

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-534458

(P2009-534458A)

(43) 公表日 平成21年9月24日(2009.9.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 239/48 (2006.01)	C07D 239/48	C S P 4 B 0 2 4
C07D 239/94 (2006.01)	C07D 239/94	Z N A 4 C 0 6 3
C07D 239/42 (2006.01)	C07D 239/42	Z 4 C 0 8 6
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12	
C07D 401/10 (2006.01)	C07D 401/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 269 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-507166 (P2009-507166)	(71) 出願人	598176569 キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED イギリス国 ロンドン ダブリューシー2 エイ 3エヌエル サーディニアストリート サーディニアハウス
(86) (22) 出願日	平成19年4月26日 (2007.4.26)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月16日 (2008.12.16)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 國際出願番号	PCT/GB2007/001537	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 國際公開番号	W02007/125331		
(87) 國際公開日	平成19年11月8日 (2007.11.8)		
(31) 優先権主張番号	0608269.7		
(32) 優先日	平成18年4月26日 (2006.4.26)		
(33) 優先権主張国	英國(GB)		
(31) 優先権主張番号	60/745,630		
(32) 優先日	平成18年4月26日 (2006.4.26)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アミノーエチルーアミノーアリール(AEAA) 化合物およびそれらの使用

(57) 【要約】

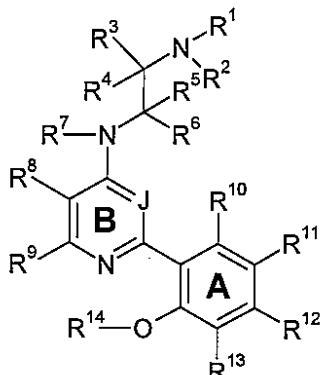
本発明は、一般的には、治療用化合物の分野に関し、より具体的には、中でもタンパク質キナーゼD(PKD)(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)を阻害する、ある種のアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物に関する。本発明は、また、当該化合物を含む医薬組成物、ならびにPKDを阻害するための、そしてPKDに媒介される、PKDの阻害によって改善される等の、癌等の増殖状態を始めとする疾患および状態の治療における、インビボおよびインビトロ双方での当該化合物および組成物の使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式の化合物、ならびに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、エーテル、エステル、化学的保護形態およびプロドラッグから選択される、化合物：

【化 1】



10

20

30

40

50

(式中、

Jは、独立に、NまたはCHであり；そして

(1)R⁸およびR⁹の各々は、独立に、-Hまたは環B置換基であり；あるいは

(2)R⁸およびR⁹は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど5個の環原子またはちょうど6個の環原子を有する芳香族環Cを形成し、各環原子は、炭素環原子または窒素環原子であり、環Cは、ちょうど0個、ちょうど1個またはちょうど2個の窒素原子を有し、環Cは、環Bと縮合しており；そして

(1)R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり；あるいは

(2)R¹²およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり；R¹⁰およびR¹¹は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Dを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Dは、環Aと縮合しており；あるいは

(3)R¹⁰およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり；R¹¹およびR¹²は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Eを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Eは、環Aと縮合しており；あるいは

(4)R¹⁰およびR¹¹の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり；R¹²およびR¹³は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Fを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Fは、環Aと縮合しており；そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々は、独立に、-Hまたは基Gであり；さらに、

R³、R⁴、R⁵およびR⁶の各々は、基Yであってもよく；

R¹、R²およびR⁷の各々は、基Zであってもよく；

R³およびR⁴は、一緒にになって、基=Oを形成してもよく；

R⁵およびR⁶は、一緒にになって、基=Oを形成してもよく；

R¹⁴は、独立に、-Hまたは基Wであり；

各環A置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基(1° carbo-substituent)または1°ヘテロ置換基であり；

各環B置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基であり；

基Wは、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基であり；

各基Gは、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基であり；

各基Yは、存在する場合には、独立に、1°ヘテロ置換基であり；

各基Zは、存在する場合には、独立に、(H-10)、(H-12)、(H-13)および(H-18)から選択される1°ヘテロ置換基であり；ここで、

各1°炭素置換基は、独立に、

(C-1)C₁~₇アルキル、

- (C-2)C₂ ~ 7アルケニル、
 (C-3)C₂ ~ 7アルキニル、
 (C-4)C₃ ~ 7シクロアルキル、
 (C-5)C₃ ~ 7シクロアルケニル、
 (C-6)C₃ ~ 14ヘテロシクリル、
 (C-7)C₆ ~ 14カルボアリール、
 (C-8)C₅ ~ 14ヘテロアリール、
 (C-9)C₆ ~ 14カルボアリール-C₁ ~ 7アルキル、および
 (C-10)C₅ ~ 14ヘテロアリール-C₁ ~ 7アルキル

から選択され、ここで、

各C₁ ~ 7アルキル、C₂ ~ 7アルケニル、C₂ ~ 7アルキニル、C₃ ~ 7シクロアルキルおよびC₃ ~ 7シクロアルケニルは、独立に、置換されていないか、または1°へテロ置換基から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されており；

各C₃ ~ 14ヘテロシクリル、C₆ ~ 14カルボアリールおよびC₅ ~ 14ヘテロアリールは、独立に、置換されていないか、または1°へテロ置換基および2°炭素置換基から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されており；そして

各2°炭素置換基は、独立に、

各C₁ ~ 7アルキル、C₂ ~ 7アルケニル、C₂ ~ 7アルキニル、C₃ ~ 7シクロアルキルおよびC₃ ~ 7シクロアルケニルは、独立に、置換されていないか、または2°へテロ置換基から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されており、

各C₃ ~ 14ヘテロシクリル、C₆ ~ 14カルボアリールおよびC₅ ~ 14ヘテロアリールは、独立に、置換されていないか、または2°へテロ置換基および3°炭素置換基から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている

という点を除いて、1°炭素置換基について定義した通りであり；

各3°炭素置換基は、独立に、

各C₁ ~ 7アルキル、C₂ ~ 7アルケニル、C₂ ~ 7アルキニル、C₃ ~ 7シクロアルキルおよびC₃ ~ 7シクロアルケニルは置換されておらず；

各C₃ ~ 14ヘテロシクリル、C₆ ~ 14カルボアリールおよびC₅ ~ 14ヘテロアリールは置換されていない

という点を除いて、1°炭素置換基について定義した通りであり；

各1°へテロ置換基は、独立に、

(H-1)-F、-Cl、-Br、-I；

(H-2)-OH；

(H-3)-OR^{A1}(R^{A1}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-4)-SH；

(H-5)-SR^{A2}(R^{A2}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-6)-NH₂、-NHR^{A3}、-NR^{A4}R^{A5}(R^{A3}、R^{A4}およびR^{A5}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいはR^{A4}およびR^{A5}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-7)-NHC(=O)R^{A6}、-NR^{A7}C(=O)R^{A6}(R^{A6}およびR^{A7}の各々は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-8)-NHC(=O)OR^{A9}、-NR^{A10}C(=O)OR^{A9}(R^{A9}およびR^{A10}の各々は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-9)-NHC(=O)NH₂、-NR^{A10}C(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR^{A11}、-NR^{A10}C(=O)NHR^{A11}、-NHC(=O)NR^{A11}R^{A12}、-NR^{A10}C(=O)NHR^{A11}R^{A12}(R^{A10}、R^{A11}およびR^{A12}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいはR^{A11}およびR^{A12}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-10)-C(=O)R^{A13}(R^{A13}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-11)-C(=O)OH；

(H-12)-C(=O)OR^{A14}(R^{A14}は、独立に、2°炭素置換基である)；

10

20

30

40

50

(H-13)-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{A15}、-C(=O)NR^{A15}R^{A16}(R^{A15}およびR^{A16}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいはR^{A15}およびR^{A16}は、それらが結合した窒素原子と一緒になって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-14)-OC(=O)R^{A17}(R^{A17}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-15)-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR^{A18}、-OC(=O)NR^{A18}R^{A19}(R^{A18}およびR^{A19}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいは、R^{A18}およびR^{A19}は、それらが結合した窒素原子と一緒になって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-16)-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{A20}、-S(=O)₂NR^{A20}R^{A21}(R^{A20}およびR^{A21}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいは、R^{A20}およびR^{A21}は、それらが結合した窒素原子と一緒になって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-17)-NHS(=O)₂R^{A22}、-NR^{A23}S(=O)₂R^{A22}(R^{A22}およびR^{A23}の各々は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-18)-S(=O)₂R^{A24}(R^{A24}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-19)-S(=O)₂OH；

(H-20)-S(=O)₂OR^{A25}、-OS(=O)₂R^{A26}(R^{A25}およびR^{A26}の各々は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-21)-NO₂

から選択され；

各2°ヘテロ置換基は、独立に、各2°炭素置換基が3°炭素置換基である点を除いて、1°ヘテロ置換基について定義した通りであり；

但し、該化合物は、

(A1)2-{7-クロロ-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール；

(A2)2-{7-メチル-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール；

(A3)2-{6-フルオロ-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール；

(A4)2-{4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール(XX-110)；

(A5)2-{4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール(XX-111)；

(A6)2-{4-[(2-メチルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール(XX-113)；

(B1)2-[4-(2-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-6-メトキシ-フェノール；

(B2)2-[4-(2-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール；

(B3)2-{4-[(2-アミノ-エチルアミノ)-エチルアミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール；

(B4)2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール(XX-100)；

(C1)2-{4-[(2-アミノ-エチルアミノ)-エチルアミノ]-6-メチル-ピリミジン-2-イル}-フェノール；

(C2)2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノール；

(D1)N'-[2-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン；または

(E1)N'-[2-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミンビス(ヒドロプロミド)

ではない)。

【請求項2】

Jが、独立に、Nである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

10

20

30

40

50

Jが、独立に、CHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R⁸およびR⁹の各々が、独立に、-Hまたは環B置換基である、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R⁸およびR⁹の各々が、独立に、環B置換基である、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

各環B置換基が、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C_{1~7}アルキル、-O-C_{1~7}ハロアルキル、-S-C_{1~7}アルキル、-NH₂、-NH-C_{1~7}アルキル、-N(C_{1~7}アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1~7}アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C_{1~7}アルキル、-NO₂、C_{1~7}アルキル、-C_{1~7}ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C_{1~7}ハロアルキルから選択される、請求項4または5に記載の化合物。10

【請求項7】

R⁸およびR⁹の各々が、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、C_{1~7}アルキル、ピラゾールまたはフェニルから選択され；各ピラゾールおよびフェニルは、存在する場合には、例えば-F、-Cl、-Br、-I、-OH、C_{1~7}アルキルおよび-O-C_{1~4}アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁸が、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、C_{1~7}アルキル、ピラゾールまたはフェニルから選択され；各ピラゾールおよびフェニルは、存在する場合には、例えば-F、-Cl、-Br、-I、-OH、C_{1~7}アルキルおよび-O-C_{1~4}アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；20

R⁹が、独立に、-HおよびC_{1~4}アルキルから選択される、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R⁸およびR⁹の各々が、独立に、Hである、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R⁸およびR⁹が、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど5個の環原子またはちょうど6個の環原子を有する芳香族環Cを形成し、各環原子は、炭素環原子または窒素環原子であり、環Cは、ちょうど0個、ちょうど1個またはちょうど2個の環窒素原子を有し、環Cは、環Bと縮合している、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。30

【請求項11】

R⁸およびR⁹が、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Cを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Cは、環Bと縮合している、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

環Cが、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の環C置換基で置換されており、各環C置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である、請求項10または11に記載の化合物。40

【請求項13】

環Cが、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の環C置換基で置換されており、各環C置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C_{1~7}アルキル、-O-C_{1~7}ハロアルキル、-S-C_{1~7}アルキル、-NH₂、-NH-C_{1~7}アルキル、-N(C_{1~7}アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1~7}アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C_{1~7}アルキル、-NO₂、C_{1~7}アルキル、-C_{1~7}ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C_{1~7}ハロアルキルから選択される、請求項10または11に記載の化合物。

【請求項14】

環Cが、置換されていない、請求項10または11に記載の化合物。

【請求項15】

10

20

30

40

50

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} の各々が、独立に、-Hまたは環A置換基である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} の各々が、独立に、環A置換基である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R^{10} 、 R^{12} および R^{13} の各々が、独立に、-Hであり、 R^{11} が、独立に、環A置換基である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

R^{10} 、 R^{12} および R^{13} の各々が、独立に、-Hであり、
 R^{11} が、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり；前記フェニル、ピラゾリルまたはピリジルは、-F、-Cl、-Br、-I、 $C_{1～6}$ アルキル、-CF₃、-OH、-O-C_{1～6}アルキルおよび-OCF₃から独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

R^{10} 、 R^{12} および R^{13} の各々が、独立に、-Hであり、
 R^{11} が、独立に、ピラゾリルであり、前記ピラゾリルは、1つまたは複数の $C_{1～6}$ アルキル基で場合により置換されている、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} の各々が、独立に、-Hである、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

R^{12} および R^{13} の各々が、独立に、-Hまたは環A置換基であり； R^{10} および R^{11} が、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Dを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Dは、環Aと縮合している、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

R^{12} および R^{13} の各々が、独立に、-Hである、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

環Dが、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の環D置換基で置換されており、各環D置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である、請求項21または22に記載の化合物。

【請求項24】

環Dが、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の環D置換基で置換されており、各環D置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C_{1～7}アルキル、-O-C_{1～7}ハロアルキル、-S-C_{1～7}アルキル、-NH₂、-NH-C_{1～7}アルキル、-N(C_{1～7}アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1～7}アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C_{1～7}アルキル、-NO₂、C_{1～7}アルキル、-C_{1～7}ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C_{1～7}ハロアルキルから選択される、請求項21または22に記載の化合物。

【請求項25】

環Dが、置換されていない、請求項21または22に記載の化合物。

【請求項26】

R^{10} および R^{13} の各々が、独立に、-Hまたは環A置換基であり； R^{11} および R^{12} が、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Eを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Eは、環Aと縮合している、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

R^{10} および R^{13} の各々が、独立に、-Hである、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

環Eが、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の環E置換基で置換され

ており、各環E置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である、請求項26または27に記載の化合物。

【請求項 29】

環Eが、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の環E置換基で置換されており、各環E置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C₁～₇アルキル、-O-C₁～₇ハロアルキル、-S-C₁～₇アルキル、-NH₂、-NH-C₁～₇アルキル、-N(C₁～₇アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁～₇アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C₁～₇アルキル、-NO₂、C₁～₇アルキル、-C₁～₇ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C₁～₇ハロアルキルから選択される、請求項26または27に記載の化合物。

【請求項 30】

10

環Eが、置換されていない、請求項26または27に記載の化合物。

【請求項 31】

R¹⁰およびR¹¹の各々が、独立に、-Hまたは環A置換基であり；R¹²およびR¹³が、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Fを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Fは、環Aと縮合している、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R¹⁰およびR¹¹の各々が、独立に、-Hである、請求項31に記載の化合物。

【請求項 33】

20

環Fが、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の環F置換基で置換されており、各環F置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である、請求項31または32に記載の化合物。

【請求項 34】

環Fが、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の環F置換基で置換されており、各環F置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C₁～₇アルキル、-O-C₁～₇ハロアルキル、-S-C₁～₇アルキル、-NH₂、-NH-C₁～₇アルキル、-N(C₁～₇アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁～₇アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C₁～₇アルキル、-NO₂、C₁～₇アルキル、-C₁～₇ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C₁～₇ハロアルキルから選択される、請求項31または32に記載の化合物。

【請求項 35】

30

環Fが、置換されていない、請求項31または32に記載の化合物。

【請求項 36】

各環A置換基が、存在する場合には、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{D1}、

-CF₃、

-OH、

-L¹-OH、

-OR^{D1}、

-L¹-OR^{D1}、

-OCF₃、

-SH、

-SR^{D1}、

-SCF₃、

-CN、

-NO₂、

-NH₂、-NHR^{D1}、-NR^{D1}₂、-NR^{N1}R^{N2}、

40

-L¹-NH₂、-L¹-NHR^{D1}、-L¹-NR^{D1}₂、-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-C(=O)OH、

-C(=O)OR^{D1}、

50

-C(=O)NH₂、 -C(=O)NHR^{D1}、 -C(=O)NR^{D1}₂、 -C(=O)NR^{N1}R^{N2}、
 -NHC(=O)R^{D1}、 -NR^{D1}C(=O)R^{D1}、
 -OC(=O)R^{D1}、
 -C(=O)R^D、
 -NHS(=O)₂R^{D1}、 -NR^{D1}S(=O)₂R^{D1}、
 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR^{D1}、 -S(=O)₂NR^{D1}₂、 -S(=O)₂NR^{N1}R^{N2}、
 -S(=O)₂R^{D1}、
 -OS(=O)₂R^{D1}、 または
 -S(=O)₂OR^{D1}であり、

さらに、2つの隣接する環A置換基は、存在する場合には、一緒になって基-O-L²-O-を形成してもよく；ここで、 10

各-L¹-は、独立に、飽和脂肪族C₂～₅アルキレンであり；

各-L²-は、独立に、飽和脂肪族C₁～₃アルキレンであり；

各基-NR^{N1}R^{N2}において、R^{N1}およびR^{N2}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環ヘテロ原子またはちょうど2個の環ヘテロ原子を有する5、6または7員の非芳香族環を形成し、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の一方がNであり、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の他方が、独立に、NまたはOであり；

各R^{D1}は、独立に、

-R^{E1}、 -R^{E2}、 -R^{E3}、 -R^{E4}、 -R^{E5}、 -R^{E6}、 -R^{E7}、 -R^{E8}、
 -L³-R^{E4}、 -L³-R^{E5}、 -L³-R^{E6}、 -L³-R^{E7}または-L³-R^{E8}であり；ここで、 20

各-R^{E1}は、独立に、飽和脂肪族C₁～₆アルキルであり；

各-R^{E2}は、独立に、脂肪族C₂～₆アルケニルであり；

各-R^{E3}は、独立に、脂肪族C₂～₆アルキニルであり；

各-R^{E4}は、独立に、飽和C₃～₆シクロアルキルであり；

各-R^{E5}は、独立に、C₃～₆シクロアルケニルであり；

各-R^{E6}は、独立に、非芳香族C₃～₇ヘテロシクリルであり；

各-R^{E7}は、独立に、C₆～₁₄カルボアリールであり；

各-R^{E8}は、独立に、C₅～₁₄ヘテロアリールであり；

各-L³-は、独立に、飽和脂肪族C₁～₃アルキレンであり；ここで、

各C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₆シクロアルキル、C₃～₆シクロアルケニル、非芳香族C₃～₇ヘテロシクリル、C₆～₁₄カルボアリール、C₅～₁₄ヘテロアリールおよびC₁～₃アルキレンは、 30

-F、 -Cl、 -Br、 -I、

-R^{F1}、

-CF₃、

-OH、

-OR^{F1}、

-OCF₃、

-SH、

-SR^{F1}、

-SCF₃、

-CN、

-NO₂、

-NH₂、 -NHR^{F1}、 -NR^{F1}₂、 -NR^{N3}R^{N4}、

-C(O)OH、

-C(=O)OR^{F1}、

-C(=O)NH₂、 -C(=O)NHR^{F1}、 -C(=O)NR^{F1}₂、 -C(=O)NR^{N3}R^{N4}、

-L⁴-OH、 -L⁴-OR^{F1}、

-L⁴-NH₂、 -L⁴-NHR^{F1}、 -L⁴-NR^{F1}₂または-L⁴-NR^{N3}R^{N4}

から選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；ここで、 50

各-R^{F1}は、独立に、飽和脂肪族C₁～₄アルキルであり；

各-L⁴⁻は、独立に、飽和脂肪族C₂～₅アルキレンであり；

各基-NR^{N3}R^{N4}において、R^{N3}およびR^{N4}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環へテロ原子またはちょうど2個の環へテロ原子を有する5、6または7員の非芳香族環を形成し、前記ちょうど2個の環へテロ原子の一方がNであり、前記ちょうど2個の環へテロ原子の他方が、独立に、NまたはOである、

請求項1～17および20～35のいずれか一項に記載の化合物。

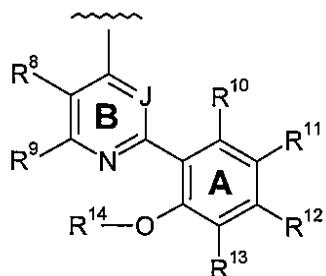
【請求項37】

各環A置換基が、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C₁～₇アルキル、-O-C₁～₇ハロアルキル、-S-C₁～₇アルキル、-NH₂、-NH-C₁～₇アルキル、-N(C₁～₇アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁～₇アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C₁～₇アルキル、-NO₂、C₁～₇アルキル、-C₁～₇ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C₁～₇ハロアルキルから選択される、請求項1～17および20～35のいずれか一項に記載の化合物。
10

【請求項38】

基：

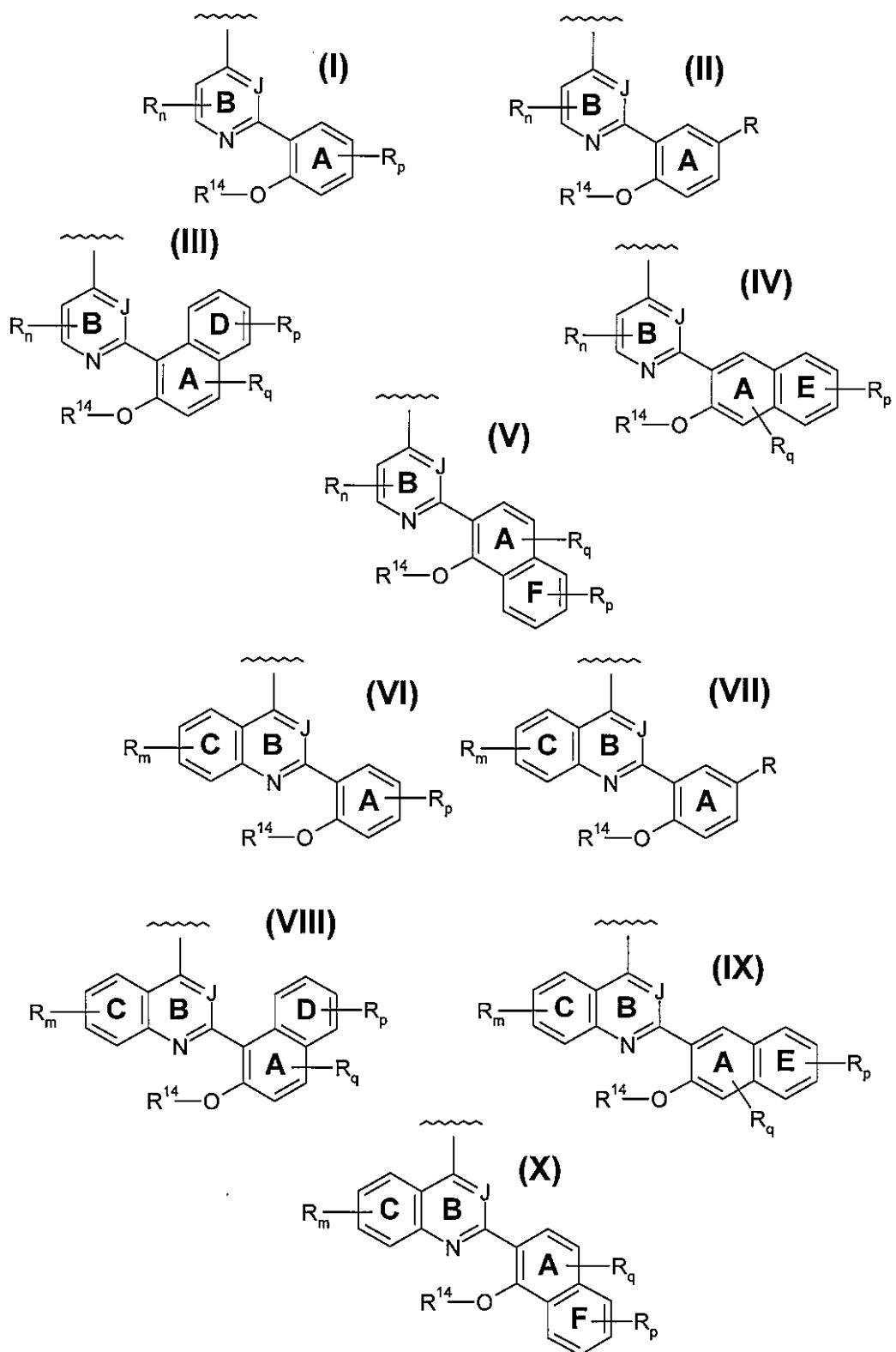
【化2】



が、独立に、以下の基：

20

【化3】



(式中、

各nは、独立に、0、1または2であり；

各mは、独立に、0、1、2、3または4であり；

各pは、独立に、0、1、2、3または4であり；

各qは、独立に、0、1または2であり；

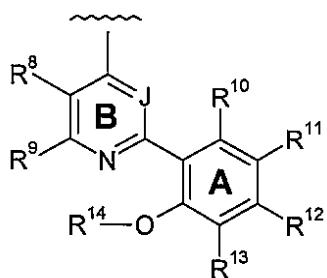
各Rは、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である)

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3 9】

基:

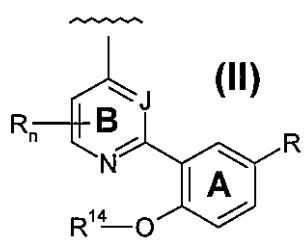
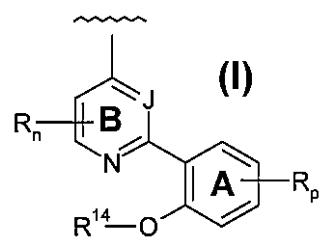
【化 4】



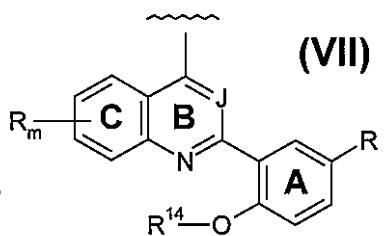
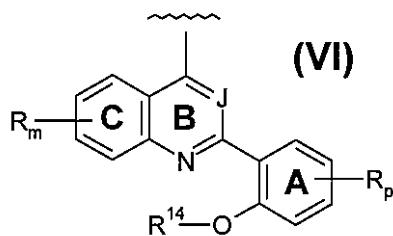
10

が、独立に、以下の基:

【化 5】



20



(式中、

各nは、独立に、0、1または2であり；

各mは、独立に、0、1、2、3または4であり；

各pは、独立に、0、1、2、3または4であり；

各Rは、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である)

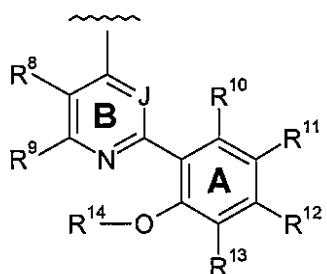
30

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4 0】

基:

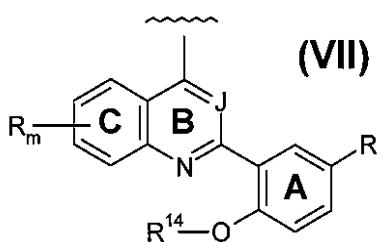
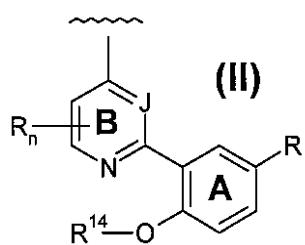
【化 6】



40

が、独立に、以下の基:

【化 7】



(式中、

各nは、独立に、0、1または2であり；

各 m は、独立に、0、1、2、3または4であり；

各Rは、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である)

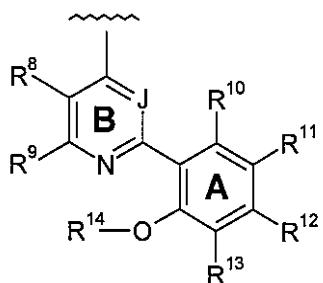
から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 4 1】

基

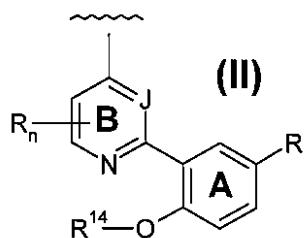
【化 8】



20

が、独立に、以下の基：

【化 9】



30

(式中、

各 n は、独立に、0、1または2であり；

各Rは、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である)

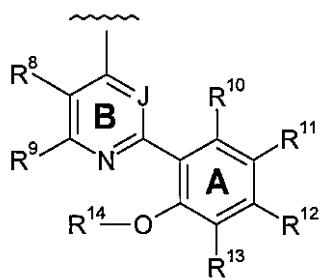
である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4 2】

基 ·

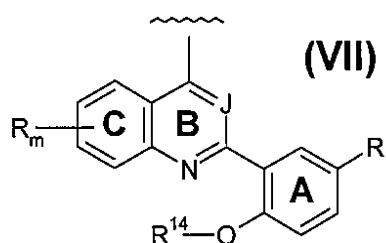
【化 1 0 】

40



が、独立に、以下の基：

【化11】



(式中、

各R_mは、独立に、0、1または2であり；

10

各Rは、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である)

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項43】

Jが、独立に、Nである、請求項38～42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項44】

Jが、独立に、CHである、請求項38～42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項45】

各Rが、存在する場合には、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

20

-R^{D1}、-CF₃、

-OH、

-L¹-OH、-OR^{D1}、-L¹-OR^{D1}、-OCF₃、

-SH、

-SR^{D1}、-SCF₃、

-CN、

30

-NO₂、-NH₂、-NHR^{D1}、-NR^{D1}₂、-NR^{N1}R^{N2}、-L¹-NH₂、-L¹-NHR^{D1}、-L¹-NR^{D1}₂、-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-C(=O)OH、

-C(=O)OR^{D1}、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{D1}、-C(=O)NR^{D1}₂、-C(=O)NR^{N1}R^{N2}、-NHC(=O)R^{D1}、-NR^{D1}C(=O)R^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-C(=O)R^D、-NHS(=O)₂R^{D1}、-NR^{D1}S(=O)₂R^{D1}、

40

-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{D1}、-S(=O)₂NR^{D1}₂、-S(=O)₂NR^{N1}R^{N2}、-S(=O)₂R^{D1}、-OS(=O)₂R^{D1}、または-S(=O)₂OR^{D1}であり、さらに、2つの隣接するR基が、存在する場合には、一緒になって基-O-L²-O-を形成してもよく；ここで、各-L¹-は、独立に、飽和脂肪族C₂～₅アルキレンであり；各-L²-は、独立に、飽和脂肪族C₁～₃アルキレンであり；各基-NR^{N1}R^{N2}において、R^{N1}およびR^{N2}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環へテロ原子またはちょうど2個の環へテロ原子を有する5、6または7員の

50

非芳香族環を形成し、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の一方がNであり、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の他方が、独立に、NまたはOであり；

各-R^{D1}は、独立に、

-R^{E1}、-R^{E2}、-R^{E3}、-R^{E4}、-R^{E5}、-R^{E6}、-R^{E7}、-R^{E8}、
-L³-R^{E4}、-L³-R^{E5}、-L³-R^{E6}、-L³-R^{E7}または-L³-R^{E8}であり；ここで、

各-R^{E1}は、独立に、飽和脂肪族C₁～₆アルキルであり；

各-R^{E2}は、独立に、脂肪族C₂～₆アルケニルであり；

各-R^{E3}は、独立に、脂肪族C₂～₆アルキニルであり；

各-R^{E4}は、独立に、飽和C₃～₆シクロアルキルであり；

各-R^{E5}は、独立に、C₃～₆シクロアルケニルであり；

各-R^{E6}は、独立に、非芳香族C₃～₇ヘテロシクリルであり；

各-R^{E7}は、独立に、C₆～₁₄カルボアリールであり；

各-R^{E8}は、独立に、C₅～₁₄ヘテロアリールであり；

各-L³-は、独立に、飽和脂肪族C₁～₃アルキレンであり；ここで、

各C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₆シクロアルキル、C₃～₆シクロアルケニル、非芳香族C₃～₇ヘテロシクリル、C₆～₁₄カルボアリール、C₅～₁₄ヘテロアリールおよびC₁～₃アルキレンは、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{F1}、

-CF₃、

-OH、

-OR^{F1}、

-OCF₃、

-SH、

-SR^{F1}、

-SCF₃、

-CN、

-NO₂、

-NH₂、-NHR^{F1}、-NR^{F1}₂、-NR^{N3}R^{N4}、

-C(O)OH、

-C(=O)OR^{F1}、

-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{F1}、-C(=O)NR^{F1}₂、-C(=O)NR^{N3}R^{N4}、

-L⁴-OH、-L⁴-OR^{F1}、

-L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{F1}、-L⁴-NR^{F1}₂または-L⁴-NR^{N3}R^{N4}

から選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；ここで、

各-R^{F1}は、独立に、飽和脂肪族C₁～₄アルキルであり；

各-L⁴-は、独立に、飽和脂肪族C₂～₅アルキレンであり；

各基-NR^{N3}R^{N4}において、R^{N3}およびR^{N4}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環ヘテロ原子またはちょうど2個の環ヘテロ原子を有する5、6または7員の非芳香族環を形成し、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の一方がNであり、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の他方が、独立に、NまたはOである、請求項38～42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

基-O-R¹⁴に対してパラ位にある環A上の置換基が、存在する場合には、独立に-R^{G1}であり、-R^{G1}は、独立に、-R^{H7}または-R^{H8}であり、-R^{H7}は、存在する場合には、独立にフェニルであり、-R^{H8}は、存在する場合には、独立に、ピラゾリルまたはピリジルであり；前記フェニル、ピラゾリルまたはピリジルは、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{J1}、

-CF₃、

10

20

30

40

50

-OH,
 -OR^{J1}、
 -OCF₃、
 -SH、
 -SR^{J1}、
 -SCF₃、
 -CN、
 -NO₂、
 -NH₂、 -NHR^{J1}、 -NR^{J1}₂、 -NR^{N5}R^{N6}、
 -C(=O)OH、
 -C(=O)OR^{J1}、
 -C(=O)NH₂、 -C(=O)NHR^{J1}、 -C(=O)NR^{J1}₂、 -C(=O)NR^{N5}R^{N6}、
 -L⁵-OH、 -L⁵-OR^{J1}、
 -L⁵-NH₂、 -L⁵-NHR^{J1}、 -L⁵-NR^{J1}₂ または -L⁵-NR^{N5}R^{N6}

10

から選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；ここで、

各-R^{J1}は、独立に、飽和脂肪族C₁～₄アルキルであり；

各-L⁵-は、独立に、飽和脂肪族C₂～₅アルキレンであり；

各基-NR^{N5}R^{N6}において、R^{N5}およびR^{N6}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環ヘテロ原子またはちょうど2個の環ヘテロ原子を有する5、6または7員の非芳香族環を形成し、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の一方がNであり、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の他方が、独立に、NまたはOである、請求項38～45のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項47】

基-O-R¹⁴に対してパラ位にある環A上の置換基が、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり；前記フェニル、ピラゾリルまたはピリジルは、例えば、-F、-Cl、-Br、-I、C₁～₆アルキル、-CF₃、-OH、-O-C₁～₆アルキルおよび-OCF₃から独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている、請求項38～45のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項48】

基-O-R¹⁴に対してパラ位にある環A上の置換基が、存在する場合には、独立に、ピラゾリルであり、前記ピラゾリルは、例えば1つまたは複数のC₁～₆アルキル基で場合により置換されている、請求項38～45のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項49】

R⁸およびR⁹の各々が、存在する場合には、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、C₁～₇アルキル、ピラゾールまたはフェニルから選択され；各ピラゾールおよびフェニルは、存在する場合には、例えば-F、-Cl、-Br、-I、-OH、C₁～₇アルキルおよび-O-C₁～₄アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている、請求項38～48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項50】

R⁸が、存在する場合には、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、C₁～₇アルキル、ピラゾールまたはフェニルから選択され；各ピラゾールおよびフェニルは、存在する場合には、例えば-F、-Cl、-Br、-I、-OH、C₁～₇アルキルおよび-O-C₁～₄アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；

40

R⁹が、存在する場合には、独立に、-HおよびC₁～₄アルキルから選択される、請求項38～48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項51】

各Rが、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C₁～₇アルキル、-O-C₁～₇ハロアルキル、-S-C₁～₇アルキル、-NH₂、-NH-C₁～₇アルキル、-N(C₁～₇アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁～₇アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C₁～₇アルキル、-NO₂、C₁～₇アルキル、-C₁～₇ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C₁～₇ハロアルキルから選択される、請求項38～44のい

50

ずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

基Wが、存在する場合には、独立に、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-tBu、-Ph、-CH₂-Phから選択される、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

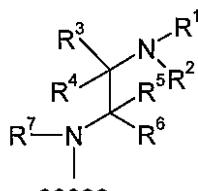
【請求項 5 3】

R¹⁴が、独立に、-Hである、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

基：

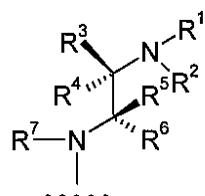
【化 1 2】



10

が、以下の基：

【化 1 3】



20

である、請求項1～53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々が、独立に、-Hまたは基Gであり；さらに、R³、R⁴、R⁵およびR⁶の各々が、基Yであってもよく；

R¹、R²およびR⁷の各々が、基Zであってもよい、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々が、独立に、-Hまたは基Gであり；さらに、R³およびR⁴が、一緒になって、基=Oを形成してもよく；

R⁵およびR⁶が、一緒になって、基=Oを形成してもよい、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 5 7】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々が、独立に、-Hまたは基Gである、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 8】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷のうちちょうど1つまたはちょうど2つまたはちょうど3つが、-H以外であり、他の各々が、-Hである、請求項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

40

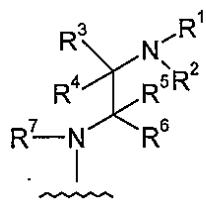
【請求項 5 9】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷のうちちょうど1つが、-H以外であり、他の各々が、-Hである、請求項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 0】

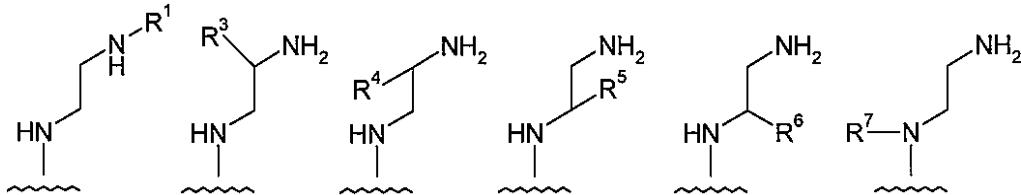
基：

【化14】



が、独立に、以下の基：

【化15】



10

から選択される、請求項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

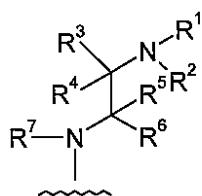
【請求項61】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうちちょうど2つが、-H以外であり、他の各々が、-Hである、請求項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項62】

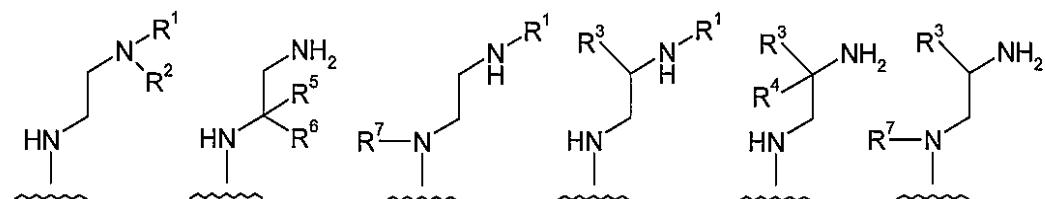
基：

【化16】



が、独立に、以下の基：

【化17】



30

から選択される、請求項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項63】

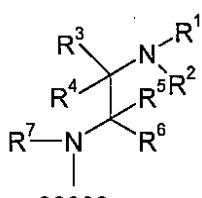
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうちちょうど3つが、-H以外であり、他の各々が、-Hである、請求項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項64】

基：

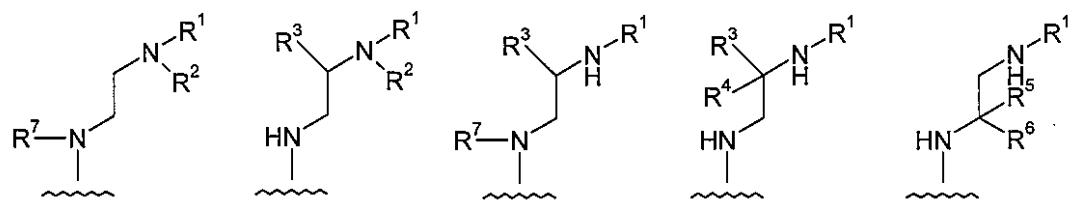
【化18】



が、独立に、以下の基：

50

【化19】



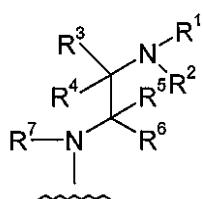
から選択される、請求項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項65】

基：

10

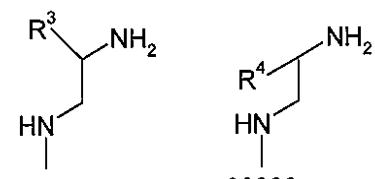
【化20】



が、独立に、以下の基：

【化21】

20



から選択される、請求項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項66】

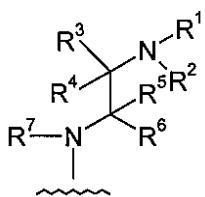
R³およびR⁴が、一緒になって、基=Oを形成するか、または、R⁵およびR⁶が、一緒になって、基=Oを形成する、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項67】

基：

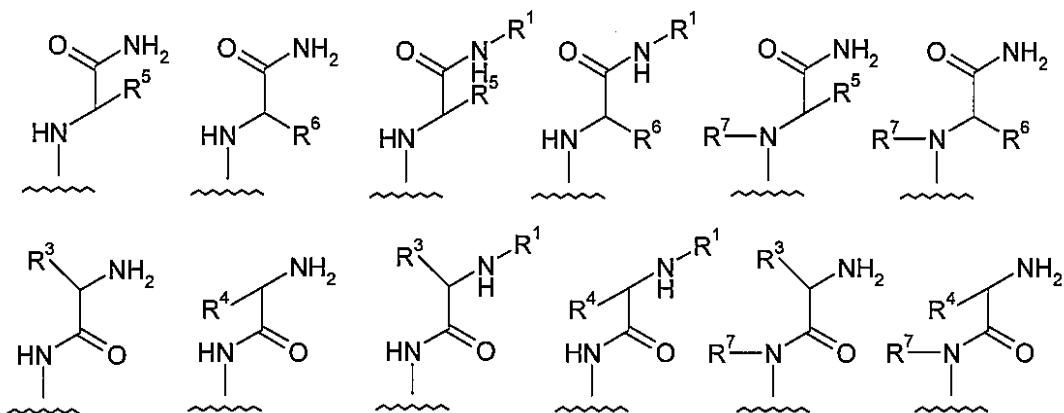
【化22】



が、独立に、以下の基：

40

【化23】



10

から選択される、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項68】

各基Gが、存在する場合には、独立に、(C-1)、(C-4)、(C-7)、(C-8)、(C-9)および(C-10)から選択される1°炭素置換基である、請求項1～67のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項69】

各基Gが、存在する場合には、独立に、(C-1)、(C-7)および(C-9)から選択される1°炭素置換基である、請求項1～67のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項70】

各基Gが、存在する場合には、独立に、C_{1～7}アルキルであり、かつ、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている、請求項1～67のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項71】

各基Gが、存在する場合には、独立に、C_{1～7}アルキルであり、かつ、独立に、置換されていないか、または-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OCF₃、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(=O)NH₂、-OC(=O)Me、-NO₂、-Ph、-Ph-CF₃から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている、請求項1～67のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項72】

各基Gが、存在する場合には、独立に、C_{1～7}アルキルであり、かつ置換されていない、請求項1～67のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項73】

各基Yが、存在する場合には、独立に、(H-11)、(H-12)および(H-13)から選択される1°ヘテロ置換基である、請求項1～72のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項74】

各基Yが、存在する場合には、独立に、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(=O)OEt、-C(=O)OPh、-C(=O)OCH₂Ph、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHMe、-C(=O)NHEt、-C(=O)NMe₂、-C(=O)NEt₂から選択される、請求項1～72のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項75】

各基Zが、存在する場合には、独立に、-C(=O)Me、-C(=O)Et、-C(=O)OMe、-C(=O)OEt、-C(=O)OPh、-C(=O)OCH₂Ph、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHMe、-C(=O)NHEt、-C(=O)NMe₂、-C(=O)NEt₂、-S(=O)₂Me、-S(=O)₂Et、-S(=O)₂Ph、-S(=O)₂Ph-Meから選択される、請求項1～72のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項76】

R³およびR⁴の一方が、独立に、C_{1～6}アルキルまたはC_{3～6}シクロアルキルであり；R³およびR⁴の他方が、独立に、-Hであり；

R⁷が、独立に、-HまたはC_{1～6}アルキルであり；

R¹、R²、R⁵およびR⁶の各々が、独立に、-Hである、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項77】

50

R^3 および R^4 の一方が、独立に、 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは $C_{3\sim 4}$ シクロアルキルであり；
 R^3 および R^4 の他方が、独立に、-Hであり；

R^7 が、独立に、-Hまたは $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 の各々が、独立に、-Hである、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 8】

以下の化合物：化合物XX-001～XX-099、XX-101～XX-109、XX-112、XX114～XX-125およびYY-001～YY-002、ならびに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、エーテル、エステル、化学的保護形態およびプロドラッグ、から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 7 9】

以下の化合物：化合物XX-001～XX-099、XX-101～XX-109、XX-112、XX114～XX-344およびYY-001～YY-003、ならびに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、エーテル、エステル、化学的保護形態およびプロドラッグ、から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 8 0】

請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物および医薬として許容し得る担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 8 1】

請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物と、医薬として許容し得る担体または希釈剤とを混合する工程を含む、医薬組成物の調製方法。

20

【請求項 8 2】

治療法によりヒトまたは動物の体を処置する方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 3】

PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)によって媒介される疾患または状態の治療方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 8 4】

PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)の阻害によって改善される疾患または状態の治療方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 5】

増殖状態の治療方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 6】

癌の治療方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 7】

過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、光線性角化症または非黒色腫性皮膚癌の治療方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 8】

不適切な、過剰の、および/または望ましくない血管形成を特徴とする疾患または状態の治療方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 8 9】

炎症性疾患の治療方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 0】

心臓リモデリング、心臓の筋細胞肥大、心臓の収縮障害、心臓のポンプ不全、病的心臓肥大および/または心不全を伴う疾患または障害の治療方法に使用するための、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 9 1】

PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)によって媒介される疾患または状態の治療のための医薬の製造における、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 2】

PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)の阻害によって改善される疾患または状態の治療のための医薬の製造における、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 3】

増殖状態の治療のための医薬の製造における、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の使用。 10

【請求項 9 4】

癌の治療のための医薬の製造における、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 5】

過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、光線性角化症または非黒色腫性皮膚癌の治療のための医薬の製造における、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 6】

不適切な、過剰の、および/または望ましくない血管形成を特徴とする疾患または状態の治療のための医薬の製造における、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の使用。 20

【請求項 9 7】

炎症性疾患の治療のための医薬の製造における、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 8】

心臓リモデリング、心臓の筋細胞肥大、心臓の収縮障害、心臓のポンプ不全、病的心臓肥大および/または心不全を伴う疾患または障害の治療のための医薬の製造における、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 9】

PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)によって媒介される疾患または状態を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に対して、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、投与する工程を含む方法。 30

【請求項 10 0】

PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)の阻害によって改善される疾患または状態を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に対して、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、投与する工程を含む方法。

【請求項 10 1】

増殖状態を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に対して、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、投与する工程を含む方法。 40

【請求項 10 2】

癌を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に対して、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、投与する工程を含む方法。

【請求項 10 3】

過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、光線性角化症または非黒色腫性皮膚癌を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に対して、前記但書を伴ない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、投与する工程を含む方法。

【請求項 10 4】

不適切な、過剰の、および/または望ましくない血管形成を特徴とする疾患または状態

10

20

30

40

50

を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に対して、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、投与する工程を含む方法。

【請求項105】

炎症性疾患を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に対して、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、投与する工程を含む方法。

【請求項106】

心臓リモデリング、心臓の筋細胞肥大、心臓の収縮障害、心臓のポンプ不全、病的心臓肥大および/または心不全を伴う疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に対して、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、投与する工程を含む方法。10

【請求項107】

インビトロまたはインビボで細胞におけるPKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)を阻害する方法であって、該細胞と、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の有効量とを接触させる工程を含む方法。

【請求項108】

細胞増殖の阻害、細胞周期進行の阻害、アポトーシスの促進、またはこれらのうち1つまたは複数の組合せをインビトロまたはインビボで行う方法であって、該細胞と、前記但書を伴わない、請求項1～79のいずれか一項に記載の化合物の有効量とを接触させる工程を含む方法。20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、それぞれの開示内容の全体が参照により本明細書に組み込まれている2006年4月26日出願の英国特許出願第0608269.7号および2006年4月26日出願の米国特許出願第60/745,630号に関連する。

【0002】

技術分野

本発明は、一般的には、治療用化合物の分野に関し、より具体的には、とりわけタンパク質キナーゼD(PKD)(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)を阻害する、ある種のアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物に関する。本発明は、また、当該化合物を含む医薬組成物、ならびにPKDを阻害するための、そしてPKDによって媒介される、PKDの阻害等によって改善される等の、癌等の増殖状態を始めとする疾患および状態の治療におけるインビトロおよびインビボ双方での当該化合物および組成物の使用に関する。30

【背景技術】

【0003】

背景

本発明および本発明に関する先端技術をより詳細に説明／開示するために、いくつかの特許および文献を本明細書に引用する。これらの参考文献の各々は、個々の参考文献が具体的かつ個別的に参照により組み込まれていることが示されるごとく同程度にその全体が参照により本開示に組み込まれている。40

【0004】

それに続く請求項を含む本明細書全体を通じて、特に指定した場合を除いて、「含む(comprise)」という用語、ならびに「含む(comprises)」および「含む(comprising)」の如き変形は、記載の整数または工程あるいは整数群または工程群を包含するが、任意の他の整数または工程あるいは整数群または工程群を排除しないことを意味するものと理解される。

【0005】

本明細書および添付の特許請求の範囲に用いられているように、単数形「a」、「an」

50

および「the」は、そうでないことが明記されていなければ、複数の意味を含むことに留意すべきである。したがって、例えば、「医薬担体(a pharmaceutical carrier)」の言及は、2つ以上の当該担体の混合物等を含む。

【0006】

範囲は、本明細書において、「約」1つの特定値から、および/または「約」別の特定値までとしてしばしば表現される。そのような範囲が表される場合に、別の実施形態では、その1つの特定値から、および/またはその他方の特定値までを含む。同様に、先行する「約」を用いることによって値を概数として表現する場合は、特定値は、別の実施形態を形成することが理解される。

【0007】

タンパク質キナーゼD
タンパク質キナーゼC mu(PKC μ)としても知られるタンパク質キナーゼD1(PKD)は、3つの高度に関連したセリン/トレオニンキナーゼイソ型PKD1、PKD2およびPKD3(正式にはPKDv)のファミリーの原型メンバーである。これらは、最初は、C1ドメインという形でPKCスーパーファミリーのメンバーとして分類された(例えば、Van Lint、2000参照)。多くの関連するPKCイソ型が別個の群、すなわちカルシウム、DAGおよびリン脂質によって調節される古典的PKC(、 I、 IIおよび); DAGおよびリン脂質によって調節される新規のPKC(、 、 および); ならびにカルシウムまたはDAG結合ドメインが欠如した非定型PKC(および)に、分類されている。より最近では、配列類似性に基づいて、PKDはキナーゼのカルシウムカルモジュリン依存性キナーゼ(CAMK)ファミリーに分類されている(例えば、Doppler、2005参照)。別途記載する場合を除き、PKDへの言及は、PKD1、PKD2およびPKD3のうち1種以上またはそのすべてへの言及であることを意図する。

【0008】

PKDファミリーの活性は、少なくとも3つの異なる手段によって調節される。第1に、既知の腫瘍プロモータであるホルボールエステルの作用の標的である(例えば、Van Lintら、1995参照)。ホルボールエステルは、保存されたDAG結合システインリッチドメイン(C1ドメイン)を含むタンパク質の細胞局在化および活性を調節する。第2に、PKDは、ポンベシンおよびPDGFを含む多数のマイトジェンシグナルに応答して、PKCおよび/またはチロシンキナーゼに依存して活性化される(例えば、Zugazaら、1996;Matthewsら、2000b;Storzら、2004a参照)。第3に、PKDの活性は、また、それらの細胞内局在化を調節する脂質および/またはタンパク質とのそれらの相互作用によって調節され得る(例えば、Woodら、2005参照)。

【0009】

PKD1は、インビボ活性化の際に多数の部位でリン酸化されることが最近の知見によって示された。PKD1において5つのリン酸化部位、すなわち調節領域における2つの部位、触媒ドメインにおける2つの部位およびC-末端における1つの部位が特定された。(ともに活性化ループ中の)Ser744およびSer748は、PKD1の活性化において重要な役割を果たす。これらのアミノ酸をアラニンで置換すると、PKD活性化が完全に阻止されるのに対して、グルタミン酸による置換(模擬リン酸化)は、構成的活性化を引き起こす。Ser916(C末端)は、活性化に必要とされないが、PKD1の立体構造を調節する自己リン酸化部位である。Ser203(調節領域)は、自己リン酸化部位であり、14-3-3タンパク質と相互作用する領域に位置する。(調節ドメイン中の)Ser255は、PKCまたはPKC活性化キナーゼの標的となるトランスリソ酸化部位である。

【0010】

PKDファミリーは、多くの病的状態で異常に活性化されるいくつかのシグナル伝達カスケードの不可欠な部分である。活性化したPKDは、治療介入の好適なポイントであることが実証されたいいくつかの細胞内プロセスに必要であることが知られる。

【0011】

癌

PKDは、細胞増殖、浸潤およびアポトーシスの阻害を促進する上で重要な役割を果たし

10

20

30

40

50

、そのことは、それらが抗癌治療の好適な標的であることを示している。これらの活性についての証拠は、以下の観察から導かれる。

- PKD1およびPKD2の増殖関連発現は、CML、前立腺癌、小細胞肺癌および膵癌系統において観察された(例えば、Mihailovicら、2004; StewartおよびO'Brian、2004; PaolucciおよびRozengurt、1999; Guhaら、2002、2003参照)。

- PKD1は、コロニー形成の増加、MEK/ERK経路の活性化(例えば、Guhaら、2003参照)およびアポトーシス遮断(例えば、Trauzoldら、2003)に寄与する小細胞肺癌(例えば、Paolucci & Rozengurt、1999参照)および膵癌細胞系(例えば、Guhaら、2002)の両方における成長刺激によって活性化される。

- 既知の薬理物質(例えば、GF 109203X、U0126)によるPKD1およびPKD2活性化の阻害は、膵癌および小細胞肺癌細胞系における増殖およびコロニー形成を阻止する(例えば、Guhaら、2002、2003)。

- 癌誘導細胞系等においてはPKD1シグナル伝達と他の伝達経路(例えば、増殖のc-JUN、EGF刺激)との相互作用が変化させられる(例えば、Hurd、2002; HurdおよびRozengurt、2003)。

- マウス皮膚癌は、PKD発現の増加を示し、PKD1の過剰発現は、DNA合成、ならびにボンベシン、パソプレシンおよびホルボールエステルによって誘発される細胞増殖を増強させる(例えば、Zugazaら、1997参照)。

- 乳癌において、PKD1は、アクチン結合タンパク質コンタクチンおよび焦点接着タンパク質パキシリント複合体を形成する周囲組織に浸潤する細胞の先端に動員される(例えば、Bowdenら、1999参照)。

- PKD1の活性化は、アラキドン酸に応答した乳癌細胞のコラーゲンへの接着の強化に必要である(例えば、Kennettら、2004)。

- PKD1の発現は、ケラチノサイト増殖(例えば、Penneckeら、1999)と相関し、基底分裂細胞中で高いが、分化中の細胞では低い。

- PKD1の過剰発現は、いくつかの細胞型(ヒトおよびマウス)のTNF誘発アポトーシスに対する感受性を低下させる(例えば、Johannesら、1998参照)。

- RIN1のPKD1リン酸化は、Cos7細胞中でRAS/RAF相互作用を増加させる。著者は、これが腫瘍発生経路の負の調節因子の重要な阻害であると考える(例えば、Wang、2002参照)。

【 0 0 1 2 】

PKD1およびPKD2は、HSP27オリゴマー化および活性を調節(modulate)する事象であるセリン82におけるHSP27の選択的リン酸化を行うことが証明された。HSP27は、前立腺癌、乳癌および結腸癌における生存要因および/または不十分な予後の指標として報告されているため、この反応の阻害は、潜在的に治療有益性を有することになる(例えば、Doppler、2005、Garrido、2003参照)。

【 0 0 1 3 】

ヒトキナーゼのsiRNAスクリーニングの結果により、生存キナーゼとしてPKD2が同定された(例えば、Mackeiganら、2005参照)。

【 0 0 1 4 】

また、PKD1およびPKD2活性は、特にDNA損傷物質が使用されている場合に悪性腫瘍に関連し得る酸化ストレスに応答して、NF- κ Bによって媒介される細胞生存に必要である(例えば、Storz & Toker、2003; Storzら、2004a; Storzら、2004b参照)。したがって、PKD1およびPKD2の阻害剤は、化学または放射線増強剤としても有用であり得る。

【 0 0 1 5 】

過剰増殖性皮膚疾患

ケラチノサイトは、保護バリヤとしての皮膚の機能に不可欠である独特のパターンの増殖および分化を経験する。増殖と分化の平衡の欠陥は、皮膚のバリヤ機能を低下させ、乾癬および非黒色腫性皮膚癌などのヒトの疾患を生じさせる。腫瘍促進性ホルボールエステルの主要な細胞標的としてタンパク質キナーゼC(PKC)が同定されたことにより、この酵素

10

20

30

40

50

がケラチノサイト増殖および腫瘍形成の調節に関与することが示唆された。しかし、ケラチノサイトおよび他の細胞型に別のジアシルグリセロール/ホルボールエステル応答性タンパク質キナーゼである、タンパク質キナーゼD1(PKD1)が存在することが結果によって実証された。

【0016】

過剰増殖性皮膚疾患に対する現行の治療手法は、有効性を欠くことにより、または有害な副作用または審美的配慮による禁忌によりしばしば最適とは言えない。したがって、小分子PKD1阻害剤は、乾癬、光線性角化症および非黒色腫性皮膚癌の如き過剰増殖性皮膚疾患の治療に有用であり得た(例えば、Bollagら、2004;Ristich、2006)。

【0017】

血管形成

PKD1の活性は、血管内皮細胞成長因子(VEGF)刺激内皮細胞増殖に必要とされることが知られる(例えば、WongおよびJin、2005)。VEGFは、正常な状態および病的状態の双方における多くの血管形成過程に不可欠である。VEGFは、VEGF受容体2(VEGFR2)を介して内皮細胞におけるPKD1リン酸化および活性化を迅速かつ強力に刺激した。PKD1およびPKCアルファ発現の干渉性小RNAノックダウンは、VEGFによる内皮細胞におけるERK活性化およびDNA合成を著しく減衰させた。PKD1発現の干渉性小RNAノックダウンは、マトリゲルのインビオ試験において血管形成を著しく減衰させる(Qin、2006)。総合すると、これは、VEGFがVEGFR2/PLCガンマ/PKCアルファ経路を介してPKD1を活性化させることを実証するとともに、血管形成、VEGF誘発ERKシグナル伝達および内皮細胞増殖におけるPKD1の重要な役割を示すものである。

【0018】

炎症

PKD1は、Tリンパ球およびBリンパ球の双方において高度に発現され、抗原受容体エンゲージメントは、PKD1活性を迅速に刺激する(例えば、Matthewsら、2000a、2000b参照)。T細胞において、PKD1は、迅速に活性化され、原形質膜に動員される(例えば、Matthewsら、2000a参照)。原形質膜におけるPKD1の滞留は、比較的短く、長時間にわたる抗原-受容体活性化の間に、PKD1は、サイトゾルに移動して、そこで数時間活性を維持する。したがって、PKD1は、原形質膜で抗原受容体によって生成された一過性シグナルを細胞内部の持続シグナルに変換することも可能である。その結果、PKD1の阻害剤は、TおよびB細胞リンパ球、好中球および肥満細胞の病的活性化を含む炎症性疾患の治療に有用であり得た。

【0019】

心不全

急性および慢性ストレスに応答して、心臓は、筋細胞肥大、収縮障害およびポンプ不全を伴うリモデリング過程をしばしば経験し、よく突然死に至る。心不全を誘発する重複したシグナル伝達経路の存在は、治療介入の課題を提示する。心臓リモデリングは、心臓性能を弱める病的遺伝子プログラムの活性化に関連づけられる。したがって、遺伝子発現レベルで疾患過程を標的とすることは、潜在的に強力な治療手法である(例えば、Vegaら、2004;McKinseyおよびOlson 2005;WO04112763参照)。

【0020】

PKD1、PKD2およびPKD3は、HDAC5(Huynk QK、2006)をリン酸化して、HDACの核輸送を引き起こす。重要なことは、PKCならびにPKD1、PKD2およびPKD3を標的とし、CaMKを標的としない小分子阻害薬が、HDAC5心筋細胞のアゴニスト媒介核輸送を無効化することであり、これは心臓のHDAC5の制御におけるこの経路の主たる役割を示唆する。この過程における介入の1つのポイントは、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)の阻害によるものである。したがって、小分子PKD阻害薬を使用して、病的心臓肥大または心不全を阻止することが可能であった。

【0021】

WO2004/078733(Vertix Pharmaceuticals Incorporated)には、電位開口型ナトリウムチャネルおよびカルシウムチャネルの阻害薬として、また疼痛の治療に、有用であると思わ

10

20

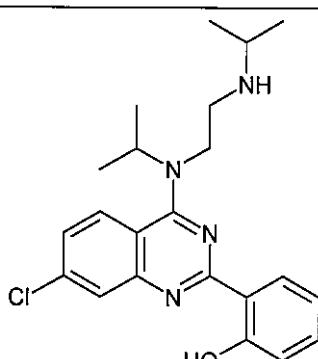
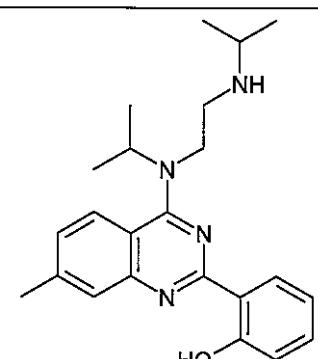
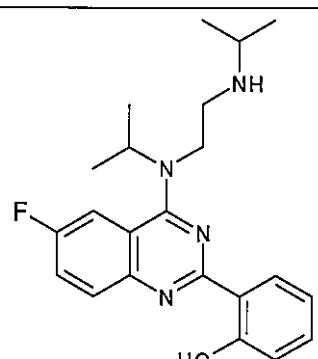
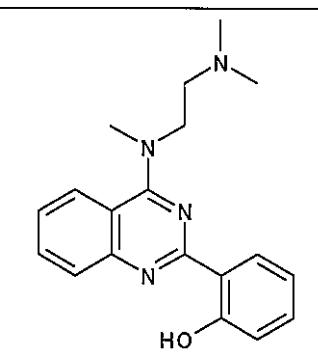
30

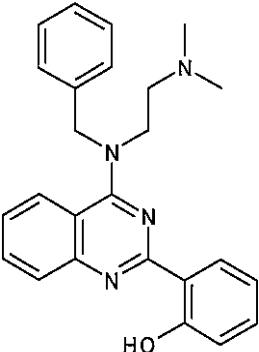
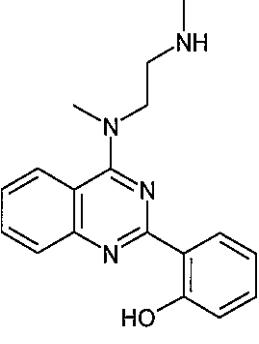
40

50

れる多くの化合物が記載されている。これらの化合物のいくつかは、以下のものであると思われる。

【0022】

#	構造	名称	登録番号
A1		2-{7-クロロ-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	757990-69-5 10
A2		2-{7-メチル-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	757989-06-3 20
A3		2-{6-フルオロ-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	757987-57-8 30
A4		2-{4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	757984-15-9 (XX-110) 40

#	構造	名称	登録番号
A5		2-{4-[ベンジル-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	757983-73-6 (XX-111)
A6		2-{4-[メチル-(2-メチルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	757983-72-5 (XX-113)

10

20

【 0 0 2 3 】

以下の化合物も知られている(例えば、市販供給源から入手可能)。

【 0 0 2 4 】

#	構造	名称	登録番号
B1		2-[4-(2-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-6-メトキシフェノール	799791-56-3
B2		2-[4-(2-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	575460-22-9
B3		2-{4-[2-(2-アミノ-エチルアミノ)-エチルアミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	406180-86-7
B4		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール (XX-100)	406180-74-3

【0025】

以下の化合物も知られている(例えば、市販供給源から入手可能)。

【0026】

#	構造	名称	登録番号
C1		2-[4-(2-(2-アミノ-エチルアミノ)-エチルアミノ]-6-メチル-ピリミジン-2-イル}-フェノール	406181-01-9
C2		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノール	381704-89-8

10

20

【0027】

以下の化合物も知られている(例えば、市販供給源から入手可能)。

【0028】

#	構造	名称	登録番号
D1		N'-(2-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル)-N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン	790197-49-8

30

【0029】

WO2000/076982(University of Iowa Research Foundation)には、免疫系の阻害薬として有用であると思われる多くの化合物が記載されている。これらの化合物の1つは、以下のものであると思われる(当該出願中の図1Jの化合物7.26を参照)

E1	 2HBr	N'-(2-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル)-N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミンビス(ヒドロブロミド)	313829-12-8
----	----------	--	-------------

40

50

【発明の開示】**【0030】****発明の要旨**

本発明の一態様は、本明細書に記載のある種のアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物に関する。

【0031】

本発明の別の態様は、本明細書に記載のAEAA化合物および医薬として許容し得る担体または希釈剤を含む組成物(例えば医薬組成物)に関する。

【0032】

本発明の別の態様は、組成物(例えば医薬組成物)を調製する方法であって、本明細書に記載のAEAA化合物と、医薬として許容し得る担体または希釈剤とを混合する工程を含む方法に関する。

【0033】

本発明の別の態様は、細胞内のPKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)をインピトロまたはインピボで阻害する方法であって、該細胞と、本明細書に記載のAEAA化合物の有効量とを接触させる工程を含む方法に関する。

【0034】

本発明の別の態様は、インピトロまたはインピボで細胞増殖(例えば細胞の増殖)を調節する、細胞周期の進行を阻害する、アポトーシスを促進する、またはこれらの1つ以上の組合せを行う方法であって、細胞(または該細胞)を、AEAA化合物の有効量と接触させる工程を含む方法に関する。

【0035】

本発明の別の態様は、治療を必要とする被験体に対して、本明細書に記載のAEAA化合物の治療有効量を好ましくは医薬組成物の形態で投与する工程を含む治疗方法に関する。

【0036】

本発明の別の態様は、治療法によりヒトまたは動物の体を処置する方法に使用するための本明細書に記載のAEAA化合物に関する。

【0037】

本発明の別の態様は、治療に使用するための医薬の製造における本明細書に記載のAEAA化合物の使用に関する。

【0038】

一実施形態において、該治療は、PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)によって媒介される疾患または状態の治療である。

【0039】

一実施形態において、該治療は、PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)の阻害によって改善される疾患または状態の治療である。

【0040】

一実施形態において、該治療は、増殖状態の治療である。

【0041】

一実施形態において、該治療は、癌の治療である。

【0042】

一実施形態において、該治療は、過剰増殖性皮膚疾患、例えば、乾癬、光線性角化症および/または非黒色腫性皮膚癌の治療である。

【0043】

一実施形態において、該治療は、不適切な、過剰の、および/または望ましくない血管形成を特徴とする疾患または状態、例えば、黄斑変性症、癌(固形腫瘍)、乾癬および肥満の治療である。

【0044】

一実施形態において、該治療は、炎症性疾患の治療である。

【0045】

10

20

30

40

50

一実施形態において、該治療は、心臓リモデリング、心臓の筋細胞肥大、心臓の収縮障害、心臓のポンプ不全、病的心臓肥大および/または心不全を伴う疾患または障害の治療である。

【0046】

本発明の別の態様は、(a)好ましくは医薬組成物として好適な容器でおよび/または好適な包装により提供される、本明細書に記載のAEAA化合物と、(b)使用説明書、例えば、該化合物の投与方法に関する説明書とを含むキットに関する。

【0047】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の合成方法または本明細書に記載の合成方法を含む方法によって得られうる、AEAA化合物に関する。

10

【0048】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の合成方法または本明細書に記載の合成方法を含む方法によって得られた、AEAA化合物に関する。

【0049】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の合成方法における使用に好適である本明細書に記載の新規の中間体に関する。

【0050】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の合成方法における本明細書に記載の当該新規の中間体の使用に関する。

20

【0051】

当業者が理解するように、本発明の一態様の特徴および好ましい実施形態は、また、本発明の他の態様にも関連する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0052】

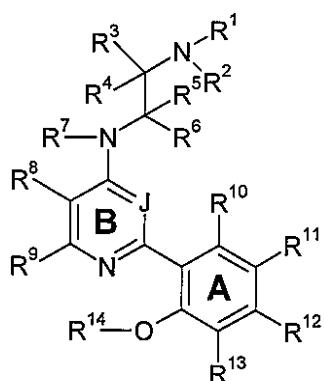
本発明の詳細な説明

化合物

本発明の一態様は、以下の式の化合物、ならびにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、エーテル、エステル、化学的保護形態およびプロドラッグ(「アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物」と総称する)から選択される化合物に関する:

【化1】

30



40

【0053】

(式中、

Jは、独立に、NまたはCHであり;そして

(1)R⁸およびR⁹の各々は、独立に、-Hまたは環B置換基であり;あるいは

(2)R⁸およびR⁹は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど5個の環原子またはちょうど6個の環原子を有する芳香族環Cを形成し、各環原子は、炭素環原子または窒素環原子であり、環Cは、ちょうど0個、ちょうど1個またはちょうど2個の窒素原子を有し、環Cは、環Bと縮合しており;そして

(1)R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり;あるいは

50

(2)R¹²およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり;R¹⁰およびR¹¹は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Dを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Dは、環Aと縮合しており；あるいは

(3)R¹⁰およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり;R¹¹およびR¹²は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Eを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Eは、環Aと縮合しており；あるいは

(4)R¹⁰およびR¹¹の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり;R¹²およびR¹³は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Fを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Fは、環Aと縮合しており；そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々は、独立に、-Hまたは基Gであり；さらに、

10

R³、R⁴、R⁵およびR⁶の各々は、基Yであってもよく；

R¹、R²およびR⁷の各々は、基Zであってもよく；

R³およびR⁴は、一緒にになって、基=Oを形成してもよく；

R⁵およびR⁶は、一緒にになって、基=Oを形成してもよく；

R¹⁴は、独立に、-Hまたは基Wである)。

【 0 0 5 4 】

任意の但書

本発明の1つまたは複数の態様(例えば、化合物、組成物、治療方法、治療に使用するための化合物、医薬の製造における化合物の使用等)において、該化合物は、場合により本明細書に定義されている通りであり、しかし本明細書に定義された1つまたは複数の任意の但書を伴う。

20

【 0 0 5 5 】

一実施形態において、該但書は、本発明の化合物が、

(A1)2-{7-クロロ-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール；

(A2)2-{7-メチル-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール；

(A3)2-{6-フルオロ-4-[イソプロピル-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール；

(A4)2-{4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール(XX-110)；

(A5)2-{4-[(ベンジル-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール(XX-111)；

(A6)2-{4-[(メチル-(2-メチルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール(XX-113)；

(B1)2-[4-(2-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-6-メトキシ-フェノール；

(B2)2-[4-(2-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール；

(B3)2-{4-[(2-アミノ-エチルアミノ)-エチルアミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール；

40

(B4)2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール(XX-100)；

(C1)2-{4-[(2-アミノ-エチルアミノ)-エチルアミノ]-6-メチル-ピリミジン-2-イル}-フェノール；

(C2)2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノール；

(D1)N'-[2-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン；または

(E1)N'-[2-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミンビス(ヒドロプロミド)

ではないというものである。

【 0 0 5 6 】

50

本発明の1つまたは複数の態様(例えば、化合物、組成物、治療方法、治療に使用するための化合物、医薬の製造における化合物の使用等)において、該化合物は、場合により本明細書に定義されている通りであるが、本明細書に定義されている但書を伴わない。

【0057】

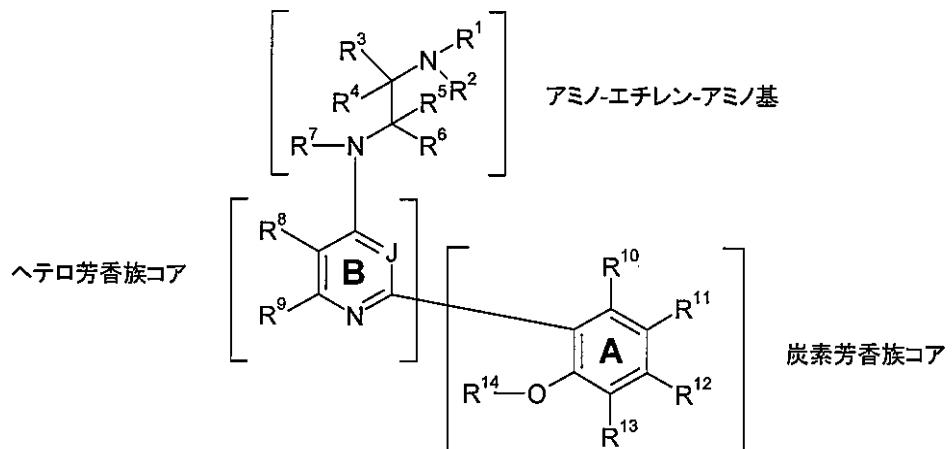
例えば、「前記但書を伴わない」特定の化合物群(例えば、治療に使用するためのもの)への言及は、定義されている化合物への言及であるが、その定義は、記載された但書をもはや含まないことを意図する。そのような場合、記載の但書は、化合物の定義から削除されており、その定義は、そうでなければ記載の但書によって除外されていた化合物を包含するように拡張されたものとされる。

【0058】

構造区分
便宜上、該化合物の構造は以下の3つの成分に区分され：
(1)アミノ-エチレン-アミノ基(M)、
(2)ヘテロ芳香族コア(Q)、および
(3)炭素芳香族(carboaromatic)コア(T)

それらは以下に例示される通りである：

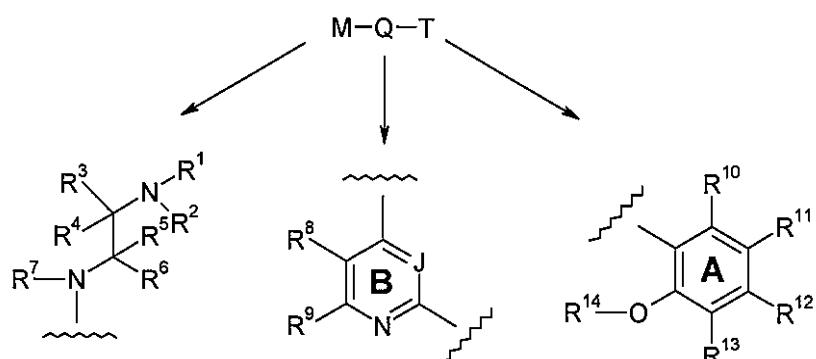
【化2】



【0059】

便宜上、化合物の構造をM-Q-Tで表すことができる。

【化3】



【0060】

立体異性

疑義を回避するために、これら3つの成分は、示されているようにしか結合しないことを意図する。例えば、R⁷およびR⁸が一緒にになって1つの基を形成することを意図しない。同様に、R⁹およびR¹⁴が1つの基を形成することを意図しない。

【0061】

10

20

30

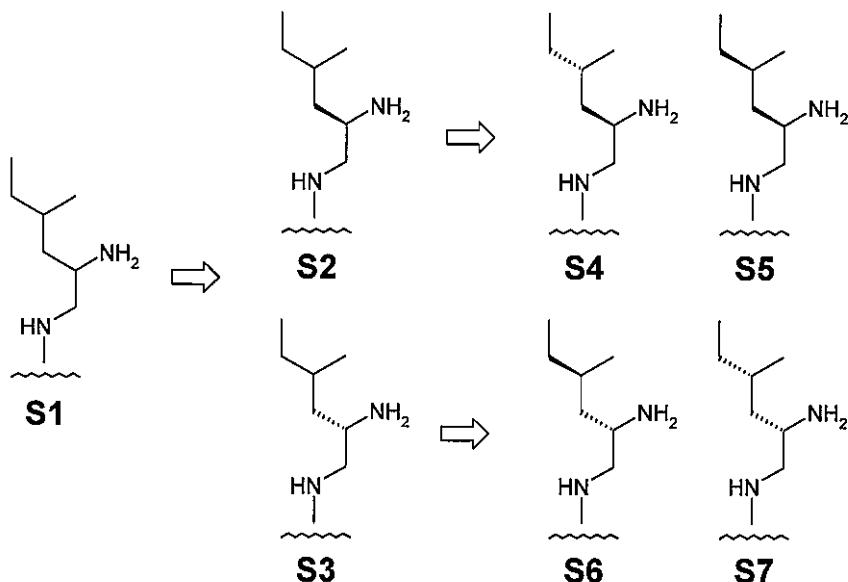
40

50

本明細書に示される化学構造の多くは、1つまたは複数の特定の立体異性構造を示す。同様に、本明細書に示される化学構造の多くは、この点において静的であり、立体異性構造を示さない。同様に、本明細書に示される化学構造の多くは、1つまたは複数の位置において特定の立体異性構造を示すが、1つまたは複数の他の位置において静的である。本明細書における化学構造がある位置の立体異性構造に対して静的である場合は、その構造は、その位置におけるすべての可能な立体異性構造を、各可能な立体異性構造が個々に示されているかの如く個々に、また立体異性体の混合物(例えばラセミ混合物)として示すことを意図する。例えば、S1は、S4、S5、S6およびS7を示す。同様に、S2は、S4およびS5の両方を示し、S3は、S6およびS7の両方を示す。

【化4】

10



20

【0062】

基J

- 実施形態において、Jは、独立に、Nである。
- 実施形態において、Jは、独立に、CHである。

30

【0063】

基R⁸およびR⁹:環Cが不在

- 実施形態において、R⁸およびR⁹の各々は、独立に、-Hまたは環B置換基である。

40

【0064】

- 実施形態において、R⁸およびR⁹の各々は、独立に、環B置換基である。

【0065】

- 実施形態において、R⁸は、独立に、環B置換基であり;R⁹は、独立に、-Hである。

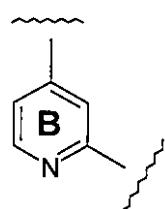
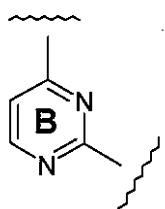
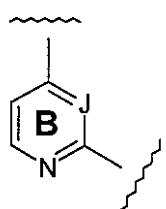
【0066】

- 実施形態において、R⁹は、独立に、環B置換基であり;R⁸は、独立に、-Hである。

【0067】

- 実施形態において、R⁸およびR⁹の各々は、独立に、例えば以下の式のように、独立にHである。

【化5】



ピリミジン-2,4-ジ-イル

ピリジン-2,4-ジ-イル

【0068】

10

基R⁸およびR⁹:環Cが存在する

一実施形態において、R⁸およびR⁹は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど5個の環原子またはちょうど6個の環原子を有する芳香族環Cを形成し、各環原子は、炭素環原子または窒素環原子であり、環Cは、ちょうど0個、ちょうど1個またはちょうど2個の環窒素原子を有し、環Cは、環Bと縮合している。

【0069】

一実施形態において、環Cは、存在する場合には、ちょうど5個の環原子を有する。

【0070】

一実施形態において、環Cは、存在する場合には、ちょうど6個の環原子を有する。

【0071】

20

一実施形態において、環Cは、存在する場合には、ちょうど0個の環窒素原子を有する。

【0072】

一実施形態において、環Cは、存在する場合には、ちょうど1個の環窒素原子を有する。

【0073】

一実施形態において、環Cは、存在する場合には、ちょうど2個の環窒素原子を有する。

【0074】

30

一実施形態において、R⁸およびR⁹は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど5個の環原子を有する芳香族環Cを形成し、各環原子は、炭素環原子または窒素環原子であり、環Cは、ちょうど0個、ちょうど1個またはちょうど2個の環窒素原子を有し、環Cは、環Bと縮合している。

【0075】

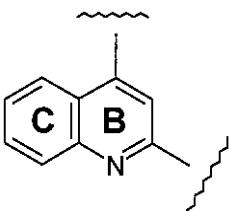
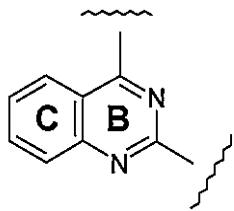
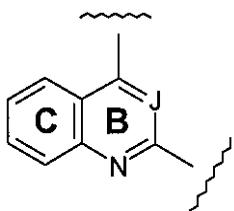
一実施形態において、R⁸およびR⁹は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Cを形成し、各環原子は、炭素環原子または窒素環原子であり、環Cは、ちょうど0個、ちょうど1個またはちょうど2個の環窒素原子を有し、環Cは、環Bと縮合している。

【0076】

一実施形態において、R⁸およびR⁹は、例えば以下の基のように、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Cを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Cは、環Bと縮合している。

【化6】

40



キナゾリン-2,4-ジ-イル

キノリン-2,4-ジ-イル

【0077】

50

一実施形態において、環Cは、存在する場合には、独立に、置換されていないか、また

は1つもしくは複数の(例えば、1、2、3、4個の)環C置換基で置換されている。

【0078】

疑義を回避するために、環C置換基は、存在する場合には、環C、および/または環Cおよび環Bと縮合環を形成することを意図しない。

【0079】

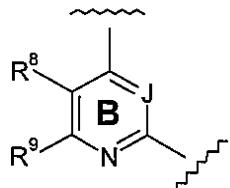
—実施形態において、環Cは、存在する場合には、独立に、置換されていない。

【0080】

ヘテロ芳香族コア、Q

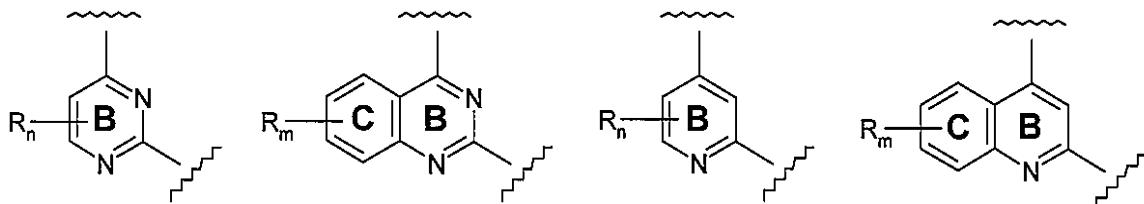
—実施形態において、以下：

【化7】



に示す「ヘテロ芳香族コア」Qは、独立に、

【化8】



【0081】

(式中、

各nは、独立に、0、1または2であり；

各mは、独立に、0、1、2、3または4であり；

各Rは、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である)
から選択される。

【0082】

—実施形態において、各nは、独立に、0である。

【0083】

—実施形態において、各nは、独立に、1である。

—実施形態において、各nは、独立に、2である。

—実施形態において、各mは、独立に、0である。

—実施形態において、各mは、独立に、1である。

—実施形態において、各mは、独立に、2である。

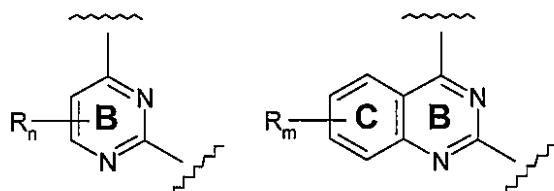
—実施形態において、各mは、独立に、3である。

—実施形態において、各mは、独立に、4である。

【0084】

—実施形態において、「ヘテロ芳香族コア」は、独立に、

【化9】



10

20

30

40

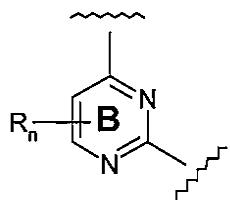
50

から選択される。

【0085】

—実施形態において、「ヘテロ芳香族コア」は、

【化10】



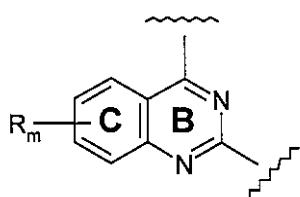
10

である。

【0086】

—実施形態において、「ヘテロ芳香族コア」は、

【化11】



20

である。

【0087】

—実施形態において、R⁸およびR⁹の各々は、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、C₁～₇アルキル、ピラゾールまたはフェニルから選択され；各ピラゾールおよびフェニルは、存在する場合には、例えば-F、-Cl、-Br、-I、-OH、C₁～₇アルキルおよび-O-C₁～₄アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている。

【0088】

—実施形態において、R⁸は、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、C₁～₇アルキル、ピラゾールまたはフェニルから選択され；各ピラゾールおよびフェニルは、存在する場合には、例えば-F、-Cl、-Br、-I、-OH、C₁～₇アルキルおよび-O-C₁～₄アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；R⁹は、独立に、-HおよびC₁～₄アルキルから選択される。

30

【0089】

基R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³：環D、環Eおよび環Fが不在

—実施形態において、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基である。

【0090】

—実施形態において、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³の各々は、独立に、環A置換基である。

【0091】

—実施形態において、R¹⁰、R¹²およびR¹³の各々は、-Hであり、R¹¹は、独立に、環A置換基である。

40

【0092】

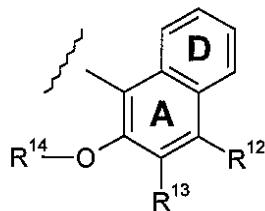
—実施形態において、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³の各々は、独立に、-Hである。

【0093】

基R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³：環Dが存在する

—実施形態において、R¹²およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり；R¹⁰およびR¹¹は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど(exactly)6個の環原子を有する芳香族環Dを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Dは、環Aと例えば以下の基で縮合している。

【化12】



【0094】

—実施形態において、R¹²およびR¹³の各々は、独立に、-Hである。

10

【0095】

—実施形態において、環Dは、存在する場合には、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の(例えば1、2、3、4個の)環D置換基で置換されている。

【0096】

疑義を回避するために、環D置換基は、存在する場合には、環D、および/または環Dおよび環Aとの縮合環を形成することを意図しない。

【0097】

—実施形態において、環Dは、存在する場合には、独立に置換されていない。

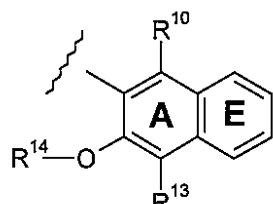
【0098】

基R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³:環Eが存在する

20

—実施形態において、R¹⁰およびR¹³の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり;R¹¹およびR¹²は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Eを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Eは、環Aと例えば以下の基で縮合している。

【化13】



30

【0099】

—実施形態において、R¹⁰およびR¹³の各々は、独立に、-Hである。

【0100】

—実施形態において、環Eは、存在する場合には、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の(例えば1、2、3、4個の)環E置換基で置換されている。

【0101】

疑義を回避するために、環E置換基は、存在する場合には、環E、および/または環Eおよび環Aとの縮合環を形成することを意図しない。

40

【0102】

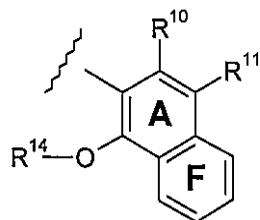
—実施形態において、環Eは、存在する場合には、独立に置換されていない。

【0103】

基R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³:環Fが存在する

—実施形態において、R¹⁰およびR¹¹の各々は、独立に、-Hまたは環A置換基であり;R¹²およびR¹³は、それらが結合した原子と一緒にになって、ちょうど6個の環原子を有する芳香族環Fを形成し、各環原子は、炭素環原子であり、環Fは、環Aと例えば以下の基で縮合している。

【化14】



【0104】

—実施形態において、R¹⁰およびR¹¹の各々は、独立に、-Hである。

10

【0105】

—実施形態において、環Fは、存在する場合には、独立に、置換されていないか、または1つもしくは複数の(例えば1、2、3、4個の)環F置換基で置換されている。

【0106】

疑義を回避するために、環F置換基は、存在する場合には、環F、および/または環Fおよび環Aとの縮合環を形成することを意図しない。

【0107】

—実施形態において、環Fは、存在する場合には、独立に置換されていない。

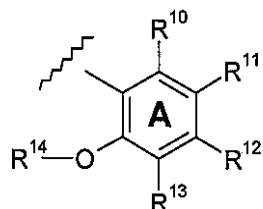
【0108】

炭素芳香族コア、T

20

—実施形態において、以下：

【化15】

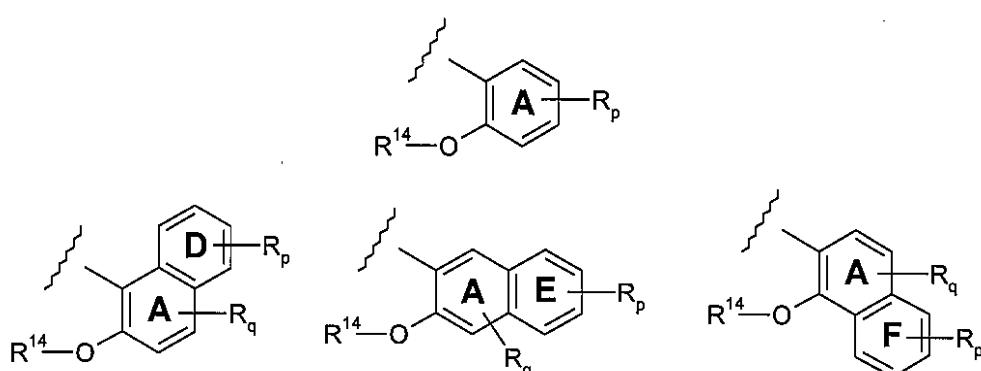


【0109】

に示す「炭素芳香族コア」は、独立に、

30

【化16】



【0110】

(式中、

各pは、独立に、0、1、2、3または4であり；

各qは、独立に、0、1または2であり；

各Rは、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である)
から選択される。

40

【0111】

—実施形態において、各pは、独立に、0である。

50

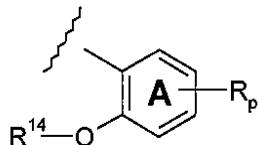
- 実施形態において、各pは、独立に、1である。
- 実施形態において、各pは、独立に、2である。
- 実施形態において、各pは、独立に、3である。
- 実施形態において、各pは、独立に、4である。
- 実施形態において、各qは、独立に、0である。
- 実施形態において、各qは、独立に、1である。
- 実施形態において、各qは、独立に、2である。

【0 1 1 2】

- 実施形態において、「炭素芳香族コア」は、独立に、

【化17】

10



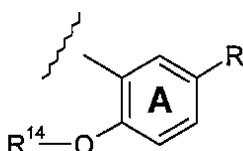
から選択される。

【0 1 1 3】

- 実施形態において、「炭素芳香族コア」は、独立に、

【化18】

20



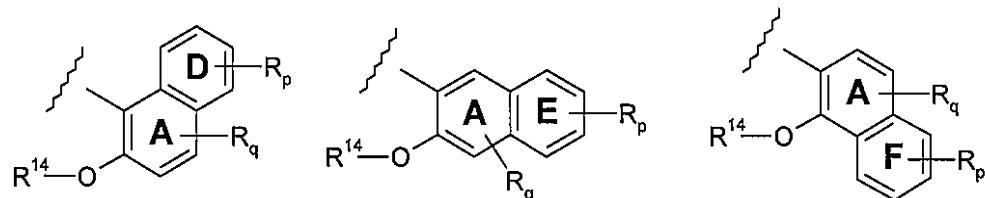
から選択される。

【0 1 1 4】

- 実施形態において、「炭素芳香族コア」は、独立に、

【化19】

30



から選択される。

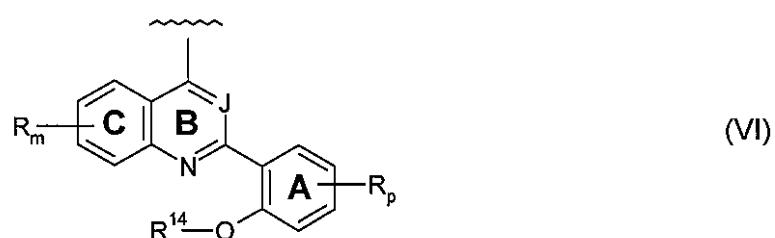
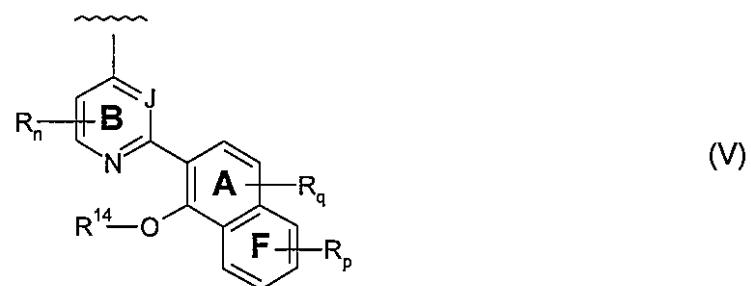
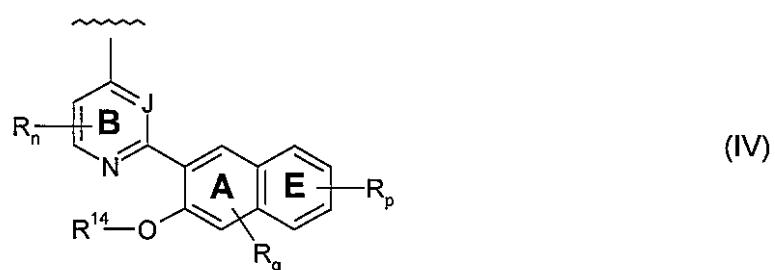
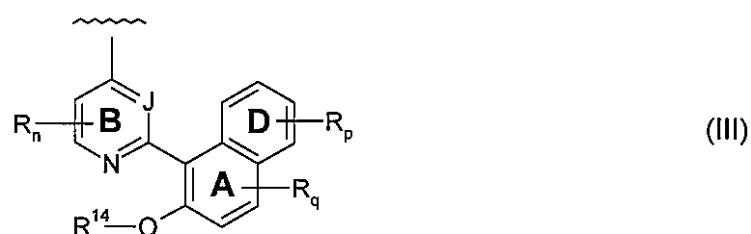
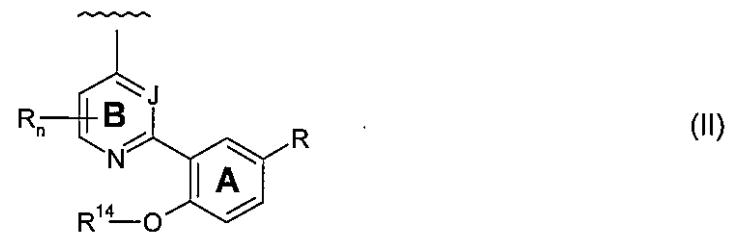
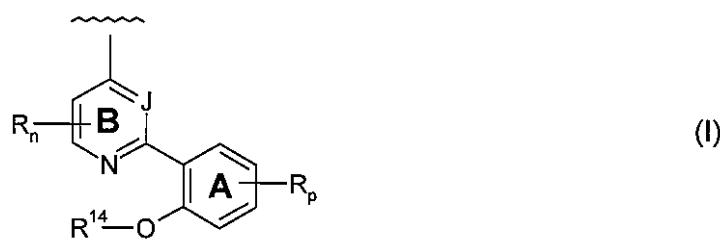
【0 1 1 5】

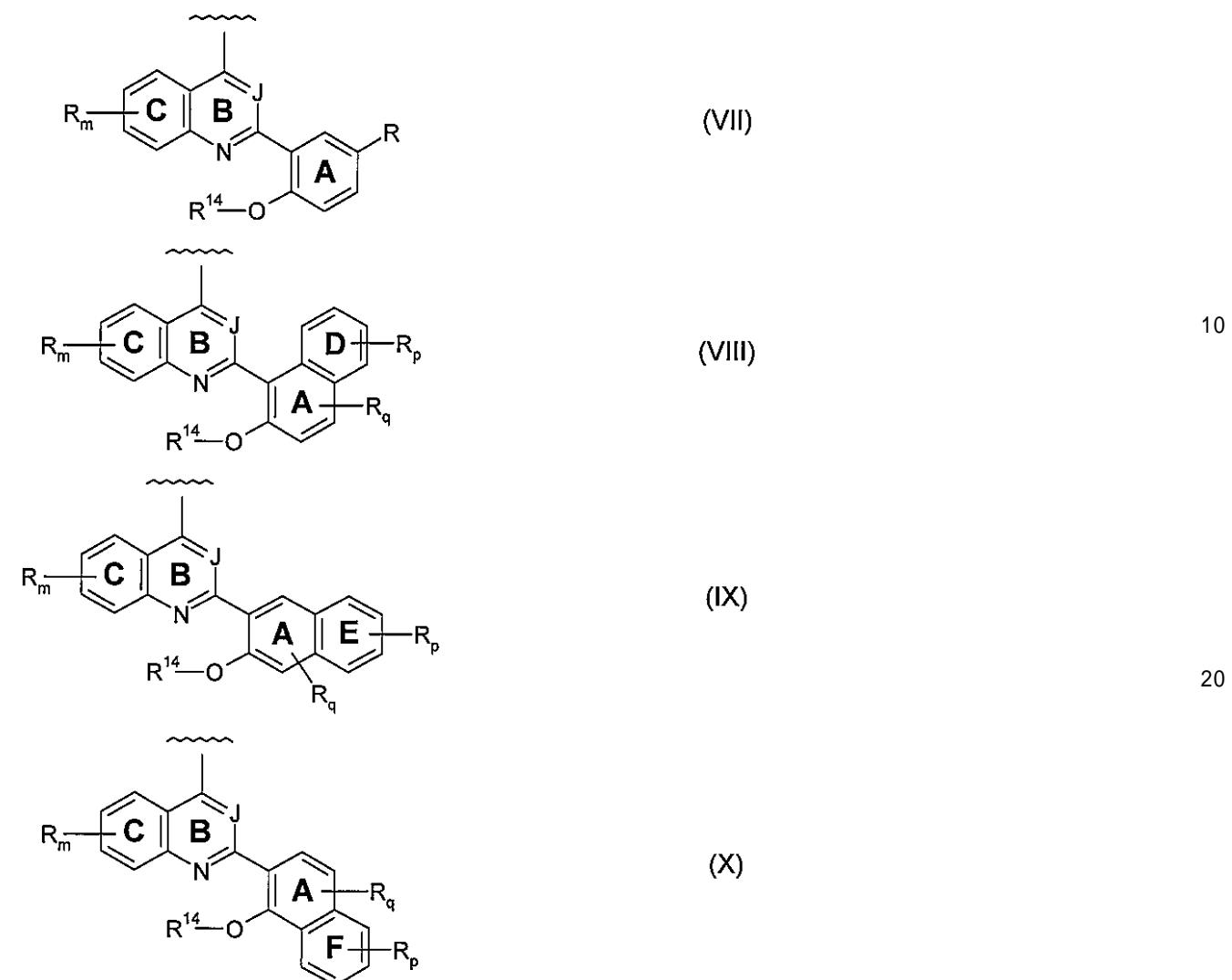
ヘテロ芳香族コア(Q)と炭素芳香族コア(T)の組合せ

- 実施形態において、ヘテロ芳香族コアと炭素芳香族コアの組合せ(-Q-T)は、独立に以下の成分から選択される成分である。

40

【化 2 0】





【0116】

—実施形態において、ヘテロ芳香族コアと炭素芳香族コアの組合せ(-Q-T)は、独立に成分(I)、(II)、(VI)および(VII)から選択される成分である。

【0117】

—実施形態において、ヘテロ芳香族コアと炭素芳香族コアの組合せ(-Q-T)は、独立に成分(II)および(VII)から選択される成分である。

【0118】

—実施形態において、ヘテロ芳香族コアと炭素芳香族コアの組合せ(-Q-T)は、独立に、成分(II)である。

【0119】

—実施形態において、ヘテロ芳香族コアと炭素芳香族コアの組合せ(-Q-T)は、独立に、成分(VII)である。

【0120】

—実施形態において、ヘテロ芳香族コアと炭素芳香族コアの組合せ(-Q-T)は、上記成分から選択され、JはNである。

【0121】

—実施形態において、ヘテロ芳香族コアと炭素芳香族コアの組合せ(-Q-T)は、上記成分から選択され、JはCHである。

【0122】

—実施形態において、各Rは、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である。

【0123】

—実施形態において、各Rは、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-1)、(C-3)、(C-7)、(C-8)、(C-9)および(C-10)から選択される1°炭素置換基、または本明細書に定義されている(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-5)、(H-6)、(H-10)、(H-11)、(H-12)、(H-13)、(H-14)、(H-21)および(H-22)から選択される1°ヘテロ置換基である。

【0124】

—実施形態において、各Rは、存在する場合には、独立に、

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{D1}、

-CF₃、

-OH、

-L¹-OH、

-OR^{D1}、

-L¹-OR^{D1}、

-OCF₃、

-SH、

-SR^{D1}、

-SCF₃、

-CN、

-NO₂、

-NH₂、-NHR^{D1}、-NR^{D1}₂、-NR^{N1}R^{N2}、

-L¹-NH₂、-L¹-NHR^{D1}、-L¹-NR^{D1}₂、-L¹-NR^{N1}R^{N2}、

-C(=O)OH、

-C(=O)OR^{D1}、

-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{D1}、-C(=O)NR^{D1}₂、-C(=O)NR^{N1}R^{N2}、

-NHC(=O)R^{D1}、-NR^{D1}C(=O)R^{D1}、

-OC(=O)R^{D1}、

-C(=O)R^D、

-NHS(=O)₂R^{D1}、-NR^{D1}S(=O)₂R^{D1}、

-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{D1}、-S(=O)₂NR^{D1}₂、-S(=O)₂NR^{N1}R^{N2}、

-S(=O)₂R^{D1}、

-OS(=O)₂R^{D1}、または

-S(=O)₂OR^{D1}であり、

さらに、2つの隣接するR基は、存在する場合には、一緒になって-O-L²-O-を形成してもよく；ここで、

各-L¹-は、独立に、飽和脂肪族C₂～5アルキレンであり；

各-L²-は、独立に、飽和脂肪族C₁～3アルキレンであり；

各基-NR^{N1}R^{N2}において、R^{N1}およびR^{N2}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環ヘテロ原子またはちょうど2個の環ヘテロ原子を有する5、6または7員の非芳香族環を形成し、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の一方がNであり、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の他方が、独立に、NまたはOであり；

各R^{D1}は、独立に、

-R^{E1}、-R^{E2}、-R^{E3}、-R^{E4}、-R^{E5}、-R^{E6}、-R^{E7}、-R^{E8}、

-L³-R^{E4}、-L³-R^{E5}、-L³-R^{E6}、-L³-R^{E7}または-L³-R^{E8}であり；ここで、

各-R^{E1}は、独立に、飽和脂肪族C₁～6アルキルであり；

各-R^{E2}は、独立に、脂肪族C₂～6アルケニルであり；

各-R^{E3}は、独立に、脂肪族C₂～6アルキニルであり；

各-R^{E4}は、独立に、飽和C₃～6シクロアルキルであり；

各-R^{E5}は、独立に、C₃～6シクロアルケニルであり；

各-R^{E6}は、独立に、非芳香族C₃～7ヘテロシリルであり；

10

20

30

40

50

各- R^{E7} は、独立に、 $C_{6\sim14}$ カルボアリールであり；
 各- R^{E8} は、独立に、 $C_{5\sim14}$ ヘテロアリールであり；
 各- L^3 -は、独立に、飽和脂肪族 $C_{1\sim3}$ アルキレンであり；ここで、
 各 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルケニル、非芳香族 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ カルボアリール、 $C_{5\sim14}$ ヘテロアリールおよび $C_{1\sim3}$ アルキレンは、
 -F、-Cl、-Br、-I、
 - R^{F1} 、
 - CF_3 、
 -OH、
 - OR^{F1} 、
 - OCF_3 、
 -SH、
 - SR^{F1} 、
 - SCF_3 、
 -CN、
 -NO₂、
 -NH₂、-NHR^{F1}、-NR^{F1}₂、-NR^{N3}R^{N4}、
 -C(O)OH、
 -C(=O)OR^{F1}、
 -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{F1}、-C(=O)NR^{F1}₂、-C(=O)NR^{N3}R^{N4}、
 -L⁴-OH、-L⁴-OR^{F1}、
 -L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{F1}、-L⁴-NR^{F1}₂または-L⁴-NR^{N3}R^{N4}

から選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；
 各- R^{F1} は、独立に、飽和脂肪族 $C_{1\sim4}$ アルキルであり；
 各- L^4 -は、独立に、飽和脂肪族 $C_{2\sim5}$ アルキレンであり；
 各基-NR^{N3}R^{N4}において、R^{N3}およびR^{N4}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環ヘテロ原子またはちょうど2個の環ヘテロ原子を有する5、6または7員の非芳香族環を形成し、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の一方がNであり、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の他方が、独立に、NまたはOである。

【0125】
 一実施形態において、各-NR^{N1}R^{N2}は、存在する場合には、独立に、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)、モルホリノ、アゼピノまたはジアゼビノであり、かつ、独立に、置換されていないか、またはC₁～₃アルキルおよび-CF₃から選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0126】
 一実施形態において、各-NR^{N1}R^{N2}は、存在する場合には、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)またはモルホリノであり、独立に、置換されていないか、またはC₁～₃アルキルおよび-CF₃から選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0127】
 一実施形態において、各-L²-は、存在する場合には、独立に、-CH₂-である。

【0128】
 一実施形態において、各-R^{D1}は、存在する場合には、独立に、-R^{E1}、-R^{E4}、-R^{E7}、-R^{E8}、-L³-R^{E4}、-L³-R^{E7}または-L³-R^{E8}である。

【0129】
 一実施形態において、各-R^{E7}は、存在する場合には、独立にフェニルであり、かつ、場合により置換されている。

【0130】
 一実施形態において、各-R^{E8}は、存在する場合には、独立にC₅～₆ヘテロアリールであ

10

20

30

40

50

り、かつ、場合により置換されている。

【0131】

一実施形態において、各-R^{E8}は、存在する場合には、独立に、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジル、ピリミジニルおよびピリダジニルであり、かつ、場合により置換されている。

【0132】

一実施形態において、各-NR^{N3}R^{N4}は、存在する場合には、独立に、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)、モルホリノ、アゼビノまたはジアゼビノであり、かつ、独立に、置換されていないか、またはC₁～₃アルキルおよび-CF₃から選択される1つもしくは複数の基で置換されている。
10

【0133】

一実施形態において、各-NR^{N3}R^{N4}は、存在する場合には、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)またはモルホリノであり、かつ、独立に、置換されていないか、またはC₁～₃アルキルおよび-CF₃から選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0134】

一実施形態において、各Rは、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C₁～₇アルキル、-O-C₁～₇ハロアルキル、-S-C₁～₇アルキル、-NH₂、-NH-C₁～₇アルキル、-N(C₁～₇アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁～₇アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C₁～₇アルキル、-NO₂、C₁～₇アルキル、-C₁～₇ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C₁～₇ハロアルキルから選択される。
20

【0135】

一実施形態において、各Rは、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-Me、-OCF₃、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(O)NH₂、-OC(=O)Me、-NO₂、-Me、-CF₃、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-CF₃から選択される。

【0136】

一実施形態において、(例えば、成分(II)および(VII)中の-Rならびに本明細書に記載の式中の-R¹¹のように)基-O-R¹⁴に対してパラ位にある環A上の置換基は、存在する場合には、独立に-R^{G1}であり、-R^{G1}は、独立に、-R^{H7}または-R^{H8}であり、-R^{H7}は、存在する場合には、独立にフェニルであり、-R^{H8}は、存在する場合には、独立に、ピラゾリルまたはピリジルであり；前記フェニル、ピラゾリルまたはピリジルは、
30

-F、-Cl、-Br、-I、

-R^{J1}、

-CF₃、

-OH、

-OR^{J1}、

-OCF₃、

-SH、

-SR^{J1}、

-SCF₃、

-CN、

-NO₂、

-NH₂、-NHR^{J1}、-NR^{J1}₂、-NR^{N5}R^{N6}、

-C(=O)OH、

-C(=O)OR^{J1}、

C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{J1}、-C(=O)NR^{J1}₂、-C(=O)NR^{N5}R^{N6}、

-L⁵-OH、-L⁵-OR^{J1}、

-L⁵-NH₂、-L⁵-NHR^{J1}、-L⁵-NR^{J1}₂または-L⁵-NR^{N5}R^{N6}

から選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されており；ここで、
40

10

20

30

40

50

各-R^{J1}は、独立に、飽和脂肪族C₁～₄アルキルであり；

各-L⁵-は、独立に、飽和脂肪族C₂～₅アルキレンであり；

各基-NR^{N5}R^{N6}において、R^{N5}およびR^{N6}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環ヘテロ原子またはちょうど2個の環ヘテロ原子を有する5、6または7員の非芳香族環を形成し、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の一方がNであり、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子の他方が、独立に、NまたはOである。

【0137】

一実施形態において、各-NR^{N5}R^{N6}は、存在する場合には、独立に、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)、モルホリノ、アゼビノまたはジアゼビノであり、かつ、独立に、置換されていないか、またはC₁～₃アルキルおよび-CF₃から選択される1つもしくは複数の基で置換されている。
10

【0138】

一実施形態において、各-NR^{N5}R^{N6}は、存在する場合には、独立に、ピロリジノ、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)またはモルホリノであり、かつ、独立に、置換されていないか、またはC₁～₃アルキルおよび-CF₃から選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0139】

一実施形態において、(例えば、成分(II)および(VII)における-Rならびに本明細書に記載の式中の-R¹¹のように)基-O-R¹⁴に対してパラ位にある環A上の置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルであり；前記フェニル、ピラゾリルまたはピリジルは、例えば、-F、-Cl、-Br、-I、C₁～₆アルキル、-CF₃、-OH、-O-C₁～₆アルキルおよび-OCF₃から独立に選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている。
20

【0140】

一実施形態において、(例えば、成分(II)および(VII)における-Rならびに本明細書に記載の式中の-R¹¹のように)基-O-R¹⁴に対してパラ位にある環A上の置換基は、存在する場合には、独立に、ピラゾリルであり；前記ピラゾリルは、例えば、1つまたは複数のC₁～₆アルキル基で場合により置換されている。

【0141】

環A置換基

一実施形態において、各環A置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である。
30

【0142】

一実施形態において、各環A置換基は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-1)、(C-7)、(C-8)、(C-9)および(C-10)から選択される1°炭素置換基、または本明細書に定義されている(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-5)、(H-6)、(H-11)、(H-12)、(H-13)、(H-14)および(H-21)から選択される1°ヘテロ置換基である。

【0143】

一実施形態において、各環A置換基は、存在する場合には、独立に、Rについて上記に定義した通りである。
40

【0144】

一実施形態において、各環A置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C₁～₇アルキル、-O-C₁～₇ハロアルキル、-S-C₁～₇アルキル、-NH₂、-NH-C₁～₇アルキル、-N(C₁～₇アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁～₇アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C₁～₇アルキル、-NO₂、C₁～₇アルキル、-C₁～₇ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C₁～₇ハロアルキルから選択される。

【0145】

一実施形態において、各環A置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OCF₃、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(=O)NH₂、-OC(=O)Me、-NO₂、-Me、-CF₃、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-CF₃から選択される。
50

【 0 1 4 6 】

一実施形態において、各環A置換基は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-7)および(C-8)から選択される1°炭素置換基、または本明細書に定義されている(H-3)、(H-5)、(H-6)および(H-12)から選択される1°ヘテロ置換基である。

【 0 1 4 7 】

一実施形態において、R¹¹またはR¹¹'の位置の基R(例えば、式(II)および式(VII)の基Rを含む)は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-7)および(C-8)から選択される1°炭素置換基、または本明細書に定義されている(H-3)、(H-5)、(H-6)および(H-12)から選択される1°ヘテロ置換基である。

【 0 1 4 8 】

一実施形態において、各環A置換基は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-7)および(C-8)から選択される1°炭素置換基である。

【 0 1 4 9 】

一実施形態において、R¹¹またはR¹¹'の位置の基R(例えば、式(II)および式(VII)の基Rを含む)は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-7)および(C-8)から選択される1°炭素置換基である。

【 0 1 5 0 】

一実施形態において、各環A置換基は、存在する場合には、独立に、「いくつかの好ましい実施形態」という見出しの下に例示されている置換基から選択される。

【 0 1 5 1 】環B置換基

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である。

【 0 1 5 2 】

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-1)、(C-7)、(C-8)、(C-9)および(C-10)から選択される1°炭素置換基、または本明細書に定義されている(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-5)、(H-6)、(H-11)、(H-12)、(H-13)、(H-14)および(H-21)から選択される1°ヘテロ置換基である。

【 0 1 5 3 】

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、Rについて上記に定義した通りである。

【 0 1 5 4 】

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C_{1~7}アルキル、-O-C_{1~7}ハロアルキル、-S-C_{1~7}アルキル、-NH₂、-NH-C_{1~7}アルキル、-N(C_{1~7}アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1~7}アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C_{1~7}アルキル、-NO₂、C_{1~7}アルキル、-C_{1~7}ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C_{1~7}ハロアルキルから選択される。

【 0 1 5 5 】

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OCF₃、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(O)NH₂、-OC(=O)Me、-NO₂、-Me、-CF₃、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-CF₃から選択される。

【 0 1 5 6 】

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-7)および(C-8)から選択される1°炭素置換基、または本明細書に定義されている(H-3)、(H-5)、(H-6)および(H-12)から選択される1°ヘテロ置換基である。

【 0 1 5 7 】

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(H-7)、(H-12)、(H-13)および(H-14)から選択される1°ヘテロ置換基である。

【 0 1 5 8 】

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I

10

20

30

40

50

、C₁～₇アルキル、ピラゾールまたはフェニルから選択され；各ピラゾールおよびフェニルは、存在する場合には、例えば、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、C₁～₇アルキルおよび-O-C₁～₄アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されている。

【0159】

一実施形態において、各環B置換基は、存在する場合には、独立に、「いくつかの好ましい実施形態」という見出しの下に例示されている置換基から選択される。

【0160】

環C置換基

一実施形態において、各環C置換基は、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である。

10

【0161】

一実施形態において、各環C置換基は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-1)、(C-7)、(C-8)、(C-9)および(C-10)から選択される1°炭素置換基、または本明細書に定義されている(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-5)、(H-6)、(H-11)、(H-12)、(H-13)、(H-14)および(H-21)から選択される1°ヘテロ置換基である。

11

【0162】

一実施形態において、各環C置換基は、存在する場合には、独立に、Rについて上記に定義した通りである。

【0163】

一実施形態において、各環C置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C₁～₇アルキル、-O-C₁～₇ハロアルキル、-S-C₁～₇アルキル、-NH₂、-NH-C₁～₇アルキル、-N(C₁～₇アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁～₇アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C₁～₇アルキル、-NO₂、C₁～₇アルキル、-C₁～₇ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C₁～₇ハロアルキルから選択される。

20

【0164】

一実施形態において、各環C置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OCF₃、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(O)NH₂、-OC(=O)Me、-NO₂、-Me、-CF₃、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-CF₃から選択される。

【0165】

一実施形態において、各環C置換基は、存在する場合には、独立に、「いくつかの好ましい実施形態」という見出しの下に例示されている置換基から選択される。

30

【0166】

環D、環Eおよび環F置換基

一実施形態において、存在する場合の各環D置換基、存在する場合の各環E置換基および存在する場合の各環F置換基は、独立に、1°炭素置換基または1°ヘテロ置換基である。

【0167】

一実施形態において、存在する場合の各環D置換基、存在する場合の各環E置換基および存在する場合の各環F置換基は、独立に、本明細書に定義されている(C-1)、(C-7)、(C-8)、(C-9)および(C-10)から選択される1°炭素置換基、または本明細書に定義されている(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-5)、(H-6)、(H-11)、(H-12)、(H-13)、(H-14)および(H-21)から選択される1°ヘテロ置換基である。

40

【0168】

一実施形態において、存在する場合の各環D置換基、存在する場合の各環E置換基および存在する場合の各環F置換基は、独立に、Rについて上記に定義した通りである。

【0169】

一実施形態において、存在する場合の各環D置換基、存在する場合の各環E置換基および存在する場合の各環F置換基は、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C₁～₇アルキル、-O-C₁～₇ハロアルキル、-S-C₁～₇アルキル、-NH₂、-NH-C₁～₇アルキル、-N(C₁～₇アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁～₇アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C₁～₇アルキル、-NO₂、C₁～₇アルキル、-C₁～₇ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C₁～₇ハロアルキルから選択される

50

。

【0170】

一実施形態において、存在する場合の各環D置換基、存在する場合の各環E置換基および存在する場合の各環F置換基は、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OCF₃、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(O)NH₂、-OC(=O)Me、-NO₂、-Me、-CF₃、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-CF₃から選択される。

【0171】

一実施形態において、存在する場合の各環D置換基、存在する場合の各環E置換基および存在する場合の各環F置換基は、独立に、「いくつかの好ましい実施形態」という見出しの下に例示されている置換基から選択される。

10

【0172】

基R¹⁴

一実施形態において、R¹⁴は、独立に、-Hまたは基Wである。

【0173】

一実施形態において、R¹⁴は、独立に、-Hである。

【0174】

一実施形態において、R¹⁴は、独立に、基Wである。

【0175】

基W

一実施形態において、基Wは、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基である。

20

【0176】

一実施形態において、基Wは、存在する場合には、独立に、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-tBu、-Ph、-CH₂-Phから選択される。

【0177】

一実施形態において、基Wは、存在する場合には、独立に、「いくつかの好ましい実施形態」という見出しの下に例示されている基から選択される。

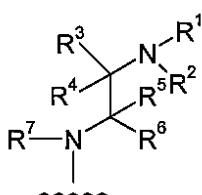
【0178】

アミノ-エチレン-アミノ基:立体異性

一実施形態において、以下：

【化21】

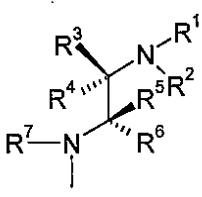
30



に示される「アミノ-エチレン-アミノ」基Mは、以下：

【化22】

40

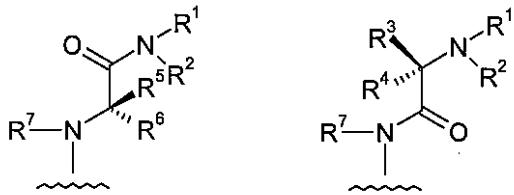


の基である。

【0179】

R³およびR⁴が、一緒になって=Oを形成する場合は、それらが結合した炭素にキラリティが存在しないことに留意されたい。同様に、R⁵およびR⁶が、一緒になって=Oを形成する場合は、それらが結合した炭素にキラリティが存在しない。これを以下の式に例示する。

【化23】



【0180】

基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷

疑義を回避するために、基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の任意の2つ以上が、それらが結合した原子と一緒にになって環の一部を形成することを意図しない。例えば、R⁷およびR³が、それらが結合した-N-C-C-骨格と一緒にになって環を形成することを意図しない。同様に、R¹およびR²が、それらが結合したN原子と一緒にになって環を形成することを意図しない。

10

【0181】

一実施形態において、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々は、独立に、-Hまたは基Gであり；さらに、

R³、R⁴、R⁵およびR⁶の各々は、基Yであってもよく；

R¹、R²およびR⁷の各々は、基Zであってもよく；

R³およびR⁴は、一緒にになって、基=Oを形成してもよく；

R⁵およびR⁶は、一緒にになって、基=Oを形成してもよい。

20

【0182】

一実施形態において、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々は、独立に、-Hまたは基Gであり；さらに、

R³、R⁴、R⁵およびR⁶の各々は、基Yであってもよく；

R¹、R²およびR⁷の各々は、基Zであってもよい

(すなわち、R³およびR⁴は、一緒にになって、基=Oを形成せず；R⁵およびR⁶は、一緒にになって、基=Oを形成しない)。

30

【0183】

一実施形態において、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々は、独立に、-Hまたは基Gであり；さらに、

R³およびR⁴は、一緒にになって、基=Oを形成してもよく；

R⁵およびR⁶は、一緒にになって、基=Oを形成してもよい

(すなわち、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、いずれも基Yでなく；R¹、R²およびR⁷は、いずれも基Zでない)。

30

【0184】

一実施形態において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々は、独立に、-Hまたは基Gである

(すなわち、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、いずれも基Yでなく；R¹、R²およびR⁷は、いずれも基Zでなく；R³およびR⁴は、一緒にになって、基=Oを形成せず；R⁵およびR⁶は、一緒にになって、基=Oを形成しない)。

40

【0185】

一実施形態において、

R³およびR⁴の一方が、独立に、C₁～₆アルキルまたはC₃～₆シクロアルキルであり；

R³およびR⁴の他方が、独立に、-Hであり；

R⁷は、独立に、-HまたはC₁～₆アルキルであり；

R¹、R²、R⁵およびR⁶の各々は、独立に、-Hである。

【0186】

一実施形態において、

R³およびR⁴の一方が、独立に、C₁～₄アルキルまたはC₃～₄シクロアルキルであり；

50

R^3 および R^4 の他方が、独立に、-Hであり；
 R^7 は、独立に、-Hまたは $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；
 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 の各々は、独立に、-Hである。

【0187】

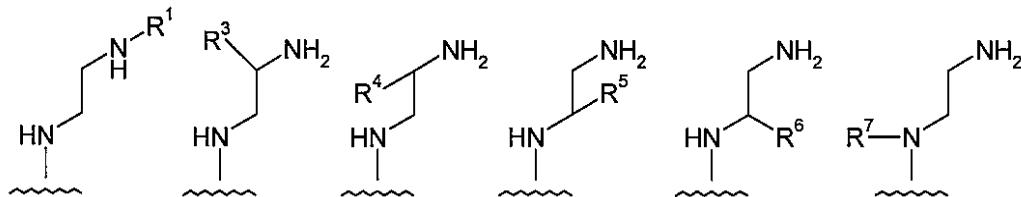
アミノ-エチレン-アミノ基:置換基の組合せ

—実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうちのちょうど1つまたはちょうど2つまたはちょうど3つが、-H以外であり、他の各々が-Hである。

【0188】

—実施形態において、例えば以下の式のように、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうちのちょうど1つが-H以外であり、他の各々が-Hである。

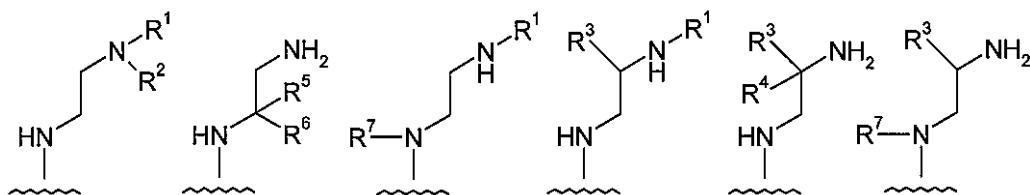
【化24】



【0189】

—実施形態において、例えば以下の式のように、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうちのちょうど2つが-H以外であり、他の各々が-Hである。

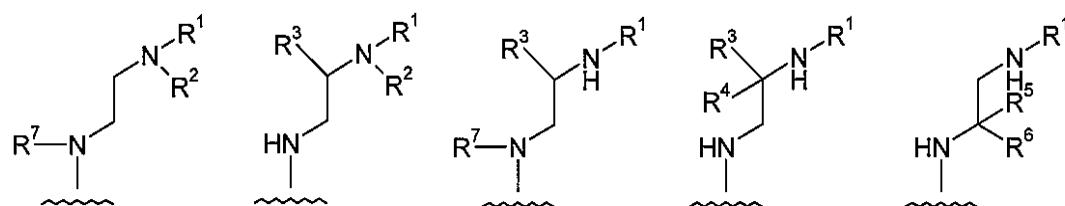
【化25】



【0190】

—実施形態において、例えば以下の式のように、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうちのちょうど3つが-H以外であり、他の各々が-Hである。

【化26】



【0191】

—実施形態において、 R^3 が-H以外であり、あるいは R^4 が-H以外である。
 —実施形態において、 R^3 が-H以外である。
 —実施形態において、 R^4 が-H以外である。

【0192】

—実施形態において、例えば以下の式のように、 R^3 が-H以外であり、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々が-Hであるか；あるいは R^4 が-H以外であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々が-Hである。

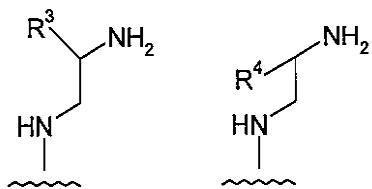
10

20

30

40

【化27】

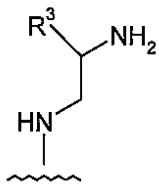


【0193】

—実施形態において、例えば以下の式のように、R³が-H以外であり、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の各々が-Hである。

10

【化28】

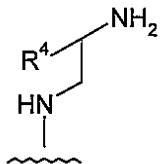


【0194】

—実施形態において、例えば以下の式のように、R⁴が-H以外であり、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶およびR⁷の各々が-Hである。

20

【化29】



【0195】

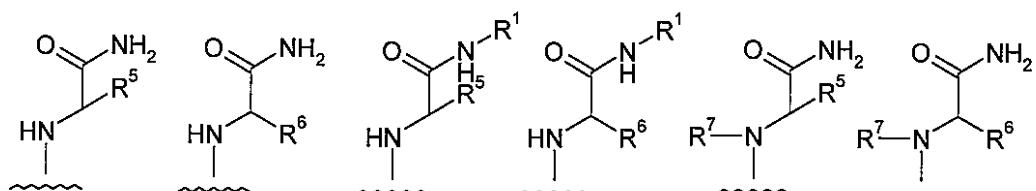
—実施形態において、R³およびR⁴が、一緒になって、基=Oを形成し、あるいはR⁵およびR⁶が、一緒になって、基=Oを形成する。

30

【0196】

—実施形態において、R³およびR⁴は、例えば以下の式のように、基=Oを形成してもよい。

【化30】



【0197】

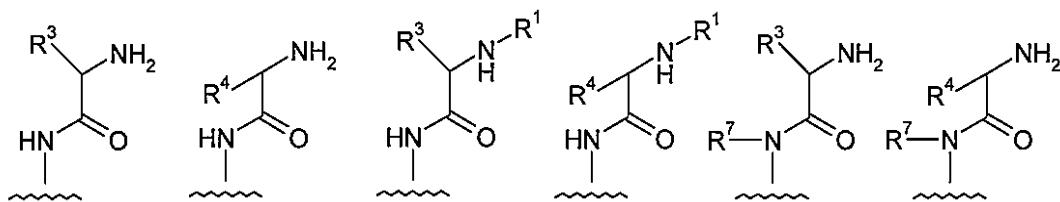
—実施形態において、R³およびR⁴は、一緒になって、基=Oを形成しなくてもよい(すなわち、R³およびR⁴が、一緒になって、基=Oを形成する場合を除く)。

40

【0198】

—実施形態において、R⁵およびR⁶は、例えば以下の式のように、基=Oを形成してもよい。

【化31】



【0199】

一実施形態において、R⁵およびR⁶は、一緒になって、基=Oを形成しなくてもよい(すなわち、R⁵およびR⁶が、一緒になって、基=Oを形成する場合を除く)。

10

【0200】

一実施形態において、R³およびR⁴が、一緒になって、基=Oを形成するか、あるいはR⁵およびR⁶が、一緒になって、基=Oを形成する。

【0201】

基G

一実施形態において、各基Gは、存在する場合には、独立に、1°炭素置換基である。

【0202】

一実施形態において、各基Gは、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-1)、(C-4)、(C-7)、(C-8)、(C-9)および(C-10)から選択される1°炭素置換基である。

20

【0203】

一実施形態において、各基Gは、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(C-1)、(C-7)および(C-9)から選択される1°炭素置換基である。

【0204】

一実施形態において、各基Gは、存在する場合には、独立に、C₁～₇アルキルであり、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3、4個)の置換基で置換されている。

30

【0205】

一実施形態において、基Gは、存在する場合には、独立に、C₁～₇アルキルであり、置換されていない。

【0206】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₁～₆アルキルである。

【0207】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₁～₅アルキルである。

【0208】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₁～₄アルキルである。

40

【0209】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₁～₃アルキルである。

【0210】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₂～₇アルキルである。

【0211】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₂～₆アルキルである。

【0212】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₂～₅ア

50

ルキルである。

【0213】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₂～₄アルキルである。

【0214】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₁アルキルである。

【0215】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₂アルキルである。

10

【0216】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₃アルキルである。

【0217】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₄アルキルである。

【0218】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₅アルキルである。

20

【0219】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₆アルキルである。

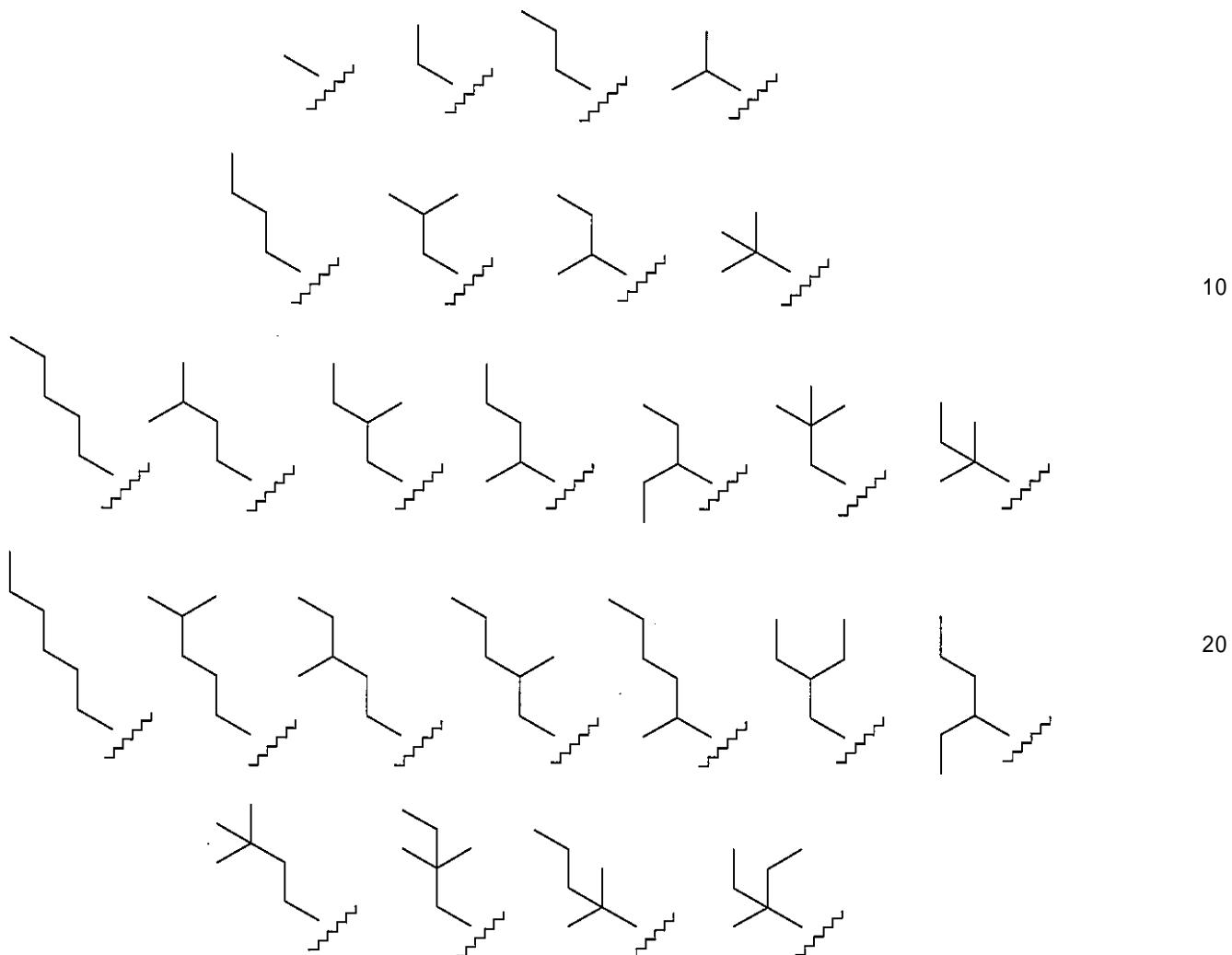
【0220】

上記実施形態の代替的なより狭い範囲の実施形態において、C₁～₇アルキルは、C₇アルキルである。

【0221】

一実施形態において、各基Gは、存在する場合には、独立に、以下の基から選択され、かつ、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3、4個)の置換基で置換されている。

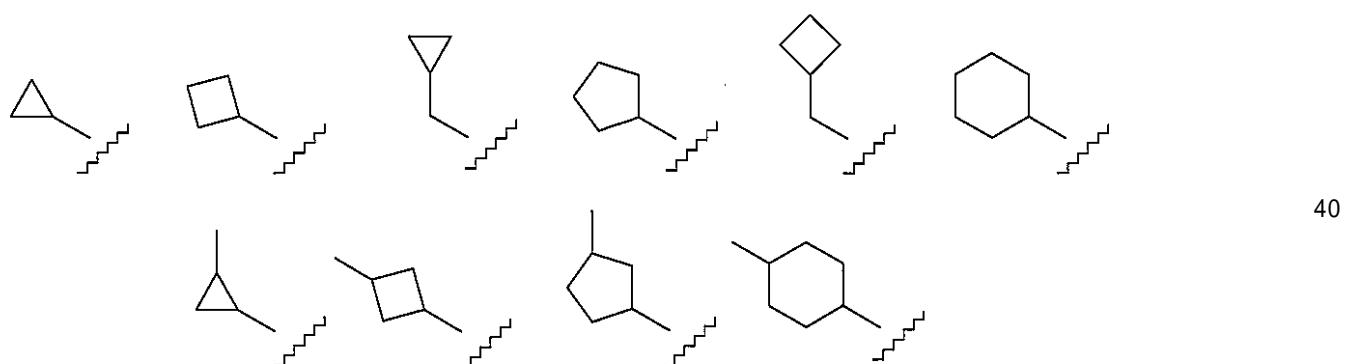
【化32】



【0222】

一実施形態において、各基Gは、存在する場合には、独立に、以下の基から選択され、かつ、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3、4個)の置換基で置換されている。

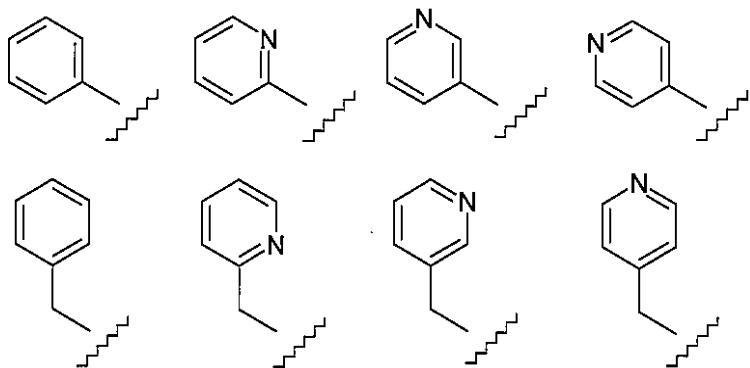
【化33】



【0223】

一実施形態において、各基Gは、存在する場合には、独立に、以下の基から選択され、かつ、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3、4個)の置換基で置換されている。

【化34】



10

【0224】

—実施形態において、G上の1°ヘテロ置換基は、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-5)、(H-6)、(H-11)、(H-12)、(H-13)、(H-14)および(H-21)から選択される。

【0225】

—実施形態において、G上の1°ヘテロ置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O-C_{1～7}アルキル、-O-C_{1～7}ハロアルキル、-S-C_{1～7}アルキル、-NH₂、-NH-C_{1～7}アルキル、-N(C_{1～7}アルキル)₂、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1～7}アルキル、-C(=O)NH₂、-OC(=O)-C_{1～7}アルキル、-NO₂から選択される。 20

【0226】

—実施形態において、G上の1°ヘテロ置換基は、存在する場合には、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OCF₃、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(=O)NH₂、-OC(=O)Me、-NO₂から選択される。

【0227】

—実施形態において、G上の2°炭素置換基は、存在する場合には、独立に、C_{1～7}アルキル、C_{1～7}ハロアルキル、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-C_{1～7}ハロアルキルから選択される。

【0228】

—実施形態において、G上の2°炭素置換基は、存在する場合には、独立に、-Me、-CF₃、-CH₂-Ph、-Ph、-Ph-CF₃から選択される。 30

【0229】

—実施形態において、各基Gは、独立に、以上に定義されている通りであり、置換されていない。

【0230】

基Y

本明細書に記載されているように、R³、R⁴、R⁵およびR⁶の各々は、基Yであってもよい。

【0231】

—実施形態において、各基Yは、存在する場合には、独立に、1°ヘテロ置換基である。

【0232】

—実施形態において、各基Yは、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(H-11)、(H-12)および(H-13)から選択される1°ヘテロ置換基である。 40

【0233】

—実施形態において、各基Yは、存在する場合には、独立に、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(=O)OEt、-C(=O)OPh、-C(=O)OCH₂Ph、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHMe、-C(=O)NHEt、-C(=O)NMe₂、-C(=O)NEt₂から選択される。

【0234】

基Z

本明細書に記載されているように、R¹、R²およびR⁷の各々は、基Zであってもよい。

50

【0235】

—実施形態において、各基Zは、存在する場合には、独立に、本明細書に定義されている(H-10)、(H-12)、(H-13)および(H-18)から選択される1°ヘテロ置換基である。

【0236】

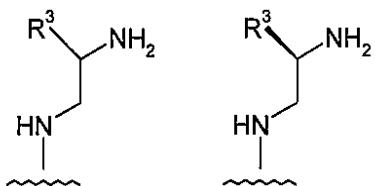
—実施形態において、各基Yは、存在する場合には、独立に、-C(=O)Me、-C(=O)Et、-C(=O)OMe、-C(=O)OEt、-C(=O)OPh、-C(=O)OCH₂Ph、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHMe、-C(=O)NHEt、-C(=O)NMe₂、-C(=O)NEt₂、-S(=O)₂Me、-S(=O)₂Et、-S(=O)₂Ph、-S(=O)₂Ph-Meから選択される。

【0237】

アミノ-エチレン-アミノ基:いくつかの好ましい基:R³およびR⁴

10

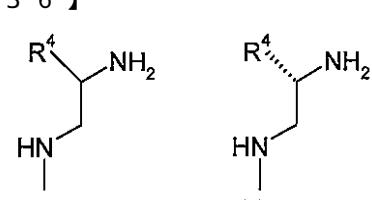
—実施形態において、「アミノ-エチレン-アミノ」基Mは、以下の基のうちの1つである。
【化35】



【0238】

20

—実施形態において、「アミノ-エチレン-アミノ」基Mは、以下の基のうちの1つである。
【化36】

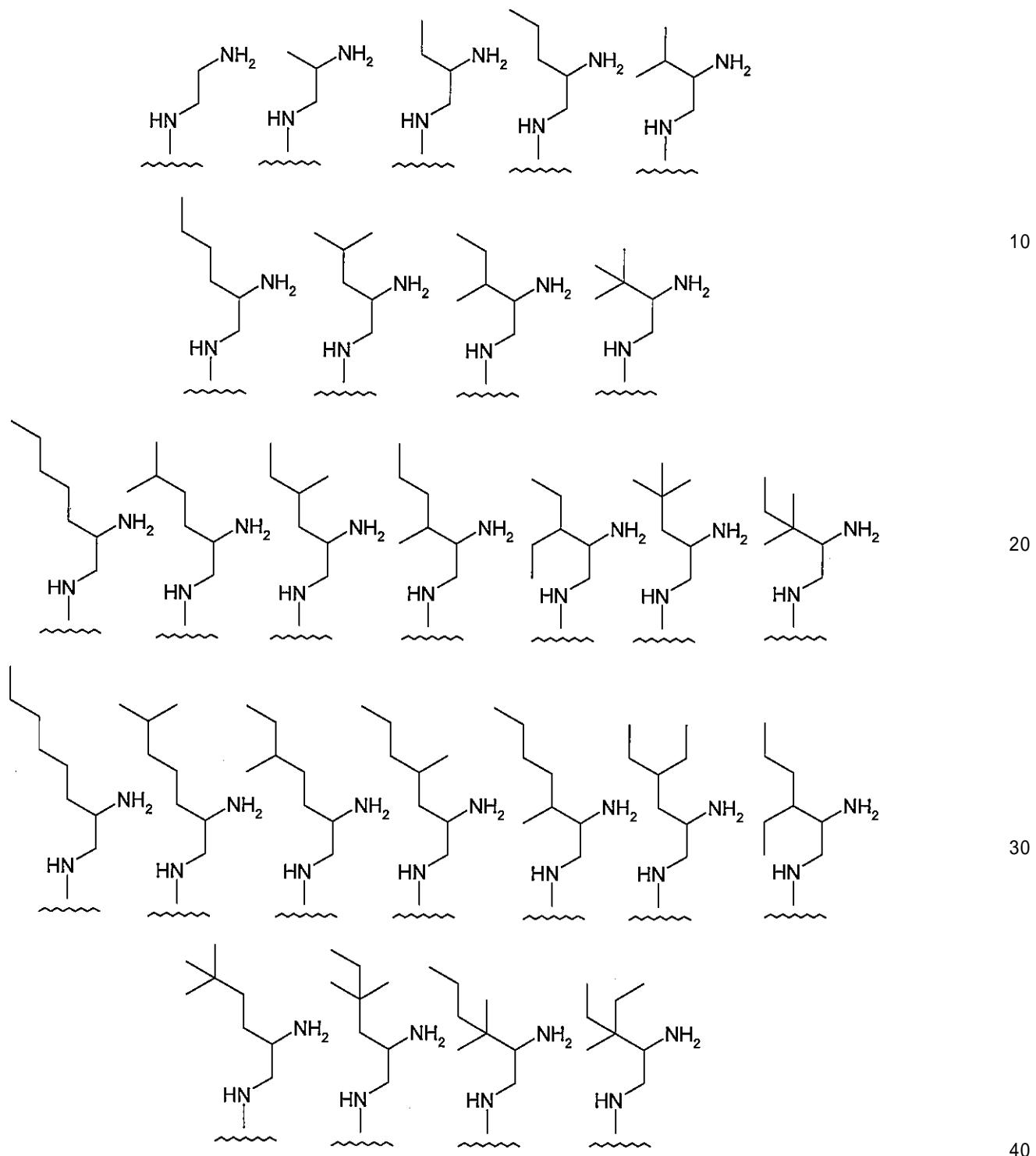


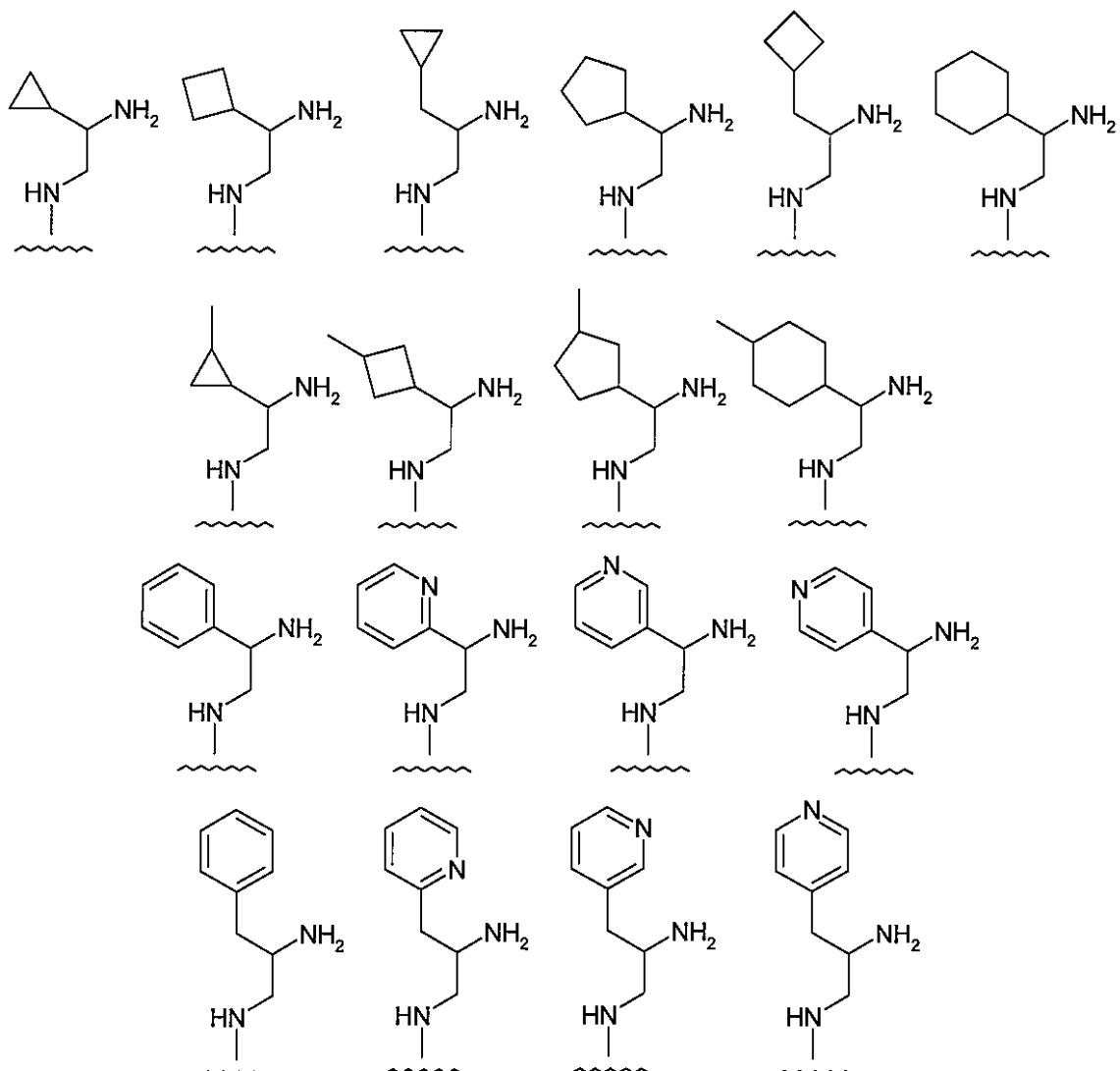
【0239】

30

—実施形態において、「アミノ-エチレン-アミノ」基Mは、以下の基から選択され、かつ、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3、4個)の置換基で置換されている。

【化 3 7】



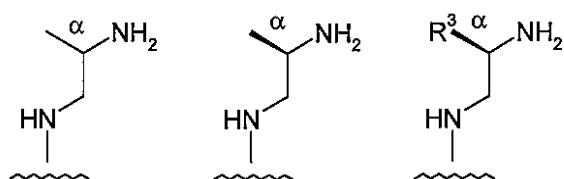


【0240】

30

一実施形態において、「アミノ-エチレン-アミノ」基Mは、(アルファ)の記号を付した結合が、存在する場合には、例えば、

【化38】



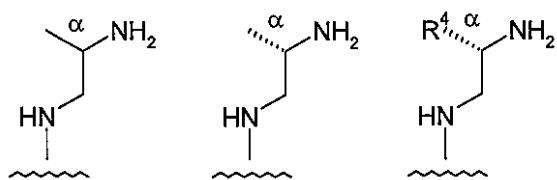
のように「上向き」であることを除いて、以上に定義した通りである。

40

【0241】

一実施形態において、「アミノ-エチレン-アミノ」基Mは、(アルファ)の記号を付した結合が、存在する場合には、例えば、

【化39】



50

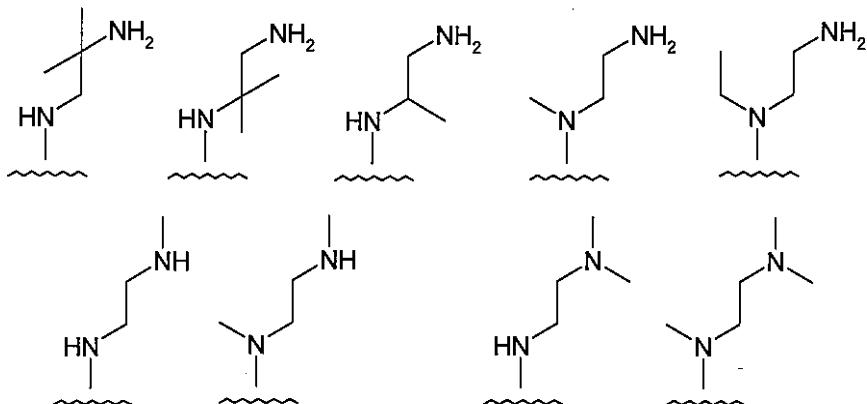
のように「下向き」であることを除いて、以上に定義した通りである。

【0242】

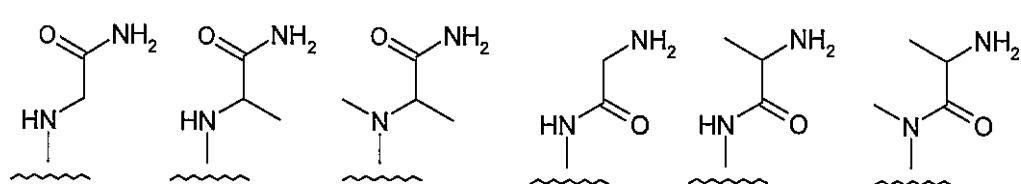
アミノ-エチレン-アミノ基:いくつかの他の好ましい基

一実施形態において、「アミノ-エチレン-アミノ」基Mは、以下の基から選択され、かつ、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3、4個)の置換基で置換されている。

【化40】



10



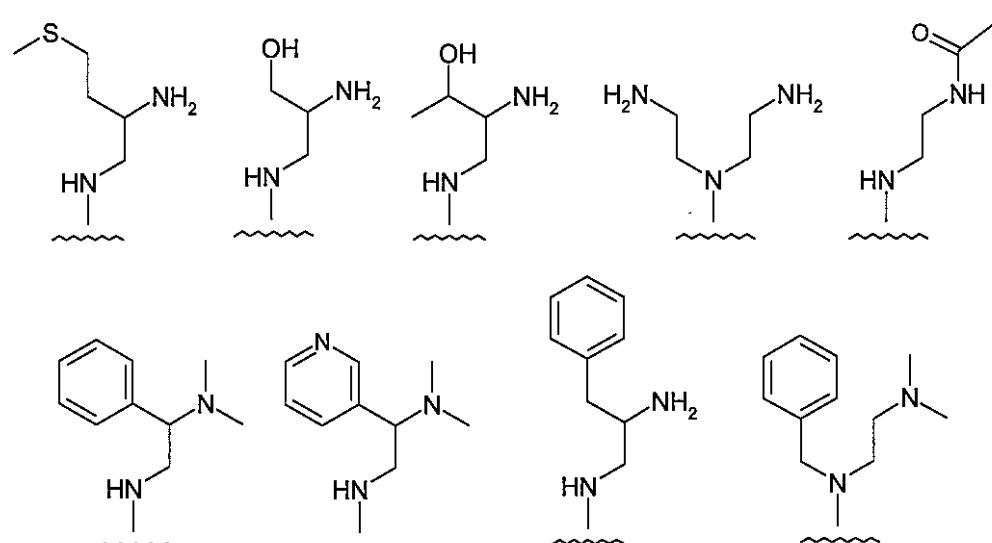
20

【0243】

いくつかの置換された「アミノ-エチレン-アミノ」基の例としては、以下が挙げられる。

。

【化41】



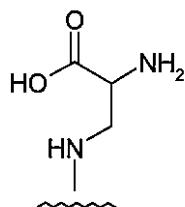
30

40

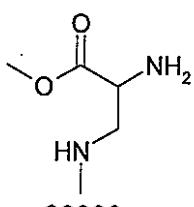
【0244】

「アミノ-エチレン-アミノ」基のさらなる例としては、以下が挙げられる。

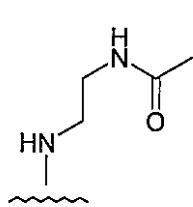
【化42】



R^3 または R^4 が
1°ヘテロ置換基である
(すなわち-C(=O)OH)



R^3 または R^4 が
1°ヘテロ置換基である
(すなわち-C(=O)OMe)



R^1 が
1°ヘテロ置換基である
(すなわち-C(=O)Me)

【0245】

炭素置換基およびヘテロ置換基:概要

1°炭素置換基、2°炭素置換基、3°炭素置換基、1°ヘテロ置換基および2°ヘテロ置換基の各々が、本明細書に定義されている。

【0246】

1°炭素置換基は、1つまたは複数(例えば、1、2、3または4個)の1°ヘテロ置換基および/または1つまたは複数(例えば、1、2、3または4個)の2°炭素置換基(例えば、 $C_{3\sim 14}$ ヘテロシクリル、 $C_{6\sim 14}$ カルボアリールおよび $C_{5\sim 14}$ ヘテロアリール上)を担持していてよい。1°ヘテロ置換基(または各1°ヘテロ置換基)は、1つまたは複数(例えば、1、2、3または4個)の2°炭素置換基を含んでいてもよい。2°炭素置換基(または各2°炭素置換基)は、1つまたは複数(例えば、1、2、3または4個)の3°炭素置換基(例えば、 $C_{3\sim 14}$ ヘテロシクリル、 $C_{6\sim 14}$ カルボアリールおよび $C_{5\sim 14}$ ヘテロアリール上)および/または1つまたは複数(例えば、1、2、3または4個)の2°ヘテロ置換基をさらに担持していてもよい。2°ヘテロ置換基(または各2°ヘテロ置換基)は、1つまたは複数(例えば、1、2、3または4個)の3°炭素置換基を含んでいてもよい。3°炭素置換基(または各炭素置換基)は、置換されていない。これは、以下の例によって例示される。

【0247】

1°炭素置換基	
1°ヘテロ置換基を担持する1°炭素置換基	
2°炭素置換基を含む1°ヘテロ置換基を担持する1°炭素置換基	
それ自体が2°ヘテロ置換基を担持する2°炭素置換基を含む1°ヘテロ置換基を担持する1°炭素置換基	
3°炭素置換基を含む、それ自体が2°ヘテロ置換基を担持する2°炭素置換基を含む1°ヘテロ置換基を担持する、1°炭素置換基	

【0248】

炭素置換基

10

20

30

40

50

本明細書に用いられる「1°炭素置換基」という用語は、独立に、

- (C-1)C₁~₇アルキル、
- (C-2)C₂~₇アルケニル、
- (C-3)C₂~₇アルキニル、
- (C-4)C₃~₇シクロアルキル、
- (C-5)C₃~₇シクロアルケニル、
- (C-6)C₃~₁₄ヘテロシクリル、
- (C-7)C₆~₁₄カルボアリール、
- (C-8)C₅~₁₄ヘテロアリール、
- (C-9)C₆~₁₄カルボアリール-C₁~₇アルキル、および
- (C-10)C₅~₁₄ヘテロアリール-C₁~₇アルキル

10

から選択される置換基であって、

各C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₂~₇アルキニル、C₃~₇シクロアルキルおよびC₃~₇シクロアルケニルは、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されており；

各C₃~₁₄ヘテロシクリル、C₆~₁₄カルボアリールおよびC₅~₁₄ヘテロアリールは、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基および2°炭素置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されている、置換基を指す。

【0249】

本明細書に用いられる「2°炭素置換基」という用語は、

各C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₂~₇アルキニル、C₃~₇シクロアルキルおよびC₃~₇シクロアルケニルは、独立に、置換されていないか、または2°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されており、

各C₃~₁₄ヘテロシクリル、C₆~₁₄カルボアリールおよびC₅~₁₄ヘテロアリールは、独立に、置換されていないか、または2°ヘテロ置換基および3°炭素置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されている、

という点を除いて、「1°炭素置換基」について定義したのと同様の置換基を指す。

【0250】

本明細書に用いられる「3°炭素置換基」という用語は、

各C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₂~₇アルキニル、C₃~₇シクロアルキルおよびC₃~₇シクロアルケニルが置換されておらず、

各C₃~₁₄ヘテロシクリル、C₆~₁₄カルボアリールおよびC₅~₁₄ヘテロアリールが置換されていない、

という点を除いて、「1°炭素置換基」について定義したのと同様の置換基を指す。

【0251】

一実施形態において、1°炭素置換基または各1°炭素置換基は、独立に、

- (C-1)C₁~₇アルキル、
- (C-4)C₃~₇シクロアルキル、
- (C-7)C₆~₁₄カルボアリール、
- (C-8)C₅~₁₄ヘテロアリール、
- (C-9)C₆~₁₄カルボアリール-C₁~₇アルキル、および
- (C-10)C₅~₁₄ヘテロアリール-C₁~₇アルキル

から選択され、ここで、

各C₁~₇アルキルおよびC₃~₇シクロアルキルは、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されており、

各C₆~₁₄カルボアリールおよびC₅~₁₄ヘテロアリールは、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基および2°炭素置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されている。

【0252】

20

30

40

50

一実施形態において、2°炭素置換基または各2°炭素置換基も同様に定義される。

【0253】

一実施形態において、3°炭素置換基または各3°炭素置換基も同様に定義される。

【0254】

一実施形態において、1°炭素置換基または各1°炭素置換基は、独立に、

(C-1)C₁~₇アルキル、

(C-4)C₃~₇シクロアルキル、

(C-7)C₆カルボアリール、

(C-8)C₅~₆ヘテロアリール、

(C-9)C₆カルボアリール-C₁~₇アルキル、および

(C-10)C₅~₆ヘテロアリール-C₁~₇アルキル

10

から選択され、ここで、

各C₁~₇アルキルおよびC₃~₇シクロアルキルは、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されており、

各C₆カルボアリールおよびC₅~₆ヘテロアリールは、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基および2°炭素置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されている。

【0255】

一実施形態において、2°炭素置換基または各2°炭素置換基も同様に定義される。

20

【0256】

一実施形態において、3°炭素置換基または各3°炭素置換基も同様に定義される。

【0257】

一実施形態において、1°炭素置換基または各1°炭素置換基は、独立に、

(C-1)C₁~₇アルキル、

(C-4)C₃~₇シクロアルキル、

(C-7)C₆カルボアリール、

(C-8)C₅~₆ヘテロアリール、

(C-9)C₆カルボアリール-C₁~₇アルキル、および

(C-10)C₅~₆ヘテロアリール-C₁~₇アルキル

30

から選択され、かつ、それは置換されていない。

【0258】

一実施形態において、2°炭素置換基または各2°炭素置換基も同様に定義される。

【0259】

一実施形態において、3°炭素置換基または各3°炭素置換基も同様に定義される。

【0260】

一実施形態において、1°炭素置換基または各1°炭素置換基は、独立に、(C-1)C₁~₇アルキルであり、かつ、独立に、置換されていないか、または1°ヘテロ置換基から選択される1つもしくは複数(例えば、1、2、3または4個)の置換基で置換されている。

40

【0261】

一実施形態において、2°炭素置換基または各2°炭素置換基も同様に定義される。

【0262】

一実施形態において、3°炭素置換基または各3°炭素置換基も同様に定義される。

【0263】

一実施形態において、1°炭素置換基または各1°炭素置換基は、置換されていない。

【0264】

一実施形態において、2°炭素置換基または各2°炭素置換基は、置換されていない。

【0265】

一実施形態において、3°炭素置換基または各3°炭素置換基は、置換されていない。

【0266】

50

一実施形態において、各C₁～₇アルキル基は、存在する場合には、独立に、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチルおよびn-ヘキシルから選択される。

【0267】

一実施形態において、各C₃～₇シクロアルキル基は、存在する場合には、独立に、シクロプロピル、シクロプロピル-メチル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択される。

【0268】

一実施形態において、各C₆～₁₄カルボアリール基(または各C₆カルボアリール基)は、存在する場合には、独立に、フェニルである。

10

【0269】

一実施形態において、各C₅～₁₄ヘテロアリール基(または各C₅～₆ヘテロアリール基)は、存在する場合には、独立に、ピリジルである。

【0270】

一実施形態において、各C₆～₁₄カルボアリール-C₁～₇アルキル基(または各C₆カルボアリール-C₁～₇アルキル基)は、存在する場合には、独立に、ベンジルである。

【0271】

一実施形態において、各C₅～₁₄ヘテロアリール-C₁～₇アルキル基(または各C₅～₆ヘテロアリール-C₁～₇アルキル基)は、存在する場合には、独立に、ピリジル-メチルである。

20

【0272】

1つまたは複数(例えば、1、2、3、4個)の1°ヘテロ置換基で置換されたC₁～₇アルキル基である1°炭素置換基のいくつかの例としては、

ハロ-C₁～₇アルキル；

(例えば、-CF₃、-CH₂CF₃)；

アミノ-C₁～₇アルキル；

(例えば、wが1、2、3または4である-(CH₂)_w-NH₂、-(CH₂)_w-NHR^{A3}、-(CH₂)_w-NR^{A4}R^{A5})；

ヒドロキシ-C₁～₇アルキル；

(例えば、wが1、2、3または4である-(CH₂)_w-OH)；

カルボキシ-C₁～₇アルキル；

(例えば、wが1、2、3または4である-(CH₂)_w-C(=O)OH)；

30

C₁～₇アルコキシ-C₁～₇アルキル；

(例えば、wが1、2、3または4である-(CH₂)_w-O-C₁～₇アルキル)；

アシリル-C₁～₇アルキル；

(例えば、wが1、2、3または4である-(CH₂)_w-C(=O)R^{A13})

が挙げられる。

【0273】

ヘテロ置換基

本明細書に用いられる「1°ヘテロ置換基」という用語は、独立に、

(H-1)-F、-Cl、-Br、-I；

40

(H-2)-OH；

(H-3)-OR^{A1}(R^{A1}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-4)-SH；

(H-5)-SR^{A2}(R^{A2}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-6)-NH₂、-NHR^{A3}、-NR^{A4}R^{A5}(R^{A3}、R^{A4}およびR^{A5}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいはR^{A4}およびR^{A5}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、3～7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-7)-NHC(=O)R^{A6}、-NR^{A7}C(=O)R^{A6}(R^{A6}およびR^{A7}の各々は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-8)-NHC(=O)OR^{A9}、-NR^{A10}C(=O)OR^{A9}(R^{A9}およびR^{A10}の各々は、独立に、2°炭素置換基である)；

50

(H-9) -NHC(=O)NH₂、-NR^{A10}C(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR^{A11}、-NR^{A10}C(=O)NHR^{A11}、-NHC(=O)NR^{A11}R^{A12}、-NR^{A10}C(=O)NHR^{A11}R^{A12}(R^{A10}、R^{A11}およびR^{A12}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいはR^{A11}およびR^{A12}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-10)-C(=O)R^{A13}(R^{A13}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-11)-C(=O)OH；

(H-12)-C(=O)OR^{A14}(R^{A14}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-13)-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{A15}、-C(=O)NR^{A15}R^{A16}(R^{A15}およびR^{A16}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいはR^{A15}およびR^{A16}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

10

(H-14)-OC(=O)R^{A17}(R^{A17}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-15)-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR^{A18}、-OC(=O)NR^{A18}R^{A19}(R^{A18}およびR^{A19}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいは、R^{A18}およびR^{A19}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-16)-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{A20}、-S(=O)₂NR^{A20}R^{A21}(R^{A20}およびR^{A21}の各々は、独立に、2°炭素置換基であり；あるいは、R^{A20}およびR^{A21}は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、3~7個の環原子を有する環を形成する)；

(H-17)-NHS(=O)₂R^{A22}、-NR^{A23}S(=O)₂R^{A22}(R^{A22}およびR^{A23}の各々は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-18)-S(=O)₂R^{A24}(R^{A24}は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-19)-S(=O)₂OH；

20

(H-20)-S(=O)₂OR^{A25}、-OS(=O)₂R^{A26}(R^{A25}およびR^{A26}の各々は、独立に、2°炭素置換基である)；

(H-21)-NO₂；および

(H-22)-C N

から選択される基を指す。

【0274】

一実施形態において、1°ヘテロ置換基または各1°ヘテロ置換基は、以上に定義した通りであるが、(H-22)-C Nでない。

30

【0275】

本明細書に用いられる「2°ヘテロ置換基」という用語は、各2°炭素置換基が3°炭素置換基である点を除いて、「1°ヘテロ置換基」について定義したのと同様の置換基を指す。

【0276】

一実施形態において、2°ヘテロ置換基または各2°ヘテロ置換基は、以上に定義した通りであるが、(H-22)-C Nでない。

【0277】

R^aおよびR^bが、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、3~7個の環原子を有する環を形成する基-NR^aR^bの例としては、ピペリジノ(piperidino)、ピペリジノ(piperizino)およびモルホリノが挙げられる。

40

【0278】

一実施形態において、1°ヘテロ置換基または各1°ヘテロ置換基(および/または1°ヘテロ置換基または各1°ヘテロ置換基)は、独立に、

(H-1)-F、-Cl、-Br、-I；

(H-2)-OH；

(H-3)-OMe、-OEt、-O(iPr)、-O(tBu)、-OPh、-OCH₂Ph；

-OCF₃、-OCH₂CF₃；

-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OMe、-OCH₂CH₂OEt；

-OCH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂NMe₂、-OCH₂CH₂N(iPr)₂；

-OPh-Me、-OPh-OH、-OPh-OMe、-OPh-F、-OPh-Cl、-OPh-Br、-OPh-I；

50

(H-4) -SH;
 (H-5) -SMe、 -SET、 -SPh、 -SCH₂Ph;
 (H-6) -NH₂、 -NHMe、 -NHEt、 -NH(iPr)、 -NMe₂、 -NET₂、 -N(iPr)₂、 -N(CH₂CH₂OH)₂;
 -NPh、 -NHCH₂Ph; ピペリジノ、 ピペラジノ、 モルホリノ;
 (H-7) -NH(C=O)Me、 -NH(C=O)Et、 -NH(C=O)(nPr)、 -NH(C=O)Ph、 -NHC(=O)CH₂Ph;
 -NMe(C=O)Me、 -NMe(C=O)Et、 -NMe(C=O)Ph、 -NMeC(=O)CH₂Ph;
 (H-8) -NH(C=O)OMe、 -NH(C=O)OEt、 -NH(C=O)O(nPr)、 -NH(C=O)OPh、 -NHC(=O)OCH₂Ph;
 -NMe(C=O)OMe、 -NMe(C=O)OEt、 -NMe(C=O)OPh、 -NMeC(=O)CH₂OPh;
 (H-9) -NH(C=O)NH₂、 -NH(C=O)NHMe、 -NH(C=O)NHEt、 -NH(C=O)NPh、 -NH(C=O)NHCH₂Ph;
 (H-10) -(C=O)Me、 -(C=O)Et、 -(C=O)(tBu)、 -(C=O)-cHex、 -(C=O)Ph、 -(C=O)CH₂Ph; 10
 (H-11) -C(=O)OH;
 (H-12) -OC(=O)Me、 -OC(=O)Et、 -OC(=O)(iPr)、 -OC(=O)(tBu); -OC(=O)(cPr);
 -OC(=O)CH₂CH₂OH、 -OC(=O)CH₂CH₂OMe、 -OC(=O)CH₂CH₂OEt;
 -OC(=O)Ph、 -OC(=O)CH₂Ph;
 (H-13) -(C=O)NH₂、 -(C=O)NMe₂、 -(C=O)NET₂、 -(C=O)N(iPr)₂、 -(C=O)N(CH₂CH₂OH)₂;
 -(C=O) -ピペリジノ、 -(C=O) -モルホリノ、 -(C=O)NPh、 -(C=O)NHCH₂Ph;
 (H-14) -OC(=O)Me、 -OC(=O)Et、 -OC(=O)(iPr)、 -OC(=O)(tBu); -OC(=O)(cPr);
 -OC(=O)CH₂CH₂OH、 -OC(=O)CH₂CH₂OMe、 -OC(=O)CH₂CH₂OEt; -OC(=O)Ph、 -OC(=O)CH₂Ph; 20
 (H-15) -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHMe、 -OC(=O)NMe₂、 -OC(=O)NHEt、 -OC(=O)NET₂、 -OC(=O)N
 HPh、 -OC(=O)NCH₂Ph;
 (H-16) -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHMe、 -S(=O)₂NHEt、 -S(=O)₂NMe₂、 -S(=O)₂NET₂、 -S(=O)₂-
 ピペリジノ、 -S(=O)₂-モルホリノ、 -S(=O)₂NPh、 -S(=O)₂NHCH₂Ph;
 (H-17) -NHS(=O)₂Me、 -NHS(=O)₂Et、 -NHS(=O)₂Ph、 -NHS(=O)₂PhMe、 -NHS(=O)₂CH₂Ph、 -N
 MeS(=O)₂Me、 -NMeS(=O)₂Et、 -NMeS(=O)₂Ph、 -NMeS(=O)₂PhMe、 -NMeS(=O)₂CH₂Ph;
 (H-18) -S(=O)₂Me、 -S(=O)₂CF₃、 -S(=O)₂Et、 -S(=O)₂Ph、 -S(=O)₂PhMe、 -S(=O)₂CH₂Ph;
 (H-19) -S(=O)₂OH;
 (H-20) -OS(=O)₂OMe、 -OS(=O)₂OCF₃、 -OS(=O)₂OEt、 -OS(=O)₂OPh、 -OS(=O)₂OPh-Me、 -OS
 (=O)₂OCH₂Ph; 30
 (H-21) -NO₂; および
 (H-22) -C N
 から選択される。
【0 2 7 9】

一実施形態において、1°ヘテロ置換基または各1°ヘテロ置換基(および/または2°ヘテロ置換基または各2°ヘテロ置換基)は、以上に定義した通りであるが、(H-22)-C Nでない。

【0 2 8 0】

一実施形態において、1°ヘテロ置換基または各1°ヘテロ置換基(および/または2°ヘテロ置換基または各2°ヘテロ置換基)は、独立に、本明細書に定義されている(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-5)、(H-6)、(H-11)、(H-12)、(H-13)、(H-14)、(H-21)から選択される。 40

【0 2 8 1】

一実施形態において、1°ヘテロ置換基または各1°ヘテロ置換基(および/または2°ヘテロ置換基または各2°ヘテロ置換基)は、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OCF₃、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(=O)NH₂、-OC(=O)Me、-NO₂から選択される。

【0 2 8 2】
定義および例

本明細書に用いられる「アルキル」という用語は、(特に指定する場合を除いて)1~20個の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる一価の成分に関する。

10

20

30

40

50

【0283】

(置換されていない)アルキル基の例としては、メチル(C_1)、エチル(C_2)、プロピル(C_3)、ブチル(C_4)、ペンチル(C_5)、ヘキシル(C_6)、ヘプチル(C_7)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0284】

(置換されていない)直鎖状アルキル基の例としては、メチル(C_1)、エチル(C_2)、n-プロピル(C_3)、n-ブチル(C_4)、n-ペンチル(アミル)(C_5)、n-ヘキシル(C_6)およびn-ヘプチル(C_7)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0285】

(置換されていない)分枝状アルキル基の例としては、イソプロピル(C_3)、イソブチル(C_4)、sec-ブチル(C_4)、tert-ブチル(C_4)、イソペンチル(C_5)およびネオペンチル(C_5)が挙げられる。

【0286】

本明細書に用いられる「アルケニル」という用語は、(特に指定する場合を除いて)1~20個の炭素原子を有し、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる一価の成分に関する。

【0287】

(不飽和)アルケニル基の例としては、エテニル(ビニル、-CH=CH₂)、1-プロペニル(-CH=CH-CH₃)、2-プロペニル(アリル、-CH-CH=CH₂)、イソプロペニル(1-メチルビニル、-C(CH₃)=CH₂)、ブテニル(C_4)、ペンテニル(C_5)およびヘキセニル(C_6)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0288】

本明細書に用いられる「アルケニル」という用語は、(特に指定する場合を除いて)1~20個の炭素原子を有し、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる一価の成分に関する。

【0289】

(不飽和)アルキニル基の例としては、エチニル(エチニル、-C≡CH₂)および2-プロピニル(プロパルギル、-CH₂-C≡H)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0290】

本明細書に用いられる「シクロアルキル」という用語は、少なくとも1つの炭素環を有し、(特に指定する場合を除いて)3~20個の環原子を含む(特に指定する場合を除いて)3~20個の炭素原子を有する飽和炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる一価の成分に関する。

【0291】

(不飽和)シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル(C_3)、シクロブチル(C_4)、シクロペンチル(C_5)、シクロヘキシル(C_6)、シクロヘプチル(C_7)、メチルシクロプロピル(C_4)、ジメチルシクロプロピル(C_5)、メチルシクロブチル(C_5)、ジメチルシクロブチル(C_6)、メチルシクロペンチル(C_6)、ジメチルシクロペンチル(C_7)、メチルシクロヘキシル(C_7)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0292】

(不飽和)シクロアルキル基のさらなる例としては、シクロプロピルメチル(C_4)、シクロブチルメチル(C_5)、シクロペンチルメチル(C_6)、シクロヘキシルメチル(C_7)、シクロプロピルエチル(C_5)、シクロブチルエチル(C_6)、シクロペンチルエチル(C_7)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0293】

本明細書に用いられる「シクロアルケニル」という用語は、環の一部として少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する少なくとも1つの炭素環を有し、(特に指定する場合を除いて)3~20個の環原子を含む(特に指定する場合を除いて)3~20個の炭素原子を有する不飽和炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる一価の成分に関する。

10

20

30

40

50

【0294】

(不飽和)シクロアルケニル基の例としては、シクロプロペニル(C_3)、シクロブテニル(C_4)、シクロペンテニル(C_5)、シクロヘキセニル(C_6)、メチルシクロプロペニル(C_4)、ジメチルシクロプロペニル(C_5)、メチルシクロブテニル(C_5)、ジメチルシクロブテニル(C_6)、メチルシクロペンテニル(C_6)、ジメチルシクロペンテニル(C_7)、メチルシクロヘキセニル(C_7)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0295】

「ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも1つの非芳香族複素環を有し、(特に指定する場合を除いて)1~10個が環ヘテロ原子である(特に指定する場合を除いて)3~20個の環原子を含む(特に指定する場合を除いて)3~20個の炭素原子を有する化合物の非芳香族環原子から水素原子を除去することによって得られる一価の成分に関する。好ましくは、化合物の各環が3~7個の環原子を有し、そのうち1~4個が環ヘテロ原子である。

10

【0296】

この文脈において、接頭語(例えば、 $C_{3~20}$ 、 $C_{3~7}$ 、 $C_{5~6}$ 等)は、炭素原子であるかヘテロ原子であるかにかかわらず、環原子の数または環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書に用いられる「 $C_{5~6}$ ヘテロシクリル」という用語は、5または6個の環原子を有するヘテロシクリル基に関する。ヘテロシクリル基の例としては、 $C_{3~14}$ ヘテロシクリル、 $C_{5~14}$ ヘテロシクリル、 $C_{3~12}$ ヘテロシクリル、 $C_{5~12}$ ヘテロシクリル、 $C_{3~10}$ ヘテロシクリル、 $C_{5~10}$ ヘテロシクリル、 $C_{3~7}$ ヘテロシクリル、 $C_{5~7}$ ヘテロシクリルおよび $C_{5~6}$ ヘテロシクリルが挙げられる。

20

【0297】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、

N_1 : アジリジニル(C_3)、アゼチジニル(C_4)、ピロリジニル(テトラヒドロピロリル)(C_5)、ピロリニル(例えば、3-ピロリニル、2,5-ジヒドロピロリル)(C_5)、2H-ピロリルまたは3H-ピロリル(イソピロリル、イソアゾリル)(C_5)、ピペリジニル(C_6)、ジヒドロピリジニル(C_6)、テトラヒドロピリジニル(C_6)、アゼピニル(C_7)；

O_1 : オキシラニル(C_3)、オセタニル(C_4)、オキソラニル(テトラヒドロフラニル)(C_5)、オキソリル(ジヒドロフラニル)(C_5)、オキサニル(テトラヒドロピラニル)(C_6)、ジヒドロピラニル(C_6)、ピラニル(C_6)、オキセピニル(C_7)；

S_1 : チイラニル(C_3)、チエタニル(C_4)、チオラニル(テトラヒドロチエニル)(C_5)、チアニル(テトラヒドロチオピラニル)(C_6)、チエパニル(C_7)；

30

O_2 : ジオキソラニル(C_5)、ジオキサニル(C_6)およびジオキセパニル(C_7)；

O_3 : チオキサニル(C_6)

N_2 : イミダゾリジニル(C_5)、ピラゾリジニル(ジアゾリジニル)(C_5)、イミダゾリニル(C_5)、ピラゾリニル(ジヒドロピラゾリル)(C_5)、ピペラジニル(C_6)；

N_1O_1 : テトラヒドロオキサゾリル(C_5)、ジヒドロオキサゾリル(C_5)、テトラヒドロイソキサゾリル(C_5)、ジヒドロイソキサゾリル(C_5)、モルホリニル(C_6)、テトラヒドロオキサジニル(C_6)、ジヒドロオキサジニル(C_6)、オキサジニル(C_6)；

N_1S_1 : チアゾリニル(C_5)、チアゾリジニル(C_5)、チオモルホリニル(C_6)；

N_2O_1 : オキサジアジニル(C_6)；

O_1S_1 : オキサチオリル(C_5)およびオキサチアニル(チオキサニル)(C_6)；および

$N_1O_1S_1$: オキサチアジニル(C_6)

が挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0298】

本明細書に用いられる「アリール」という用語は、(特に指定する場合を除いて)その成分が3~20個の環原子を有する芳香族化合物の芳香族環原子から水素原子を除去することによって得られる一価の成分に関する。好ましくは、各環は、その0~4個が環ヘテロ原子である5~7個の環原子を有する。

【0299】

この文脈において、接頭語(例えば、 $C_{3~20}$ 、 $C_{5~7}$ 、 $C_{5~6}$ 等)は、炭素原子であるかヘ

50

テロ原子であるかにかかわらず、環原子の数または環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書に用いられる「C₅ ~ 6アリール」という用語は、5または6個の環原子を有するアリール基に関する。アリール基の例としては、C₅ ~ 14アリール、C₅ ~ 12アリール、C₅ ~ 10アリール、C₅ ~ 9アリール、C₅ ~ 6アリール、C₅アリールおよびC₆アリールが挙げられる。

【0300】

環原子は、「カルボアリール基」のように、すべて炭素原子であってもよい。カルボアリール基の例としては、C₆ ~ 14カルボアリール、C₆ ~ 12カルボアリール、C₆ ~ 10カルボアリール、C₆ ~ 9カルボアリール、C₆ ~ 6カルボアリールおよびC₆カルボアリールが挙げられる。

【0301】

カルボアリール基の例としては、フェニル(C₆)、ナフチル(C₁₀)、アズレニル(C₁₀)、アントラセニル(C₁₄)およびフェナントレニル(C₁₄)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0302】

縮合環を含むカルボアリール基の例としては、インダニル(C₉)、インデニル(C₉)、イソインデニル(C₉)、テトラリニル(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(C₁₀))、アセナフタニル(C₁₂)、フルオレニル(C₁₃)およびフェナレニル(C₁₃)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0303】

あるいは、環原子は、「ヘテロアリール基」のように、1つまたは複数のヘテロ原子(例えば、N、Oおよび/S)を含んでいてもよい。この文脈において、接頭語(例えば、C₅ ~ 20、C₅ ~ 7、C₅ ~ 6等)は、炭素原子であるかヘテロ原子であるかにかかわらず、環原子の数または環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書に用いられる「C₅ ~ 6ヘテロアリール」という用語は、5または6個の環原子を有するヘテロアリール基に関する。ヘテロアリール基の例としては、C₅ ~ 14ヘテロアリール、C₅ ~ 12ヘテロアリール、C₅ ~ 10ヘテロアリール、C₅ ~ 9ヘテロアリール、C₅ ~ 6ヘテロアリール、C₅ヘテロアリールおよびC₆ヘテロアリールが挙げられる。

【0304】

ヘテロアリール基の例としては、

N₁:ピロリル(アゾリル)(C₅)、ピリジニル(アジニル)(C₆);

O₁:フラニル(オキソリル)(C₅);

S₁:チオフェニル(チオリル)(C₅);

N₁O₁:オキサゾリル(C₅)、イソキサゾリル(C₅)、イソキサジリル(C₆);

N₂O₁:オキサジアゾリル(フラザニル)(C₅);

N₃O₁:オキサトリアゾリル(C₅);

N₁S₁:チアゾリル(C₅)、イソチアゾリル(C₅);

N₂:イミダゾリル(1,3-ジアゾリル)(C₅)、ピラゾリル(1,2-ジアゾリル)(C₅)、ピリダジニル(1,2-ジアジニル)(C₆)、ピリミジニル(1,3-ジアジニル)(C₆)(例えば、シトシニル、チミニル、ウラシリル)、ピラジニル(1,4-ジアジニル)(C₆);

N₃:トリアゾリル(C₅)、トリアジニル(C₆);および

N₄:テトラゾリル(C₅)

が挙げられるが、それらに限定されない。

【0305】

縮合環を含むヘテロアリール基の例としては、

(2つの縮合環を有する)C₉複素環式基:ベンゾフラニル(O₁)、イソベンゾフラニル(O₁)、インドリル(N₁)、イソインドリル(N₁)、インドリジニル(N₁)、インドリニル(N₁)、イソインドリニル(N₁)、ブリニル(N₄)(例えば、アデニニル、グアニニル)、ベンズイミダゾリル(N₂)、インダゾリル(N₂)、ベンゾキサゾリル(N₁O₁)、ベンズイソキサゾリル(N₁O₁)、ベンゾジオキソリル(O₂)、ベンゾフラニル(N₂O₁)、ベンゾトリアゾリル(N₃)、ベンゾチオフラニル(S₁)、ベンゾチアゾリル(N₁S₁)、ベンゾチアジアゾリル(N₂S);

10

20

30

40

50

(2つの縮合環を有する)C₁₀複素環式基:クロメニル(O₁)、イソクロメニル(O₁)、クロマニル(O₁)、イソクロマニル(O₁)、ベンゾジオキサニル(O₂)、キノリニル(N₁)、イソキノリニル(N₁)、キノリジニル(N₁)、ベンゾキサジニル(N₁O₁)、ベンゾジアジニル(N₂)、ピリドピリジニル(N₂)、キノキサリニル(N₂)、キナゾリニル(N₂)、シノリニル(N₂)、フタラジニル(N₂)、ナフチリジニル(N₂)、プテリジニル(N₄);

(2つの縮合環を有する)C₁₁複素環式基:ベンゾジアゼピニル(N₂);

(3つの縮合環を有する)C₁₃複素環式基:カルバゾリル(N₁)、ジベンゾフラニル(O₁)、ジベンゾチオフェニル(S₁)、カルボリニル(N₂)、ピリドインドリル(N₂);および

(3つの縮合環を有する)C₁₄複素環式基:アクリジニル(N₁)、キサンテニル(O₁)、チオキサンテニル(S₁)、オキサントレニル(O₂)、フェノキサチイン(O₁S₁)、フェナジニル(N₂)、フェノキサジニル(N₁O₁)、フェノチアジニル(N₁S₁)、チアントレン(S₂)、フェナントリジン(N₁)、フェナントロリン(N₂)、フェナジン(N₂)

が挙げられるが、それらに限定されない。

【0306】

窒素環原子を-NH-基の形態で有するヘテロアリール基は、N置換されていてよく、すなわち-NR-であってもよい。例えば、ピロリルは、N-メチルピロリルを与えるようにNメチル置換されていてもよい。N置換基の例としては、C_{1~7}アルキル、C_{5~14}アリール、C_{5~14}アリール-C_{1~7}アルキル、C_{1~7}アルキル-アシルおよびC_{5~14}アリール-C_{1~7}アルキル-アシル基が挙げられるが、それらに限定されない。

【0307】

窒素環原子を-N=基の形態で有するヘテロアリール基は、N-オキシドの形で、すなわち-N(=O)=(-N⁺(=O)⁻)=の形で表されることもある)として置換されていてもよい。例えば、キノリンは、キノリンN-オキシドを与えるように置換され;ピリジンは、ピリジンN-オキシドを与えるように置換され;ベンゾフラザンは、ベンゾフラザンN-オキシド(ベンゾフロキサンとしても知られる)を与えるように置換されていてもよい。

【0308】

シクロアルキル基、シクロアルケニル基、複素環式基、カルボアリール基およびヘテロアリール基は、環炭素原子(または存在する場合には環硫黄原子)上に1つまたは複数のオキソ(=O)基をさらに担持していてもよい。

【0309】

当該基のいくつかの单環式基の例としては、

C₅:シクロペンタノニル、シクロペンテノニル、シクロペンタジエノニル;

C₆:シクロヘキサノニル、シクロヘキセノニル、シクロヘキサジエノニル;

O₁:フラノニル(C₅)、ピロニル(C₆);

N₁:ピロリドニル(ピロリジノニル)(C₅)、ピペリジノニル(ピペリドニル)(C₆)、ピペリジオニル(C₆);

N₂:イミダゾリドニル(イミダゾリジノニル)(C₅)、ピラゾロニル(ピラゾリノニル)(C₅)、ピペラジノニル(C₆)、ピペラジンジオニル(C₆)、ピリダジノニル(C₆)、ピリミジノニル(C₆)(例えばシトシニル)、ピリミジンジオニル(C₆)(例えばチミニル、ウラシリル);

N₁S₁:チアゾロニル(C₅)、イソチアゾロニル(C₅);

N₁O₁:オキサゾリノニル(C₅)

が挙げられるが、それらに限定されない。

【0310】

当該基のいくつかの多環式基の例としては、

C₉:インデンジオニル;

C₁₀:テトラノニル、デカロニル;

C₁₄:アントロニル、フェナントロニル;

N₁:オキシンドリル(C₉);

O₁:ベンゾピロニル(例えば、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル)(C₁₀);

N₁O₁:ベンゾキサゾリノニル(C₉)、ベンゾキサゾリノニル(C₁₀);

10

20

30

40

50

N_2 : キナゾリンジオニル(C_{10})；ベンゾジアゼピノニル(C_{11})；ベンゾジアゼピネジオニル(C_{11})；

N_4 : プリノニル(C_9)（例えばグアニニル）
が挙げられるが、それらに限定されない。

【0311】

環炭素原子上の1つまたは複数のオキソ(=O)基を担持する環式基のさらなる例としては、以下：

無水マレイン酸(C_5)、無水コハク酸(C_5)および無水グルタル酸(C_6)を包含するが、それらに限定されない環式無水物(環の形の-C(=O)-O-C(=O)-)；

炭酸エチレン(C_5)および炭酸1,2-プロピレン(C_5)の如き環式炭酸塩(環の形の-O-C(=O)-O-)；
10

スクシンイミド(C_5)、マレイミド(C_5)、フタルイミドおよびグルタルイミド(C_6)を包含するが、それらに限定されないイミド(環内の-C(=O)-NR-C(=O)-)；

-プロピオラクトン、-ブチロラクトン、-バレロラクトン(2-ピペリドン)および
-カブロラクトンを包含するが、それらに限定されないラクトン(環式エステル、環内の-O-C(=O)-)；

-プロピオラクタム(C_4)、-ブチロラクタム(2-ピロリドン)(C_5)、-バレロラクタム(C_6)および
-カブロラクタム(C_7)を包含するが、それらに限定されないラクタム(環式アミド、環内の-NR-C(=O)-)；

2-オキサゾリドン(C_5)の如き環式カルバメート(環内の-O-C(=O)-NR-)；
20

2-イミダゾリドン(C_5)およびピリミジン-2,4-ジオン(例えば、チミン、ウラシル)(C_6)
の如き環式尿素(環内の-NR-C(=O)-NR)

に見いだされる基が挙げられるが、それらに限定されない。

【0312】

分子量

一実施形態において、本発明の化合物は、229～1200の分子量を有する。

【0313】

一実施形態において、その範囲の下限は、230、250、275、325、350、375、400、425、
450である。

【0314】

一実施形態において、その範囲の上限は、1100、1000、900、800、700、600、500である。
30

【0315】

一実施形態において、その範囲は、250～1100である。

【0316】

一実施形態において、その範囲は、250～1000である。

【0317】

一実施形態において、その範囲は、250～900である。

【0318】

一実施形態において、その範囲は、250～800である。
40

【0319】

一実施形態において、その範囲は、250～700である。

【0320】

一実施形態において、その範囲は、250～600である。

【0321】

一実施形態において、その範囲は、250～500である。

【0322】

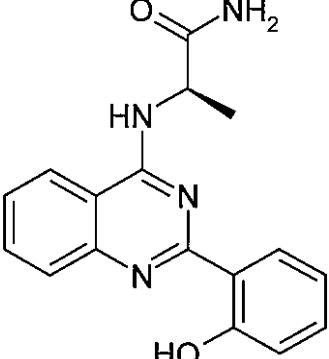
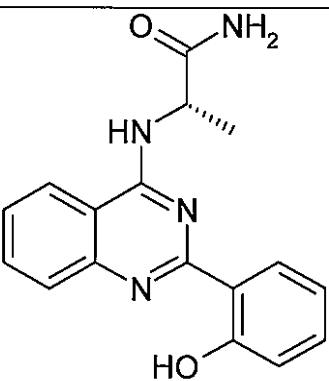
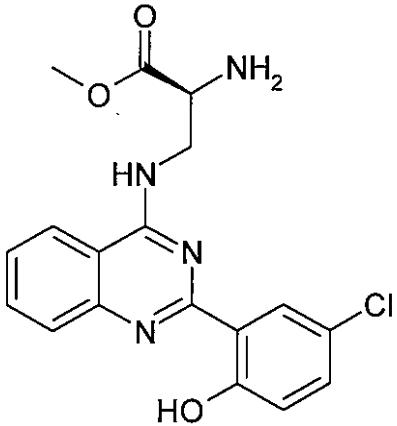
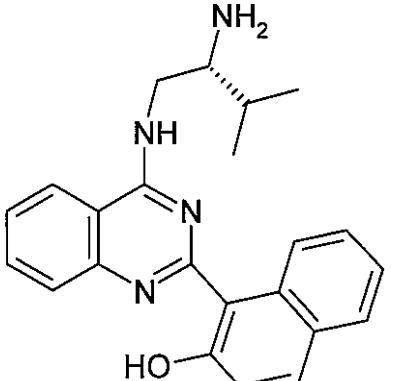
いくつかの好ましい実施形態

上記実施形態の適合性のある全組合せは、各々の適合性のある組合せが個々にかつ明確に記載されているのと同様に、本明細書に明確に開示されているものとされる。
50

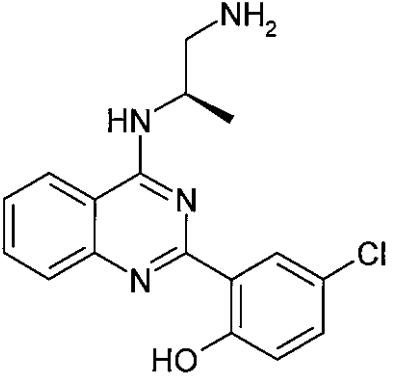
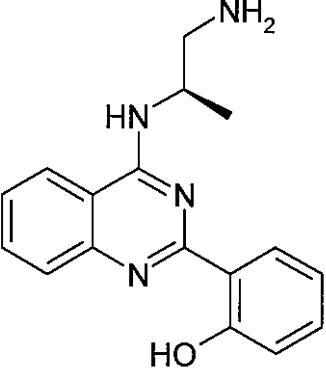
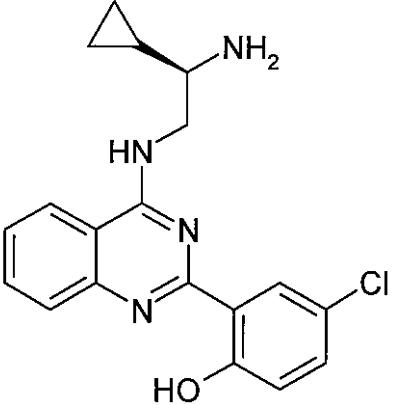
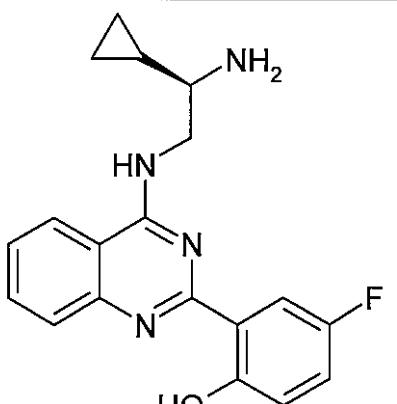
【0323】

いくつかの化合物の例(JはNである)を以下に示す。

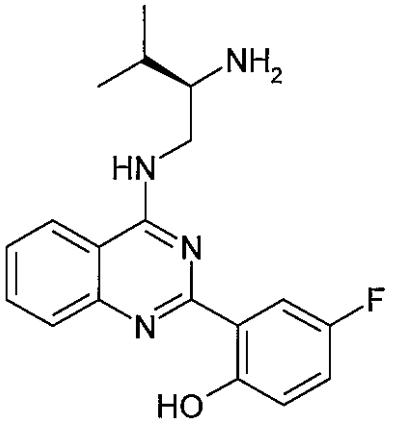
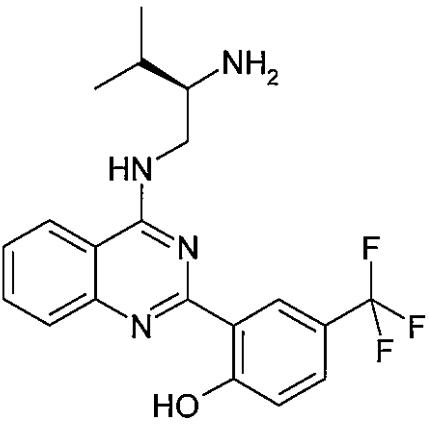
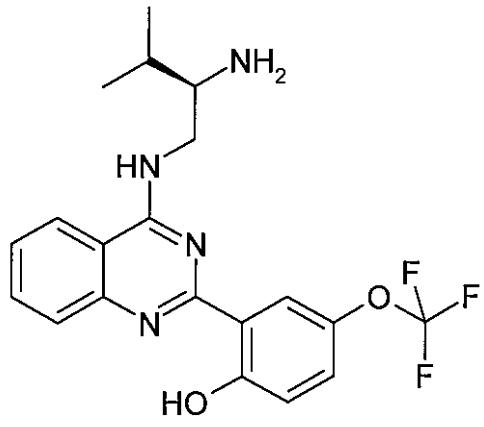
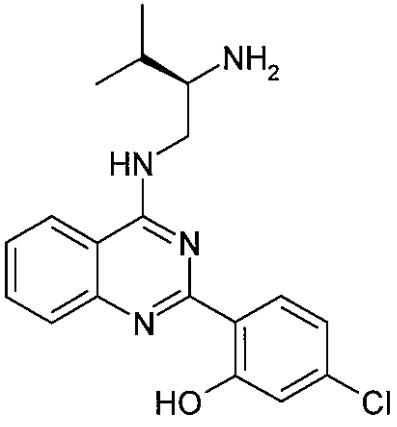
【0324】

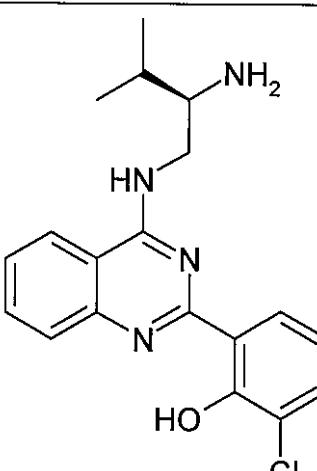
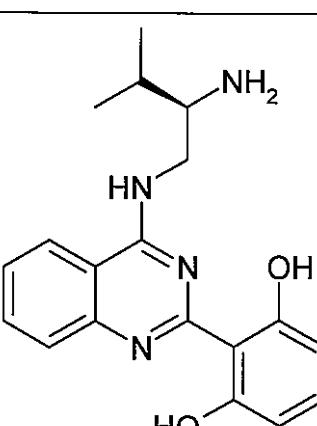
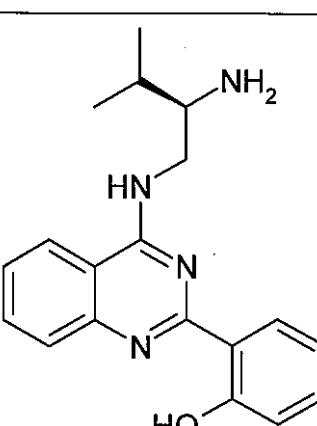
#	構造	名称	
1		(R)-2-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオニアミド XX-001	10
2		(S)-2-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオニアミド XX-002	20
3		(S)-2-アミノ-3-[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル XX-003	30
4		1-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ナフタレン-2-オール XX-004	40

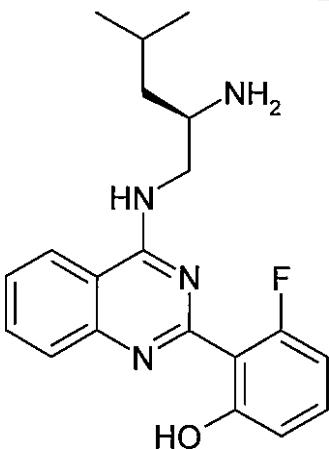
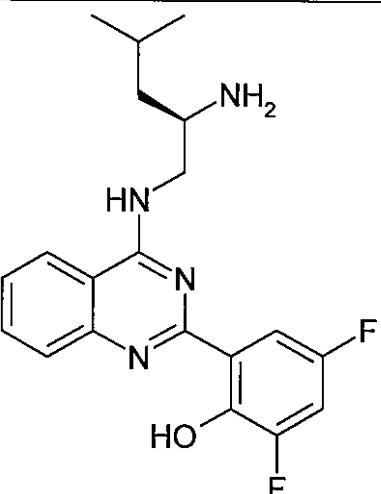
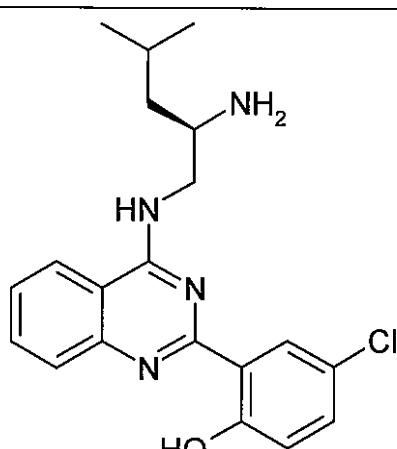
#	構造	名称	
5		1-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ナフタレン-2-オール XX-005	10
6		1-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ナフタレン-2-オール XX-006	20
7		2-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-アセトアミド XX-007	30
8		2-[4-((2R,3R)-2-アミノ-3-メチル-ペニチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-008	40

#	構造	名称	
9		2-[4-((R)-2-アミノ-1-メチル-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-009 10
10		2-[4-((R)-2-アミノ-1-メチル-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-010 20
11		2-[4-((R)-2-アミノ-2-シクロプロピル-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-011 30
12		2-[4-((R)-2-アミノ-2-シクロプロピル-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-フルオロ-フェノール	XX-012 40

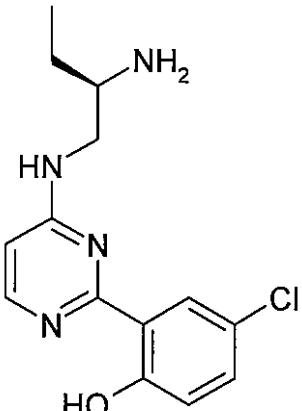
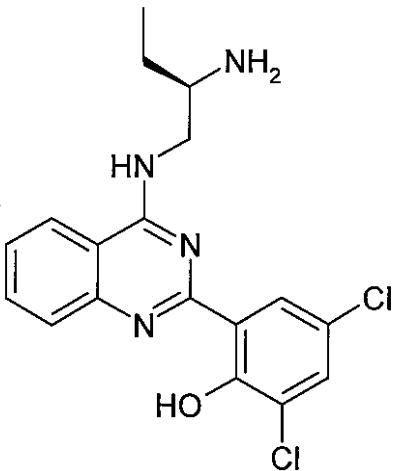
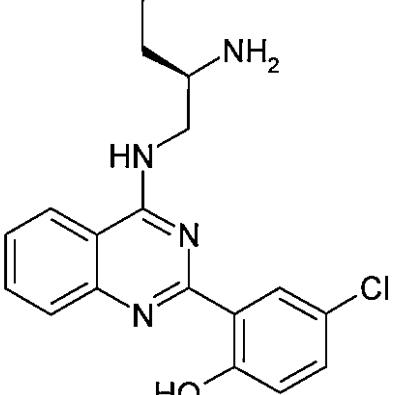
#	構造	名称	
13		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-6-クロロ-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-013	10
14		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-014	20
15		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4,5-ジフルオロ-フェノール XX-015	30
16		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-016	40

#	構造	名称	
17		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-フルオロフェノール XX-017	10
18		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-トリフルオロメチルフェノール XX-018	20
19		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-トリフルオロメキシフェノール XX-019	30
20		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-5-クロロフェノール XX-020	40

#	構造	名称	
21		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-6-クロロ-フェノール XX-021	10
22		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール XX-022	20
23		2-[4-((R)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-023	30

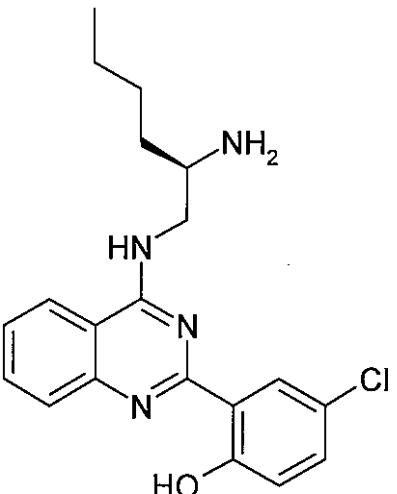
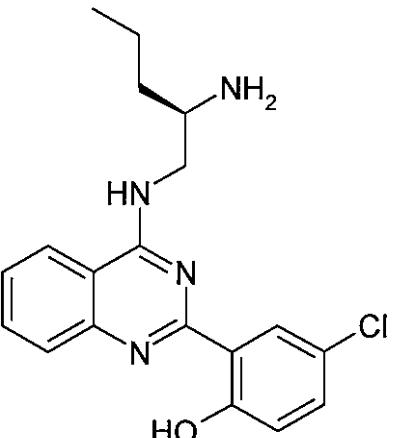
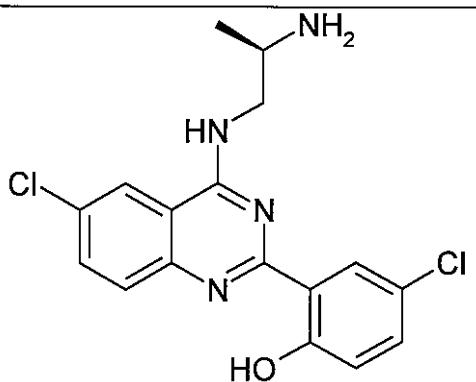
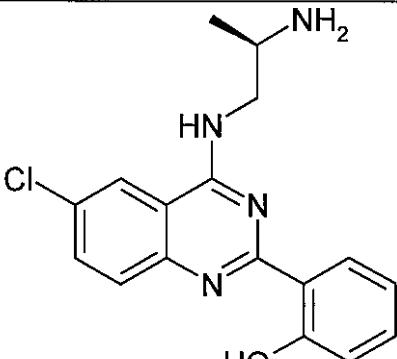
#	構造	名称	
24		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3-フルオロ-フェノール XX-024	10
25		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4,6-ジフルオロ-フェノール XX-025	20
26		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-026	30 40

#	構造	名称	
27		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール XX-027	10
28		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-028	20
29		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-6-クロロ-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-029	30

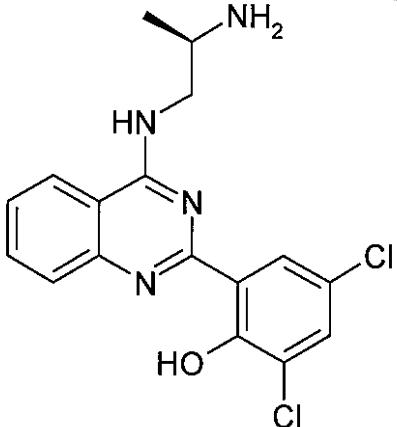
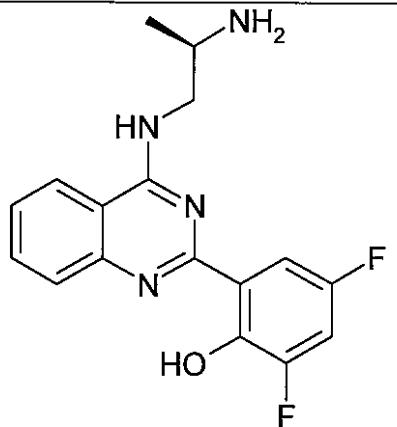
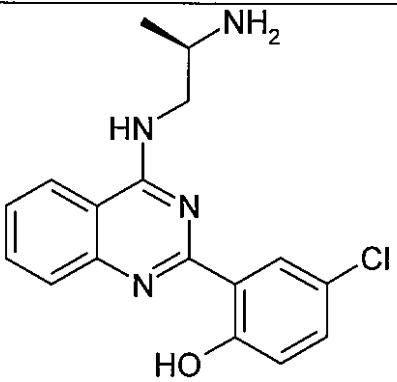
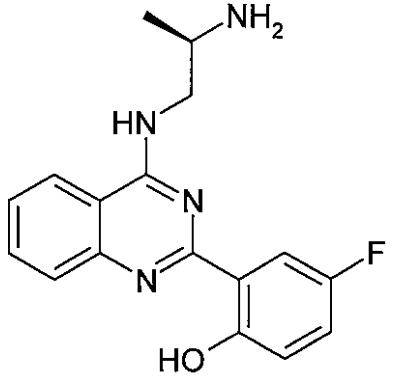
#	構造	名称	
30		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロフェノール XX-030	10
31		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4,6-ジクロロフェノール XX-031	20
32		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロフェノール XX-032	30

#	構造	名称	
33		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-フルオロフェノール XX-033	10
34		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-メチルフェノール XX-034	20
35		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-トリフルオロメキシフェノール XX-035	30
36		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-トリフルオロメチルフェノール XX-036	40

#	構造	名称	
37		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナジリン-2-イル]-ベ ンゼン-1,3-ジオール XX-037	10
38		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナジリン-2-イル]-ベ ンゼン-1,4-ジオール XX-038	20
39		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナジリン-2-イル]-フェ ノール XX-039	30

#	構造	名称	
40		2-[4-((R)-2-アミノエキシルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロフェノール XX-040	10
41		2-[4-((R)-2-アミノペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロフェノール XX-041	20
42		2-[4-((R)-2-アミノプロピルアミノ)-6-クロロキナゾリン-2-イル]-4-クロロフェノール XX-042	30
43		2-[4-((R)-2-アミノプロピルアミノ)-6-クロロキナゾリン-2-イル]-フェノール XX-043	40

#	構造	名称	
44		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-ピペリジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-044 10
45		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3,4-ジフルオロ-フェノール	XX-045 20
46		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3-フルオロ-フェノール	XX-046 30
47		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3-メチル-フェノール	XX-047 40

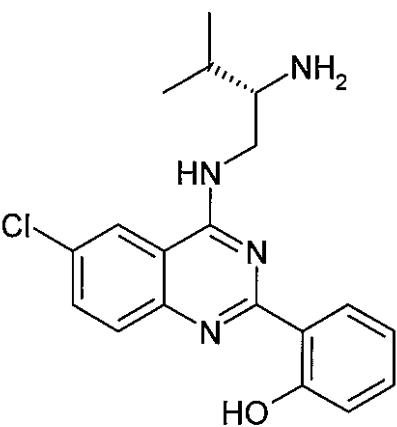
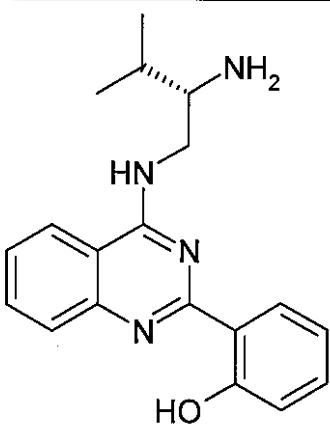
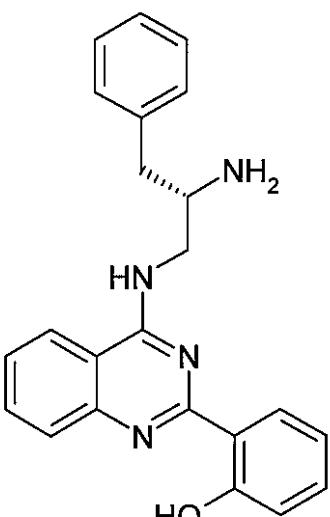
#	構造	名称	
48		2-[4-((R)-2-アミノ- プロピルアミノ)-キ ナゾリン-2-イル]- 4,6-ジクロロ-フェノ ール XX-048	10
49		2-[4-((R)-2-アミノ- プロピルアミノ)-キ ナゾリン-2-イル]- 4,6-ジフルオロ-フ エノール XX-049	20
50		2-[4-((R)-2-アミノ- プロピルアミノ)-キ ナゾリン-2-イル]- 4-クロロ-フェノー ^ル XX-050	30
51		2-[4-((R)-2-アミノ- プロピルアミノ)-キ ナゾリン-2-イル]- 4-フルオロ-フェノ ール XX-051	40

#	構造	名称	
52		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-メチルフェノール XX-052	10
53		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ニトロフェノール XX-053	20
54		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-トリフルオロメトキシフェノール XX-054	30
55		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-トリフルオロメチルフェノール XX-055	40

#	構造	名称	
56		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-5-クロロフェノール XX-056	10
57		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-5-メチルフェノール XX-057	20
58		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-6-クロロフェノール XX-058	30
59		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-6-メチルフェノール XX-059	40

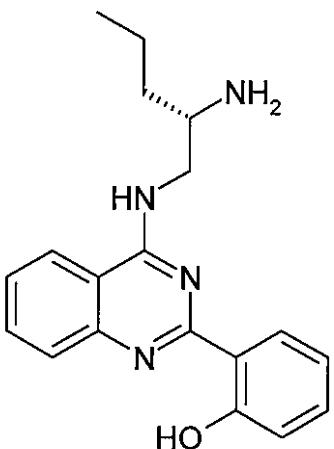
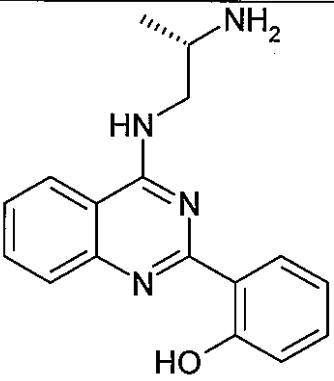
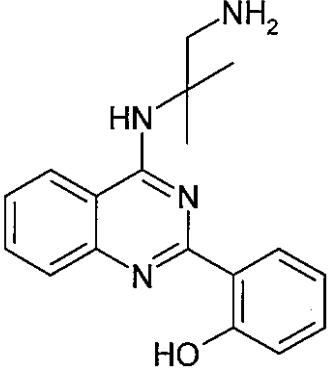
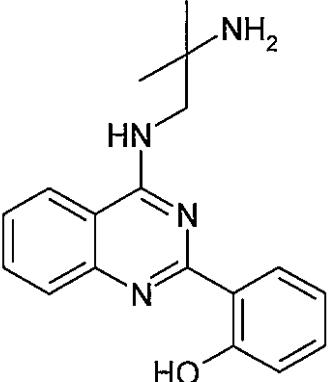
#	構造	名称	
60		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール	XX-060 10
61		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ベンゼン-1,4-ジオール	XX-061 20
62		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ナフタレン-1-オール	XX-062 30
63		2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-063 40

#	構造	名称	
64		N1-[6-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イ ル]-エタン-1,2-ジアミン XX-064	10
65		2-[4-((S)-2-アミノ-1-メチルエチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-065	20
66		2-[4-((2R,3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-066	30
67		2-[4-((S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-067	40

#	構造	名称	
68		2-[4-((S)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-6-クロロ-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-068	10
69		2-[4-((S)-2-アミノ-3-メチルブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-069	20
70		2-[4-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピラミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-070	30

#	構造	名称	
71		2-[4-((S)-2-アミノ-4-メチルペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-071	10
72		2-[4-((S)-2-アミノ-4-メチルスルファニル-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-072	20
73		2-[4-((S)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-073	30

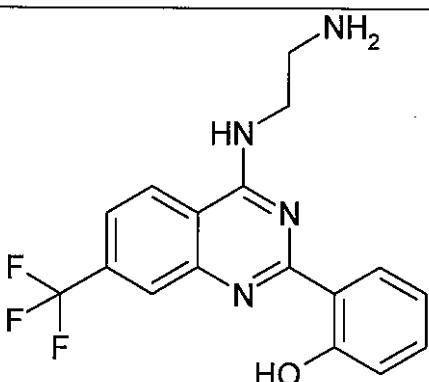
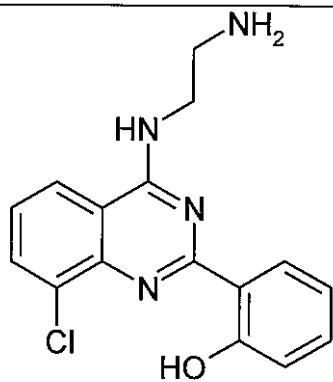
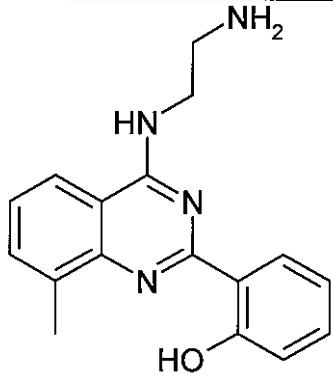
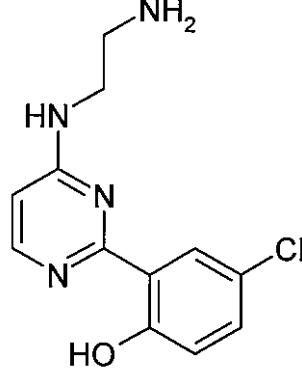
40

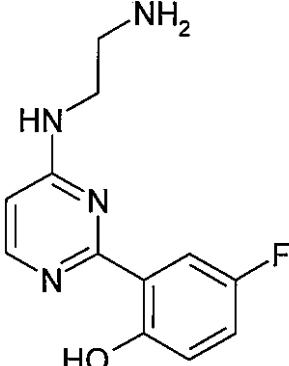
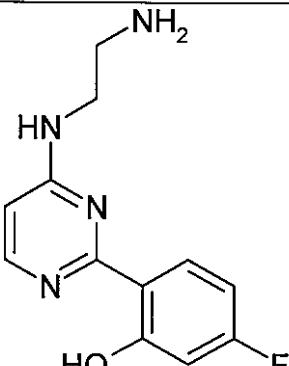
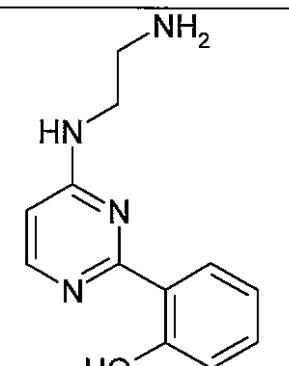
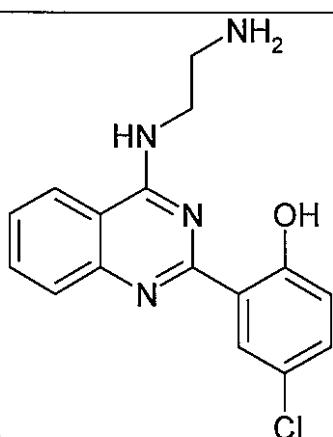
#	構造	名称	
74		2-[4-((S)-2-アミノ- ペンチルアミノ)-キ ナゾリン-2-イル]- フェノール XX-074	10
75		2-[4-((S)-2-アミノ- プロピルアミノ)-キ ナゾリン-2-イル]- フェノール XX-075	20
76		2-[4-(2-アミノ-1,1- ジメチル-エチルア ミノ)-キナゾリン-2- イル]-フェノール XX-076	30
77		2-[4-(2-アミノ-2-メ チル-プロピルアミ ノ)-キナゾリン-2-イ ル]-フェノール XX-077	40

#	構造	名称	
78		2-[4-(2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-078	10
79		2-[4-(2-アミノ-3-メチル-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-メチル-フェノール XX-079	20
80		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-5-クロロ-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-080	30
81		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-5-メチル-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-081	40

#	構造	名称	
82		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-082	10
83		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-6,8-ジクロロ-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-083	20
84		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-6-クロロ-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-084	30
85		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-6-メチル-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-085	40

#	構造	名称	
86		2-[4-(2-アミノ-エチ ルアミノ)-7-(2-トリ フルオロメチル-フ ェニル)-キナゾリ ン-2-イル]-フェノー ¹⁰ ル	XX-086
87		2-[4-(2-アミノ-エチ ルアミノ)-7-クロロ- キナゾリン-2-イ ル]-フェノール	XX-087
88		2-[4-(2-アミノ-エチ ルアミノ)-7-メチル- キナゾリン-2-イ ル]-フェノール	XX-088
89		2-[4-(2-アミノ-エチ ルアミノ)-7-フェニ ル-キナゾリン-2-イ ル]-フェノール	XX-089

#	構造	名称	
90		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-7-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-090	10
91		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-8-クロロ-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-091	20
92		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-8-メチル-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-092	30
93		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-093	40

#	構造	名称	
94		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-フルオロ-フェノール XX-094	10
95		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-5-フルオロ-フェノール XX-095	20
96		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール XX-096	30
97		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール XX-097	40

#	構造	名称	
98		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-フルオロ-フェノール	XX-098 10
99		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-5-フルオロ-フェノール	XX-099 20
100		2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-100 30
101		2-[4-(2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-101 40

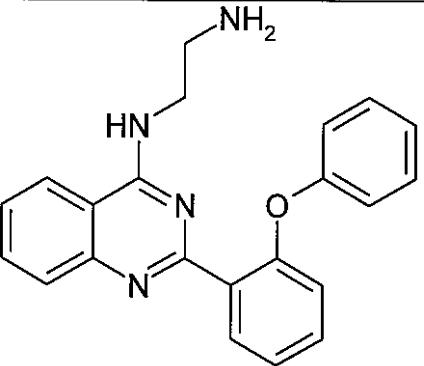
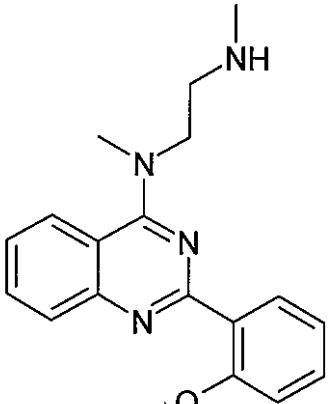
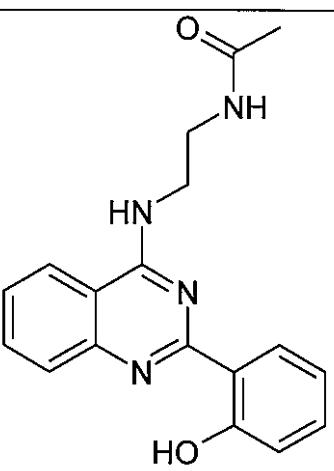
#	構造	名称	
102		2-[4-(2-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-102	10
103		2-[4-(2-ジメチルアミノ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-103	20
104		2-[4-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-104	30

#	構造	名称	
105		2-[4-(2-メチルアミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-105	10
106		2-[6-アミノ-4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール XX-106	20
107		2-{[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ}-アセトアミド XX-107	30
108		2-{4-[(2-アミノ-エチル)-エチル-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール XX-108	40

#	構造	名称	
109		2-{4-[2-(2-アミノ-エチル)-メチルアミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	XX-109 10
110		2-{4-[2-(ジメチルアミノ-エチル)-メチルアミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	XX-110 20
111		2-{4-[ベンジル-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	XX-111 30
112		2-{4-[ビス-(2-アミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	XX-112 40

#	構造	名称	
113		2-{4-[メチル-(2-メチルアミノ-エチル)-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール XX-113	10
114		2-アミノ-3-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル XX-114	20
115		2-アミノ-3-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオン酸 XX-115	30
116		3-[4-((R)-2-アミノ-3-メチル-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ナフタレン-2-オール XX-116	40

#	構造	名称	
117		3-[4-((R)-2-アミノエチル)アミノ]キノクサリン-2-イル-ナフタレン-2-オール XX-117	10
118		2-[4-((R)-2-アミノエチル)アミノ]キノクサリン-2-イル-4,5-ジフルオロフェノーエル XX-118	20
119		4-[4-((R)-2-アミノエチル)アミノ]キノクサリン-2-イル-ベンゼン-1,3-ジオール XX-119	30
120		N*1*-[(2-(2-エトキシ-4-イソブチリル)-キノクサリン-2-イル)-エタン-1,2-ジアミン XX-120	40

#	構造	名称	
121		N*1*-[2-(2-フェノキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-エタン-1,2-ジアミン XX-121	10
122		N-[2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-N,N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン XX-122	20
123		N-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル-アセトアミド XX-123	30

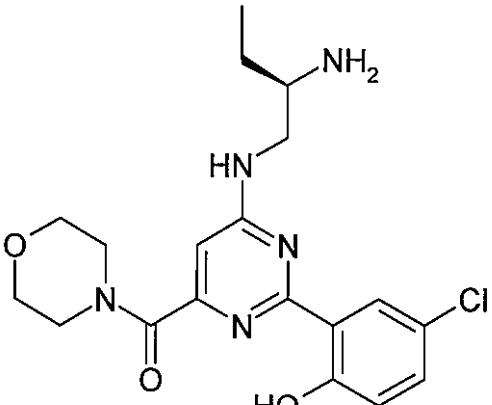
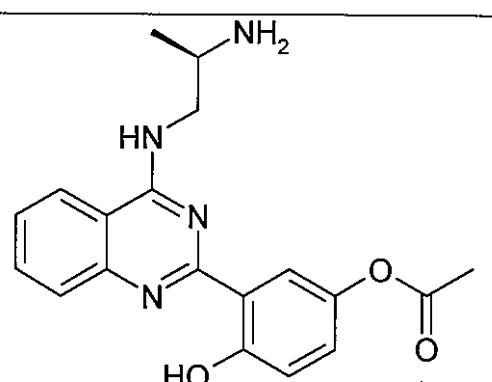
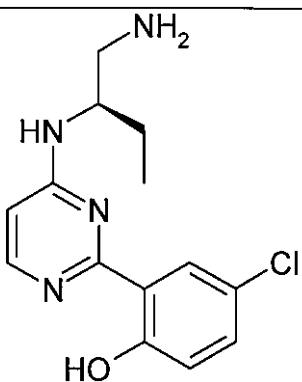
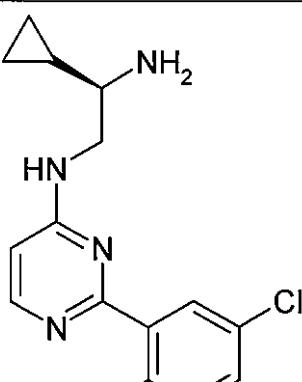
#	構造	名称	
124		N'-[2-(2-メトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン	XX-124 10
125		N1-[2-(2-メトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-エタン-1,2-ジアミン	XX-125 20

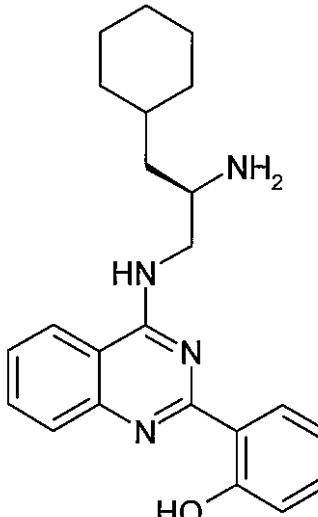
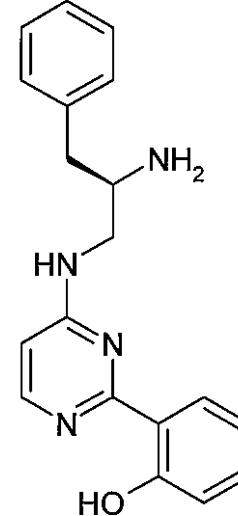
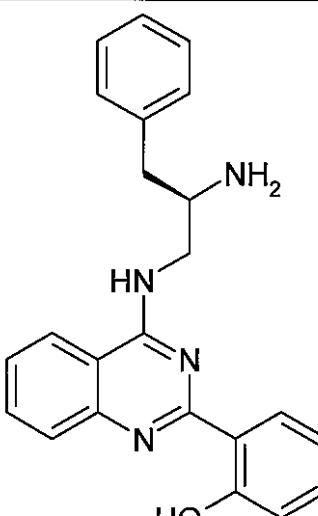
【0331】

いくつかの化合物のさらなる例(JはNである)を以下に示す。

【0332】

#	構造	名称	識別番号
126		((R)-1-{[2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	XX-126 10
127		((R)-1-{[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-5-エチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	XX-127 20
128		(R)-2-[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ブチルアミド	XX-128 30

#	構造	名称	識別番号
129		[6-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン	XX-129 10
130		酢酸 3-[(R)-2-アミノ-プロピルアミノ]-キナゾリン-2-イル]-4-ヒドロキシ-フェニルエステル	XX-130 20
131		2-[(R)-1-アミノメチル-プロピルアミノ]-ピリミジン-2-イル]-4-クロロフェノール	XX-131 30
132		2-[(R)-2-アミノ-2-シクロプロピル-エチルアミノ]-ピリミジン-2-イル]-4-クロロフェノール	XX-132 40

#	構造	名称	識別番号
133		2-[4-((R)-2-アミノ-3-シクロヘキシリル-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-133
134		2-[4-((R)-2-アミノ-3-フェニル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール	XX-134
135		2-[4-((R)-2-アミノ-3-フェニル-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-135

10

20

30

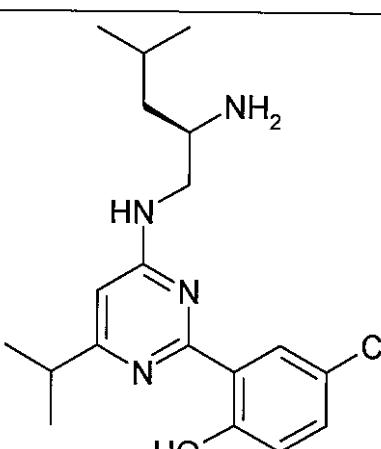
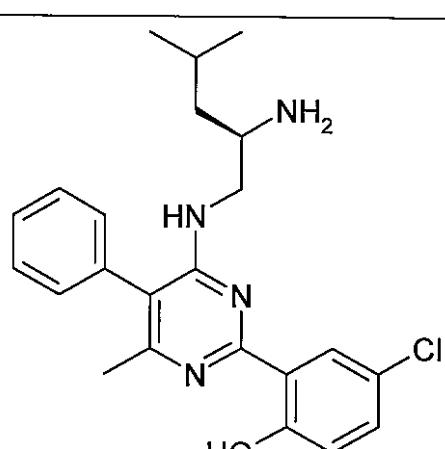
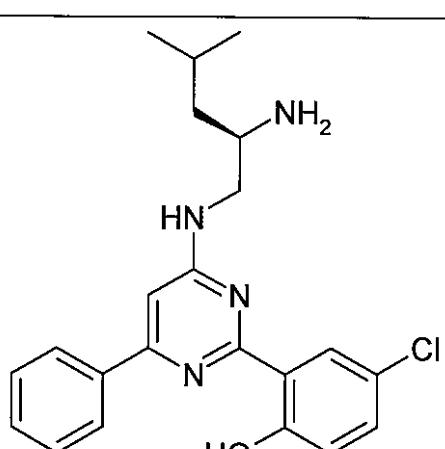
40

#	構造	名称	識別番号
136		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノール	XX-136
137		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントルアミノ)-6-クロロ-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-137
138		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントルアミノ)-6-クロロ-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-138

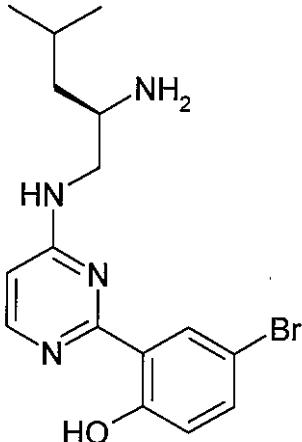
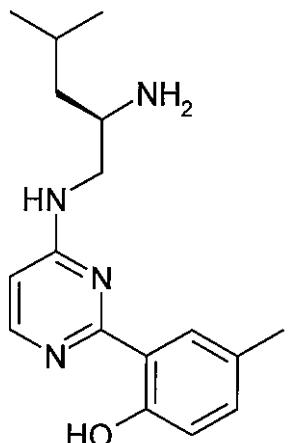
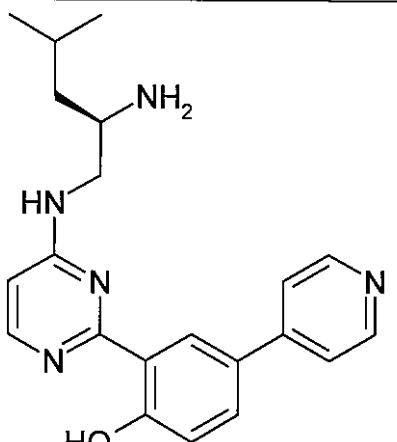
10

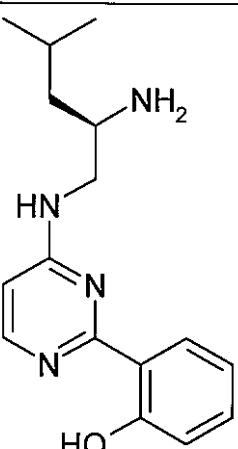
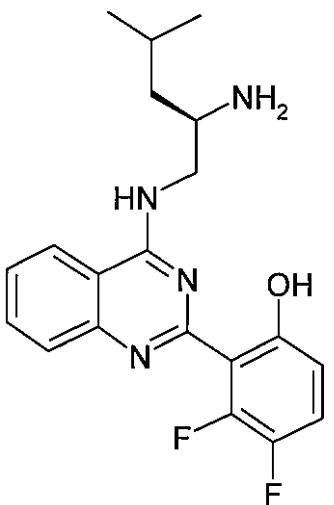
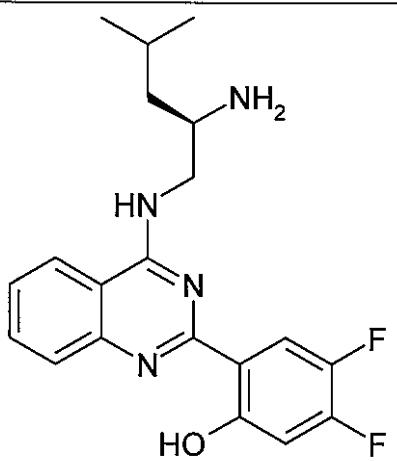
20

30

#	構造	名称	識別番号
139		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-6-イソプロピル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-139 10
140		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-6-メチル-5-フェニル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-140 20
141		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-6-フェニル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-141 30

【 0 3 3 3 】

#	構造	名称	識別番号
142		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ブロモ-フェノール	XX-142 10
143		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-メチル-フェノール	XX-143 20
144		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ピリジン-4-イル-フェノール	XX-144 30

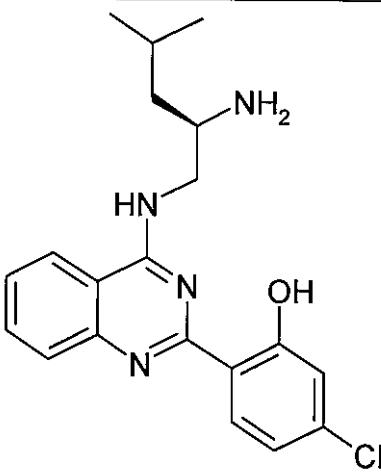
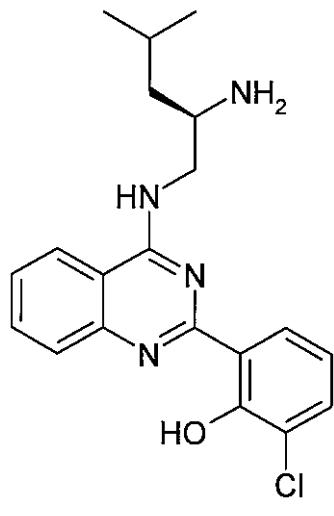
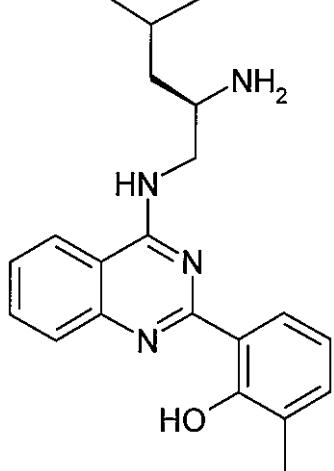
#	構造	名称	識別番号
145		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール XX-145	10
146		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3,4-ジフルオロフェノール XX-146	20
147		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4,5-ジフルオロフェノール XX-147	30 40

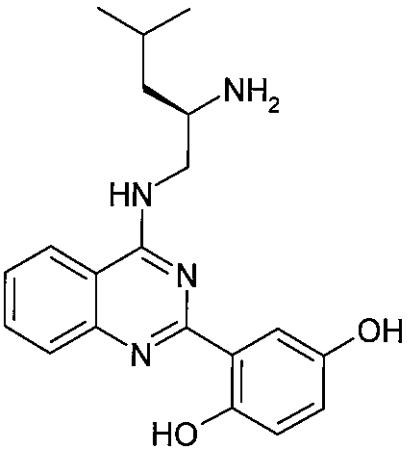
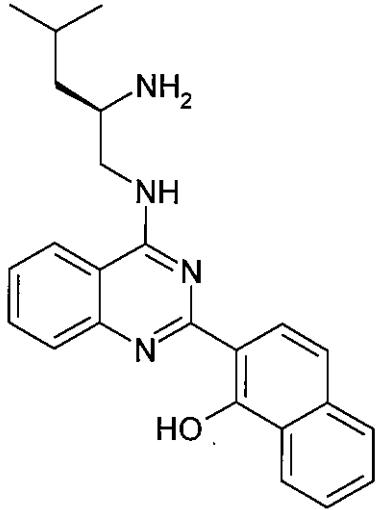
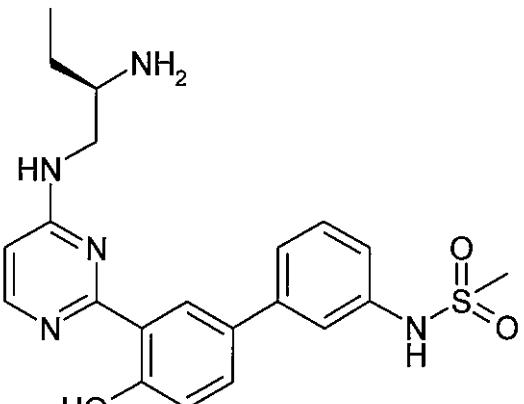
#	構造	名称	識別番号
148		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4,6-ジクロロ-フェノール	XX-148 10
149		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ブロモ-フェノール	XX-149 20
150		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-フルオロ-フェノール	XX-150 30 40

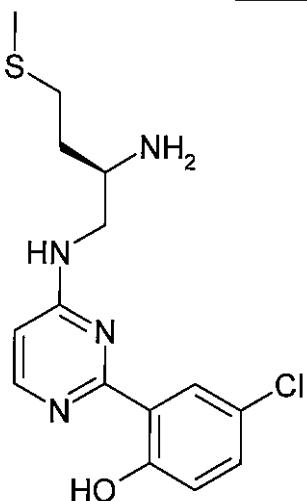
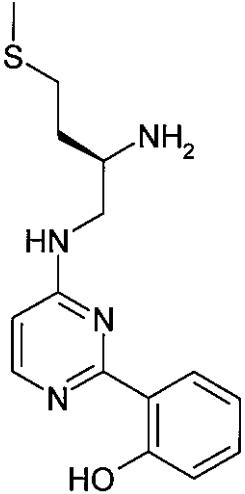
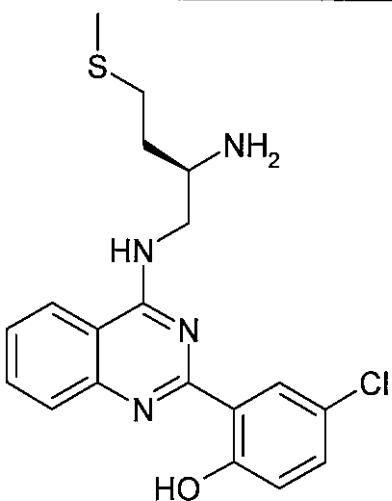
#	構造	名称	識別番号
151		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ヨード-フェノール	XX-151 10
152		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-メトキシ-フェノール	XX-152 20
153		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-メチル-フェノール	XX-153 30

#	構造	名称	識別番号
154		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-tert-ブチル-フェノール	XX-154
155		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-トリフルオロメトキシ-フェノール	XX-155
156		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-トリフルオロメチル-フェノール	XX-156

【 0 3 3 4 】

#	構造	名称	識別番号
157		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-5-クロロ-フェノール	XX-157 10
158		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-6-クロロ-フェノール	XX-158 20
159		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-6-メチル-フェノール	XX-159 30 40

#	構造	名称	識別番号
160		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントキルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ベニゼン-1,4-ジオール	XX-160 10
161		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントキルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ナフタレン-1-オール	XX-161 20
162		N-{3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イル}-メタンスルホンアミド	XX-162 30 40

#	構造	名称	識別番号
163		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチルスルファニル-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノーエル	XX-163 10
164		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチルスルファニル-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール	XX-164 20
165		2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチルスルファニル-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-クロロ-フェノーエル	XX-165 30 40

#	構造	名称	識別番号
166		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-166
167		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロフェノール	XX-167
168		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロフェノール	XX-168
169		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-(2-クロロフェニル)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロフェノール	XX-169

10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
170		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-(3-クロロ-フ エニル)-ピリミジン-2-イ ル]-4-クロロ-フェノール	XX-170
171		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-(3-メトキシ- フェニル)-ピリミジン-2- イル]-4-クロロ-フェノー ^ル	XX-171
172		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-(4-クロロ-フ エニル)-ピリミジン-2-イ ル]-4-クロロ-フェノール	XX-172
173		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-(4-メトキシ- フェニル)-ピリミジン-2- イル]-4-クロロ-フェノー ^ル	XX-173

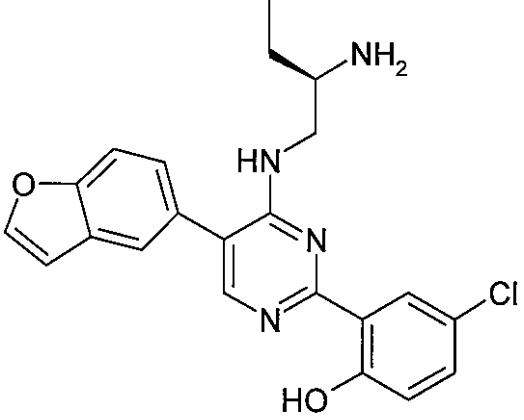
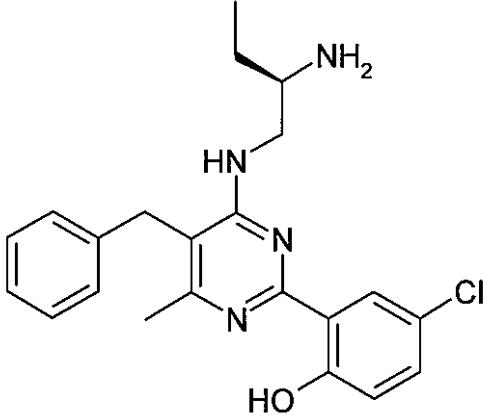
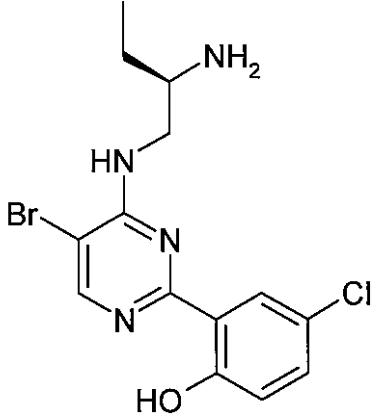
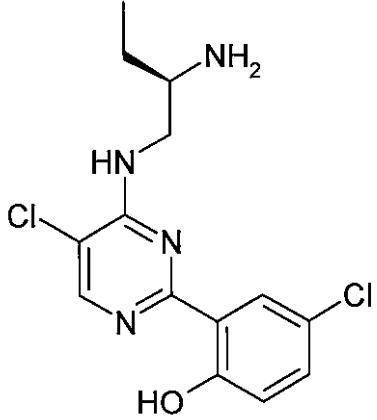
#	構造	名称	識別番号
174		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-(4-メチル- チオフェン-2-イル)-ピリ ミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-174
175		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-(4-モルホリ ン-4-イル-フェニル)-ピ リミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-175
176		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-(4-トリフル オロメチル-フェニル)-ピ リミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-176
177		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5,6-ジメチル- ピリミジン-2-イル]-4-ク ロロ-フェノール	XX-177

10

20

30

40

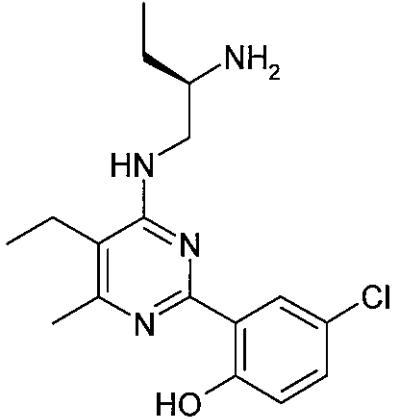
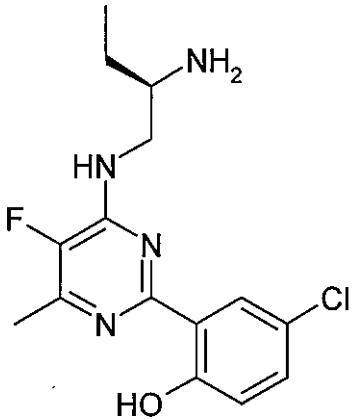
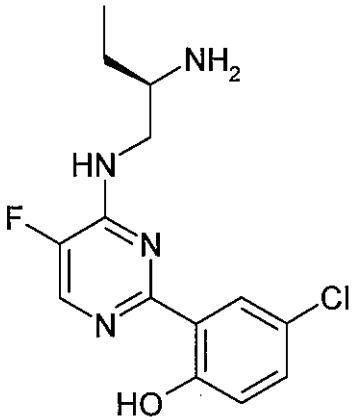
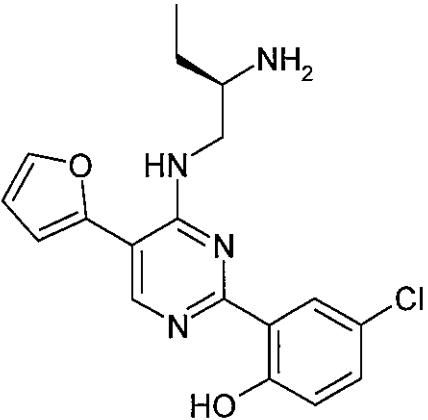
#	構造	名称	識別番号
178		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-ベンゾフラ ン-2-イル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノー ^ル	XX-178
179		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-ベンジル-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-179
180		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-ブロモ-ピリ ミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-180
181		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-クロロ-ピリ ミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-181

10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
182		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-エチル-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-182
183		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-フルオロ-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-183
184		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-184
185		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-185

10

20

30

40

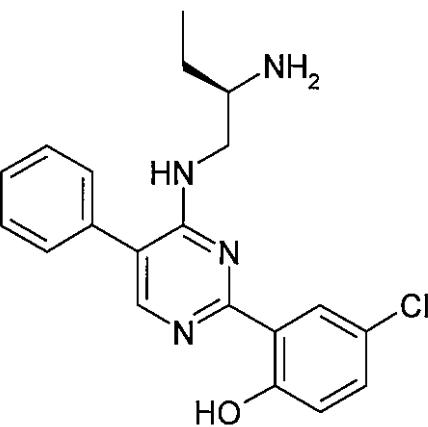
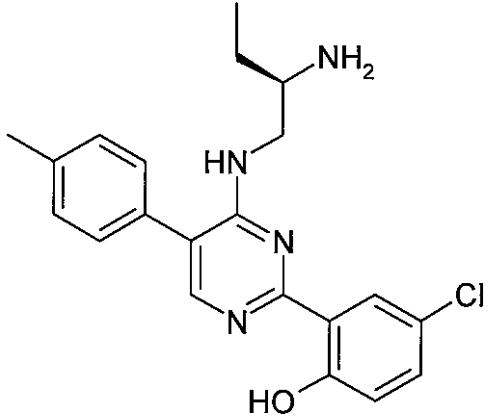
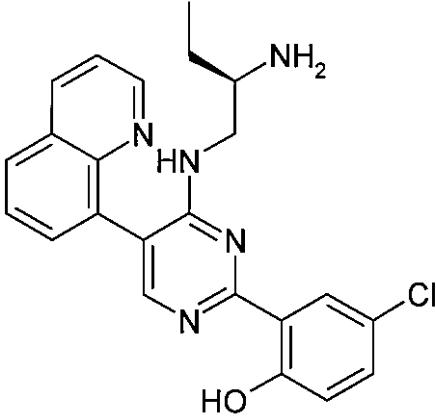
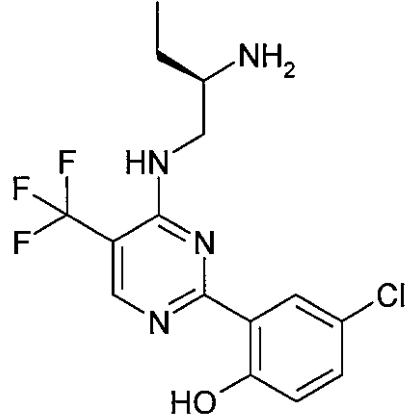
#	構造	名称	識別番号
186		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-イソプロピ ル-6-メチル-ピリミジン- 2-イル]-4-クロロ-フェノ ール	XX-186
187		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-メチル-ピリ ミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-187
188		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-m-トリル-ピ リミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-188
189		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-5-o-トリル-ピ リミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-189

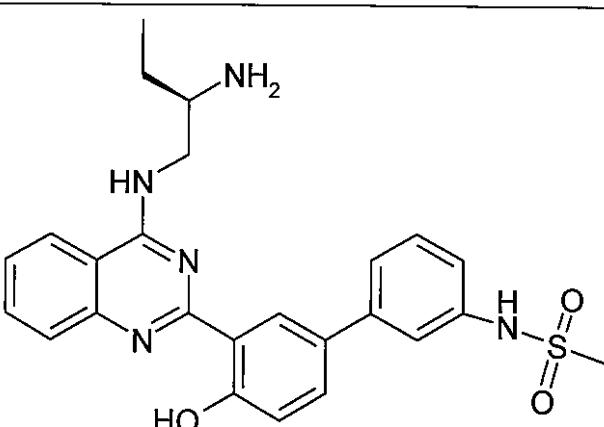
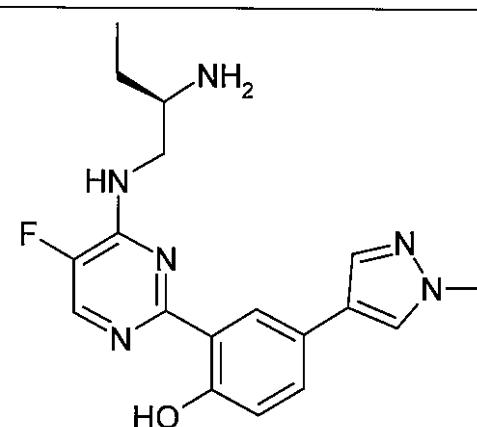
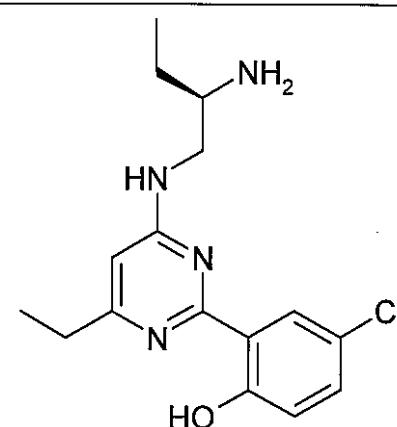
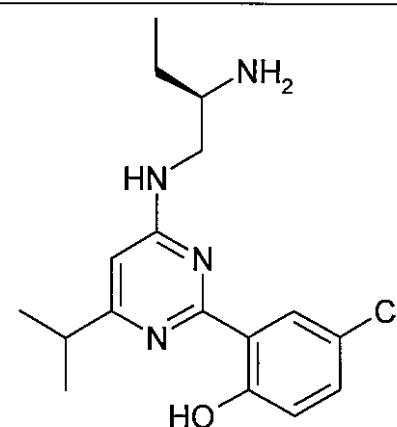
10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
190		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-フェニル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-190 10
191		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-p-トリル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-191 20
192		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-キノリン-8-イル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-192 30
193		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-193 40

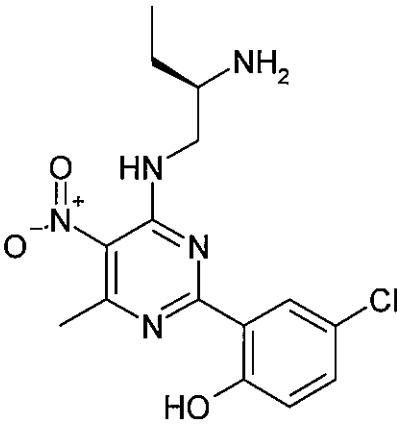
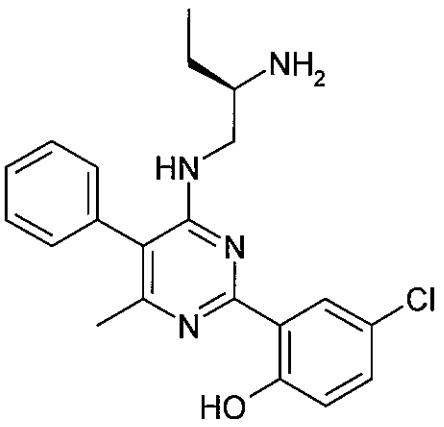
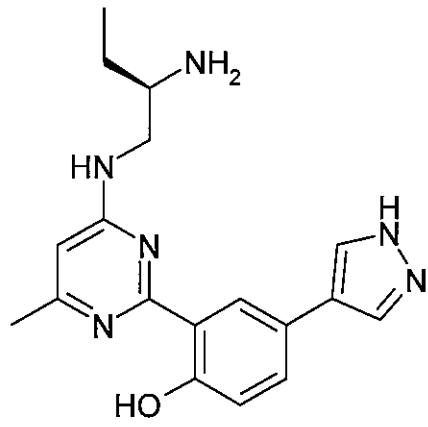
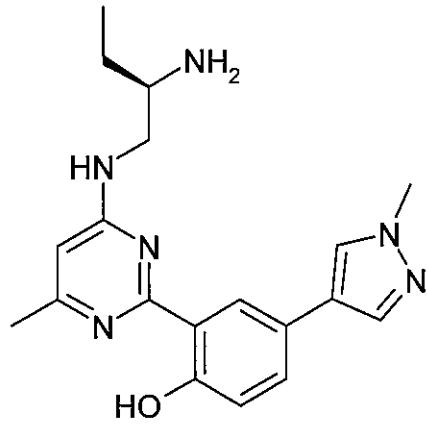
#	構造	名称	識別番号
194		N-{3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イル}-メタンスルホニド	XX-194
195		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-195
196		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-6-エチル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-196
197		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-6-イソプロピル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-197

10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
198		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-6-メチル-5-ニ トロ-ピリミジン-2-イル]- 4-クロロ-フェノール	XX-198
199		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-6-メチル-5-フ エニル-ピリミジン-2-イル]- 4-クロロ-フェノール	XX-199
200		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-6-メチル-ピリ ミジン-2-イル]-4-(1H- ピラゾール-4-イル)-フ エノール	XX-200
201		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-6-メチル-ピリ ミジン-2-イル]-4-(1-メ チル-1H-ピラゾール-4- イル)-フェノール	XX-201

10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
202		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-202 10
203		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-4-ピリジン-3-イル-フェノール	XX-203 20
204		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-6-フェニル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-204 30
205		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-205 40

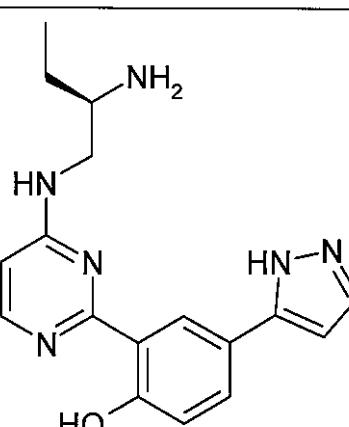
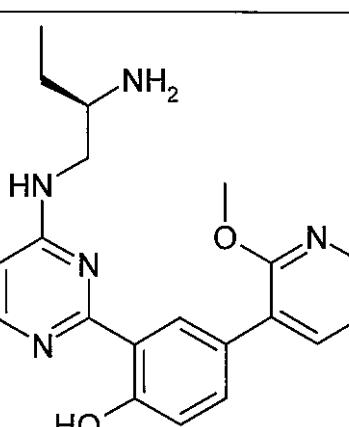
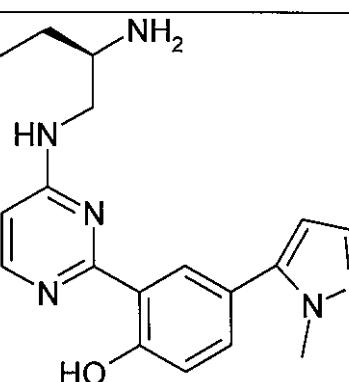
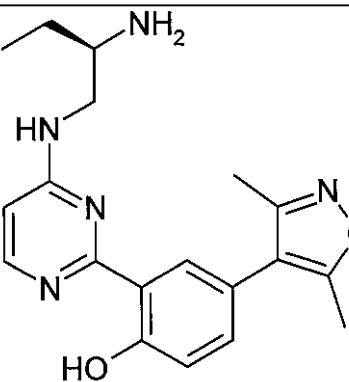
#	構造	名称	識別番号
206		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-206
207		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-207
208		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-208
209		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-209

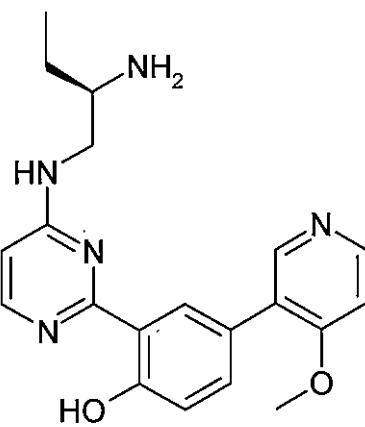
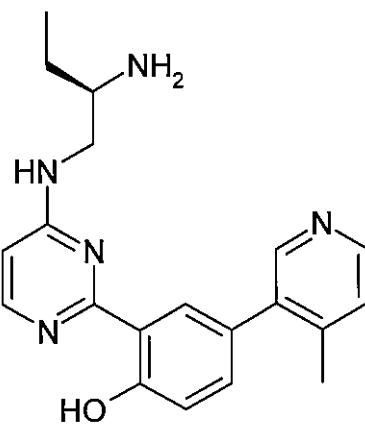
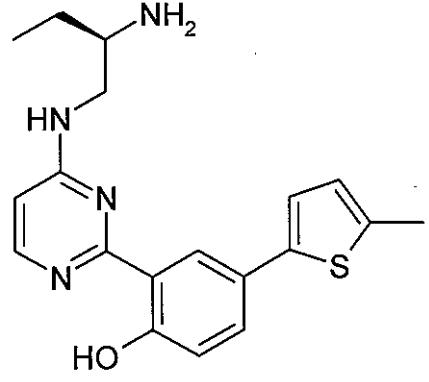
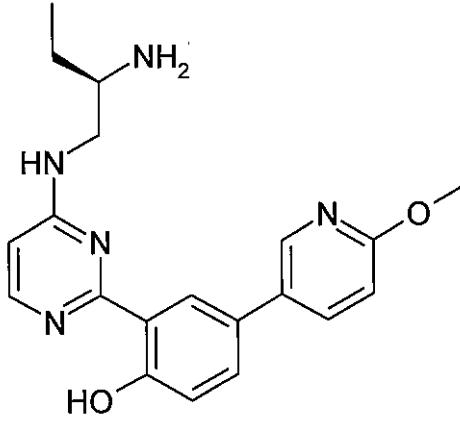
10

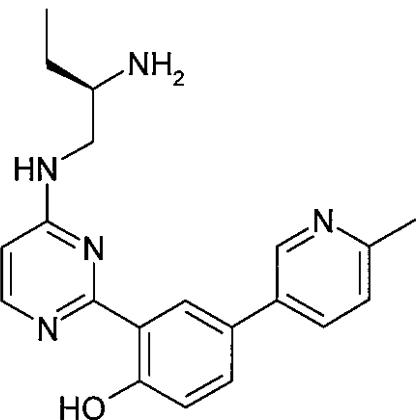
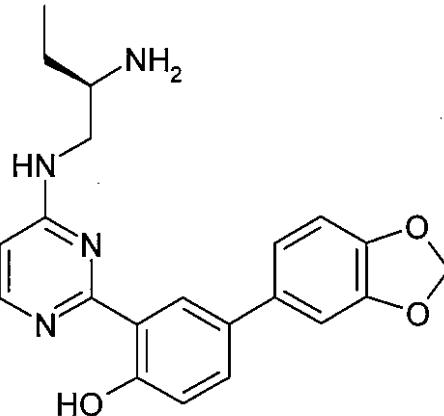
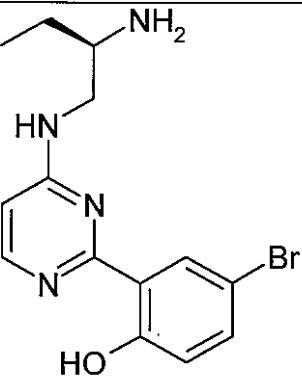
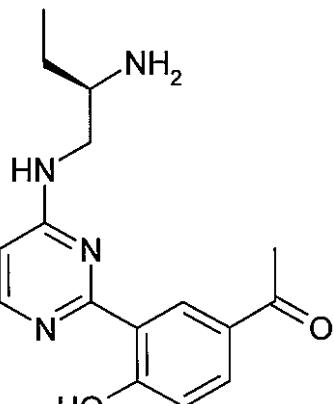
20

30

40

#	構造	名称	識別番号
210		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(2H-ピラゾール-3-イル)-フェノール	XX-210 10
211		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェノール	XX-211 20
212		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェノール	XX-212 30
213		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-フェノール	XX-213 40

#	構造	名称	識別番号
214		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェノール	XX-214 10
215		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-フェノール	XX-215 20
216		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-フェノール	XX-216 30
217		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェノール	XX-217 40

#	構造	名称	識別番号
218		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-フェノール	XX-218 10
219		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-フェノール	XX-219 20
220		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ブロモ-フェノール	XX-220 30
221		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-エチニル-フェノール	XX-221 40

#	構造	名称	識別番号
222		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-フルオロ-フェノール	XX-222
223		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ヨード-フェノール	XX-223
224		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-メチル-フェノール	XX-224
225		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ナフタレン-1-イル-フェノール	XX-225

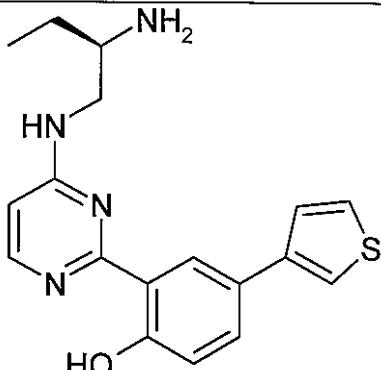
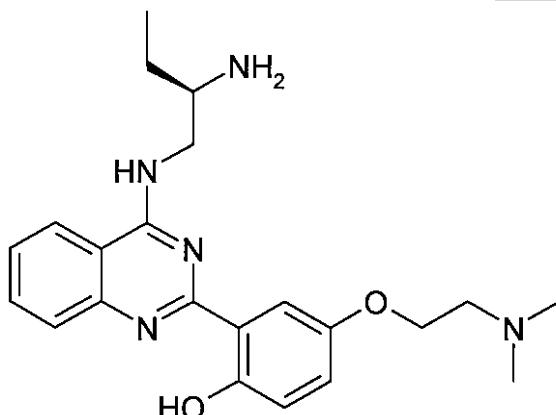
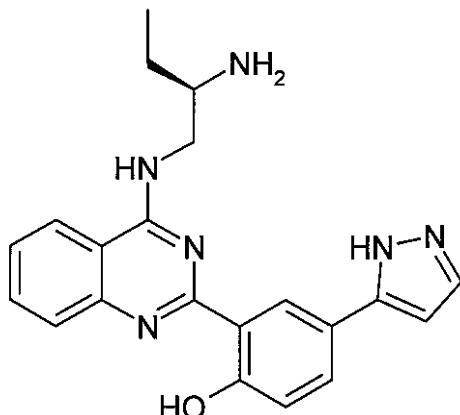
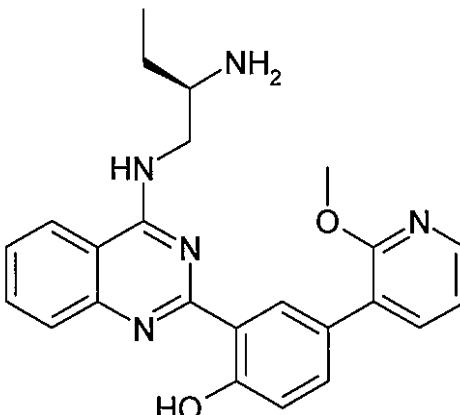
10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
226		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ピラゾール-1-イル-フェノール	XX-226 10
227		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ピリジン-3-イル-フェノール	XX-227 20
228		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ピリジン-4-イル-フェノール	XX-228 30
229		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ピリミジン-5-イル-フェノール	XX-229 40

#	構造	名称	識別番号
230		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-チオフェン-3-イル-フェノール	XX-230 10
231		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェノール	XX-231 20
232		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-(2H-ピラゾール-3-イル)-フェノール	XX-232 30
233		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェノール	XX-233 40

#	構造	名称	識別番号
234		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-フェノール	XX-234
235		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-フェノール	XX-235
236		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-(3-ヒドロキシプロピ-1-イニル)-フェノール	XX-236
237		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-(3-メトキシベンジルオキシ)-フェノール	XX-237

10

20

30

40

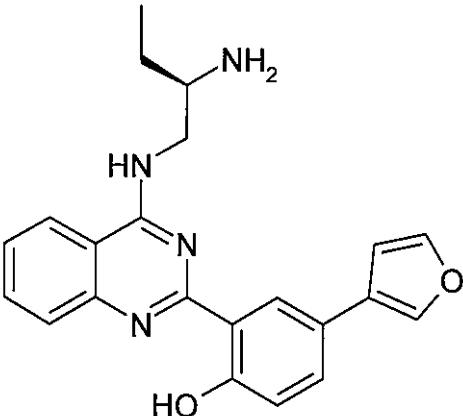
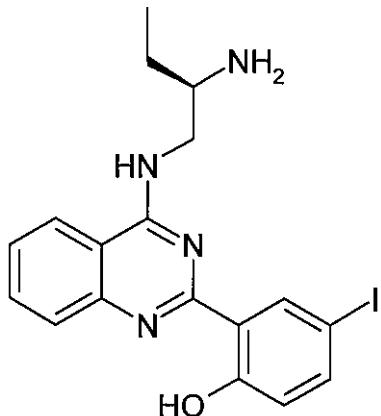
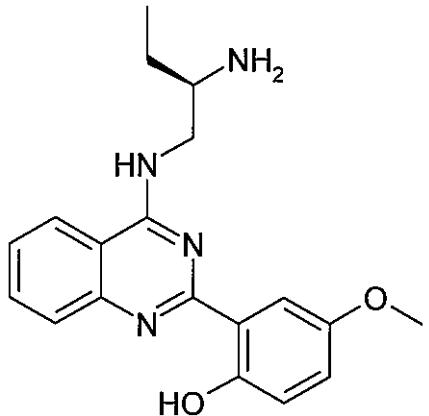
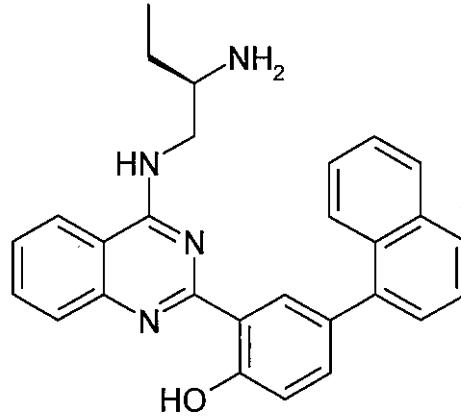
#	構造	名称	識別番号
238		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-キナゾリン-2- イル]-4,5-ジフルオロ- フェノール	XX-238
239		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-キナゾリン-2- イル]-4-ベンゾ[1,3]ジ オキソール-5-イル-フェ ノール	XX-239
240		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-キナゾリン-2- イル]-4-ベンゾフラン-5- イル-フェノール	XX-240
241		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-キナゾリン-2- イル]-4-フラン-2-イル- フェノール	XX-241

10

20

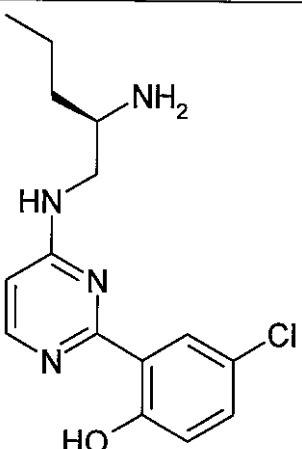
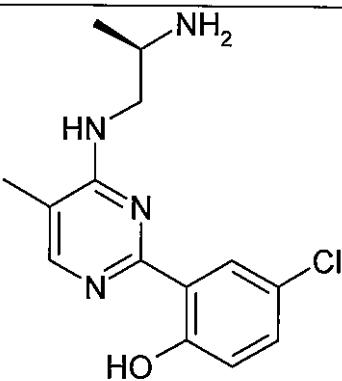
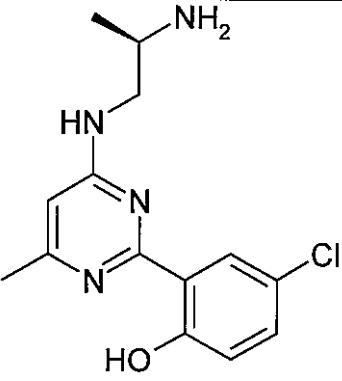
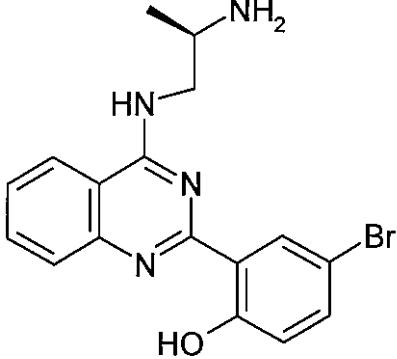
30

40

#	構造	名称	識別番号
242		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-フラン-3-イルフェノール	XX-242 10
243		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ヨード-フェノール	XX-243 20
244		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-メトキシ-フェノール	XX-244 30
245		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ナフタレン-1-イルフェノール	XX-245 40

#	構造	名称	識別番号
246		2-[(R)-2-アミノ-ブチルアミノ]-キナゾリン-2-イル]-4-ニトロ-フェノール	XX-246
247		2-[(R)-2-アミノ-ブチルアミノ]-キナゾリン-2-イル]-4-ピリジン-3-イル-フェノール	XX-247
248		2-[(R)-2-アミノ-ブチルアミノ]-キナゾリン-2-イル]-4-ピリジン-4-イル-フェノール	XX-248
249		2-[(R)-2-アミノ-ブチルアミノ]-キナゾリン-2-イル]-4-ピリミジン-5-イル-フェノール	XX-249

#	構造	名称	識別番号
250		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-tert-ブチルフェノール	XX-250
251		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-チオフェン-2-イルフェノール	XX-251
252		2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-メトキシフェノール	XX-252
253		N-{3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル}-メタンスルホンアミド	XX-253

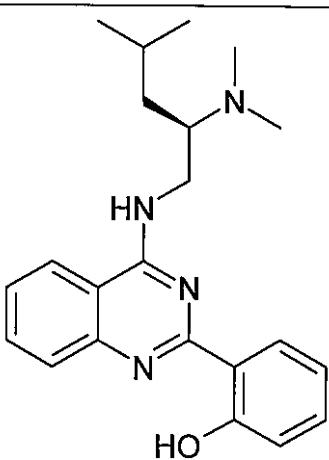
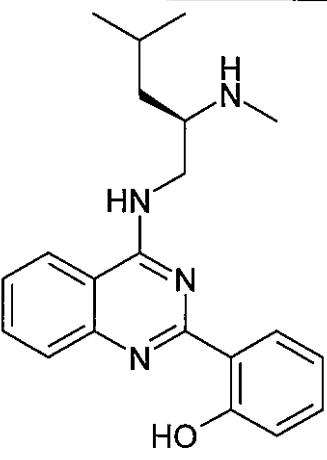
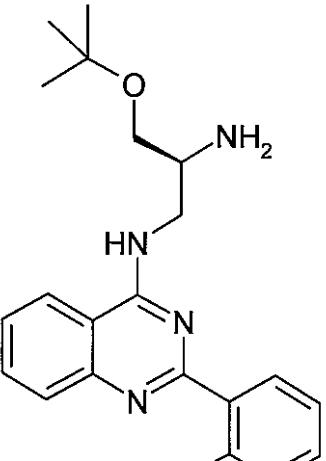
#	構造	名称	識別番号
254		2-[4-((R)-2-アミノ-ペン チルアミノ)-ピリミジン- 2-イル]-4-クロロ-フェノ ール	XX-254
255		2-[4-((R)-2-アミノ-プロ ピルアミノ)-5-メチル-ピ リミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-255
256		2-[4-((R)-2-アミノ-プロ ピルアミノ)-6-メチル-ピ リミジン-2-イル]-4-クロ ロ-フェノール	XX-256
257		2-[4-((R)-2-アミノ-プロ ピルアミノ)-キナゾリン- 2-イル]-4-ブロモ-フェノ ール	XX-257

10

20

30

40

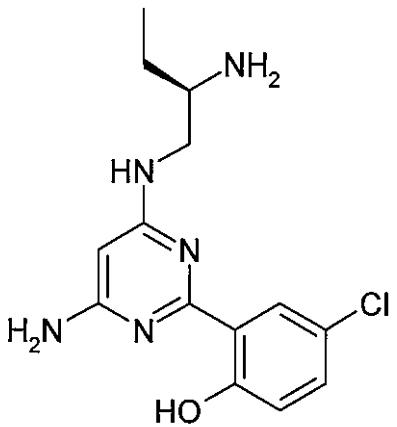
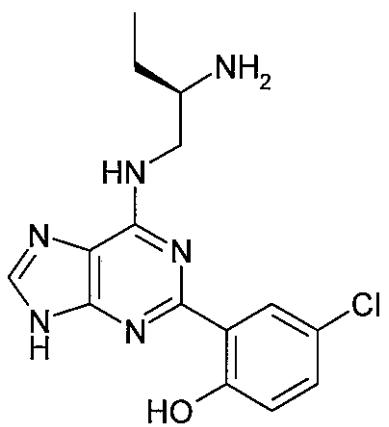
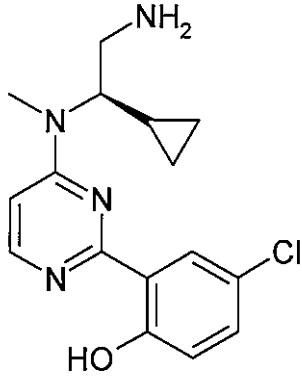
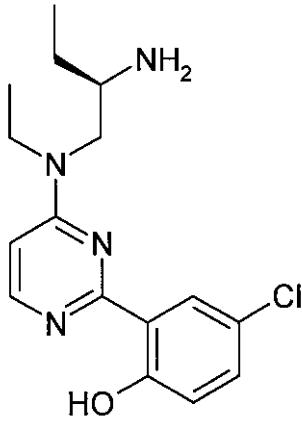
#	構造	名称	識別番号
258		2-[4-((R)-2-ジメチルアミノ)-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-258
259		2-[4-((R)-4-メチル-2-メチルアミノ)-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-259
260		2-[4-((S)-2-アミノ-3-tert-ブトキシ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール	XX-260

10

20

30

40

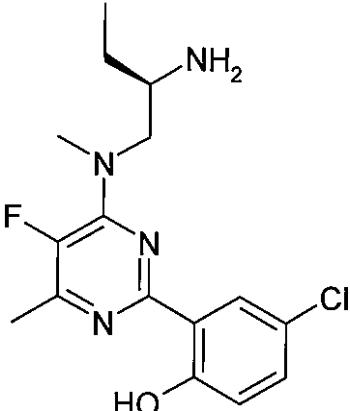
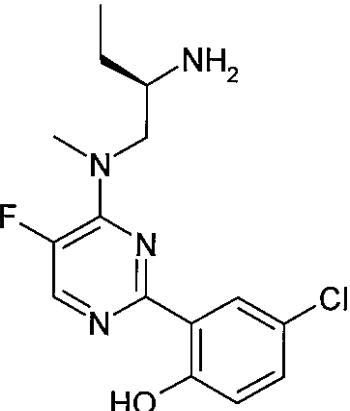
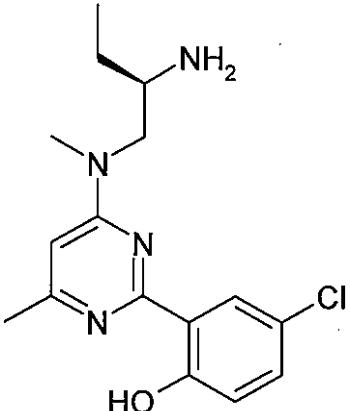
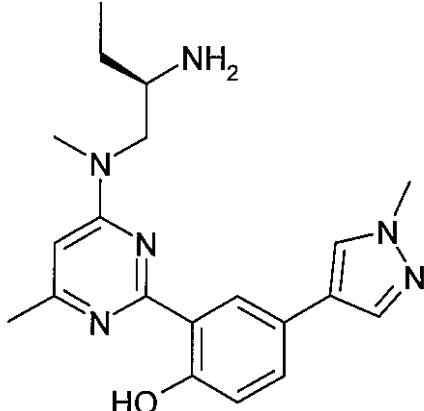
#	構造	名称	識別番号
261		2-[4-アミノ-6-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-261
262		2-[6-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-9H-プリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール	XX-262
263		2-{4-[(R)-2-アミノ-2-シクロプロピル-エチル]-メチル-アミノ}-ピリミジン-2-イル}-4-クロロ-フェノール	XX-263
264		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-エチル-アミノ}-ピリミジン-2-イル}-4-クロロ-フェノール	XX-264

10

20

30

40

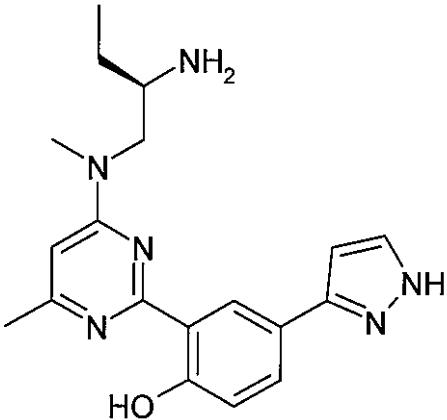
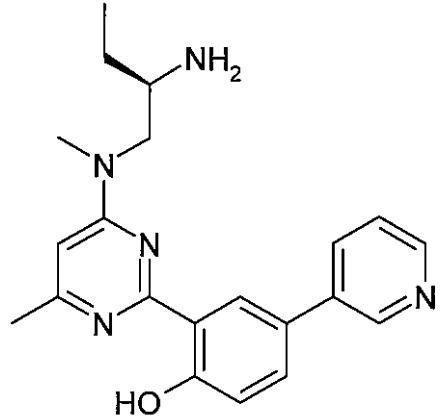
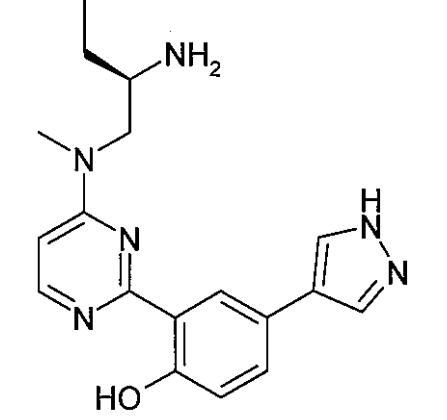
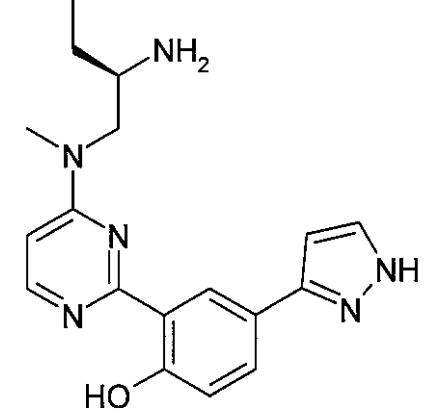
#	構造	名称	識別番号
265		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-5-フルオロ-6-メチル-ピリミジン-2-イル}-4-クロロ-フェノール	XX-265
266		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル}-4-クロロ-フェノール	XX-266
267		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-6-メチル-ピリミジン-2-イル}-4-クロロ-フェノール	XX-267
268		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-6-メチル-ピリミジン-2-イル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-268

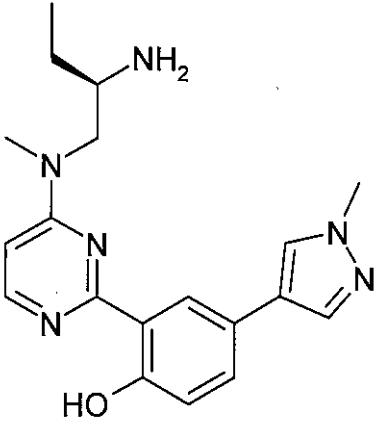
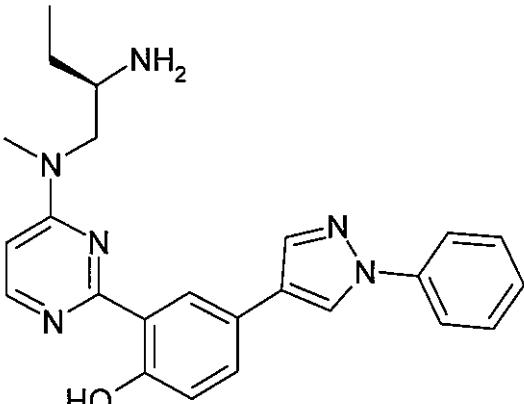
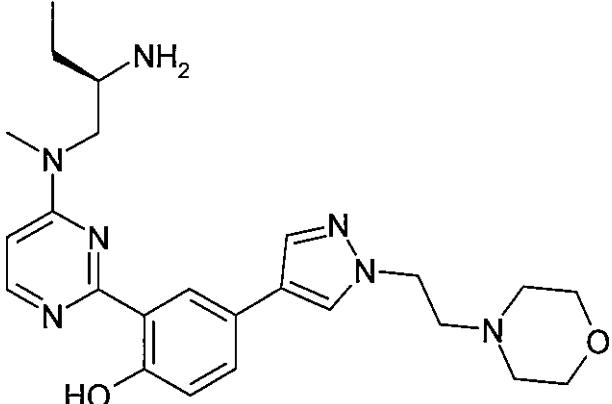
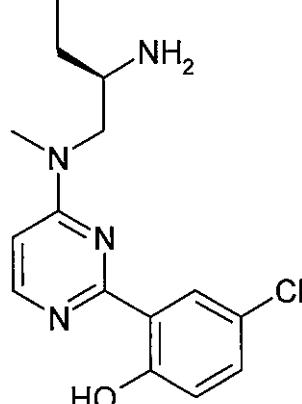
10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
269		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-6-メチル-ピリミジン-2-イル}-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-フェノール	XX-269
270		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-6-メチル-ピリミジン-2-イル}-4-ピリジン-3-イル-フェノール	XX-270
271		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-ピリミジン-2-イル}-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-271
272		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-ピリミジン-2-イル}-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-フェノール	XX-272

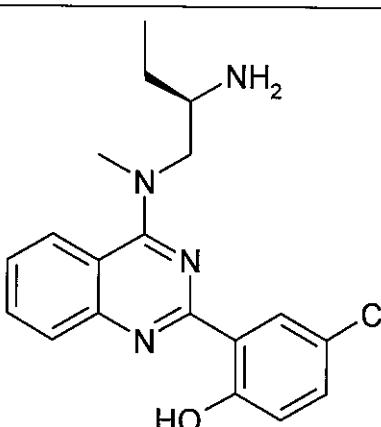
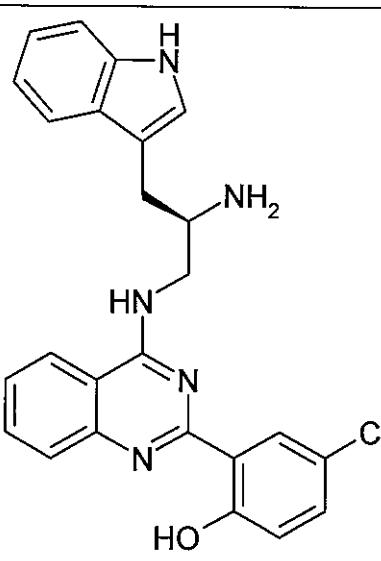
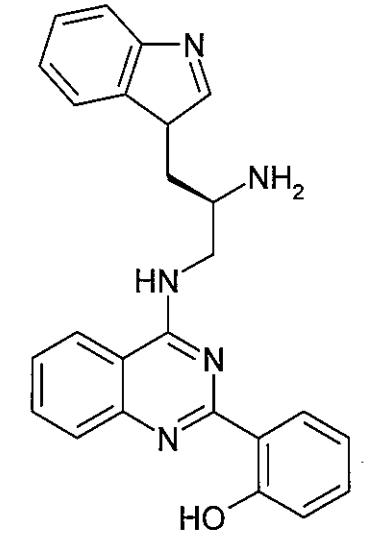
#	構造	名称	識別番号
273		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-ピリミジン-2-イル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-273
274		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-ピリミジン-2-イル}-4-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール	XX-274
275		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-ピリミジン-2-イル}-4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェノール	XX-275
276		2-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ]-ピリミジン-2-イル}-4-クロロ-フェノール	XX-276

10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
277		2-{(R)-2-アミノ-ブチル}-メチル-アミノ]-キナゾリン-2-イル}-4-クロロ-フェノール	XX-277 10
278		2-{(R)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピルアミノ]-キナゾリン-2-イル}-4-クロロ-フェノール	XX-278 20
279		2-{(R)-2-アミノ-3-(3H-インドール-3-イル)-プロピルアミノ]-キナゾリン-2-イル}-フェノール	XX-279 30 40

#	構造	名称	識別番号
280		2-{[(R)-2-アミノ-3-(4H-イミダゾール-4-イル)-プロピルアミノ]-キノリン-2-イル}-フェノール	XX-280
281		2-メキシ-安息香酸 3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ヒドロキシ-フェニルエステル	XX-281
282		2-メチル-安息香酸 3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ヒドロキシ-フェニルエステル	XX-282

10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
283		2-ニトロ-安息香酸 3-[4-((R)-2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ]キナゾリン-2-イル]-4-ヒドロキシ-フェニルエステル	XX-283 10
284		3'-(4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-ビリミジン-2-イル)-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-カルボン酸アミド	XX-284 20
285		3-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-ビリミジン-2-イル]-ビフェニル-4-オール	XX-285 30

#	構造	名称	識別番号
286		3-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペントキルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ナフタレン-2-オール	XX-286
287		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-[1,1';3',1"]テルフエイ-4-オール	XX-287
288		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-2'-ベンジルオキシ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-オール	XX-288

10

20

30

40

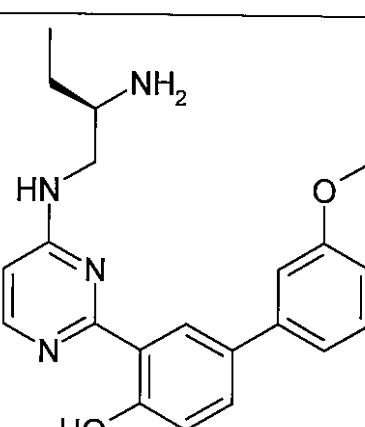
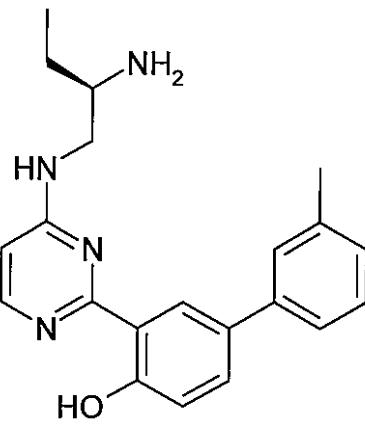
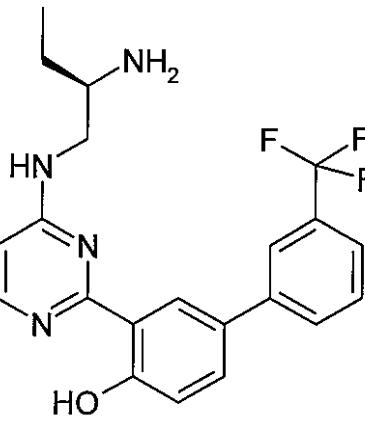
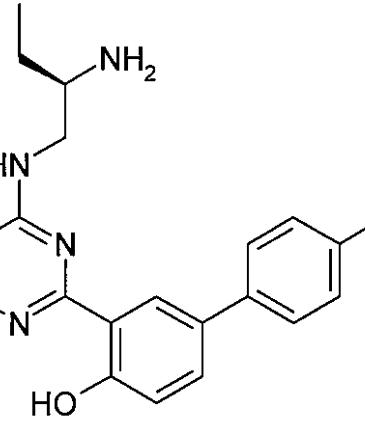
#	構造	名称	識別番号
289		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-2'-クロロ-ビフェニル-4-オール	XX-289 10
290		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-オール	XX-290 20
291		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-2'-メキシ-ビフェニル-4-オール	XX-291 30
292		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-2'-メチル-ビフェニル-4-オール	XX-292 40

#	構造	名称	識別番号
293		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-ピリミジン-2- イル]-2'-トリフルオロメ トキシ-ビフェニル-4-オ ール	XX-293
294		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-ピリミジン-2- イル]-3'-クロロ-ビフェニ ル-4-オール	XX-294
295		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-ピリミジン-2- イル]-3'-フルオロ-ビフ ェニル-4-オール	XX-295

10

20

30

#	構造	名称	識別番号
296		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-3'-メトキシ-ビフェニル-4-オール	XX-296 10
297		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-3'-メチル-ビフェニル-4-オール	XX-297 20
298		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-オール	XX-298 30
299		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4'-フルオロ-ビフェニル-4-オール	XX-299 40

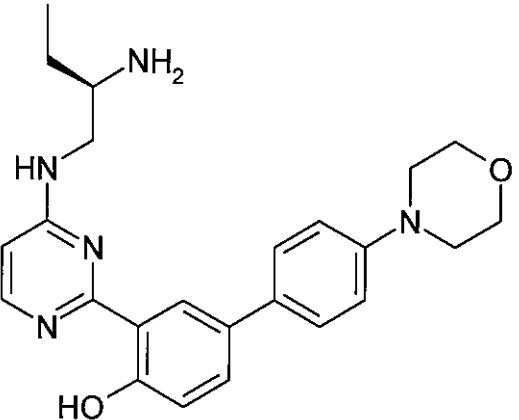
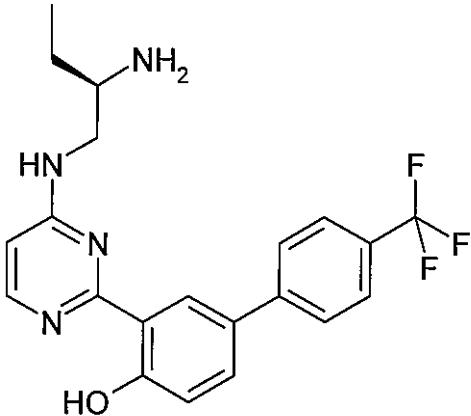
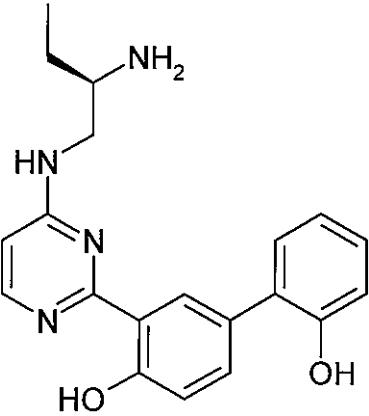
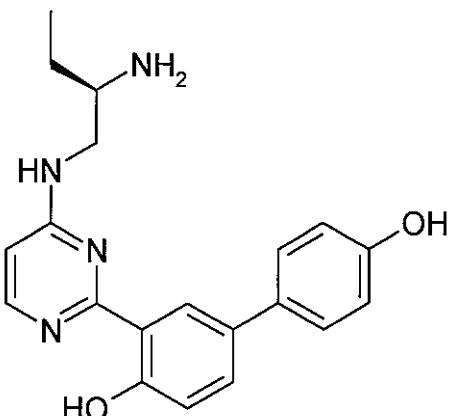
#	構造	名称	識別番号
300		3'-(4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル)-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-アミノ-2-カルボン酸アミド	XX-300
301		3'-(4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル)-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-アミノ-2-カルボン酸アミド	XX-301
302		3'-(4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル)-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-アミノ-2-カルボニトリル	XX-302
303		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4'-メチル-ビフェニル-4-オール	XX-303

10

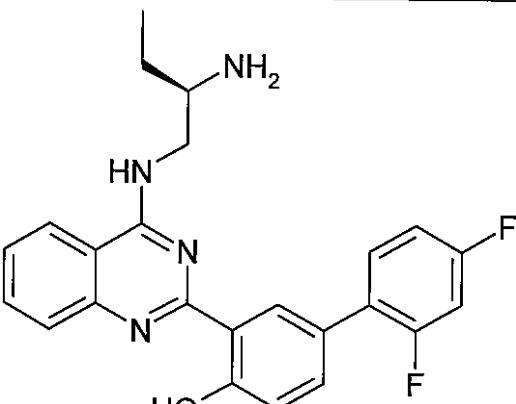
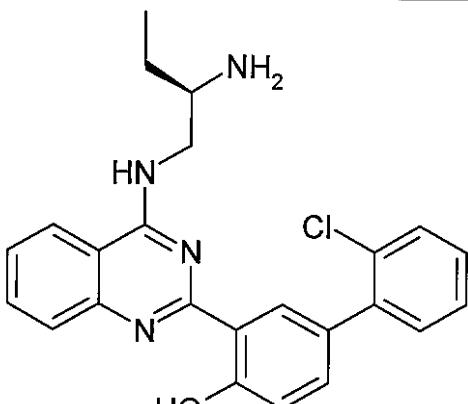
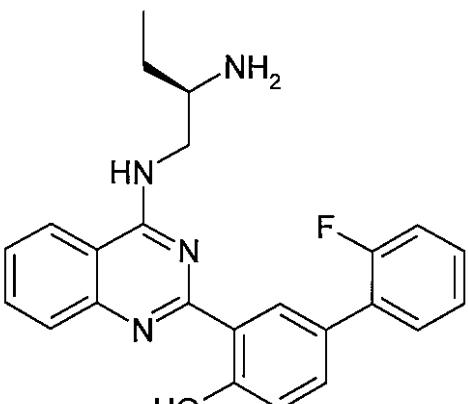
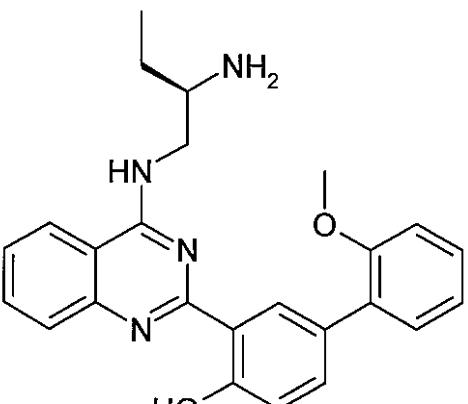
20

30

40

#	構造	名称	識別番号
304		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-ピリミジン-2- イル]-4'-モルホリン-4- イル-ビフェニル-4-オ ル	XX-304
305		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-ピリミジン-2- イル]-4'-トリフルオロメ チル-ビフェニル-4-オ ル	XX-305
306		3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-ピリミジン-2- イル]-ビフェニル-2,4'- ジオール	XX-306
307		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチ ルアミノ)-ピリミジン-2- イル]-ビフェニル-4,4'- ジオール	XX-307

#	構造	名称	識別番号
308		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-ビフェニル-4-オール	XX-308 10
309		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-[1,1';2',1"]テルフエイ-4-オール	XX-309 20
310		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-[1,1';3',1"]テルフエイ-4-オール	XX-310 30
311		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-[1,1';4',1"]テルフエイ-4-オール	XX-311 40

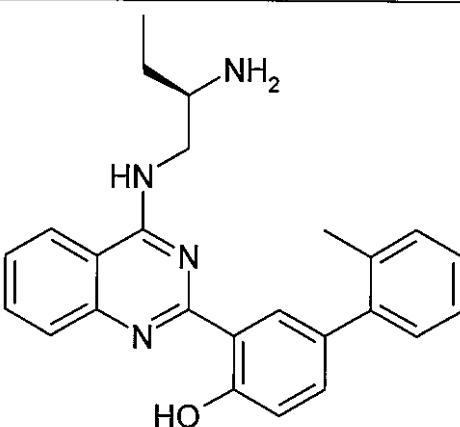
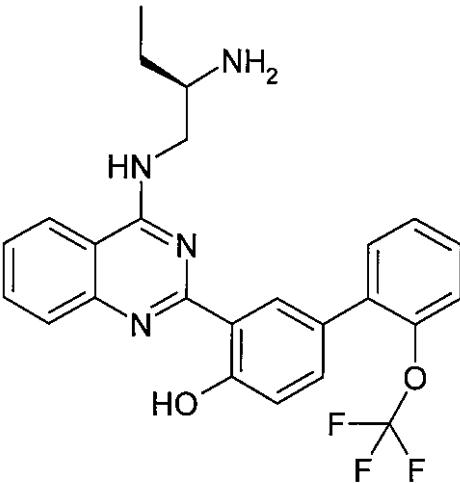
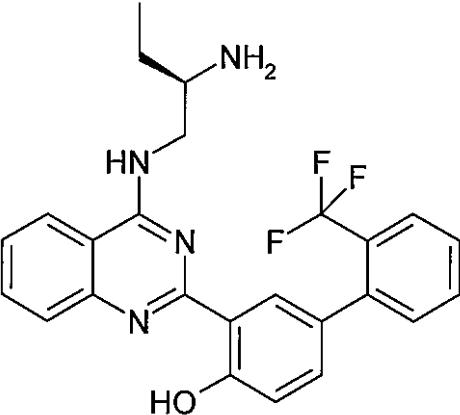
#	構造	名称	識別番号
312		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-2',4'-ジフルオロ-ビフェニル-4-オール	XX-312
313		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-2'-クロロ-ビフェニル-4-オール	XX-313
314		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-オール	XX-314
315		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-2'-メトキシ-ビフェニル-4-オール	XX-315

10

20

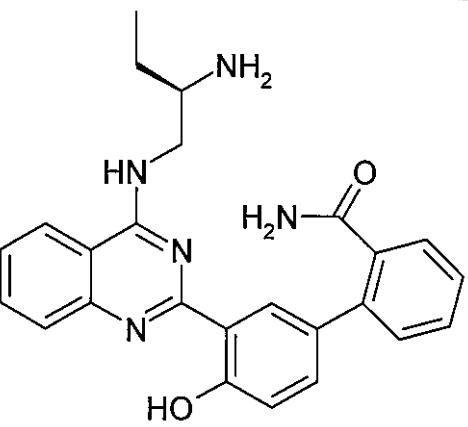
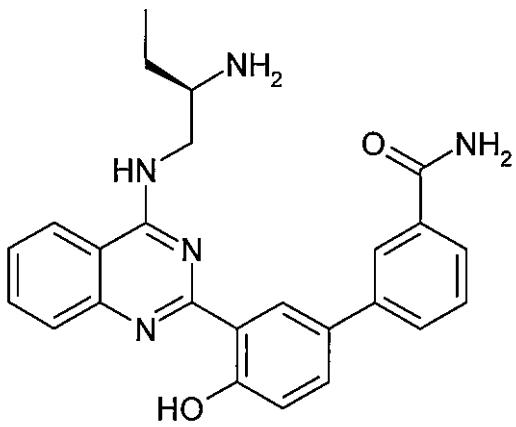
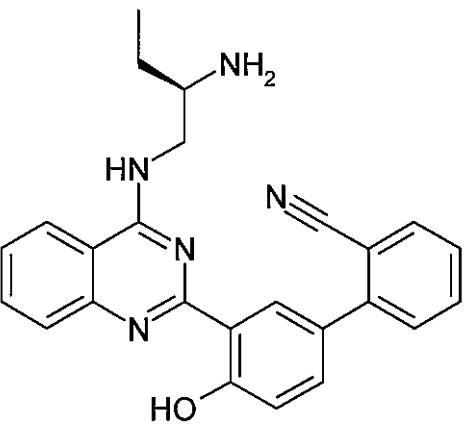
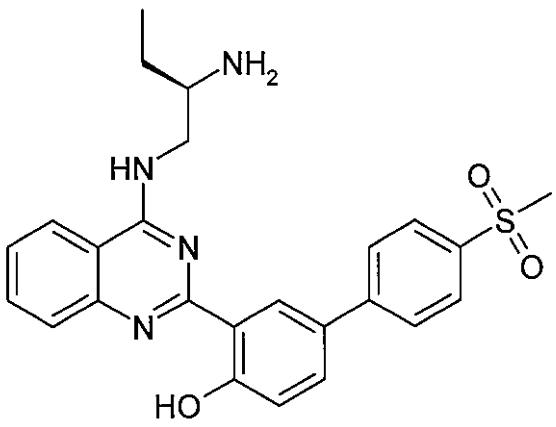
30

40

#	構造	名称	識別番号
316		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-2'-メチルビフェニル-4-オール	XX-316 10
317		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-2'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-オール	XX-317 20
318		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-2'-トリフルオロメチルビフェニル-4-オール	XX-318 30

#	構造	名称	識別番号
319		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3'-クロロ-ビフェニル-4-オール	XX-319 10
320		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3'-フルオロ-ビフェニル-4-オール	XX-320 20
321		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3'-メトキシ-ビフェニル-4-オール	XX-321 30
322		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3'-メチル-ビフェニル-4-オール	XX-322 40

#	構造	名称	識別番号
323		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-オール	XX-323 10
324		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3'-クロロ-ビフェニル-4-オール	XX-324 20
325		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3'-フルオロ-ビフェニル-4-オール	XX-325 30
326		3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-3'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-カルボン酸アミド	XX-326 40

#	構造	名称	識別番号
327		3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-カルボン酸アミド	XX-327
328		3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボン酸アミド	XX-328
329		3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-カルボニトリル	XX-329
330		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-オール	XX-330

10

20

30

40

#	構造	名称	識別番号
331		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-メトキシ-ビフェニル-4-オール	XX-331 10
332		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-メチル-ビフェニル-4-オール	XX-332 20
333		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-オール	XX-333 30
334		3'-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-5-クロロ-ビフェニル-2,4'-ジオール	XX-334 40

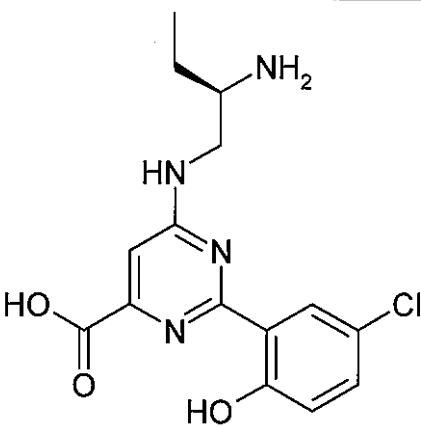
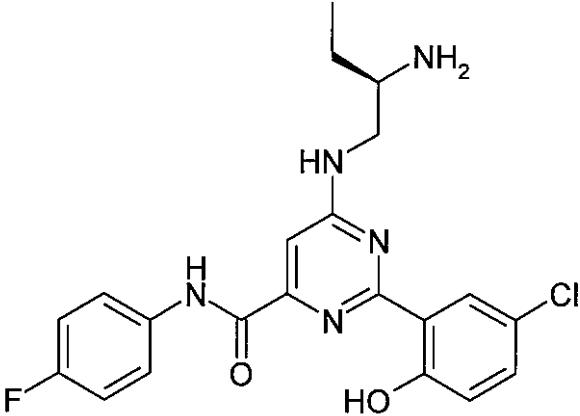
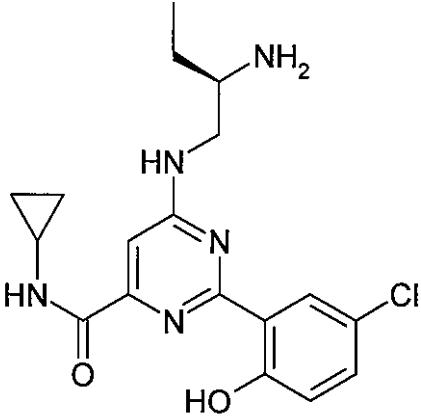
#	構造	名称	識別番号
335		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ビフェニル-4,4'-ジオール	XX-335 10
336		3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ビフェニル-4-オール	XX-336 20
337		3-{4-[(R)-2-アミノ-ブチル]-メチル-アミノ}-ピリミジン-2-イル}-3'-ピラゾール-1-イル-ビフェニル-4-オール	XX-337 30
338		4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル	XX-338 40

#	構造	名称	識別番号
339		4-[4-((R)-2-アミノ-4-メチルペントチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール	XX-339
340		4-クロロ-2-[4-((R)-2-メチルアミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール	XX-340
341		4-クロロ-2-[4-((R)-2-メチルアミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール	XX-341

10

20

30

#	構造	名称	識別番号
342		6-((R)-2-アミノ-ブチル アミノ)-2-(5-クロロ-2-ヒ ドロキシ-フェニル)-ピリ ミジン-4-カルボン酸	XX-342
343		6-((R)-2-アミノ-ブチル アミノ)-2-(5-クロロ-2-ヒ ドロキシ-フェニル)-ピリ ミジン-4-カルボン酸(3- メキシ-フェニル)-アミ ド	XX-343
344		6-((R)-2-アミノ-ブチル アミノ)-2-(5-クロロ-2-ヒ ドロキシ-フェニル)-ピリ ミジン-4-カルボン酸シ クロプロピルアミド	XX-344

【0344】

いくつかの化合物の例(JはCHである)を以下に示す。

【0345】

10

20

30

40

#	構造	名称	
1		2-[4-((R)-2-アミノ-2-メチルプロピルアミノ)-キノリン-2-イル]-4-クロロフェノール YY-001	10
2		2-[4-(2-アミノエチルアミノ)-キノリン-2-イル]-フェノール YY-002	20
3		2-[4-((R)-2-アミノ-2-メチルブチルアミノ)-キノリン-2-イル]-4-クロロフェノール YY-003	30

【0346】

他の形態を包含する

別途特定する場合を除いて、特定の基への言及は、よく知られているそのイオン、塩、水和物、溶媒和物および保護された形態をも含む。例えば、カルボン酸(-COOH)への言及は、そのアニオン(カルボキシレート)形態(-COO⁻)、塩または水和物もしくは溶媒和物、ならびに従来の保護形態をも含む。同様に、アミノ基への言及は、アミノ基のプロトン化形態(-N⁺HR¹R²)、塩または水和物もしくは溶媒和物、例えば、塩酸塩ならびにアミノ基の従来の保護形態をも含む。同様に、ヒドロキシル基への言及は、そのアニオン形態(-O⁻)、塩または水和物もしくは溶媒和物、ならびに従来の保護形態をも含む。

【0347】

異性体

ある種の化合物は、以降、総称的に「異性体(isomer)」(または「異性型(isomeric form)」)と称する、限定するものではないが、シスおよびトランス型;EおよびZ型;c-、t-およびr-型;エンドおよびエキソ型;R-、S-およびメソ型;D-およびL-型;d-およびl-型;(+)および(-)型;ケト、エノールおよびエノラート型;同および逆型;向斜および背斜型; -および -型;軸および赤道型;舟型、椅子型、ねじれ形型、封筒型および半椅子型;ならびにそ

これらの組合せを含む、1つまたは複数の特定の幾何学形態、光学形態、鏡像異性形態、ジアステレオ異性形態、エピマー形態、アトロピン形態、立体異性形態、互変異性形態、立体配座形態またはアノマー形態で存在してもよい。

【0348】

互変異性形態について以下に述べる点を除き、本明細書に用いられる「異性体」という用語から具体的に除外されるのは、構造(structural)(または構成(constitutional))異性体(すなわち、単に空間における原子の位置が異なるというよりは、原子間の結合が異なる異性体)であることに留意されたい。例えば、メトキシ基-OCH₃-への言及は、その構造異性体であるヒドロキシメチル基-CH₂OH-への言及とは解釈されない。同様に、オルト-クロロフェニルへの言及は、その構造異性体であるメタ-クロロフェニルへの言及とは解釈されない。しかし、あるクラスの構造への言及は、そのクラスに入る構造異性型を十分に含みうる(例えば、C₁~₇アルキルは、n-プロピルおよびイソプロピルを含み;ブチルは、n-、iso-、sec-およびtert-ブチルを含み;メトキシフェニルは、オルト、メタおよびパラ-メトキシフェニルを含む)。

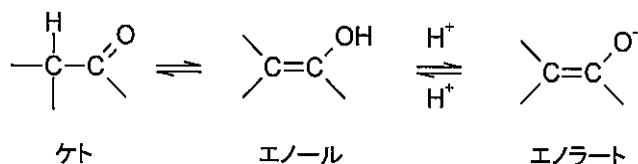
10

【0349】

上記の除外は、互変異性型、例えば、以下の互変異性型ペア:(以下に例示する)ケト/エノール、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エネチオール、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾおよびニトロ/アシ-ニトロに見られるような、例えば、ケト-、エノール-およびエノラート形態に関するものではない。

20

【化43】



【0350】

「異性体」という用語に具体的に含まれるのは、1つまたは複数の同位体置換を有する化合物であることに留意されたい。例えば、Hは、¹H、²H(D)および³H(T)を含む任意の同位体形態であってよく;Cは、¹²C、¹³Cおよび¹⁴Cを含む任意の同位体形態であってよく;Oは、¹⁶Oおよび¹⁸Oを含む任意の同位体形態であってよい等である。

30

【0351】

特記した場合を除いて、特定の化合物への言及は、それらの混合物(例えば、ラセミ混合物)を含むすべての当該異性型を包含する。当該異性型の調製方法(例えば非対称的合成)および分離方法(例えば分別結晶化およびクロマトグラフィー手法)は、当該技術分野で知られているか、または本明細書に教示した方法、または公知方法を公知のようにして適合させることによって容易に得られるものである。

【0352】

塩

該化合物の対応する塩、例えば、医薬として許容し得る塩を調製、精製および/または取り扱うことが便利または望ましい場合がある。医薬として許容し得る塩の例は、Bergeら、1977、「医薬として許容し得る塩(Pharmaceutically Acceptable Salts)」、J.Pharm. Sci.、第66巻、1~19頁に記載されている。

40

【0353】

例えば、化合物がアニオン性であるか、またはアニオン性であり得る官能基を有する(例えば、-COOHが-COO⁻であり得る)場合は、好適なカチオンで塩を形成することができる。好適な無機カチオンの例としては、Na⁺およびK⁺の如きアルカリ金属イオン、Ca²⁺およびMg²⁺の如きアルカリ土類カチオンおよびAl³⁺の如き他のカチオンが挙げられるが、それらに限定されない。好適な有機カチオンの例としては、アンモニウムイオン(すなわちNH₄⁺)

50

⁺)および置換アンモニウムイオン(例えば、 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)が挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例としては、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミン、ならびにリシンおよびアルギニンの如きアミノ酸から誘導されるものが挙げられるが、それらに限定されない。一般的な四級アンモニウムイオンの例は、 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。

【0354】

化合物がカチオン性であるか、またはカチオン性であり得る官能基を有する(例えば、- NH_2 が- NH_3^+ であり得る)場合は、好適なアニオンで塩を形成することができる。好適な無機アニオンの例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸およびホスホン酸のような無機酸から誘導されるものが挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0355】

好適な有機アニオンの例としては、2-アセチオキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオニ酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリル酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸および吉草酸のような有機酸から誘導されるものが挙げられるが、それらに限定されない。好適なポリマー有機アニオンの例としては、タンニン酸、カルボキシメチルセルロースのようなポリマー酸から誘導されるものが挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0356】

特記した場合を除いて、特定の化合物への言及は、その塩形態をも含む。

【0357】

溶媒和物および水和物

該化合物の対応する溶媒和物を調製、精製および/または取扱うことが便利または望ましい場合がある。「溶媒和物」という用語は、本明細書において、溶質(例えば、化合物、化合物の塩)と溶媒の複合体を指すように従来の意味で用いられる。溶媒が水である場合は、溶媒和物は、便宜上、水和物、例えば一水和物、二水和物、三水和物等として称され得る。

30

【0358】

特記した場合を除いて、特定の化合物への言及は、その溶媒和物および水和物の形態をも含む。

【0359】

化学的保護形態

化学的に保護された形態の化合物を調製、精製および/または取扱うことが便利または望ましい場合がある。「化学的保護形態」という用語は、本明細書において、従来の化学的な意味で用いられ、1つまたは複数の反応性官能基が、特定の条件(例えば、pH、温度、放射線および溶媒等)下で望ましくない化学反応から保護されている化合物に関する。実際には、よく知られている化学法を用いて、そうしなければ特定の条件下で反応性を有する官能基を可逆的に非反応性にする。化学的に保護された形態において、1つまたは複数の反応性官能基は、保護された基または保護基(マスキングされた基またはマスキング基、またはブロッキングされた基もしくはブロッキング基としても知られる)の形態である。反応性官能基を保護することによって、保護された基に影響を及ぼすことなく、他の保護されていない反応性官能基を用いる反応を行うことができ;通常はその後の工程において、残りの分子に実質的に影響を及ぼすことなく、その保護基を除去しうる。例えば、Pr

40

50

Protective Groups in Organic Synthesis(T.GreenおよびP.Wuts;第3版;John Wiley and Sons、1999)参照。

【0360】

特記した場合を除いて、特定の化合物への言及は、その化学的保護形態をも含む。

【0361】

有機合成では、多種多様なそういった「保護」、「ブロッキング」または「マスキング」の手法が広く用いられ、よく知られている。例えば、双方が特定条件下で反応性を有する2つの同等でない反応性官能基を有する化合物を誘導体化してその官能基のうち一方が特定条件下で「保護され」、従って非反応性であるようにし、そのように保護された化合物を、事実上1つの反応性官能基のみを有する反応物質として使用することができる。(他方の官能基を用いる)所望の反応が完了した後に、保護された基を「脱保護」して、その本来の官能性に戻すことができる。10

【0362】

例えば、ヒドロキシ基をエーテル(-OR)またはエステル(-OC(=O)R))として、例えば、t-ブチルエーテル;ベンジル、ベンズヒドル(ジフェニルメチル)もしくはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル;トリメチルシリルもしくはt-ブチルジメチルシリルエーテル;またはアセチルエステル(-OC(=O)CH₃、-OAc)として保護することができる。

【0363】

例えば、アルデヒド基またはケトン基をそれぞれアセタール(R-CH(OR)₂)またはケタール(R₂C(OR)₂)として保護することができ、その場合、カルボニル基(>C=O)が例えば一级アルコールとの反応によってジエーテル(>C(OR)₂)に変換される。アルデヒド基またはケトン基は、酸の存在下で大過剰水を使用して加水分解することによって容易に再生される。20

【0364】

例えば、アミン基を、例えば、アミド(-NRCO-R)またはウレタン(-NRCO-OR)として、例えば、メチルアミド(-NHCO-CH₃)として;ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz)として;t-ブトキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc)として;2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc)として、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)として、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Teoc)として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Troc)として、アリルオキシアミド(-NH-Alloc)として、2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)として;あるいは好適な場合(例えば環式アミン)においては、窒素酸化物ラジカル(>N-O[·])として保護することができる。30

【0365】

例えば、カルボン酸基をエステルとして、例えば、C₁~₇アルキルエステル(例えば、メチルエステル;t-ブチルエステル);C₁~₇ハロアルキルエステル(例えば、C₁~₇トリハロアルキルエステル);トリC₁~₇アルキルシリル-C₁~₇アルキルエステル;またはC₅~₂₀アリール-C₁~₇アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル;ニトロベンジルエステル)として;あるいはアミドとして、例えばメチルアミドとして保護することができる。

【0366】

例えば、チオール基をチオエーテル(-SR)として、例えば、ベンジルチオエーテル;アセトアミドメチルエーテル(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)として保護することができる。40

【0367】

プロドラッグ

活性化合物をプロドラッグの形態で調製、精製および/または取扱うことが便利または望ましい場合がある。本明細書に用いられる「プロドラッグ」という用語は、(例えばインビオで)代謝されるときに所望の活性化合物を生成する化合物に関する。典型的には、プロドラッグは不活性であるか、または活性化合物より低活性であるが、有利な取扱い特性、投与特性または代謝特性をもたらすことができる。

【0368】

特記した場合を除いて、特定の化合物への言及は、そのプロドラッグをも含む。

10

20

30

40

50

【0369】

例えば、いくつかのプロドラッグは、活性化合物のエステル(例えば、生理的に許容し得る代謝不安定性エステル)である。代謝の際に、エステル基(-C(=O)OR)は、開裂されて、活性薬物を生成する。当該エステルは、例えば親化合物におけるカルボン酸基(-C(=O)OH)のいずれかを、エステル化し、その際、必要に応じて、親化合物に存在する任意の他の反応性基を適宜予め保護し、その後必要であれば脱保護することによって、形成させることができる。

【0370】

また、いくつかのプロドラッグを酵素的に活性化して、活性化合物、あるいは(例えばA DEPT、GDEPT、LIDEPト等のように)さらなる化学反応により活性化合物を生成する化合物を、生成する。例えば、プロドラッグは、糖誘導体または他のグリコシド複合体であってもよいし、アミノ酸エステル誘導体であってもよい。

【0371】

化学合成

本発明のAEAA化合物の化学合成のためのいくつかの方法が本明細書に記載されている。本発明の範囲内でさらなる化合物の合成を容易にするように、これらおよび/または他の周知の方法を公知方法で改変および/または適合化することができる。

【0372】

使用

本明細書に記載されているAEAA化合物は、例えば、増殖状態、癌等の如き、PKD(例えばPKD1、PKD2、PKD3)の阻害によって改善される疾患および状態の治療に有用である。

【0373】

PKDの阻害方法における使用

本発明の一態様は、細胞におけるPKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)をインビトロまたはインビボで阻害する方法であって、細胞を、本明細書に記載されているAEAA化合物の有効量と接触させる工程を含む方法に関する。

【0374】

PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)阻害を測定するための好適なアッセイは、当該技術分野で知られているか、および/または本明細書に記載されている。

【0375】

細胞増殖等を阻害する方法における使用

本明細書に記載のAEAA化合物は、例えば、(a)細胞増殖の調節(例えば阻害)するか;(b)細胞周期進行を阻害するか;(c)アポトーシスを促進するか;またはこれらのうちの1つまたは複数の組合せである。

【0376】

本発明の一態様は、細胞増殖(例えば細胞の増殖)の調節(例えば阻害)、細胞周期進行の阻害、アポトーシスの促進、またはこれらの1つまたは複数の組合せをインビトロまたはインビボで行う方法であって、細胞(または該細胞)を、本明細書に記載されているAEAA化合物の有効量と接触させる工程を含む方法に関する。

【0377】

一実施形態において、該方法は、インビトロまたはインビボで、細胞増殖(例えば細胞の増殖)を調節(例えば阻害)する方法であって、細胞(または該細胞)を、本明細書に記載されているAEAA化合物の有効量と接触させる工程を含む方法に関する。

【0378】

一実施形態において、該方法をインビトロで行う。

【0379】

一実施形態において、該方法をインビボで行う。

【0380】

一実施形態において、AEAA化合物は、医薬として許容し得る組成物の形態で提供される。
。

10

20

30

40

50

【0381】

肺、胃腸(例えば、腸、結腸を含む)、胸(乳房)、卵巣、前立腺、肝臓(肝)、腎臓(腎)、膀胱、脾臓、脳および皮膚が包含されるがそれらに限定されない任意の細胞型の細胞を、治療することができる。

【0382】

当業者は、候補化合物が細胞増殖等を調節(例えば阻害)するか否かを容易に判断することができる。例えば、特定の化合物が提供する活性を評価するのに便利に使用できるアッセイが本明細書に記載されている。

【0383】

例えば、(例えば腫瘍の)細胞のサンプルをインビトロで増殖させ、化合物を前記細胞に接触させ、該化合物のそれらの細胞に対する効果を観察することができる。「効果」の例として、細胞の形態学的状態(例えば生存または死等)を判定することができる。化合物が細胞に影響を及ぼしていることが認められる場合は、同じ細胞型の細胞を有する患者を治療する方法において、これを該化合物の有効性の予後または診断マーカーとして使用することができる。

【0384】治療方法における使用

本発明の別の態様は、治療法によるヒトまたは動物の体の処置方法に使用するための本明細書に記載のAEAA化合物に関する。

【0385】医薬の製造における使用

本発明の別の態様は、治療に使用するための医薬の製造における本明細書に記載のAEAA化合物の使用に関する。

【0386】

一実施形態において、医薬は、AEAA化合物を含む。

【0387】治療方法

本発明の別の態様は、治療を必要とする患者に対して、好ましくは医薬組成物の形態で本明細書に記載のAEAA化合物の治療有効量を投与する工程を含む治療方法に関する。

【0388】治療される状態-PKDに媒介される状態

(例えば、治療法における使用、医薬の製造における使用、治療方法の一実施形態において、治療は、PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)によって媒介される疾患または状態の治療である。

【0389】治療される状態-PDKの阻害によって改善される状態

(例えば、治療法における使用、医薬の製造における使用、治療方法の一実施形態において、治療は、PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)の阻害によって改善される疾患または状態の治療である。

【0390】治療される状態-増殖状態および癌

(例えば、治療法における使用、医薬の製造における使用、治療方法の一実施形態において、治療は、増殖状態の治療である。

【0391】

「増殖状態」という用語は、本明細書に用いられているように、新生物性または過形成性増殖の如き、望ましくない過剰または異常細胞の望ましくない、または無制御の細胞増殖に関する。

【0392】

一実施形態において、治療は、新生物、過形成および腫瘍(例えば、組織細胞腫、膠腫、星状細胞腫、骨腫)、癌(以下参照)、乾癬、骨疾患、(例えば結合組織の)線維増殖障害

10

20

30

40

50

、肺線維症、アテローム硬化症、血管形成に続く狭窄または再狭窄の如き血管における平滑筋細胞増殖を含むが、それらに限定されない良性、前悪性または悪性細胞増殖を特徴とする増殖状態の治療である。

【0393】

一実施形態において、治療は、癌の治療である。

【0394】

一実施形態において、治療は、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胃腸癌、胃癌、腸癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、腎細胞癌、膀胱癌、膵臓癌、脳腫瘍、膠腫、肉腫、骨肉腫、骨腫、皮膚癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、黒色腫、悪性黒色腫、リンパ腫または白血病の治療である。10

【0395】

一実施形態において、治療は、以下：

癌腫、例えば、膀胱の癌腫、胸の癌腫、結腸の癌腫(例えば、結腸腺癌および結腸腺腫の如き結腸直腸癌腫)、腎臓の癌腫、表皮の癌腫、肝臓の癌腫、肺の癌腫(例えば、腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌)、食道の癌腫、胆嚢の癌腫、卵巣の癌腫、膵臓の癌腫(例えば、外分泌膵臓癌腫)、胃の癌腫、子宮頸部の癌腫、甲状腺の癌腫、前立腺の癌腫、皮膚の癌腫(例えば、扁平上皮細胞癌腫)；

リンパ系の造血系腫瘍、例えば、白血病、急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、バーケットリンパ腫；20

骨髄系の造血系腫瘍、例えば、急性および慢性骨髓性白血病、脊髄形性異常性症候群または前骨髓球性白血病；

間葉起源の腫瘍、例えば、線維肉腫または横紋筋肉腫；

中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば、星状細胞腫、神経芽細胞腫、膠腫またはシュワン細胞腫；

黒色腫；精上皮腫；奇形癌腫、骨癌、外来種、色素細胞腫；角化囊腫；甲状腺濾胞状癌；またはカポジ肉腫、25

の治療である。

【0396】

一実施形態において、治療は、固形腫瘍癌の治療である。30

【0397】

抗癌効果は、細胞増殖の調節、細胞周期進行の阻害、血管形成(新血管の形成)の阻害、転移(腫瘍起源からの拡散)の阻害、浸潤(近隣の正常な構造体への腫瘍細胞の拡散)の阻害、またはアボトーシス(プログラム細胞死)の促進を含むが、それらに限定されない1つまたは複数のメカニズムを介して生じ得る。本発明の化合物は、本明細書に記載のメカニズムと関係なく、本明細書に記載の癌の治療に使用することができる。

【0398】

(例えば、治療法における使用、医薬の製造における使用、治療方法の)一実施形態において、治療は、過剰増殖性皮膚疾患の治療である。40

【0399】

一実施形態において、治療は、乾癬、光線性角化症および/または非黒色腫性皮膚癌の治療である。

【0400】

治療される状態-病的血管形成を特徴とする状態

(例えば、治療法における使用、医薬の製造における使用、治療方法の)一実施形態において、治療は、不適切な、過剰の、および/または望ましくない血管形成を特徴とする疾患または状態の(「抗血管形成薬」としての)治療である。

【0401】

当該状態の例としては、黄斑変性症、癌(固形腫瘍)、乾癬および肥満が挙げられる。50

【0402】

治療される状態-炎症等

(例えば、治療法における使用、医薬の製造における使用、治療方法の)一実施形態において、治療は、炎症性疾患の治療である。

【0403】

一実施形態において、治療は、T細胞リンパ球およびB細胞リンパ球、好中球および/または肥満細胞の病的活性化を含む炎症性疾患の治療である。

【0404】

一実施形態において、治療は、リウマチ性関節炎、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、風疹関節炎、乾癬関節炎および他の関節炎状態の如き炎症性疾患;アルツハイマー病;毒素ショック症候群、内毒素に誘発される炎症反応、または炎症性腸疾患;結核症;アテローム硬化症、筋肉退化、ライター症候群;痛風;急性滑膜炎;敗血症;敗血症性ショック;内毒素ショック;グラム陰性敗血症;成人呼吸促迫症候群;大脳マラリア;慢性肺炎症疾患;珪肺症;肺類肉腫;骨吸收疾患;再灌流傷害;移植片対宿主反応;同種異系移植片拒絶;インフルエンザ、悪液質、特に感染または腫瘍に付随する悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)に付随する悪液質の如き感染による熱および筋肉痛;AIDS;ARC(AIDS関連併発症);ケロイド形性;瘢痕組織形成;クローン病;潰瘍性結腸炎;発熱;慢性閉塞性肺疾患(COPD);急性呼吸疾患症候群(ARDS);喘息;肺線維症;細菌性肺炎の治療である。

10

【0405】

1つの好ましい実施形態において、治療は、リウマチ性関節炎およびリウマチ様脊椎炎を含む関節炎状態;クローン病および潰瘍性結腸炎を含む炎症性腸疾患;ならびに慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療である。

20

【0406】

1つの好ましい実施形態において、治療は、T細胞増殖(T細胞活性化および成長)を特徴とする炎症性障害、例えば、組織移植片拒絶、内毒素ショックおよび糸球体腎炎の治療である。

【0407】

治療される状態-心不全

本発明のAEAA化合物は、心臓リモデリングを伴う状態の治療に有用である。

30

【0408】

一実施形態において、治療は、心臓の筋細胞肥大、心臓の収縮障害および/または心臓のポンプ不全の治療である。

【0409】

一実施形態において、治療は、病的心臓肥大の治療である。

【0410】

一実施形態において、治療は、心不全の治療である。

【0411】

治療

本明細書である状態の治療の文脈で用いられる「治療」という用語は、一般的には、ヒトであっても(例えば獣医用途における)動物であっても、何らかの所望の治療的效果、例えば、その状態の進行の阻害、を達成する処置および治療法に関し、それは、進行速度の低減、進行速度の停止、その状態の症状の緩和、その状態の改善およびその状態の治癒を含む。予防的処置(すなわち予防法)としての処置も含まれる。例えば、その状態をまだ生じていないが、その状態を生じるリスクのある患者に対する使用も「治療」という用語に包含される。

40

【0412】

例えば、癌の治療は、癌の予防法、癌の発病率の低減、癌の症状の緩和等を含む。

【0413】

本明細書に用いられる「治療有効量」という用語は、望ましい治療計画に従って投与される場合に、合理的な利益/リスク比に見合う何らかの望ましい治療効果をもたらすのに

50

有効である化合物、材料、組成物、または化合物を含む剤形の量に関する。

【0414】

組合せ治療

「治療」という用語は、2つ以上の治療または療法を例えれば順次または同時に組み合わせる組合せ治療および療法を含む。例えば、本明細書に記載のAEAA化合物を例えれば他の薬剤、例えば、細胞毒、抗癌薬等と併用して組合せ治療に使用することもできる。治療および療法の例としては、化学療法(薬物、(例えば免疫療法のような)抗体を含む活性薬の投与)、(光力学療法、GDEPT、ADEPT等のような)プロドラッグ;外科手術;放射線療法;光力学療法;遺伝子療法;および食事管理が挙げられるが、それらに限定されない。

【0415】

例えば、本明細書に記載のAEAA化合物による治療と、異なるメカニズムを介して細胞の成長または生存または分化を調節する1つまたは複数の他の(例えば1、2、3、4種の)薬剤または療法と組み合わせることで、癌発生のいくつかの特異的特徴を治療することが有益であり得る。

【0416】

本発明の一態様は、以下に記載するように、1つまたは複数のさらなる治療薬と組み合せた本明細書に記載のAEAA化合物に関する。

【0417】

具体的な組合せは、一般的な共通知識および経験を積んだ開業医に公知の投薬計画を用いて投与量を選択するであろう医師の裁量に委ねられる。

【0418】

薬剤(すなわち、本明細書に記載のAEAA化合物+1つまたは複数の他の薬剤)を同時または逐次投与することができ、個々に異なる投与スケジュールで、異なる経路を介して投与することができる。例えば、逐次投与する場合は、薬剤を接近した間隔(例えば、5~10分間隔)で、またはより長い間隔で(例えば、1、2、3、4またはそれ以上の時間をおいて、あるいは必要に応じてさらに長時間をおいて)薬剤を投与することができ、正確な投薬計画は、治療薬の特性に見合ったものである。

【0419】

薬剤(本明細書に記載のAEAA化合物+1つまたは複数の他の薬剤)を単一剤形で一緒に製剤化することもできるし、あるいは個々の薬剤を個別に製剤化して、場合によりその使用説明書とともに、キットの形態で一緒に提供することもできる。

【0420】

他の使用

本明細書に記載のAEAA化合物を細胞培養添加剤として使用して、PKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)を阻害し、細胞増殖等を阻害することができる。

【0421】

例えば、候補宿主が目的の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いかどうかを判断するために、本明細書に記載のAEAA化合物をインビトロアッセイの一部として使用することもできる。

【0422】

他の化合物、他のPKD(例えば、PKD1、PKD2、PKD3)阻害薬、他の抗増殖薬、他の抗癌薬等を特定するために、本明細書に記載のAEAA化合物を例えればアッセイにおける標準品として使用することもできる。

【0423】

キット

本発明の一態様は、(a)例えば、好ましくは好適な容器で、および/または好適な包装により提供される、本明細書に記載のAEAA化合物または本明細書に記載の化合物を含む組成物と、(b)使用説明書、例えは、化合物または組成物の投与法に関する説明書とを含むキットに関する。

【0424】

10

20

30

40

50

使用説明書は、活性成分が好適な治療薬となる対象の兆候の一覧を含むこともできる。

【0425】

投与経路

AEAA化合物、またはAEAA化合物を含む医薬組成物を、全身/末梢投与であっても局所投与(すなわち、所望の作用の部位に対する投与)であっても、任意の便利な投与経路によって被験体に投与することができる。

【0426】

投与経路としては、経口投与(例えば消化による);バッカル投与;舌下投与;経皮投与(例えば、パッチ剤、硬膏剤による投与を含む);経粘膜投与(例えば、パッチ剤、硬膏剤による投与を含む);鼻内投与(例えば、鼻内噴霧による);眼投与(例えば、眼滴による);肺投与(例えば、口または鼻を介して、例えばエアロゾル剤を使用する吸入または吹送療法による);直腸投与(例えば、坐薬または浣腸による);膣投与(例えば、膣坐薬);皮下投与、皮内投与、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、心臓内投与、鞘内投与、脊髄内投与、被膜内投与、被膜下投与、眼窩内投与、腹腔内投与、気管内投与、表皮下投与、関節内投与、クモ膜下投与および胸骨内投与を含む、例えば注射による非経口投与;例えば皮下または筋肉内によるデポー剤またはリザーバー剤の埋め込みによる投与が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0427】

被験体/患者

被験体/患者は、脊索動物、脊椎動物、哺乳類、胎盤性哺乳類、有袋類(例えば、カンガルー、ウォムバット)、齧歯類(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ(例えば、マウス)、ウサギ目(例えば、ウサギ)、鳥類(例えば、トリ)、イヌ科(例えば、イヌ)、ネコ科(例えば、ネコ)、ウマ科(例えば、ウマ)、豚(例えば、ブタ)、羊(例えば、ヒツジ)、ウシ(例えば、乳牛)、靈長類、サル(例えば、サルまたは類人猿)、サル(例えば、キヌザル、ヒヒ)、類人猿(ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、ギボン)またはヒトであってもよい。

20

【0428】

また、被験体/患者は、その発達形態の任意のもの、例えば、胎児であり得る。

【0429】

1つの好ましい実施形態において、被験体/患者は、ヒトである。

30

【0430】

製剤

AEAA化合物を単独で投与することが可能であるが、医薬として許容し得る担体、希釈剤、賦形剤、補助剤、充填剤、緩衝化剤、防腐剤、酸化防止剤、潤滑剤、安定剤、可溶化剤、界面活性剤(例えば、湿潤剤)、マスキング剤、着色剤、香料および甘味料を含むが、それらに限定されない、当業者によく知られる1つまたは複数の他の医薬として許容し得る成分とともに、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含む医薬製剤(例えば、組成物、調製品、医薬品)を提供するのが好ましい。製剤は、他の活性薬、例えば、他の治療薬または予防薬をさらに含むことができる。

40

【0431】

したがって、本発明は、上記で定義した医薬組成物、および少なくとも1つのAEAA化合物を、当業者によく知られる1つまたは複数の医薬として許容し得る成分、例えば、担体、希釈剤、賦形剤等とともに混合する工程を含む医薬組成物の製造方法をさらに提供する。個別の単位(例えば、錠剤等)として製剤化する場合は、各単位は、化合物の所定量(投与量)を含む。

【0432】

本明細書に用いられる「医薬として許容し得る」という用語は、合理的な利益/リスク比に見合い、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を伴わずに、有効な医学的判断の範囲内で問題の被験体(例えばヒト)の組織に接触させて使用するのに好適である化合物、成分、材料、組成物、剤形等に関する。各担体、希釈剤、賦形剤

50

等は、製剤の他の成分と適合するという意味において「許容し得る」ものでなければならない。

【0433】

好適な担体、希釈剤、賦形剤等を標準的な医薬文献、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1990; およびHandbook of Pharmaceutical Excipients、第2版、1994に見いだすことができる。

【0434】

製剤を医薬の技術分野でよく知られているあらゆる方法によって調製することができる。当該方法は、化合物を、1つまたは複数の補助成分を構成する担体と合わせる工程を含む。概して、製剤は、化合物を担体(例えば、液体担体、微細固体担体等)と均一かつ均質に合わせること、次いで、必要に応じて生成物を成形することによって調製される。10

【0435】

製剤を急速または緩慢放出; 即時放出、遅延放出、時限放出または持続放出; あるいはその組合せに対応するように調製することができる。

【0436】

製剤は、好適には、液剤、溶液剤(例えば、水性、非水性)、懸濁剤(例えば、水性、非水性)、エマルジョン剤(例えば、水中油、油中水)、エリキシル剤、シロップ剤、舐剤、洗口剤、滴剤、錠剤(例えば、被覆錠剤を含む)、顆粒剤、粉剤、トローチ剤、香錠、カプセル剤(例えば、硬質および軟質ゼラチンカプセル剤を含む)、カシェ剤、丸剤、アンプル剤、巨丸剤、坐薬、腔坐薬、チンキ剤、ゲル剤、糊剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、油剤、泡沢、噴霧剤、ミスト剤またはエアロゾル剤の形態であってもよい。20

【0437】

製剤を、好適には、1つまたは複数の化合物、および場合により、例えば、浸透、透過および吸収エンハンサーを含む1つまたは複数の他の医薬として許容し得る成分が含浸されたパッチ剤、接着性硬膏剤、包帯または包帯剤として提供することができる。製剤を、好適には、デポー剤またはリザーバー剤の形で提供することができる。

【0438】

化合物を1つまたは複数の他の医薬として許容し得る成分に溶解、懸濁、またはそれらと混合することができる。化合物を、リポソーム、または化合物を例えば血液構成要素あるいは1つまたは複数の器官に標的化するように設計された他の微粒子で提供することができる。30

【0439】

経口投与(例えば、消化による)に好適な製剤としては、液剤、溶液剤(例えば、水性、非水性)、懸濁剤(例えば、水性、非水性)、エマルジョン剤(例えば、水中油、油中水)、エリキシル剤、シロップ剤、舐剤、錠剤、顆粒剤、粉剤、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、アンプル剤、ボーラス剤が挙げられる。

【0440】

バッカル投与に好適な製剤としては、洗口剤、トローチ剤、香錠、ならびにパッチ剤、接着性硬膏剤、デポー剤およびリザーバー剤が挙げられる。トローチ剤は、典型的には、化合物を香味基質、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントに含む。香錠は、典型的には、化合物をゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアの如き不活性マトリックスに含む。洗口剤は、典型的には、化合物を好適な液体担体に含む。40

【0441】

舌下投与に好適な製剤としては、錠剤、トローチ剤、香錠、カプセル剤および丸剤が挙げられる。

【0442】

口腔経粘膜投与に好適な製剤としては、液剤、溶液剤(例えば、水性、非水性)、懸濁剤(例えば、水性、非水性)、エマルジョン剤(例えば、水中油、油中水)、洗口剤、トローチ剤、香錠ならびにパッチ剤、接着性硬膏剤、デポー剤およびリザーバー剤が挙げられる。

【0443】

10

20

30

40

50

非口腔経粘膜投与に好適な製剤としては、液剤、溶液剤(例えば、水性、非水性)、懸濁剤(例えば、水性、非水性)、エマルジョン剤(例えば、水中油、油中水)、坐薬、腔坐薬、ゲル剤、糊剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、油剤ならびにパッチ剤、接着性硬膏剤、デポー剤およびリザーバー剤が挙げられる。

【0444】

経皮投与に好適な製剤としては、ゲル剤、糊剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤および油剤ならびにパッチ剤、接着性硬膏剤、包帯、包帯剤、デポー剤およびリザーバー剤が挙げられる。

【0445】

錠剤を従来の手段、例えば、圧縮または成形によって、場合により1つまたは複数の補助成分とともに製造することができる。化合物を、1つまたは複数の結着剤(例えば、ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース);充填剤または希釈剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム);潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ);崩壊剤(例えば、デンプンリン酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース);界面活性剤または分散剤または湿潤剤(例えば、硫酸ラウリルナトリウム);防腐剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸);香料、香味増強剤および甘味料と場合により混合した粉剤または顆粒剤の如き自由流動形で好適な機械により圧縮することによって圧縮錠剤を調製することができる。不活性希釈液で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な装置で成形することによって、成形錠剤を製造することができる。錠剤にコーティングするか、または刻み目を入れることができ、例えば、ヒドロキシルメチルセルロースを異なる割合で使用してその内部の化合物を緩慢または制御放出させて、所望の放出プロファイルを提供するように、製剤化することができる。錠剤に例えば放出に影響を与えるためのコーティング、例えば、胃以外の消化管の部分に放出するための腸溶コーティングを場合により施すことができる。

10

20

30

40

50

【0446】

軟膏は、典型的には、化合物およびパラフィンまたは水和性軟膏基質から調製される。

【0447】

クリーム剤は、典型的には、化合物および水中油クリーム基質から調製される。望まれる場合は、クリーム基質の水相は、例えば、少なくとも約30%w/wの多価アルコール、すなわちプロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコールならびにそれらの混合物の如き2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含むことができる。局部製剤は、望ましくは、皮膚または他の影響部分への化合物の吸収または浸透を向上させる化合物を含むことができる。当該皮膚浸透エンハンサーとしては、ジメチルスルホキシドおよび関連類似体が挙げられる。

【0448】

エマルジョン剤は、典型的には、化合物、ならびに単に乳化剤(あるいはエマルゲントとして知られる)を場合により含むことができる、あるいは少なくとも1つの乳化剤と脂肪または油との混合物あるいは脂肪および油との混合物を含むことができる油相から調製される。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。また、油および脂肪の両方を含むのが好ましい。それとともに、安定剤を含む、または含まない乳化剤は、いわゆる乳化蟻を構成し、該蟻は油および/または脂肪と一緒にになって、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基質を構成する。

【0449】

好適なエマルジェントおよびエマルジョン安定剤としては、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよび硫酸ラウリルナトリウムが挙げられる。医薬エマルジョン製剤に使用される可能性の高いいたいの油に対する化合物の溶解度は、非常に低いと思われるため、製剤のための好適な油または脂肪の選択は、所望の装飾特性に基づく。したがって、クリーム剤は、管または他の容器からの漏れを回避するために、好適な堅さを有する非脂肪性、非汚染性かつ洗浄可

能な製品である必要がある。ジイソアジピンサン塩、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルまたはクロダモールCAPとして知られる分枝鎖エステルの混合物の如き直鎖または分枝鎖、一または二塩基性アルキルエステルを使用することができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらを必要な特性に応じて単独または組み合わせて使用することができる。あるいは、白色軟性パラフィンおよび/または液体パラフィンまたは他の鉱油の如き高融点脂質を使用することができる。

【0450】

担体が液体である鼻内投与に好適な製剤としては、例えば、鼻内噴霧剤、鼻滴、または化合物の水性もしくは油性溶液を含むネプライザーによるエアロゾル投与によるものが挙げられる。

【0451】

担体が固体である鼻内投与に好適な製剤としては、例えば、鼻の近くに保持された粉末の容器から鼻路を介して迅速吸入することによって、嗅剤を摂取する方法で投与される、粒径が例えば約20から500ミクロンの粗粉末として提供されるものが挙げられる。

【0452】

肺投与(例えば、吸入または吹送療法による)に好適な製剤としては、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロ-テトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適な気体の如き好適な推進剤を使用して、加圧パックからエアロゾル噴霧剤として提供されるものが挙げられる。

【0453】

眼投与に好適な製剤としては、化合物が好適な担体、特に化合物に応じた水性溶媒に溶解または懸濁された眼滴が挙げられる。

【0454】

直腸投与に好適な製剤を、例えば、天然油または硬化油、蠣、脂肪、半液体または液体ポリオール、例えば、ココアバターまたはサリチル酸塩を含む好適な基質を有する坐薬として、あるいは浣腸による治療のための溶液剤または懸濁剤として提供することができる。

【0455】

膣投与に好適な製剤を膣坐薬、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、糊剤、泡沫、または化合物に加えて当該技術分野で適切であることが知られているような担体を含む噴霧製剤として提供することができる。

【0456】

非経口投与(例えば、注射による)に好適な製剤としては、化合物が、溶解、懸濁、または他の形で(例えば、リポソームまたは他の微粒子で)提供される水性または非水性液、等張液、発熱性物質なしの液体、無菌液(例えば、溶液、懸濁液)が挙げられる。当該液体は、酸化防止剤、緩衝化剤、防腐剤、安定剤、静菌剤、懸濁剤、増粘剤、および意図する受給者の血液(または他の適切な体液)に対する等張性を製剤に付与する溶質の如き他の医薬として許容し得る成分をさらに含むことができる。賦形剤の例としては、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロールおよび植物油等が挙げられる。当該製剤での使用に好適な等張性担体の例としては、塩化ナトリウム注射液、リングル液または乳酸加リングル注射液が挙げられる。典型的には、液体における化合物の濃度は、約1ng/ml ~ 10 μg/ml、例えば、約10ng/ml ~ 約1 μgである。製剤を単位投与または多投与密閉容器、例えば、アンプルおよびバイアルで提供し、使用直前に無菌液担体、例えば注射用水を添加することのみが必要な凍結乾燥条件で保存することができる。即時注射液および懸濁液を無菌の粉剤、顆粒剤および錠剤から調製することができる。

【0457】

投与量

AEAA化合物、およびAEAA化合物を含む組成物の適切な投与量は、患者毎に異なり得るこ

10

20

30

40

50

とを、当業者は理解されるであろう。最適投与量の決定は、一般には、あらゆるリスクまたは有毒副作用に対する治療便益のレベルの均衡化を含むことになる。選択される投与量は、特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排泄率、治療の継続時間、他の薬物、化合物および/または併用される材料、状態の重度、ならびに生物種、性別、年齢、体重、状態、総合的健康状態および患者の過去の病歴を含むが、それらに限定されない様々な要因に依存することになる。化合物の量および投与経路は、究極的には、医師、獣医師または臨床家の裁量に委ねられるが、一般には、投与量は、実質的に有害または有毒な副作用を生じることなく、所望の効果を達成する作用の部位への局部的集中を達成するように選択される。

【0458】

10

治療の過程全体を通じて投与を連続的に1回の投与で、または断続的に(適切な間隔での分割投与で)行うことができる。最も効果的な投与手段および投与量の決定方法は、当業者によく知られており、治療に使用する製剤、治療の目的、治療される標的細胞、治療される被験体に応じて異なる。投与量および投与パターンを、治療する医師、獣医師または臨床家が選択しながら、単回投与または複数回投与を実施することができる。

【0459】

概して、AEAA化合物の好適な投与量は、1日当たり被験体の体重1キログラム当たり約100 μg～250mg(より典型的には約100 μg～約25mg)の範囲である。化合物が塩、エステル、アミドまたはプロドラッグ等である場合は、投与量は、親化合物に基づいて計算されるため、使用される実際の重量は、それに比例して増加する。

20

【実施例】

【0460】

以下の実施例は、本発明を例証するためだけに提供され、以下に記載する通り、発明の範囲を制限するものではない。

【0461】

30

合成例

一般的方法: フラッシュクロマトグラフィー

BDHシリカゲル60を用いてフラッシュクロマトグラフィーを行った。

【0462】

一般的方法:NMR

プロトンNMRスペクトルは、300MHzでBruker AMX-300 NMR機械を用いて記録した。内部標準であるテトラメチルシラン(TMS)または残ったプロトン性溶媒と比較したppm値でシフトを記録した。以下の略語は分割パターンを記載するために使用した:s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、dd(二重項-二重項)、dt(二重項-三重項)、br(幅広)。

【0463】

一般的方法:LCMS方法

以下の条件を用いた高速液体クロマトグラフィー-質量分析により試料を分析した。

【0464】

40

方法1

方法1は、Gilson 306ポンプ、Gilson 811C混合器、Gilson 806マノメトリックモジュールおよび254nm波長でのGilson UV/VIS 152検出器を使用した。質量分析計はFinnigan AQAであり、Phenomenex Luna、5 μm孔径、寸法50 × 4.60mmのC18カラムを使用した。注入量は10 μLであった。

【0465】

移動相は、0.1%ギ酸を含む水とアセトニトリルとの混合物で構成された。溶離液の流速は1mL/分であり、95%水:5%アセトニトリルを使用し、3分かけて2%水:98%アセトニトリルに線形的に変化させ、次いでこの混合物で5分間維持した。

【0466】

50

方法2

方法2は、Gilson 306ポンプ、Gilson 811C混合器、Gilson 806マノメトリックモジュール、および254nm波長でのGilson UV/VIS 152検出器を使用した。質量分析計はFinnigan A QAであり、Waters SunFire、 $5\text{ }\mu\text{m}$ 孔径、寸法 $50\times 4.60\text{mm}$ のC18カラムを使用した。注入量は $10\text{ }\mu\text{L}$ であった。

【0467】

移動相は、0.1%ギ酸を含む水とアセトニトリルとの混合物で構成された。溶離液の流速は $1.5\text{mL}/\text{分}$ であり、95%水:5%アセトニトリルを使用し、5.5分かけて5%水:95%アセトニトリルに線形的に変化させ、次いでこの混合物で2分間維持した。

【0468】

方法3

方法3は、Waters 515ポンプ、Waters 2525混合器およびWaters 2996ダイオードアレイ検出器を使用した。検出は 210nm と 650nm との間で行った。質量分析計はWatersマイクロ質量ZQであり、Waters SunFire、 $5\text{ }\mu\text{m}$ 孔径、寸法 $50\times 4.60\text{mm}$ のC18カラムを使用した。注入量は $10\text{ }\mu\text{L}$ であった。

【0469】

移動相は、0.1%ギ酸を含む水とアセトニトリルとの混合物で構成された。溶離液の流速は $1.5\text{mL}/\text{分}$ であり、95%水:5%アセトニトリルを使用し、5.5分かけて5%水:95%アセトニトリルに線形的に変化させ、次いでこの混合物で2分間維持した。

【0470】

一般的方法:分取HPLC

以下の条件を用いた質量分析指向型高速液体クロマトグラフィーにより、試料を精製した。

【0471】

Waters 515ポンプ、Waters 2525混合器およびWaters 2996ダイオードアレイ検出器。検出は、 210nm と 650nm との間で行った。質量分析計はWatersマイクロ質量ZQであり、SunFire、 $5\text{ }\mu\text{m}$ 孔径、寸法 $50\times 19\text{mm}$ のC18カラムを使用した。注入量は、最大濃度 50mg/mL で溶液 $500\text{ }\mu\text{L}$ までであった。移動相は、0.1%ギ酸を含む水とアセトニトリルとの混合物で構成された。溶離液の流速は $25\text{mL}/\text{分}$ であり、95%水、5%アセトニトリルを使用し、5.3分かけて95%MeCN、5%水に線形的に変化させ、0.5分間維持した。

【0472】

一般的合成手順A

以下に例示したスキームに従い、市販されているアントラニル酸またはビス-クロロキナゾリンのいずれかを出発物質として化合物を合成した。

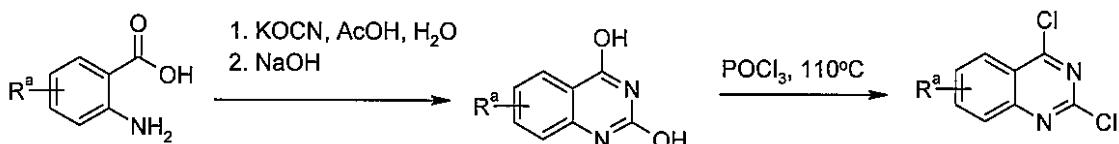
10

20

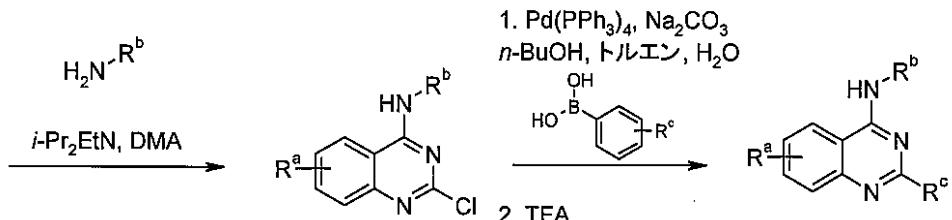
30

【化44】

スキーム1



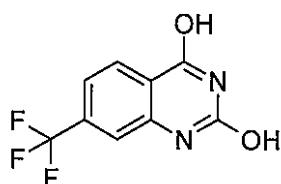
10



20

合成1

7-トリフルオロメチル-キナゾリン-2,4-ジオール



【0473】

4-トリフルオロメチルアントラニル酸(6.15g、30mmol)を含む水(200mL)の攪拌懸濁液に、攪拌しながら酢酸(2mL)およびシアノ化カリウム(3.11g、38mmol)を加えた。懸濁液を室温で16時間攪拌した。固体の水酸化ナトリウム(40g)を氷冷しながら少しづつ加えた。反応混合物を室温でさらに15時間攪拌した。沈殿物が生成し、これを濾別し、熱水(100mL)に溶解した。溶液をpH5になるまで酢酸で処理すると、生成物が沈殿した。懸濁液を氷中冷却し、固体を濾別し、濾紙上で水でよく洗浄した。固体を丸底フラスコに移し、トルエンおよびメタノール中に懸濁し、蒸発させて、白色固体とした。収量:1.5g、22%。分析LC MS方法1、保持時間:5.09分。¹H NMR(d-6 DMSO) : 11.48(br,s,2H)、8.08(d,1H)、7.48(d,1H)、7.45(s,1H)。生成物をさらには精製せずに引き続く工程に使用した。

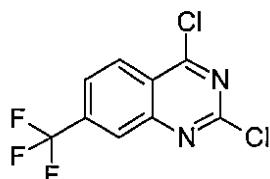
30

【0474】

合成2

2,4-ジクロロ-7-トリフルオロメチル-キナゾリン

【化45】



40

【0475】

丸底フラスコに、7-トリフルオロメチル-キナゾリン-2,4-ジオール(1.61g、7.0mmol)を仕込み、これをオキシ塩化リン(20mL)で処理し、窒素下105℃で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、オキシ塩化リンを減圧下に蒸発させて、淡茶褐色固体とした。これを氷水(70mL)で処理し、ジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。有機物を硫酸マグネシウ

50

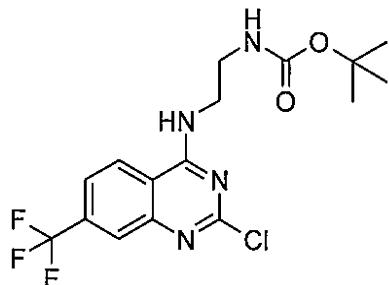
ムで乾燥し、濾過し、蒸発させて白色固体とした。収量:0.45g、24%。分析LCMS方法1、保持時間5.61分、M+H=248。生成物をさらには精製せずに引き続く工程に使用した。

【0476】

合成3

[2-(2-クロロ-7-トリフルオロメチル-キナゾリン-4-イル-アミノ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化46】



10

【0477】

丸底フラスコ中2,4-ジクロロ-7-トリフルオロメチル-キナゾリン(0.45g、1.70mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)に溶解し、(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.32mL、2.0mmol)およびジ-イソ-プロピルエチルアミン(0.91mL、5.1mmol)で処理し、室温で2日間攪拌した。反応混合物を、水(100mL)を含む分液漏斗に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機物を水(100mL)で、次いでブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させて、黄色ゴム状物とした。収量:0.45g、68%。分析LCMS方法1、保持時間6.23分、M+H=391。生成物をさらには精製せずに引き続く工程に使用した。

20

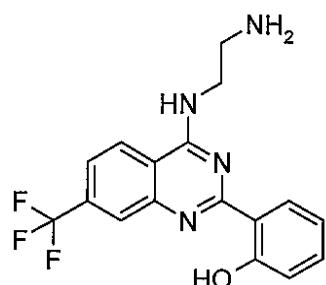
【0478】

合成4

2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-7-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル]-フェノール(XX-090)

【化47】

30



40

【0479】

丸底フラスコに、トルエン(1mL)、n-ブタノール(1.5mL)および2M炭酸ナトリウム溶液(1.5mL)を加え、混合物に窒素ガスを20分間吹き込むことにより混合物を脱気した。他のフラスコに、[2-(2-クロロ-7-トリフルオロメチル-キナゾリン-4-イルアミノ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.20g、0.50mmol)、2-ヒドロキシベンゼンボロン酸(0.20g、1.50mmol)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.040g、0.035mmol)を加えた。フラスコを窒素で2回排気および再充填し、窒素下固体の試薬に溶媒を加えた。反応フラスコに還流冷却器を装着し、反応混合物を窒素下110℃で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機物を合わせ、ブライン(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、茶褐色固体とした。これを酢酸エチルに溶解し、1:1酢酸エチル:シクロヘ

50

キサンで溶離するシリカゲルのショートカラムに通した。溶媒を蒸発させ、残渣をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、室温で15時間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウムの飽和溶液に直接加え、よく攪拌すると、黄色固体が沈殿した。酢酸エチル(20mL)を加えて固体を溶解し、層を分離した。有機物をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色固体とした。粗生成物を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法1、保持時間4.91分、M+H=349。

【0480】

同様の一般的方法を用いて以下の化合物を合成した。

【0481】

10

表 S-1

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-050	4.88	329	2
XX-051	4.76	313	1
XX-080	4.7	315	1
XX-082	4.35	341	1
XX-085	4.52	295	1
XX-088	3.01	295	1
XX-090	4.91	349	1
XX-091	4.81	315	1
XX-092	4.64	295	1
XX-097	4.78	315	1
XX-098	4.65	299	1
XX-099	4.28	299	1
XX-120	4.16	359	1
XX-121	4.28	357	1

20

30

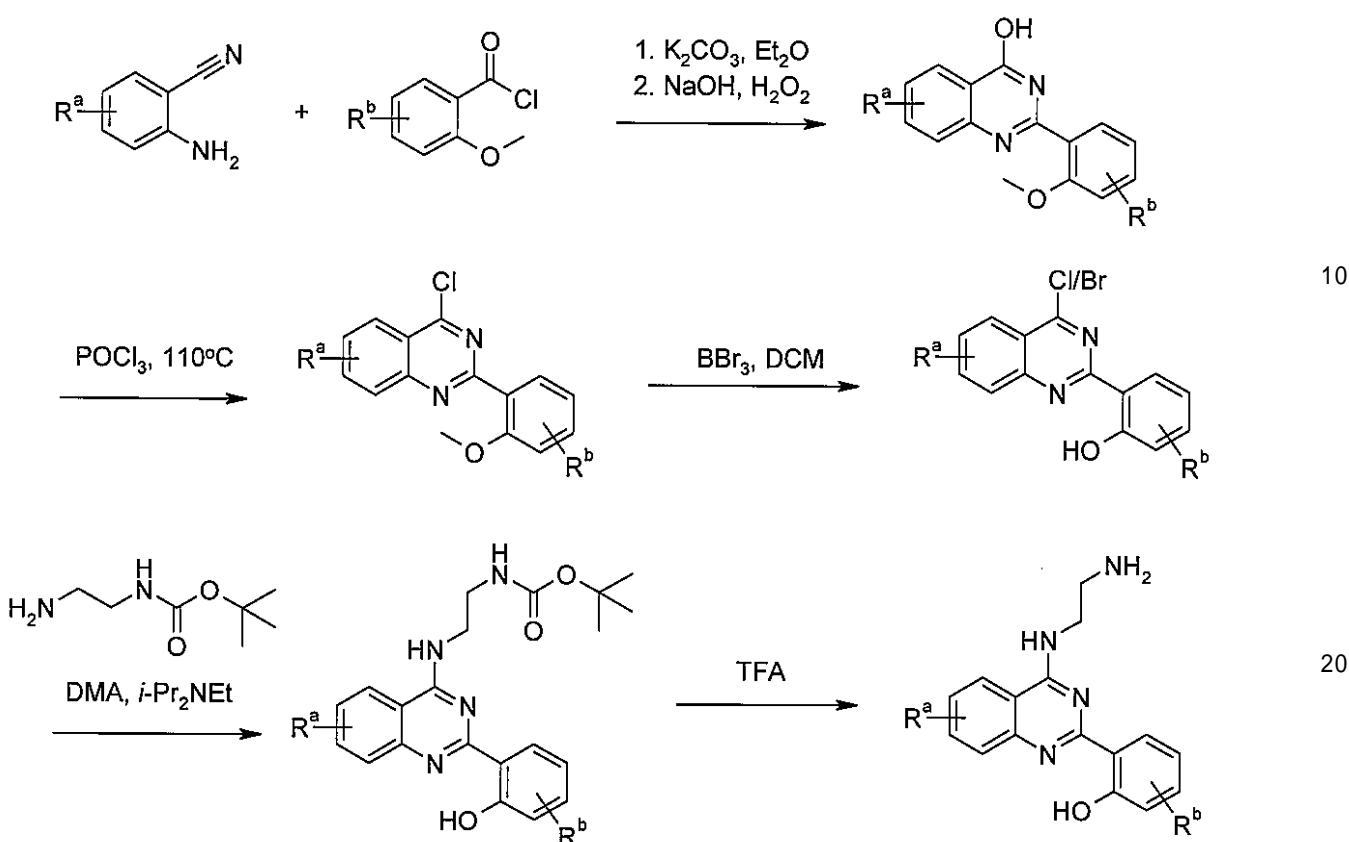
【0482】

一般的合成手順B

以下に例示したスキームに従い、市販されているベンゾニトリルを出発物質として化合物を合成した。

【化48】

スキーム2

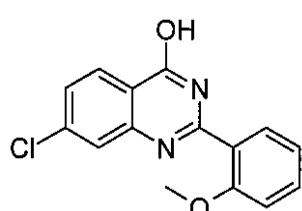


【0483】

合成5

7-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-オール

【化49】



【0484】

3ツ口丸底フラスコ中2-アミノ-4-クロロベンゾニトリル(7.63g、50.0mmol)および炭酸カリウムをジエチルエーテル(400mL)に加え、加熱還流した。懸濁液を2-メトキシベンゾイルクロリド(8.05mL、60mmol)で5分かけて滴下処理した。得られた混合物を窒素下24時間加熱還流し、室温に冷却し、固体の沈殿物を濾別し、焼結物上で水で、続いてジエチルエーテルでよく洗浄した。淡黄色固体が得られた。分析LCMS方法1、保持時間6.68分、M+H=287。

【0485】

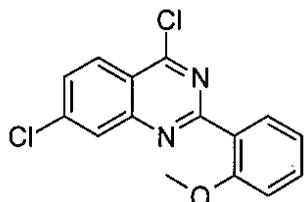
固体を16%水酸化ナトリウム(200mL)および過酸化水素(50mL)に懸濁し、15時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸でpH6にまで処理し、得られた沈殿物を濾過し、水でよく洗浄した。固体をジエチルエーテル(50mL)で洗浄し、次いでメタノールに溶解し、蒸発させて、黄色固体を得た。収量:3.7g、26%。分析LCMS方法1、保持時間6.19分、M+H=287。¹H NMR(d-6 DMSO) : 8.12, (d, 1H)、7.74(s, 1H)、7.66(dd, 1H)、7.56 ~ 7.50(m, 2H)、7.18(d, 1H)、7.09(t, 1H)。生成物をさらには精製せずに次の工程に使用した。

【0486】

合成6

4,7-ジクロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン

【化50】



10

【0487】

7-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-オール(3.73g、13mmol)を丸底フラスコに秤量し、オキシ塩化リン(60mL)で処理した。得られた懸濁液を110℃で4.5時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで蒸発させてオレンジ色油とし、これを氷水(150mL)および飽和炭酸水素ナトリウム(150mL)で処理した。混合物を酢酸エチル(2×150mL)で抽出し、ブライン(200mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色固体とした。収量:3.20g、81%。分析LCMS方法1、保持時間6.64分、M+H=305。生成物をさらには精製せずに使用した。

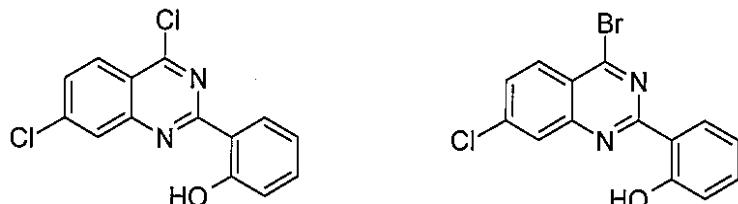
【0488】

20

合成7

2-(4,7-ジクロロ-キナゾリン-2-イル)-フェノールおよび2-(4-ブロモ-7-クロロ-キナゾリン-2-イル)-フェノール

【化51】



30

【0489】

3ツ口丸底フラスコに4,7-ジクロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン(0.92g、3mmol)を仕込み、ジクロロメタン(10mL)に溶解した。フラスコを窒素でフラッシュし、窒素下-5℃で3臭化ホウ素(30mL、30mmol、ジクロロメタン中1M)を用いて圧力等化滴下漏斗より滴下処理した。反応混合物を室温に加温し、35時間攪拌した。反応混合物を氷(300mL)に加え、ジクロロメタン(3×150mL)で抽出した。有機物をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色固体とした。収量:0.82g、94%。分析LCMS方法1、保持時間7.58分、M+H=291。(クロロ類似体)、保持時間7.84分、M+H=335(ブロモ類似体)。粗製物をさらには精製せずに次の工程に使用した。

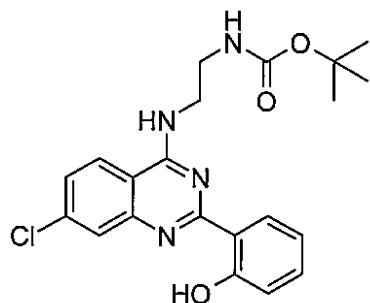
【0490】

40

合成8

{2-[7-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化52】



10

【0491】

2-(4,7-ジクロロ-キナゾリン-2-イル)-フェノールと2-(4-ブロモ-7-クロロ-キナゾリン-2-イル)-フェノールとの混合物(0.80g、2.75mmol)を丸底フラスコ中に秤量し、N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)に溶解し、(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.53g、3.3mmol)、ジ-イソ-プロピルエチルアミン(1.42mL、8.25mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。水(150mL)を含む分液漏斗に反応混合物を注ぎ入れ、酢酸エチル(2×150mL)で抽出した。有機物を水(150mL)およびブライン(150mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色固体とした。収量:0.9g、79%。分析LCMS方法1、保持時間6.85分、M+H=415。1H NMR(d-6 DMSO) δ: 14.36(s, 1H)、8.78(t, 1H)、8.50(d, 1H)、8.27(d, 1H)、7.88(s, 1H)、7.58(d, 1H)、7.37(t, 1H)、7.04(t, 1H)、6.94~6.88(m, 2H)、3.70~3.66(m, 2H)、3.35~3.31(m, 2H)、1.34(s, 9H)。

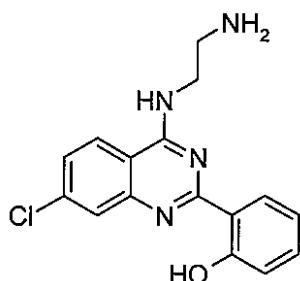
20

【0492】

合成9

2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-7-クロロ-キナゾリン-2-イル]-フェノール(XX-087)

【化53】



30

【0493】

{2-[7-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.12g、0.05mmol)をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機物を濾過して、少量の黄色固体を得た。濾液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、淡黄色固体とした。粗生成物を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法1、保持時間4.80分、M+H=315。

40

【0494】

同様の一般的方法を用いて以下の化合物を合成した。

【0495】

表 S-2

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-081	4.45	295	1
XX-083	5	349	1
XX-087	4.8	315	1

【0496】

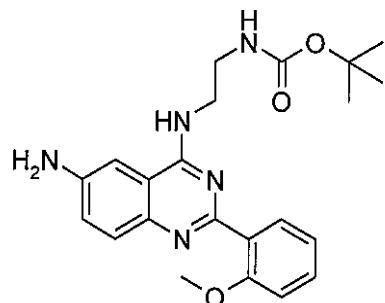
10

3臭化ホウ素で媒体する脱メチル化工程を除き、方法Bに従ってXX-106を合成し、中間体{2-[2-(2-メトキシ-フェニル)-6-ニトロ-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。次いでこれを以下のようにさらに操作した：

合成10

{2-[6-アミノ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化54】



20

【0497】

丸底フラスコに、{2-[2-(2-メトキシ-フェニル)-6-ニトロ-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.13g、0.3mmol)、磁気攪拌子および炭素担持5%パラジウム(5mg)を加えた。フラスコを窒素で2回排気および再充填した。フラスコを風船から水素でフラッシュし、次いで室温で15時間攪拌した。セライトのパッドを通して溶液を濾過し、蒸発させて、黄色発泡体を得た。収量:0.105g、83%。分析LCMS方法1、保持時間4.87分、M+H=410。生成物を次の工程に直接使用した。

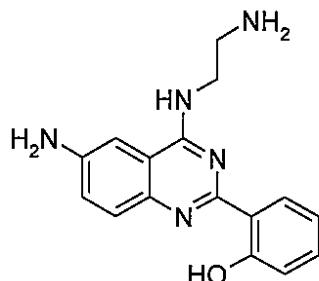
30

【0498】

合成11

2-[6-アミノ-4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール

【化55】



40

【0499】

25mLの丸底フラスコに、{2-[6-アミノ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエ斯特ル(0.25g、0.10mmol)を加え、これをジクロロメタン(5mL)に溶解し、-78℃に冷却し、3臭化ホウ素(1.25mL、1.25mmol、ジクロロメタン中1M)で処理した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで室温にゆっくり加温し

50

た。さらに3日間攪拌を続けた。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム(20mL)で処理し、水層をジクロロメタン(2×20mL)で2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を分取HPLCにより精製した。黄色固体をアセトニトリルを用いて摩碎した。分析LCMS方法1、保持時間0.84分、M+H=296。

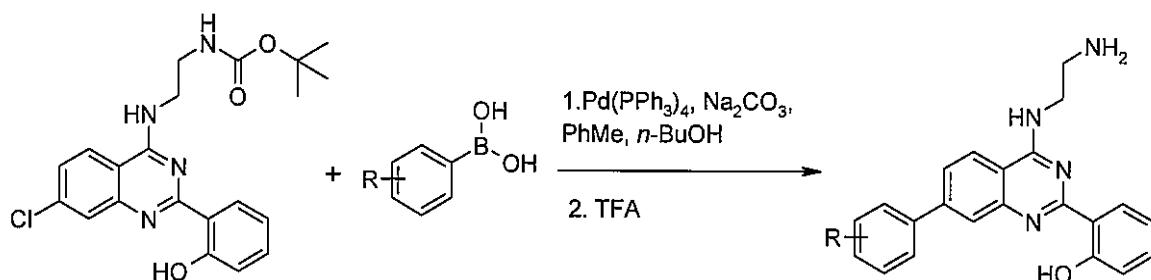
【0500】

一般的合成手順C

最初に手順Bを用いて、2-[7-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得、さらに以下のスキームに例示した通りに手順Cの工程に従って、さらなる化合物を合成した。

【化56】

10

スキーム3

20

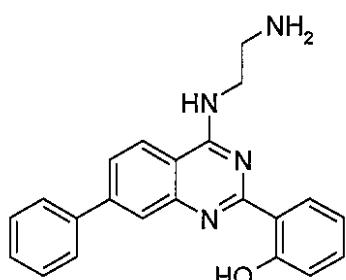
【0501】

合成12

2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-7-フェニル-キナゾリン-2-イル]-フェノール(XX-089)

【化57】

30



【0502】

丸底フラスコに、トルエン(1mL)、n-ブタノール(1.5mL)および2M炭酸ナトリウム溶液(1.5mL)を加え、混合物に窒素ガスを20分間吹き込むことにより混合物を脱気した。Radleys温室チューブに、{2-[7-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.08g、0.20mmol)、ベンゼンボロン酸(0.073g、0.60mmol)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.010g、0.012mmol)を加えた。窒素雰囲気下、温室内にチューブを置いた。窒素下セプタムを通して固体の試薬に脱気した溶媒を加えた。反応混合物を100℃で24時間加熱した。層を分離し、ピペットを用いて有機層をデカントし、1:1酢酸エチル:ヘキサン類で溶離するシリカを含むSPEカートリッジを通した。溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(50mL)に加えた。水層を酢酸エチル(2×15mL)で抽出した。有機物をブライン(20mL)で洗浄し、分離し、減圧下に蒸発させた。残渣をDMSO(2mL)に溶解し、分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法1、保持時間4.93分、M+H=357。

40

【0503】

同様の一般的方法を用いて、以下の化合物を合成した。

【0504】

表 S-3

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-086	5.04	425	1
XX-089	4.93	357	1

【0505】

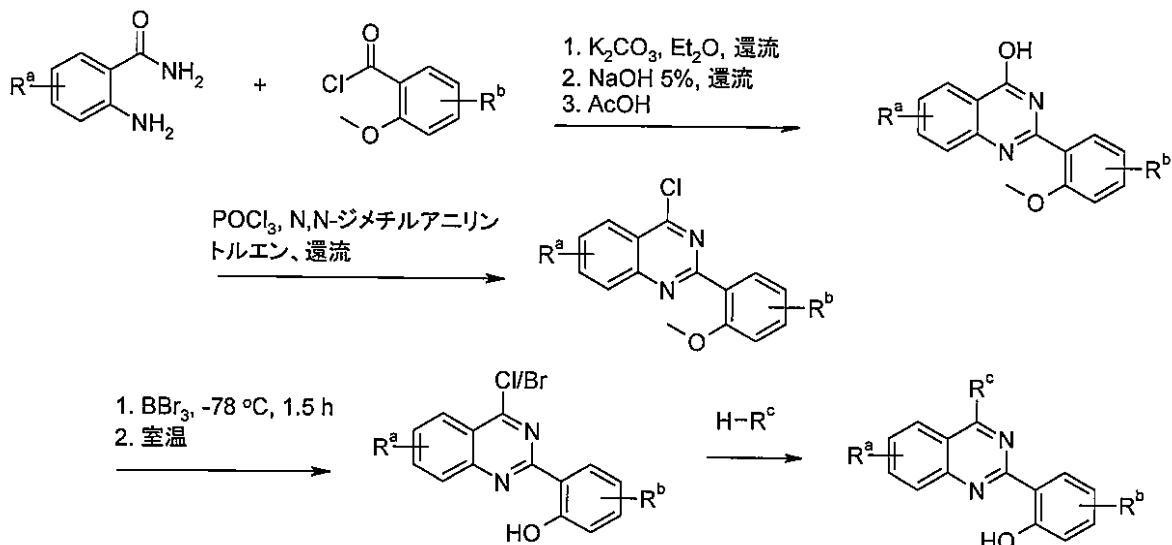
一般的合成手順D

10

以下に例示したスキームに従い、市販されているアントラニルアミド類、酸クロリド類(市販されているかまたは文献手順に従ってこれらの対応するサリチル酸類から合成した)、および市販されているアミン類、アルコール類、またはチオール類もしくは知られているアミン類(文献手順に従ってこれらの対応するアミノアミド類またはアミノ酸類から合成した)を出発物質として化合物を合成した。

【化58】

スキーム4



20

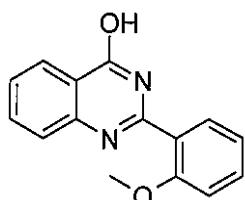
30

【0506】

合成13

2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-オール

【化59】



40

【0507】

アントラニルアミド(10.21g、75mmol)を、炭酸カリウム(14.51g、105mmol)を含むジエチルエーテル(500mL)に溶解し、o-アニソイルクロリド(95mmol、12.7mL)で5分間処理した。反応混合物を5時間還流し、室温に冷却した。ジエチルエーテルを減圧下に除去し、残渣を5%水酸化ナトリウム溶液(300mL)に懸濁し、1.5時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、次いでさらに氷冷し、酢酸でpH6に中和した。得られた懸濁液を濾過し、水(5 × 100mL)で洗浄した。メタノールを用いて湿潤した固体を丸底フラスコに移して溶解し、

50

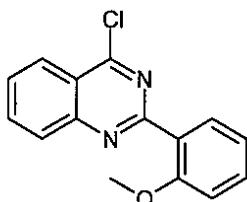
蒸発させた。次いで固体をトルエンに懸濁し、2回蒸発乾固した。生成物をオフホワイト色粉末として得た。収量:14g、75%。分析LCMS方法1、保持時間5.78分、M+H=253.2。¹H NMR(d-6 DMSO) : 12.12(s, br, 1H) 8.14(dd, 1H)、7.85 ~ 7.80(m, 1H)、7.71 ~ 7.68(m, 2H)、7.56 ~ 7.50(m, 2H)、7.19(d, 1H)、7.09(dt, 1H)、3.86(s, 3H)。生成物をさらには精製せずに次の工程に使用した。

【0508】

合成14

4-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン

【化60】



10

【0509】

N,N-ジメチルアニリン(10.5mL、83.2mmol)を、2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-オール(14g、55.5mmol)のトルエン(250mL)溶液に加え、得られた溶液を90℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、オキシ塩化リソ(5.1mL、55.5mmol)で処理した。反応混合物を90℃で3時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を氷に注ぎ入れ、炭酸水素ナトリウムで中和した。層を分離し、水溶液をトルエン(3×150mL)で抽出した。有機物をブライン(300mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、オレンジ色油を得た。これを冷蔵庫中終夜冷却すると、固体が結晶化した。これを濾別し、シクロヘキサンを用いて5回、ジエチルエーテルを用いて1回摩碎して、淡紅色固体を得た。濾液を蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(1:9酢酸エチル:シクロヘキサンから徐々に2:3酢酸エチル:シクロヘキサンに増加)により精製した。収量:6.5g、60%。分析LCMS方法1、保持時間6.24分、M+H=271。¹H NMR(CDCl₃) : 8.31 ~ 8.28(m, 1H)、8.15 ~ 8.12(m, 1H)、7.98 ~ 7.93(m, 1H)、7.81 ~ 7.68(m, 2H)、7.48 ~ 7.42(m, 1H)、7.12 ~ 7.04(m, 2H)、3.89(s, 3H)。

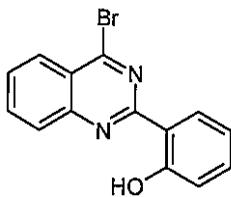
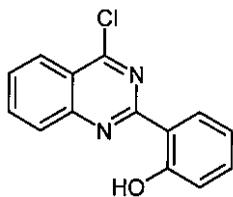
20

【0510】

合成15

2-(4-クロロキナゾリン-2-イル)-フェノールおよび2-(4-ブロモキナゾリン-2-イル)-フェノール

【化61】



30

【0511】

3ツ口丸底フラスコに4-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン(5g、18.47mmol)を仕込んだ。フラスコに低温熱電対、圧力等化滴下漏斗および窒素吹き込み管を装着した。フラスコを窒素でフラッシュし、ジクロロメタン(100mL)を加えた。得られた溶液を-78℃に冷却し、3臭化ホウ素(ジクロロメタン中1M、92.3mL、92.34mmol)で10分かけて滴下処理した。溶液をこの温度で1.5時間攪拌し、次いで冷却浴を除去した。溶液を窒素下室温で3.5時間攪拌し、次いで氷と炭酸水素ナトリウム溶液とを含むビーカーにゆっくり注ぎ入れた。得られた懸濁液を分液漏斗に注ぎ入れ、ジクロロメタン(3×150mL)で抽出した。有機物をブライン(200mL)で洗浄し、分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色固体とした。収量:2.9g。分析LCMS方法1、保持時間7.02分、M+H=257(クロロ

40

50

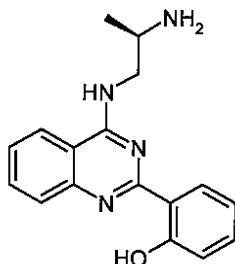
類似体)；保持時間7.18分、M+H=301(プロモ類似体)。混合物をさらには精製せずに使用した。

【0512】

合成16

2-[4-((R)-2-アミノプロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール(XX-063)

【化62】



10

【0513】

試験管に、2-(4-クロロキナゾリン-2-イル)フェノールと2-(4-プロモキナゾリン-2-イル)フェノールとの混合物(0.09g、0.35mmol)およびN,N-ジメチルアセトアミド(2mL)を加えた。溶液を(R)-プロパン-1,2-ジアミン二塩酸塩(0.37mL、2.10mmol)およびジ-イソ-プロピルエチルアミン(0.16mL、1mmol)で処理し、室温で18時間攪拌した。溶液を水(50mL)で処理し、酢酸エチルで2回抽出した。有機物をブライൻで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法1、保持時間4.50分、M+H=309。¹H NMR(d₆DMSO) : 14.90(brs, 1H) 9.25(brs, 1H)、8.50～8.34(m, 3H)、7.85～7.75(m, 2H)、7.56(t, 1H)、7.36(td, 1H)、6.92(t, 2H)、3.83～3.65(m, 2H)、3.57～3.50(m, 1H)、1.23(d, 3H)。

20

【0514】

同様の一般的方法を用いて、以下の化合物を合成した。

【0515】

30

表 S-4

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-001	5	309	1
XX-002	4.88	309	1
XX-003	3.58	373	2
XX-004	0.42	373	2
XX-005	0.46	359	2
XX-006	0.43	345	2
XX-007	4.83	295	1
XX-008	6.60	372	2
XX-009	3.43	329	2
XX-010	4.51	295	1
XX-011	3.66	355	2

40

表 S-4

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-012	3.45	339	1
XX-013	4.01	391	2
XX-015	3.77	359	1
XX-016	3.7	357	2
XX-017	3.52	341	2
XX-018	3.96	391	2
XX-019	3.97	407	2
XX-020	3.79	357	2
XX-021	3.81	357	2
XX-022	4.46	339	2
XX-023	3.16	323	2
XX-024	2.97	355	2
XX-025	3.84	373	2
XX-026	5.07	371	2
XX-027	3.56	353	2
XX-028	4.91	337	1
XX-029	3.83	378	2
XX-031	3.99	378	2
XX-032	3.64	343	2
XX-033	3.37	227	2
XX-034	3.15	323	2
XX-035	3.93	393	2
XX-036	3.86	377	2
XX-037	3.3	325	2
XX-038	0.47	325	2
XX-039	4.65	309	1
XX-040	6.59	372	2
XX-041	3.81	357	2
XX-042	3.76	363	2
XX-043	4.82	329	1
XX-045	3	331	2
XX-046	0.44	313	2
XX-047	0.35	309	3
XX-048	3.94	363	2
XX-049	3.39	331	2
XX-052	2.86	309	2
XX-053	3.35	340	1

10

20

30

40

表 S-4

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-054	3.77	379	2
XX-055	3.76	363	2
XX-056	3.49	329	2
XX-057	2.36	308	2
XX-058	3.52	239	2
XX-059	3.38	309	2
XX-060	3.17	311	2
XX-061	0.67	311	2
XX-062	3.75	345	2
XX-063	4.48	295	1
XX-064	4.1	329	1
XX-065	4.52	295	1
XX-066	4.6	325	1
XX-068	5.07	357	1
XX-069	4.69	323	1
XX-070	4.82	371	1
XX-071	4.74	371	1
XX-072	4.76	355	1
XX-073	4.58	309	1
XX-074	4.77	323	1
XX-075	4.51	295	1
XX-076	4.64	309	1
XX-077	4.45	309	1
XX-079	3.31	337	2
XX-084	4.82	315	1
XX-100	4.39	281	1
XX-101	4.51	295	1
XX-102	4.61	337	1
XX-103	4.86	386	1
XX-104	4.5	309	1
XX-105	4.48	295	1
XX-107	4.76	309	1
XX-108	4.55	309	1
XX-109	4.4	295	1
XX-110	4.47	323	1
XX-111	5	399	1
XX-112	4.42	324	1

10

20

30

40

表 S-4

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-113	4.44	309	1
XX-114	4.6	339	1
XX-116	3.69	373	2
XX-117	2.73	344	2
XX-118	3.72	331	2
XX-119	0.45	311	1
XX-122	0.77	323	1
XX-123	4.9	323	1
XX-124	0.84	323	1

10

【 0 5 1 6 】

同様の一般的方法を用いて、以下の化合物も合成した。

【 0 5 1 7 】

表 S-5

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-130	3.02	353	2
XX-257	3.46	373	2
XX-126	3.66	389	2
XX-250	3.58	365	2
XX-283	3.80	474	2
XX-282	3.97	443	2
XX-281	3.72	459	2
XX-231	0.37	396	2
XX-236	3.30	363	2
XX-237	3.72	445	2
XX-234	3.55	438	2
XX-277	3.67	357	2
XX-238	3.65	345	2
XX-324	4.03	419	1
XX-326	3.30	428	1
XX-243	3.78	435	2
XX-246	3.59	354	2
XX-248	0.53	386	2
XX-241	3.65	375	2
XX-347	3.50	478	1
XX-240	3.88	425	1
XX-245	4.06	435	1
XX-330	3.56	463	1
XX-327	3.19	428	1
XX-321	3.79	415	1
XX-331	3.75	415	1
XX-314	3.82	403	1
XX-316	3.87	399	1
XX-319	4.03	409	1
XX-328	3.30	428	1
XX-317	4.05	469	1
XX-313	3.95	419	2
XX-332	4.01	399	2
XX-322	3.96	399	2
XX-325	3.92	403	2

10

20

30

40

表 S-5

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-333	4.26	453	2
XX-323	4.25	453	2
XX-318	4.02	453	2
XX-315	3.73	415	2
XX-329	3.73	387	2
XX-348	3.56	478	2
XX-334	3.72	435	2
XX-251	3.81	391	2
XX-249	3.19	387	2
XX-232	3.17	375	2
XX-233	3.55	416	2
XX-247	2.84	386	2
XX-235	3.54	404	2
XX-242	3.62	375	2
XX-312	3.96	421	2
XX-239	3.81	429	2
XX-335	3.40	401	1
XX-310	4.07	461	1
XX-311	4.28	461	2
XX-309	4.13	461	2
XX-278	3.94	444	2
XX-320	3.93	403	2
XX-336	3.75	385	2
XX-166	3.73	389	2
XX-280	2.45	355	3
XX-164	1.96	305	3
XX-137	3.21	405	3
XX-158	3.01	371	3
XX-150	2.80	355	3
XX-160	2.20	353	3
XX-154	3.00	393	3
XX-147	3.05	373	3
XX-146	2.70	373	3
XX-157	3.08	371	3
XX-155	3.20	421	3
XX-339	2.11	353	3
XX-153	2.68	349	3

10

20

30

40

表 S-5

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-159	2.98	351	3
XX-286	2.95	387	3
XX-148	3.40	405	3
XX-161	3.23	387	3
XX-138	3.81	371	3
XX-151	3.15	463	3
XX-135	2.65	371	3
XX-156	3.29	405	3
XX-133	2.81	377	3
XX-279	2.56	410	3
XX-130	2.57	383	3
XX-260	2.55	367	3
XX-152	3.31	367	3
XX-244	2.94	399	2

10

20

30

40

【0518】

R^bとしてアリールまたはヘテロアリール基を有する化合物を、市販されている5-ブロモ-2-ヒドロキシ-安息香酸を出発物質として合成し、文献で知られている方法により5-ブロモ-2-メトキシ-ベンゾイルクロリドに変換した。R^bがアリールまたはヘテロアリールである最終生成物にアリールブロミドを変換する最終工程は、手順K、合成54に示した実施例として行った。

【0519】

手順Dを用いてXX-345、XX-283、XX-282、およびXX-281を合成し、2-(4-クロロ-キナゾリン-2-イル)-ベンゼン-1,4-ジオールを得、次いで手順Tに記載した通りにさらに操作した。

【0520】

手順DによりXX-231、XX-234、およびXX-237を合成し、次いで手順Sに記載した通りにさらに操作した。

【0521】

手順DによりXX-236を合成し、((R)-1-{[2-(2-ヒドロキシ-5-ヨード-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得、TBAF脱保護化工程を除き一般的合成手順Uに記載した通りに、プロパギルアルコールとカップリングした。

【0522】

手順Dの方法によりXX-152およびXX-244を合成し、次いで手順Pを用いて最終化合物へとさらに操作した。

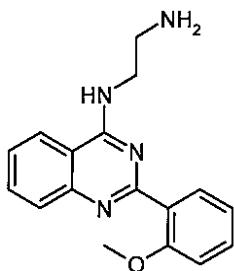
【0523】

手順Dを用いてXX-125を合成し、中間体4-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリンを得た。次いでこれを以下の通りにさらに操作した：

合成17

1-[2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-エタン-1,2-ジアミン(XX-125)

【化63】



【0524】

10

4-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キナゾリン(0.05g、0.2mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(1mL)溶液に、(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.16g、1mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。溶液を水(50mL)で処理し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機物をブライン(50mL)で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。次いで粗製物をトリフルオロ酢酸(1mL)に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法1、保持時間0.73分、M+H=295。

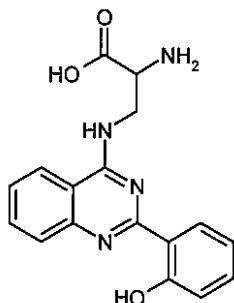
【0525】

合成18

20

(±)-2-アミノ-3-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオン酸(XX-115)

【化64】



30

【0526】

XX-115は、以下の通りXX-114から合成した。2-アミノ-3-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル(0.05g、0.147mmol)のテトラヒドロフラン/水10:1混合物(3mL)溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.007g、0.15mmol)を加えた。溶液を18時間攪拌し、次いで1MのHClで酸性化した。ジクロロメタンを加え、2層を分離した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法1、保持時間4.60分、M+H=325。¹H NMR(DMSO): 3.88(dd, 1H)、3.99(dd, 1H)、4.12~4.25(m, 1H)、6.88~6.92(m, 2H)、7.34(td, 1H)、7.51(td, 1H)、7.73~7.82(m, 2H)、8.28(d, 1H)、8.55(dd, 1H)、9.22(brs, 1H)、14.78(s, 1H)。

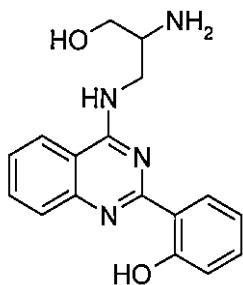
40

【0527】

合成19

(±)-2-[4-(2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-フェノール(XX-078)

【化65】



10

【0528】

XX-078は、以下の通りXX-115から合成した。水素化アルミニウムリチウム(0.011g、0.3mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)懸濁液に、2-アミノ-3-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル(0.05g、0.15mmol)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、2MのNaOH(0.05mL)および水0.1mLにより加水分解した。セライトパッドを通してアルミニン酸塩を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法1、保持時間4.43分、M+H=311。¹H NMR(DMSO) δ: 3.50 ~ 3.88(m, 5H)、6.84 ~ 6.92(m, 2H)、7.36(t, 1H)、7.54(t, 1H)、7.74 ~ 7.84(m, 2H)、8.35(d, 1H)、8.41(s, 1H)、8.50(dd, 1H)、9.30(brs, 1H)。

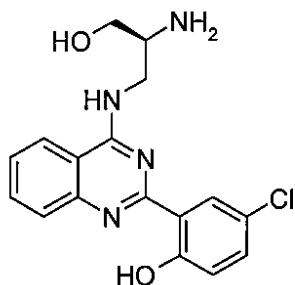
【0529】

20

合成20

2-[(4-((S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル)-4-クロロ-フェノール(XX-067)

【化66】



30

【0530】

(S)-2-アミノ-3-[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル(XX-003)を出発物質として、XX-115およびXX-078について上記した方法を用いて、XX-067を合成した。分析LCMS方法2、保持時間3.50分、M+H=339。

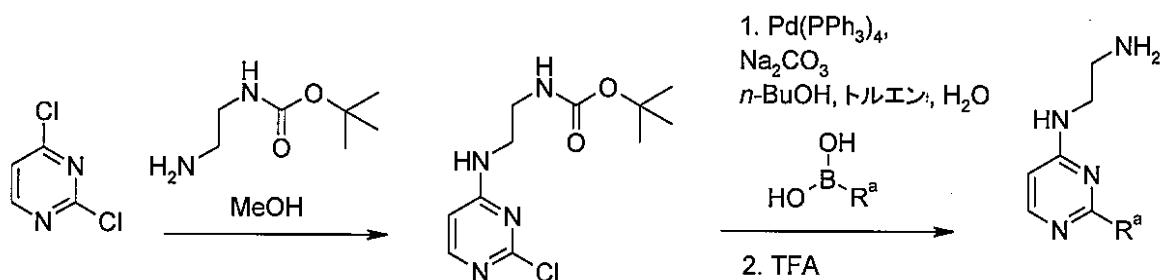
【0531】

40

一般的合成手順E

以下に例示したスキームに従い、市販されているジクロロ-ピリミジン類を出発物質として、化合物を合成した。

【化67】

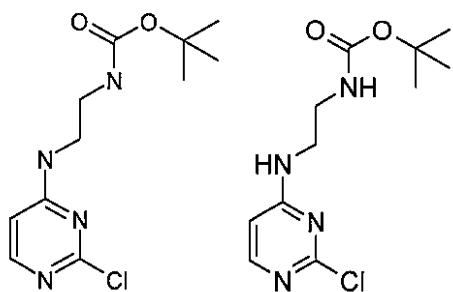
スキーム5

【0532】

合成21

[2-(2-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化68】



【0533】

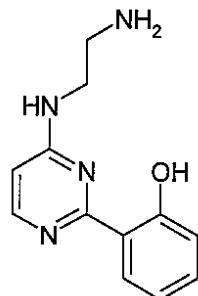
丸底フラスコに、2,4-ジクロロピリミジン(1.49g、10.0mmol)およびメタノール(10mL)を仕込んだ。溶液を0℃に冷却し、(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(3.52g、22mmol)を2分かけて滴下添加し、溶液を0℃で15分間攪拌した。冷却浴を除去し、TLC分析により出発物質が100%転換したことを示すまで溶液を室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチル(100mL)に溶解した。有機物を水(100mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×100mL)で抽出し、次いで有機物をブライン(200mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、油を得た。溶離液として98%酢酸エチル2%トリエチルアミンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこれを精製した。生成物を白色固体として得た。収量:1.51g、55%。分析LCMS方法1、保持時間5.79分、M+H=273。¹H NMR(CDCl₃): 7.94(s, br, 1H)、6.27~6.26(m, br, 2H)、5.10(s, br, 1H)、3.47(s, br, 2H)、3.37~3.31(m, 2H)、1.40(s, 9H)。生成物をさらには精製せずに引き続く工程に使用した。

【0534】

合成22

2-[4-(2アミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール(XX-096)

【化69】



10

20

30

40

50

【0535】

丸底フラスコに、トルエン(1mL)、n-ブタノール(1mL)および2M炭酸ナトリウム溶液(1mL)を加え、混合物に窒素ガスを20分間吹き込むことにより混合物を脱気した。他のフラスコに、[2-(2-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.08g、0.3mmol)、2-ヒドロキシベンゼンボロン酸(0.124g、0.9mmol)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.017g、0.015mmol)を仕込んだ。フラスコを窒素で2回排気および再充填し、窒素下で固体の試薬に溶媒を加えた。反応フラスコに還流冷却器を装着し、反応混合物を窒素下110℃で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、有機層を分離し、蒸発させた。残渣をシリカゲルのショートカラムに通し、再度蒸発させた。残渣をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、室温で2時間攪拌し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(40mL)に入れてクエンチし、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機物を蒸発させ、分取HPLCにより精製して、白色固体を得た。分析LCMS方法1、保持時間0.74分、M+H=231。

【0536】

同様の一般的方法を用いて以下の化合物を合成した。

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-093	1.95	265	1
XX-094	0.84	249	1
XX-095	1.76	249	1
XX-096	0.74	231	1

【0537】

同様の一般的方法を用いて以下の化合物も合成した。

表 S-7

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-255	2.48	293	2
XX-256	2.90	293	2
XX-202	3.00	307	2
XX-187	3.48	307	2
XX-184	3.35	311	2
XX-181	3.51	327	2
XX-222	3.13	277	2
XX-262	3.25	333	2
XX-177	3.21	321	2
XX-127	3.17	321	2
XX-342	2.79	337	2
XX-129	3.35	406	2
XX-343	4.05	430	2
XX-344	3.56	376	2
XX-193	3.86	402+MeCN	2
XX-198	3.72	352	2
XX-205	3.96	361	2
XX-136	2.15	301	3
XX-266	3.43	325	2
XX-267	3.21	321	2
XX-261	0.43	408	2

10

20

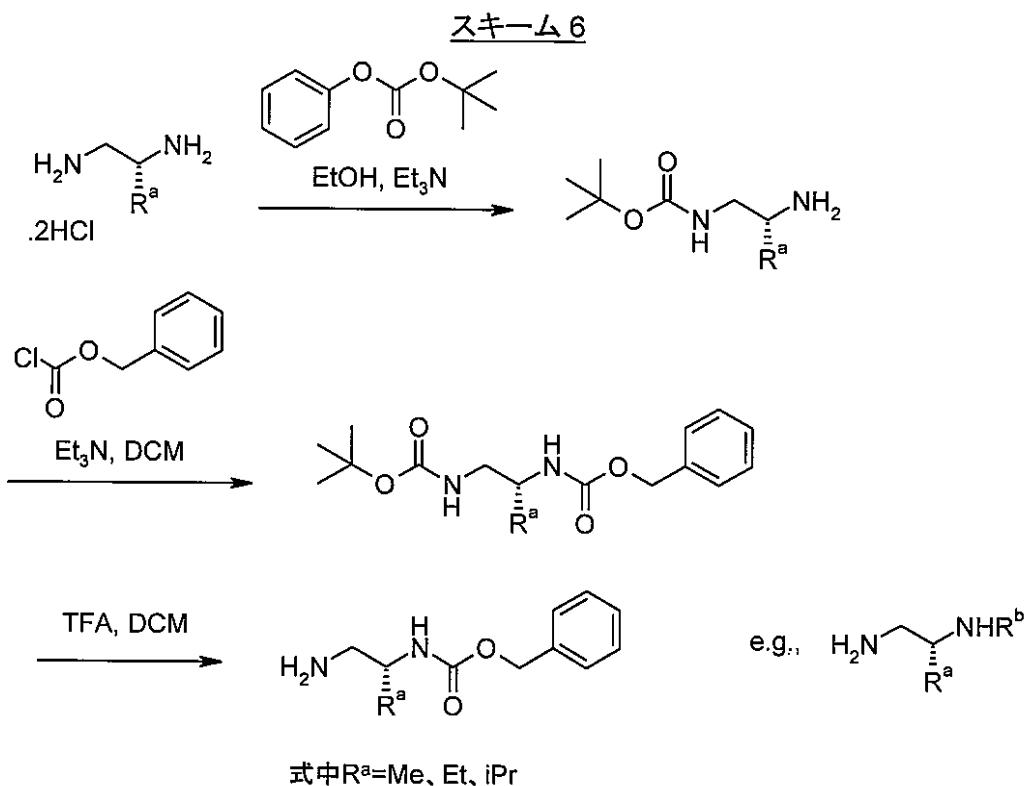
30

【0538】

一般的合成手順F

以下に例示したスキームに従い、市販されているジクロロ-ピリミジン類と保護化したジアミン類とを出発物質として、化合物を合成した。

【化70】

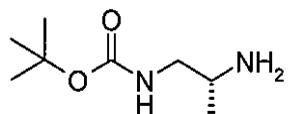


【0539】

合成23

(R)-(2-アミノ-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化71】



【0540】

(R)-プロパン-1,2-ジアミン二塩酸塩(40mmol、5.88g)をエタノール(150mL)に溶解し、トリエチルアミン(21.04mL、150mmol)およびtert-ブチルフェニルカルボネート(80mmol、50.54g)で処理した。反応混合物を窒素下48時間加熱還流し、冷却し、水(150mL)で希釈し、1M塩酸でpH3に注意深く酸性化した。水相をジクロロメタン(2×100mL)で抽出し、2M水酸化ナトリウムでpH11に塩基性化し、ジクロロメタン(3×150mL)で再度抽出した。有機画分を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。分析LCMS方法1、M+H=175。化合物をさらには精製せずに使用した。

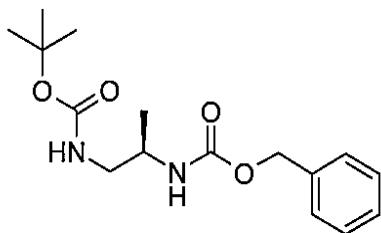
【0541】

合成24

(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

40

【化72】



【0542】

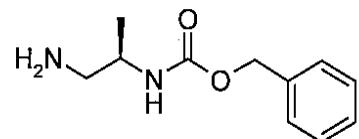
(R)-2アミノ-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(14.7mmol、2.56g)をジクロロメタン(70mL)に溶解し、ベンジルクロロホルムート(17.64mmol、2.48g)およびトリエチルアミン(28.4mmol、4.08g)を加えた。反応物を室温で3時間攪拌し、水に注ぎ入れ、希薄アンモニアで処理し、酢酸エチルで数回抽出した。有機画分を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、無色ゴム状物を得た。分析LCMS方法1、M+H=309。化合物をさらには精製せずに使用した。

【0543】

合成25

(R)-2-(アミノ-1-メチル-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル

【化73】



10

20

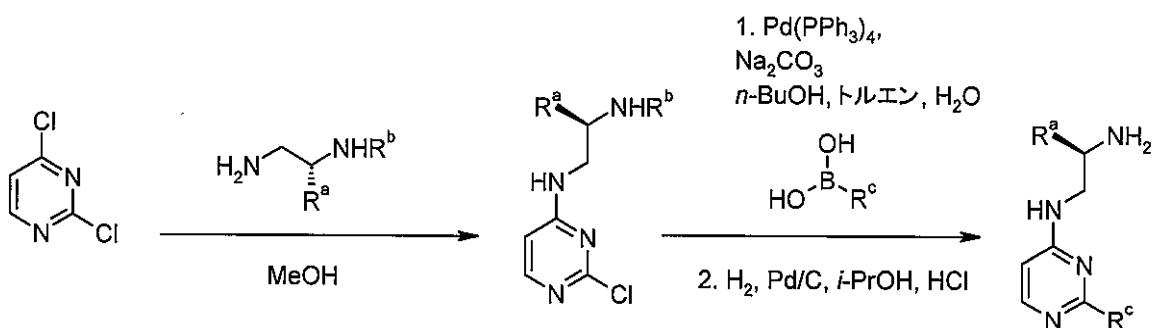
【0544】

(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(14.7mmol、4.53g)をトリフルオロ酢酸(50mL)に溶解し、室温で16時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を真空下に除去し、残った残渣を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液に加え、pHが塩基性になるまで固体の炭酸水素ナトリウムを加え、次いで混合物をジクロロメタンで数回抽出した。有機画分を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。分析LCMS方法2、M+H=209。生成物をさらには精製せずに使用した。

30

【化74】

スキーム7



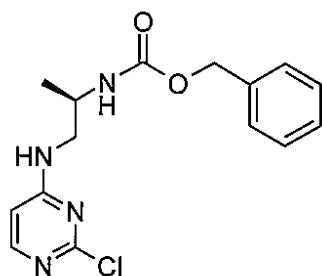
40

【0545】

合成26

(R)-2-[2-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ]-1-メチル-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステル

【化75】



【0546】

10

2,4-ジクロロピリミジン(3.35mmol、0.5g)をN,N-ジメチルアセトアミド(20mL)に溶解し、((R)-2-アミノ-1-メチル-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(5.02mmol、1.05g)を加え、反応混合物を終夜攪拌した。ジ-イソ-プロピルエチルアミン(1.2mL、6.7mmol)を加え、反応物を室温でさらに48時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで数回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下に濃縮した。7:3酢酸エチル:シクロヘキサンの溶離液系を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗製の化合物を精製した。収量:282mg。分析LCMS方法1、保持時間4.33分、M+H=321。生成物をさらには精製せずに使用した。

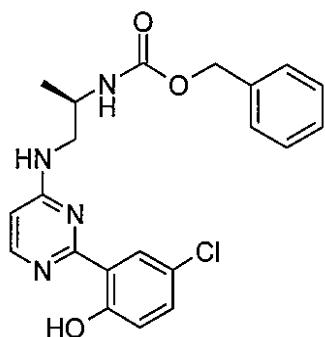
【0547】

20

合成27

{(R)-2-[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-1-メチル-エチル}-カルバミン酸ベンジルエステル

【化76】



30

【0548】

(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.6mmol、0.1g)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.01mmol、0.011g)をチューブに秤量し、窒素雰囲気下に置いた。予め脱気しておいた炭酸ナトリウム溶液(2M、1mL)を加えた。(R)-2-(2-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-1-メチル-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(0.2mmol、0.06g)を、トルエン(1mL)とブタノール(1mL)との脱気した混合物に溶解し、もう一方の試剤に加えた。反応混合物を100℃に48時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、試験管中で水を加え、少量の酢酸エチルを加え、有機層をデカンテーション除去し、シリカのプラグを通して濾過し、酢酸エチルで溶離した。溶媒を減圧下に除去して、粗製物を得た。分析LCMS方法1、保持時間5.01分、M+H=413。生成物をさらには精製せずに次の工程に使用した。

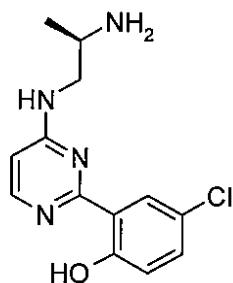
40

【0549】

合成28

2-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール(XX-044)

【化77】



【0550】

10

丸底フラスコを2回窒素で排気および再充填した後、酢酸エチル(2mL)に溶解した{(R)-2-[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-1-メチル-エチル}-カルバミン酸ベンジルエステル(0.339mmol、0.14g)を、セプタムを通して注射器により加え、少量の炭素担持5%パラジウムをスパチュラ先端から加え、水素気流を5分間フラスコに通した。次いでフラスコに水素風船を装着し、室温で終夜反応させた。反応は完了しなかったので、2滴の塩酸およびさらにスパチュラ先端量の炭素担持5%パラジウムを加え、混合物を24時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過してパラジウムを除去し、酢酸エチルを通して洗浄し、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法2、保持時間0.50分、M+H=279。

【0551】

20

同様的一般的方法を用いて以下の化合物を合成した。

表 S-8

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-014	3.38	307	2
XX-030	3.25	293	2
XX-044	0.50	279	2

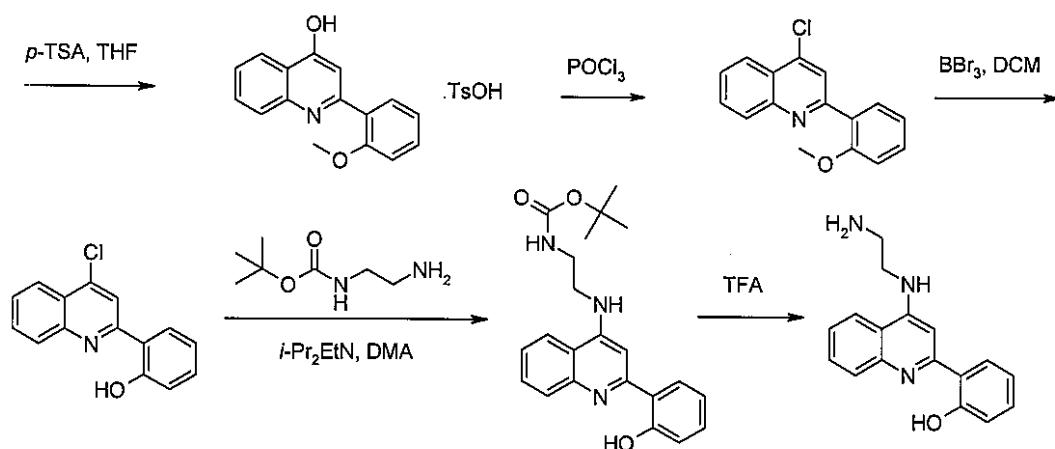
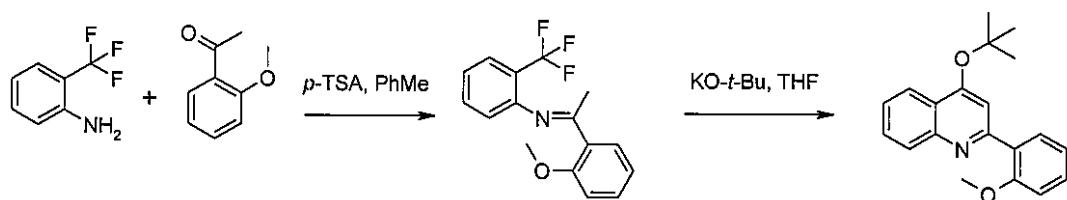
30

【0552】

一般的合成手順G

例えば以下に例示したスキームに従い、市販されているアニリン類とアルコキシアセトフェノン類とを出発物質として、化合物を合成した。

【化78】

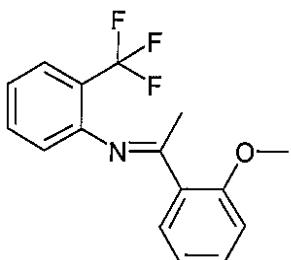
スキーム8

【0553】

合成29

[1-(2-メトキシ-フェニル)-エト-(E)-イリデン]- (2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン

【化79】



【0554】

500mL丸底フラスコに、2-(トリフルオロメチル)-アニリン(9.67g、60mmol)、2-メトキシアセトフェノン(9.99mL、72mmol)、パラ-トルエンスルホン酸(0.11g、0.57mmol)およびトルエン(250mL)を仕込んだ。溶液を窒素下ディーンスターク条件下で18時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発させて、濃茶褐色油を得た。クーゲルロール蒸留によりこれを精製して、淡緑色油を得た。トルエン(2mL)およびヘキサン(10mL)を加え、溶液を冷蔵庫中終夜置き、これにより白色固体が結晶化した。固体を濾別し、ヘキサン類で洗浄して、白色結晶性固体を得た。収量:4.2g、24%。この化合物をさらには精製せずに引き続く工程に使用した。

【0555】

合成30

4-tert-ブトキシ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キノリン

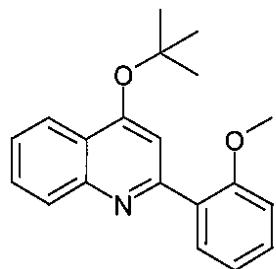
10

20

30

40

【化80】



【0556】

10

500mL丸底フラスコに、[1-(2-メトキシ-フェニル)-エト-(E)-イリデン]- (2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン(4.99g、17mmol)、テトラヒドロフラン(250mL)およびカリウム-tert-ブтокシド(9.53g、85mmol)を仕込んだ。溶液を窒素下3時間還流させ、次いで室温に冷却した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解した。水(100mL)を加え、層を分離した。水溶液を酢酸エチル(2×100mL)でさらに抽出した。有機画分を合わせ、2M塩酸(200mL)で洗浄し、層を分離し、有機物を固体の炭酸水素ナトリウムで中和した。有機物を分離し、酢酸エチル(2×100mL)で洗浄した。合わせた有機物をブライン(300mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、薄茶褐色油を得た。溶離液として2%トリエチルアミンを含む1:4酢酸エチル:ヘキサン類を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。収量:2.6g、黄色油の48%。¹H NMR : (CDCl₃) δ: 8.20(1H, dd)、8.08(1H, d)、7.91(1H, dd)、7.69~7.63(1H, m)、7.50~7.39(2H, m)、7.14(1H, t)、7.03(1H, d)、3.87(3H, s)、1.66(9H, s)、1.43(9H, s)。化合物をさらには精製せずに引き続く工程に使用した。

20

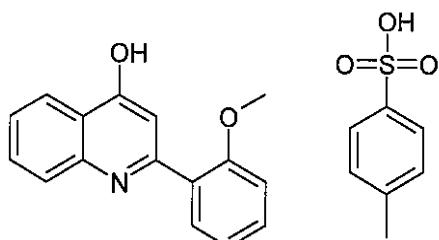
【0557】

合成31

2-(2-メトキシ-フェニル)-キノリン-4-オールトルエン-4-スルホン酸塩

【化81】

30



【0558】

丸底フラスコに、4-tert-ブтокシ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キノリン(2.49g、8.1mmol)およびパラ-トルエンスルホン酸(2.31g、12.15mmol)を仕込んだ。テトラヒドロフラン(50mL)を加え、混合物を4時間還流し、終夜冷却した。冷蔵庫中でさらに冷却した後、固体を濾過し、シクロヘキサンで洗浄した。分析LCMS方法1、保持時間5.02分、M+H=252。生成物をさらには精製せずに引き続く反応に使用した。

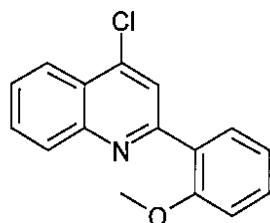
40

【0559】

合成32

4-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キノリン

【化82】



【0560】

丸底フラスコに、2-(2-メトキシ-フェニル)-キノリン-4-オールトルエン-4-スルホン酸塩(1.49g、3.5mmol)を仕込んだ。オキシ塩化リン(10mL)を加え、混合物を100℃で2時間加熱し、室温に冷却した。オキシ塩化リンを減圧下に蒸発させ、残渣を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(75mL)に加え、酢酸エチル(3×75mL)で抽出した。有機物をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、白色固体とした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(1:9酢酸エチル:シクロヘキサン)により物質を精製して、生成物を白色固体として得た。収量:0.40g、73%を純粹物として得、引き続く反応に使用した。

10

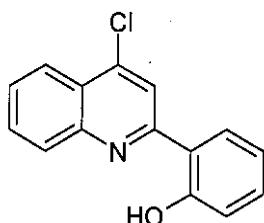
【0561】

合成33

2-(4-クロロ-キノリン-2-イル)-フェノール

20

【化83】



【0562】

丸底フラスコに、4-クロロ-2-(2-メトキシ-フェニル)-キノリン(0.26g、0.96mmol)を仕込んだ。フラスコを窒素でフラッシュし、ジクロロメタン(2.5mL)を加えた。得られた溶液を-78℃に冷却し、3臭化ホウ素(ジクロロメタン中1M、2.9mL、3mmol)で10分かけて滴下処理した。溶液をこの温度で1時間攪拌し、次いで冷却浴を除去した。溶液を窒素下室温で3時間攪拌し、次いで氷を含むビーカーにゆっくり注ぎ入れた。混合物を固体の炭酸水素ナトリウムで中和した。得られた懸濁液を分液漏斗に注ぎ入れ、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。有機物をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色固体を得た。収量0.15g、62%。分析LCMS方法1、保持時間7.16分、M+H=256。¹H NMR(CDCl₃) δ: 14.77(1H,s)、8.22(1H,dd)、8.11(1H,s)、8.04(1H,s)、7.88(1H,dd)、7.82~7.77(1H,m)、7.66~7.61(1H,m)、7.41~7.35(1H,m)、7.08(1H,dd)、7.00~6.94(1H,m)。

30

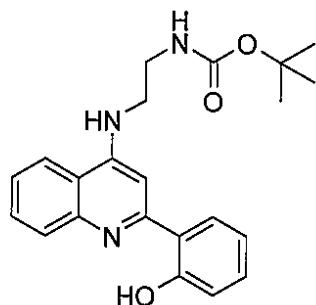
40

【0563】

合成34

{2-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キノリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化84】



10

【0564】

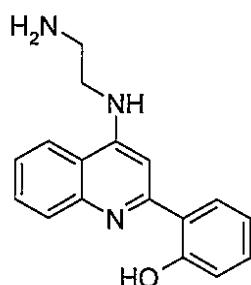
2-(4-クロロ-キノリン-2-イル)-フェノール(0.10g、0.38mmol)、(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.31g、1.94mmol)およびN,N-ジメチルアセトアミド(1mL)をマイクロ波チューブに加え、反応物を180℃に15分間加熱した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法1、保持時間4.84分、M+H=380。

【0565】

合成35

2-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-キノリン-2-イル]-フェノール(YY-002)

【化85】



20

【0566】

{2-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-キノリン-4-イルアミノ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.04g、0.1mmol)をトリフルオロ酢酸(1mL)に溶解し、室温で4時間攪拌した。トリフルオロ酢酸をGenevacエバポレーター中で除去した。分析LCMS方法1、保持時間5.88分、M+H=280。

30

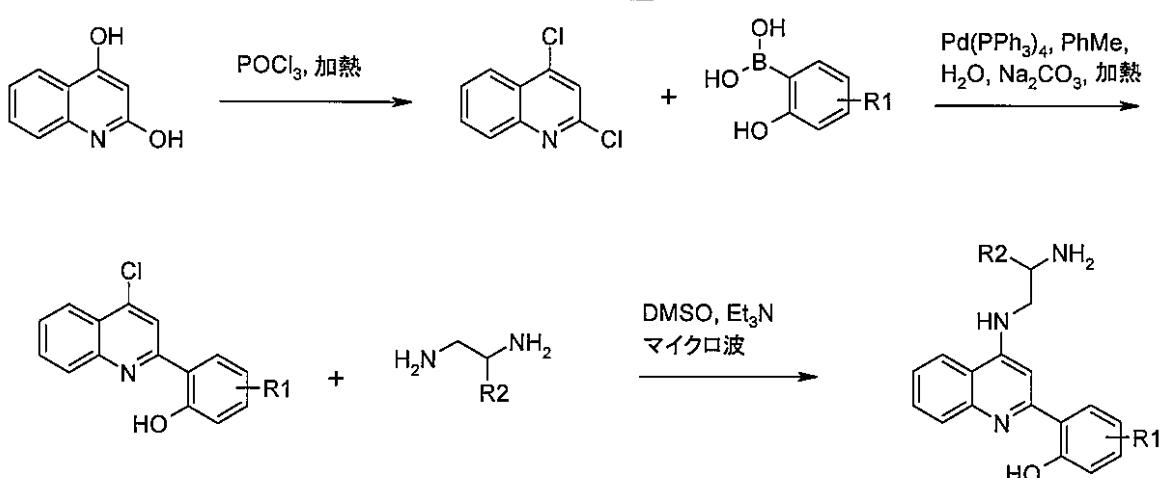
【0567】

一般的合成手順H

例えば以下に例示したスキームに従い、市販されている2,4-キノリンジオール類を出発物質として、化合物を合成した。

【化86】

スキーム9



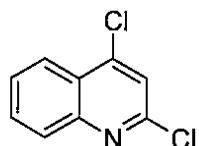
【0568】

合成36

2,4-ジクロロキノリン

【化87】

20



【0569】

2,4-キノリンジオール(3.22g、20mmol)をオキシ塩化リソ(50mL)に懸濁し、110℃で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、オキシ塩化リソを減圧下に除去した。残った油を氷に加え、次いでジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。有機物を合わせ、水(100mL)、次いでブライン(200mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、淡赤色固体を得た。分析LCMS方法2、保持時間6.15分、M+H=198。収量2.50g、63%。生成物をさらには精製せずに次の工程に使用した。

30

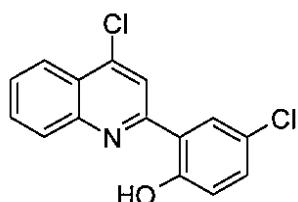
【0570】

合成37

4-クロロ-2-(4-クロロ-キノリン-2-イル)-フェノール

【化88】

40



【0571】

2,4-ジクロロキノリン(0.29g、1.5mmol)、2-ヒドロキシ-5-クロロボロン酸(0.24g、1.4mmol)、炭酸ナトリウム(0.31g、3mmol)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.086g、0.075mmol)を、トルエン(3mL)と水(1mL)との予め脱気しておいた混合物に懸濁した。反応混合物を窒素下15時間還流し、室温に冷却した。フラスコの内容物を酢酸エチル(100mL)および水(100mL)に溶解し、層を分離した。水層をさらに酢酸エチル(100mL)で抽出し、有機物を合わせ、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、淡赤色固体を得た。固体を酢酸エチルを用いて摩碎

50

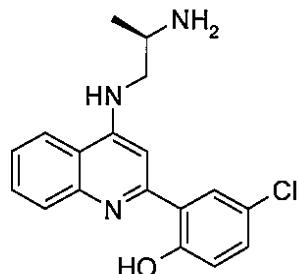
して、黄色固体を得た。収量:100mg、22%。分析LCMS方法2、保持時間7.91分、M+H=290。

【0572】

合成38

2-[4-(R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キノリン-2-イル]-4-クロロ-フェノール(YY-001)

【化89】



10

【0573】

4-クロロ-2-(4-クロロ-キノリン-2-イル)-フェノール(0.06g、0.2mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)に溶解した。DMSO(2mL)中のR-(+)-プロピレンジアミン二塩酸塩(0.15g、1mmol)およびトリエチルアミン(0.7mL、5mmol)を5分間攪拌し、次いでジメチルスルホキシド中の4-クロロ-2-(4-クロロ-キノリン-2-イル)-フェノール(1mL)を加えた。懸濁液をマイクロ波反応器中200Wで5分間加熱した。酢酸エチルを蒸発させ、残渣を分取HPLCにより精製した。化合物を茶褐色油として得、これをメタノールに溶解し、活性炭と2時間攪拌した。セライトを通して溶液を濾過し、蒸発させて、茶褐色固体とした。分析LCMS方法2、保持時間0.38分、M+1=328。

20

【0574】

同様の一般的手順により、以下の化合物を合成した。

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
YY-003	0.40	342	2

30

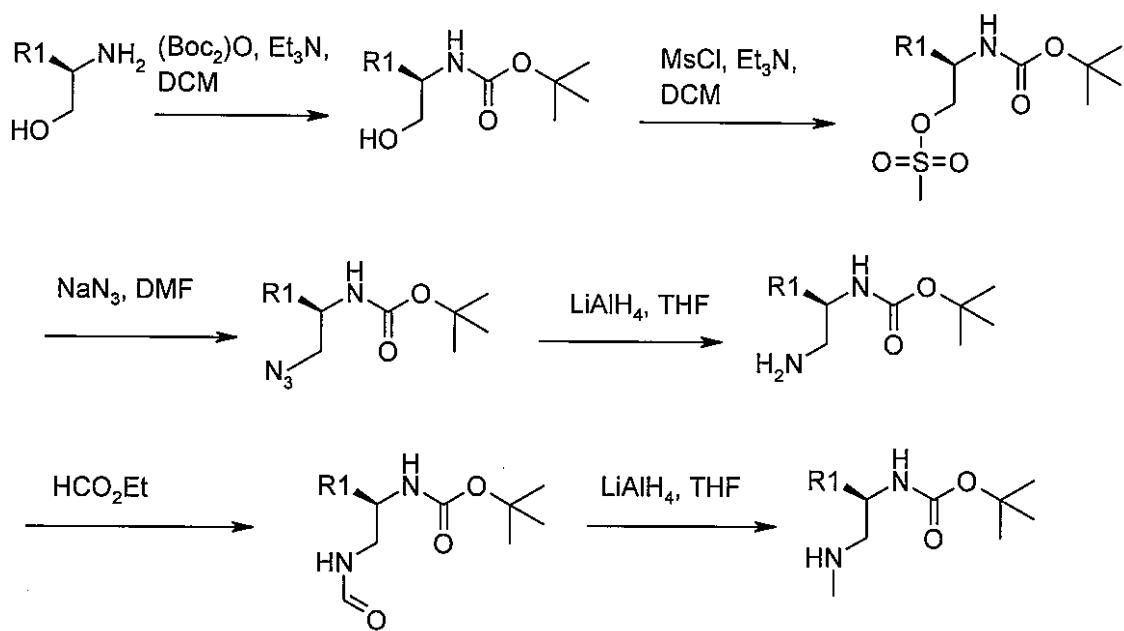
【0575】

一般的合成手順

以下の方法によりさらに化合物を調製した。以下に示した手順により第一級アミン類を合成した。以下に示したさらに最後の2工程により、第二級アミン類を合成することもできた。

【化90】

スキーム10



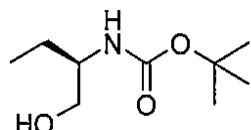
(*)式中R1=Me、Et、イソ-Bu

【0576】

合成39

((R)-1-ヒドロキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化91】



30

【0577】

ジ-tert-ブチルジカルボネート(144mmol、31.42g)をジクロロメタン(200mL)およびトリエチルアミン(144mmol、20.13mL)に溶解し、0℃に冷却した。溶液を(R)-(-)-2-アミノ-1-ブタノール(120mmol、10.70g)で5分かけて滴下処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで窒素下15時間攪拌した。反応混合物を水(200mL)で処理し、層を分離した。水層をジクロロメタン(3×200mL)で抽出し、合わせ、ブライン400mLで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、無色油とした。1:4酢酸エチル:シクロヘキサンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこれを精製して、標題化合物を無色油として得た。収量17.2g、76%。分析LCMS方法2、保持時間5.30分、M+H=190。¹H NMR:(CDCl₃) δ: 4.62(s, br, 1H)、3.69～3.65(m, 1H)、3.58～3.54(m, 2H) 2.49(s, br, 1H)、1.69～1.39(m, 11H)、0.95(t, 3H)。

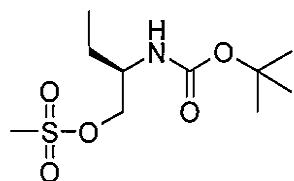
40

【0578】

合成40

メタンスルホン酸(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブチルエステル

【化92】



【0579】

((R)-1-ヒドロキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(135mmol、25.55g)をジクロロメタン(750mL)に溶解し、トリエチルアミン(148.5mmol、20.83mL)で処理した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(270mmol、21.03mL)で処理した。反応混合物を0℃で1時間、次いで室温でさらに2時間攪拌した。溶液を水(500mL)で処理し、層を分離した。水溶液をジクロロメタン(2×250mL)で抽出し、次いで有機物を合わせ、ブライン500mLで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、ゴム状白色固体を得た。シクロヘキサンを用いて摩碎して、標題化合物を白色固体として得た。収量26.9g、75%。分析LCMS方法2、保持時間4.72分、M+H=285。

10

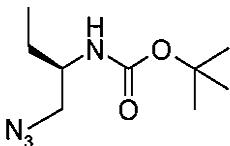
【0580】

合成41

((R)-1-アジドメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化93】

20



【0581】

メタンスルホン酸(R)-2-tert-ブトキカルボニルアミノ-ブチルエ斯特ル(100mmol、26.74g)をジメチルホルムアミド(200mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(500mmol、32.50g)で処理した。反応混合物を80℃で4時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで水(1L)を含む分液漏斗に注ぎ入れた。水層を酢酸エチル(6×400mL)で抽出し、有機物を合わせ、ブライン500mLで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色油とした。1:1酢酸エチル:シクロヘキサンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色油として得た。収量15.0g、70%。分析LCMS方法2、保持時間5.35分、M+H=215。¹H NMR: (CDCl₃) δ: 4.54(s, br, 1H)、3.62(s, br, 1H)、3.41～3.36(m, 2H)、1.59～1.44(m, 11H)、0.94(t, 3H)。

30

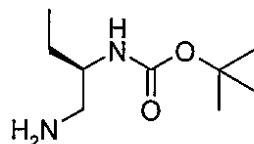
【0582】

合成42

((R)-1-アミノメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化94】

40



【0583】

水素化アルミニウムリチウム(179mmol、6.8g)をテトラヒドロフラン(300mL)に懸濁し、0℃に冷却し、THF20mL中の((R)-1-アジドメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエ斯特ル(70mmol、15g)で20分かけて滴下処理した。得られた溶液を0℃で3時間攪拌した。反応混合物を-40℃に冷却し、2Mの水酸化ナトリウム6.8mL続いて水6.90mLで滴下処理し、濃厚懸濁液を室温で週末をかけて攪拌した。セライトのプラグを通して反応混合物を濾過

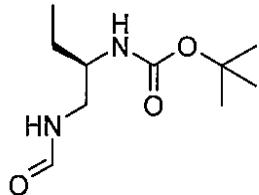
50

し、蒸発させて、淡黄色油を得た。収量13.05g、99%。分析LCMS方法2、保持時間0.60分、
M+H=189。¹H NMR:(CDCl₃) : 4.54(s, br, 1H)、3.44(s, br, 1H)、2.75(dd, 1H)、2.61(dd, 1H)
、1.52~1.31(m, 13H)、0.92(t, 3H)。

【0584】

合成43

((R)-1-ホルミルアミノメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル
【化95】



10

【0585】

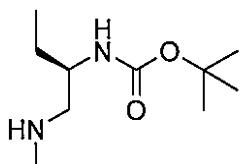
((R)-1-アミノメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(5.0mmol、0.94g)をギ酸エチル(25mL)に溶解し、60°で16時間加熱した。反応混合物を冷却した。分析LCMS方法1、保持時間3.50分、M=217。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を無色ゴム状物として得た。収量1.08g。

【0586】

合成44

((R)-1-メチルアミノメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル
【化96】

20



【0587】

水素化アルミニウムリチウム(15mmol、0.56g)をテトラヒドロフラン(15mL)に懸濁し、
窒素下0°に冷却した。懸濁液をテトラヒドロフラン(10mL)中の((R)-1-ホルミルアミノメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(5.0mmol、1.08g)で5分かけて滴下処理した。得られた懸濁液を0°で1時間次いで室温で4時間攪拌した。反応混合物を-20°に冷却し、2Mの水酸化ナトリウム(0.56mL)次いで水(0.56mL)で滴下処理した。反応混合物を室温で2日間攪拌し、次いでセライトのプラグを通して濾過し、ジエチルエーテル(200mL)で洗浄した。溶媒を減圧下に蒸発させて、標題化合物を淡黄色油として得た。収量1.0g、99%。分析LCMS方法2、保持時間0.60分、M+H=203。

30

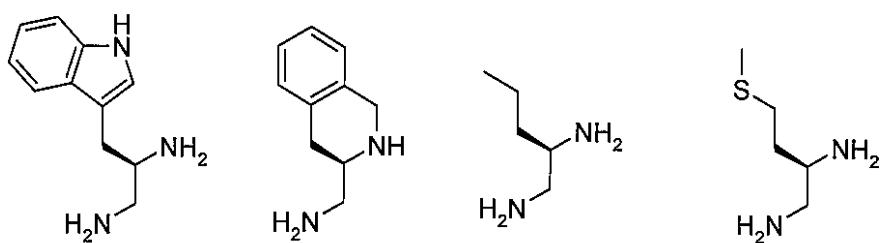
【0588】

一般的合成手順J

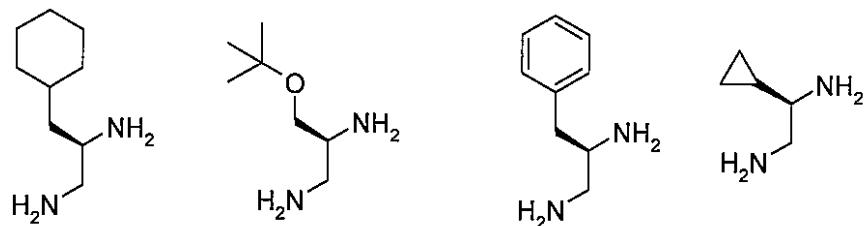
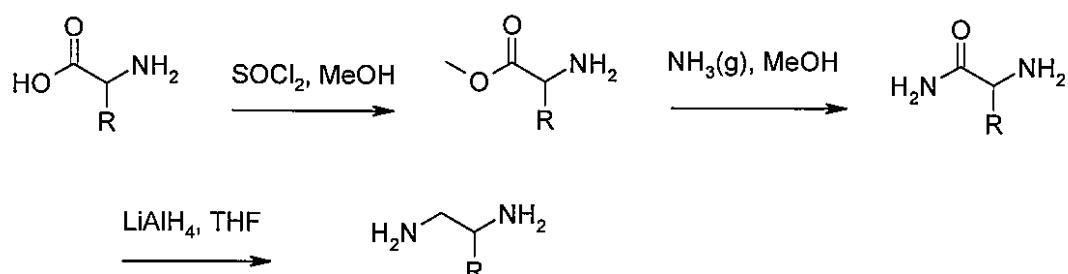
以下の方法によりさらに化合物を調製した。以下に例示した手順を用いて、以下に示すアミン類を合成し、精製せずに使用した。

40

【化97】

スキーム11

10

スキーム12

20

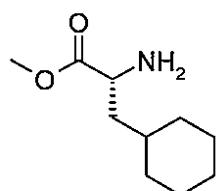
【0589】

合成45

(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシリル-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

30

【化98】



【0590】

シクロヘキシリル-D-アラニン-D-2-アミノ-3-シクロヘキシリル-プロピオン酸(5.85mmol、1g)をメタノール(20mL)に懸濁し、0℃に冷却した。反応混合物を塩化チオニル(121.0mmol、0.9mL)で滴下処理し、窒素下室温で15時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、標題化合物をオフホワイト色固体として得た。収量1g。分析LCMS方法2、保持時間1.03分、M+H=186.3。

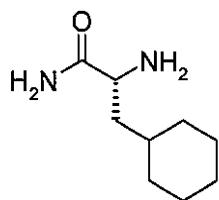
40

【0591】

合成46

(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシリル-プロピオンアミド

【化99】



【0592】

(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシリ-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩(5.85mmol、1.00g)を密閉可能なバイアル中メタノール(10mL)に溶解し、0℃に冷却した。窒素ガスを30分間溶液に吹き込んだ後、バイアルを密閉した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させて、標題化合物を白色固体として得た。分析LCMS方法2、保持時間0.78分、M+H=171.3。

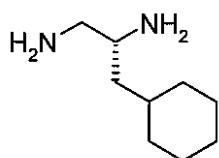
10

【0593】

合成47

(R)-3-シクロヘキシリ-プロパン-1,2-ジアミン

【化100】



20

【0594】

水素化アルミニウムリチウム(14.6mmol、0.55g)をテトラヒドロフラン(40mL)に懸濁し、0℃に冷却した。(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシリ-プロピオニアミドを反応混合物に少しずつ加えた。添加完了後、反応混合物を終夜加熱還流し、次いで0℃に冷却した。反応物を2MのNaOH(0.5mL)および水(2×0.5mL)でクエンチした。セライトのプラグを通して反応混合物を濾過し、酢酸エチル、ジクロロメタン、およびメタノールで洗浄し、標題化合物を無色ゴム状物として得た。収量0.91g。分析LCMS方法2、保持時間1.34分、M+H=157.3。

30

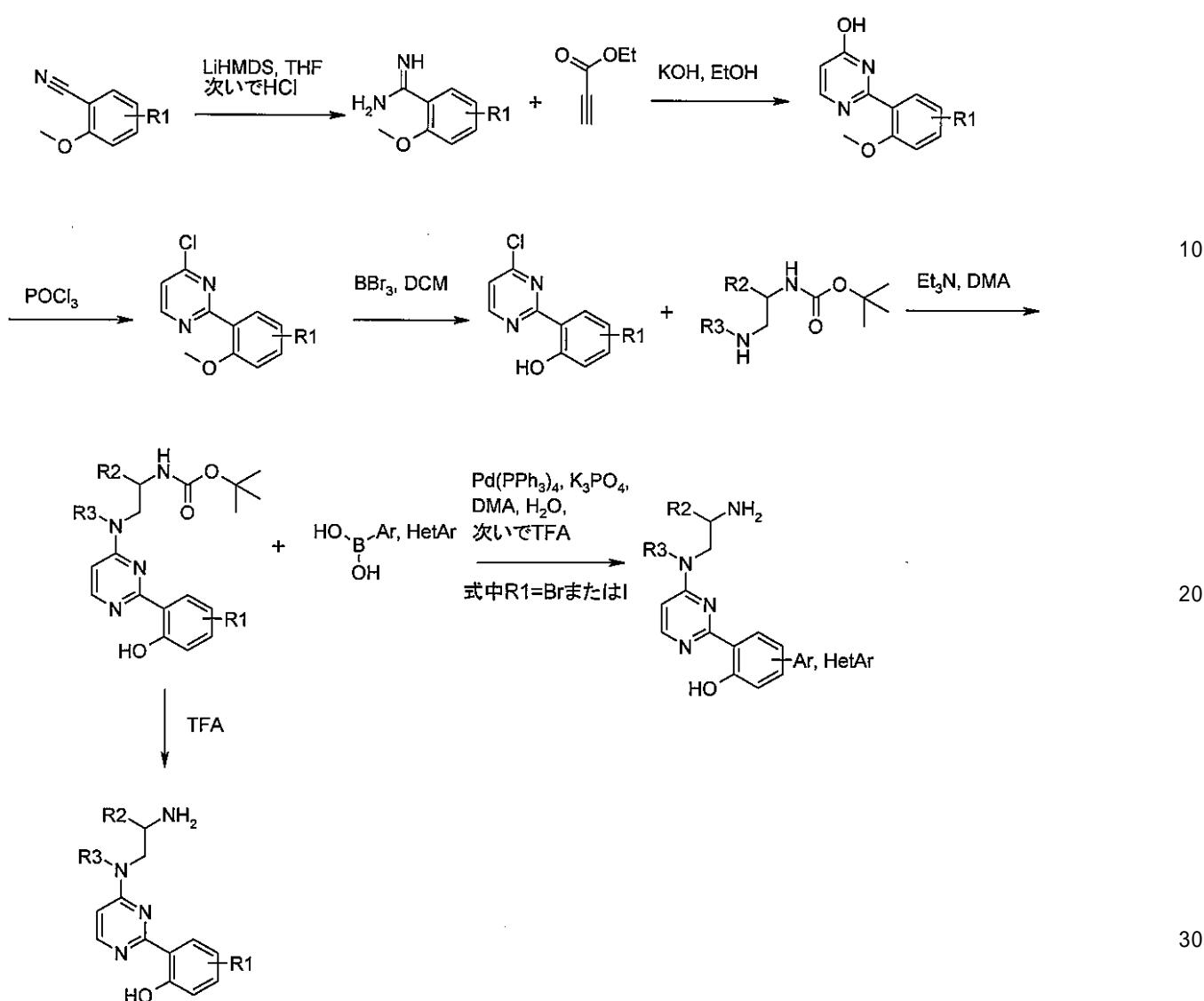
【0595】

一般的合成手順K

市販されているベンゾニトリル類またはベンズアルデヒド類を用いて、以下の方法に従い、さらに化合物を調製した。以下に記載した方法を用いて、アミン類を合成した。

【化101】

スキーム13

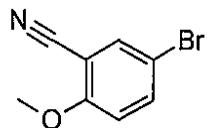


【0596】

合成48

5-ブロモ-2-メトキシ-ベンゾニトリル

【化102】



40

【0597】

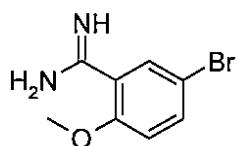
5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド(20.00mmol、4.30g)をギ酸(20mL)に溶解し、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(21.00mmol、1.45g)および酢酸ナトリウム(26.00mmol、2.13g)で処理した。反応混合物を15時間加熱還流した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチル(250mL)に溶解した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2×200mL)で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥した。有機物を濾過し、減圧下に蒸発させて、標題化合物を白色固体として得た。収量=4.10g、97%。分析LCMS方法2、保持時間6.07分、M+H=214、216。¹H NMR:(CDCl₃) δ: 7.66~7.61(m, 2H)、6.87(d, 1H)、3.92(s, 3H)。

【0598】

合成49

50

5-ブロモ-2-メトキシ-ベンズアミジン
【化103】



【0599】

リチウムビス-ヘキサメチルシラジド(220mmol、220mL)のテトラヒドロフラン1M溶液を、3ツ口丸底フラスコに移した。溶液を0℃に冷却し、テトラヒドロフラン中5-ブロモ-2-メトキシ-ベンゾニトリル(100mmol、21.21g)で20分かけて滴下処理した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、2M塩酸(350mL)で滴下処理した。反応混合物を室温で15時間攪拌し、分液漏斗に注ぎ入れた。層を分離し、有機物を2M塩酸(100mL)で洗浄した。水層を2MのNaOH溶液(400mL)で処理した。水層をクロロホルム(3×200mL)で抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、暗黄色固体を得た。これをジエチルエーテルを用いて摩碎して、標題化合物を黄色固体として得た。収量9.8g、43%。分析LCMS方法2、保持時間0.40分、M+H=229。¹H NMR:(CDCl₃) δ: 7.71(d, 1H)、7.46(dd, 1H)、6.83(d, 1H)、5.48(br, s, 3H)、3.86(s, 3H)。

10

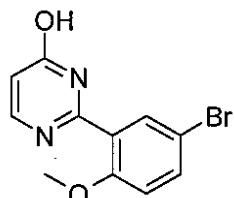
【0600】

合成50

2-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-オール

20

【化104】



【0601】

5-ブロモ-2-メトキシ-ベンゾニトリル(25.00mmol、5.73g)をエタノール(35mL)に溶解し、プロピオール酸エチル(28.75mmol、2.93g)で処理した。反応混合物を60℃で30分間加熱し、次いで水酸化カリウム(28.75mmol、1.63g)のエタノール(35mL)溶液で処理した。次いで反応混合物を3時間加熱還流し、次いで室温に冷却した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水300mLに溶解した。混合物を濃塩酸でpH4に調整し、得られた固体を濾別し、水で洗浄した。固体を丸底フラスコに移し、トルエンに懸濁し、2回蒸発乾固して、標題化合物をオフホワイト色固体として得た。収量=4.4g、63%。分析LCMS方法2、保持時間4.28分、M+H=281。¹H NMR:(CDCl₃) δ: 11.0(br, s, 1H)、8.57(d, 1H)、8.04(d, 1H)、7.61(dd, 1H)、6.95(d, 1H)、6.37(d, 1H)、4.04(s, 3H)。

30

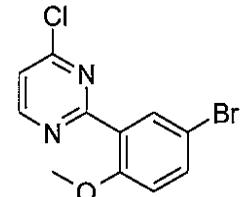
【0602】

合成51

2-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-4-クロロ-ピリミジン

40

【化105】



【0603】

50

2-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-オール(15.65mmol、4.40g)およびN,N-ジメチルアニリン(21.90mmol、2.76mL)をトルエン(120mL)に溶解し、1時間加熱還流した。次いで反応混合物をオキシ塩化リン(18.70mmol、2.14mL)で処理し、110℃で4時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を減圧下に蒸発させ、残渣を氷水(250mL)に加え、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。有機物をブライン(200mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、茶褐色固体を得た。これをジ-イソ-プロピルエーテルを用いて摩碎して、標題化合物を薄茶褐色固体として得た。収量3.8g、81%。分析LCMS方法2、保持時間5.49分、MI=299。¹H NMR:(CDCl₃) δ: 8.72(d, 1H)、7.87(d, 1H)、7.53(dd, 1H)、7.30(d, 1H)、6.91(d, 1H)、3.86(s, 3H)。

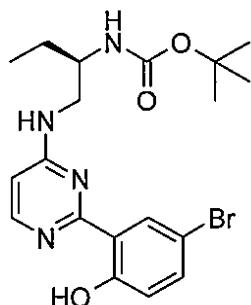
【0604】

10

合成52

((R)-1-{[2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化106】



20

【0605】

4-ブロモ-2-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-フェノール(12.50mmol、3.57g)をN,N-ジメチルアセトアミド(10mL)に溶解し、((R)-1-アミノメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(15.00mmol、2.82g)およびトリエチルアミン(15.00mmol、2.10g)で処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。水700mLを含む分液漏斗に反応混合物を注ぎ入れた。水溶液を酢酸エチル(3×250mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させて、標題化合物をオレンジ色固体として得た。収量5.04g、92%。分析LCMS方法2、保持時間6.15分、MI=437。¹H NMR:(CDCl₃) δ: 8.45(s, 1H)、8.07(br, s, 1H)、7.39(dd, 1H)、7.26(s, 1H)、6.86(d, 1H)、6.27(br, s, 1H)、5.95(br, s, 1H)、4.59(br, s, 1H)、3.75(br, s, 1H)、3.55(br, s, 1H)、1.73~1.45(m, 2H)、1.45(s, 9H)、1.04(t, 3H)。

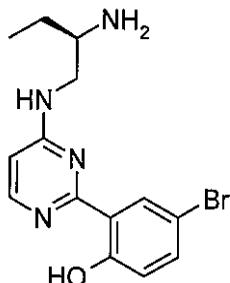
30

【0606】

合成53

2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ブロモ-フェノール(XX-220)

【化107】



40

【0607】

((R)-1-{[2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.2mmol、0.09g)をトリフルオロ酢酸(0.5m

50

L)に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶液を炭酸ナトリウム水溶液(50mL)に加え、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。有機物を蒸発させて、黄色固体を得、これをジメチルスルホキシドに溶解し、分取HPLCにより精製して、標題化合物を得た。分析LCMS方法2、保持時間2.88分、M_r=337。¹H NMR: (d-6 DMSO) : 8.49(br, s, 1H)、8.39(d, 1H)、8.33(s, 1H)、7.47(dd, 1H)、6.86(d, 1H)、6.54(d, 1H)、3.72～3.67(m, 1H)、3.40～3.37(m, 1H)、3.15～3.11(m, 1H)、1.58～1.53(m, 2H)、1.00, (t, 3H)。

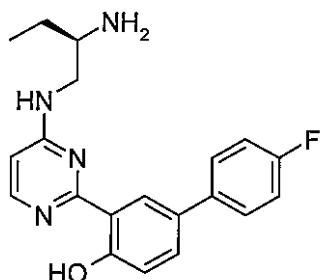
【0608】

合成54

3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4'-フルオロ-ビフェニル-4-オール(XX-299)

10

【化108】



20

【0609】

4-フルオロベンゼンボロン酸(0.120mmol、0.016g)、リン酸カリウム(0.240mmol、0.051g)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.024mmol、0.027g)を、マイクロ波反応管に秤量し、((R)-1-{[2-(5-プロモ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イユアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.120mmol、0.05g)のN,N-ジメチルアセトアミド(0.7mL)および水(0.3mL)溶液で処理した。管に蓋をし、反応混合物をマイクロ波反応器中150℃で10分間加熱した。酢酸エチルで溶離するシリカの予め充填したショートカラムを通して反応混合物を濾過した。有機物を蒸発させ、トリフルオロ酢酸(0.5mL)で処理し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を炭酸ナトリウム溶液(5mL)中にクエンチし、酢酸エチル(2×5mL)で抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をジメチルスルホキシドに溶解し、分取HPLCにより精製して、標題化合物を黄色固体として得た。分析LCMS方法2、保持時間3.48分、M_r+H=353。¹H NMR: (d-6 DMSO) : 8.55(dd, 1H)、8.33(s, 1H)、8.16(d, 1H)、7.68～7.62(m, 2H)、7.27(m, 1H)、6.98(t, 1H)、6.54(d, 1H)、3.77(m, 1H)、3.37～3.16(m, 2H)、1.58～1.52(m, 1H)、0.99(t, 3H)。

30

【0610】

同様の一般的方法を用いて、以下の化合物を合成した。

【0611】

表 S-10

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-220	2.88	337	2
XX-308	3.15	335	2
XX-294	3.71	369.5	2
XX-228	0.36	336	2
XX-292	3.45	349	2
XX-297	3.46	349	2
XX-299	3.48	353	2
XX-290	3.35	353	2
XX-295	3.36	353	2
XX-305	3.76	403	2
XX-298	3.68	403	2
XX-291	3.16	365	2
XX-227	0.39	336	2
XX-296	3.28	365	2
XX-301	0.5	378	2
XX-300	0.53	378	2
XX-225	3.6	385	2
XX-302	3.17	360	2
XX-293	3.61	419	2
XX-346	3.03	428	2
XX-223	3.41	385	2
XX-210	0.44	325	2
XX-304	3.08	420	2
XX-229	0.44	337	2
XX-214	0.36	366	2
XX-217	2.95	366	2
XX-215	0.37	350	2
XX-218	0.4	350	2
XX-219	3.24	380	2
XX-307	2.71	351	2
XX-306	3.12	351	2
XX-211	2.82	363	2
XX-289	3.42	369	2
XX-303	0.45	349	2
XX-288	3.74	459	2

10

20

30

40

表 S-10

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-224	0.43	273	2
XX-287	3.83	411	2
XX-221	0.73	301	2
XX-132	2.98	305	2
XX-254	3.19	307	2
XX-276	3.13	307	2
XX-230	3.12	341	2
XX-213	2.80	354	2
XX-216	3.44	355	2
XX-163	3.15	339	2
XX-199	5.03	383	2
XX-263	3.11	319	2
XX-264	4.85	320	2
XX-212	0.58	339	2
XX-128	3.85	307	2
XX-131	2.82	293	2
XX-207	0.36	325	2
XX-209	0.40	339	2
XX-341	3.03	307	2
XX-340	3.19	320	2
XX-164	1.96	305	3
XX-145	2.11	287	3
XX-134	2.21	321	3
XX-143	2.14	301	3
XX-142	3.58	365	3
XX-285	3.43	363	3
XX-144	3.47	363	3
XX-284	2.57	406	3
XX-206	3.14	415	2
XX-208	3.03	381	2
XX-271	2.15	339	2
XX-272	2.44	339	2
XX-273	2.43	353	2
XX-259	3.41	351	3
XX-258	3.50	365	3
XX-226	2.60	325	2
XX-275	0.4	452	2

10

20

30

40

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-337	3.29	415	2
XX-274	3.23	415	2
XX-252	1.14	289	2

【0612】

10

手順K次いで手順Uに従い、XX-221を最終生成物に変換した。

【0613】

知られている文献方法により、市販されている5-ヨードサリチルアルデヒドからXX-223を誘導し、5-ヨード-2-メトキシ-ベンズアルデヒドに変換した。

【0614】

手順Kに従ってXX-341およびXX-259を合成し、次いで手順Lにより最終生成物に変換した。

20

【0615】

手順Kに従ってXX-340およびXX-258を合成し、次いで手順Mにより最終生成物に変換した。

【0616】

手順Kを用いてXX-128およびXX-131を合成して4-クロロ-2-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-フェノールを得、次いで手順Vを用いて最終生成物に変換した。

【0617】

手順Kを用いてXX-263を合成して4-クロロ-2-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-フェノールを得、次いで手順Qにより合成した(R)-2-アミノ-2-シクロプロピル-アセトアミドを用いて最終生成物に変換した。

【0618】

30

手順Kを用いてXX-226を合成した。出発物質2-メトキシ-5-ピラゾール-1-イル-ベンゾニトリルは、手順Wを用いて合成した。

【0619】

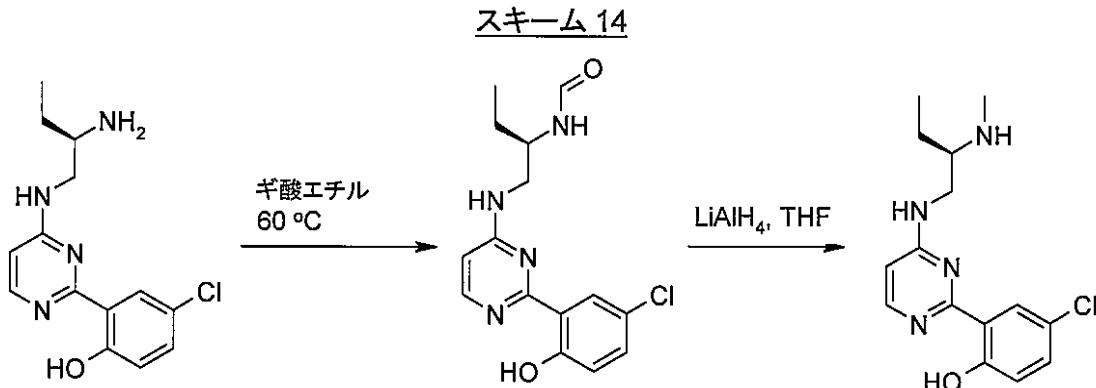
手順Kを用いてXX-252を合成し、次いで手順Pを用いてさらに操作した。

【0620】

一般的合成手順L

以下の方法により、さらに化合物を調製した。

【化109】



【0621】

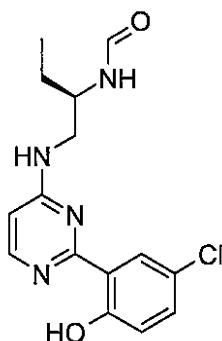
40

合成55

N-((R)-1-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}

50

プロピル)-ホルムアミド
【化110】



10

【0622】

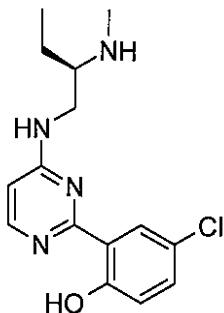
2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール(1.02mmol、300mg)をギ酸エチル(50mL)に溶解し、60℃で8時間加熱した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を淡黄色固体として得た。粗生成物をさらには精製せずに使用した。分析LCMS方法2、保持時間4.09分、MI=421。

【0623】

合成56

4-クロロ-2-[4-((R)-2-メチルアミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール(20XX-341)

【化111】



30

【0624】

N-((R)-1-{[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-ホルムアミド(0.51mmol、160mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、窒素下0℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム(2.57mmol、100mg)を加え、0℃で1時間、次いで室温で15時間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、2M水酸化ナトリウム(0.1mL)次いで水(0.1mL)でクエンチし、室温で1時間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。溶媒を減圧下に除去して、黄色油を得た。粗生成物をDMSOに溶解し、質量分離HPLCにより精製した。分析LCMS方法2、保持時間3.03分、MI=307。¹H NMR(d-6 DMSO) δ: 8.53(1H,s)、8.12～8.10(1H,d)、7.35～7.31(1H,m)、6.90～6.87(1H,d)、6.56～6.51(1H,d)、3.76～3.55(2H,m)、3.07(1H,s)、2.46(3H,s)、1.66～1.52(2H,m)、1.01～0.96(3H,t)。

40

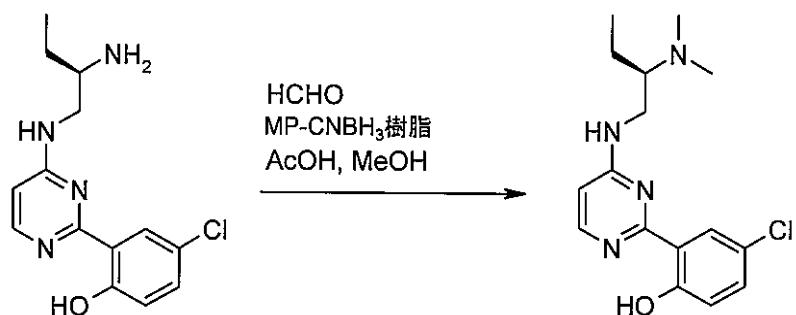
【0625】

一般的合成手順M

以下の方法により、さらに化合物を調製した。

【化112】

スキーム15



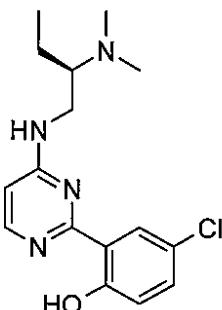
10

【0626】

合成57

4-クロロ-2-[4-((R)-2-ジメチルアミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-フェノール(XX-340)

【化113】



20

【0627】

2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール(0.165mol、50mg)をメタノール(1mL)に溶解し、ホルムアルデヒド(メタノール中1M、0.18mL)およびマクロ多孔質ポリマー担持シアノボロヒドリド樹脂(0.33mmol、165mg)続いて酢酸(1mL)で処理した。反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣を質量分離HPLCにより精製して、標題化合物を黄色固体として得た。分析LCMS方法2、保持時間3.19分、M+H=321。¹H NMR δ-6(d-6 DMSO) : 8.27 ~ 8.02(4H,m)、7.36 ~ 7.33(1H,m)、6.92 ~ 6.89(1H,d)、6.55 ~ 6.53(1H,d)、3.51 ~ 3.47(1H,m)、2.74 ~ 2.70(1H,m)、2.36(6H,s)、1.60 ~ 1.54(1H,m)、1.41 ~ 1.31(1H,m)、0.99 ~ 0.95(3H,t)。

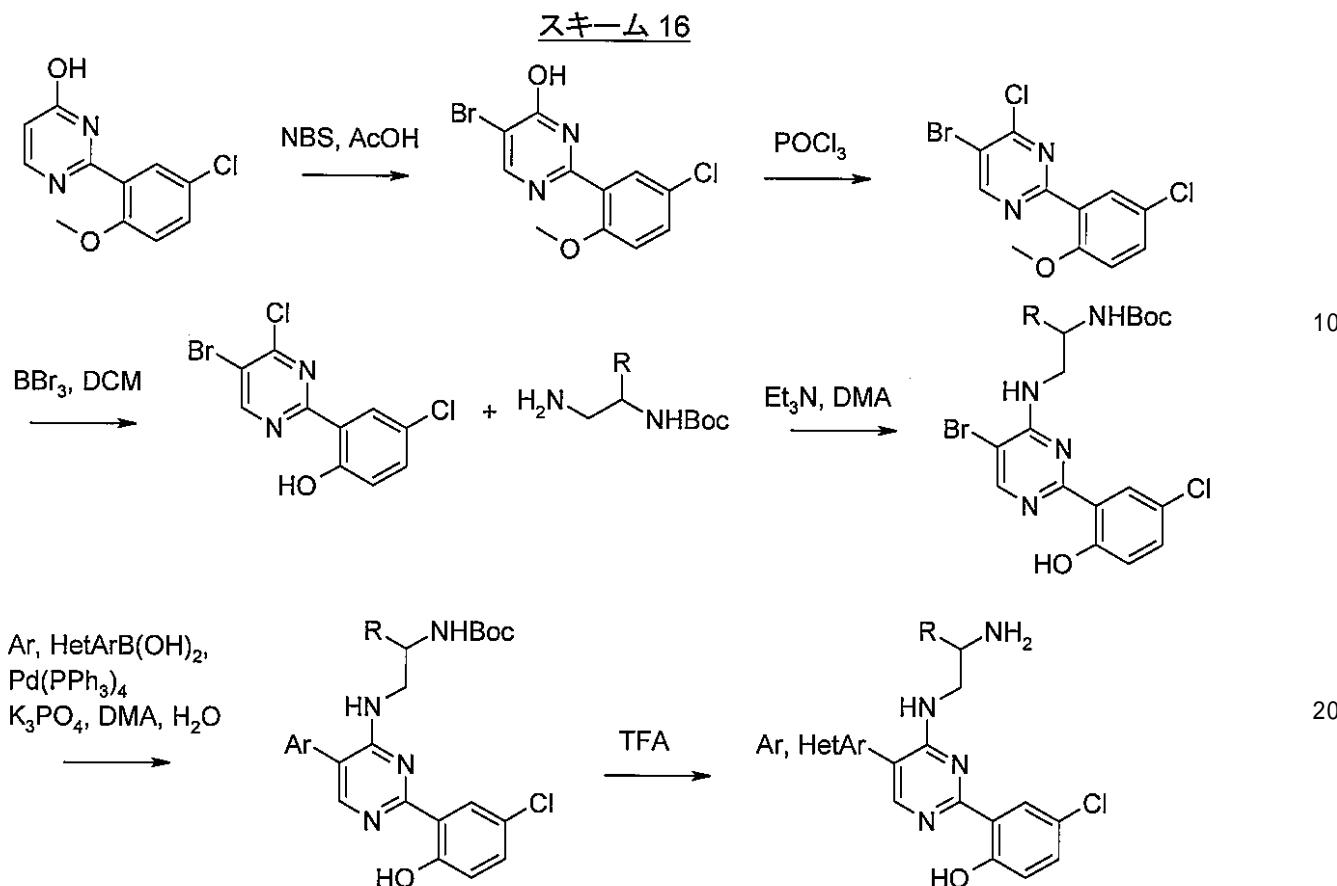
30

【0628】

一般的合成手順N

以下の方法により、さらに化合物を調製した。手順Kを用いてピリミジノールを合成し、次いで示すように仕立てた。

【化114】

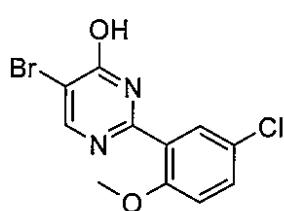


【0629】

合成58

5-ブロモ-2-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-オール

【化115】



【0630】

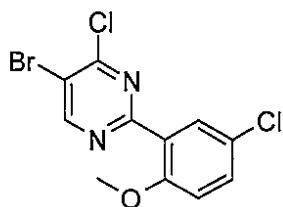
2-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-オール(29.79mmol、7.05g)を最小量の酢酸に溶解し、0℃に冷却し、臭素(208.53mmol、16.7mL)で15分かけて滴下処理した。反応物を室温に加温し、48時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を用いて0℃でクエンチした。黄色沈殿物を濾取し、濾液をジクロロメタンで数回抽出した。有機画分を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、オレンジ色固体を得た。これを固体の沈殿物と合わせ、トルエン(3×100mL)と共に沸して、標題化合物をオレンジ色固体として得た。收量8.08g、86%。分析LCMS方法1、保持時間5.14分、M+H=317。¹H NMR(d-6 DMSO) δ: 8.37(1H,s)、7.64～7.63(1H,m)、7.57～7.53(1H,m)、7.21～7.18(2H,d)、1.36(3H,m)。

【0631】

合成59

5-ブロモ-4-クロロ-2-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)ピリミジン

【化116】



【0632】

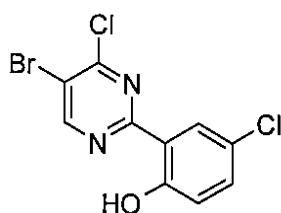
5-ブロモ-2-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-オール(23.99mmol、7.57g)をオキシ塩化リン(100mL)に溶解し、110℃に5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、オキシ塩化リンを減圧下に除去した。残った油を氷に加え、次いでジクロロメタン(3×400mL)で抽出した。有機物を合わせ、水(400mL)、次いでブライン(500mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、淡赤色固体を得た。分析LCMS方法2、保持時間5.74分、M+H=335。

【0633】

合成60

2-(5-ブロモ-4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-4-クロロ-フェノール

【化117】



10

20

【0634】

丸底フラスコに5-ブロモ-4-クロロ-2-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン(17.18mmol、5.74g)を仕込んだ。フラスコを窒素でフラッシュし、ジクロロメタン(100mL)を加えた。得られた溶液を-78℃に冷却し、三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1M、60mmol、60mL)で10分かけて滴下処理した。溶液をこの温度で1時間攪拌し、次いで冷却浴を除去した。溶液を窒素下室温で2時間攪拌し、次いで氷を含むビーカーにゆっくり注ぎ入れた。得られた懸濁液を分液漏斗に注ぎ入れ、ジクロロメタン(3×500mL)で抽出した。有機物をブライン(500mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、標題化合物を茶褐色固体として得た。収量5.30g、98%。分析LCMS方法2、保持時間7.09分、イオン化せず。

30

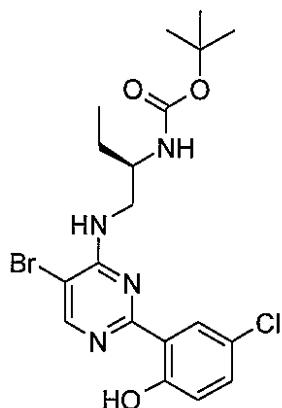
【0635】

合成61

((R)-1-{[5-ブロモ-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

40

【化118】



10

【0636】

丸底フラスコに、2-(5-ブロモ-4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-4-クロロ-フェノール(9.38mmol、3.0g)、(R)-1-アミノメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、トリエチルアミンおよびN,N-ジメチルアセトアミドを仕込み、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。収量4.20g、94%。分析LCMS方法2、保持時間7.38分、M+H=473。¹H NMR(d-6 DMSO) : 8.48(1H,s)、7.66~7.63(1H,m)、7.42~7.38(1H,m) 6.96~6.91(1H,d)、3.75~3.71(1H,m)、3.60~3.37(2H,m)、3.44~3.37(1H,m)、1.35(9H,s)、1.15(2H,t)、0.92~0.88(3H,m)。

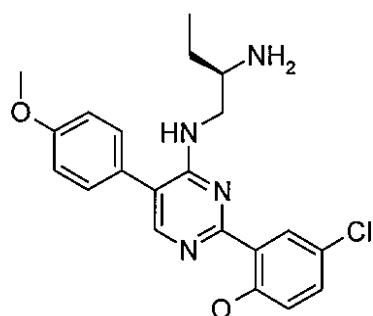
20

【0637】

合成62

2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-フェニル-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール(XX-173)

【化119】



30

【0638】

4-メトキシベンゼンボロン酸(0.095mmol、14.44mg)をマイクロ波バイアルに秤量し、N,N-ジメチルアセトアミド(0.7mL)に溶解した((R)-1-{[5-ブロモ-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-ブロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.095mmol、40mg)および水(0.3mL)に溶解したリン酸カリウム(0.19mmol、20mg)を加えた。パラジウムテトラキストリフェニルホスфин(0.004mmol、4.6mg)を加え、チューブを密閉し、マイクロ波中150℃で10分間加熱した。水(2mL)をチューブに加え、水溶液を酢酸エチル(3×2mL)で抽出した。有機物を合わせ、シリカのプラグを通して濾過し、減圧下に濃縮して、黄色油を得た。トリフルオロ酢酸(1mL)を黄色油に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下に除去し、炭酸ナトリウムの飽和溶液を加えた。水溶液を酢酸エチル(3×5mL)で抽出し、有機物を合わせ、減圧下に濃縮した。粗生成物をDMSOに溶解し、質量分離HPLCにより精製して、標題化合物を得た。分析LCMS方法2、保持時間3.85分、M+H=399。¹H NMR(d-6 DMSO) : 8.31~8.30(2H,m)、8.10(1H,s)、7.49~7.46(2H,m)、7.41~7.37(1H,m)、7.32~7.18(1H,bs)、7.10~7.07(2H,d)、6.97~6.94(1H,d)、6.82(3H,s)、3.75~3.69(1H,m)、3.40~3.15(2H,m)、1.57~1.50(2H,m)、1.04

40

50

~ 0.99(3H, t)。

【 0 6 3 9 】

同様の一般的方法を用いて、以下の化合物を合成した。

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-180	3.78	373	2
XX-190	3.80	369	2
XX-173	3.85	399	2
XX-171	3.87	399	2
XX-191	3.95	384	2
XX-189	3.87	383	2
XX-188	4.12	383	2
XX-167	3.37	359	2
XX-169	3.91	403	2
XX-170	4.08	403	2
XX-172	4.01	403	2
XX-178	3.94	409	2
XX-176	4.06	437	2
XX-175	3.79	454	2
XX-174	3.96	389	2
XX-168	3.33	359	2
XX-185	3.71	359	2
XX-192	3.66	420	2

10

20

30

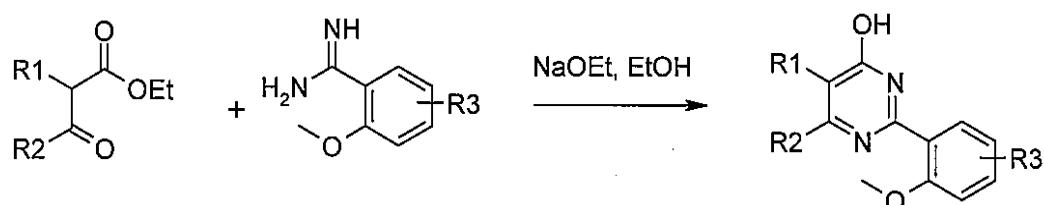
【 0 6 4 0 】

一般的合成手順O

以下の方法によりさらに化合物を調製した。手順Kに既に記載した通りにアミジン類を合成し、次いで市販されているアセトアセテート類から以下の通りに変換した。次いでピリミジノール類を手順Kに記載した通りに最終生成物に変換した。

【 化 1 2 0 】

スキーム 17



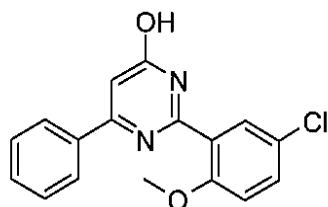
40

【 0 6 4 1 】

合成63

2-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-オール

【化121】



【0642】

5-クロロ-2-メトキシ-ベンズアミジン(5.50mmol、1.02g)をエタノール(5mL)に溶解し、
ベンゾイル酢酸エチル(5.80mmol、1mL)およびナトリウムエトキシド(6.60mmol、0.45g)で
処理した。反応混合物を80℃で15時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、2M塩酸を加える
ことによりpH5に調整し、水(100mL)で希釈した。水溶液を酢酸エチル(3×75mL)で抽出し
た。有機物を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、
ゴム状茶褐色固体を得、これをジ-イソ-プロピルエーテルを用いて摩碎して、標題化合物
を淡茶褐色固体として得た。分析LCMS方法2、保持時間5.77分、M+H=313。¹H NMR d-6(d-6
DMSO) : 8.62(d, 1H)、8.07 ~ 8.04(m, 2H)、7.51 ~ 7.41(m, 4H)、7.02(d, 1H)、6.80(s, 1H)
、4.06(s, 3H)。

【0643】

同様の一般的方法を用いて、以下の化合物を合成した。

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-197	3.70	335	2
XX-196	3.50	321	2
XX-338	3.25	304	2
XX-204	4.04	369	2
XX-182	3.39	335	2
XX-186	3.55	349	2
XX-195	3.67	333	2
XX-179	3.90	397	2
XX-139	3.02	363	3
XX-140	3.26	411	3
XX-183	3.74	325	2
XX-265	3.65	339	2
XX-141	4.11	397	3
XX-200	2.25	339	2
XX-201	2.55	353	2
XX-203	1.57	350	2
XX-268	2.67	368	2
XX-269	2.70	353	2
XX-270	2.29	364	2

【0644】

一般的合成手順P

以下の方法によりさらに化合物を調製した。手順Dに従ってキナゾリン出発物質を合成

10

20

30

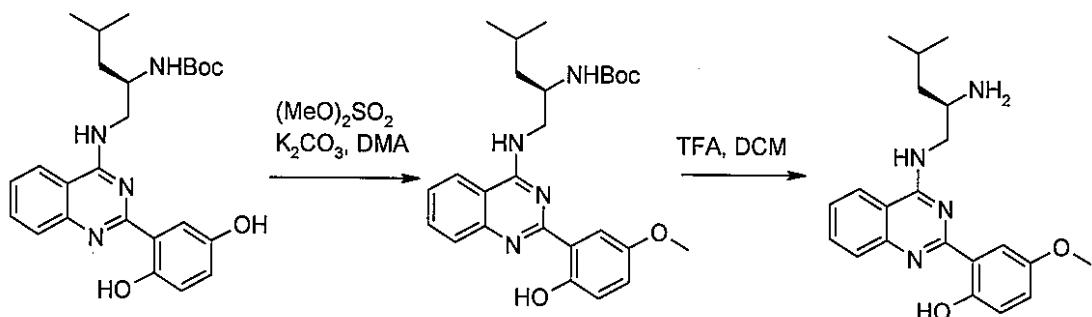
40

50

し、手順Kに従ってピリミジン出発物質を合成し、次いで以下の方法で最終生成物へと仕立てた。

【化122】

スキーム18



10

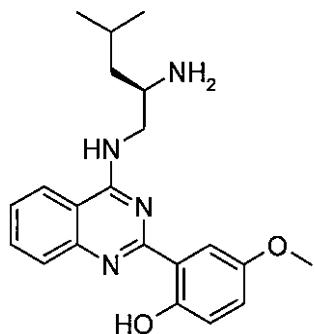
【0645】

合成64

2-[4-((R)-2-アミノ-4-メチル-ペンチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-メトキシ-フェノール(XX-152)

【化123】

20



30

【0646】

((R)-1-{[2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-メチル}-3-メチル-ブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.073mmol、30mg)をアセトニトリル(0.37mL)に溶解した。炭酸カリウム(1.09mmol、15.1mg)を加え、反応物を20分間加熱還流した。ジメチル硫酸(0.080mmol、7.6 μL)を滴下添加し、反応物を終夜攪拌還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣をジクロロメタン(1mL)およびトリフルオロ酢酸(1mL)に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶解し、炭酸カリウムで処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣を質量分離HPLCにより精製して、標題化合物を得た。分析LCMS方法2、保持時間3.31分、 $M+H=367$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{d}-6 \text{ DMSO})$: 8.35 ~ 8.32(d, 1H)、7.98(d, 1H)、7.82 ~ 7.44(m, 2H)、7.54(t, 1H)、6.02 ~ 7.98(m, 1H)、6.86(d, 1H)、3.74 ~ 3.85(m, 1H)、3.32(s, 2H)、1.90 ~ 1.80(m, 1H)、1.39 ~ 1.32(t, 2H)、0.92 ~ 0.84(dd, 6H)。

40

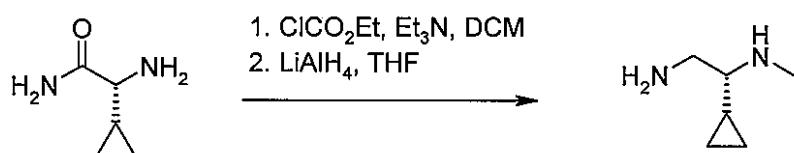
【0647】

一般的合成手順Q

以下の方法により、さらに化合物を調製した。(R)-2-アミノ-2-シクロプロピル-アセトアミドを以下に示す通りに合成した。

【化124】

スキーム19



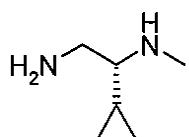
【0648】

合成65

(R)-1-シクロプロピル-N¹-メチル-エタン-1,2-ジアミン

10

【化125】



【0649】

トリエチルアミン(2.63mmol、0.37mL)およびクロロギ酸エチル(2.1mmol、0.2mL)を、(R)-2-アミノ-2-シクロプロピル-アセトアミド(1.75mmol、0.20g)のジクロロメタン(5mL)溶液に0で加え、得られた溶液を室温に加温し、終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解した。0で、水素化アルミニウムリチウム(8.76mmol、0.33g)を少しづつ加え、混合物を終夜攪拌した。混合物を2MのNaOH(0.4mL)および $\text{H}_2\text{O}(0.8\text{mL})$ で加水分解し、終夜攪拌した。セライトパッドを通して白色沈殿物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を無色油(0.2g、100%)として得、これをさらには精製せずに使用した。分析LCMS方法2、保持時間0.45分、 $\text{M}+\text{H}=115$ 、UV痕跡物無し。

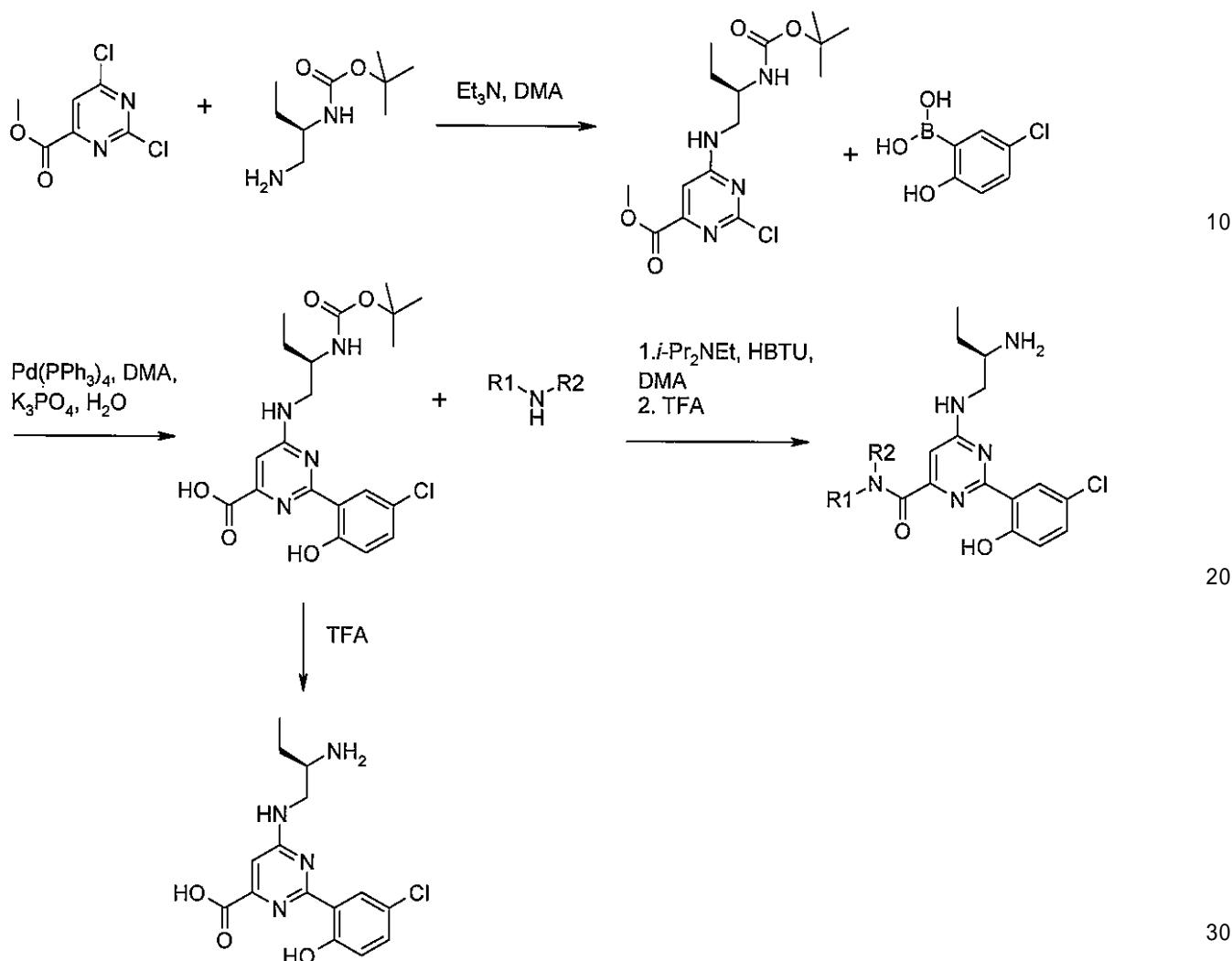
20

【0650】

一般的合成手順R

以下の方法により、さらに化合物を調製した。市販品からジクロロピリミジンを得、以下の方法で最終生成物に変換した。

【化126】

スキーム20

【0651】

合成66

6-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド(XX-343)

【化127】



【0652】

6-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ)-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸(0.137mmol、0.06g)のジメチルアセトアミド(2mL)溶液に、4-フルオロアニリン、ジ-イソ-プロピルエチルアミン、およびHBTUを順次加え、混

50

合物を室温で終夜攪拌した。水を加え、化合物を酢酸エチルで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。トリフルオロ酢酸を残渣に加え、溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理し、続いて酢酸エチルで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、標題化合物を得た。分析LCMS方法2、保持時間4.05分、 $M+H=430$ 。 1H NMR(d-6 DMSO) : 0.97(t, 3H)、1.49~1.58(m, 2H)、(側鎖プロトンは水のピークに隠れている)、6.97(d, 1H)、7.16~7.27(m, 4H)、7.36(dd, 1H)、7.83~7.96(m, 2H)。

【0653】

同様の一般的方法を用いて、以下の化合物を合成した。

10

表 S-13

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	$M+H$	方法
XX-342	2.79	337	2
XX-129	3.35	406	2
XX-343	4.05	430	2
XX-344	3.56	376	2

【0654】

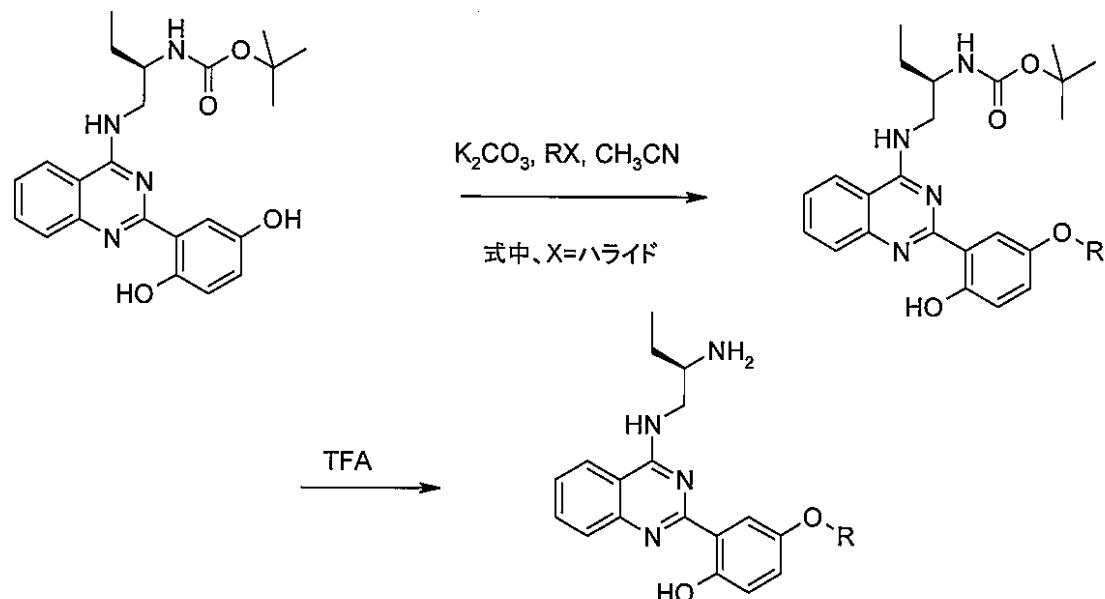
20

一般的合成手順S

以下の方法により、さらに化合物を調製した。手順Dを用いてキナゾリン類を合成し、以下の方法で最終生成物に仕立てた。

【化128】

スキーム 21



【0655】

30

手順Dを用いて((R)-1-{[2-(2,5-ジヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを合成し、以下の通りに仕立てた。

40

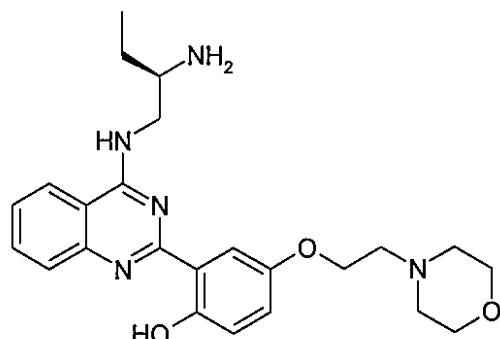
【0656】

合成67

2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェノール

50

【化129】



10

【0657】

((R)-1-{[2-(2,5-dihydroxyphenyl)-4-hydroxyphenyl]oxy}ethyl)amino-2-methylpropylamine was synthesized from (R)-1-{[2-(2,5-dihydroxyphenyl)-4-hydroxyphenyl]oxy}ethylamine and tert-butyl 2-methylpropionate. The synthesis involved reaction with Ac₂O or ROCl, Pyridine or Et₃N, DCM, followed by reduction with NaBH₄, and final purification by HPLC. LCMS analysis showed M+H=438. ¹H NMR (d-6 DMSO) showed peaks at 1.08 (t, 3H), 1.66 ~ 1.73 (m, 2H), 2.98 ~ 4.07 (m, 16H), 4.32 (brs, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.78 ~ 7.88 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.81 (brs, 1H). 20

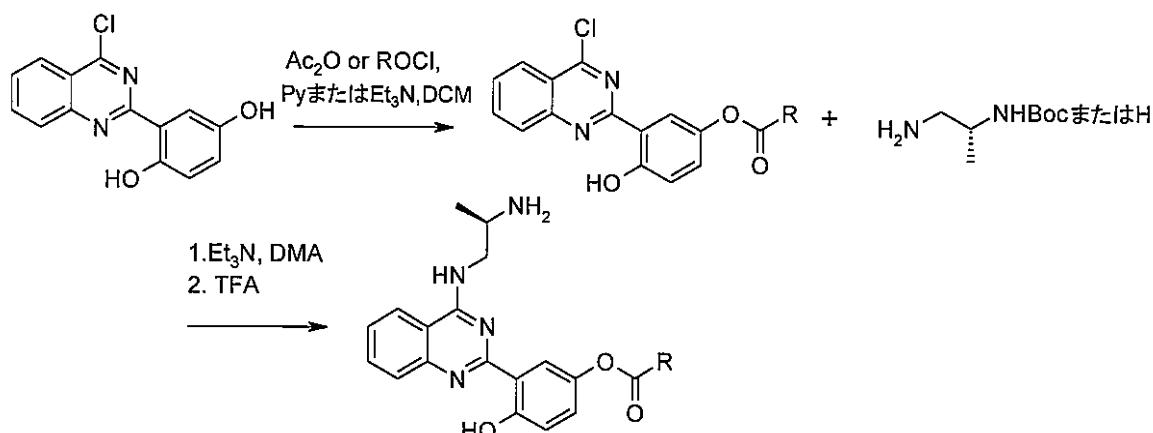
【0658】

一般的合成手順T

以下の方法により、さらに化合物を調製した。手順Dに従ってクロロキナゾリンを合成し、以下の方法で最終生成物に仕立てた。

【化130】

スキーム22



30

ジアミンがBoc保護されている場合に用いたTFA工程

40

【0659】

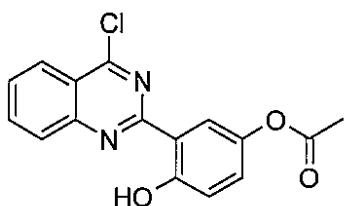
手順Dを用いて2-(4-クロロ-キナゾリン-2-イル)-ベンゼン-1,4-ジオールを合成し、以下の通りに仕立てた。

【0660】

合成68

酢酸3-(4-クロロ-キナゾリン-2-イル)-4-ヒドロキシ-フェニルエステル

【化131】



【0661】

2-(4-クロロ-キナゾリン-2-イル)-ベンゼン-1,4-ジオール(0.183mmol、0.05g)のジクロロメタン(5mL)溶液に、無水酢酸(0.2mmol、0.02mL)およびピリジン(0.275mmol、0.022mL)を順次加えた。混合物を終夜攪拌し、加水分解し、ジクロロメタンで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、さらには精製せずに使用した。分析LCMS方法2、保持時間6.51分、M+H=315。

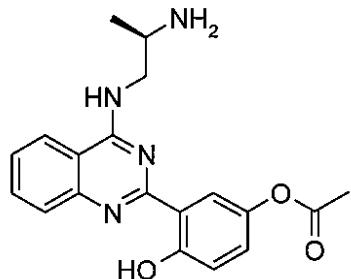
10

【0662】

合成69

酢酸3-[4-((R)-2-アミノ-プロピルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ヒドロキシ-フェニルエステル(XX-130)

【化132】



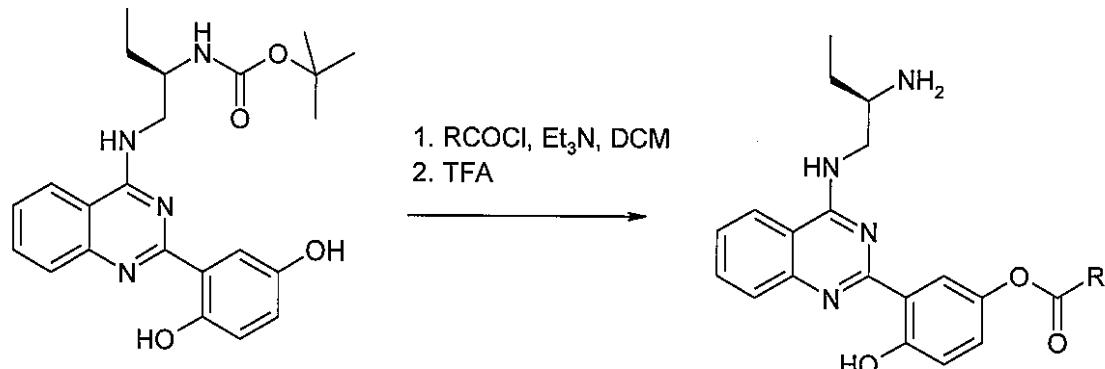
20

【0663】

酢酸3-(4-クロロ-キナゾリン-2-イル)-4-ヒドロキシ-フェニルエステル(0.19mmol、0.06g)のジメチルアセトアミド(2mL)溶液に、R-(+)-1,2-プロピレンジアミン二塩酸塩(0.34mmol、0.05g)およびトリエチルアミン(0.5mL)を加え、混合物を終夜攪拌した。溶液を加水分解し、酢酸エチルで抽出し、MgSO₄で乾燥した。残渣を分取HPLCにより精製して、標題化合物を得た。分析LCMS方法2、保持時間3.02分、M+H=353。¹H NMR(d-6 DMSO) δ: 1.15(d, 3H)、2.28(s, 3H)、3.54 ~ 3.60(m, 1H)、3.71 ~ 3.86(m, 2H)、6.92(d, 1H)、7.12(dd, 1H)、7.55(t, 1H)、7.76 ~ 7.85(m, 2H)、8.14(d, 1H)、8.37(d, 1H)、8.47(brs, 1H)。

30

【化133】

スキーム23

40

【0664】

一般的手順Dを用いて((R)-1-{[2-(2,5-ジヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを合成し、以下の通りに仕

50

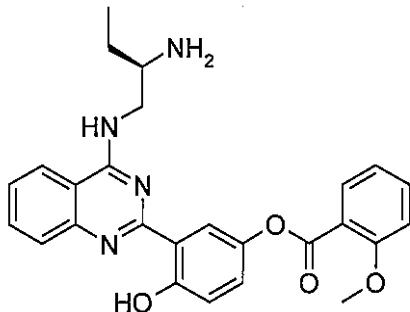
立てた。

【0665】

合成70

2-メトキシ-安息香酸3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-4-ヒドロキシ-フェニルエステル(XX-281)

【化134】



10

【0666】

((R)-1-{[2-(2,5-ジヒドロキシ-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.1mmol、0.04g)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリエチルアミン(0.15mmol、0.03mL)および2-メトキシ-ベンゾイルクロリド(0.12mmol、0.02mL)を順次加え、溶液を終夜攪拌した。溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を加え、混合物を2時間攪拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理し、続いて酢酸エチルで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製した。分析LCMS方法2、保持時間3.72分、 $M+H=459$ 。 1H NMR(δ -DMSO) : 0.96(t, 1H)、1.57~1.65(m, 1H)、3.38~3.40(m, 1H)、3.54(dd, 1H)、3.88(s, 3H)、4.03(d, 1H)、6.99(d, 1H)、7.01(t, 1H)、7.22~7.27(m, 2H)、7.53~7.63(m, 2H)、7.77~7.83(m, 2H)、7.88(d, 1H)、8.22(d, 1H)、8.36(d, 1H)、8.45(s, 1H)。

20

【0667】

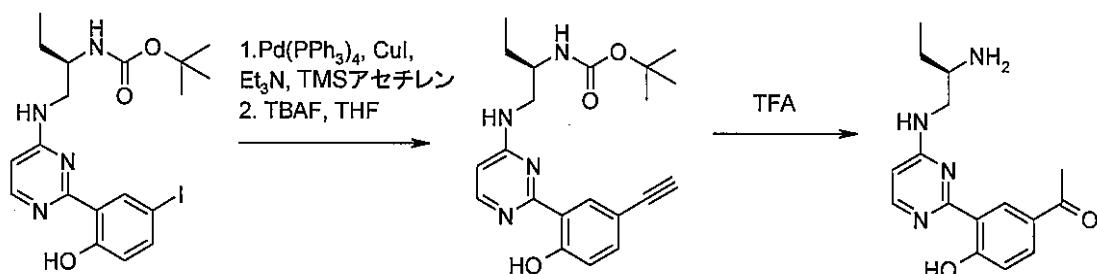
一般的合成手順U

以下の方法により、さらに化合物を調製した。手順Kを用いて((R)-1-{[2-(2-ヒドロキシ-5-ヨード-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを合成し、以下の方法で最終生成物に仕立てた。

30

【化135】

スキーム24



40

【0668】

手順Kを用いて((R)-1-{[2-(2-ヒドロキシ-5-ヨード-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを合成し、以下の通りに仕立てた。

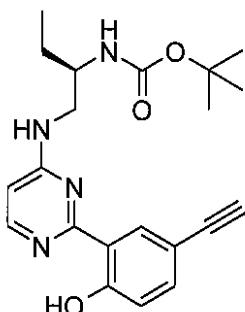
【0669】

合成71

((R)-1-{[2-(5-エチニル-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

50

【化136】



10

【0670】

((R)-1-{[2-(2-ヒドロキシ-5-ヨード-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.15mmol、0.070g)、ヨウ化銅(0.010mmol、0.0019g)、およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.007mmol、0.0086g)を、マイクロ波バイアルに秤量し、(トリメチルシリル)-アセチレン(0.45mmol、0.064mL)、トリエチルアミン(0.75mmol、0.105mL)およびアセトニトリル(0.5mL)で処理した。バイアルに蓋をし、150℃で10分間加熱した。反応混合物を冷却した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出し、ブライン(40mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、セライトを通して濾過し、蒸発させて、茶褐色ゴム状物を得た。残渣をTHF(1mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.5mmol、1.5mL、THF中1M)で処理し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出し、ブライン(40mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、標題化合物を茶褐色ゴム状物として得た。分析LCMS方法2、保持時間7.34分、 $M+H=455$ 。

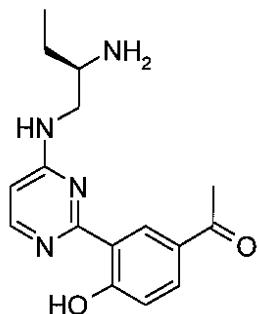
20

【0671】

合成72

1-[3-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-ヒドロキシ-フェニル]-エタノン(XX-221)

【化137】



30

【0672】

((R)-1-{[2-(5-エチニル-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.15mmol、0.060g)をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、室温で2時間攪拌し、反応混合物を2M炭酸ナトリウム溶液(20mL)に入れてケンチし、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。有機物をブライン(50mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、標題化合物を茶褐色ゴム状物として得た。分析LCMS方法2、保持時間0.73分、 $M+H=301$ 。

40

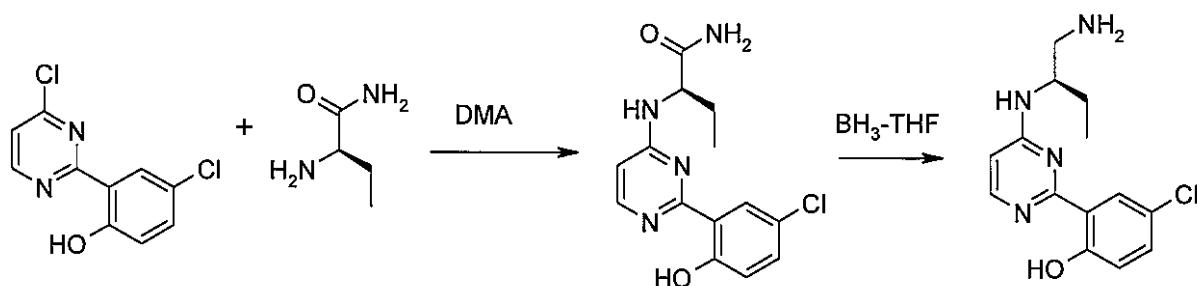
【0673】

一般的合成手順V

以下の方法により、さらに化合物を調製した。

【化138】

スキーム25



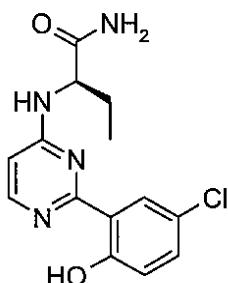
10

【0674】

合成73

(R)-2-[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ブチルアミド(XX-128)

【化139】



20

【0675】

4-クロロ-2-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-フェノール(0.622mmol、0.15g)のジメチルアセトアミド(2mL)溶液に、(R)-2-アミノ-ブチルアミド(0.746mmol、0.077g)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。溶液を水(20mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機物を蒸発させ、残渣を分取LCMSにより精製して、標題化合物を得た。分析LC MS方法2、保持時間3.85分、M+H=307。

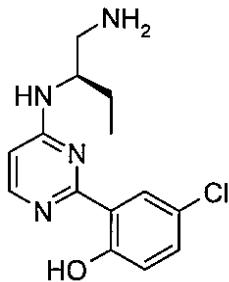
30

【0676】

合成74

2-[4-((R)-1-アミノメチル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イル]-4-クロロ-フェノール(XX-131)

【化140】



40

【0677】

(R)-2-[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ブチルアミド(0.326mmol、0.1g)に、BH₃-THFの1M溶液(1.63mmol、1.63mL)を滴下添加し、溶液を4時間攪拌し、次いでメタノールでクエンチした。溶媒を減圧下に除去し、残渣を分取HPLCにより精製して、標題化合物を得た。分析LCMS方法2、保持時間2.82分、M+H=293。

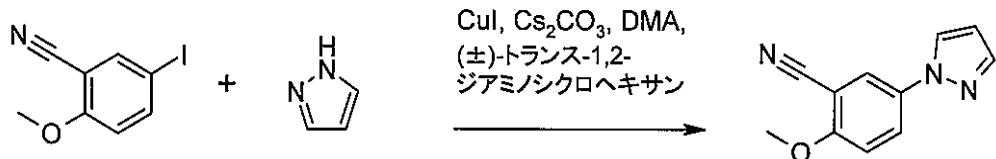
【0678】

50

一般的合成手順W

以下に示すさらなる手順を含む手順Kを用いて、XX-226を合成した。文献手順を用いて、市販されている5-ヨードサリチルアルデヒドからヨードベンゾニトリルを合成した。

【化141】

スキーム26

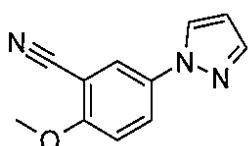
10

【0679】

合成75

2-メトキシ-5-ピラゾール-1-イル-ベンゾニトリル

【化142】



20

【0680】

5-ヨード-2-メトキシ-ベンゾニトリル(7mmol、1.81g)、ピラゾール(10.5mmol、0.72g)、炭酸セシウム(14mmol、4.56g)、およびヨウ化銅を、マイクロ波バイアルに秤量した。混合物を(+/-)-トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン(1.40mmol、0.16g)およびジメチルアセトアミド(1mL)で処理した。バイアルを密閉し、180°Cで15分間加熱した。反応混合物を冷却した。水(500mL)を含む分液漏斗に反応混合物を注ぎ入れ、次いで酢酸エチル(4×100mL)で抽出した。有機物をブライン(100mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させて暗色油とした。1:4酢酸エチル:シクロヘキサンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこれを精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。分析LCMS方法2、保持時間4.34分、 $M+H=200$ 。 $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : 7.90~7.84(m, 3H)、7.72(d, 1H)、7.06(d, 1H)、6.48(dd, 1H)、3.98(s, 3H)。

30

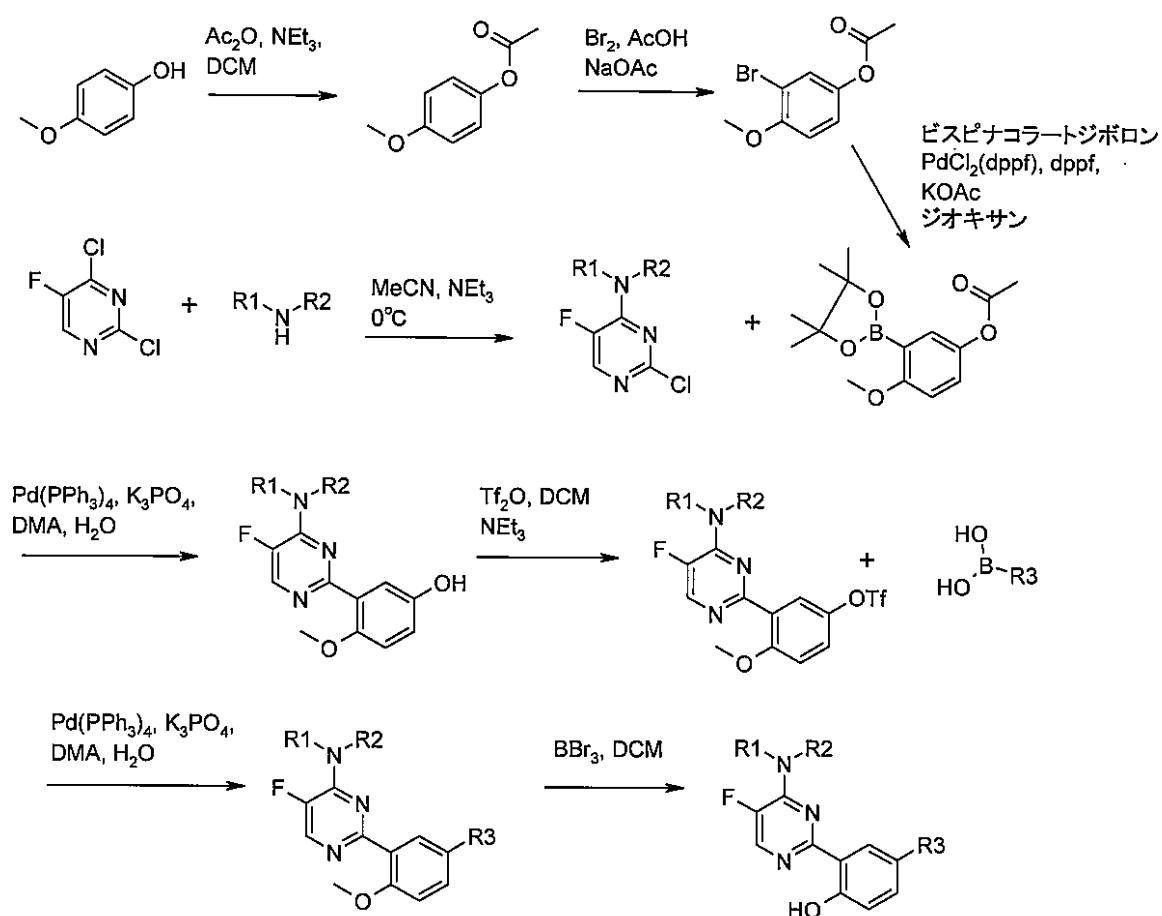
【0681】

一般的合成手順X

以下の方法により、さらに化合物を調製した。

【化143】

スキーム27



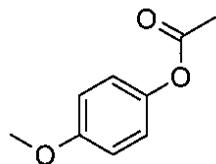
【0682】

合成76

酢酸4-メトキシ-フェニルエステル

30

【化144】



【0683】

4-メトキシフェノール(100mmol、12.41g)をジクロロメタン(250mL)に溶解し、0℃に冷却し、トリエチルアミン(120mmol、16.83mL)で、次いで塩化アセチル(110mmol、7.85mL)で少しづつ処理した。反応混合物を室温に加温し、室温で3日間攪拌した。水(250mL)を含む分液漏斗に反応混合物を注ぎ入れ、層を分離した。水溶液をジクロロメタン(1×100mL)で抽出した。有機物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(100mL)、次いでブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させて、標題化合物を茶褐色油として得、これを放置すると固化した。分析LCMS方法2、保持時間4.51分、M+H=208。

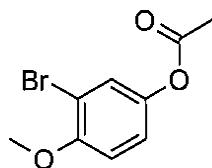
【0684】

合成77

酢酸3-ブロモ-4-メトキシ-フェニルエステル

40

【化145】



【0685】

酢酸4-メトキシ-フェニルエステル(100mmol、16.6g)を酢酸(70mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(200mmol、16.4g)で処理した。反応混合物を氷浴中0℃に冷却し、酢酸(70mL)中臭素(120mmol、6.1mL)で30分かけて滴下処理した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(500mL)で希釈し、酢酸エチル(2×250mL)で抽出した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(300mL)、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(200mL)で有機物を洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、標題化合物をオレンジ色油として得、これを放置すると固化した。分析LCMS方法2、保持時間4.94分、M+H=イオン化せず。¹H NMR CDCl₃ δ: 7.33~7.31(m, 1H)、7.04~6.99(m, 1H)、6.90~6.86(m, 1H)、3.88(s, 3H)、2.27(s, 3H)。

10

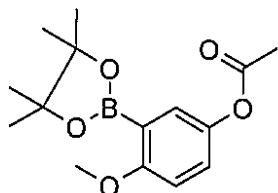
【0686】

合成78

酢酸4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルエステル

20

【化146】



【0687】

酢酸3-ブロモ-4-メトキシ-フェニルエステル(2mmol、0.49g)、ビス(ピナコラート)ジボロン(3mmol、0.76g)、PdCl₂(dppf)(0.20mmol、0.14g)、dppf(0.2mmol、0.11g)および酢酸カリウム(3mmol、0.29g)を、丸底フラスコに秤量し、ジオキサン(5mL)で処理した。反応混合物を24時間加熱還流した。酢酸エチルで溶離するシリカのショートプラグを通して反応混合物を濾過し、蒸発させて、暗茶褐色油を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:1酢酸エチル:シクロヘキサン、KMnO₄浸漬で可視化)により精製して、標題化合物を茶褐色固体として得た。収量0.42、72%。分析LCMS方法2、保持時間5.26分、M+H=293。

30

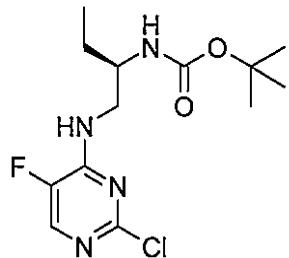
【0688】

合成79

{(R)-1-[(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル]-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

40

【化147】



50

【0689】

2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(3mmol、0.50g)をアセトニトリル(4mL)に溶解し、0℃に冷却した。次いで溶液をトリエチルアミン(4.2mmol、0.58mL)および、添加前に氷浴中で冷却しアセトニトリル(1mL)に溶解した((R)-1-アミノメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(4.2mmol、0.58g)で処理した。反応混合物を0℃で3時間攪拌し、次いで室温に加温した。溶媒を減圧下に除去し、水(100mL)を残渣に加えた。水溶液を酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、有機物をブライン(100mL)で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、標題化合物を透明油として得た。収量0.96、100%。分析LCMS方法2、保持時間4.98分、M+H=319。

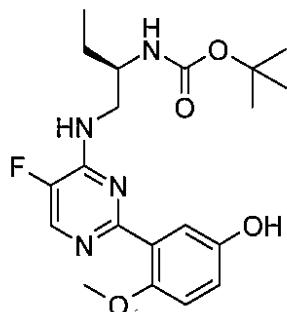
【0690】

10

合成80

((R)-1-{[5-フルオロ-2-(5-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化148】



20

【0691】

{(R)-1-[2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.0mmol、0.32g)、酢酸4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルエステル(1.1mmol、0.32g)、リン酸カリウム(2mmol、0.42g)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.2mmol、0.23g)をマイクロ波バイアルに秤量し、ジメチルアセトアミド(2mL)および水(0.5mL)で処理した。反応混合物をマイクロ波反応器中150℃で15分間加熱し、冷却し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機物を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、茶褐色油とした。溶離するために酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこれを精製し、標題化合物を白色固体として得た。収量0.36、88%。分析LCMS方法2、保持時間3.17分、M+H=407。

30

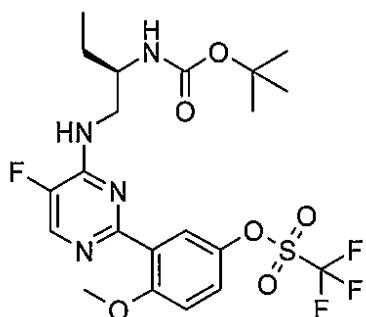
【0692】

合成81

トリフルオロ-メタンスルホン酸3-[4-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-メトキシ-フェニルエステル

【化149】

40



【0693】

50

((R)-1-{[5-フルオロ-2-(5-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.2mmol、0.08g)をDCM(2mL)に溶解し、トリエチルアミン(2mmol、0.28mL)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.4mmol、0.068mL)で処理した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。さらに等量のトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.4mmol、0.068mL)を加え、室温で3時間攪拌した。水(5mL)を加え、反応混合物を相分離カートリッジに加え、水溶液をDCM(2×5mL)で洗浄した。溶媒を蒸発させて、標題化合物を茶褐色油として得た。収量0.11g、100%。分析LCMS方法2、保持時間4.83分、M+H=539。

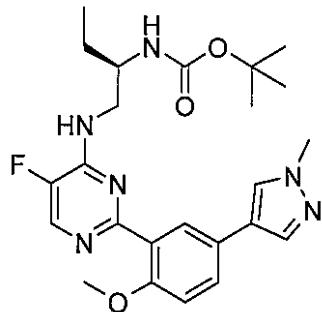
【0694】

合成82

10

[(R)-1-({5-フルオロ-2-[2-メトキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化150】



20

【0695】

トリフルオロ-メタンスルホン酸3-[4-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イル]-4-メトキシ-フェニルエステル(0.20mmol、0.11g)、メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.20mmol、0.041g)、リン酸カリウム(0.40mmol、0.084g)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.40mmol、0.046g)をマイクロ波バイアルに秤量し、ジメチルアセトアミド(1mL)で処理した。反応混合物をマイクロ波反応器中150℃で15分間加熱した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。有機物をブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、茶褐色油を得た。油をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:1酢酸エチル:シクロヘキサン、次いで100%酢酸エチルで溶離)により精製して、標題化合物を黄色ゴム状物として得た。収量28mg、33%。分析LCMS方法2、保持時間3.37分、M+H=471。

30

【0696】

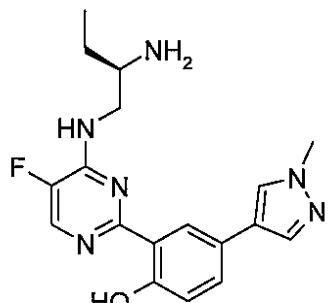
合成83

30

2-[4-((R)-2-アミノ-ブチルアミノ)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェノール

【化151】

40



【0697】

[(R)-1-({5-フルオロ-2-[2-メトキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリミジン-4-イル}]-

50

ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.060 mmol、0.03g)をDCM(2mL)に溶解し、-78℃に冷却した。溶液を3臭化ホウ素(0.6mmol、0.6mL、DCM中1M)で滴下処理し、-78℃で2時間次いで室温で4時間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20mL)に注意深く注ぎ入れ、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、茶褐色油を得、これを質量分離HPLCにより精製した。画分の蒸発により、標題化合物を黄色固体として得た。分析LCMS方法2、保持時間3.00分、M+H=357。

【0698】

同様の一般的方法を用いて、以下の化合物を合成した。

【0699】

10

表 S-14

識別番号	分析 LCMS		
	保持時間(分)	M+H	方法
XX-166	2.85	343	2
XX-195	3.00	357	2

【0700】

生物学的方法

20

PKD1タンパク質の発現および精製

標準的な分子生物技術を用いて、マウスPKD1(図1参照)に対応するDNA配列をBamH1およびEcoR1部位においてpFastBAc Htb(Invitrogen、米国)に挿入した。

【0701】

30

昆虫細胞培養物においてタンパク質の生成を誘発する市販のバキュロウィルス発現システム(Bac-to-Bac(登録商標)、HT Baculovirus Expression System、Invitrogen)を使用して、上記PKD1をヘキサヒスチジンタグ付加タンパク質構造体として発現した。タンパク質は、典型的には、PKD1のキナーゼドメインに対する遺伝子を含む遺伝子操作バキュロウィルスを1Lのsf9細胞に接種することによって発現させた。Sf9細胞はICR Ltdから入手した。

【0702】

40

PKD1の精製を標準的なクロマトグラフィー処理によって達成した。金属親和性クロマトグラフィー(GE Healthcare Life Sciences、HiTrap Chelatingクロマトグラフィーカラム)を用いて、粗製遠心分離した溶解細胞上清からの捕捉を達成し、(ゲル電気泳動およびウェスタンプロットによって評価する場合に)PKD1を示す断片を单一精製工程によってさらに精製した。これを、mono Q陰イオン交換クロマトグラフィーシステム(GE Healthcare Life Sciences、HiTrap HP Qカラム)を用いて実施した。精製したPKD1(アミノ酸配列が図2に示される)を市販のキナーゼアッセイ(Molecular Devices IMAPキナーゼアッセイキット; 例えば、Singhら、2005参照)で活性について試験した。このプロトコルは、Biomek FXを使用して実施される384ウェルマイクロプレート型蛍光偏光IMAPアッセイでタンパク質キナーゼD活性の阻害剤として化合物をスクリーニングする方法を示す。

【0703】

PKD1(マウスキナーゼドメイン)酵素活性アッセイ試薬

キナーゼアッセイ反応緩衝液:これは、0.22 μMの濾過された25mM HEPESおよび2mMのMgCl₂(pH7.5)で構成されていた。

【0704】

50

キナーゼ酵素:(上記の)バキュロウィルスから精製され、-70℃で保存されたアリコートから得られた約100 μg/mLのマウスPKD1キナーゼドメイン。反応緩衝液で1:300に希釈(9mL当たり30 μL-さらなる4mLのデッドボリュームを有するプレート毎に5mL)し、使用前にボ

ルテックスすることによって最終濃度が0.1 μg/mLのPKD1を調製した。酵素変性に備えて、この濃度を定期的に確認することが必要であった。

【0705】

基質:Molecular Devicesから得られたフルオレセイン標識グリコーゲンシンターゼ由来ペプチド(F1)-KKLNRTLSVA(MAPKAP K2基質としても知られる)(製品コードR7127)。20 μMの原液をキナーゼ/反応緩衝液中に1:66に希釈(9mL当たり135 μL;さらなる4mLのデッドボリュームを有する箇所当たり1mL未満を必要とするプランクウェルについては反応緩衝液5mL当たり75 μL)することによって300nMで使用した。

【0706】

ATP:Sigmaによって供給された(製品コードA-7699)。20mMのNaOH中10mMの原液から反応緩衝液中1mMのATP原液を調製し、-70 °Cでアリコートとして保存した。1mM原液を反応緩衝液で1:25に希釈(6mL当たり240 μL-さらなる4mLのデッドボリュームを有するプレート毎に2mL)し、使用前にボルテックスすることによってそれを40 μMで使用した。

10

【0707】

IMAP試薬:IMAP結合試薬(製品コードR7207)および結合緩衝液(製品コードR7208)をMolecular Devicesから入手した。双方を+4 °Cで保存した。ビーズを静かに再懸濁させてから緩衝液中に1:400に希釈(結合緩衝液を5X原液として供給し、それを使用前に水で希釈した)し、次いでボルテックスしてからウェルに添加した。4mLの結合緩衝液を含む16mLの水および50 μL結合試薬をプレート毎に使用した(さらなる3mLのデッドボリュームを有するプレート毎に17mL)。

20

【0708】

方法

反応緩衝液中13 μLキナーゼ/基質をコーニングブラック低結合性384ウェル(90 μL容量)マイクロプレートの「試験」およびすべての「対照」ウェルに添加して、それぞれ0.2 μg/mlおよび200nMの反応濃度を得た。反応緩衝液中13 μLの基質を「プランク」ウェルに添加して、200nMの反応濃度を得た。10% DMSO/水中2 μLの試験化合物を「試験」ウェルに添加して、100 ~ 0.001 μMの最終濃度を得た。2 μLの10%DMSO/水を「プランク」および「対照」ウェルに添加した。反応緩衝液中5 μLのATPをすべてのウェルに添加して、10 μMの反応濃度を得た。次いで、反応混合物を室温で25分間インキュベートした。インキュベート時間に統いて、結合緩衝液中40 μLのIMAP結合試薬をすべてのウェルに添加した。反応物を室温で30分間さらにインキュベートした。Ex485 Em535(アナリスト設定:Z高さ5mm、G因子0.95、ウェル当たりの読み取り1、集積度100000 μs、感度増幅2)での1回の読み取りによりアナリストマイクロプレート読み取り装置(Molecular Devices)を使用して各ウェルにおける基質の蛍光偏光を記録した。

30

【0709】

対照ウェルで測定した平均値からプランクウェルにおける平均値を差し引いた値と比較した、試験サンプルの活性からプランクウェルにおける平均値を差し引いた値に基づいて、阻害率(%)を計算した。

【0710】

Xifitソフトウェア(IDBS Inc.、米国)を使用して、10点用量シグモイド「用量-応答」曲線から、IC₅₀値を計算した。データを、以下の4パラメータロジスティックモデル/シグモイド用量応答に、フィットさせた。

40

【数1】

$$Fit = A + \left(\frac{(B - A)}{\left(1 + \left(\frac{C}{X} \right)^D \right)} \right)$$

50

【0711】

(式中、

A=最小フィット(0に固定)

B=最大フィット(100に固定)

C=中間フィット(予め1にフィットさせた)

D=曲線の直線部の勾配、ヒルスロープ(予め0.1にフィットさせた))。

【0712】

Cの値は、試験化合物のIC₅₀を表す。

【0713】

PKD1(ヒト全長)酵素活性アッセイ

10

キナーゼアッセイ反応緩衝液:これは、0.22 μMの濾過された25mM HEPESおよび2mMのMgCl₂(pH7.5)で構成されていた。

【0714】

キナーゼ酵素:Update Ltdから購入した約100 μg/mLのヒト全長PKD1(製品コード14-508)を-70 °Cで保存されたアリコートから得た。反応緩衝液中に1:300に希釈(9mL当たり30 μL-さらなる4mLのデッドボリュームを有するプレート毎に5mL)し、使用前にボルテックスすることによって最終濃度が0.3 μg/mLのそれを調製した。

【0715】

基質:Molecular Devicesから、フルオレセイン標識グリコーゲンシンターゼ由来ペプチド(F1)-KKLNRTLSVA(MAPKAP K2基質としても知られる)を得た(製品コードR7127)。20 μMの原液をキナーゼ/反応緩衝液中に1:66に希釈(9mL当たり135 μL;さらなる4mLのデッドボリュームを有する箇所当たり1mL未満を必要とするプランクウェルについては反応緩衝液5mL当たり75 μL)することによって200nMで使用した。

20

【0716】

ATP:(Sigmaから入手、製品コードA-7699)。20mMのNaOH中10mMの原液から反応緩衝液中1 mMのATP原液を調製し、-70 °Cでアリコートとして保存した。1mM原液を反応緩衝液中に1:25に希釈(6mL当たり240 μL-さらなる4mLのデッドボリュームを有するプレート毎に2mL)し、使用前にボルテックスすることによってそれを40 μMで使用した。

【0717】

IMAP試薬:IMAP結合試薬(製品コードR7207)および結合緩衝液(製品コードR7208)をMolecular Devicesから入手し、+4 °Cで保存した。ビーズを静かに再懸濁させてから緩衝液中に1:400に希釈(結合緩衝液を5X原液として供給し、それを使用前に水で希釈した)し、次いでボルテックスしてからウェルに添加した。4mLの結合緩衝液を含む16mLの水および50 μL結合試薬をプレート毎に使用した(さらなる3mLのデッドボリュームを有するプレート毎に17mL)。

30

【0718】

方法

反応緩衝液中13 μLキナーゼ/基質をコーニングブラック低結合性384ウェル(90 μL容量)マイクロプレートの「試験」およびすべての「対照」ウェルに添加して、それぞれ0.2 μg/mlおよび200nMの反応濃度を得た。反応緩衝液中13 μLの基質を「プランク」ウェルに添加して、200nMの反応濃度を得た。10% DMSO/水中2 μLの試験化合物を「試験」ウェルに添加して、100 ~ 0.001 μMの最終濃度を得た。2 μLの10%DMSO/水を「プランク」および「対照」ウェルに添加した。反応緩衝液中5 μLのATPをすべてのウェルに添加して、10 μMの反応濃度を得た。次いで、反応混合物を室温で25分間インキュベートした。インキュベート時間に統一して、結合緩衝液中40 μLのIMAP結合試薬をすべてのウェルに添加した。次いで、反応物を室温で30分間以上さらにインキュベートした。

40

【0719】

Ex485 Em535(アナリスト設定:Z高さ5mm、G因子0.95、ウェル当たりの読み取り1、集積度100 000 μs、感度増幅2)での1回の読み取りによるアナリストマイクロプレート読み取り装置(Molecular Devices)を使用して、各ウェルにおける基質の蛍光偏光を記録した。

50

【0720】

対照ウェルで測定した平均値からプランクウェルにおける平均値を差し引いた値と比較した、試験サンプルの活性からプランクウェルにおける平均値を差し引いた値に基づいて、阻害率(%)を計算した。

【0721】

XIfitソフトウェア(IDBS Inc.、米国)を使用して、10点用量シグモイド「用量-応答」曲線からIC₅₀値を計算した。データを、以下の4パラメータロジスティックモデル/シグモイド用量応答にフィットさせた。

【数2】

$$Fit = A + \left(\frac{(B-A)}{1 + \left(\frac{C}{X} \right)^D} \right)$$

10

【0722】

(式中、

A=最小フィット(0に固定)

20

B=最大フィット(100に固定)

C=中間フィット(予め1にフィットさせた)

D=曲線の直線部の勾配、ヒルスロープ(予め0.1にフィットさせた))。

【0723】

Cの値は、試験化合物のIC₅₀を表す。

【0724】

PKD2(ヒト全長)酵素活性アッセイ

試薬

キナーゼアッセイ反応緩衝液:これは、0.22 μMの濾過された25mM HEPESおよび10mMのMgCl₂(pH7.5)で構成されていた。

30

【0725】

キナーゼ:約100 μg/mLのヒト全長PKD2(製品コード14-506)をUpstate Ltdから購入し、-70 °Cで保存されたアリコートから得た。反応緩衝液中に1:300に希釈(9mL当たり30 μL-さらなる4mLのデッドボリュームを有するプレート毎に5mL)し、使用前にボルテックスすることによって最終濃度が0.1 μg/mLのそれを調製した。酵素変性に備えて、この濃度を定期的に確認することが必要である。

【0726】

基質:Molecular Devicesから、フルオレセイン標識グリコーゲンシンターゼ由来ペプチド(F1)-KKLNRTLSVA(MAPKAP K2基質としても知られる)を得た(製品コードR7127)。20 μMの原液をキナーゼ/反応緩衝液中に1:10に希釈(9mL当たり900 μL;さらなる4mLのデッドボリュームを有する箇所当たり1mL未満を必要とするプランクウェルについては反応緩衝液5mL当たり500 μL)することによって2 μMで使用した。

40

【0727】

ATP:(Sigmaから入手、製品コードA-7699)。20mMのNaOH中10mMの原液から反応緩衝液中1 mMのATP原液を調製し、-70 °Cでアリコートとして保存した。100mM原液を反応緩衝液中に1:166.6に希釈(6mL当たり36 μL-さらなる4mLのデッドボリュームを有するプレート毎に2mL)し、使用前にボルテックスすることによってそれを600 μMで使用した。

【0728】

IMAP試薬:IMAP結合試薬(製品コードR7207)および結合緩衝液(製品コードR7208)をMolecular Devicesから入手した。双方を+4 °Cで保存した。ビーズを静かに再懸濁させてから緩衝液中に1:400に希釈し(結合緩衝液を5×原液として供給し、それを使用前に水で希釈す

50

る)、次いでボルテックスしてからウェルに添加した。4mLの結合緩衝液を含む16mLの水および50 μL結合試薬をプレート毎に使用した(さらなる3mLのデッドボリュームを有するプレート毎に17mL)。

【0729】

方法

反応緩衝液中5 μLキナーゼ/基質をコーニングブラック低結合性384ウェル(90 μL容量)マイクロプレートの「試験」およびすべての「対照」ウェルに添加して、それぞれ0.1 μg/mlおよび2 μMの反応濃度を得た。反応緩衝液中5 μLの基質を「プランク」ウェルに添加して、2 μMの反応濃度を得た。40% DMSO/水中1 μLの試験化合物を「試験」ウェルに添加して、100 ~ 0.001 μMの最終濃度を得た。1 μLの10%DMSO/水を「プランク」および「対照」ウェルに添加した。反応緩衝液中4 μLのATPをすべてのウェルに添加して、10 μMの反応濃度を得た。次いで、反応混合物を室温で90分間インキュベートした。インキュベート時間に統いて、90 μLの冷1×反応緩衝液を添加した。統いて、得られた溶液の20 μLを新しい同一のマイクロプレートに移した。結合緩衝液中40 μLのIMAP結合試薬をこの新しいマイクロプレートのすべてのウェルに添加した。反応物を室温で30分間以上さらにインキュベートした。Ex485 Em535(アナリスト設定:Z高さ5mm、G因子0.95、ウェル当たりの読取1、集積度100000 μs、感度増幅2)での1回の読取によりアナリスト(Molecular devices)マイクロプレート読取装置を使用して、ペプチド基質の蛍光偏光を測定した。

10

【0730】

対照ウェルで測定した平均値からプランクウェルにおける平均値を差し引いた値と比較した、試験サンプルの活性からプランクウェルにおける平均値を差し引いた値に基づいて、阻害率(%)を計算した。

20

【0731】

XIfitソフトウェア(IDBS Inc.、米国)を使用して、10点用量シグモイド「用量-応答」曲線からIC₅₀値を計算した。データを、以下の4パラメータロジスティックモデル/シグモイド用量応答にフィットさせた。

30

【数3】

$$Fit = A + \left(\frac{(B-A)}{\left(1 + \left(\frac{C}{X} \right)^D \right)} \right)$$

【0732】

(式中、

A=最小フィット(0に固定)

B=最大フィット(100に固定)

C=中間フィット(予め1にフィットさせた)

D=曲線の直線部の勾配、ヒルスロープ(予め1にフィットさせた))。

40

【0733】

Cの値は、試験化合物のIC₅₀を表す。

【0734】

ウェスタンプロット916(ホスホ-Ser916 PKD1)アッセイ

PANC-1(ATCC CRL-1469)細胞を6ウェルプレートに接種した。細胞を一晩血清枯渇させた後、細胞をウェル毎に1mLの無血清培地で2回洗浄し、次いで無血清培地中で処理を加えた。

40

【0735】

細胞を2 μM、5 μM、10 μMまたは30 μMのアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物、あるいは比較のための3 μMのGF1(2-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-

50

イル]-3-(1H-インドール-3-イル)-マレイミド、PKC阻害剤)で1時間にわたって処理した。次いで、200nMのPDBu(ホルボール、12,13-ジブチレート)を10分間にわたってウェルに添加した。処理毎に2つのウェルを使用した。

【0736】

次いで、細胞を溶解緩衝液(ウェル毎に40μL)に擦り取り、サンプルをホモジナイズし、タンパク質濃度を測定した。抗PKD1(ヒト)抗体(Cell Signaling Technology、No.2052、Lot 3)および抗ホスホ-PKD1(ヒト)(Ser916)抗体(Cell Signaling Technology、No.2051、Lot 3)を使用してウェスタン分析を行うために、等量のタンパク質溶解物(26μg)をプレキャストゲル(10%)にローディングした。

【0737】

結果を図4および図5に示す。

【0738】

図4は、アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物(XX-032)の漸増量(2、5、10、30μM)で処理されたPANC-1細胞の細胞溶解物のウェスタンプロット分析の写真である。抗PKD1抗体(中央パネル)、抗ホスホ-PKD1(Ser916)抗体(上部パネル)および抗チューブリン抗体(下部パネル)を使用して細胞溶解物を分析した。

【0739】

図5は、図4に示されるウェスタンプロットの定量化を示した図である。示したカラムは、ホスホ-PKD1(Ser916)レベルの濃度測定によって測定されたリン酸化率(%)を表す。それらの結果を、測定されたPKD1レベルに対して標準化し、PDBu刺激対照におけるリン酸化のレベルの百分率で表した。

【0740】

両図は、アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物が、およそ4μMのIC₅₀で、用量応答形式で、PANC-1細胞におけるPDBu刺激されたPKD1 Ser916のリン酸化を阻害したことを見た。

【0741】

ニューロテンシン増殖アッセイ

PANC-1細胞のニューロテンシン刺激型増殖は、PKD依存性経路によって媒介されることが既に示されている(例えば、Guhaら、2002参照)。

【0742】

PANC-1細胞へのBrdUの取り込みを利用して、DNA合成、そして細胞増殖のレベルを測定した。細胞を10cm²細胞培養皿に接種した(E4+10%FCS中1×10⁶個/ウェル)。血清枯渇後(24時間後)、細胞をアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物で1時間処理してからニューロテンシンを添加した(最終濃度50nM)。次いで、細胞をさらに23時間インキュベートしてから、最後に1時間にわたってBrdU(10μM)を添加した。サンプルを、70%エタノールを使用して固定し、抗BrdU抗体(Becton Dickinson Cat No.347580、Lot No.13467)で標識した後、ウサギポリクローナル抗マウス-FITC抗体(DakoCytomation Cat No.F0313、Lot No.00015066)およびヨウ化プロピジウムで標識した。次いで、サンプルを蛍光活性化細胞選別(FACS)によって分析した。測定した蛍光は、取り込まれたBrdUに正比例していた。

【0743】

血清枯渇細胞を50nMのニューロテンシン(NT)で刺激すると、細胞増殖が約2.7倍になった。細胞を5μMのアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物(XX-032)で処理することによって、ニューロテンシン刺激型PANC-1増殖を基底レベルまで抑制した。ウェスタンプロットは、測定可能なレベルのpSer916 PKD1リン酸化、そしてPKD活性を刺激するのに50nMのニューロテンシンが十分であることを実証していた(図6参照)。

【0744】

図6は、ニューロテンシン増殖アッセイの結果のグラフである。グラフの各カラムは、細胞増殖の指標としての、PANC-1細胞へのBrdUの平均取り込み率(%)を表す。左側の2つのカラムは、DMSOの対照(基底レベルの非刺激細胞増殖)およびDMSO+50nMニューロテンシン(刺激された細胞増殖)を表す。右側の2つのカラムは、ニューロテンシン刺激細胞増殖に対する

10

20

30

40

50

る、2つの異なる濃度(5 μMおよび2 μM)のアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物の影響を表す。グラフは、アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物の量の増加によって細胞増殖の刺激が抑制されたことを示している。

【0745】

MTTアッセイ

MTT(臭化3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウム)アッセイを使用して、細胞生存度および細胞増殖に対する化合物の影響を評価し、化合物が細胞毒性を有するかどうかを判定することができる。生細胞において、テトラゾリウム塩(MTT)は、定量することができる着色ホルマザン生成物(1-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]3,5-ジフェニルホルマザン)に還元される。MTTの還元は、細胞のミトコンドリアの機能によるものである。10

【0746】

PANC-1細胞を96ウェルプレートに接種し(E4+10% FCS中 1×10^4 個/ウェル)、37℃、5%CO₂の条件で一晩インキュベータに置いた。細胞を16時間にわたって血清枯渇(E4+0.5%FCS)し、次いで完全培地中アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物(XX-032)で1時間処理してから、ニューロテンシン(50nM)でさらに23時間または47時間処理した(E4+0.5%FCS;試験化合物に対する全曝露時間は、24時間または48時間であった; 37°C 、5%CO₂)。適切な時点で、プレートをインキュベータから取り出し、培地を吸引除去した。ウェル毎に2mg/mLのMTT溶液を50 μL添加し、2.5~4時間にわたってプレートをインキュベータに戻した。インキュベーション後、プレートをインキュベータから取り出し、MTT溶液を細胞から完全に吸引除去した。50 μLのDMSOを各ウェルに添加し、泡をウェルに導入することなく、プレートを1分間にわたって激しく攪拌した。プレートを562nmで96ウェルプレート読取装置(Lab Systems、Ascent Multiscan)で読み取った。それらの結果を図7に示す。20

【0747】

アポトーシスアッセイ

PKD2は、アポトーシスに対する細胞の抵抗性を強化することにより細胞生存において役割を果たすことが示された(例えば、Trauzoldら、2003; Storzら、2005参照)。加えて、ヒトキナーゼのsiRNAスクリーニングの結果により、PKD2が生存キナーゼとして同定された(Mackeiganら、2005)。30

【0748】

PANC-1細胞を96ウェルプレートに接種し(E4+10%FCS中 1×10^4 個/ウェル)、37℃、5%CO₂の条件で一晩インキュベータに置いた。細胞を16時間にわたって血清枯渇(E4+0.5%FCS)し、次いで完全培地中アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物で1時間処理してから、ニューロテンシン(NT;50nM)でさらに23時間または47時間処理した(E4+0.5%FCS;試験化合物に対する全曝露時間は、24時間または48時間であった)。次いで、製造元の説明書に従って、細胞をカスパー3/7活性(カスパー-*Glo*;プロメガ)についてアッセイした。

【0749】

カスパー-*Glo*アッセイは、カスパー-3および7活性を測定する均質発光アッセイである。そのアッセイキットは、カスパー-ゼ活性、ルシフェラーゼ活性および細胞溶解について製造元が最適化した試薬にテトラペプチドDEVDを含む、発光性カスパー-3および7基質を提供する。これらの試薬は、細胞サンプルに添加されると、細胞溶解を引き起こし、続いて、基質をカスパー-ゼ切断させ、ルシフェラーゼによって生成された発光シグナルが生成され、それにより発光が、存在するカスパー-ゼ活性の量に比例することとなる。カスパー-ゼ活性の増加は、アポトーシスの増加に比例する。40

【0750】

PANC-1細胞を5 μMのアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物(XX-032)で48時間処理すると、カスパー-3/7活性が5倍に増加し、対応して細胞生存度が2倍減少した。これらのデータは、試験化合物がアポトーシスによる細胞死を誘導したことを示唆している(図7参照)。

【0751】

10

20

30

40

50

図7は、このアッセイで得られた結果のグラフを示す。示されたカラムは、アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物(XX-032)の存在下での生存度またはアポトーシスの誘導における変化を示す。細胞生存度を2つの異なる時点(24時間および48時間)でMTTアッセイにより測定し、アポトーシスの誘導を2つの異なる時点(24時間および48時間)でカスパーゼアッセイにより測定した。データを対応する対照に対するそのレベルの百分率で表す。

【0752】

透過性

脂質-PAMPA(並行人工膜透過アッセイ)法は、薬物の受動的細胞横断透過性を予測するために設計された非細胞ベースのアッセイである。メタノールを「生体膜」対照として使用した。

10

【0753】

試験化合物含有供与体溶液(500 μM)を、以下の表に示されるように10mM原液である試験化合物のPBS中への希釈(150 μL/ウェル)によって1.5mLエッペンドルフ管中に調製した。水性受容体緩衝液は、30mL管中に調製されたPBS中5%DMSO溶液(pH7.4; 300 μL/ウェル)であった。

【0754】

表1 薬物含有供与体溶液の調製		
	3通り	2×3通り
DMSO 中 10mM 原液	25 μL	50 μL
PBS	475 μL	950 μL

【0755】

レシチンを不活性ガス(窒素)下で-20℃に維持した。1.5mLエッペンドルフ管において、レシチンをドデカン(±500 μL/プレート)に溶解させた1%溶液(w/v; 5mg/500 μL)を調製した。その混合物を超音波処理して、(レシチン溶液が水の透明さに近づくまでの)完全な溶解を確保した。マルチスクリーンフィルタプレート(供与体プレート)の暗渠を除去した。膜の裏面がいずれの表面にも接触しないように、供与体プレートを真空マニホールドにセットした。5 μLのレシチン/ドデカン混合物を各「供与体」プレートウェルに添加し、また5 μLのメタノールを対照とした。人工膜の塗布直後(レシチン/ドデカンの場合は最大10分間以内およびメタノールの場合は3分間以内)に、150 μLの試験化合物含有供与体溶液を供与体プレートの各ウェルに添加した。300 μLの水性受容体緩衝液を受容体プレートの各ウェルに添加した。試験化合物が充填された供与体プレートを受容体プレートに入れ、膜の裏面がすべてのウェルの緩衝液と接触していることを確認した。プレート蓋を交換し、プレートを室温で16時間インキュベートした。インキュベーション後、50 μL/ウェルの供与体および受容体溶液をUV-star用96ウェルプレートに移し、50 μLのDMSOを添加した。この後にプレートを走査した。透過率(P_e)を以下のように決定した。標準較正によって相関係数(r²)が0.85より大きい線形曲線が生成された場合は、UV/Vis分光法を用いて透過率を決定することが可能であった。そうでない場合(r²<0.85の場合)は、代替的な方法(HPLC)の方が適切であった。

20

【0756】

較正曲線のY切片を実測吸光度(Abs)から差し引き、この結果値を較正曲線の勾配で割り、希釈率を乗することによって、供与体区画および受容体区画における最終薬物濃度を求めた。

30

40

【数4】

$$\text{濃度 } (\mu\text{M}) = \left(\frac{(\text{Abs-Y切片})}{\text{勾配}} \right) \times \text{希釈率}$$

【0757】

供与体区画および受容体区画における濃度値から、以下の式を用いて透過率 P_e (cm/s) を計算することができる。

【数5】

$$\log P_e = \log \left\{ C \times -\ln \left(1 - \frac{[\text{薬物}]_{\text{受容体}}}{[\text{薬物}]_{\text{平衡}}} \right) \right\}$$

10

この式中、

【数6】

$$C = \left(\frac{V_D \times V_A}{(V_D + V_A) \times \text{面積} \times \text{時間}} \right)$$

20

であり、ここで、

V_D	供与体区画の容量	cm^3 単位で表す; $150 \mu\text{L} = 0.15 \text{ cm}^3$
V_A	受容体区画の容量	cm^3 単位で表す; $300 \mu\text{L} = 0.3 \text{ cm}^3$
面積	膜の活性表面積	膜面積 × 多孔率として定義される: $0.24 \text{ cm}^2 \times 100 \%$
時間	アッセイのためのインキュベーション時間	秒単位で表す
$[\text{薬物}]_{\text{受容体}}$	アッセイ完了時の受容体区画における化合物の濃度	濃度 = (吸光度 / モル吸光度係数) × 10^6
$[\text{薬物}]_{\text{平衡}}$	理論的平衡時の化合物の濃度	濃度 = {用量 [μmol] / $(V_D + V_A)$ [μL] } × 10^6

30

である。

【0758】

以下の17種の化合物について透過率 (P_e) を測定した。

【0759】

No.	識別番号	No.	識別番号	No.	識別番号
1	XX-030	7	XX-063	13	XX-094
2	XX-039	8	XX-069	14	XX-096
3	XX-043	9	XX-073	15	XX-100
4	XX-044	10	XX-077	16	XX-101
5	XX-050	11	XX-084	17	XX-106
6	XX-051	12	XX-093		

40

【0760】

透過率 (P_e) の値は、以下の通りであった。

試験した少なくとも3種の化合物は、透過率が少なくとも 10^{-5} cm/s である。

50

試験した少なくとも6種の化合物は、透過率が少なくとも 5×10^{-6} cm/sである。

試験した少なくとも12種の化合物は、透過率が少なくとも 10^{-6} cm/sである。

【0761】

さらなる生物学的データ

XX-001～XX-125およびYY-001～YY-002の127種の化合物について上記のPKD1(マウスキナーゼドメイン)酵素活性アッセイを用いて生物学的データを得た。

【0762】

PKD1(マウスキナーゼドメイン)酵素活性アッセイでは、IC50(μM)値は以下の通り：

試験した少なくとも11種の化合物は、IC50が0.001 μM以下であり；

10

試験した少なくとも28種の化合物は、IC50が0.01 μM以下であり；

試験した化合物の少なくとも57種は、IC50が0.1 μM以下であり；

試験した化合物の少なくとも97種は、IC50が1 μM以下であり；

試験した化合物の少なくとも114種は、IC50が10 μM以下であった。

【0763】

PKD1(マウスキナーゼドメイン)酵素活性アッセイでは、XX-097のIC50(μM)値は、0.016 μMであった。

【0764】

XX-001～XX-143およびXX-145～XX-344およびYY-001～YY-003の346種の化合物について、上記のPKD1(マウスキナーゼドメイン)酵素活性アッセイを用いて生物学的データを得た。

20

【0765】

PKD1(マウスキナーゼドメイン)酵素活性アッセイでは、IC50(μM)値は以下の通り：

試験した少なくとも47種の化合物は、IC50が0.001 μM以下であり；

試験した少なくとも153種の化合物は、IC50が0.01 μM以下であり；

試験した化合物の少なくとも228種は、IC50が0.1 μM以下であり；

試験した化合物の少なくとも305種は、IC50が1 μM以下であり；

試験した化合物の少なくとも333種は、IC50が10 μM以下であった。

【0766】

XX-026、XX-168、XX-183、XX-184、XX-190、XX-201、XX-202、XX-207、XX-209、XX-210、XX-227、XX-230、XX-265、XX-266、XX-267、XX-276の16種の化合物について、上記のPKD1(ヒト全長)酵素活性アッセイを用いて生物学的データを得た。

30

【0767】

PKD1(ヒト全長)酵素活性アッセイでは、IC50(μM)値は以下の通り：

試験した化合物の少なくとも9種は、IC50が0.001 μM以下であり；

試験した化合物すべてが、0.01 μM以下のIC50を有していた。

【0768】

PKD1(ヒト全長)酵素活性アッセイでは、化合物XX-276は、IC50(μM)値が0.0009 μMであった。

【0769】

XX-207、XX-210、XX-202、XX-230、XX-209、XX-168、XX-276、XX-227、XX-267、XX-190、XX-184、XX-183、XX-201、XX-026、XX-265、XX-266の16種の化合物について、上記のPKD2(ヒト全長)酵素活性アッセイを用いて生物学的データを得た。

40

【0770】

PKD2(ヒト全長)酵素活性アッセイでは、IC₅₀(μM)値は以下の通り：

試験した化合物の少なくとも9種は、IC50が0.01 μM以下であり；

試験した化合物すべてが、0.1 μM以下のIC50を有していた。

【0771】

PKD2(ヒト全長)酵素活性アッセイでは、化合物XX-276は、IC50(μM)値が0.0041 μMであった。

【0772】

50

以上に、本発明の原理、好ましい実施形態および使用形態を記載した。しかし、本発明は、記載の特定の実施形態に限定されるものと見なされるべきではない。その代わり、上記実施形態は、限定的でなく例示的なものと見なされるべきであり、本発明の範囲を逸脱することなく、当業者がそれらの実施形態に変更を加えることができることを理解すべきである。

【 0 7 7 3 】

参考文献

本発明、および本発明が関する技術水準をより十分に説明／開示するために、いくつかの特許および文献が引用されている。これらの参考文献の全リストを以下に提示する。これらの参考文献の各々は、個々の参考文献が具体的かつ個別に参照により組み込まれていることが示されているのと同程度に、その全体が参照により本開示に組み込まれる。

10

【 0 7 7 4 】

Bollag WB, Dodd ME, Shapiro BA. (2004). Protein kinase D and keratinocyte proliferation. *Drug News Perspect.* Mar;17(2):117-26.

Bowden, E.T., Barth, M., Thomas, D., Glazer, R.I. & Mueller, S.C. (1999). An invasion-related complex of cortactin, paxillin and PKC μ associates with invadopodia at sites of extracellular matrix degradation. *Oncogene* 18(31), 4440-9.

Doppler H, Storz P, Li J, Comb MJ, Toker A., (2005), A phosphorylation state-specific antibody recognizes Hsp27, a novel substrate of protein kinase D. *J Biol Chem.* 280(15):15013-15019.

20

Garrido C, Schmitt E, Cande C, Vahsen N, Parcellier A, Kroemer G. N (2003). HSP27 and HSP70: potentially oncogenic apoptosis inhibitors. *Cell Cycle.* 6, 579-584.

- Gonzales, J.E., et al., "Quinazolines Useful as Modulators of Ion Channels," international patent publication number WO 2004/078733, published 16 September 2004.
- Guha S, Lunn JA, Santiskulvong C and Rozengurt, E (2003). Neurotensin stimulates PKC-dependent mitogenic signaling in human pancreatic carcinoma cell line PANC-1. *Cancer Research* 63, 2379-2387.
- Guha, S, Rey, O and Rozengurt, E (2002). Neurotensin induces Protein Kinase C-dependent Protein Kinase D activation and DNA synthesis in human pancreatic carcinoma cell line, PANC-1. *Cancer Research* 62, 1632-1640.
- Hurd C, Rozengurt E. (2003) Uncoupling of protein kinase D from suppression of EGF-dependent c-Jun phosphorylation in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 302, 800-804. 10
- Hurd C, Waldron RT, Rozengurt E. (2002). Protein kinase D complexes with C-Jun N-terminal kinase via activation loop phosphorylation and phosphorylates the C-Jun N-terminus. *Oncogene.* 21, 2154-2160.
- Huynh QK, McKinsey TA. (2006) Protein kinase D directly phosphorylates histone deacetylase 5 via a random sequential kinetic mechanism. *Arch Biochem Biophys.* 450, 141-148.
- Johannes, F.J., Horn, J., Link, G., Haas, E., Siemienski, K., Wajant, H. & Pfizenmaier, K. (1998). Protein kinase C μ downregulation of tumor-necrosis-factor-induced apoptosis correlates with enhanced expression of nuclear-factor-kappaB-dependent protective genes. *Eur J Biochem.* 257(1), 47-54. 20
- Kennett, S.B., Roberts, J.D. & Olden, K. (2004). Requirement of PKC μ activation and calpain-mediated proteolysis for arachidonic acid-stimulated adhesion of MDA-MB-435 human mammary carcinoma cells to collagen type IV. *J Biol Chem.* Nov 7 [Epub ahead of print].
- MacFarlane, D.E., et al., "Antagonism of Immunostimulatory CPG-Oligonucleotides by 4-Aminoquinolines and Other Weak Bases," international patent publication number WO 2000/076982, published 21 December 2000. 30
- MacKeigan JP, Murphy LO, Blenis J. (2005), Sensitized RNAi screen of human kinases and phosphatases identifies new regulators of apoptosis and chemoresistance. *Nat Cell Biol.* 2005 Jun; 7(6): 591-600. Matthews, S. Rozengurt, E. & Cantrell, D. (2000b). Protein Kinase D: a selective target for antigen receptors and a downstream target for Protein Kinase C in lymphocytes. *J Exp. Med.* 191, 2075-82.
- Matthews, S., Iglesias, T., Rozengurt, E. & Cantrell, D. (2000a). Spatial and temporal regulation of Protein Kinase D (PKD). *EMBO J.* 19, 2935-45.
- McKinsey, TA and Olson, EN. (2005). Toward transcriptional therapies for the failing heart: chemical screens to modulate genes. *J. Clin. Invest.* 115:538-546. 40
- Mihailovic T, Marx M, Auer A, Van Lint J, Schmid M, Weber, C and Seufferlein T (2004). Protein kinase D2 mediates activation of NfkappaB by Bcr-Abl in Bcr-Abl+ human myeloid leukemia cells. *Cancer Research* 64, 8939-8944.

- Paolucci, L and Rozengurt, E (1999). Protein Kinase D in small cell lung cancer cells: Rapid activation through Protein Kinase C. *Cancer Research* 59, 572-577.
- Qin L, Zeng H, Zhao D. (2006). Requirement of protein kinase D tyrosine phosphorylation for VEGF-A165-induced angiogenesis through its interaction and regulation of phospholipase Cgamma phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 281, 32550-32558.
- Rennecke, J., Rehberger, P.A., Furstenberger, G., Johannes, F.J., Stohr, M., Marks, F. & Richter, K.H. (1999). Protein kinase C μ expression correlates with enhanced keratinocyte proliferation in normal and neoplastic mouse epidermis and in cell culture. *Int J. Cancer* 80, 98-103. 10
- Ristich VL, Bowman PH, Dodd ME, Bollag WB. (2006) Protein kinase D distribution in normal human epidermis, basal cell carcinoma and psoriasis. *Br J Dermatol.* 154, 586-593. Singh P, Lillywhite B, Bannaghan C, Broad P., 2005, "Using IMAP technology to identify kinase inhibitors: comparison with a substrate depletion approach and analysis of the nature of false positives," *Comb Chem High Throughput Screen.* Vol. 8, No. 4, pp. 319-25.
- Stewart JR and O'Brian CA (2004). Resveratrol antagonizes EGFR-dependent Erk1/2 activation in androgen-independent prostate cancer cells with associated isozyme-selective PKC α inhibition. *Invest. New Drugs* 22, 107-117. 20
- Storz P, Doppler H, Toker, A (2005), Protein kinase D mediates mitochondrion-to-nucleus signaling and detoxification from mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell Biol* 25(19):8520-8530.
- Storz P, Doppler H and Toker A (2004a). Protein kinase C δ selectively regulates protein kinase D-dependent activation of NfkappaB in oxidative stress signaling. *Mol. Cell. Biol.* 24, 2614-2626.
- Storz P, Doppler H, Toker A.(2004b). Activation loop phosphorylation controls protein kinase D-dependent activation of nuclear factor kappaB. *Mol Pharmacol Oct;* 66(4):870-879. 30
- Storz, P and Toker, A (2003). Protein kinase D mediates a stress-induced NF- κ B activation and survival pathway. *EMBO J.* 22, 109-120.
- Trauzold A, Schmiedel S, Sipos B, Wermann H, Westphal S, Roder C, Klapper W, Arlt A, Lehnert L, Ungefroren H, Johannes FJ, Kalthoff H. (2003) PKC μ prevents CD95-mediated apoptosis and enhances proliferation in pancreatic tumour cells. *Oncogene* 22(55):8939-8947.
- Van Lint, J., Rykx, A., Maeda, Y., Vantus, T., Sturany, S., Malhotra, V., Vandenhende, J.R. & Seufferlein, T. (2002). Protein Kinase D: an intracellular traffic regulator on the move. *Trends Cell Biol.* 12(4), 193-200.
- Van Lint, J.V., Sinnott-Smith, J., & Rozengurt, E. (1995). Expression and characterization of PKD, a phorbol ester and diacylglycerol-stimulated serine protein kinase. *J Biol Chem.* 270(3), 1455-61. 40

- Vega RB, Harrison BC, Meadows E, Roberts CR, Papst PJ, Olson EN and McKinsey TA (2004). Protein kinases C and D mediate agonist-dependent cardiac hypertrophy through nuclear export of histone deacetylase 5. *Mol. Cell. Biol.* 24, 8374-8385.
- Wang Y, Waldron RT, Dhaka A, Patel A, Riley MM, Rozengurt E, Colicelli J. (2002). The RAS effector RIN1 directly competes with RAF and is regulated by 14-3-3 proteins. *Mol Cell Biol.* 22, 916-226.
- Wong C, Jin ZG (2005). Protein kinase C-dependent protein kinase D activation modulates ERK signal pathway and endothelial cell proliferation by vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem.* Sep 30; 280(39):33262-9 . 10
- Wood CD, Marklund U, Cantrell DA (2005). Dual phospholipase C/diacylglycerol requirement for protein kinase D1 activation in lymphocytes. *J Biol Chem.* Feb 18;280(7):6245-51.
- Zugaza, J.L., Sinnett-Smith, J., Van Lint, J. & Rozengurt, E. (1996). Protein Kinase D (PKD) activation in intact cells through a protein kinase C-dependent signal transduction pathway. *EMBO J.* 15, 6220-30.
- Zugaza, J.L., Waldron, R.T., Sinnett-Smith, J. & Rozengurt, E.(1997). Bombesin, vasopressin, endothelin, bradykinin, and platelet-derived growth factor rapidly activate protein kinase D through a protein kinase C-dependent signal transduction pathway. *J Biol Chem.* 272(38), 23952-60. 20

【図面の簡単な説明】

【0 7 7 5】

【図 1】マウスPKD1に相当するDNA配列を示す図である。

【図 2】生物学的研究に使用したマウスPKD1タンパク質のアミノ酸配列を示す図である。

【図 3】マウスPKD1(mPKD1)のキナーゼドメインの、ヒトPKD1、PKD2、およびPKD3(それぞれhPKD1、hPKD2、hPKD3)のキナーゼドメインとのアライメントを示す図である。ATP結合部位内のこれらの残基を太字で示し、それらは配列間で完全に保存されている。マウスPKD1のキナーゼドメインは、ヒトPKD1、PKD2、およびPKD3のそれぞれに対して、99.6%、91.8%および93.8%の同一性を示し、99.7%、95.4%および96.5%の類似性を示す。マウスPKD1を用いて化合物に関して得られた生物学的データから、そのヒトPKDイソ型のいずれについてもこれらの活性が予測される。 30

【図 4】ウェスタンプロット916(Phospho-Ser916 PKD1)アッセイについて下記に記載したようにして、アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物(XX-032)の漸増量(2、5、10、30 μM)で処理したPANC-1細胞の細胞溶解物のウェスタンプロット分析の写真である。抗ヒトPKD1抗体(中央のパネル)、抗ホスホ-ヒトPKD1(Ser916)抗体(一番上のパネル)および抗チューブリン抗体(一番下のパネル)を用いて細胞溶解物を分析した。

【図 5】図4に示したウェスタンプロットの定量化を示す図である。示したカラムは、ウェスタンプロット916アッセイについて上記に記載したようにして、ホスホ-ヒトPKD1(Ser916)レベルの濃度測定により測定したリン酸化百分率を示す。測定したPKDレベルに対して結果を標準化し、PDBuで刺激した対照に対するリン酸化レベルの百分率として表した。 40

【図 6】上記に記載した通り、増殖アッセイの結果を示すグラフである。グラフ中のカラムは、細胞増殖の指標としてPANC-1細胞へのBrdU取り込みの平均百分率を示す。左側の2つのカラムは、DMSOの対照(刺激されていない細胞増殖の基底レベル)およびDMSO + 50nMニューロテンシンの対照(刺激された細胞増殖)を示す。右側の2つのカラムは、2種の異なる濃度(5 μMおよび2 μM)のアミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物(XX-032)の、ニューロテンシンで刺激された細胞増殖に対する効果を示す。グラフは、アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物の量の増加により、刺激された細胞増殖が阻害されたことを示している。 50

【図7】上記に記載した、アポトーシスアッセイで得られた結果を示すグラフである。描かれたカラムは、アミノ-エチル-アミノ-アリール(AEAA)化合物(XX-032)の存在下で、生存率またはアポトーシス誘導が変化することを示している。細胞生存率は2種の異なる時点(24および48時間)でのMTTアッセイにより測定し、アポトーシス誘導は2種の異なる時点(24および48時間)でのカスパーゼアッセイにより測定した。データは、対応する対照に対するそのレベルの百分率として表している。

【図1】

ATGTCGTACTACCATCACCATCACCATCACGATTACGATATCCC
AACGACCGAAAACCTGTATTTCAAGGGGCCATGGGATCCAACCT
CACACAAAGATATTCTGTGAGCATTCCGTTCAAATTGCCAG
ATTCAGGAAAATGTGGATATCAGCACAGTCTATCAAATATTC
TGATGAAGTTCTGGGTTCCGGACAGTTGGAAATGTTTATGGAG
GTAACATCGTAAAACAGGAAGAGATGTAGCTATAAGATTATT
GACAATTAAAGATTCTCTACAAAACAAGAAGTCAGCTCGTAA
TGAGGTTGCAATTACAGAACCTCATCACCTGGTGTGAA
ATTTGGAGTGTATGTTGAGACGCCGAAAGAGTGTGTTGTT
ATGAAAAAAACTCCATGGAGACATGCTGGAGATGATCTTGCAAG
TGAAAAGGCTGGTGCAGAACACATAACGAAGTTTTAATTA
CTCAGATACTAGTGGCTTGCGACATCTCATTAAAACATC
GTTCACTGTGACCTCAAGCCAGAAAATGTGTGCTGGCATCAGC
CGACCCTTCCCTCAGGTGAAGCTCTGTGATTTGGTTTGCC
GGATCATTGGAGAGAAAGTCTTTAGGAGGTAGGGTGGTACCC
CCAGCATACCTGGCACCTGAAGTCTGAGGAACAAAGGCTATAA
CCGCTCTCTGGACATGTGGCTGTGGGTATCATCTATGTGA
GCCGTGAGTGGTACCTCCCTTTAATGAAGATGAAGATATCCAT
GATCAGATCCAGAATGCAGCCTCATGTATCCACCCACCGTG
GAAGGAGATTCTCATGAAGGCCATTGATCTTATCAATACTTGC
TACAAGTGAAGATGAGAAAACGCTACAGTGTGGATAAAACCTTG
AGTCACCCCTGGCTACAGGACTATCAGACCTGGTAGATTACG
AGAGCTGGAAATGCAGAATTGGAGAACGCTATATAACCCACGAAA
GCGATGACTCCAGGTGGGACAGTACGCAGCGAGCAGGGCTG
CACTACCCGGCGACCTGATCAGTCTGAGTGCTAGCCACAGCGA
CACTGCTGAGGCTGAAGAGAGAGATGAAAGCCCTCACTGAGC
GTGTCAGCATCCCTCTGA

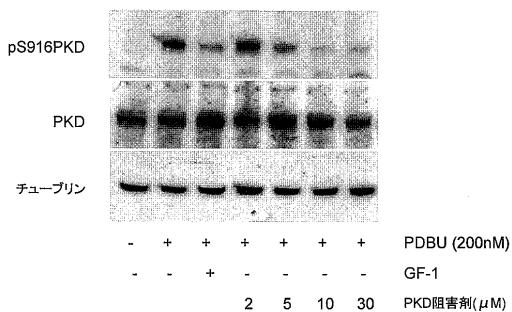
【図2】

M	S	Y	Y	H	H	H	H	H	H	D	Y	D	I	P
T	T	E	N	L	Y	F	Q	G	A	M	G	S	N	S
H	K	D	I	S	V	S	I	S	V	S	N	C	Q	I
Q	E	N	V	D	I	S	T	V	Y	Q	I	F	P	D
E	V	L	G	S	G	Q	F	G	I	V	Y	G	G	K
H	R	K	T	G	R	D	V	A	I	K	I	I	D	K
L	R	F	P	T	K	Q	E	S	Q	L	R	N	E	V
A	I	L	Q	N	L	H	H	P	G	V	V	N	L	E
C	M	F	E	T	P	E	R	V	F	V	V	M	E	K
L	H	G	D	M	L	E	M	I	L	S	S	E	K	G
W	L	P	E	H	I	T	K	F	L	I	T	Q	I	L
V	A	L	R	H	L	H	F	K	N	I	V	H	C	D
L	K	P	E	N	V	L	L	A	S	A	D	F	F	P
Q	V	K	L	C	D	F	G	F	A	R	I	I	G	E
K	S	F	R	R	S	V	V	G	T	P	A	Y	L	A
P	E	V	L	R	N	K	G	Y	N	R	S	L	D	M
W	S	V	G	V	I	I	Y	V	S	L	S	G	T	F
P	F	N	E	D	E	D	I	H	D	Q	I	Q	N	A
A	F	M	Y	P	P	N	P	W	K	E	I	S	H	E
A	I	D	L	I	N	N	L	L	Q	V	K	M	R	K
R	Y	S	V	D	K	T	L	S	H	P	W	L	Q	D
Y	Q	T	W	L	D	L	R	E	L	E	C	R	I	G
E	R	Y	I	T	H	E	S	D	D	S	R	W	E	Q
Y	A	G	E	Q	G	L	Q	Y	P	A	H	L	I	S
L	S	A	S	H	S	D	S	P	E	A	E	E	R	E
M	K	A	L	S	E	R	V	S	I	L				

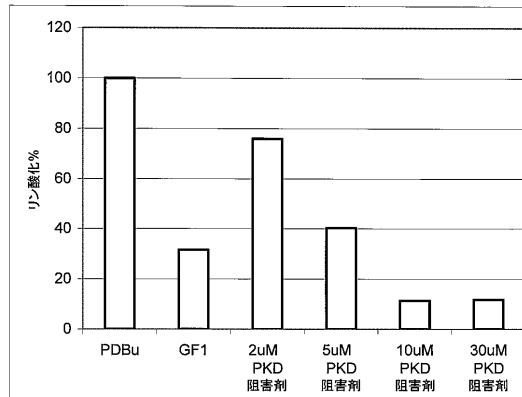
【図3】

	5	10	15	20	25	30	35
hPKD1	IFPDE	VLGSG	QFGJV	YGGKH	RKTGR	DVAJK	IIDKL
hPKD2	IFPDE	VLGSG	QFGVV	YGGKH	RKTGR	DVAVK	VIDLK
hPKD3	IFADE	VLGSG	GFGJV	YGGKH	RKTGR	DVAJK	VIDLK
mPKD1	IFPDE	VLGSG	QFGJV	YGGKH	RKTGR	DVAJK	IIDKL
	40	45	50	55	60	65	70
hPKD1	RFPTK	QESQL	RNEVA	ILQNL	HHPGV	VNLEC	MFETP
hPKD2	RFPTK	QESQL	RNEVA	ILQSL	HHPGI	VNLEC	MFETP
hPKD3	RFPTK	QESQL	RNEVA	ILQNL	HHPGI	VNLEC	MFETP
mPKD1	RFPTK	QESQL	RNEVA	ILQNL	HHPGV	VNLEC	MFETP
	75	80	85	90	95	100	105
hPKD1	ERVFV	VMEKL	HGDM	EMILS	SEKGR	LPEHT	TKFLI
hPKD2	ERVFV	VMEKL	HGDM	EMILS	SEKGR	LPERL	TKFLI
hPKD3	ERVFV	VMEKL	HGDM	EMILS	SEKSR	LPERL	TKFMV
mPKD1	ERVFV	VMEKL	HGDM	EMILS	SEKGR	LPEHT	TKFLI
	110	115	120	125	130	135	140
hPKD1	TQILV	ALRHL	HFKNI	VHCDL	KPENV	LLASA	DPPFQ
hPKD2	TQILV	ALRHL	HFKNI	VHCDL	KPENV	LLASA	DPPFQ
hPKD3	TQILV	ALRNL	HFKNI	VHCDL	KPENV	LLASA	DPPFQ
mPKD1	TQILV	ALRHL	HFKNI	VHCDL	KPENV	LLASA	DPPFQ
	145	150	155	160	165	170	175
hPKD1	VKLCD	FGFAR	IIGEK	SFRRS	VVGTP	AYLAP	EVLRN
hPKD2	VKLCD	FGFAR	IIGEK	SFRRS	VVGTP	AYLAP	EVLLN
hPKD3	VKLCD	FGFAR	IIGEK	SFRRS	VVGTP	AYLAP	EVLRS
mPKD1	VKLCD	FGFAR	IIGEK	SFRRS	VVGTP	AYLAP	EVLRN
	180	185	190	195	200	205	210
hPKD1	KGYNR	SLDMW	SVGVI	IYVSL	SGTFP	FNEDE	DIHDQ
hPKD2	KGYNR	SLDMW	SVGVI	MYVSL	SGTFP	FNEDE	DINDQ
hPKD3	KGYNR	SLDMW	SVGVI	IYVSL	SGTFP	FNEDE	DINDQ
mPKD1	KGYNR	SLDMW	SVGVI	IYVSL	SGTFP	FNEDE	DIHDQ
	215	220	225	230	235	240	245
hPKD1	IQNAA	FMYP	NPWKE	ISHEA	IDLIN	NLLQV	KMRKR
hPKD2	IQNAA	FMYP	SPWSH	ISAGA	IDLIN	NLLQV	KMRKR
hPKD3	IQNAA	FMYP	NPWRE	ISGEA	IDLIN	NLLQV	KMRKR
mPKD1	IQNAA	FMYP	NPWKE	ISHEA	IDLIN	NLLQV	KMRKR
	250	255	260				
hPKD1	YSVDK	TLSHP	WL				
hPKD2	YSVDK	TLSHP	WL				
hPKD3	YSVDK	TLSHP	WL				
mPKD1	YSVDK	TLSHP	WL				

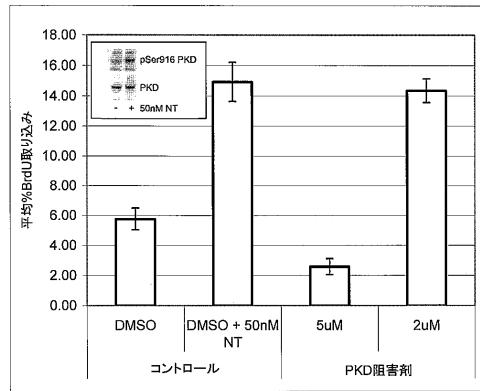
【図4】



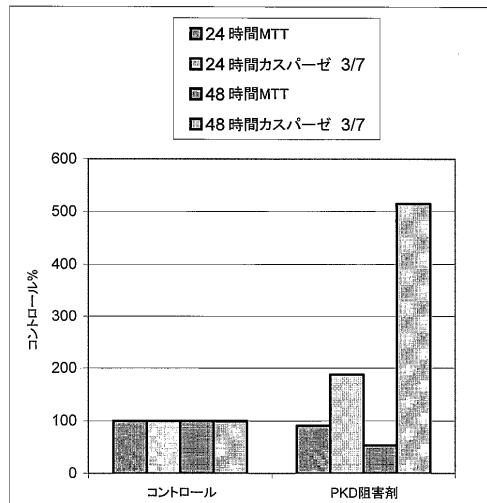
【図5】



【図6】



【図7】



【配列表】

2009534458000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT																
				International application No PCT/GB2007/001537												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D215/46 C07D239/42 C07D239/94 C07D401/10 C07D403/04 C07D403/10 C07D405/04 C07D405/10 C07D409/04 C07D409/10 C07D413/10 C07D473/34 A61K31/517 A61K31/52 A61K31/505																
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P																
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data																
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">P, X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2006/105081 A (SURFACE LOGIX INC [US]; BARTOLOZZI ALESSANDRA [US]; SWEETNAM PAUL [US]) 5 October 2006 (2006-10-05) paragraph [0006]; claims examples 235,236,238</td> <td style="padding: 2px;">1-108</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2004/078733 A (VERTEX PHARMA [US]; GONZALES JESUS E III [US]; WILSON DEAN MITCHELL [U]) 16 September 2004 (2004-09-16) cited in the application paragraph [0021] paragraph [0067] paragraph [0125] compounds 314,315,359,772,871,1030</td> <td style="padding: 2px;">1-92, 97-100, 105-107</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">-/-</td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>					Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, X	WO 2006/105081 A (SURFACE LOGIX INC [US]; BARTOLOZZI ALESSANDRA [US]; SWEETNAM PAUL [US]) 5 October 2006 (2006-10-05) paragraph [0006]; claims examples 235,236,238	1-108	X	WO 2004/078733 A (VERTEX PHARMA [US]; GONZALES JESUS E III [US]; WILSON DEAN MITCHELL [U]) 16 September 2004 (2004-09-16) cited in the application paragraph [0021] paragraph [0067] paragraph [0125] compounds 314,315,359,772,871,1030	1-92, 97-100, 105-107		-/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.														
P, X	WO 2006/105081 A (SURFACE LOGIX INC [US]; BARTOLOZZI ALESSANDRA [US]; SWEETNAM PAUL [US]) 5 October 2006 (2006-10-05) paragraph [0006]; claims examples 235,236,238	1-108														
X	WO 2004/078733 A (VERTEX PHARMA [US]; GONZALES JESUS E III [US]; WILSON DEAN MITCHELL [U]) 16 September 2004 (2004-09-16) cited in the application paragraph [0021] paragraph [0067] paragraph [0125] compounds 314,315,359,772,871,1030	1-92, 97-100, 105-107														
	-/-															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																
T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.																
Q document member of the same patent family																
Date of the actual compilation of the international search 22 October 2007		Date of mailing of the International search report 14/11/2007														
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer KOLLMANNSSBERGER, M														

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/001537

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/003099 A (VERTEX PHARMA [US]; WILSON DEAN MITCHELL [US]; MARTINBOROUGH ESTHER [U] 13 January 2005 (2005-01-13) paragraph [0170]; compound IIIA page 91; compound 204 paragraph [0021])	1-92, 97-100, 105-107
X	WO 03/049739 A (VERTEX PHARMA [US]; CHOQUETTE DEBORAH [US]; DAVIES ROBERT J [US]; WANN) 19 June 2003 (2003-06-19) claims claim 23; compounds I-185 TO I-189	1-108
X	WO 00/76982 A (UNIV IOWA RES FOUND [US]) 21 December 2000 (2000-12-21) cited in the application pages 19-24 claim 29 figure 10; compound 7.26	1-92, 97, 99, 100, 105, 107
X	WO 2004/030672 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; BARNICKEL GERHARD [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHA) 15 April 2004 (2004-04-15) claims page 53; table 1	1-108
A	WO 02/24679 A (BAYER AG [DE]; LOWINGER TIMOTHY B [JP]; MURATA TOSHIKI [JP]; UMEDA MAS) 28 March 2002 (2002-03-28) claims examples 34,35	1
A	HAWORTH ET AL: "Inhibition of protein kinase D by resveratrol" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 62, 2001, pages 1647-1651, XP002987216 ISSN: 0006-2952 the whole document	1-108

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/001537

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 99-108 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2007/001537

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006105081	A	05-10-2006	NONE	
WO 2004078733	A	16-09-2004	AU 2004217891 A1 BR P10408026 A CA 2517844 A1 EP 1608632 A1 JP 2006522119 T KR 20050108379 A	16-09-2004 07-02-2006 16-09-2004 28-12-2005 28-09-2006 16-11-2005
WO 2005003099	A	13-01-2005	AU 2004253962 A1 CA 2531061 A1 EP 1638955 A2 JP 2007521287 T KR 20060032190 A MX PA06000051 A	13-01-2005 13-01-2005 29-03-2006 02-08-2007 14-04-2006 21-03-2006
WO 03049739	A	19-06-2003	AU 2002364536 A1 CA 2469316 A1 EP 1474147 A1 JP 2005516005 T MX PA04005510 A ZA 200405380 A	23-06-2003 19-06-2003 10-11-2004 02-06-2005 24-02-2006 17-06-2005
WO 0076982	A	21-12-2000	AU 6051800 A CA 2412345 A1 EP 1377554 A1	02-01-2001 21-12-2000 07-01-2004
WO 2004030672	A	15-04-2004	AU 2003255482 A1	23-04-2004
WO 0224679	A	28-03-2002	AR 031613 A1 AU 8987301 A AU 8987501 A AU 9185201 A BG 107632 A BR 0114073 A CA 2422923 A1 CN 1476442 A EE 200300113 A WO 0224651 A1 WO 0224693 A1 EP 1326856 A1 HR 20030306 A2 HU 0303124 A2 JP 2002114777 A MA 25836 A1 MX PA03002491 A NO 20031307 A NZ 524811 A PL 361811 A1 SK 3452003 A3 US 6984649 B1 US 6562811 B1 ZA 200302226 A	24-09-2003 02-04-2002 02-04-2002 02-04-2002 28-11-2003 17-06-2003 28-03-2002 18-02-2004 15-02-2005 28-03-2002 28-03-2002 16-07-2003 30-04-2005 29-12-2003 16-04-2002 01-07-2003 06-12-2004 21-03-2003 29-10-2004 04-10-2004 08-01-2004 10-01-2006 13-05-2003 23-03-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 473/34 (2006.01)	C 0 7 D 473/34	3 2 1
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 409/10 (2006.01)	C 0 7 D 409/10	
C 0 7 D 405/10 (2006.01)	C 0 7 D 405/10	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/12	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	

A 6 1 P 13/12

C 1 2 N 9/99

C 1 2 N 15/00

A

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 レインハム , トニー ,マイケル

イギリス国 ダブリュシー1イー 6 ピーター グレーター ロンドン , ロンドン , ゴウワー
ストリート , ザ クルシフォーム ビルディング , ユニバーシティー カレッジ ロンドン , ウル
フソン インスティチュート フォー バイオメディカル リサーチ , シーアールティー デイベ
ロップメント ラボラトリー

(72)発明者 ハモンズ , ティモシー ,ロビン

イギリス国 ダブリュシー1イー 6 ピーター グレーター ロンドン , ロンドン , ゴウワー
ストリート , ザ クルシフォーム ビルディング , ユニバーシティー カレッジ ロンドン , ウル
フソン インスティチュート フォー バイオメディカル リサーチ , シーアールティー デイベ
ロップメント ラボラトリー

(72)発明者 ジリアット , ジュリア ,ヘレン

イギリス国 ダブリュシー1イー 6 ピーター グレーター ロンドン , ロンドン , ゴウワー
ストリート , ザ クルシフォーム ビルディング , ユニバーシティー カレッジ ロンドン , ウル
フソン インスティチュート フォー バイオメディカル リサーチ , シーアールティー デイベ
ロップメント ラボラトリー

(72)発明者 チャールズ ,マーク ,デヴィッド

イギリス国 ダブリュシー1イー 6 ピーター グレーター ロンドン , ロンドン , ゴウワー
ストリート , ザ クルシフォーム ビルディング , ユニバーシティー カレッジ ロンドン , ウル
フソン インスティチュート フォー バイオメディカル リサーチ , シーアールティー デイベ
ロップメント ラボラトリー

(72)発明者 ペイブ , グレゴワール アレクサンドル

イギリス国 ダブリュシー1イー 6 ピーター グレーター ロンドン , ロンドン , ゴウワー
ストリート , ザ クルシフォーム ビルディング , ユニバーシティー カレッジ ロンドン , ウル
フソン インスティチュート フォー バイオメディカル リサーチ , シーアールティー デイベ
ロップメント ラボラトリー

(72)発明者 フォクストン , キャロライン ,ヘザー

イギリス国 ダブリュシー1イー 6 ピーター グレーター ロンドン , ロンドン , ゴウワー
ストリート , ザ クルシフォーム ビルディング , ユニバーシティー カレッジ ロンドン , ウル
フソン インスティチュート フォー バイオメディカル リサーチ , シーアールティー デイベ
ロップメント ラボラトリー

(72)発明者 カール , ジェイムズ ,リンゼイ

イギリス国 ダブリュシー1イー 6 ピーター グレーター ロンドン , ロンドン , ゴウワー
ストリート , ザ クルシフォーム ビルディング , ユニバーシティー カレッジ ロンドン , ウル
フソン インスティチュート フォー バイオメディカル リサーチ , シーアールティー デイベ
ロップメント ラボラトリー

(72)発明者 ミストリー , ニーラ ,スミト

イギリス国 ダブリュシー1イー 6 ピーター グレーター ロンドン , ロンドン , ゴウワー
ストリート , ザ クルシフォーム ビルディング , ユニバーシティー カレッジ ロンドン , ウル
フソン インスティチュート フォー バイオメディカル リサーチ , シーアールティー デイベ

ロップメント ラボラトリー

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA10 CA02 DA02 EA02
4C063 AA01 BB01 BB06 BB09 CC29 CC31 CC51 CC75 CC76 CC81
CC92 DD12 DD14 DD22 DD29 DD31 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC46 BC67 BC73 CB07 GA02 GA04
GA07 GA08 GA09 MA02 MA05 NA14 NA15 ZA07 ZA16 ZA33
ZA36 ZA39 ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89
ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35
ZC20 ZC31 ZC55