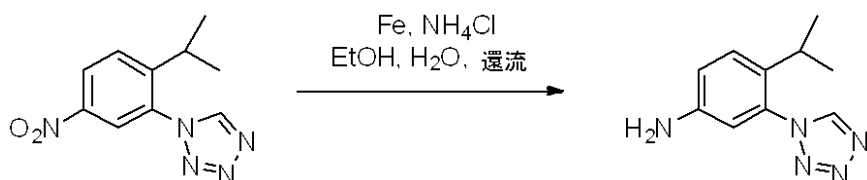
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8.85 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.72 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H); m/z = 234 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0375】

## 実施例 47

4 - イソプロピル - 3 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンゼンアミンの合成

## 【化 5 6】



EtOH (20 mL) および水 (4 mL) 中の 1 - (2 - イソプロピル - 4 - 5 - ニトロフェニル) - 1H - テトラゾール (780 mg、3.35 mmol、1 当量)、粉末鉄 (564 mg、10.03 mmol、3 当量) および塩化アンモニウム (541 mg、10.10 mmol、3 当量) の混合物を、2 時間還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を Celite のパッドでろ過し、Celite のパッドを EtOAc (50 mL) ですすいだ。ろ液を水で洗浄した。有機層を分離して、蒸発乾固した。残渣を、EtOAc / ヘキサン (1 / 1) を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (500 mg、74 %) を茶褐色固体として生じさせた。m/z = 204 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0376】

## 実施例 48

N2 - (4 - イソプロピル - 3 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2,

10

20

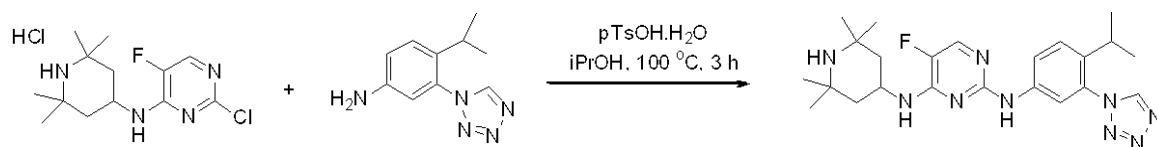
30

40

50

## 4 - ジアミン ( R 9 5 2 7 9 9 ) の合成

## 【化 5 7】



I P A ( 3 m L ) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 ( 1 6 0 m g 、 0 . 4 9 5 m m o l 、 1 当量 ) 、 4 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 1 2 1 m g 、 0 . 5 9 4 m m o l 、 1 . 2 当量 ) 、 および p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 7 5 m g 、 0 . 3 9 6 m m o l 、 0 . 8 当量 ) の混合物を、 1 0 0 まで 3 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を 2 M の  $NH_3 / MeOH$  でクエンチし、その後、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM : 2 M の  $NH_3 / MeOH$  ( 9 5 : 5 ) で溶出して、所望の生成物 ( 1 2 0 m g 、 5 4 % ) を白色固体として生じさせた。

## 【 0 3 7 7 】

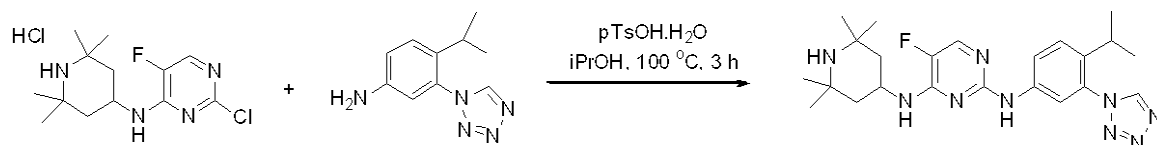
$^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 3 0 0 MHz ) : 9 . 8 4 ( s , 1 H ) , 9 . 2 5 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 9 8 - 7 . 9 2 ( m , 1 H ) , 7 . 8 5 ( d , J = 2 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 6 4 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 3 8 ( d , J = 8 . 7 Hz , 1 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 1 5 ( m , 1 H ) , 4 . 4 0 - 4 . 3 0 ( m , 1 H ) , 2 . 2 8 - 2 . 2 2 ( m , 1 H ) , 1 . 6 5 - 1 . 6 0 ( m , 2 H ) , 1 . 2 0 - 1 . 1 0 ( m , 2 H ) , 1 . 0 5 ( d , J = 6 . 6 Hz , 6 H ) , 1 . 0 5 - 1 . 0 0 ( m , 1 2 H ) ; m / z = 4 5 4 ( M + H )  $^+$  .

## 【 0 3 7 8 】

## 実施例 4 9

2 - ( 4 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニルアミノ ) - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) ピリミジノ - 5 - カルボキシアミドの合成

## 【化 5 8】



I P A ( 3 m L ) 中の 2 - クロロ - 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) ピリミジノ - 5 - カルボキシアミド ( 1 6 0 m g 、 0 . 5 1 3 m m o l 、 1 当量 ) 、 4 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 1 2 5 m g 、 0 . 6 1 6 m m o l 、 1 . 2 当量 ) 、 および p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 7 8 m g 、 0 . 4 1 0 m m o l 、 0 . 8 当量 ) の混合物を、 1 0 0 まで 3 時間加熱した。固体をろ過し、I P A で洗浄して、1 N  $NaOH$  で音波処理した。得られた固体をろ過し、水で洗浄し乾燥させて、表題化合物 ( 2 0 0 m g 、 8 1 % ) を微白色固体として生じさせた。

## 【 0 3 7 9 】

$^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 3 0 0 MHz ) : 9 . 8 5 ( s , 1 H ) , 9 . 6 9 ( b r . s , 1 H ) , 9 . 1 5 ( b r . s , 1 H ) , 8 . 5 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 6 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 7 8 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 6 2 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 4 2 ( d , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 1 8 ( b r . s , 1 H ) , 4 . 3 5 - 4 . 2 5 ( m , 1 H ) , 2 . 3 0 - 2 . 2 6 ( m , 1 H ) , 1 . 7 9 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 1 . 1 7 - 1 . 1 3 ( m , 2 H ) , 1 . 0 5 ( d , J = 6 . 9 Hz , 6 H ) , 1 . 0 4 ( s ,

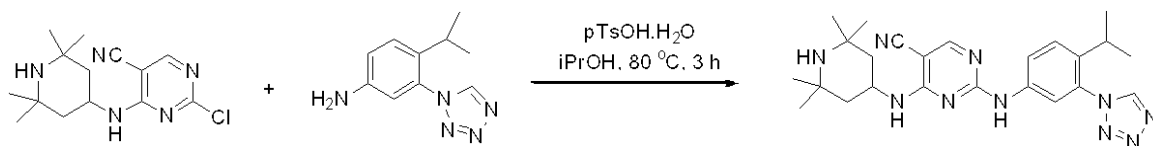
12H);  $m/z = 479 (M+H)^+$ .

【0380】

#### 実施例50

2-(4-イソプロピル-3-(1H-テトラゾル-1-イル)フェニルアミノ)-4-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジノ-5-カルボニトリルの合成

【化59】



10

I P A (2 mL) 中の 4-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルアミノ)-2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル (80 mg、0.272 mmol、1 当量)、4-イソプロピル-3-(1H-テトラゾル-1-イル)ベンゼンアミン (66 mg、0.326 mmol、1.2 当量)、および p-トルエンスルホン酸一水和物 (41 mg、0.218 mmol、0.8 当量) の混合物を、80 °C まで 3 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を 2 M の  $NH_3 / MeOH$  でクエンチし、その後、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM : 2 M の  $NH_3 / MeOH$  (95 : 5) で溶出して、所望の生成物 (87 mg、70%) を白色固体として生じさせた。

20

【0381】

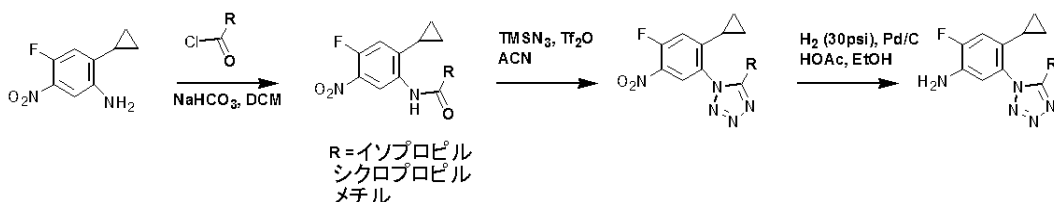
$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 9.95 (br. s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (br. s, 1H), 7.52 (br. s, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.59 - 1.55 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 2H), 1.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.01 (s, 6H), 0.99 (s, 6H);  $m/z = 461 (M+H)^+$ .

【0382】

置換テトラゾリル置換基を有する化合物の合成

30

【化60】



#### 実施例51

N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)イソブチルアミドの合成

40

室温のジクロロメタン (50 mL) 中の 2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロベンゼンアミン (国際公開第 2011068898 号に記載) (1.98 g、10.09 mmol、1 当量) の溶液に、 $NaHCO_3$  (7.65 g、90.84 mmol、9 当量) を、続いて塩化 2-メチルプロパノイル (6.34 mL、60.56 mmol、6 当量) を添加した。反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物を水に取り出し、層を分離させた。有機層を氷冷 1 N  $NaOH$  で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、 $Na_2SO_4$  で脱水して、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルに吸収させて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc の 10% 増分を利用したヘキサン : EtOAc = 100 : 0 50 ~ 70% で溶出して、N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)イソブチルアミド (2.04 g、84%) を淡褐色固体として得た。

50

## 【0383】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 9.63 (br. s, 1H), 8.17 - 8.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.05 - 7.10 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.66 - 2.75 (m, 1H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 1.04 - 1.12 (m, 8H), 0.78 - 0.83 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz;  $d_6$ -DMSO): -122.0 (t); LCMS ( $m/z$ ): 267 ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0384】

## 実施例 52

N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボキサミドの合成 10

実施例 51 に記載された一般的手順に従った。N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (2.46 g、92%) を、2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロベンゼンアミン (国際公開第 2011068898 号に記載) および塩化シクロプロパンカルボキシルから得た。

## 【0385】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 9.94 (br. s, 1H), 8.27 - 8.30 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.04 - 7.09 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 1.07 - 1.14 (m, 2H), 0.81 - 0.86 (m, 6H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz;  $d_6$ -DMSO): -123.0 (t); LCMS ( $m/z$ ): 265 ( $\text{MH}^+$ ). 20

## 【0386】

## 実施例 53

N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセトアミドの合成

実施例 51 に記載された一般的手順に従った。N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセトアミド (2.04 g、84%) を、2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロベンゼンアミン (国際公開第 2011068898 号に記載) および塩化アセチルから得た。

## 【0387】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 9.71 (br. s, 1H), 8.23 - 8.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.03 - 7.07 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.08 - 2.16 (m, 4H), 1.05 - 1.12 (m, 2H), 0.80 - 0.85 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz;  $d_6$ -DMSO): -123.0 (t); LCMS ( $m/z$ ): 239 ( $\text{MH}^+$ ). 30

## 【0388】

## 実施例 54

1-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾールの合成

N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)イソブチルアミド (1.90 g、7.14 mmol、1 当量) を、アルゴン下でアセトニトリル (40 mL) に溶解して、-5 (外部温度) に冷却した。温度を -5 で保持しながら、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (2.40 mL、4.03 g、14.27 mmol、2 当量) を緩やかに滴下して、1 ~ 2 分間攪拌した。その後、温度を -5 で保持しながら、アジ化トリメチルシリル (3.75 mL、28.54 mmol、4 当量) を緩やかに滴下した。TCL、LCMS で、反応が 1 分未満で完了することが示された。温度を -5 で保持しながら、反応物を氷冷飽和  $\text{NaHCO}_3$  で緩やかにクエンチして、EtOAc で希釈した。層を分離して、有機層をブラインで 1 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水して、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲルに吸収させてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc の 5% 増分を利用してヘキサン: EtOAc = 100:0 EtOAc 25~3 50

0%で溶出して、1-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール(1.69g、78%)を黄色固体として得た。

【0389】

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 8.59-8.63(m, 1H), 7.35-7.40(m, 1H), 2.96-3.08(m, 1H), 0.96-1.24(m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR(282 MHz;  $d_6$ -DMSO) -114.0(t); LCMS(m/z): 292( $\text{MH}^+$ )。

【0390】

実施例55

5-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1H-テトラゾールの合成

10

実施例54に記載された一般的手順に従った。N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)シクロプロパンカルボキサミドを-20で、1時間反応させ、5-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール(2.14g、89%)を得た。

【0391】

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 8.56-8.59(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.41-7.45(d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 1.81-1.90(m, 1H), 1.23-1.32(m, 1H), 0.93-1.15(m, 8H);  $^{19}\text{F}$  NMR(282 MHz;  $d_6$ -DMSO) -114.0(t); LCMS(m/z): 290( $\text{MH}^+$ )。

20

【0392】

実施例56

1-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾールの合成

実施例54に記載された一般的手順に従った。N-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセトアミドを-78~室温で一晩中反応させ、1-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール(1.95g、92%)を得た。

【0393】

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 8.52-8.54(d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.39-7.44(d,  $J=12.7$  Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 1.21-1.30(m, 1H), 0.92-1.04(m, 4H);  $^{19}\text{F}$  NMR(282 MHz;  $d_6$ -DMSO) -114.0(t); LCMS(m/z): 264( $\text{MH}^+$ )。

30

【0394】

実施例57

4-シクロプロピル-2-フルオロ-5-(5-イソプロピル-1H-テトラゾール-1-イル)ベンゼンアミンの合成

Parr容器に1-(2-シクロプロピル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール(1.69g、5.80 mmol)、EtOH(60 mL)、AcOH(900  $\mu$ L)、および10% Pd/C(水中に50%、Degussa type E101; 340 mg、出発ニトロ化合物20重量%)を充填して、懸濁液を作成した。容器を密閉して脱気し、 $\text{H}_2$ ( $\times 3$ )を詰め戻した。その後、容器に30 psiの $\text{H}_2$ を充填して、LCMS分析が変換を示すようになるまで震盪させた。この反応では、LCMS分析で2日目に変換が示された。反応混合物をCeliteのパッドでろ過して、CeliteのパッドをMeOHですすいだ。ろ液を蒸発乾固した。粗生成物をEtOAcと $\text{H}_2\text{O}$ とで分配して、3N NaOHで約pH 12~14に調整した。水層と有機層に分配して、有機層を3N NaOHで1回洗浄した。水層をEtOAcで3回抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させて( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )ろ過し、溶媒

40

50

を真空除去して、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 1 . 0 8 g、7 1 % ) をオフホワイト色の固体として生じさせた。

【 0 3 9 5 】

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO  $d_6$ , 300 MHz ): 6.74-6.77(m, 1H) 6.81 - 6.86 (m, 1H), 5.42 (br. s, 2H), 2.92 - 3.01 (m, 1H), 1.21 - 1.24 (m, 6H), 0.94 - 1.04 (m, 1H), 0.63 - 0.67 (m, 2H), 0.44 - 0.57 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( 282 MHz;  $d_6$  - DMSO ) - 130.0 (t); LCMS (m/z): 262 (MH<sup>+</sup>).

【 0 3 9 6 】

実施例 5 8

4 - シクロプロピル - 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) - 2 - フルオロベンゼンアミンの合成

実施例 5 7 に記載された一般の手順に従った。5 - シクロプロピル - 1 - ( 2 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - テトラゾールを 2 時間反応させ、4 - シクロプロピル - 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) - 2 - フルオロベンゼンアミン ( 205 mg、97% ) を得た。

【 0 3 9 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO  $d_6$ , 300 MHz ): 6.87 - 6.91 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.80 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 5.45 (br. s, 2H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 1.03 - 1.21 (m, 5H), 0.61 - 0.67 (m, 2H), 0.48 - 0.54 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( 282 MHz;  $d_6$  - DMSO ) - 130.0 (t); LCMS (m/z): 260 (MH<sup>+</sup>).

【 0 3 9 8 】

実施例 5 9

4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) - 2 - ベンゼンアミンの合成

実施例 5 7 に記載された一般の手順に従った。1 - ( 2 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - テトラゾールを 5 時間反応させて、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミン ( 1.68 g、97% ) を得た。

【 0 3 9 9 】

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO  $d_6$ , 300 MHz ): 6.84 - 6.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.73 - 6.76 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.42 (br. s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.05 - 1.14 (m, 1H), 0.60 - 0.66 (m, 2H), 0.47 - 0.52 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( 282 MHz;  $d_6$  - DMSO ) - 130.0 (t); LCMS (m/z): 234 (MH<sup>+</sup>).

【 0 4 0 0 】

実施例 6 0

N2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ) - 5 - フルオロ - N4 - ( 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

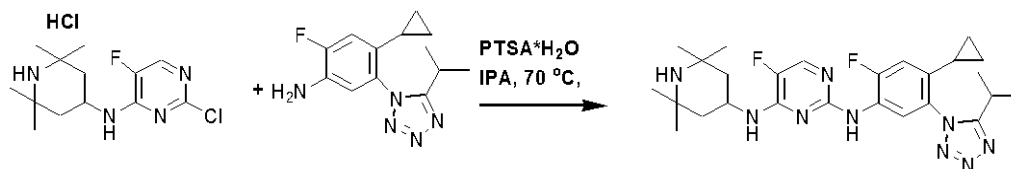
10

20

30

40

## 【化 6 1】



イソプロピルアルコール (10 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (300 mg、0.928 mmol、1 当量)、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) ベンゼンアミン (291 mg、1.11 mmol、1.2 当量) および PTSA - 水和物 (191 mg、0.742 mmol、0.8 当量) の混合物を、70 °C まで 7 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗反応混合物を濃縮乾固し、水、EtOAc および 1 N NaOH 中に取り出した。層を分離させた。有機層を 1 N NaOH で 2 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、ろ過して濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 M の NH<sub>3</sub> / MeOH の 1 % 増分を利用した DCM : 2 M の NH<sub>3</sub> / MeOH = 100 : 0.96 : 4 で溶出して、化合物 N2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (245 mg、52 %) を固体として生じさせた。

## 【0401】

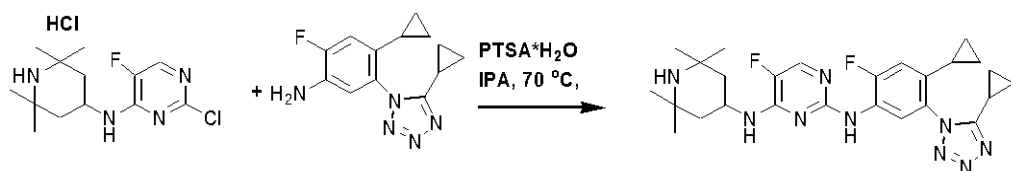
<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz): 8.55 (s, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 2H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 6.96 - 7.00 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.01 - 4.39 (m, 1H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 1.52 - 1.59 (m, 2H), 0.98 - 1.24 (m, 22H), 0.78 - 0.81 (m, 2H), 0.60 - 0.69 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz; d<sub>6</sub> - DMSO) - 117 (s), 167 (s); LCMS (m/z): 512 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0402】

## 実施例 6 1

N2 - (4 - シクロプロピル - 5 - (5 - シクロプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - N4 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

## 【化 6 2】



IPA (8 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (256 mg、0.791 mmol、1 当量)、4 - シクロプロピル - 5 - (5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) - 2 - フルオロベンゼンアミン (205 mg、0.791 mmol、1 当量) および PTSA - 水和物 (120 mg、0.633 mmol、0.8 当量) の混合物を、70 °C まで 8 日間加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を濃縮乾固し、水、EtOAc および 1 N NaOH 中に取り出した。層を分離させた。有機層を 1 N NaOH で 2 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、ろ過して濃縮乾固した。粗生成物を EtOAc : ヘキサンから研和により精製して、化合物 N2 - (4 - シクロプロピル - 5 - (5 - シクロ



プロピル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 2 7 6 m g 、 6 8 % ) を固体として生じさせた。

【 0 4 0 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO  $d_6$  , 3 0 0 M H z ) : 8 . 5 2 ( s , 1 H ) , 7 . 8 1 - 7 . 8 8 ( m , 2 H ) , 7 . 1 6 - 7 . 2 0 ( m , 1 H ) , 7 . 0 2 - 7 . 0 6 ( d ,  $J = 1 2 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 0 1 - 4 . 3 9 ( m , 1 H ) , 1 . 6 9 - 1 . 8 1 ( m , 1 H ) , 1 . 5 2 - 1 . 5 9 ( m , 2 H ) , 0 . 9 4 - 1 . 2 4 ( m , 2 0 H ) , 0 . 7 5 - 0 . 7 9 ( m , 2 H ) , 0 . 6 0 - 0 . 6 8 ( m , 2 H ) ;  $^{19}\text{F}$  NMR ( 2 8 2 M H z ;  $d_6$  - DMSO ) - 1 1 8 ( s ) , 1 6 6 ( s ) ; L C M S ( m / z ) : 5 1 0 ( M H  $^+$  ) .

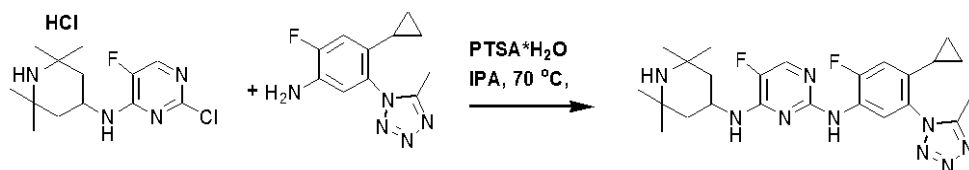
10

【 0 4 0 4 】

実施例 6 2

N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【 化 6 3 】



20

I P A ( 1 3 m L ) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 ( 4 1 6 m g 、 1 . 2 9 m m o l 、 1 当量 ) 、 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) ベンゼンアミン ( 3 0 0 m g 、 1 . 2 9 m m o l 、 1 当量 ) および P T S A - 水和物 ( 1 9 6 m g 、 1 . 0 3 m m o l 、 0 . 8 当量 ) の混合物を、70 まで6日間加熱した。周囲温度まで冷却した後、粗混合物を濃縮乾固し、水、E t O A c および 1 N N a O H 中に取り出した。層を分離させた。有機層を 1 N N a O H で 2 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、ろ過して濃縮乾固した。粗生成物を E t O A c : ヘキサンから研和により精製して、化合物 N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 3 6 1 m g 、 5 8 % ) を固体として生じさせた。

30

【 0 4 0 5 】

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO  $d_6$  , 3 0 0 M H z ) : 8 . 5 2 ( s , 1 H ) , 7 . 7 4 - 7 . 8 1 ( m , 2 H ) , 7 . 1 4 - 7 . 1 9 ( m , 1 H ) , 6 . 9 8 - 7 . 0 8 ( d ,  $J = 1 2 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 0 1 - 4 . 3 5 ( m , 1 H ) , 2 . 3 9 ( s , 3 H ) , 1 . 5 2 - 1 . 5 9 ( m , 2 H ) , 0 . 9 5 - 1 . 1 4 ( m , 1 6 H ) , 0 . 7 4 - 0 . 7 8 ( m , 2 H ) , 0 . 6 1 - 0 . 6 7 ( m , 2 H ) ;  $^{19}\text{F}$  NMR ( 2 8 2 M H z ;  $d_6$  - DMSO ) - 1 1 8 ( s ) , 1 6 7 ( s ) ; L C M S ( m / z ) : 4 8 4 ( M H  $^+$  ) .

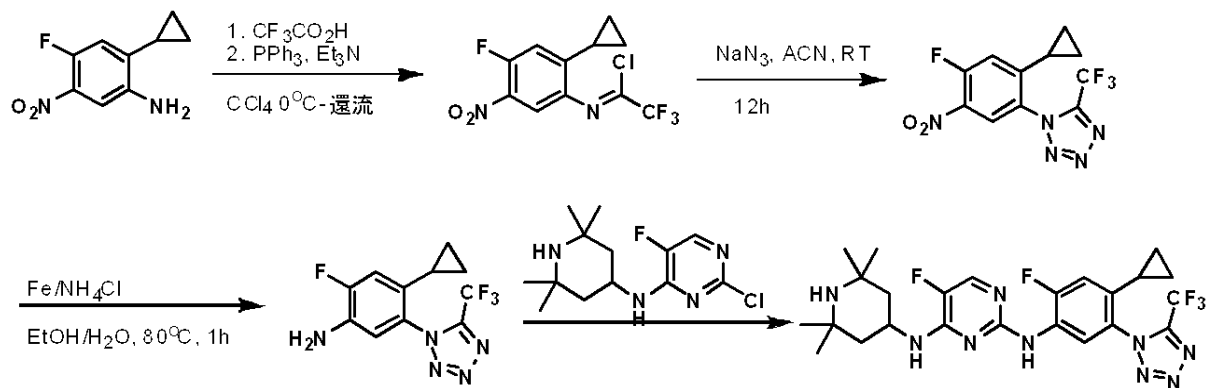
40

【 0 4 0 6 】

実施例 6 3

N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - ( 5 - トリフルオロメチル) - 1 H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

## 【化 6 4】



実施例 40 および 41 に記載された一般的手順に従った。

## 【 0 4 0 7 】

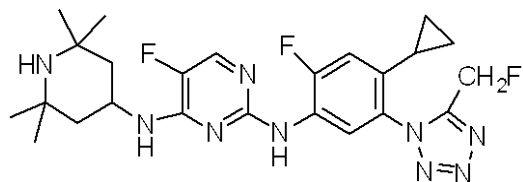
表題化合物の特徴づけデータ： $^1\text{H}$  NMR (DMSO) : 8.53 (s, 1H), 7.79 - 7.82 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.32 (br. m, 1H), 1.61 (d, 2H), 1.09 - 1.17 (m, 4H), 0.99 (s, 12H), 0.67 (d, 2H), 0.52 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO) : -165.9, -119.1, -60.7; LCMS (m/z) : 538 (MH<sup>+</sup>)。 20

## 【 0 4 0 8 】

実施例 64

N<sup>2</sup> - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 5 - (5 - トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロ - N<sup>4</sup> - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

## 【化 6 5】



実施例 51 に記載された一般的手順に従ったが、最後の還元ステップは実施例 41 の条件で実施した。

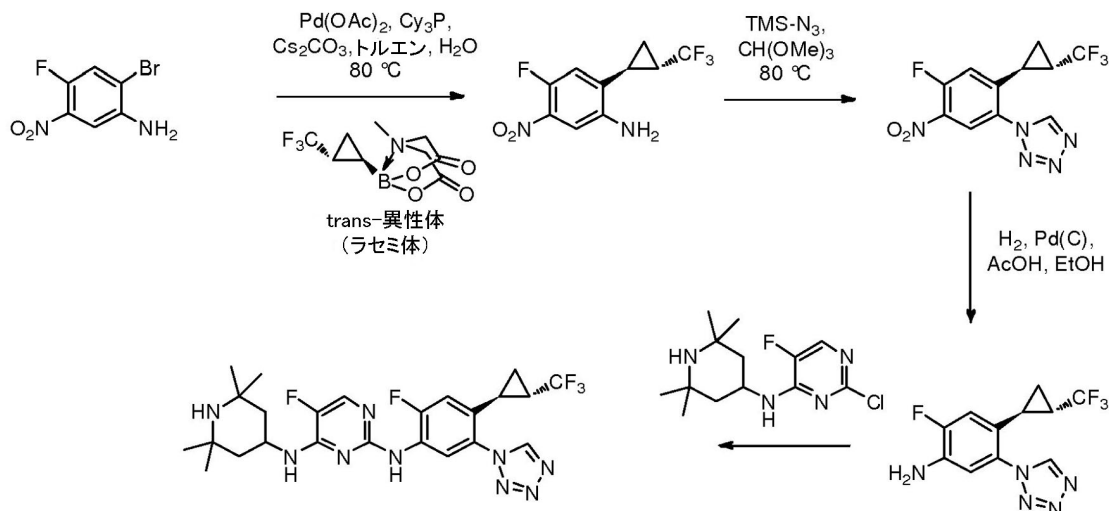
## 【 0 4 0 9 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; d<sub>6</sub> - DMSO) 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (br. s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.67 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 1.68 - 1.64 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 2H), 1.11 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 0.74 (m, 2H), 0.62 (m, 2H); m/z = 502.4 (M + H)<sup>+</sup>; m/z = 500.3 (M - H)<sup>+</sup>。 40

## 【 0 4 1 0 】

trans - 5 - フルオロ - N<sup>2</sup> - (2 - フルオロ - 4 - (2 - トリフルオロメチル) シクロプロピル) - 5 - (1H - テトラゾル - 1 - イル) フェニル) - N<sup>4</sup> - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

## 【化 6 6】

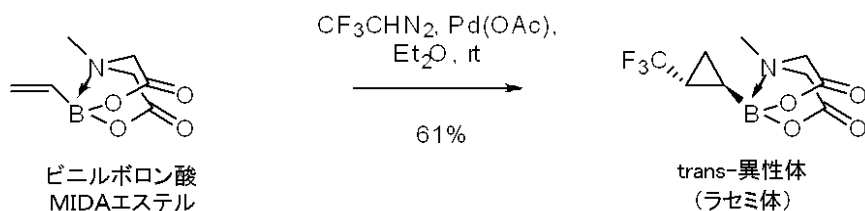


10

## 実施例 6 5

trans - 2 - (トリフルオロメチル)シクロプロピルボロン酸MIDAエステルの調製

## 【化 6 7】



20

## ステップ 1 : トリフルオロメチルジアゾメタンの調製

水 (10 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (4.6 g、66 mmol) を、0 の水 (25 mL) およびエーテル (45 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン塩酸塩 (8.1 g、60 mmol) の攪拌溶液に一度に添加した。反応容器をテフロンストッパーで密閉し、混合物を 0 ~ 室温で攪拌し、室温でおよそ 3 時間攪拌した。その後、混合物を分液ロートで分配して、生成物を含有するエーテル層をこれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。トリフルオロメチルジアゾメタン生成物の収率は、本明細書の引用文献 (= 3.32 g) に基づいておよそ 50 % であると仮定した。

30

## 【0411】

手順に関する安全上の注意：ジアゾ化合物は潜在的に爆発性である。反応は、ブラストシールドの後ろで、ひびまたは目立った傷のないガラス製品において実施し、ガラス製品を使用前に点検すること。手順は、全体が参照により本明細書に組み入れられた、J. Am. Chem. Soc. 1943, 65, 1458を参照されたい。

## ステップ 2 : trans - 2 - (トリフルオロメチル)シクロプロピルボロン酸MIDA エステルの調製

40

Et<sub>2</sub>O (45 mL) 中のトリフルオロメチルジアゾメタン (3.32 g、30 mmol) の混合物を、室温の Et<sub>2</sub>O 中のビニルボロン酸MIDAエステル (Sigma - Aldrich社、ミズーリ州セントルイス; 1.65 g、9.0 mmol) および Pd (OAc)<sub>2</sub> (50 mg) の攪拌された懸濁液に滴下した。10 分間添加した後 (トリフルオロメチルジアゾメタンの約 1 / 4 がこの段階で添加されている)、更なる Pd (OAc)<sub>2</sub> (50 mg) および Et<sub>2</sub>O (100 mL) を添加して、トリフルオロメチルジアゾメタンを更に 20 分間滴下した (この時間の後、およそ 3 / 4 が添加された)。EtOAc (50 mL) および Pd (OAc)<sub>2</sub> (50 mg) をこの時点で添加して、残りのトリフルオロメチルジアゾメタンを 10 分間かけて滴下した。トリフルオロメチルジアゾメタ

50

ンの完全な添加の後、混合物をTLCにより分析して、完全に反応したことが示された。溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲルにドライロードして、EtOAcを溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.45 g、61%)を固体として生じさせた。試料をEtOAcから再結晶化させ、その後、1,2-ジクロロエタンから再度少量を再結晶化させて、x線結晶学による分析に適した結晶を生じさせた。示されたx線試験から、該材料がtrans-異性体であることが確認された。注：生成物はtrans異性体であるがラセミ体である。

#### 【0412】

手順は、全体が参照により本明細書に組み入れられた、Tetrahedron Letters 2010, 51, 1009-1011を参照されたい。該手順および以下の手順については、全体が本明細書に組み入れられた、2010年12月1日出願の米国特許仮出願第61/418,654号(Attorney Docket No. RIGL-071PRV)、表題「Cyclopropyl MIDA Boronate」を参照されたい。

10

#### 【0413】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 3.99 - 3.72 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.53 (m, 1H), 0.31 (m, 1H), 0.00 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 282 MHz): -65.4.

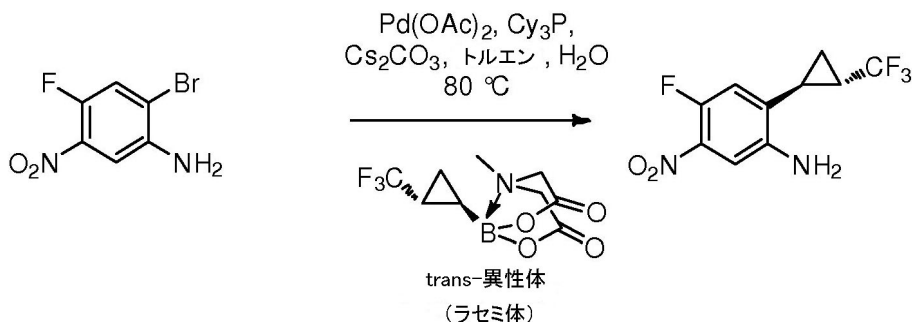
#### 【0414】

##### 実施例 66

20

trans-4-フルオロ-2-(2-トリフルオロメチル)シクロプロピル)-5-ニトロベンゼンアミンの調製

#### 【化68】



30

トルエン(5 mL)および $\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL)中の、2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロアニリン(353 mg、1.5 mmol)、trans-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピルボロン酸MIDAエステル(477 mg、1.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (51 mg、0.23 mmol)、 $\text{Cy}_3\text{P}$ (126 mg、0.45 mmol)および $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.93 g、9.0 mmol)の混合物を、 $\text{N}_2$ で15分間脱気し、その後、窒素雰囲気下に置いて3時間加熱還流した。混合物の温度を100 (ブロック温度)まで低下させて、混合物を一晩撹拌した。反応の完了後、混合物を冷却して、EtOAc(100 mL)および $\text{H}_2\text{O}$ (100 mL)を添加した。混合物をCeliteでろ過し、ろ過ケーキを $\text{H}_2\text{O}$ (50 mL)およびEtOAc(50 mL)で洗浄した。ろ液の水層と有機層とに分配して、水層をEtOAc(50 mL  $\times$  1)で抽出した。ひとまとめにした有機層をブライン(50 mL  $\times$  1)で洗浄し、乾燥させて( $\text{MgSO}_4$ )ろ過し、溶媒を真空除去して、粗残渣を残留させた。残渣をシリカゲルにドライロードし、EtOAc/ヘキサン(2:8から3:7へ)を溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物(214 mg、54%)を生じさせた。注：生成物はtrans異性体であるがラセミ体である。

40

#### 【0415】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7.32 (dd,  $J$  = 6.8, 2

50

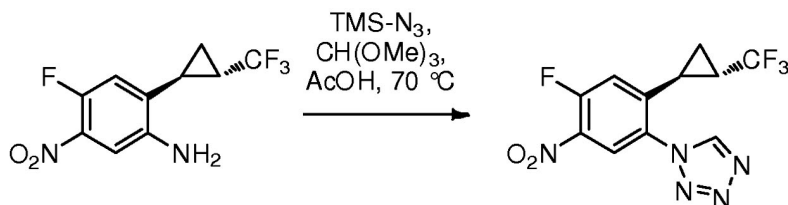
. 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 3 ( d d , J = 1 2 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 5 . 6 0 ( b r . s , 2 H ) , 2 . 4 9 - 2 . 4 1 ( m , 1 H ) , 2 . 3 6 - 2 . 2 9 ( m , 1 H ) , 1 . 4 2 - 1 . 3 5 ( m , 1 H ) , 1 . 1 6 - 1 . 1 1 ( m , 1 H ) ;  $^{19}\text{F}$  NMR ( 2 8 2 M H z ,  $d_6$  - DMSO ) : - 1 3 5 . 7 ( d d ) , - 6 4 . 8 ( d ) ;  $m/z$  = 2 6 5 . 8 7 ( M + H )  $^{+}$  ;  $m/z$  = 2 6 3 . 0 0 ( M - H )  $^{+}$

【 0 4 1 6 】

実施例 6 7

t r a n s - ( 4 - フルオロ - 2 - ( 2 - トリフルオロメチル ) シクロプロピル ) - 5 - ニトロフェニル - 1 H - テトラゾールの調製

【 化 6 9 】



t r a n s - 4 - フルオロ - 2 - ( 2 - トリフルオロメチル ) シクロプロピル ) - 5 - ニトロベンゼンアミン ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 6 m m o l ) 、 オルトギ酸トリメチル ( 0 . 8 3 m L 、 7 . 6 m m o l ) 、 アジ化トリメチルシリル ( 2 0 0  $\mu$  L 、 1 . 5 2 m m o l ) および A c O H ( 3 m L ) の混合物を、 7 0  $^{\circ}$  C まで加熱して一晩撹拌した。冷却した後、混合物を真空濃縮した。残渣を E t O A c ( 7 5 m L ) および 1 N N a O H ( 3 0 m L ) で分配した。有機層を乾燥させて ( M g S O  $_4$  ) る過し、溶媒を真空除去して、粗残渣を残留させた。残渣を、 E t O A c / ヘキサン ( 3 : 7 から 4 : 6 へ ) を溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィー ( 残渣をシリカゲルにドライロードした ) により精製して、生成物 ( 1 5 4 m g 、 6 4 % ) を生じさせた。注 : 生成物は t r a n s 異性体であるがラセミ体である。

【 0 4 1 7 】

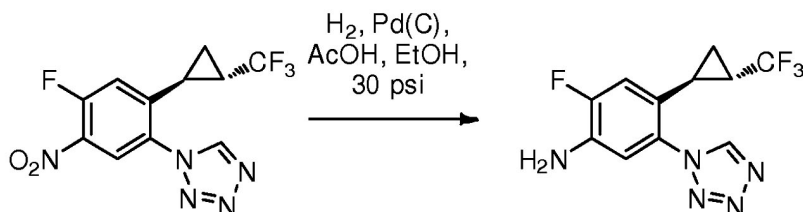
$^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 M H z ,  $d_6$  - DMSO ) : 9 . 8 5 ( s , 1 H ) , 8 . 5 7 ( d , J = 7 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 6 9 ( d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H ) , 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 1 9 - 2 . 2 0 ( m , 1 H ) , 1 . 5 5 - 1 . 4 9 ( m , 1 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 3 0 ( m , 1 H ) ;  $^{19}\text{F}$  NMR ( 2 8 2 M H z ,  $d_6$  - DMSO ) : - 1 1 4 . 6 , - 6 5 . 8 ( d ) ;  $m/z$  = 3 5 9 . 1 0 ( M + M e C N + H )  $^{+}$  ;  $m/z$  = 3 1 6 . 0 4 ( M - H )  $^{+}$

【 0 4 1 8 】

実施例 6 8

t r a n s - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - トリフルオロメチル ) シクロプロピル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) ベンゼンアミンの調製

【 化 7 0 】



t r a n s - ( 4 - フルオロ - 2 - ( 2 - トリフルオロメチル ) シクロプロピル ) - 5 - ニトロフェニル - 1 H - テトラゾール ( 1 5 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l ) 、 パラジウム ( チャコール上で 1 0 重量 % 、 D e g u s s a t y p e E 1 0 1 ( 3 0 m g ) 、 A c O H ( 7 5  $\mu$  L ) および E t O H ( 2 0 m L ) の混合物を、 2 5 ~ 3 0 p s i で 1 週間水

10

20

30

40

50

素化した (LC/MS で生成物への変換が 95% 超となるのが示されるまで。注: ヒドロキシルアミン中間体のアニリン生成物への還元は緩やかなステップである)。その後、混合物を Celite でろ過し、ろ過ケーキを EtOH (20 mL × 3) で洗浄した。ろ液を真空濃縮して粗残渣を残留させ、EtOAc/ヘキサン (4:6) を溶離液として用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (残渣をシリカゲルにドライロードした) により精製して、生成物 (94 mg、69%) 固体として生じさせた。注: 生成物は trans 異性体であるがラセミ体である。

【0419】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9.79 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.65 (br. s, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 1.08 - 1.01 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $d_6$ -DMSO): -131.5 (dd), 65.5 (d);  $m/z = 329.15$  (M + MeCN + H)<sup>+</sup>;  $m/z = 286.08$  (M - H)<sup>+</sup>.

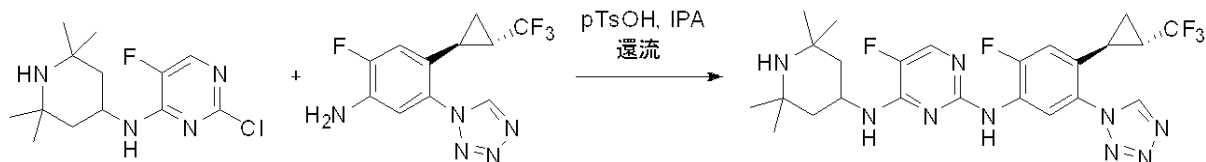
10

【0420】

実施例 69

trans-5-フルオロ-N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-4-(2-トリフルオロメチル)シクロプロピル)-5-(1H-テトラゾル-1-イル)フェニル)-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの調製  
【化71】

20



イソプロピルアルコール (2 mL) 中の trans-(2-フルオロ-4-(2-トリフルオロメチル)シクロプロピル)-5-(1H-テトラゾル-1-イル)ベンゼンアミン (90 mg、0.31 mmol)、2-クロロ-5-フルオロ-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)-4-ピリミジンアミン塩酸塩 (85 mg、0.26 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (40 mg、0.21 mmol) の混合物を 70 °C まで加熱して、週末の間攪拌した。更にイソプロピルアルコール (10 mL) を添加して、混合物は、70 °C に達した後に均質になった。混合物を室温まで放冷すると、沈殿物が出現した。混合物をろ過し、ろ過ケーキをイソプロピルアルコール (2 mL) で洗浄した [注: ろ液中にはまだ生成物が多量に存在する]。その後、ろ過ケーキを EtOAc (50 mL) で懸濁させて、0.5 N NaOH (30 mL) を添加した。水層と有機層とに分配して、有機層をブライン (20 mL × 1) で洗浄し、乾燥させて (MgSO<sub>4</sub>) ろ過し、溶媒を真空除去して、生成物 (49 mg、35%) を固体として残留させた。注: 生成物は trans 異性体であるがラセミ体である。

30

【0421】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9.83 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.65 (br. s, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 7.20 (br. d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.25 - 1.02 (m, 4H), 0.97 (s, 6H), 0.92 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $d_6$ -DMSO): -165.7, -119.6, -65.6;  $m/z = 538.48$  (M + H)<sup>+</sup>;  $m/z = 536.38$  (M - H)<sup>+</sup>.

40

【0422】

実施例 70: PKC アッセイ

PKC-アルファ、PKC-ベータ、PKC-デルタ、PKC-イプシロンおよび PK

50

C - シータ活性の阻害を、E L I S Aにより次のとおり決定した： N U N C M A X I S O R P（番号436110）プレートまたは C o s t a r H i g h B i n d i n g（番号3922）プレートを、1×PBS中0.01mg/mLのニュートラアビジン（Neutravidin）（P i e r c e社番号P I - 31000）（100μL/ウェル）で、4で18～24時間コーティングした。使用する準備が整ったら、プレートを1×PBSTで洗浄し、その後、1×PBST中2%のBSA（100μL/ウェル）で、室温で最低1時間ブロックした。反応は、60μL/ウェルの容量で実施した。開始する準備が整ったら、プレートを1×PBSTで洗浄して、2%BSAブロッキング溶液を除去した。その後、必要な緩衝液成分ならびに適切な濃度のATPおよびペプチド基質を含有する反応溶液を、各ウェルに添加した（表3参照）。その後、適切な濃度の被験化合物を添加した（添加される容量については、キナーゼのDMSO耐性が約0.2%であることに配慮すべきである）。その後、キナーゼの添加により、反応を開始させたが、そのおよその最終濃度を表3に列挙している（これが、酵素活性のバッチ変動に応じて変動することに留意）。その後、反応を室温で20分間放置した後に、プレートを1×PBSTで洗浄した。

【表3】

| キナーゼ   | 緩衝液成分   | [ATP]<br>(μM) | [ペプチド]<br>(μM)   | 時間<br>(分) | 1° および 2° 抗体   | 注  |
|--|---|---------------|--|-----------|--|--|
| PKCs<br>α:約8<br>ng/mL<br>β:約16<br>ng/mL<br>δ:約13<br>ng/mL<br>ε:約13<br>ng/mL<br>θ:約8<br>ng/mL | 20mM ヘ<br>ペス<br>pH 7.4<br>5mM<br>MgCl <sub>2</sub><br>0.2mM<br>CaCl <sub>2</sub><br>1mM DTT<br>0.05%<br>Chaps | 1 μM          | 1 μM PKC<br>ペプチド<br>(ピオチン<br>-RFARKGSLRQK<br>NV)<br>(Invitrogen<br>#P2760) | 20<br>分   | ウサギ pSer PKC 基<br>質 Ab (Cell<br>Signaling #2261);<br>HRP-ヤギ抗ウサギ<br>(Jackson<br>Immunoresearch<br>#111-035-003) | 0.15mg/mL DAG<br>(Sigma #D0138)<br>0.75mg/mL ホス<br>ホセリン (Sigma<br>#P6641)<br>DMSO 耐性約 0.2% |

## 【0423】

その後、反応混合物をプレートから除去し、1×PBSTで洗浄した後に、1×PBST中0.1%のBSA溶液中で1:10000希釈した適切な一次および二次抗体（表3）を含有する抗体現像液を各ウェル（100μL/ウェル）に添加した。その後、これを室温で最短1時間放置した。この時間の後、プレートを1×PBSTでもう一度洗浄した。その後、SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent 基質（P i e r c e社番号P I - 37069）を添加して（100μL/ウェル）、プレートを発光プレートリーダーで読み取った。

## 【0424】

## 実施例71：PKCアッセイ

別法として、PKC活性の阻害を、異なる濃度の阻害薬での蛍光偏光でリン酸化ペプチドの生成をモニタリングすることにより測定する。反応を96ウェルプレートフォーマットで、20mMのヘペス（pH7.4）、5mMのMgCl<sub>2</sub>、0.2mMのCaCl<sub>2</sub>、1mMのDTT、0.02%のBrj-35、0.1mg/mLのホスファチジルセリン、0.02mg/mLのジオレオイル-sn-グリセロールおよびそれぞれ5μMのATPおよびペプチド基質を含有する全容量20μLで実施する。化合物を、最初にDMSO中で連続希釈し、その後上記の濃度のヘペス、MgCl<sub>2</sub>、CaCl<sub>2</sub>、DTTおよびBrj-35を含有する溶液に移して、5×化合物の2%DMSO溶液を得、その後これを反応溶液に添加する。表4に記載された典型的な濃度で、PKCを添加することにより反応を開始し、その後室温で20分間インキュベーションする。この時間の終了時に

、Invitrogen社のP 2 7 4 8プロトコルを使用して、クエンチ（EDTA）試薬および検出（ペプチドトレーサーおよび抗体）試薬の組合せを添加する。30分間のインキュベーションの後に、Tecan Polarian装置を使用して、生じたリン酸化ペプチドの量を蛍光偏光（Ex = 485 nm、Em = 535 nm）により測定する。

【表4】

|           | ペプチド基質        | 配列番号         | 酵素の供給業者  | 典型的な酵素濃度 |
|-----------|---------------|--------------|--|----------|
| PKC シータ   | RFARKGSLRQKNV | Seq ID No. 1 | Upstate Biotechnologies,<br>カリフォルニア州<br>テメキュラ<br>カタログ番号 14-444 | 40 ng/mL |
| PKC イプシロン | RFARKGSLRQKNV | Seq ID No. 1 | Upstate Biotechnologies,<br>カリフォルニア州<br>テメキュラ<br>カタログ番号 14-518 | 50 ng/mL |

"

## 【0425】

実施例72：IL-2 ELISA、ヒト初代T細胞、抗CD3 + CD28 +（全細胞アッセイ）

ヒト初代T細胞の単離および培養：ヒト初代T細胞を次のとおり調製した。全血を健康な志願者から得て、PBSと1：1で混合し、フィコール・ハイパック（Ficoll Hypaque）（Amersham Pharmacia Biotech社、ニュージャージー州ピスカタウェイ、カタログ番号17-1440-03）に血液/PBS：ふいこール比2：1で重層させて、4、1750 rpmで30分間遠心分離した。血清：フィコールの界面の細胞を回収し、5倍容量のPBSで2回洗浄した。これらの新たに単離されたヒト末梢血単核細胞を、1 µg/mLのCD3および5 µg/mLのCD28（抗ヒトCD3、BD Pharmingen社、カタログ番号555336、抗ヒトCD28、ベクマン・コールター社、カタログ番号IM1376）でプレコーティングされたフラスコ内に40 U/mLのIL2を含有するYssel培地中で培養した。細胞を3～4日間刺激し、その後新たなフラスコに移し、10% FBSおよび40 U/mLのIL-2を含むRPMI（L-グルタミンを含むRPMI-1640；メディアテック社、バージニア州ハーダンカタログ番号10-040-CM）中で保持した。その後、初代T細胞をPBSで2回洗浄して、IL-2を除去した。

## 【0426】

初代T細胞刺激およびIL2 ELISA：ヒト初代T細胞（1ウェルあたり細胞100,000個）をYssel培地中で被験化合物と共に、またはそれを伴わずに、37で1時間ブレインキュベートした。その後、細胞を1 µg/mLのCD3および5 µg/mLのCD28でプレコーティングされた丸底96ウェルプレートに移すことにより、細胞を刺激した。カウンターアッセイとして、代わりに、Yssel中のPMAおよびイオノマイシンの8×保存溶液を添加することにより、細胞を刺激した（最終濃度が0.5 ng/mLのPMAおよび0.1 µMのイオノマイシン、両者ともCalbiochem社製）。細胞を37で24時間インキュベートした後、R&D Systems社製のヒトIL-2 DuoSet ELISAキット、カタログ番号DY202Eを使用するELISAにより、IL-2の定量のために、上清100 µLを回収した。

## 【0427】

表5は、全細胞アッセイで検査された化合物でのIC<sub>50</sub>値を示しており、ここで「A」は、提示されたアッセイにおける0.25 µM未満のIC<sub>50</sub>を示し、；「B」は、0.25～0.5 µMであり；「C」は0.5～1 µMであり；「D」は、IC<sub>50</sub>が1 µMを超えることを示す。



【表 5】

| 化合物  | 前細胞アッセイ |
|------|---------|
| I-1  | A       |
| I-2  | A       |
| I-3  | C       |
| I-4  | A       |
| I-5  | A       |
| I-6  | A       |
| I-7  | A       |
| I-8  | A       |
| I-9  | A       |
| I-10 | B       |
| I-11 | A       |
| I-12 | A       |
| I-13 | A       |
| I-14 | A       |
| I-15 | A       |
| I-16 | A       |
| I-17 | A       |
| I-18 | A       |
| I-19 | A       |
| I-20 | A       |

10

20

## 【0428】

## 実施例73：カルシウム流入

p c D N A 5 / F R T / T O + h T R P V 4 a、ラット T R P V 1 - H A または r T R P A 1 - H A が安定的にトランスフェクトされている H E K - F L P T R E X 細胞を、10% テトラサイクリン不含ウシ胎仔血清、ハイグロマイシン (50 μg/ml) およびブラストサイジン (10 μg/ml) を含有するダルベッコ変法イーグル培地 (D M E M) 中で増殖させる。細胞をテトラサイクリン (0.1 μg/ml、20 h) で処理して、T R P 発現を誘発する。ラットまたはマウスの胸髄および腰髄由来の D R G を、低温ハンクス液 (H B S S) 中で破碎し、1 mg/ml のコラゲナーゼ I A 型および 0.1 mg/ml の D N A s e I V 型を含有する D M E M 中、37 °C で 60 の間インキュベートし、ペレット化させて、0.25% トリプシンと共に 30 分間インキュベートする。神経細胞をペレット化し、10% のウシ胎仔血清、10% のウマ血清、100 U/ml のペニシリン、0.1 mg/ml のストレプトマイシン、2 mM のグルタミンを含有する D M E M で懸濁し、溶液が濁って均質になるまで穏やかに研和することにより分離し、P o l y O n i t i n e / ラミニンでコーティングされたカバーガラスに播種する。神経細胞を、実験前に 3 ~ 4 日間培養する。

30

40

## 【0429】

カバーガラスまたは 96 マルチウェルプレート上で増殖させた細胞を、Ca<sup>2+</sup> および Mg<sup>2+</sup>、20 mM のヘプス緩衝液、0.1% の B S A、100 U/ml のペニシリン、100 μg/ml のストレプトマイシンを含有する H B S S (pH 7.4) 中で、2.5 ~ 5 μM の F u r a - 2 A M (I n v i t r o g e n 社) と共に 37 °C で 20 ~ 45 分間インキュベートする。細胞を洗浄し、蛍光を F - 2500 分光光度計で、F l e x s t a t i o n 3 マイクロプレートリーダー I I I (細胞集団中のカルシウムを測定するため) もしくは Z e i s s A x i o v e r t 顕微鏡で、または I C C D ビデオカメラおよびビ

50

デオ顕微鏡収集プログラム（単一の神経細胞中のカルシウム流入を測定するため）を使用して、340 nmおよび380 nmの励起ならびに510 nmの発光で測定する。物質をチャンパーに直接注入する（分光光度計では20 mlを2 mlへ；Flexstationでは200 ml中に20 ml、単一細胞用のチャンパーでは350 ml中に50 ml）。

#### 【0430】

##### 実施例74：インビボ過形成

機械的疼痛を、0.173 mNのvon Freyヘアを5回適用し、それに応答した後肢の逃避回数として定量する。応答をパーセント値として表し（例えば、5回のうち3回の逃避は60%として記録される）、機械的痛覚過敏は、基礎測定に比較した逃避のパーセント値の上昇と定義する。2) 機械的疼痛は、「アップダウンパラダイム」を使用して定量され、足底中央表面に5秒間、または逃避応答が生じるまで適用されたvon Freyフィラメントに対する50%応答閾値を決定する。von Freyフィラメントは、強度1.65、2.44、2.83、3.22、3.61、3.84、4.08の範囲である。

10

#### 【0431】

熱痛覚過敏を、足底検査装置を使用してマウスにおいて評価し、輻射熱に対する肢の逃避潜時として定量する。熱痛覚過敏は、基礎測定に比較した逃避潜時の減少と定義する。基礎レベルを測定した後に、軽ハロセン麻酔（5%）下でマウスに被験化合物を左肢または右肢に注射し（5~10 µl 足底内注射）、異なる時点で肢の逃避測定を繰り返す。PAR2 TRPV1、TRPV4およびTRPA1媒介痛覚過敏およびTRPV媒介応答の潜在能力を評価するために、マウスをPAR2-APで15分間、続いてカプサイシン、4 PDDまたはHNEで治療する。プロテインキナーゼの役割を評価するために、アゴニストで攻撃する20~30分前に、アンタゴニストまたは対応する媒体を注射する。異なる治療により誘発される効果を同一のラットにおいて、右肢（例えば、食塩水または媒体を受けた）で記録された応答を左肢（例えば、PAR2-APまたは4 PDDを受けた）で得られた応答と比較して評価する。

20

#### 【0432】

ホルマリン誘発痛覚過敏は、疼痛行動を誘発するため、5%ホルマリン溶液を使用して皮内注射によりマウスまたはラット前肢の背側表面に投与することにより評価する。疼痛を、体位に関係する4つのレベルのスケール：0、正常体位のレベル；1、注射された肢は床についたままだが、動物を支えていないレベル；2、注射された肢が明らかに逃避しているレベル；および3、注射された肢を舐めているか、噛んでいるか、または振っているレベル、で評価する。動物を、注射の3分後（侵害受容器の直接刺激から生じる初期相と定義）、その後、注射の30~60分後（炎症現象が生じる増感期間を含む第二相と定義）に観察してスコアづけする。3分間隔毎の侵害受容行動のスコアを、各行動に掛かった秒数の加重平均として算出する。2.5%ホルマリン溶液を足底内注射により投与し、熱的疼痛および機械的疼痛を、上記の通り30~60分後に測定する。プロテインキナーゼの役割を評価するために、アンタゴニストまたはその媒体（対照）を、ホルマリンの20~30分前に右肢に注射する。侵害受容行動を各ラットでスコアづけし、対照と比較する。

30

40

#### 【0433】

本発明を、その具体的な実施形態を参照して記載したが、当業者には、本発明の真の主旨および範囲を逸脱することなく、様々な変更を施し得ることおよび均等物に置き換えることが理解されるべきである。加えて、特定の状況、材料、組成物、方法、方法ステップ（複数可）を本発明の目的、主旨および範囲に適合させるために、多くの改良を施すことができる。かかる改良の全てが、本明細書に添付された特許請求の範囲内にあるものとする。

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. |       |           | F I     |       |
|-------------|-------|-----------|---------|-------|
| A 6 1 P     | 9/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00  |
| A 6 1 P     | 9/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/04  |
| A 6 1 P     | 9/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10  |
| A 6 1 P     | 9/12  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/12  |
| A 6 1 P     | 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 |
| A 6 1 P     | 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06 |
| A 6 1 P     | 13/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12 |
| A 6 1 P     | 15/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 15/00 |
| A 6 1 P     | 17/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/04 |
| A 6 1 P     | 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06 |
| A 6 1 P     | 17/08 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/08 |
| A 6 1 P     | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02 |
| A 6 1 P     | 21/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 21/02 |
| A 6 1 P     | 21/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 21/04 |
| A 6 1 P     | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 |
| A 6 1 P     | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 |
| A 6 1 P     | 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 27/02 |
| A 6 1 P     | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 |
| A 6 1 P     | 31/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/00 |
| A 6 1 P     | 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 |
| A 6 1 P     | 37/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02 |
| A 6 1 P     | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06 |
| A 6 1 P     | 37/08 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08 |
| A 6 1 P     | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 |

- (72)発明者 コルリ, ラオ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 4 0 4, フォスター シティ, イー・ヒルズデール ブールバード 1 2 0 0 # 2 0 8
- (72)発明者 アルバレス, サルバドール  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 5 3 6, フリーモント, ハーシュ テラス 2 9 4
- (72)発明者 ダンクトン, マシュー  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 6, サン ブルーノ, グレン ビュー ドライブ 7 5 0 アパートメント. 2 0 4
- (72)発明者 シング, ラジンダー  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 0 2, ベルモント, ヒルマン アベニュー 1 8 3 2
- (72)発明者 チャン, ジン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 4 0 4, フォスター シティ, パウンティ ドライブ 7 3 6 # 3 6 2 0
- (72)発明者 マスダ, エステバン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 2 5, メンロ パーク, オークハースト プレイ ス 2 3 2

審査官 井上 典之

- (56)参考文献 特許第5 7 8 1 9 4 3 ( J P , B 2 )  
国際公開第2 0 0 9 / 0 1 2 4 2 1 ( W O , A 1 )  
特表2 0 1 2 - 5 1 5 7 2 4 ( J P , A )

国際公開第2009/145856(WO,A1)  
国際公開第2005/016893(WO,A1)  
国際公開第2005/013996(WO,A1)  
国際公開第2006/133426(WO,A1)  
国際公開第2010/038081(WO,A1)  
米国特許出願公開第2010/0179165(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 401/00 - 421/14  
A61K 31/33 - 33/44  
A61P 1/00 - 43/00  
CAplus/REGISTRY(STN)