

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6588976号
(P6588976)

(45) 発行日 令和1年10月9日 (2019. 10. 9)

(24) 登録日 令和1年9月20日 (2019. 9. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04

C S P

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04

1 O 4 Z

A 6 1 K 31/497 (2006. 01)

C O 7 D 471/04

1 O 6 C

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 471/04

1 O 7 Z

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04

1 4 O

請求項の数 22 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-518912 (P2017-518912)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月8日 (2015. 10. 8)
 (65) 公表番号 特表2017-530985 (P2017-530985A)
 (43) 公表日 平成29年10月19日 (2017. 10. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2015/052943
 (87) 国際公開番号 W02016/055790
 (87) 国際公開日 平成28年4月14日 (2016. 4. 14)
 審査請求日 平成30年9月27日 (2018. 9. 27)
 (31) 優先権主張番号 1417832.1
 (32) 優先日 平成26年10月8日 (2014. 10. 8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 1512279.9
 (32) 優先日 平成27年7月14日 (2015. 7. 14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

(73) 特許権者 511301005
 レッドエックス ファーマ ピーエルシー
 イギリス国 チェシャー エスケー 1 O
 4 ティー ジー アルダリー エッジ アル
 ダリー パーク メアサイド ブロック
 3 3 エフ
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74) 代理人 230118913
 弁護士 杉村 光嗣
 (74) 代理人 100175477
 弁理士 高橋 林太郎

最終頁に続く

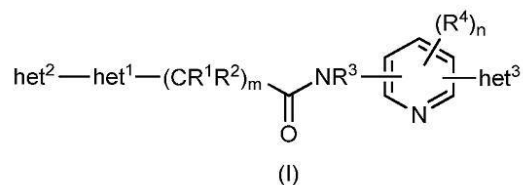
(54) 【発明の名称】 W n t シグナル経路阻害剤としての N - ピリジニルアセトアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物であり、

【化 1】



式中、

h e t¹ は、5 員環および 6 員環を含む 9 員の二環式ヘテロアリール基であり、前記 5 員環は 1 または 2 個の窒素原子を含み、前記 6 員環は 1 または 2 個の窒素原子を含み、前記 9 員の二環式ヘテロアリール基は非置換、または、置換されていて、置換されている場合、前記環は、ハロゲン原子、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 ハロアルキル基、- O R^{A 2} 基、- N R^{A 2} R^{B 2} 基、- C N 基、- S O₂ R^{A 2} 基および C₃ - 6 シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換され、h e t² は、非置換または置換され得る 5 または 6 員の複素環であり、置換されている場合、前記環は、ハロゲン原子、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 ハロアルキル基、- O R^{A 1} 基、- N R^{A 1} R

R^{B1} 基、 $-CN$ 基、 $-NO_2$ 基、 $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ 基、 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 基、 $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ 基、 $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ 基、 $-SO_2R^{A1}$ 基、 $-C(O)R^{A1}$ 基、 $-C(O)OR^{A1}$ 基および C_{3-6} シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換され、 het^3 は、非置換または置換され得る 6 員の複素環であり、置換されている場合、前記環は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 $-OR^{A1}$ 基、 $-NR^{A1}R^{B1}$ 基、 $-CN$ 基、 $-NO_2$ 基、 $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ 基、 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 基、 $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ 基、 $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ 基、 $-SO_2R^{A1}$ 基、 $-C(O)R^{A1}$ 基、 $-C(O)OR^{A1}$ 基および C_{3-6} シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換され、 R^1 および R^2 は、H 原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 $-OR^{A3}$ 基、 $-NR^{A3}R^{B3}$ 基および C_{3-6} シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択され、 R^3 は H 原子、 C_{1-4} アルキル原子、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択され、 R^4 はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 $-CN$ 基、 $-OR^{A4}$ 基、 $-NR^{A4}R^{B4}$ 基、 $-SO_2R^{A4}$ 基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} ハロシクロアルキル基からそれぞれ独立して選択され、 m は、1 であり、 n は、0、1 または 2 から選択され、そして R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{A2} 、 R^{B2} 、 R^{A3} 、 R^{B3} 、 R^{A4} および R^{B4} は、H 原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基からそれぞれ独立して選択される化合物。

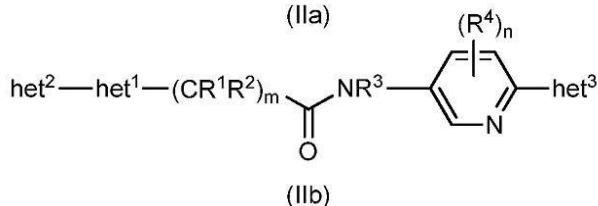
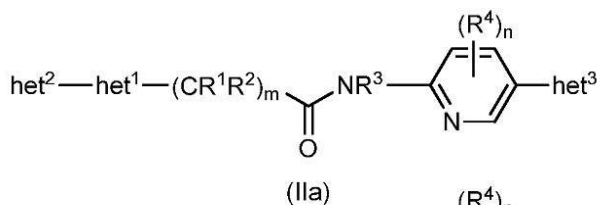
10

【請求項 2】

20

前記化合物が、式 (IIa) または (IIb) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



30

【請求項 3】

het^2 が、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサジン、ジオキシン、ジオキサン、チアジン、オキサチアンおよびジチアンから選択される非置換または置換された環を表す、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

het^3 が、非置換または置換されていて、少なくとも 1 個の窒素原子を含む、芳香族の飽和または不飽和の 6 員複素環を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

het^3 が、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ジオキシン、ジオキサン、モルホリンおよびチオモルホリンから選択される非置換または置換された環を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

het^1 が、非置換、または、置換された、インドリジン、プリン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、アザインドール及びアザイソインドールから選択される基を表す

50

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 および R^2 が、H 原子、クロロ基、フルオロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、 $-OCF_3$ 基、 $-OH$ 基、 $-OMe$ 基、 $-OEt$ 基、 $-NH_2$ 基、 $-NHMe$ 基および $-NMe_2$ 基からそれぞれ独立して選択することができる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 が H またはメチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が、H 原子、クロロ基、フルオロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、 $-OCF_3$ 基、 $-OH$ 基、 $-OMe$ 基、 $-OEt$ 基、 $-NH_2$ 基、 $-NHMe$ 基および $-NMe_2$ 基からそれぞれ独立に選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

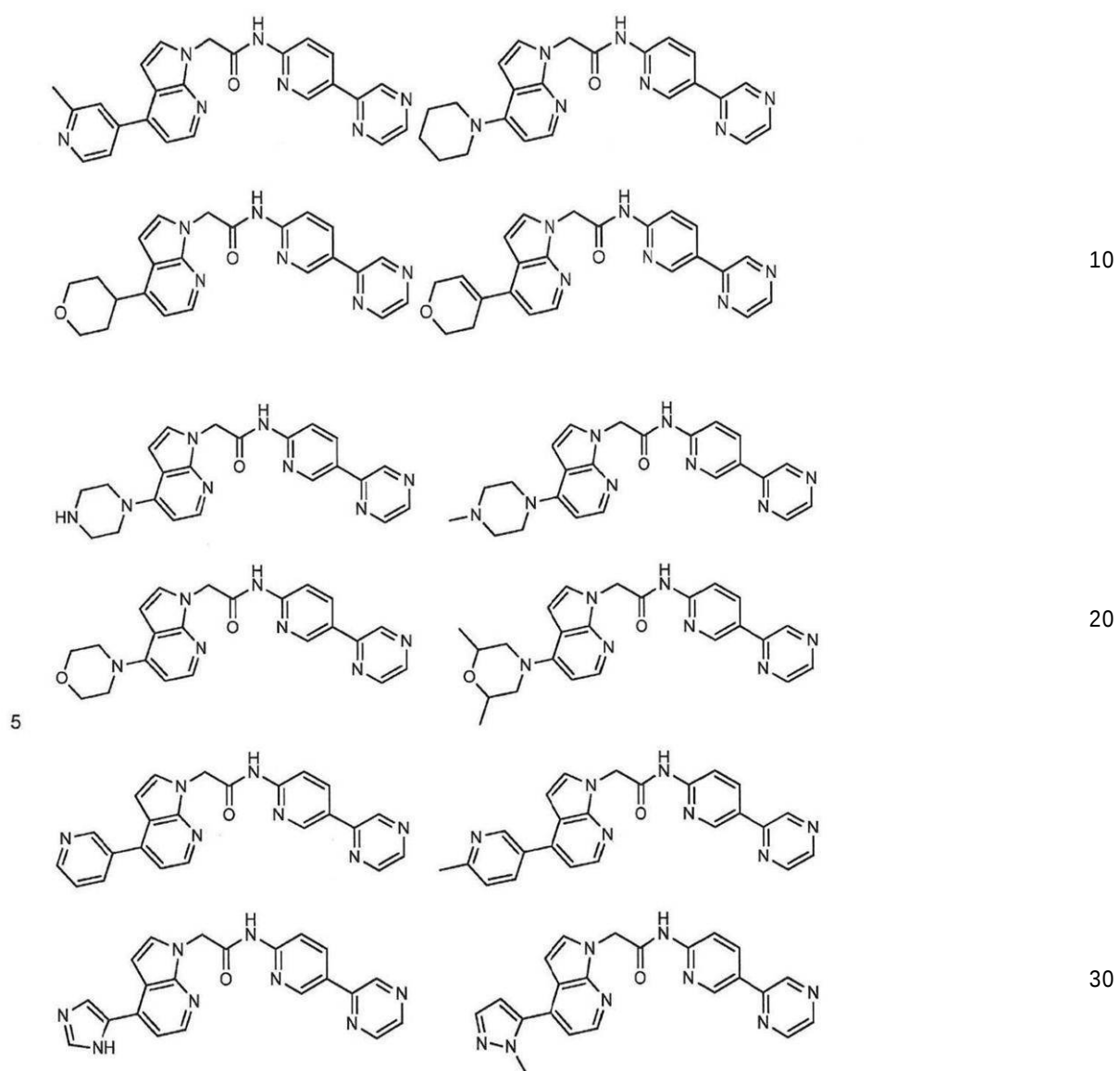
【請求項 10】

n が 0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

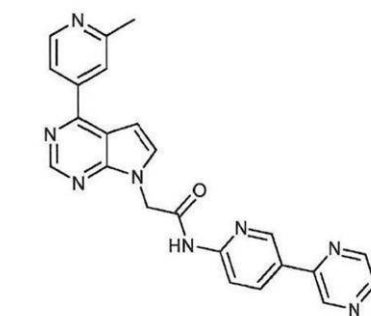
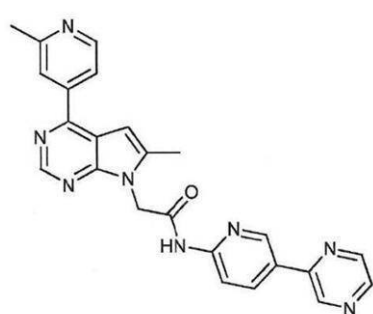
【請求項 11】

化合物が以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

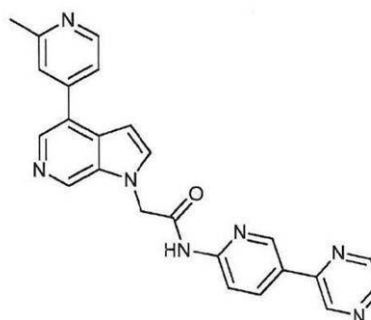
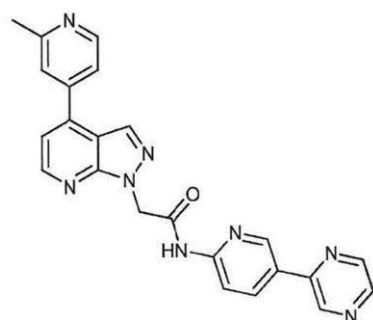
【化 3 - 1】



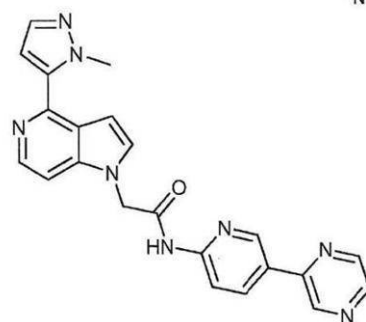
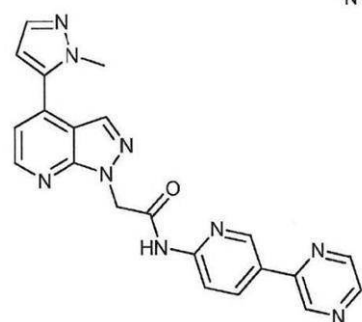
【化 3 - 2】



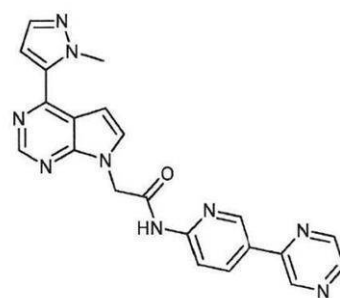
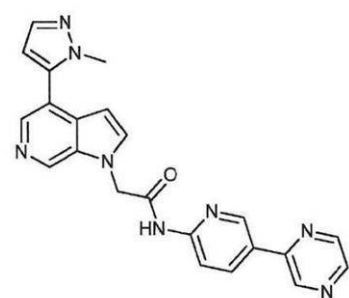
10



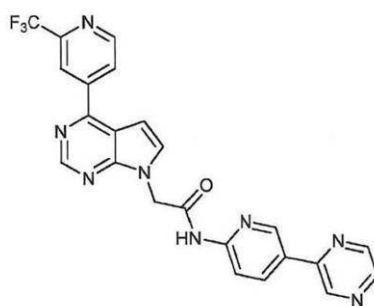
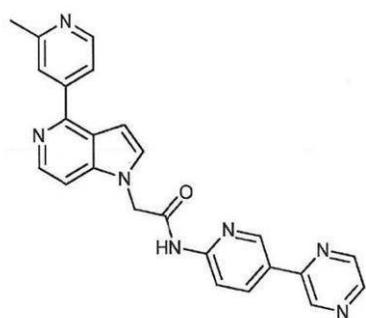
20



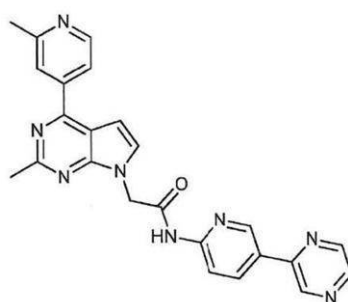
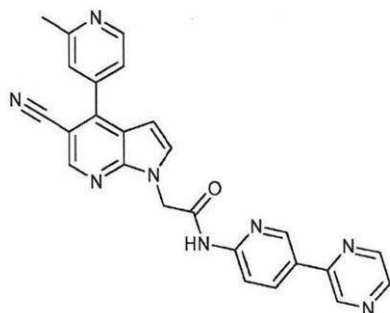
30



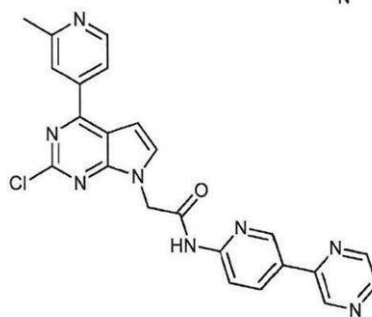
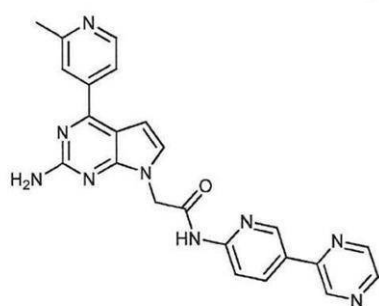
【化 3 - 3】



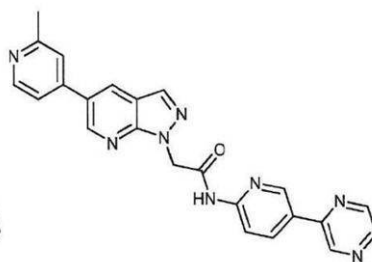
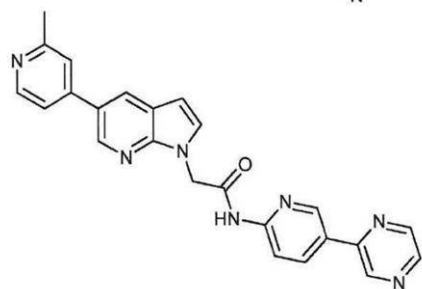
10



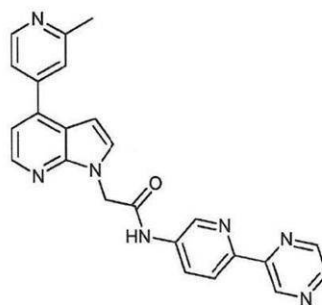
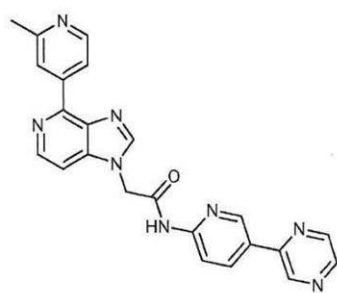
20



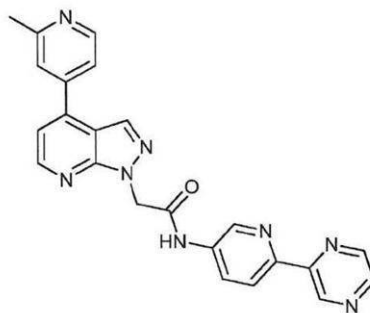
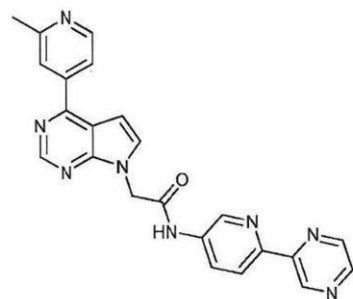
30



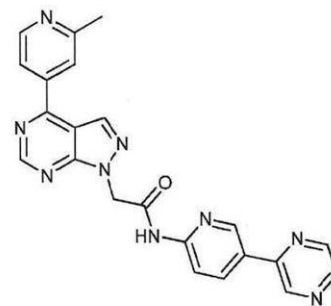
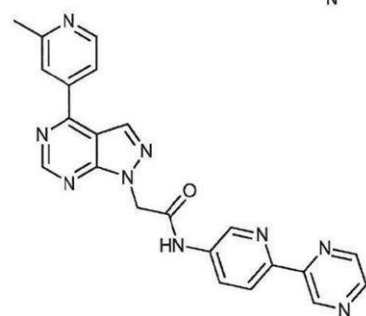
【化 3 - 4】



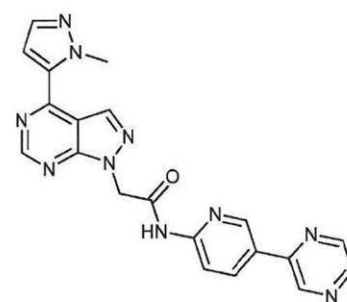
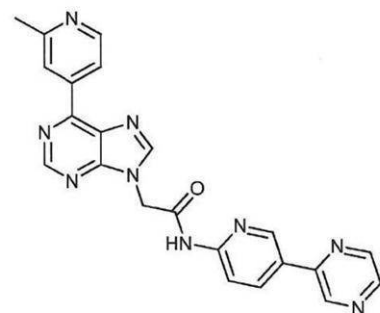
10



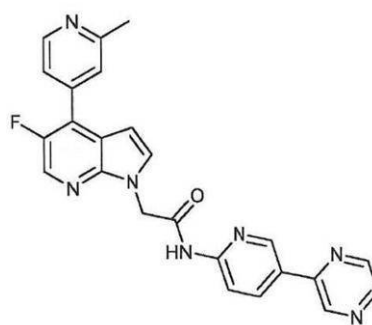
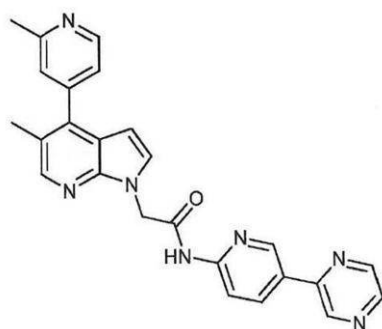
20



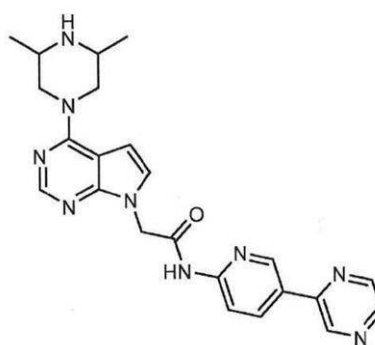
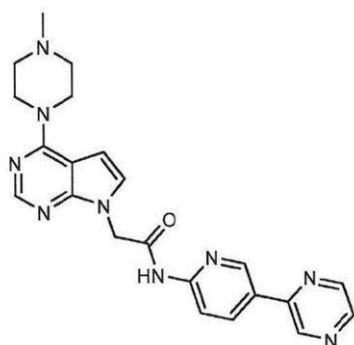
30



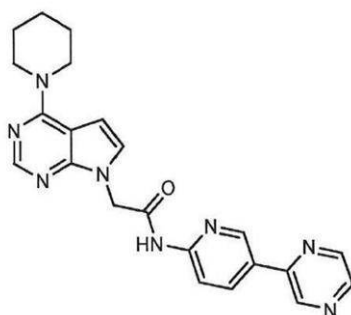
【化 3 - 5】



10



20



30

【請求項 1 2】

薬剤として使用するための請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

化合物が W n t シグナル伝達の調節に使用するためのものである、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

P o r c n の阻害によって調節することができる病態の治療に使用するための請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 1 5】

P o r c n の阻害によって治療可能な病態が、癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫、および白血病から選択され得る、請求項 1 4 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 6】

病態が、食道扁平上皮癌、胃癌、神経膠芽腫、星状細胞腫、網膜芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、基底細胞癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、ホルモン不応性前立腺癌、前立腺癌、転移性乳癌、乳癌、転移性脾癌、脾臓癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌、および頭頸部癌、から選択される、請求項 1 4 または請求項 1 5 に記載の化合物。

50

【請求項 17】

病態が、皮膚線維症、特発性肺線維症、間質性腎線維症、肝線維症、蛋白尿症、腎移植拒絶反応、変形性関節症、パーキンソン病、嚢胞様黄斑浮腫、ブドウ膜炎付随性嚢胞様黄斑浮腫、網膜症、糖尿病性網膜症、および、未熟児網膜症から選択される、請求項 14 または請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 18】

癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫、および白血病から選択される病態の治療に使用するための請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

病態が、食道扁平上皮癌、胃癌、神経膠芽腫、星状細胞腫、網膜芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、基底細胞癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、ホルモン不応性前立腺癌、前立腺癌、転移性乳癌、乳癌、転移性脾癌、脾臓癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌、および頭頸部癌、から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

10

【請求項 20】

病態が、皮膚線維症、特発性肺線維症、間質性腎線維症、肝線維症、蛋白尿症、腎移植拒絶反応、変形性関節症、パーキンソン病、嚢胞様黄斑浮腫、ブドウ膜炎付随性嚢胞様黄斑浮腫、網膜症、糖尿病性網膜症、および、未熟児網膜症から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤。

20

【請求項 22】

医薬組成物が追加の医薬活性物質を含む組み合わせ製品である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物、より具体的には、Wnt シグナル伝達経路の阻害剤として有用な化合物に関する。特に、porcupine (Prcn) の阻害剤が本発明によって企図される。さらに、本発明は、化合物の調製工程および化合物の使用について企図する。

30

【0002】

したがって、本発明の化合物は、Wnt シグナル伝達経路によって媒介される疾患、例えば、porcupine の阻害によって処置することのできる分泌型 Wnt リガンド媒介疾患（癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫、および白血病）を治療すること、あるいは、抗癌治療の有効性を増強することに用いることができる。

【背景技術】

【0003】

Wnt 遺伝子は、大型かつ高度に保存された分泌増殖因子のファミリーをコードする。正常な発生の間、Wnt ファミリー遺伝子の転写は、時間的および空間的に厳密に調節される。今日までに、19 の Wnt タンパク質がヒトにおいて発見されている。全ての Wnt タンパク質は、38 ~ 43 kDa のシステインに富んだ糖タンパク質である。Wnt は発生中において、細胞の運命、移動、増殖および死を調節するといった様々な役割を有する。これらには、ゼブラフィッシュおよびゼノプスにおける体軸形成、ショウジョウバエにおける翅および眼の発生、および、マウスにおける脳の発生が含まれる（非特許文献 1）。成人では、Wnt の役割は、種々の癌に関与する異常なシグナル伝達を伴う組織のホメオスタシスの維持に関連すると考えられている。

40

【0004】

Wnt 媒介性シグナル伝達は、frizzled (Fzd) タンパク質、つまり、7 回

50

膜貫通受容体にWntリガンドが結合することを介して生じる。これらの受容体は、Wnt結合ドメインとして働くN末端システインリッチドメイン(CRD)を含む。結合は、低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質5および6(Lrp5およびLrp6)によって安定化される(非特許文献2)。WntによるFzzyLedライゲーションは、「標準的な」β-カテニン経路、「非標準的な」平面細胞極性(PCP)経路、および、カルシウム経路を含む少なくとも3つの異なるシグナル伝達経路を活性化することが知られている。Wntシグナル伝達は、代替受容体によってさらに調節される。Ror2を含む、つまり、分泌アンタゴニスト、WIF-1(非特許文献3)のような、およびDickkopf(DKK)のような別のWnt受容体を含む代替受容体によってさらに調節される(非特許文献4)。

10

【0005】

β-カテニンは、不活性型であるとき、「破壊複合体」として知られるいくつかのタンパク質の凝集によって急速に代謝回転される。この複合体は、アキシン、adenomatous polyposis coli(APC)、カゼインキナーゼ(CK)-1aおよびグリコゲンシンターゼキナーゼ(GSK)-3pからなる(非特許文献5)。この状態で、β-カテニンは、アミノ末端のセリン-スレオニン上でリン酸化されて、ユビキチン化を導く(非特許文献6)。Wnt活性化の標準的な経路では、Wnt結合Fzdは細胞質ディシブルド(Dvl)に結合し、活性化する(非特許文献7)。Wnt結合Lrp5およびLrp6は、細胞質アキシンに直接結合し、破壊複合体の安定剤としてのその機能を阻害する(非特許文献8)。これらの会合は、破壊複合体の不安定化およびβ-カテニンの細胞質ゾルでの蓄積をもたらす。β-カテニンの安定化及び蓄積は、T細胞因子/リンパ系エンハンサー因子(TCF/LEF)高移動性転写因子と複合体を形成し、サイクリンD1、p21及びcMy cのような標的遺伝子の転写を促進する核移行をもたらす。

20

【0006】

β-カテニン遺伝子CTNNb1の発癌性変異は、APCによる標的分解に不可欠な特定のセリンおよびスレオニンおよび周囲の残基にのみ影響を及ぼす(非特許文献9)。この相互作用は、結腸直腸癌において特に顕著であり、大部分の腫瘍はAPC突然変異を有し、残りの部分はCTNNb1突然変異を発現する(非特許文献10)。

【0007】

最近の多くの研究により、β-カテニンまたは他の下流のWnt経路タンパク質を標的とする化合物が研究されている。最近の研究は、細胞表面でWnt-Wnt受容体相互作用を調節することが細胞の発癌性を低下させるのに有効であることを示唆している。これは、Wntリガンドの過剰発現によって駆動される腫瘍形成を伴う系(非特許文献11)およびWnt発現が下流の経路活性化される系(非特許文献12)において示されている。Vincanらは、Wnt経路活性化を駆動するAPC突然変異のホモ接合体であるSK-CO-1細胞株に非機能性Frd7受容体をトランスフェクトした。これらの細胞は、異種移植モデルにおける親細胞と比較して、調節された形態を示し、腫瘍形成効率は低かった。このデータは、Wntリガンド媒介性シグナル伝達を調節することにより、Wnt経路の下流に突然変異を伴う悪性腫瘍においてさえ有益な効果が生じ得ることを示唆する。

30

40

【0008】

記載される発明は、Wnt媒介シグナル伝達を阻害するために提案される。これには、腫瘍周囲の組織におけるパラクリンシグナル伝達、および、癌細胞におけるオートクリンおよびパラクリンのシグナル伝達が含まれる。

【0009】

Wntタンパク質は翻訳後修飾を受けるが、この翻訳後修飾は、効果的なタンパク質輸送および分泌に不可欠であることがいくつかの突然変異実験で示されている(非特許文献13)。Wntタンパク質のパルミトイル化は、いくつかの保存されたアミノ酸(C77、S209)で起こり、小胞体中のporcupine、すなわち、O-アセチルトラン

50

スフェラーゼによって行われる。porcupineの突然変異は、Wnt経路シグナル伝達の障害を介して、局所皮膚発育不全を含む発達障害の原因となることが示されている（非特許文献14）。porcupineに対するWntリガンドシグナル伝達の依存性と、Wnt経路シグナル伝達と癌とを結びつける証拠の本体により、porcupineを潜在的な抗癌標的として同定することにつながった。

【0010】

特許文献1は、Wntシグナル伝達経路を阻害する化合物、およびWntシグナル関連疾患の治療におけるこれらの化合物の使用について開示する。同様に、特許文献2および特許文献3は、Wntシグナル伝達経路を調節するための化合物および方法について開示する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許出願公開第2014/0038922号

【特許文献2】国際公開第2012/003189号

【特許文献3】国際公開第2010/101849号

【0012】

【非特許文献1】Parr, et al. (1994) Curr. Opin. Genetics & Devel. 4:523-528, McMahon AP, Bradley A (1990) Cell 62: 1073-1085

【非特許文献2】He, et al. (2004) Dev. Apr;131 (8):1663-77

20

【非特許文献3】Hsieh, et al. (1999) Nature Apr 1 ;398(6726):431 -6

【非特許文献4】Niehrs C (2006) Oncogene Dec 4;25(57):7469-81

【非特許文献5】Hamada, et al. (1999) Science 12; 283(5408): 1739-42

【非特許文献6】Behrens, et al. (1998) Science 280: 596-599

【非特許文献7】Chen, et al. (2003) Science 301 :1391 -94

【非特許文献8】Zeng, et al. (2008) Dev. 135, 367-375

【非特許文献9】Hart, et al. (1999) Curr. Biol. 9:207-210

【非特許文献10】Iwao, et al. (1998) Cancer Res March 1, 1998 58; 1021

【非特許文献11】Liu, et al. (2013) PNAS 10;110(50):20224-9

【非特許文献12】Vincan et al., Differentiation 2005; 73: 142-153

30

【非特許文献13】Tang, et al. (2012) Dev. Biol 364, 32-41, Takada, R. et al (2006) Dev. Cell 11, 791-801

【非特許文献14】Grzeschik, et al. (2007) Nat. Genet, 39 pp.833-835

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、代替的または改良されたWntシグナル伝達調節剤を提供することである。例えば、本発明の目的は、代替的または改善されたWntシグナル阻害剤、任意選択により、porcupineの阻害剤を提供することである。

【0014】

40

さらに、本発明の特定の実施形態の目的は、

- ・porcupineの阻害によって治療することができる分泌型Wntリガンド媒介疾患などのWnt媒介性疾患と、
- ・癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫および白血病の治療と、
- ・抗癌治療の有効性の増強

で使用するための新規な化合物を提供することである。

【0015】

本発明の特定の実施形態の目的は、新しい癌治療を提供することである。特に、本発明の特定の実施形態の目的は、既存の治療に匹敵する活性を有し、理想的にはより良好な活性を有すべきである化合物を提供することである。本発明の特定の実施形態はまた、先

50

行技術の化合物および既存の療法と比較して改善された溶解性を提供することを目的とする。本発明の特定の化合物は、既知の化合物よりも良好な活性およびより良好な溶解性を提供することが特に魅力的である。

【0016】

先行技術の化合物および既存の治療法と比較して低い細胞毒性を示す化合物を提供することが、本発明の特定の実施形態の目的である。

【0017】

本発明の特定の実施形態の別の目的は、投与後の適切な薬物動態プロファイルおよび適切な作用持続時間を有する化合物を提供することである。本発明の特定の実施形態のさらなる目的は、薬剤の代謝された断片または吸収された断片がGRAS (Generally Regarded As Safe、一般に安全とみなされる) である化合物を提供することである。

10

【0018】

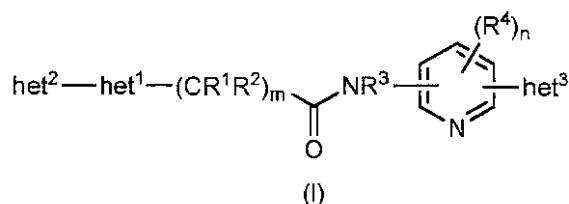
本発明の特定の実施形態は、上記の目的のいくつかまたはすべてを満たす。

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明によれば、式(I)の化合物が提供され、

【化1】



20

式中、

het¹は、5員環およびN、OまたはSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む8または9員の複素二環であり、前記8または9員の複素二環系は置換されていないか、または、置換されていて、置換されている場合、前記環は、ハロゲン原子、C₁~₄アルキル基、C₁~₄ハロアルキル基、-OR^{A2}基、-NR^{A2}R^{B2}基、-CN基、-SO₂R^{A2}基およびC₃~₆シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択される1、2または3個の基で置換されていて、

30

het²は、非置換または置換され得る5または6員の複素環であり、置換されている場合、前記環は、ハロゲン原子、C₁~₄アルキル基、C₁~₄ハロアルキル基、-OR^{A1}基、-NR^{A1}R^{B1}基、-CN基、-NO₂基、-NR^{A1}C(O)R^{B1}基、-C(O)NR^{A1}R^{B1}基、-NR^{A1}SO₂R^{B1}基、-SO₂NR^{A1}R^{B1}基、-SO₂R^{A1}基、-C(O)R^{A1}基、-C(O)OR^{A1}基およびC₃~₆シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択される1、2または3個の基で置換され、

het³は、非置換または置換され得る6員の複素環であり、置換されている場合、前記環は、ハロゲン原子、C₁~₄アルキル基、C₁~₄ハロアルキル基、-OR^{A1}基、-NR^{A1}R^{B1}基、-CN基、-NO₂基、-NR^{A1}C(O)R^{B1}基、-C(O)NR^{A1}R^{B1}基、-NR^{A1}SO₂R^{B1}基、-SO₂NR^{A1}R^{B1}基、-SO₂R^{A1}基、-C(O)R^{A1}基、-C(O)OR^{A1}基およびC₃~₆シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択される1、2または3個の置換基で置換され、

40

R¹およびR²は、H原子、ハロゲン原子、C₁~₄アルキル基、C₁~₄ハロアルキル基、-OR^{A3}基、-NR^{A3}R^{B3}基およびC₃~₆シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択され、

R³はH原子、C₁~₄アルキル基、C₁~₄ハロアルキル基、C₃~₆シクロアルキル基からそれぞれ独立して選択され、

50

R^4 はハロゲン原子、 $C_1 \sim 4$ アルキル基、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基、 $-CN$ 基、 $-OR^{A4}$ 基、 $-NR^{A4}R^{B4}$ 基、 $-SO_2R^{A4}$ 基、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim 6$ ハロシクロアルキル基からそれぞれ独立して選択され、

m は、1、2 または 3 から選択され、

n は、0、1 または 2 から選択され、そして

R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{A2} 、 R^{B2} 、 R^{A3} 、 R^{B3} 、 R^{A4} および R^{B4} は、H 原子、 $C_1 \sim 4$ アルキル基、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基からそれぞれ独立して選択される。

【0020】

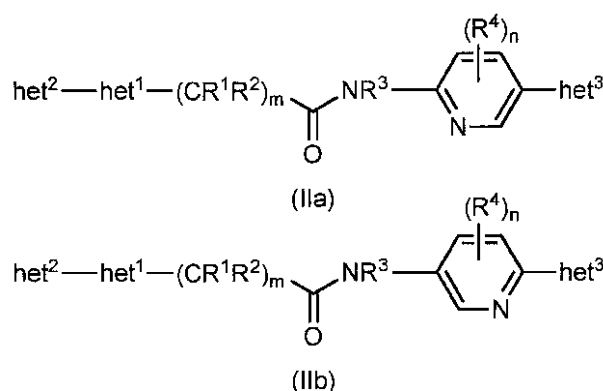
本発明はまた、本発明の化合物の薬学的に許容される塩を提供する。したがって、式 (I) の化合物およびその薬学的に許容される塩が提供される。

10

【0021】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IIa) または (IIb) の化合物である。

【化2】



20

【0022】

het^2 は、置換された、または、非置換の芳香族、飽和または不飽和 5 員または 6 員複素環によって表すことができる。

【0023】

het^2 は、非置換、または、置換された、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサジン、ジオキシン、ジオキサン、チアジン、オキサチアンおよびジチアンから選択された環である。

30

【0024】

好ましくは、 het^2 は、非置換、または、置換された、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンによって表すことができる。

【0025】

任意選択により、 het^2 は、非置換、または、置換されたピリジンによって表される。

40

【0026】

het^2 は、非置換、または、ハロゲン原子、 $C_1 \sim 4$ アルキル基、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基、 $-OR^{A1}$ 基、 $-NR^{A1}R^{B1}$ 基、 $-CN$ 基および $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基から選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい。好ましくは、 het^2 は、非置換、または、ハロゲン原子、 $C_1 \sim 4$ アルキル基、 $-OR^{A1}$ 基、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基から選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよく、 R^{A1} は H 原子、メチル基またはトリフルオロメチル基である。

【0027】

好ましい実施形態において、 het^2 は、非置換、または、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CN$ および $-OCF_3$ から選択

50

される 1 または 2 個の基で置換されている。特に好ましい実施形態では、 het^2 は、非置換、または、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1 または 2 個の基で置換されている。

【0028】

好ましくは、 het^2 は、非置換、または、1 または 2 個の基で置換されている。より好ましくは、 het^2 は、非置換、または、1 つの基で置換されている。

【0029】

het^2 は、非置換ピリジン、非置換ピラゾール、非置換テトラヒドロピラン、非置換ジヒドロピラン、非置換ピペリジン、非置換ピペラジンおよび非置換モルホリン、メチルピリジン、ジメチルピリジン、エチルピリジン、イソプロピルピリジン、*tert*-ブチルピリジン、トリフルオロメチルピリジン、メトキシピリジン、エトキシピリジン、アミノピリジン、*N*-メチルアミノピリジン、*N,N*-ジメチルアミノピリジン、ニトロピリジン、シアノピリジン、メチルテトラヒドロピラン、ジメチルテトラヒドロピラン、エチルテトラヒドロピラン、イソプロピルテトラヒドロピラン、*tert*-ブチルテトラヒドロピラン、トリフルオロメチルテトラヒドロピラン、メトキシテトラヒドロピラン、エトキシテトラヒドロピラン、アミノテトラヒドロピラン、*N*-メチルアミノテトラヒドロピラン、*N,N*-ジメチルアミノテトラヒドロピラン、ニトロテトラヒドロピラン、シアノテトラヒドロピラン、メチルジヒドロピラン、ジメチルジヒドロピラン、エチルジヒドロピラン、イソプロピルジヒドロピラン、*tert*-ブチルジヒドロピラン、トリフルオロメチルジヒドロピラン、メトキシジヒドロピラン、エトキシジヒドロピラン、アミノジヒドロピラン、*N*-メチルアミノジヒドロピラン、*N,N*-ジメチルアミノジヒドロピラン、ニトロジヒドロピラン、シアノジヒドロピラン、メチルピペリジン、ジメチルピペリジン、エチルピペリジン、イソプロピルピペリジン、*tert*-ブチルピペリジン、トリフルオロメチルピペリジン、メトキシピペリジン、エトキシピペリジン、アミノピペリジン、*N*-メチルアミノピペリジン、*N,N*-ジメチルアミノピペリジン、ニトロピペリジン、シアノピペリジン、メチルピペラジン、ジメチルピペラジン、エチルピペラジン、イソプロピルピペラジン、*tert*-ブチルピペラジン、トリフルオロメチルピペラジン、メトキシピペラジン、エトキシピペラジン、アミノピペラジン、*N*-メチルアミノピペラジン、*N,N*-ジメチルアミノピペラジン、ニトロピペラジン、シアノピペラジン、メチルモルホリン、ジメチルモルホリン、エチルモルホリン、イソプロピルモルホリン、*tert*-ブチルモルホリン、トリフルオロメチルモルホリン、メトキシモルホリン、エトキシモルホリン、アミノモルホリン、*N*-メチルアミノモルホリン、*N,N*-ジメチルアミノモルホリン、ニトロモルホリン、シアノモルホリン、メチルピラゾール、ジメチルピラゾール、エチルピラゾール、イソプロピルピラゾール、*tert*-ブチルピラゾール、トリフルオロメチルピラゾール、メトキシピラゾール、エトキシピラゾール、アミノピラゾール、*N*-メチルアミノピラゾール、*N,N*-ジメチルアミノピラゾール、ニトロピラゾールまたはシアノピラゾールであり得る。

【0030】

het^3 は、少なくとも 1 個の窒素原子を含む、非置換、または、置換された、芳香族の飽和または不飽和 6 員複素環で表すことができる。好ましくは、環は芳香族または飽和である。任意選択により、 het^3 はピリジンではない。

【0031】

het^3 は、芳香族、不飽和または飽和の 6 員複素環で表すことができ、前記環は非置換、または、置換されていて、2 個のヘテロ原子を含み、好ましくは、前記環は芳香族または飽和である。好ましい実施形態において、 het^3 は、芳香族、飽和または不飽和 6 員複素環によって表され、前記環は非置換、または、置換されていて、2 個の窒素原子を含み、好ましくは前記環は芳香族または飽和である。

【0032】

het^3 は、非置換、または、置換されたピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ジオキシン、ジオキサン、モルホリンおよびチオモルホリンから選択される環で表

10

20

30

40

50

すことができる。

【0033】

好ましくは、 het^3 は、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンまたはピペラジンから選択される環で表すことができる。

【0034】

好ましくは、 het^3 は、ピリミジン、ピラジンまたはピリダジンから選択される環で表すことができる。

【0035】

任意選択により、 het^3 は、非置換または置換されたピリミジンおよびピラジンから選択される環によって表される。好ましくは、 het^3 は、非置換または置換されたピラジンから選択される環によって表される。

10

【0036】

het^3 は、非置換であるか、または、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 $-OR^{A1}$ 基、 $-NR^{A1}R^{B1}$ 基、 $-CN$ 基、 $-C(O)R^{A1}$ 基、 $-C(O)OR^{A1}$ 基および C_{3-6} シクロアルキル基から選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい。好ましくは、 het^3 は、非置換であるか、ハロゲン基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 $-OR^{A1}$ 基、 $-C(O)R^{A1}$ 基および $-C(O)OR^{A1}$ 基から選択される1、2または3個の基で置換されていてもよく、 R^{A1} はH原子、メチル基、 $tert$ -ブチル基またはトリフルオロメチル基である。

【0037】

20

特に好ましい実施形態では、 het^3 は、非置換であるか、またはフルオロ基、クロロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、 $-OCF^3$ 基、 $-C(O)Me$ 基、 $-C(O)OMe$ 基、 $-C(O)Et$ 基および $-C(O)OtBu$ 基から選択される1または2個の基で置換される。

【0038】

好ましくは、 het^3 は、非置換であるか、または1または2個の基で置換される。より好ましくは、 het^3 は、非置換であるか、または1つの基で置換されている。

【0039】

一実施形態において、 het^2 は、芳香族、飽和または不飽和6員複素環によって表され、前記環は非置換であるか、または、置換されていて、 het^3 は、芳香族、飽和または不飽和6員複素環によって表され、前記環は非置換であるか、または、置換されていて、2個のヘテロ原子を含む。

30

【0040】

一実施形態において、 het^2 は、非置換または置換されたピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサジン、ジオキシン、ジオキサン、チアジン、オキサチアン、ジチアンから選択された環によって表わされ、 het^3 は、非置換または置換されたピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ジオキシン、ジオキサン、モルホリンおよびチオモルホリンから選択される環によって表される。

40

【0041】

好ましくは、 het^2 は、非置換または置換されたピリジン、ピラゾール、イミダゾール、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ペリジン、ピペラジンおよびモルホリンから選択される環によって表される。 het^3 は、非置換または置換されたピリミジン、ピラジン、ピリダジンおよびピペラジンから選択される環によって表される。

【0042】

het^1 は、非置換または置換された8または9員の複素二環で表され、前記複素二環は5員環を含み、N、OまたはSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む。 het^1 は、非置換または置換された9員の複素二環で表され、前記複素二環は5員環と6員環を含み、前記5員環は1または2個の窒素原子を含み、前記6員環は1または

50

2 個の窒素原子を含む。

【 0 0 4 3 】

h e t ¹ は、非置換または置換された、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、インダゾール、アザインダゾール、プリン、アザインドールおよびアザイソインドールから選択される基を表す。

【 0 0 4 4 】

h e t ¹ は、非置換または置換された、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、インダゾール、アザインダゾール、プリン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、アザインドールおよびアザイソインドールから選択される基を表す。

10

【 0 0 4 5 】

h e t ¹ は、非置換または置換された、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、プリン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、アザインドールおよびアザイソインドールから選択される基を表す。

20

【 0 0 4 6 】

h e t ¹ は、非置換または置換された、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、アザインダゾール、プリン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、アザインドールおよびアザイソインドールから選択される基を表し得る。

【 0 0 4 7 】

任意選択により、h e t ¹ は、非置換または置換されたインドリジンから選択される基を表すことができる。

【 0 0 4 8 】

好ましくは、h e t ¹ は、非置換または置換ピロロピリミジンまたはアザインドールを表す。好ましくは、h e t ¹ は、非置換または置換アザインドールを表す。

30

【 0 0 4 9 】

h e t ¹ がアザインドールを表す場合、アザインドールは 5 - アザインドール、6 - アザインドールまたは 7 - アザインドールであり得り、好ましくは、7 - アザインドールであり得る。

【 0 0 5 0 】

h e t ¹ は、非置換であるか、または、ハロゲン原子、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 ハロアルキル基、- O R^{A 2} 基、- N R^{A 2} R^{B 2} 基および - C N 基から選択される 1 個、2 個または 3 個の基（好ましくは 1 または 2 個）で置換されていてもよい。h e t ¹ は、非置換であるか、または、クロロ基、フルオロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、- O C F₃ 基、- O H 基、- O M e 基、- O E t 基、- N H₂ 基、- N H M e 基、- N M e₂ 基および - C N 基から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。好ましくは、h e t ¹ は、非置換であるか、または 1 または 2 個のメチル基で置換されていてもよい。

40

【 0 0 5 1 】

一実施形態において、h e t ¹ は、非置換または置換されたインドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、イミダゾール、アザインダゾール、プリン、アザインドール、アザイソインドールから選択される基を表し、h e t ² は、芳香族、飽和、または非飽和の 6 員複素環で、非置換または置換されており、h e t ³

50

は、芳香族、飽和、または非飽和の6員複素環で、非置換または置換されており、2個のヘテロ原子を有する。

【0052】

一実施形態において、 het^1 は、非置換または置換されたインドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、イミダゾール、アザインダゾール、プリン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、アザインドール、アザイソインドールから選択される基を表し、 het^2 は、芳香族、飽和、または非飽和の6員複素環で、非置換または置換されており、 het^3 は、芳香族、飽和、または非飽和の6員複素環で、非置換または置換されており、2個のヘテロ原子を有する。

10

【0053】

一実施形態において、 het^1 は、非置換または置換されたインドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、インダゾール、アザインダゾール、プリン、アザインドール、アザイソインドールから選択される基を表し、 het^2 は、非置換または置換されたピリジンを表し、 het^3 は、非置換または置換されたピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ジオキシン、ジオキサン、モルホリンおよびチオモルホリンから選択される環を表す。

20

【0054】

一実施形態において、 het^1 は、非置換または置換されたインドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、インダゾール、アザインダゾール、プリン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、アザインドール、および、アザイソインドールから選択される基を表し、 het^2 は、非置換または置換されたピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサジン、ジオキシン、ジオキサン、チアジン、オキサチアン、および、ジチアンから選択される環を表し、 het^3 は、非置換または置換されたピリジンを表し、 het^4 は、非置換または置換されたピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ジオキシン、ジオキサン、モルホリンおよびチオモルホリンから選択される環を表す。

30

【0055】

任意選択により、 het^1 は、非置換または置換されたインドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、イミダゾール、アザインダゾール、プリン、アザインドール、アザイソインドールから選択される基を表し、 het^2 は、非置換または置換されたピリジンを表し、 het^3 は、非置換または置換されたピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ジオキシン、ジオキサン、モルホリンおよびチオモルホリンから選択される環を表す。

40

【0056】

任意選択により、 het^1 は、非置換または置換されたインドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、イミダゾール、アザインダゾール、プリン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、アザインドール、アザイソインドールから選択される基を表し、 het^2 は、非置換または置換されたピリジンを表し、 het^3 は、非置換または置換されたピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ジオキ

50

シン、ジオキサン、モルホリンおよびチオモルホリンから選択される環を表す。

【 0 0 5 7 】

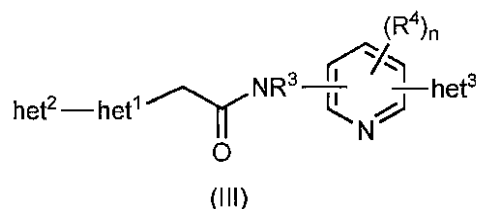
－実施形態において、mは1または2である。好ましくは、mは1である。

【 0 0 5 8 】

－実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は式(ⅠⅠⅠ)の化合物である。

【 0 0 5 9 】

【化3】

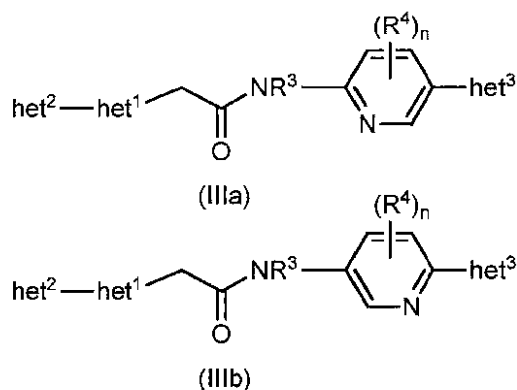


10

【 0 0 6 0 】

－実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は式(ⅠⅠⅠa)または(ⅠⅠⅠb)の化合物である。

【化4】

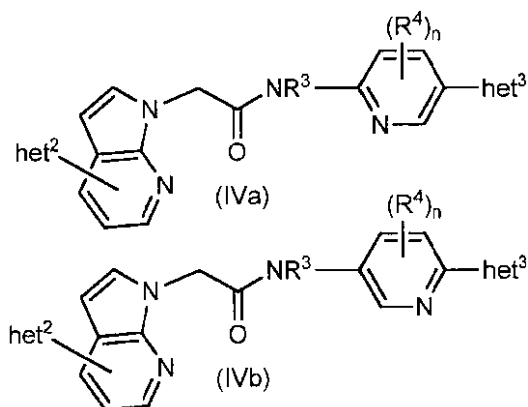


20

【 0 0 6 1 】

－実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は式(ⅠⅤa)または(ⅠⅤb)の化合物である。

【化5】

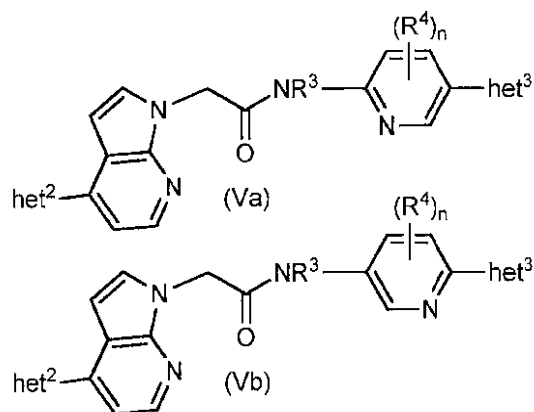


40

【 0 0 6 2 】

－実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は式(Ⅴa)または(Ⅴb)の化合物である。

【化 6】



10

【 0 0 6 3 】

一実施形態において、 het^1 は非置換または置換されたアザインドールを表し、 het^2 は芳香族、飽和、または不飽和の 6 員複素環を表し、前記環は非置換または置換されていて、 het^3 は芳香族、飽和、または不飽和の 6 員複素環を表し、前記環は非置換または置換されていて、2 個のヘテロ原子を有する。

【 0 0 6 4 】

一実施形態において、 het^1 は非置換または置換されたアザインドールを表し、 het^2 はピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサジン、ジオキシン、ジオキサン、チアジン、オキサチアン、ジチアンから選択された非置換または置換された環を表し、 het^3 はピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ジオキシン、ジオキサン、モルフォリン、チオモルフォリンから選択される非置換または置換された環を表す。

20

【 0 0 6 5 】

任意選択により、 het^1 は非置換または置換されたアザインドールを表し、 het^2 はピラゾール、イミダゾール、ピリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンから選択された非置換または置換された環を表し、 het^3 はピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジンから選択される非置換または置換された環を表す。

30

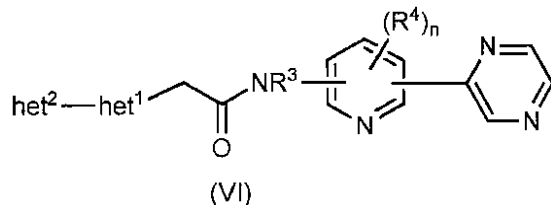
【 0 0 6 6 】

好ましい実施形態において、 het^1 は非置換または置換されたアザインドールを表し、 het^2 は非置換または置換されたピリジンを表し、 het^3 はピリミジンおよびピラジンから選択された置換または置換された環を表す。

【 0 0 6 7 】

一実施例において、式 (I) の化合物は式 (VI) の化合物である。

【化 7】



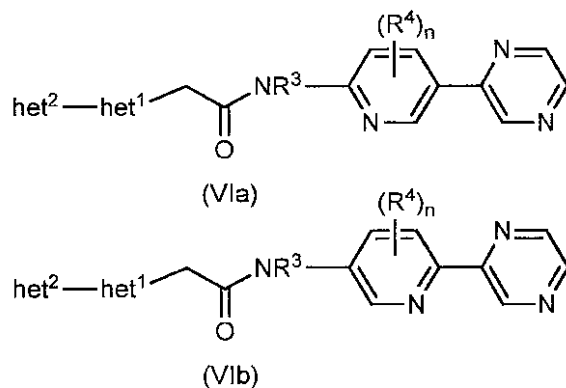
40

【 0 0 6 8 】

一実施例において、式 (I) の化合物は式 (VI a) または (VI b) の化合物である。

。

【化 8】



10

【0069】

R^1 および R^2 は H 原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 $-OR^{A3}$ 基、 $-NR^{A3}R^{B3}$ 基からそれぞれ独立に選択することができる。 R^1 および R^2 は H 原子、クロロ基、フルオロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、 $-OCF_3$ 基、 $-OH$ 基、 $-OMe$ 基、 $-OEt$ 基、 $-NH_2$ 基、 $-NHMe$ 基、および $-NMe_2$ 基からそれぞれ独立に選択することができる。

【0070】

一実施形態において、 m は 1 であり、 R^1 および R^2 は H 原子である。一代替実施形態において、 m は 2 であり、 R^1 および R^2 は H 原子である。一代替実施形態において、 m は 1 であり、 R^1 は Me 基で、 R^2 は H 原子である。

20

【0071】

任意選択により、 R^3 は H 原子またはメチル基である。

【0072】

R^4 は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 $-CN$ 基、 $-OR^{A4}$ 基、 $-NR^{A4}R^{B4}$ 基からそれぞれ任意に選択される。 R^4 は、H 原子、クロロ基、フルオロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、 $-OCF_3$ 基、 $-OH$ 基、 $-OMe$ 基、 $-OEt$ 基、 $-NH_2$ 基、 $-NHMe$ 基、および $-NMe_2$ 基からそれぞれ独立に選択することができる。

30

【0073】

R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{A2} 、 R^{B2} 、 R^{A3} 、 R^{B3} 、 R^{A4} および R^{B4} は H 原子、メチル基、エチル基および $-OCF_3$ 基からそれぞれ独立に選択される。

【0074】

好ましい実施形態において、式 (I) の化合物は式 (IIa)、(IIIa)、(IVa)、(Va) または (VIa) の化合物である。

【0075】

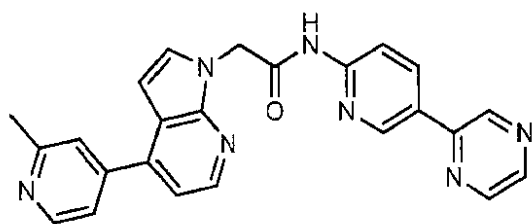
好ましい実施形態において、 n は 0 である。

【0076】

本発明による化合物は以下の構造式で構成される群から選択され得る。

40

【化 9】

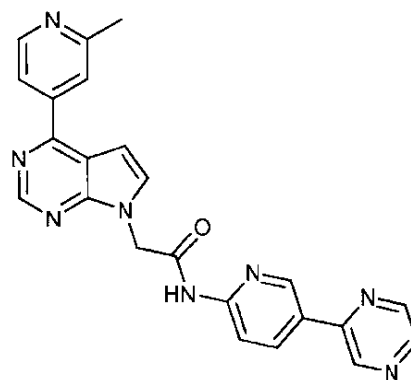
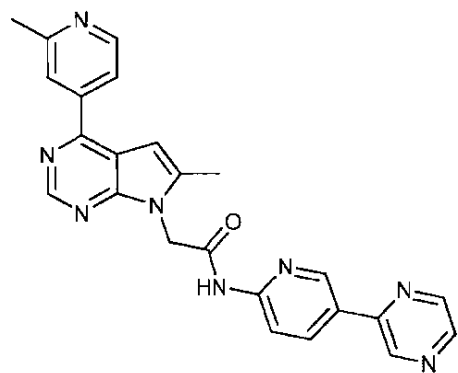
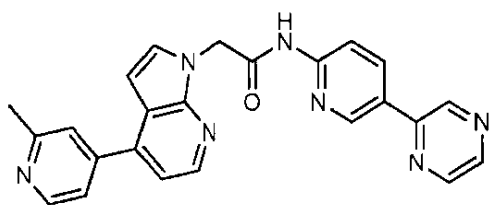


【0077】

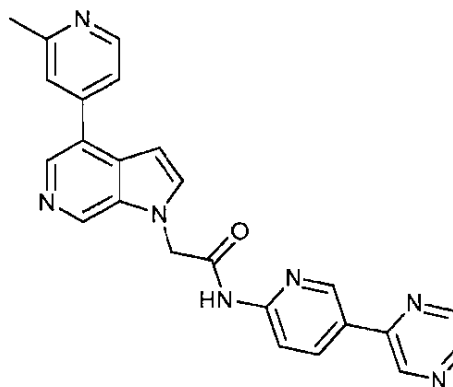
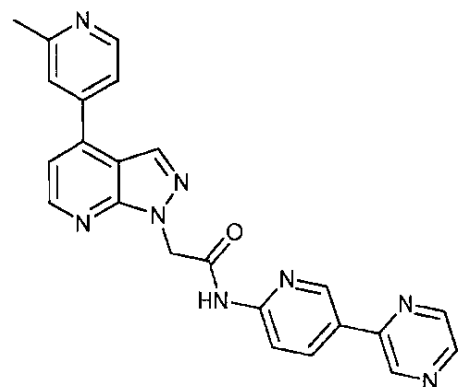
本発明による化合物は以下の構造式で構成される群からも選択され得る。

50

【化 10 - 1】



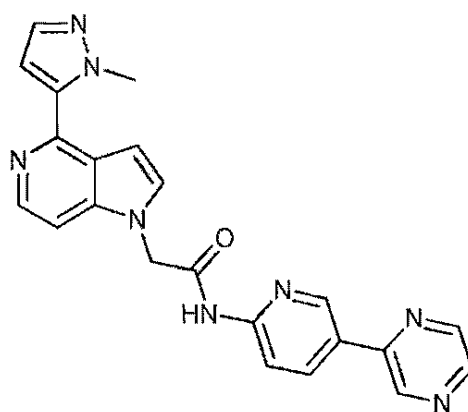
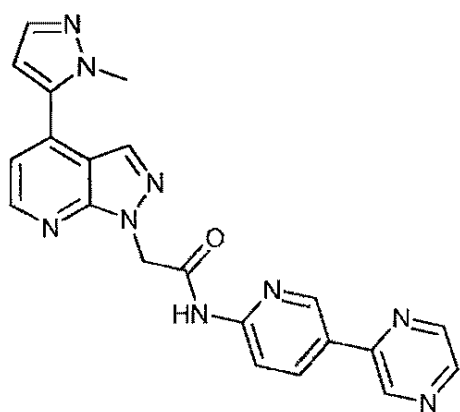
10



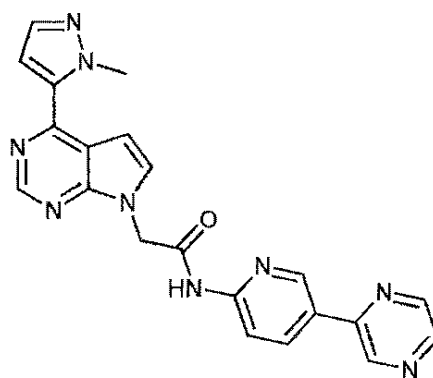
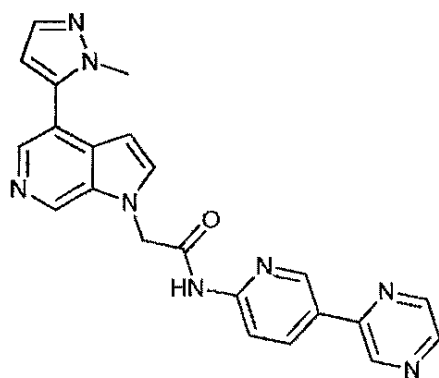
20

30

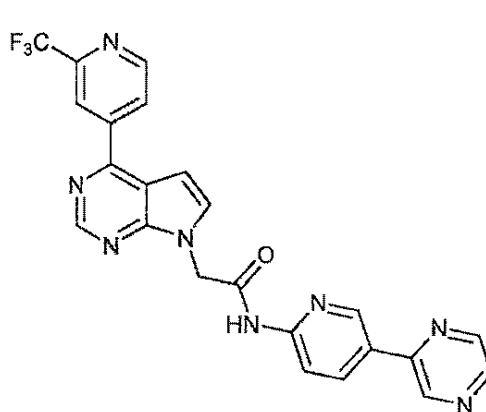
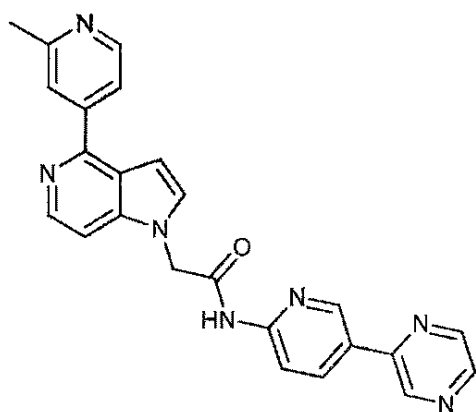
【化 10 - 2】



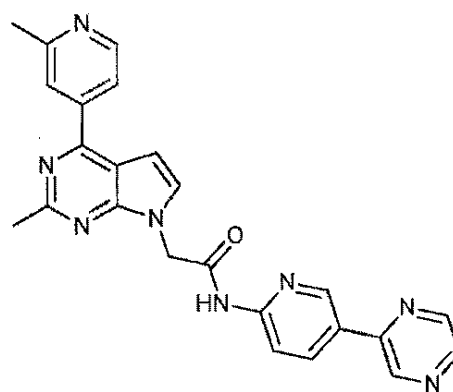
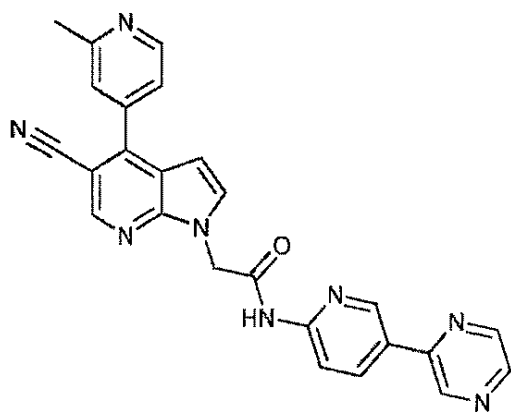
10



20

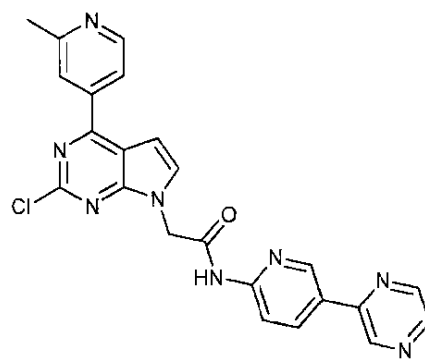
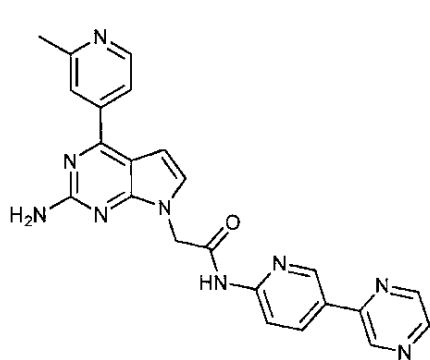


30

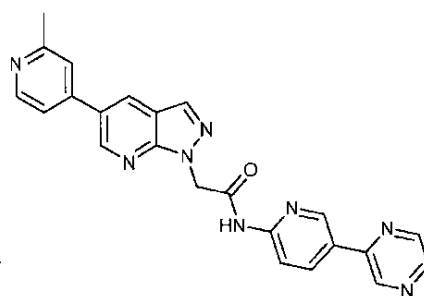
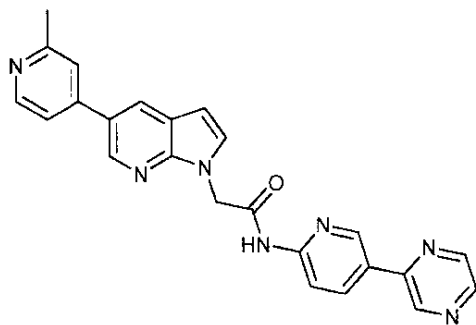


40

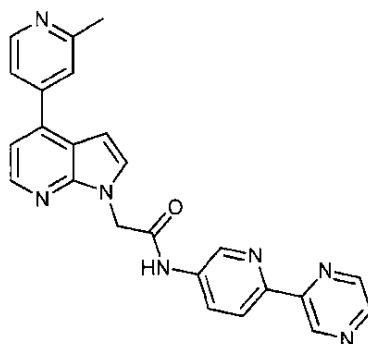
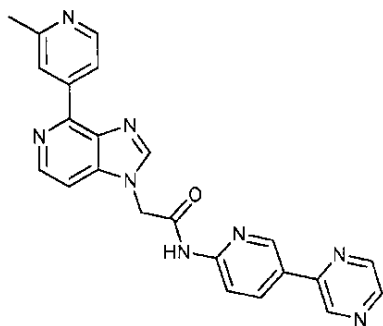
【化 10 - 3】



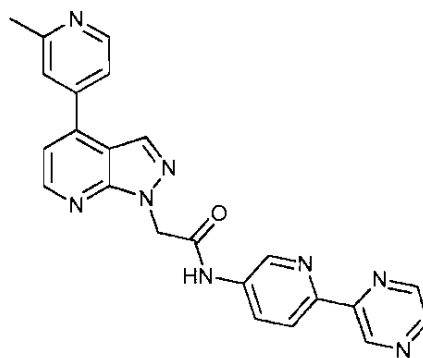
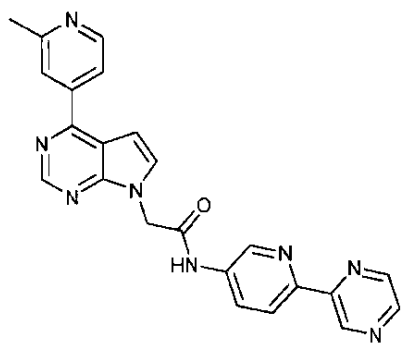
10



20

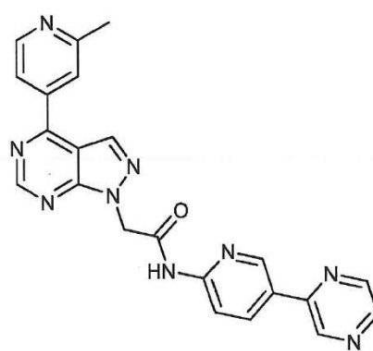
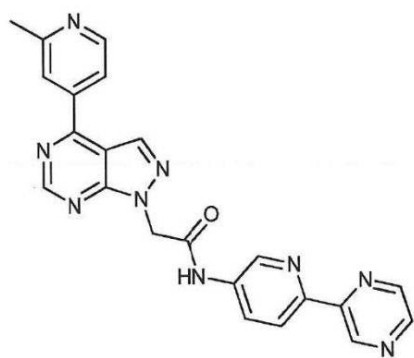


30

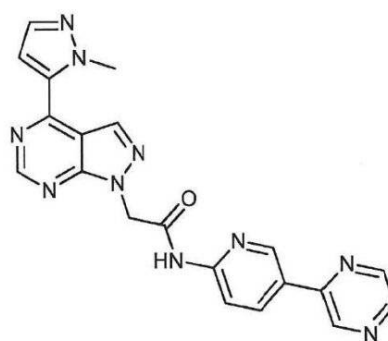
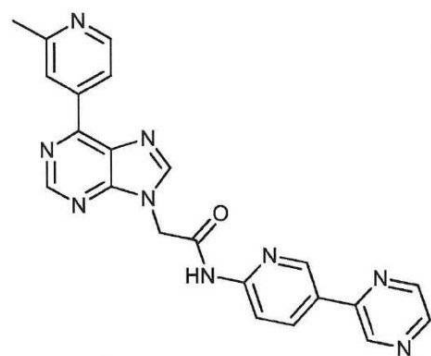


40

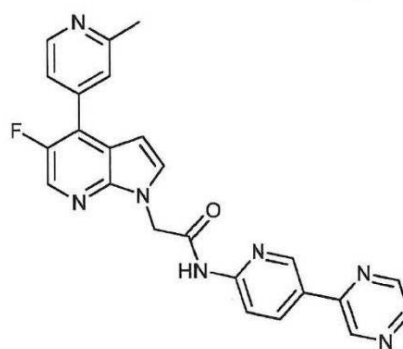
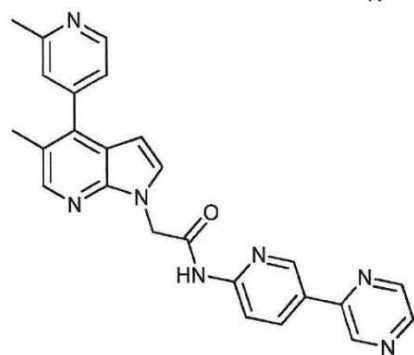
【化 10 - 4】



10

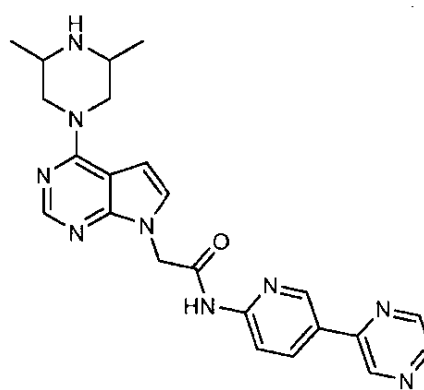
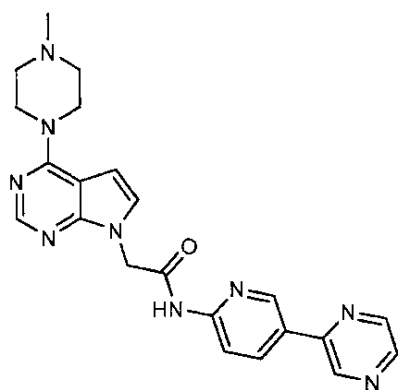


20

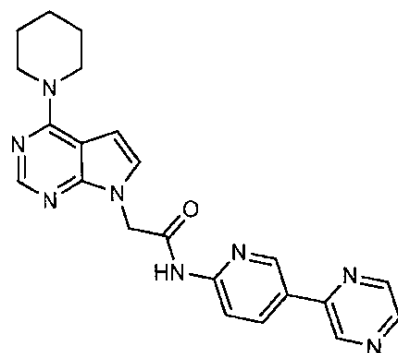


30

【化 1 0 - 5】



10

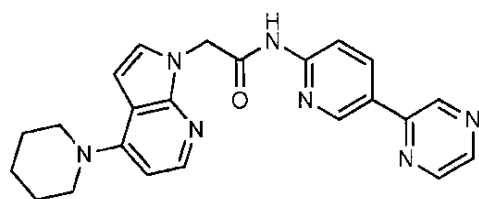


20

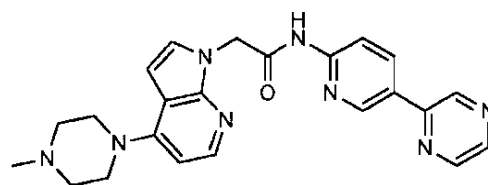
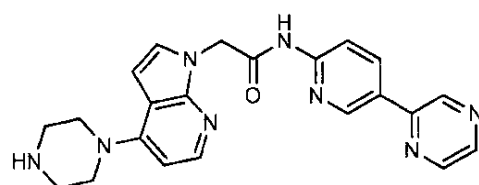
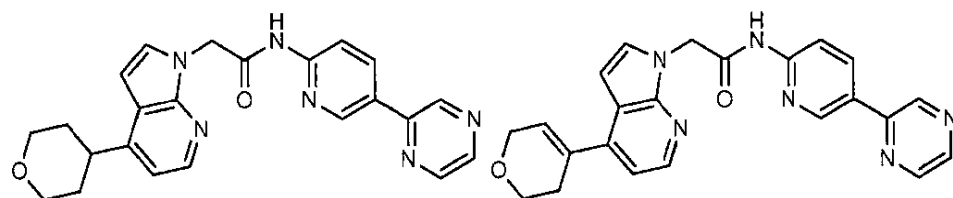
【 0 0 7 8】

本発明による化合物は以下の構造式で構成される群からも選択され得る。

【化 1 1 - 1】

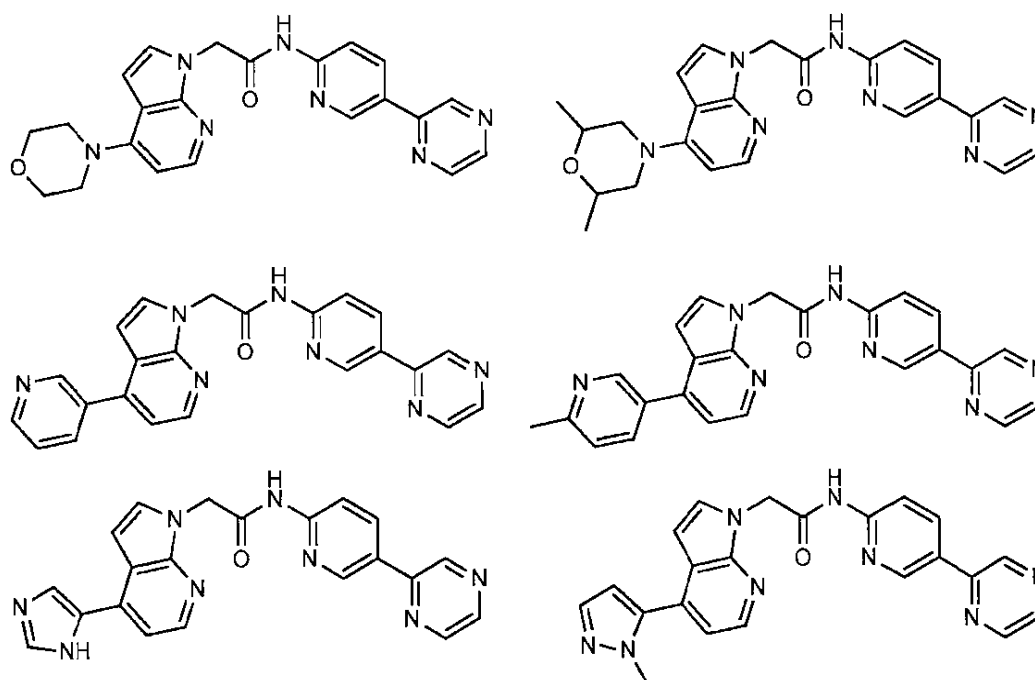


30



40

【化 1 1 - 2】



10

20

【 0 0 7 9 】

別の態様によれば、本発明は、医薬として使用するための本発明の化合物を提供する。

【 0 0 8 0 】

別の態様によれば、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤を提供する。

【 0 0 8 1 】

一実施形態では、医薬組成物は、追加の医薬活性剤を含む組合せ製品であってもよい。さらなる薬学的に活性な薬剤は、以下に記載される抗腫瘍剤であり得る。

【 0 0 8 2 】

別の態様によれば、Wntシグナル伝達の調節に使用するための本発明の化合物が提供される。任意選択により、Wntシグナル伝達は、porcupine (Porc n) を阻害することによって調節される。Wntシグナル伝達の調節には、腫瘍を囲む組織におけるパラクリンシグナル伝達の阻害、および癌細胞におけるオートクリンおよびパラクリンのシグナル伝達の阻害が含まれ得る。

30

【 0 0 8 3 】

別の態様によれば、本発明の化合物を使用してPorc nを阻害することによって調節することができる病態の治療用に使用するための本発明の化合物が提供される。式(I)の化合物は、Porc nの阻害によって治療可能な病態の治療に使用することができる。

【 0 0 8 4 】

Porc nの阻害は、Wntシグナル伝達の増加に関連する多種多様な疾患の治療に関連する。実施形態において、Wntシグナル伝達の調節またはPorc nの阻害によって治療可能な病態は、癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫および白血病から選択することができる。Wntシグナル伝達の調節またはPorc nの阻害によって治療できる特定の癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫および白血病は、食道扁平上皮癌、胃癌、神経膠芽腫、星状細胞腫、網膜芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、基底細胞癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、ホルモン不応性前立腺癌、前立腺癌、転移性乳癌、乳癌、転移性脾癌、脾臓癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌、および頭頸部癌から選択することができる。

40

【 0 0 8 5 】

50

P o r c n の阻害は、皮膚線維症、特発性肺線維症、間質性腎線維症、肝線維症、蛋白尿症、腎移植拒絶反応、変形性関節症、パーキンソン病、嚢胞様黄斑浮腫、ブドウ膜炎付随性嚢胞様黄斑浮腫、網膜症、糖尿病性網膜症、および、未熟児網膜症から選択される W t n リガンドの分泌の阻害によって治療できる病態にも関連する。

【 0 0 8 6 】

本発明は、上記の病態を処置する方法を企図し、上記の病態の処置方法で使用するための本発明の化合物を企図する。

【 0 0 8 7 】

本発明の一態様では、本発明の化合物は、癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫および白血病から選択される病態の治療に使用することができる。本発明の化合物によって治療できる特定の癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫および白血病は、食道扁平上皮癌、胃癌、神経膠芽腫、星状細胞腫、網膜芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、基底細胞癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、ホルモン不応性前立腺癌、前立腺癌、転移性乳癌、乳癌、転移性膵癌、膵臓癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌、および頭頸部癌から選択することができる。

10

【 0 0 8 8 】

本発明の化合物は皮膚線維症、特発性肺線維症、間質性腎線維症、肝線維症、蛋白尿症、腎移植拒絶反応、変形性関節症、パーキンソン病、嚢胞様黄斑浮腫、ブドウ膜炎付随性嚢胞様黄斑浮腫、網膜症、糖尿病性網膜症、および、未熟児網膜症から選択される病態の治療に用いることができる。

20

【 0 0 8 9 】

本発明の一態様では、治療量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、W n t シグナル伝達によって調節される病態の治療方法が提供される。本発明の一実施形態では、P o r c n によって調節される病態の治療方法が提供される。

【 0 0 9 0 】

処置の方法は、W n t シグナル伝達または P o r c の調節によって治療可能な病態を処置する方法であり得る。これらの病態は、P o r c n の阻害によって治療可能な病態に関連して上記に記載されている。

【 0 0 9 1 】

本発明の一態様では、癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫および白血病から選択される病態を治療する方法であって、治療量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法が提供される。本治療方法により治療可能な特定の癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫および白血病は、食道扁平上皮癌、胃癌、神経膠芽腫、星状細胞腫、網膜芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、基底細胞癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、ホルモン不応性前立腺癌、前立腺癌、転移性乳癌、乳癌、転移性膵癌、膵臓癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌、および頭頸部癌から選択することができる。

30

【 0 0 9 2 】

本治療法は、皮膚線維症、特発性肺線維症、間質性腎線維症、肝線維症、蛋白尿症、腎移植拒絶反応、変形性関節症、パーキンソン病、嚢胞様黄斑浮腫、ブドウ膜炎付随性嚢胞様黄斑浮腫、網膜症、糖尿病性網膜症、および、未熟児網膜症から選択される病態の治療であり得る。

40

【 0 0 9 3 】

本発明の一態様では、P o r c n によって調節される病態の治療のための医薬の製造における本発明の化合物の使用が提供される。病態は、上記のいずれの病態であってもよい。

【 0 0 9 4 】

W n t シグナル伝達の異常は、非小細胞肺癌 (N S C L C)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、胃癌、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、結腸直腸癌、卵巣癌、基底細胞癌 (

50

B C C)、乳癌、膀胱癌、中皮腫、直腸結腸癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、肺癌、骨肉腫から選択される病態に関連して、F r z 過剰発現は、前立腺癌、直腸結腸癌、卵巣癌、胃癌などの癌に関連して、ディシブルドのようなW n t シグナル伝達経路の構成要素の過剰発現は、前立腺癌、乳癌、中皮腫、子宮頸癌に関連して、F r a t - 1 の過剰発現は、膵臓癌、食道癌、子宮頸癌、乳癌、および、胃癌に関連して、アキシンの機能欠損 (L O F) は、肝細胞癌、髄芽細胞腫、胃癌、結腸直腸癌、腸カルチノイド、卵巣癌、肺腺癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、肝芽腫、髄芽細胞腫、膵臓癌、甲状腺癌、前立腺癌、黒色腫、毛母種、ウィルムス腫瘍、膵芽腫、脂肪肉腫、;若年性鼻咽頭血管線腫、デスモイド、滑膜肉腫、黒色腫、白血病、多発性骨髄腫、および、神経膠腫、星状細胞腫、髄膜腫、シュワン細胞腫、下垂体腫瘍、原始神経外胚葉性腫瘍 (P N E T)、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、松果体部腫瘍、非癌性神経線維腫症のような脳腫瘍に関連する。

10

【 0 0 9 5 】

本発明のW n t アンタゴニストによるW n t シグナル伝達の阻害は、造血機能不全に起因する障害、例えば、急性白血病、慢性白血病、リンパ性白血病および骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性障害のような、白血病や血液に関連する様々な癌の治療において効果的であり得る。これらには、骨髄腫、リンパ腫 (例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫)、慢性および非進行性の貧血、進行性および症候性の血液細胞欠損、真性赤血球増加症、本態性または原発性血小板血症、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L)、マントル細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、および、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症が含まれる。

20

【 0 0 9 6 】

W n t シグナル伝達に関連する他の障害には、骨粗鬆症、変形性関節症、多発性嚢胞腎疾患、糖尿病、統合失調症、血管疾患、心臓病、非発癌性の増殖性疾患、アルツハイマー病などの神経変性疾患などが含まれる。

【 0 0 9 7 】

W n t シグナル伝達の異常は、脳、肺、結腸、表皮、扁平上皮細胞、膀胱、胃、膵臓、乳、頭と首、腎臓、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、子宮、食道、精巣、婦人科、甲状腺、黒色腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、M C L カポジ肉腫から選択される癌と関連し得る。

【 0 0 9 8 】

W n t シグナル伝達の以上は、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性狼瘡、炎症性腸疾患、変形性関節症、および、アルツハイマー病から選択される炎症性疾患と関連し得る。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 9 9 】

以下に、この実施例で使用される用語の定義を示す。本明細書で定義されていない用語は、当業者がその用語を理解する通常の意味を採用する。

【 0 1 0 0 】

「ハロ」という用語は、周期表の第 1 7 族のハロゲンの 1 つを指す。特に、この用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。好ましくは、この用語はフッ素または塩素を意味する。

40

【 0 1 0 1 】

「C₁ - 4 アルキル基」という用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含む直鎖または分枝炭化水素鎖、例えばメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、n - ペンチル基および n - ヘキシル基が挙げられる。アルキレン基は、同様に直鎖または分枝鎖であってもよく、分子の残りの部分に 2 つの結合部位を有していてもよい。さらに、アルキレン基は、例えば、本段落に列挙されたアルキル基のうちの 1 つに対応し得る。アルキル基およびアルキレン基は、非置換であるか、または、1 個以上の置換基によって置換されていてもよい。可能な置換基は以下に記載されている。アルキル基の置換基は、例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、といったハロゲン原子、- O H 基、C₁ - 6 アルコキシ基であっても

50

よい。

【0102】

「 C_{1-4} アルコキシ基」という用語は、酸素を介して分子に結合しているアルキル基を指す。これは、アルキル部分が直鎖の分枝鎖いずれでもよく、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含み得る部分、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基および*n*-ヘキシル基を含む。したがって、アルコキシ基は、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基および*n*-ヘキソキシ基であり得る。アルコキシ基のアルキル部分は、非置換、または、1個以上の置換基で置換されていてもよい。可能な置換基は以下に記載されている。アルキル基の置換基は、例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、といったハロゲン原子、-OH基、 C_{1-6} アルコキシ基である。

10

【0103】

「 C_{1-4} ハロアルキル基」という用語は、それぞれ独立して選択される少なくとも1つのハロゲン原子、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素で置換された炭化水素鎖を指す。ハロゲン原子は、炭化水素鎖の任意の位置に存在していてもよい。例えば、 C_{1-6} ハロアルキル基は、クロロメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロエチル基（例えば、1-クロロメチル基および2-クロロエチル基）、トリクロロエチル基（例えば、1, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基）、フルオロエチル基（例えば、1-フルオロメチル基および2-フルオロエチル基）、トリフルオロエチル基（例えば、1, 2, 2-トリフルオロエチル基および2, 2, 2-トリフルオロエチル基）、クロロプロピル基、トリクロロプロピル基、フルオロプロピル基、トリフルオロプロピル基を意味し得る。

20

【0104】

「 C_{2-6} アルケニル基」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含み、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する分枝または直鎖炭化水素鎖を指す。二重結合は、*E*または*Z*異性体として存在していてもよい。二重結合は、炭化水素鎖の任意の可能な位置にあってもよい。例えば、「 C_{2-6} アルケニル基」は、エテニル基、プロペニル基、ブテニル基、ブタジエニル基、ペンテニル基、ペンタジエニル基、ヘキセニル基およびヘキサジエニル基であり得る。

30

【0105】

「 C_{2-6} アルキニル基」という用語は、少なくとも1つの三重結合を含み、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する分枝又は直鎖の炭化水素鎖を指す。三重結合は、炭化水素鎖の任意の可能な位置にあり得る。例えば、「 C_{2-6} アルキニル基」は、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基およびヘキシニル基であり得る。

【0106】

「 C_{1-6} ヘテロアルキル基」という用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子、および、鎖中の任意の炭素間または鎖の末端にN、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む分枝または直鎖の炭化水素鎖を意味する。例えば、炭化水素鎖は、1個または2個のヘテロ原子を含んでいてもよい。 C_{1-6} ヘテロアルキル基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りに結合していてもよい。例えば、「 C_{1-6} ヘテロアルキル基」は、 C_{1-6} N-アルキル基、 C_{1-6} N, N-アルキル基、または C_{1-6} O-アルキル基であり得る。

40

【0107】

「炭素環」という用語は、飽和または不飽和炭素含有環構造を指す。「炭素環」構造は、単環構造または縮合多環構造、例えば、2環構造または3環構造であり得る。「炭素環」部分は、3~14個の炭素原子、例えば、単環構造で3~8個の炭素原子、多環構造に7~14個の炭素原子を含むことができる。「炭素環」は、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、アリール環構造及び芳香族部分を含む縮合環構造を包含する。

50

【0108】

「複素環」という用語は、N、OまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和環構造をいう。「複素環」構造は、1、2、3または4個のヘテロ原子、例えば1または2個のヘテロ原子を含み得る。「複素環」構造は、単環構造または縮合多環構造、例えば、2環構造または3環構造であり得る。「複素環」部分は、3～14個の炭素原子、例えば、単環構造に3～8個の炭素原子、多環構造に7～14個の炭素原子を含むことができる。「複素環」は、ヘテロシクロアルキル部分、ヘテロシクロアルケニル部分およびヘテロ芳香族部分を包含する。例えば、複素環部分は、オキシラン、アジリジン、アゼチジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリジン、スクシンイミド、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンおよびテトラヒドロピランであり得る。

10

【0109】

「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基」という用語は、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含む飽和炭化水素環構造を指す。例えば、「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基およびシクロオクチル基であり得る。

【0110】

「 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル基」という用語は、芳香族ではない3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含む不飽和炭化水素環構造を指す。環は、環構造が芳香族でない限り、1つ以上の二重結合を含むことができる。例えば、「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基」は、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基、シクロオクテニル基およびシクロタジエニル基であり得る。

20

【0111】

「 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル基」という用語は、環内に3、4、5、6、7または8個の炭素原子、および、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む飽和炭化水素環構造を指す。例えば、1、2、または3個のヘテロ原子、任意選択により1または2個のヘテロ原子が存在してもよい。「 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル基」は、任意の炭素原子またはヘテロ原子を介して分子の残りに結合していてもよい。「 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル基」は、1以上の、例えば、1または2個の、分子の残りの部分への結合を有していてもよく、これらの結合は、環内のいずれの原子を介してもよい。例えば、「 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル基」は、オキシラン、アジリジン、アゼチジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリジン、スクシンイミド、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンおよびテトラヒドロピランであり得る。

30

【0112】

「 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルケニル基」という用語は、環内に3、4、5、6、7または8個の炭素原子、および、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、芳香族ではない不飽和炭化水素環構造を指す。例えば、1、2、または3個のヘテロ原子、任意選択により、1または2個のヘテロ原子が存在してもよい。「 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルケニル基」は、任意の炭素原子またはヘテロ原子を介して分子の残りに結合していてもよい。「 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルケニル基」は、1以上の、例えば、1または2個の、分子の残りの部分への結合を有していてもよく、これらの結合は、環内のいずれの原子を介してもよい。例えば、「 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル基」は、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ピロリンであり得る。

40

【0113】

「芳香族」という用語は、置換基全体に使用される場合、環内または環構造内の共役 π 電子系内に $4n + 2$ 個の電子を有し、共役 π 電子系に寄与するすべての原子が同じ平面内

50

にある、単環または多環構造を意味する。

【 0 1 1 4 】

「アリール基」という用語は、芳香族炭化水素環系を意味する。環構造は、環内の共役 π 電子系内に $4n + 2$ 個の電子を有し、共役 π 電子系に寄与するすべての原子が同一平面内にある。例えば、「アリール基」は、フェニル基およびナフチル基であり得る。アリール構造自体が他の基で置換されていてもよい。

【 0 1 1 5 】

「ヘテロアリール基」という用語は、単環または縮合環構造内に O、N および S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する芳香族炭化水素環構造を指す。環または環構造は共役 π 電子系内に $4n + 2$ 個の電子を有し、共役 π 電子系に寄与するすべての原子が同じ平面内にある。例えば、「ヘテロアリール基」は、イミダゾール、チエン、フラン、チアントレン、ピロール、ベンズイミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジンおよびインドールであり得る。

10

【 0 1 1 6 】

「アルカリール基」という用語は、 $C_1 \sim 4$ アルキルに結合した上記の アリール基 で、 $C_1 \sim 4$ アルキル基が分子の残りの部分に結合部となっているものを意味する。

【 0 1 1 7 】

「アルクヘテロアリール基」という用語は、 $C_1 \sim 4$ アルキル基に結合した上記のヘテロ アリール基 で、 $C_1 \sim 4$ アルキル基が分子の残りの部分の結合部となっているものを意味する。

20

【 0 1 1 8 】

本明細書における「ハロゲン原子」という用語は、F、Cl、Br および I を含む。ハロゲン原子は Cl であり得る。ハロゲン原子は F であり得る。

【 0 1 1 9 】

【 化 1 2 】



30

(以下、「波線」と称する。)で終結する結合は、結合が構造式中に示されていない別の原子に結合していることを表す。環状構造の内部で終結し、環構造の原子で終結していない結合は、原子価によって許容される場合には、環構造中の原子のいずれかに結合し得ることを表す。

【 0 1 2 0 】

ある部分が置換される場合、化学的に可能で原子価要件と一致する任意の点で置換されることができる。前記部分は、1 つ以上の置換基、例えば、1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基により置換されることができ、任意選択により、1 つの基に 1 または 2 個の置換基が存在する。2 つ以上の置換基が存在する場合、置換基は同一でも異なってもよい。前記置換基は、OH 基、NHR 基、アミジノ基、グアニジノ基、ヒドロキシグアニジノ基、ホルムアミジノ基、イソチオウレイド基、ウレイド基、メルカプト基、 $C(O)H$ 基、アシル基、アシロキシ基、カルボキシ基、スルホ基、スルファモイル基、カルバモイル基、シアノ基、アゾ基、ニトロ基、ハロ基、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル基、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim 6$ アルケニル基、 $C_2 \sim 6$ アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアルカリール基から選択することができる。置換基がアルキル基である場合、置換基は = O であってもよい。R は、H 原子、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェネチル基から選択することができ、例えば、R は H 原子または $C_1 \sim 3$ アルキル基である。前記部分が 2 個以上の置換基で置換され、2 個の置換基が隣接している場合、隣接する

40

50

置換基は、置換基が置換されている部分の原子と共に $C_4 \sim 8$ 環を形成してもよく、ここで、 $C_4 \sim 8$ 環は、4 個、5 個、6 個、7 個または 8 個の炭素原子を有する不飽和炭化水素環または 4、5、6、7 または 8 個の炭素原子および 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する飽和または不飽和炭化水素環である。

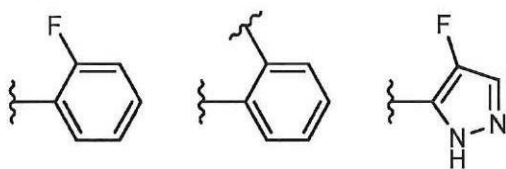
【0121】

置換基は、化学的に可能な位置にのみ存在し、当業者は、置換が化学的に可能か否かについて特段の努力を要せずに（実験的または理論的に）決定することができる。

【0122】

オルソ、メタおよびパラ置換は、当該技術分野においてよく理解されている用語である。疑義を無くするため、「オルト」置換は、隣接する炭素が置換基を有する置換パターンであり、その置換基は単純な基、例えば以下の例のフルオロ基、であっても、「波線」で示される結合末端を有する分子の部分であってもよい。

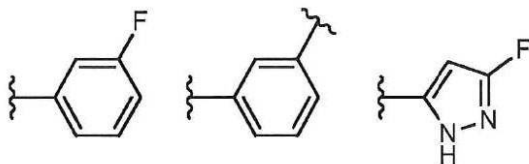
【化13】



【0123】

「メタ」置換は、2つの置換基が互いに1個の炭素を隔てた炭素上にある、すなわち置換された炭素間に単一の炭素原子を有する置換パターンである。言い換えると、別の置換基を有する原子から2番目の原子上に置換基が存在する。例えば、以下の基はメタ置換されている。

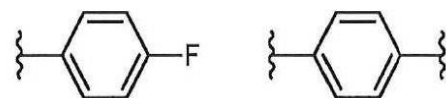
【化14】



【0124】

「パラ」置換は、2つの置換基が互いに2つの炭素を隔てた炭素上にある、すなわち置換された炭素間に2つの炭素原子を有する置換パターンである。言い換えると、他の置換基を有する原子から3番目の原子に置換基が存在する。例えば、下記の基はパラ置換されている。

【化15】



【0125】

「アシル基」とは、例えば、ヒドロキシル基を除去することによって有機酸から誘導される有機ラジカル、例えば、式 $R - C(O) -$ のラジカル、を意味し、ここで、Rは、H原子、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェネチル基から選択されてもよく、例えば、RはHまたは $C_1 \sim 3$ アルキル基である。一実施形態では、アシル基はアルキル - カルボニル基である。アシル基の例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基およびブチリル基が挙げられるが、これらに限定されない。特定のアシル基はアセチル基である。

【0126】

本明細書の全体にわたり、化合物の開示には、その薬学的に許容される塩、溶媒和物お

10

20

30

40

50

よび立体異性体も含まれる。化合物が立体中心を有する場合、(R)および(S)立体異性体の両方が本発明によって企図され、同様に立体異性体の混合物、または、ラセミ混合物が本出願によって完成される。本発明の化合物が2つ以上の立体中心を有する場合、(R)および(S)立体異性体の任意の組み合わせが考えられる。(R)および(S)立体異性体の組み合わせは、ジアステレオマー混合物または単一のジアステレオマーをもたらし得る。本発明の化合物は、単一の立体異性体として存在してもよく、または、立体異性体の混合物、例えば、ラセミ混合物、および、他のエナンチオマーの混合物、および、ジアステレオマー混合物であってもよい。混合物がエナンチオマーの混合物である場合、エナンチオマー過剰物は、上に開示されたもののいずれかであり得る。化合物が単一の立体異性体である場合、化合物は依然として不純物として他のジアステレオ異性体または鏡像異性体を含むことができる。したがって、単一の立体異性体は必ずしも100%の鏡像体過剰率(e.e.)またはジアステレオマー過剰率(d.e.)を有するとは限らないが、約85%以上のe.e.またはd.e.である。

10

【0127】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩を企図する。これらは、化合物の酸付加塩および塩基塩を含み得る。これらは、化合物の酸付加塩および塩基塩であってもよい。さらに、本発明は、化合物の溶媒和物を企図する。これらは、化合物の水和物または他の溶媒和物であってもよい。

【0128】

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、アスパラギン酸、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、硫酸水素塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩が含まれる。

20

【0129】

適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩が含まれる。酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩が形成されてもよい。適切な塩の総説については、StahlおよびWermuth著の「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、ドイツ、ヴァインハイム、2002年)を参照のこと。

30

【0130】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、
(i) 本発明の化合物を所望の酸または塩基と反応させること、
(ii) 本発明の化合物の適切な前駆体から酸または塩基に不安定な保護基を除去すること、または所望の酸または塩基を用いて適切な環状前駆体、例えばラクトンまたはラクタムを開環すること、または、
(iii) 本発明の化合物の1つの塩を適切な酸または塩基との反応させる、または、適切なイオン交換カラムによって別の塩に変換すること、
の3つの方法のうちの1つ以上によって調製することができる。

40

【0131】

3つの反応はすべて一般的には溶液中で行われる。得られた塩は沈殿して濾過により回収されてもよく、または溶媒の蒸発によって回収されてもよい。得られる塩中のイオン化の程度は、完全にイオン化されたものからほぼ非イオン化されたものまで異なり得る。

50

【 0 1 3 2 】

本発明の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方で存在し得る。本明細書では、「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物および化学量論的量の1つまたは複数の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノール、を含む分子複合体を記載するために使用される。前記溶媒が水である場合、「水和物」という用語が使用される。

【 0 1 3 3 】

本発明の範囲内に含まれるのは、包接化合物、薬物 - ホスト包接錯体といった複合体であり、上記の溶媒和物とは対照的に、薬物およびホストは化学量論量または非化学量論量で存在する。また、化学量論的または非化学量論的であり得る2つ以上の有機および/または無機成分を含む薬物の複合体も含まれる。得られた錯体は、イオン化されていても、部分的にイオン化されていても、非イオン化でもよい。そのような複合体の総説については、H a l e b l i a n 著のJournal of Pharmaceutical Sciences、64巻(8)、1269-1288頁(1975年8月)を参照のこと。

10

【 0 1 3 4 】

以下、いずれの式の化合物への言及も、塩、溶媒和物およびそれらの複合体ならびにそれらの塩の溶媒和物および錯体への言及を含む。

【 0 1 3 5 】

本発明の化合物は、本明細書で定義される数多くの式の化合物(そのすべての多形体および晶癖を含む)、以下に定義されるプロドラッグおよび異性体(光学異性体、幾何異性体、互変異性体を含む)および本発明の同位体標識化合物を含む。

20

【 0 1 3 6 】

本発明はまた、1つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に最も一般的に見られる原子質量すなわち質量数とは異なる原子質量すなわち質量数の原子で置き換えられることで同位体標識された、本発明の全ての薬学的に許容される化合物を含む。

【 0 1 3 7 】

本発明の化合物に含めるのに適した同位体の例には、 ^2H および ^3H のような水素の同位体、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C などの炭素、 ^{36}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I および ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N および ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリン、および ^{35}S などの硫黄が含まれる。

【 0 1 3 8 】

特定の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだ化合物は、薬物および/または基質組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウムすなわち ^3H 、および、炭素 - 14 すなわち ^{14}C は、取り込みが容易であること、および、検出手段が容易であるという観点から、この目的に特に有用である。

30

【 0 1 3 9 】

重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体での置換は、代謝安定性の増加、例えば、インピボ半減期の延長、または、投与量の減少などの治療上の利点をもたらすことができ、したがって、状況によっては好ましいことがある。

【 0 1 4 0 】

精製前に、本発明の化合物は、使用される合成手順に応じてエナンチオマーの混合物として存在し得る。エナンチオマーは、当該分野で公知の従来の技術によって分離することができる。したがって、本発明は、個々のエナンチオマーならびにその混合物を包含する。

40

【 0 1 4 1 】

本発明の化合物の製造方法のいくつかの工程では、反応させたくない潜在的な反応性官能基を保護し、結果として前記保護基を切断することが必要な場合がある。そのような場合、いずれの適合性保護遊離基も使用することができる。特に、T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A.Wiley-Interscience Publication, 1981年)またはP.J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994年)によって記載されているような保護および脱保護の方法を用いることができる。上記

50

の反応および上記の方法で使用された新規出発物質の調製はすべて従来のものであり、それらの実施または調製のための適切な試薬および反応条件、ならびに、所望の生成物を単離するための手順は、先行技術文献および本明細書の例示と準備方法を参照することにより当業者にとって周知である。

【0142】

また、本発明の化合物およびその合成中間体は、例えば、結晶化またはクロマトグラフィーなどの様々な周知の方法によって精製することができる。

【0143】

本発明の1つ以上の化合物は、P o r c nの阻害により調節することができる病態、例えば、癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫、白血病、中枢神経系障害、炎症および免疫学的疾患の治療のために、1つ以上の医薬剤、例えば、抗ウイルス剤、化学療法剤、抗癌剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、抗腫瘍ワクチン、抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法、チロシンキナーゼ阻害剤と混合することができる。

10

【0144】

本明細書中で先に定義した癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫、白血病、中枢神経系障害、炎症および免疫学的疾患の治療に用いる治療法または化合物は単独療法、または、追加の活性薬剤との併用療法のいずれにも使用することができる。

【0145】

癌、肉腫、黒色腫、皮膚癌、血液腫瘍、リンパ腫、癌腫、白血病および中枢神経系障害の治療に用いる治療法または化合物は、本発明の化合物に加えて、従来の手術、放射線療法または化学療法が含まれる。このような化学療法は、以下のカテゴリーの抗腫瘍剤の1つ以上を含み得る。

20

(i) アルキル化剤のような抗増殖/抗腫瘍薬またはそれらの組み合わせ(例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、ウラシルマスタード、ベンダムスチン、メルファラン、クロラムブシル、クロルメチン、ブスルファン、テモゾロミド、ニトロソウレア、イホスファミド、メルファラン、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミド、カルムスチン、ロムスチン、ストロプトゾシンおよびダカルバジン); 代謝拮抗薬(例えば、ゲムシタピンおよび葉酸拮抗薬、例えば、5 - フルオロウラシルおよびテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキセート、ペメトレキセド、シトシンアラビノシド、フロクスリジン、シタラビン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、ゲムシタピンおよびヒドロキシウレア); 抗生物質(例えば、アドリマイシンなどのアントラサイクリン系薬剤、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン、および、ミスラマイシン)、および、有糸分裂阻害剤(例えば、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルピンのようなビンカアルカロイドおよびタキソールおよびタキソテルのようなタキソイドおよびボロキナーゼ阻害剤)、および、プロテアソーム阻害剤(例えば、カルフィルゾミブおよびボルテゾミブ)、および、インターフェロン療法、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシドやテニポシドなどのエピポドフィロトキシシン、アムサクリン、トポテカン、ミトキサントロン、および、カンプトテシン)、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、シタラビン、パクリタキセル(タキソール)、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル、ミスラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシンC、L - アスパラギナーゼ、インターフェロン(特にIFN - a)、エトポシド、および、テニポシド;

30

40

(i i) 抗エストロゲン剤などの細胞分裂阻害剤(例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン)、抗アンドロゲン剤(例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、および、酢酸シプロテロン)、LHRH拮抗剤またはLHRH作用薬(例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン)、黄体ホルモン剤(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマター

50

ゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン）、および、フィナステリドなどの 5α -レダクターゼ阻害剤；およびナベルペン、CPT-II、アナストロゾール、レトロゾール、カペシタビン、ラロキシフェン、シクロホスファミド、イホスファミド、および、ドロロキシフェン；

(iii) 抗侵入剤（例えば、ダサチニブおよびボスチニブ(SKI-606)）、および、メタロプロテアーゼ阻害剤、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤、または、ヘパラナーゼ抗体；

(iv) 成長因子機能阻害剤、例えば、このような阻害剤は増殖因子抗体および増殖因子受容体抗体を含み、例えば、抗erbB2抗体であるトラストズマブ(ハーセプチン)、抗EGFR抗体であるパニツムマブ、抗erbB1抗体であるセツキシマブ、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、上皮増殖因子ファミリー阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミノ(CI 1033)などのEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、および、ラパチニブのなどのerbB2チロシンキナーゼ阻害剤)、CTLA-4、4-IBBおよびPD-1などの共刺激分子抗体、または、サイトカイン(IL-10、TGF-beta)阻害剤；肝細胞増殖因子ファミリー阻害剤；インスリン増殖因子ファミリー阻害剤；アポトーシス制御タンパク質調節剤（例えば、Bcl-2阻害剤）；イマチニブおよび/またはニロチニブ(AMN107)などの血小板由来増殖因子ファミリー阻害剤；セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤（ファルネシル転移酵素阻害剤などのRas/Rafシグナル伝達阻害剤、例えば、ソラフェニブ、ティピファニブおよびロナファエニブ）、MEKおよび/またはAKTキナーゼによる細胞シグナル伝達の阻害剤、c-kit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、Plt3キナーゼ阻害剤、CSF-1Rキナーゼ阻害剤、IGF受容体キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤、および、CDK2および/またはCDK4阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤；および、CCR2、CCR4またはCCR6調節剤；

(v) 血管内皮増殖因子の機能を阻害する薬剤などの血管新生抑制剤（例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ(アバスタチン)、サリドマイド、レナリドマイド、また、例えば、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、パンドタニブ、パタラニブ、スニチニブ、アキシチニブ、および、パゾパニブ）

(vi) 異常p53や異常BRCA1またはBRCA2などの異常遺伝子を交換する方法を含む、遺伝子療法

(vii) 例えば、アレムツズマブ、リツキシマブ、イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン)およびオファツムマブなどの抗体療法を含む免疫療法；インターフェロン α のようなインターフェロン、IL-2(アルデスロイキン)のようなインターロイキン；インターロイキン阻害剤、例えばIRAK4阻害剤；HPVワクチン、例えば、ガーダシル、サーバリックス、オンコファージおよびシプロイセルT(プロベンジ)などの予防ワクチンおよび治療ワクチンを含む癌ワクチン；gp100；樹状細胞ベースのワクチン(Ad.p53 DCなど)；Toll様受容体修飾物質、例えばTLR-7またはTLR-9アゴニスト；

(viii) 細胞毒性薬剤、例えば、フルダラビン(フルダラ)、クラドリピン、ペントスタチン(ニペント)；

(ix) グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドを含む、コルチコステロイドなどのステロイド、例えば、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、クロベタゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、クロブレドノール、コルチゾン、酢酸コルチゾン、コルチバゾール、デオキシコルトン、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、イソニコチン酸デキサメタゾン、ジフルオロコルトロン、フルクロロン、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン

10

20

30

40

50

ブチル、フルオロコルチゾン、フルオロコルトロン、カブロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルプレドニデン、酢酸フルプレドニデン、フルランドレノロン、フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、アセボン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプレート、吉草酸ヒドロコルチゾン、イコメタゾン、イコメタゾンエンブテート、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、パラメタゾン、フランカルボン酸モメタゾンー水和物、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、チキソコルトール、ピバール酸チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、および、それぞれの薬学的に許容される誘導体。ステロイドの組み合わせ、例えば、この段落で挙げられた2以上ステロイドの組み合わせを使用することもできる；

10

(x) 標的療法、例えばPI3Kd阻害剤、例えば、イデラリシブおよびペリホシン；PD-1、PD-L1、PD-L2およびCTLA-4の修飾因子、抗体およびワクチン；IDO阻害剤（例えば、インドキモイド）；抗PD-1モノクローナル抗体（例えば、MK-3475およびニボルマブ）；抗PD-L1モノクローナル抗体（例えば、MED-4736およびRG-7446）；抗PD-L2モノクローナル抗体；および抗CTLA-4抗体（例えば、イピリムマブ）；

(xi) 抗ウイルス剤、例えば、逆転写酵素阻害剤（例えば、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、アデフォビルジピボキシル、ロブカビル、BCH-10652、エムトリシタビン、ベータ-L-FD4（3'-ジクレオキシ-5-フルオロ-シチジン）、(-)-ベータ-D-2,6-ジアミノ-プリンジオキソラン、および、ロデナシン）、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（例えば、ネビラビン、デラピラジン、エファビレンツ、PNU-142721、AG-1549、MKC-442（1-エトキシ-メチル）-5-（1-メチルエチル）-6-（フェニルメチル）-（2,4（1H,3H）ピリミジンオン）、および（+）-アラノライドAおよびB）、および、プロテアーゼ阻害剤（例えば、サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ラシナビル、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378およびAG-1549）；

20

(xii) キメラ抗原受容体、抗癌ワクチンおよびアルギナーゼ阻害剤。

【0146】

30

炎症および免疫学的疾患の治療に使用するための治療方法または化合物は、本発明の化合物に加えて、追加の活性薬剤を含むことができる。追加の活性薬剤は、本発明の化合物および追加の活性薬剤によって処置される病態を処置するために使用される1つまたは複数の活性薬剤であり得る。追加の活性薬剤は、以下の活性薬剤の1つまたは複数を含み得る。

(i) グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドを含むコルチコステロイドなどのステロイド、例えば、アルクロメタゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、クロベタゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、クロプレドノール、コルチゾン、酢酸コルチゾン、コルチバゾール、デオキシコルトン、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、イソニコチン酸デキサメタゾン、ジフルオロコルトロン、フルクロロロン、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオロコルチゾン、フルオロコルトロン、カブロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルプレドニデン、酢酸フルプレドニデン、フルランドレノロン、フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、アセボン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプレート、吉草酸ヒドロコルチゾン、イコメタゾン、イコメタゾンエンブテート、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、パラメタゾン、

40

50

フランカルボン酸モメタゾン-水和物、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、チキソコルトール、ピバール酸チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、および、それぞれの薬学的に許容される誘導体。ステロイドの組み合わせ、例えば、この段落で挙げられた2以上ステロイドの組み合わせを使用することもできる；

(i i) T N F 阻害剤、例えば、エタネルセプト；モノクローナル抗体（例えば、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）、セルトリズマブペゴル（シムジア）、ゴリムマブ（シンボニー））；融合タンパク質（例えば、エタネルセプト（エンブレル））；および5 - H T ₂ A アゴニスト（例えば、2 , 5 - ジメトキシ - 4 - ヨードアンフェタミン、T C B - 2、リゼルギン酸ジエチルアミド（L S D）、リゼルギン酸ジメチルアゼチジド）；

10

(i i i) 抗炎症薬、例えば、非ステロイド系抗炎症薬；

(i v) ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤 / 葉酸代謝拮抗剤、例えばメトトレキサート、トリメトプリム、プロジモプリム、テトロキシプリム、イクラプリム、ペメトレキセド、ラルチトレキセドおよびプララトレキサート；

(v) 免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ピメクロリムス、アンジオテンシン I I 阻害剤（例えば、バルサルタン、テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン、オルメサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン）、および A C E 阻害剤、例えば、スルフヒドリル含有剤（例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル）、ジカルボン酸含有剤（例えば、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル）、リン酸含有薬剤（例えば、ホシノプリル）、カソキニン、ラクトキニン、ラクトトリペプチド。

20

【 0 1 4 7 】

そのような併用治療は、治療用の個々の成分の同時、連続的または別々の投与によって達成され得る。そのような組み合わせの製品は、本明細書中に記載された治療上有効な投与量範囲内の本発明の化合物、および、承認された投与量範囲内の他の医薬活性剤を使用する。

【 0 1 4 8 】

本発明の化合物は、単結晶形態または結晶形態の混合物で存在してもよく、またはそれらは非結晶であってもよい。したがって、薬学的使用を意図した本発明の化合物は、結晶または非晶質生成物として投与することができる。それらは、例えば、沈殿、結晶化、凍結乾燥、または噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって固体プラグ、粉末またはフィルムとして得ることができる。この目的のために、マイクロ波乾燥またはラジオ波乾燥を使用することができる。

30

【 0 1 4 9 】

上記の本発明の化合物について、投与される用量は、当然、使用される化合物、投与様式、所望の処置および示されている疾患によって変化するであろう。例えば、本発明の化合物を経口投与する場合、本発明の化合物の1日量は、0 . 0 1 マイクログラム / キログラム体重 (g / k g) ~ 1 0 0 ミリグラム / 体重 k g (m g / k g) であり得る。

40

【 0 1 5 0 】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、それ自体で使用する事ができるが、一般に、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩が、薬学的に許容される補助剤、希釈剤または担体を伴っている薬学的組成物の形態で投与される。適切な医薬製剤の選択および調製のための従来の手順は、例えば、"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.に記載されている。

【 0 1 5 1 】

本発明の化合物の投与様式に依存して、本発明の化合物を投与するために使用される医薬組成物は、好ましくは0 . 0 5 ~ 9 9 重量% (重量%) の本発明の化合物を含み、より

50

好ましくは 0.05 ~ 80 重量%の本発明の化合物、さらにより好ましくは本発明の化合物 0.10 ~ 70 重量%、さらにより好ましくは本発明の化合物 0.10 ~ 50 重量%を含み、すべての重量%は全組成物に対する値である。

【0152】

医薬組成物は、例えばクリーム、ゲル、ローション、溶液、懸濁液の形態で局所的に（例えば、皮膚に）投与することができ、また、例えば、錠剤、カプセル、シロップ、粉末または顆粒の形態で経口投与、例えば、注入用（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または輸液を含む）の滅菌溶液、懸濁液またはエマルジョンの形態で非経口投与、坐剤の形態での直腸投与、または、エアロゾルの形態で吸入することによって全身的に投与することができる。

10

【0153】

経口投与のために、本発明の化合物は、補助剤または担体、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトール、マンニトール；でんぷん、例えば、ジャガイモデンプン、コーンスターチまたはアミロペクチン；セルロース誘導体；結合剤、例えば、ゼラチン、または、ポリビニルピロリドン；および/または潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなどと混合することができ、次いで、圧縮して錠剤にする。コーティングされた錠剤が必要な場合、上記のように調製された核を、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、タルクおよび二酸化チタンを含有し得る濃縮糖溶液でコーティングすることができる。あるいは、錠剤は、易揮発性有機溶媒に溶解した適切なポリマーでコーティングしてもよい。

20

【0154】

軟ゼラチンカプセルの製造のために、本発明の化合物は、例えば、植物油またはポリエチレングリコールと混合することができる。硬ゼラチンカプセルは、錠剤のための上記の賦形剤のいずれかを用いて、本発明の化合物の顆粒を含有してもよい。また、本発明の化合物の液体または半固体製剤を硬ゼラチンカプセルに充填してもよい。経口適用のための液体製剤は、シロップまたは懸濁液の形態、例えば、本発明の化合物を含有する溶液であり、残りは糖およびエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である。任意選択により、このような液体製剤は、着色剤、香料、甘味料（サッカリンなど）、防腐剤および/または増粘剤としてカルボキシメチルセルロース、または、当業者に公知の他の賦形剤を含有することができる。

30

【0155】

静脈内（非経口）投与のために、本発明の化合物は、滅菌水溶液または油性溶液として投与することができる。

【0156】

本発明の化合物の治療目的のための投与量は、医薬の周知の原則に従って、病態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別および投与経路に応じて当然に異なるであろう。

【0157】

本発明の化合物の投与量レベル、投与頻度および治療期間は、処方および患者の臨床的症状、年齢、および合併症の病状に応じて異なると予想される。本発明の化合物を用いた標準的な治療期間は、大部分の臨床的症状に関して1日と7日との間で変化すると予想される。骨/関節、気道、心内膜および歯科組織を含む血液供給が不十分な組織または移植材料に関連する再発性感染症または感染症の場合、7日間を超えて治療期間を延長することが必要な場合がある。

40

【0158】

本明細書の説明および特許請求の範囲を通じて、「含む（comprise）」および「含む（contain）」という言葉およびそれらの変形は、「含むがこれに限定されない」を意味するものであり、他の部分、添加物、整数または工程を排除する意図はない（また、排除しない）。本明細書の説明および特許請求の範囲を通して、文脈が別途必要としない限り、単数形は複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、文脈上別

50

段の要求がない限り、明細書は複数形および単数形を考慮するものとして理解されるべきである。

【0159】

本発明の特定の態様、実施形態または実施例に関連して説明される特徴、整数、特性、化合物、化学的部分または群は、矛盾する場合を除いて、本明細書に記載の他の態様、実施形態または実施例に適用できると理解される。本明細書（添付の特許請求の範囲、要約書および図面を含む）に開示されたすべての特徴、および／または、本明細書（添付の特許請求の範囲、要約書および図面を含む）に開示された任意の方法または工程のすべてのステップは、そのような特徴またはステップの中に相互に排他的なものがある場合を除いて、任意の組合せで組み合わせることができる。本発明は、前述の実施形態の詳細に限定

10

【0160】

読者の注意は、本願と関連して本明細書と同時にまたは前に提出され、この明細書を用いて公衆の閲覧に供されるすべての文書および書類に向けられて、そのようなすべての文書および書類の内容は、本明細書において先行技術文献に含まれている。

【実施例】

【0161】

20

実施例および合成：

溶媒、試薬および出発物質は、商業ベンダーから購入し、特に断らない限り、受け入れたままの状態で使用した。すべての反応は、特に明記しない限り、室温で行った。化合物の同定および純度の確認は、Waters Acquity SQ Detector 2 (ACQ-SQD2#LCA081)を用いてLCMS UVにより実施した。ダイオードアレイ検出器の波長は254nmであり、MSはポジティブおよびネガティブのエレクトロスプレーモード(m/z: 150 - 800)であった。2μLのアリコート、40℃で維持された保護カラム(0.2μm×2mmフィルター)およびUPLCカラム(C18、50×2.1mm、<2μm)に注入した。試料は、下記の表1に概略を示した勾配によるA(0.1%(v/v)ギ酸水溶液)およびB(0.1%(v/v)ギ酸アセ

30

トニトリル溶液)からなる移動相系を用いて0.6mL/分の流速で溶出した。保持時間RTは分単位で報告されている。

【表 1】

方法 1		
時間 (分)	%A	%B
0	95	5
1.1	95	5
6.1	5	95
7	5	95
7.5	95	5
8	95	5
方法 2		
時間 (分)	%A	%B
0	95	5
0.3	95	5
2	5	95
2.6	95	5
3	95	5

10

【0162】

20

NMRを最終化合物のキャラクタリゼーションに使用した。NMRスペクトルは、5 mm B B F Oプローブを備えたB r u k e r A V I I I 400 N a n o b a y上で得られた。任意選択により、シリカ薄層クロマトグラフィー (T L C) プレート上の化合物 R f 値を測定した。

【0163】

化合物の精製は、シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは分取 L C M S によって行った。L C M S 精製は、W a t e r s 2489 U V / V i s 検出器とポジティブおよびネガティブのエレクトロスプレーモード (m / z : 150 - 800) にした W a t e r s 3100 質量検出器を用いて行った。サンプルは、下記の表 2 に概略を示した勾配による A (0 . 1 % (v / v) ギ酸水溶液) および B (0 . 1 % (v / v) ギ酸アセトニトリル溶液) からなる移動相系を用いて X B r i d g e p r e p c 185 μ M O B D 19 × 100 mm カラムで 20 mL / 分の流速で溶出された。

30

【表 2】

時間 (分)	%A	%B
0	90	10
1.5	90	10
11.7	5	95
13.7	5	95
14	90	90
15	90	90

40

【0164】

本明細書の化学物質名は、D o t m a t i c s S c i e n t i f i c S o f t w a r e の E l e m e n t a l S t r u c t u r e t o N a m e C o n v e r s i o n を使用して命名した。出発物質は、商業供給業者から購入したか、または文献の手順に従って合成した。

【0165】

本発明の化合物は、以下の反応経路と同様に合成することができる：

【0166】

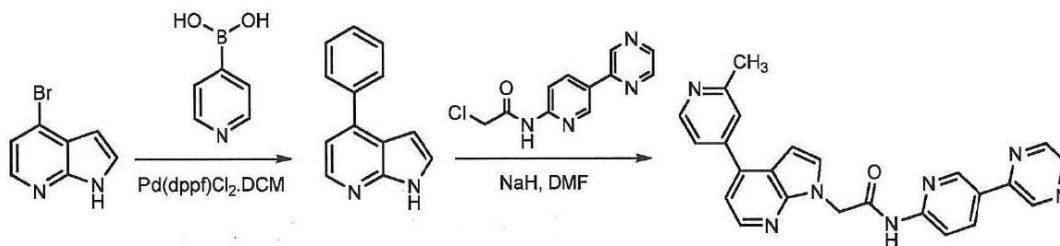
50

一般スキーム 1

【 0 1 6 7 】

本発明の化合物は、以下の経路と同様に調製することができる。

【 化 1 6 】

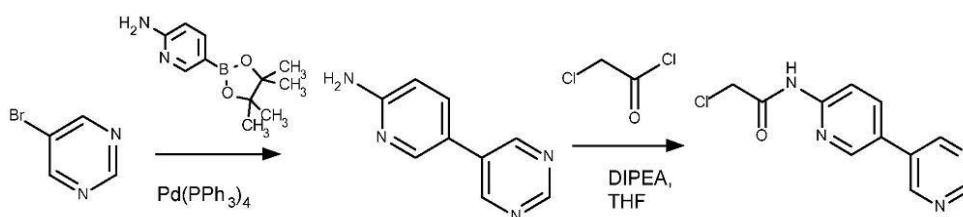


10

【 0 1 6 8 】

ビアリール α-クロロアセトアミド：合成 A

【 化 1 7 】

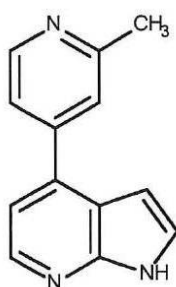


20

【 0 1 6 9 】

中間体 1：4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【 化 1 8 】



30

4 - ブロモ - 7 - アザインドール (2 4 7 m g 、 1 . 2 5 m m o l) および炭酸ナトリウム (3 5 2 m g 、 3 . 3 2 m m o l) を酢酸エチル (8 m L) および水 (2 m L) の混合物に溶解した。窒素を前記溶液に 1 0 分間吹き込み、その後、(2 - メチル - 4 - ピリジニル) ボロン酸 (2 3 5 m g 、 1 . 7 2 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] 塩化パラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (1 0 2 . 3 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を添加し、反応物をマイクロ波中、1 0 0 ° で 2 時間加熱した。LCMS は、不完全な反応を示す。さらに 3 0 m g の触媒および 1 0 0 m g のボロン酸を添加し、反応物を 1 0 0 ° で 3 0 分間加熱した。反応物を EtOAc で洗浄しながら、セライトプラグで濾過した。混合物を飽和 NH₄Cl 溶液で希釈し、層を分離し、水相を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物質を 1 0 g の SCX カートリッジに充填し、メタノールで溶離し、次いで、1 M の NH₃ メタノール溶液で溶離した。アンモニア層を減圧下で除去して、4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (2 8 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l 、 1 0 6 . 7 4 % 収率) を褐色固体として得た。

40

MS 方法 2：RT：0 . 7 9 分、ES⁺ m/z 210 . 1 [M + H]⁺

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm: 10.39 - 10.50 (bs, 1H), 8.96 - 8.71 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.44 - 8.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 3H), 7.21 - 7.25 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.71 - 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H)

【0170】

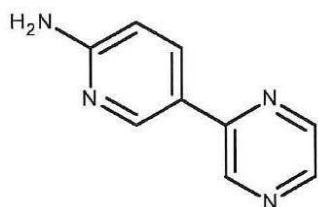
ビアリール α -クロロアセトアミド：合成 A - 工程 1

【0171】

中間体 2：5 - ピラジン - 2 - イルピリジン - 2 - アミン：

10

【化 19】



スターラーバーを備えたマイクロウェーブバイアルに、2 - アミノピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (0.95 g、4.3 mmol)、ヨードピラジン (777 mg、3.77 mmol)、炭酸ナトリウム (1.20 g、11.32 mmol)、トルエン (5 mL)、エタノール (5 mL) を入れ、10 分間脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (436 mg、0.38 mmol) を加え、バイアルを密封し、100 で 1 時間照射した。分析が完了を示したら、反応混合物を濃縮乾固し、次いで残留物を DCM に懸濁し、1 M HCl 水溶液を添加した。相を分離し、水相を 10% NaOH 水溶液で pH 12 に塩基性化した。水層を EtOAc で数回再抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルとともに粉碎し、次いで濾過して 5 - ピラジン - 2 - イルピリジン - 2 - アミン (355 mg、1.65 mmol、収率 43.702%) をピンク色の粉末として得た。

20

MS 方法 2: RT 0.45 min、ES⁺ m/z 172.9 [M+H]⁺

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ / ppm: 9.08 (s, 1H), 8.71 - 8.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.58 - 8.6 (m, 1H), 8.45 - 8.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.10 - 8.14 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.54 - 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.41 - 6.47 (bs, 2H)

【0172】

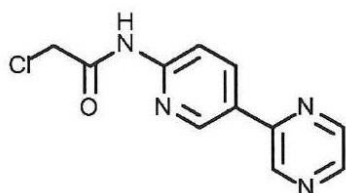
ビアリール α -クロロアセトアミド：合成 A - 工程 2

【0173】

中間体 3：2 - クロロ - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド

40

【化 20】



5 - ピラジン - 2 - イルピリジン - 2 - アミン (355 mg、2.06 mmol)、THF (1.5 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.72 mL、4.1

50

2 mmol) のピンク色の懸濁液に、塩化クロロアセチル (0.16 mL、2.06 mmol) を室温で滴下した。懸濁液は黒くなり、大きな発熱が生じた。30 分後の反応の分析は、それが完了したことを示した。反応物をメタノールで希釈し、次いで濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g SiO₂、ヘプタン中 30 ~ 100 % EtOAc、次いで EtOAc 中 0 ~ 20 % MeOH) により精製して、オフホワイト / 茶色固体の 2 - クロロ - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド (194 mg、0.78 mmol、収率 37.84 %) を得た。

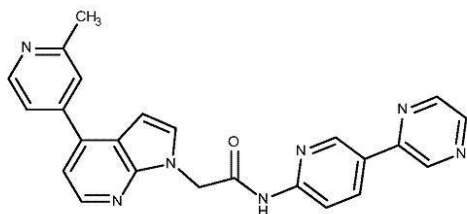
MS 方法 2 : RT 1.10 分、ES⁺ m/z 249 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.96 - 8.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.91 - 8.93 (m, 1H), 8.85 - 8.89 (bs, 1H), 8.58 - 8.61 (m, 1H), 8.48 - 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 - 8.35 (m, 2H), 4.17 (s, 2H)

【0174】

実施例 1 : 2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド

【化 21】



0 の DMF (6 mL) 中の 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (230 mg、1.1 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中に 60 % 分散させたもの) (61 mg、1.54 mmol) を加えた。反応物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、2 - クロロ - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド (475 mg、1.91 mmol) を一度に加えた。反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。LCMS では反応が不完全なことが示される。反応物を再び 0 に冷却し、NaH (50 mg) を加えた。1 時間攪拌した後、クロロアセトアミド (75 mg) を加え、反応物を室温に温め、週末にわたって攪拌した。反応物を水で希釈し、水相を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g の SiO₂ 上でヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc、続いて EtOAc 中 0 ~ 10 % MeOH) で精製したが、この物質はまだ半精製である。半純粋物質をシリカに乾燥充填し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g の SiO₂、50 % ~ 100 % EtOAc 含有ヘプタン溶液、続いて 0 から 5 % MeOH 含有 EtOAc 溶液) により再度精製して、2 - [4 - (5 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド (58 mg、0.14 mmol、収率 12.52 %) を黄褐色固体として取得した。

MS 方法 1 : RT : 2.43 分、ES⁺ m/z 422.1 [M + H]⁺

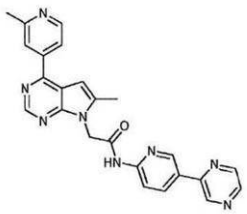
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ/ppm: 12.27 (s, 1H), 9.31 - 9.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.14 - 9.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.72 - 8.74 (m, 1H), 8.61 - 8.65 (m, 2H), 8.51 - 8.55 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.35 - 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6

. 7 5 - 6 . 7 7 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 5 . 3 5 (s , 2 H) , 2 . 6 1 (s , 3 H)

実施例 2 :

以下の化合物を、4 - ブロモ - 7 - アザインドールを適切な 5 , 6 - 縮合ブロモ - ヘテロアリールで置換する一般スキーム 1 と同様の方法で調製した。

【表 3】

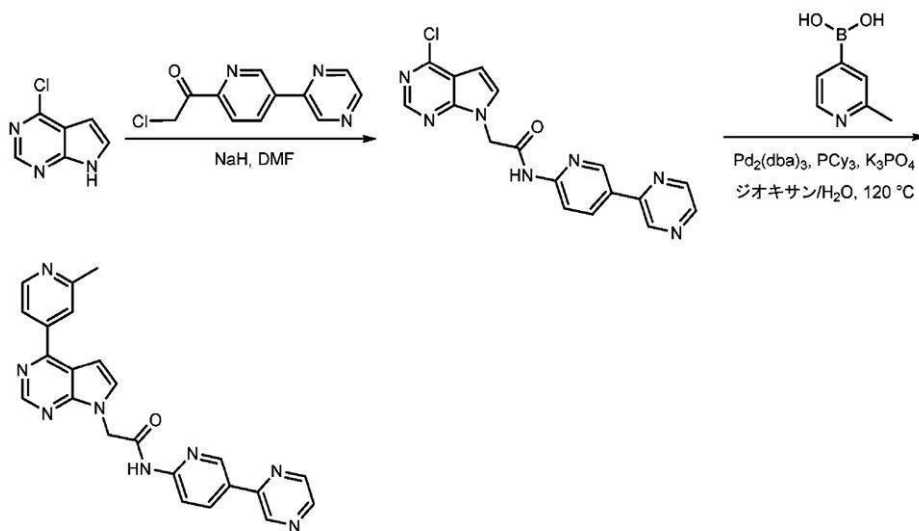
構造式	化合物名	LCMS RT (分)	m/z MIM
	2 - [6 - メチル - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) ア セトアミド	2.41 (方法 1)	436.47

10

一般スキーム 2 :

本発明のさらなる化合物は、以下の経路と同様にして調製することができる。

【化 2 2】

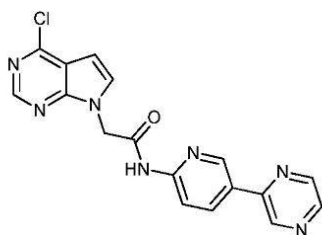


30

中間体 4 : 2 - (4 - クロロピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - N - (5 -
ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド

40

【化 2 3】



6 - クロロ - 7 - デアザプリン (1 3 9 m g 、 0 . 9 1 m m o l) を D M F (2 . 5 m

50

L) に溶解し、溶液を 0 に冷却した。NaH (鉱油中 60% 分散) (54.3 mg、1.36 mmol) を加え、反応物を 0 で 45 分間撹拌した。反応物を室温まで温め、15 分間撹拌した後、反応物を再び 0 に冷却し、2-クロロ-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド (337 mg、1.36 mmol) を添加した。反応物を室温に温め、16 時間撹拌した。LCMS は反応の完了を示した。水の添加により反応を停止させ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカに沈殿させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g カラム、ヘプタン中 0 ~ 100% EtOAc、次いで EtOAc 中 0 ~ 10% MeOH) で精製して、生成物である 2-(4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド (240 mg、0.60 mmol、収率 66%) を黄褐色固体として得た。

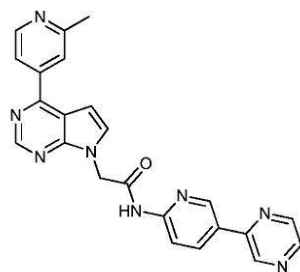
10

MS 方法 2: RT 3.11 分、ES⁺ m/z 366 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ/ppm: 11.3 (s, 1H), 9.32 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.14 (dd, 1H, J = 2.5, 0.8 Hz), 8.71 (dd, 1H, J = 2.5, 1.6 Hz), 8.64 (dd, 1H, J = 2.5 Hz), 8.52 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.34 (s, 2H)

実施例 3: 2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド
【化 24】

20



30

2.0 ~ 5.0 mL のマイクロウェーブバイアル中で、2-(4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド (110 mg、0.27 mmol) および炭酸ナトリウム (58 mg、0.55 mmol) を 1,4-ジオキサン (2.5 mL) および水 (0.5 mL) に懸濁した。溶液に 10 分間窒素を吹き込み、その後、(2-メチル-4-ピリジニル)ボロン酸 (49 mg、0.36 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (32 mg、0.02 mmol) を加えた。バイアルに蓋をし、反応物を 120 で 1 時間マイクロ波照射により加熱した。LCMS により反応が完了したことが観察された。反応物を飽和 NaHCO₃ で希釈した。NaHCO₃ で洗浄し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカに乾燥充填し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド (29 mg、0.07 mmol、収率 25%) を灰色固体として得た。

40

MS 方法 1: RT 2.30 分、ES⁺ m/z 423 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ/ppm: 11.3 (s, 1H), 9.32 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.15 (dd, 1H, J = 2.4, 0.6 Hz), 8.93 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H, J = 2.5, 1.5 Hz), 8.69 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.53 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8

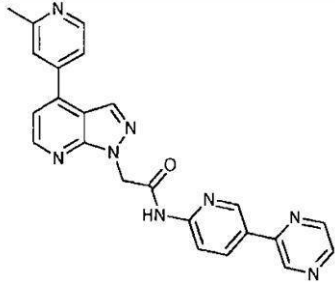
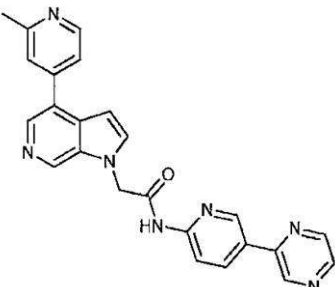
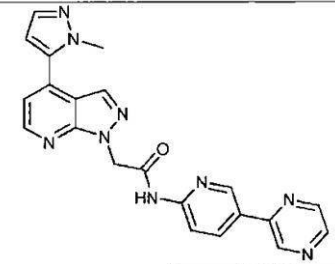
50

. 00 (bs, 1H), 7.94 (dd, 1H, J = 5.2, 1.5 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.08 (s, 1H, J = 3.8 Hz), 5.38 (s, 2H), 2.64 (s, 3H)

実施例 4 :

6 - クロロ - 7 - デアザプリンを適切な 5 , 6 - 縮合クロロヘテロアリールおよび (2 - メチル - 4 - ピリジニル) ボロン酸と適切なヘテロアリールボロン酸で置換した一般スキーム 2 と同様にして、以下の化合物を調製した。

【表 4 - 1】

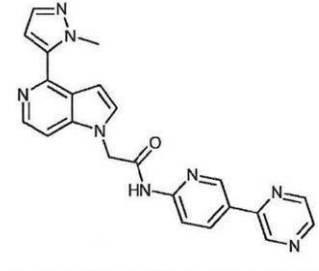
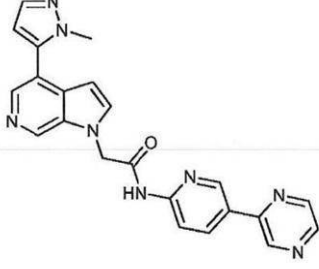
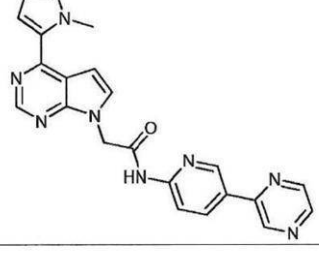
構造式	化合物名	LCMS RT (分)	m/z MIM
	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	2.31 (方法 1)	422.44
	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	1.92 (方法 1)	421.45
	2 - [4 - (2 - メチルピラゾ ール - 3 - イル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イ ル - 2 - ピリジル) アセトアミ ド	2.85 (方法 1)	411.42

10

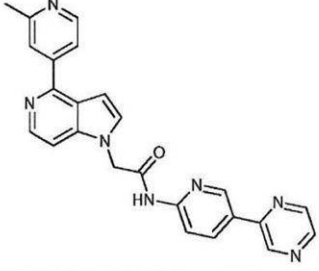
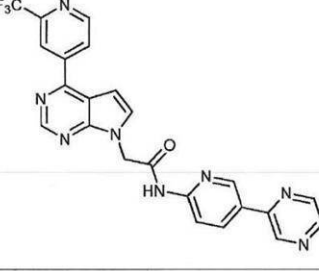
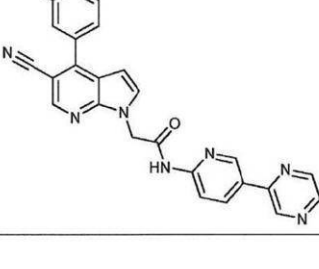
20

30

【表 4 - 2】

	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	0.99 (方法 2)	410.43
	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	2.32 (方法 1)	410.43
	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	2.88 (方法 1)	411.42

【表 4 - 3】

	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	2.21 (方法 1)	421.45
	N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) - 2 - [4 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] アセトアミド	3.56 (方法 1)	476.41
	2 - [5 - シアノ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	2.60 (方法 1)	446.46

10

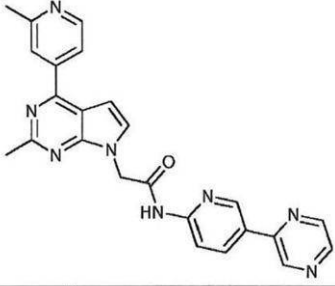
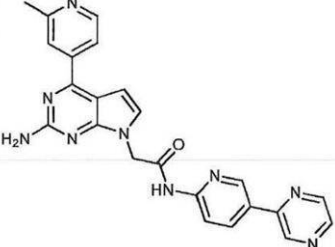
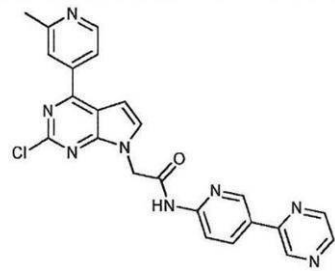
20

30

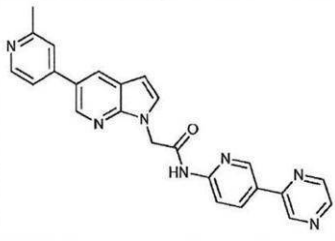
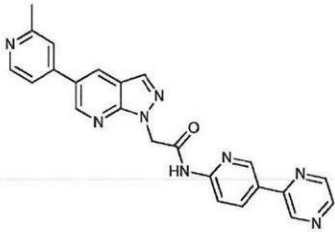
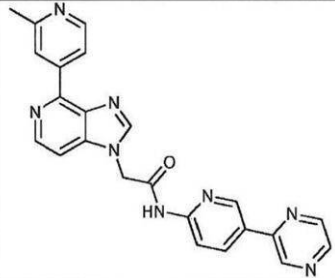
40

50

【表 4 - 4】

	2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) ア セトアミド	2.41 (方法 1)	436.47
	2 - [2 - アミノ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) ア セトアミド	2.24 (方法 1)	437.46
	2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) ア セトアミド	1.20 (方法 2)	456.89

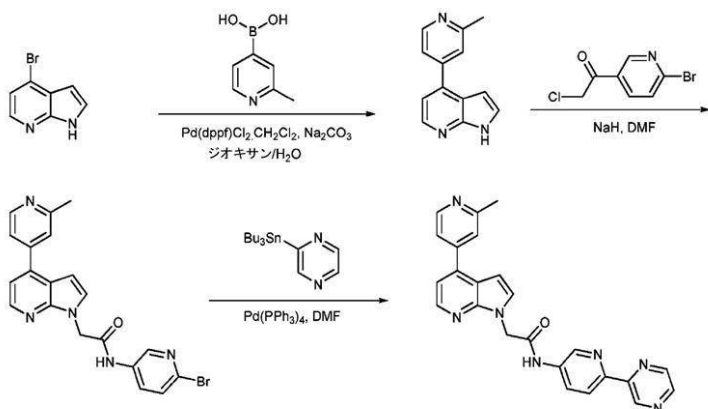
【表 4 - 5】

	2 - [5 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	2.41 (方法 1)	421.45
	2 - [5 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	2.25 (方法 1)	422.44
	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	2.24 (方法 1)	422.44

一般スキーム 3 :

本発明のさらなる化合物は、以下の経路と同様に調製することができる。

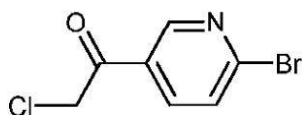
【化 2 5】



10

中間体 5: N - (6 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - クロロ - アセトアミド

【化 2 6】



20

5 - アミノ - 2 - ブロモピリジン (1 . 4 4 g 、 8 . 3 2 m m o l) および D I P E A (2 . 2 3 m L 、 1 2 . 5 m m o l) を D M F (4 0 m L) に溶解した。クロロアセチルクロライド (0 . 7 m L 、 8 . 7 4 m m o l) を滴下し、反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。水の添加により反応を停止させ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカ上に沈着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (8 0 g カラム、ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % EtOAc) で精製して N - (6 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - クロロ - アセトアミド (1 . 5 2 g 、 6 . 0 9 m m o l 、 収率 7 3 %) を黄色固体として得た。

30

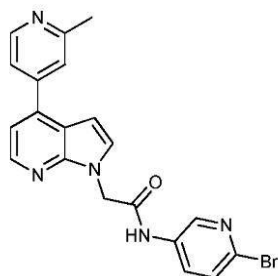
MS 方法 2 : R T 1 . 2 5 分、E S ⁺ m / z 2 5 0 [M + H] ⁺

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ / p p m : 8 . 4 5 (d , 1 H , J = 2 . 8 H z) , 8 . 4 0 (b s , 1 H) , 8 . 0 5 (d d , 1 H , J = 8 . 6 , 2 . 8 H z) , 7 . 4 8 (d , 1 H , J = 8 . 6 H z) , 4 . 2 2 (s , 2 H)

中間体 6 : N - (6 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] アセトアミド

40

【化 2 7】



50

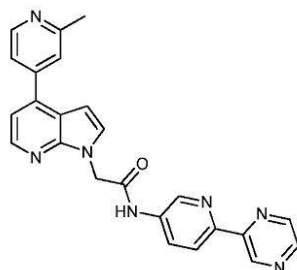
4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 6 3 m g 、 0 . 7 8 m m o l) を D M F (5 m L) に溶解し、0 に冷却した。NaH (鉱油中 6 0 % 分散) (3 8 m g 、 0 . 9 3 m m o l) を加え、反応物を 0 で 4 5 分間攪拌した。反応物を室温まで温め、1 5 分間攪拌した後、反応物を 0 に冷却し、N - (6 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - クロロ - アセトアミド (2 4 3 m g 、 0 . 9 7 m m o l) を加えた。反応物を室温に温め、1 6 時間攪拌した。LCMS は、少量の出発物質が残存しているが、主として所望の生成物が形成していることを示す。水の添加により反応を停止させ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカ上に沈殿させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g カラム、ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % EtOAc 、次いで EtOAc 中 0 ~ 1 0 % MeOH) により精製して、N - (6 - ブロモ - 3 - ピリジル) [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] アセトアミド (2 3 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l 、収率 7 0 %) を取得した。

MS 方法 2 : RT 1 . 1 3 分、ES⁺ m/z 4 2 3 [M + H]⁺

¹H NMR (4 0 0 M H z , d⁶ - DMSO) δ / p p m : 1 0 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 6 3 - 8 . 6 1 (m , 2 H) , 8 . 3 5 (d , 1 H , J = 5 . 0 H z) , 7 . 9 8 (d d , 1 H , J = 8 . 7 , 2 . 8 H z) , 7 . 7 2 (d , 1 H , J = 3 . 6 H z) , 7 . 5 2 (b s , 1 H) , 7 . 6 2 (d d , 1 H , J = 8 . 7 , 0 . 4 H z) , 7 . 5 8 (d d , 1 H , J = 5 . 0 , 1 . 5 H z) , 7 . 3 5 (d , 1 H , J = 4 . 9 H z) , 6 . 7 5 (d , 1 H , J = 3 . 6 H z) , 5 . 2 6 (s , 2 H) , 2 . 6 0 (s , 3 H)

実施例 5 : 2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (6 - ピラジン - 2 - イル - 3 - ピリジル) アセトアミド

【化 2 8】



2 . 0 ~ 5 . 0 m L のマイクロウェーブバイアル中、N - (6 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] アセトアミド (7 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l) および (トリブチルスタンニル) ピラジン (7 8 m g 、 0 . 2 1 m m o l) を D M F (2 . 5 m L) に溶解した。溶液に窒素を 1 0 分間吹き込み、その後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 1 m g 、 0 . 0 2 m m o l) を加え、バイアルに蓋をし、反応混合物をマイクロ波照射により 1 2 0 で 7 時間加熱した。LCMS は、少量の出発物質を残しながら所望の生成物の形成を示した。反応物を飽和 NaHCO₃ で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカ上に沈着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g カラム、ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % EtOAc 、次いで EtOAc 中 0 ~ 1 0 % MeOH) により精製して、2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (6 - ピラジン - 2 - イル - 3 - ピリジル) アセトアミド (7 . 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、収率 1 0 %) を白色固体として得た。

MS 方法 1 : RT 2 . 3 6 分、ES⁺ m/z 4 2 2 [M + H]⁺

¹H NMR (4 0 0 M H z , d⁶ - DMSO) δ / p p m : 1 0 . 9 4 (s , 1 H) , 9 . 4 9 (d , 1 H , J = 1 . 4 H z) , 8 . 9 3 (d , 1 H , J = 2 . 4 H z) ,

8.71 (dd, 1H, J = 2.4, 1.5 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.25 (dd, 1H, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.66 (bs, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.32 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)

実施例 6 :

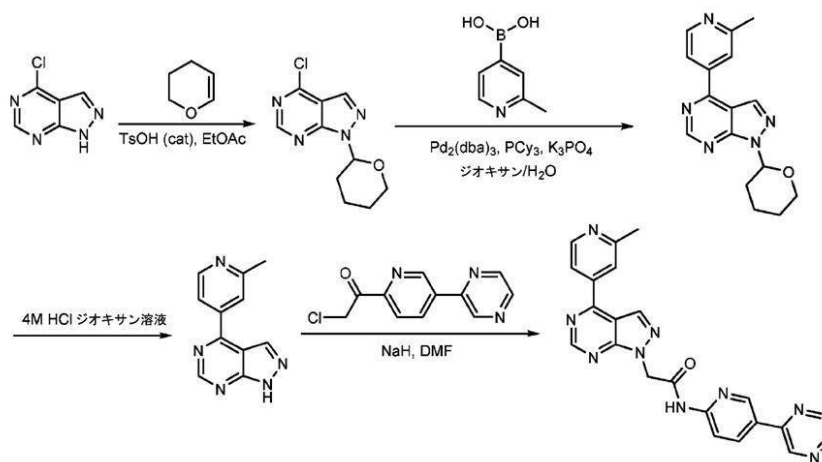
適切な 5, 6 - 縮合クロロヘテロアリールおよびヘテロアリールボロン酸を用いる一般スキーム 3 と同様にして、以下の化合物を調製した。

【表 5】

構造式	化合物名	LCMS RT (分)	m/z MIM
	2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-N-(6-ピラジン-2-イル-3-ピリジル)アセトアミド	2.28 (方法 1)	422.44
	2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]-N-(6-ピラジン-2-イル-3-ピリジル)アセトアミド	2.28 (方法 1)	422.44
	2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-N-(6-ピラジン-2-イル-3-ピリジル)アセトアミド	2.34 (方法 1)	423.43

一般スキーム 4 :

【化 2 9】

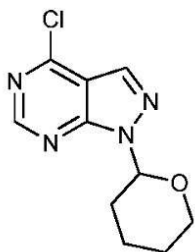


10

中間体 7 : 4 - クロロ - 1 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン

【化 3 0】

20



4 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (6 7 8 m g 、 4 . 3 9 m m o l) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 6 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を酢酸エチル (2 5 m L) に懸濁し、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピランを加え、反応混合物を3時間加熱還流した。すべての懸濁された固体が一旦溶液になったら、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をシリカ上に沈着させた。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g カラム、ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) により精製して、4 - クロロ - 1 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (8 4 0 m g 、 3 . 5 2 m m o l 、 収率 8 0 %) をピンク色の固体として得た。

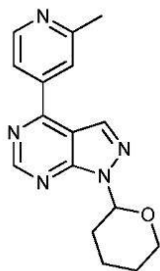
30

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ / p p m : 8 . 8 0 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 6 . 0 5 (d d , 1 H , J = 1 0 . 4 , 2 . 5 H z) , 4 . 1 5 - 4 . 1 0 (m , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 7 (m , 1 H) , 2 . 6 8 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 2 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 9 5 - 1 . 7 7 (m , 2 H) , 1 . 6 9 - 1 . 6 3 (m , 1 H)

40

中間体 8 : 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン

【化 3 1】



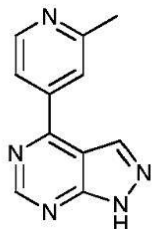
10 ~ 20 mL のマイクロ波バイアル中で、4 - クロロ - 1 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (153 mg、0.64 mmol) および炭酸ナトリウム (135 mg、1.28 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (4 mL) および水 (1 mL) で懸濁した。溶液に窒素を 5 分間吹き込んだ後、(2 - メチル - 4 - ピリジニル) ボロン酸 (105 mg、0.77 mmol) と [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) を加えた。CH₂Cl₂ (52 mg、0.06 mmol) を加え、バイアルに蓋をし、反応物をマイクロ波照射下、120 ° で 1 時間加熱した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応を飽和 NaHCO₃ の添加により停止し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で減少させ、シリカ上に沈着させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g カラム、ヘプタン中 0 ~ 100 % EtOAc、次いで EtOAc 中 0 ~ 5 % MeOH) により精製して、4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (130 mg、0.44 mmol、収率 69 %) を橙色油状物として得た。

MS 方法 2 : RT 1.16 分、ES⁺ m/z 296 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm : 9.16 (s, 1H), 8.78 (dd, 1H, J = 5.2, 0.6 Hz), 8.43 (s, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.81 (ddd, 1H, J = 5.2, 1.7, 0.6 Hz), 6.17 (dd, 1H, J = 10.4, 2.6 Hz), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 3H)

中間体 9 : 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン

【化 3 2】



4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (320 mg、1.08 mmol) を 4 M HCl の 1 , 4 - ジオキサン溶液中に懸濁させた (10 mL のジクロロメタン中の 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - 、 40 ミリモル) を加えた。反応物を室温で 16 時間撹拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応を飽和 NaHCO₃ の添加により停止した。NaHCO₃ で洗浄し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で減少させ、シリカ上に沈着させた。生成物をフラッシュカラムク

ロマトグラフィー（12 g カラム、ヘプタン中0～100% EtOAc）により精製して、4-（2-メチル-4-ピリジル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得た（55 mg、0.26 mmol、収率24%）を黄色固体として得た。

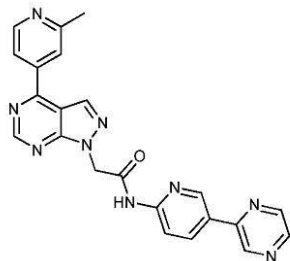
MS方法2：RT 0.74分、ES⁺ m/z 210 [M+H]⁺

¹H NMR（400 MHz, d⁶-DMSO）δ/ppm：14.35（bs, 1H）, 9.13（s, 1H）, 8.84（s, 1H）, 8.72（d, 1H, J = 5.3 Hz）, 8.10（bs, 1H）, 8.04（d, 1H, J = 5.3）, 2.66（s, 3H）

実施例7：2-〔4-（2-メチル-4-ピリジル）ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル〕-N-（5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル）アセトアミド

10

【化33】



20

4-（2-メチル-4-ピリジル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（122 mg、0.58 mmol）をDMF（5 mL）に溶解し、0℃に冷却した。NaH（鉱油中60%分散）（28 mg、0.69 mmol）を加え、反応物を0℃で45分間撹拌した。反応物を室温まで温め、15分間撹拌した。反応物を0℃に冷却し、2-クロロ-N-（5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル）アセトアミド（186 mg、0.75 mmol）を加えた。反応物を室温に温め、3日間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。水の添加により反応を停止させ、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で減少させ、シリカ上に沈着させた。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（25 g カラム、ヘプタン中0～100% EtOAc、次いでEtOAc中0～10% MeOH）により精製して、2-〔4-（2-メチル-4-ピリジル）ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル〕-N-（5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル）アセトアミド（15 mg、0.04 mmol、収率6%）を白色固体として得た。

30

MS方法2：RT 1.08分、ES⁺ m/z 424 [M+H]⁺

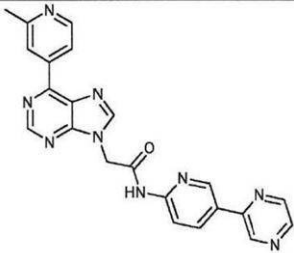
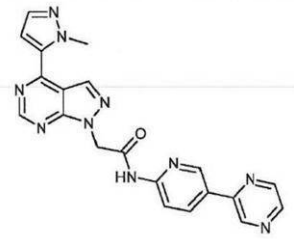
¹H NMR（400 MHz, d⁶-DMSO）δ/ppm：11.4（s, 1H）, 9.32（d, 1H, J = 1.5 Hz）, 9.18（s, 1H）, 9.15（d, 1H, J = 2.6 Hz）, 8.94（s, 1H）, 8.75-8.72（m, 2H）, 8.64（d, 1H, J = 2.5 Hz）, 8.53（dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz）, 8.12（s, 1H）, 8.11（d, 1H, J = 5.8 Hz）, 8.08（d, 1H, J = 5.2 Hz）, 5.58（s, 2H）, 2.67（s, 3H）

実施例8：

40

適切な5,6-縮合クロロヘテロアリアルおよびヘテロアリアルボロン酸を用いる一般スキーム4と同様にして、以下の化合物を調製した。

【表 6】

構造式	化合物名	LCMS RT (min)	m/z MIM
	2-[6-(2-メチル-4-ピリ ジル)プリン-9-イル]-N-(5 -ピラジン-2-イル-2-ピリ ジル)アセトアミド	2.27 (方法1)	423.43
	2-[4-(2-メチルピラゾール -3-イル)ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-1-イル]-N-(5 -ピラジン-2-イル-2-ピリ ジル)アセトアミド	2.90 (方法1)	412.41

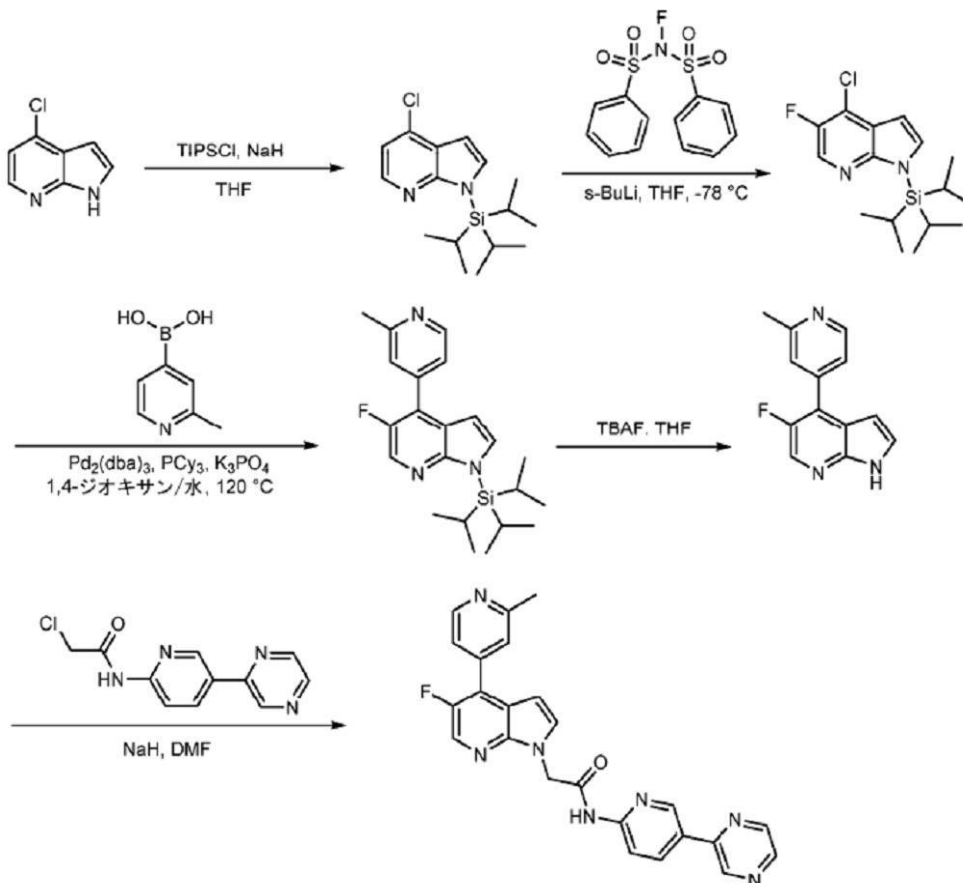
10

一般スキーム 5 :

20

本発明のさらなる化合物は、以下の経路と同様の方法で調製することができる

【化 3 4】

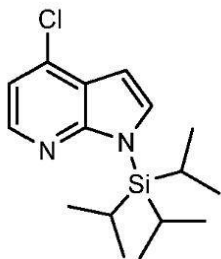


30

40

中間体 9 : 4 - クロロピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - トリイソプロピルシ
ラン

【化 3 5】

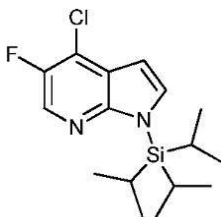


4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 . 0 5 g 、 6 . 8 8 m m o l) を T H F (5 0 m L) に溶解し、0 に冷却した。NaH (鉱油中 6 0 % 分散) (1 . 5 g 、 1 0 . 3 m m o l) を加え、反応物を 0 で 1 時間攪拌した。トリイソプロピルシリルクロリド (2 . 3 8 g 、 1 2 . 4 m m o l) を加え、反応物を還流下で一晩加熱した。T L C (8 : 2 ヘプタン / E t O A c) は、S M (R f 0 . 4) の消費および新生成物のスポット (0 . 9) の形成を示した。反応を水で停止し、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で減少させ、シリカ上に沈着させた。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (4 0 g カラム、ヘプタン中 0 ~ 2 0 % E t O A c) により精製して、(4 - クロロピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - トリイソプロピルシラン (2 . 1 g 、 6 . 8 8 m m o l 、 収率 1 0 0 %) を取得した。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ / p p m : 8 . 2 1 (d , 1 H , J = 5 . 4 H z) , 7 . 3 9 (d , 1 H , J = 3 . 5 H z) , 7 . 1 2 (d , 1 H , J = 5 . 4 H z) , 6 . 7 4 (d d , 1 H , J = 3 . 5 H z) , 1 . 9 3 (h e p t , 3 H , J = 7 . 2 H z) , 1 . 1 9 (d , 1 8 H , J = 7 . 2 H z)

中間体 1 0 : (4 - クロロ - 5 - フルオロ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - トリイソプロピルシラン :

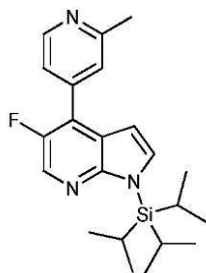
【化 3 6】



4 - クロロピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - トリイソプロピルシラン (2 9 0 m g 、 0 . 9 4 m m o l) を T H F (8 m L) に溶解し、- 7 8 に冷却した。s - B u L i の溶液を滴下し、反応物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。T H F (3 m L) 中の N - フルオロベンゼンスルホンイミド (8 3 0 m g 、 2 . 6 3 m m o l) の溶液を加え、反応物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。出発材料も生成物も観察されないので、L C M S からは結果が不確定であった。反応を飽和 N a H C O ₃ 溶液の添加により - 7 8 で停止し、次いで室温までゆっくりと温めた。反応混合物を E t O A c で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカに沈着させ、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g カラム、ヘプタン中 0 ~ 2 0 % E t O A c) により精製して、(4 - クロロ - 5 - フルオロ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - トリイソプロピルシラン (1 8 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l 、 収率 5 9 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ / p p m : 8 . 1 8 (d , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 7 . 4 1 (d , 1 H , J = 3 . 5 H z) , 6 . 6 8 (d , 1 H , J = 3 . 5 H z) , 1 . 8 6 (h e p t , 3 H , J = 7 . 6 H z) , 1 . 1 4 (d , 1 8 H , J = 7 . 6 H z)

中間体 11 : [5 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン - 1 - イル - トリイソプロピルシラン
 【化 37】



10

2.0 ~ 5.0 mL のマイクロ波バイアルに (4 - クロロ - 5 - フルオロ - ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン - 1 - イル) - トリイソプロピルシラン (180 mg、0.55 mmol) および三塩基性リン酸カリウム (233 mg、1.10 mmol) を 1,4 - ジオ
 キサン (4 mL) および水 (1 mL) の混合液中に懸濁させた。この溶液に窒素を 10 分
 間吹き込み、2 - メチルピリジン - 4 - ボロン酸 (180 mg、1.31 mmol)、トリ
 シクロヘキシルホスフィン (15 mg、0.06 mmol) およびトリス (ジベンジリ
 デンアセトン) ジパラジウム (0) (34 mg、0.04 mmol) を追加した。バイ
 アルに蓋をし、120 ° で 1 時間マイクロ波照射により反応物を加熱した。LCMS は反応
 の完了を示した。反応物を飽和 NaHCO₃ で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。合わ
 せた有機抽出物を減圧下で減少させ、シリカ上に沈着させた。粗生成物をフラッシュカ
 ラムクロマトグラフィー (12 g、ヘプタン中 0 ~ 50 % EtOAc) により精製して、[
 5 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 -
 イル - トリイソプロピルシラン (136 mg、0.35 mmol、収率 64 %) を無色油
 状物として得た。

20

MS 方法 2 : RT 2.48 分, ES⁺ m/z 384 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 8.66 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 7.50 (bs, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.68 (s, 3H), 1.87 (hept, 3H, J = 7.7 Hz), 1.16 (d, 18H, J = 7.7 Hz)

30

中間体 12 : 5 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン

【化 38】



40

[5 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン -
 1 - イル - トリイソプロピルシラン (136 mg、0.35 mmol) を THF (3.5
 mL) に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (0.43 mL、
 0.43 mmol) を添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した後、LCMS により
 反応が完了したことを観察した。反応物を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。合わ
 せた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して 5 - フルオロ - 4 - (2 -
 メチル - 4 - ピリジル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンを黄色固体として得た (

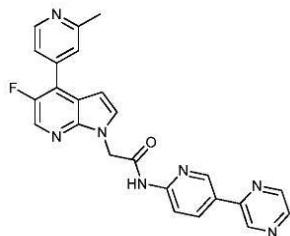
50

80 mg、0.35 mmol、収率80%)。

MS方法2: RT 0.90分, ES⁺ m/z 228 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9.41 (bs, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.50 (bs, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 3.5, 2.5 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.56 (dd, 1H, J = 3.5, 2.0 Hz), 2.69 (s, 3H)

実施例9: 2-[5-フルオロ-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド【化39】



5-フルオロ-4-(2-メチル-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(80 mg、0.35 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaH(鉱油中60%分散)(17 mg、0.42 mmol)を加え、反応物を0℃で45分間撹拌した後、反応物を室温に温め、15分間撹拌した。反応物を0℃に冷却し、2-クロロ-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド(114 mg、0.46 mmol)を加えた。反応物を室温に温め、16時間撹拌した。LCMSは少量の出発材料が残存し、所望の生成物を形成することも示した。水の添加により反応を停止させ、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で減少させ、シリカ上に沈着させた。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(12 gカラム、ヘプタン中0~100% EtOAc、次いでEtOAc中0~10% MeOH)により精製した。次いで、精製された生成物を分取HPLCにより精製して、2-[5-フルオロ-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド(10 mg、0.03 mmol、収率6%)の精製品を得た。

MS方法1: RT 2.58分, ES⁺ m/z 440 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ/ppm: 11.28 (s, 1H), 9.32 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.15 (dd, 1H, J = 2.5, 0.7 Hz), 8.73 (dd, 1H, J = 2.5, 1.5 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.53 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.34 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)

実施例10:

適切な5,6-縮合クロロヘテロアリールを用いる一般スキーム5と同様の方法で、以下の化合物を調製した。

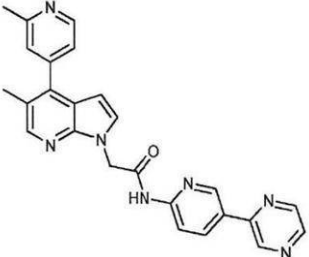
10

20

30

40

【表 7】

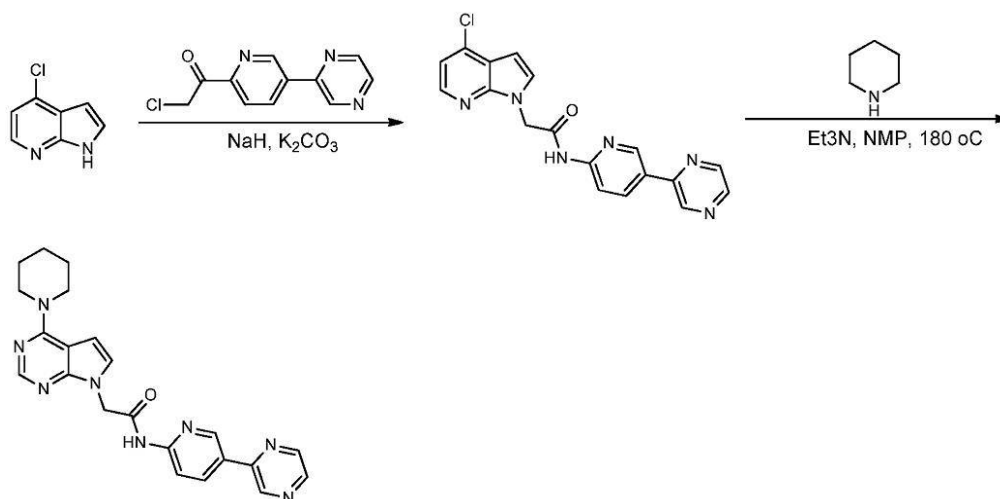
構造式	化合物名	LCMS RT (分)	m/z MIM
	2-[5-メチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド	2.50 (方法1)	435.45

10

一般スキーム 6：

以下の経路と同様の方法で本発明のさらなる化合物が調製できた。

【化 40】

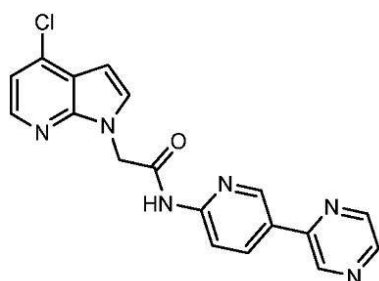


20

30

中間体 13：2-(4-クロロピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド

【化 41】



40

2-クロロ-N-(5-ピラジン-2-イル-2-ピリジル)アセトアミド(708 mg、2.85 mmol)および炭酸カリウム(1132 mg、8.19 mmol)を、4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(250 mg、1.64 mmol)の溶液に添加し、反応混合物を60 で一晩加熱した。LCMS分析により、所望の生成物の形成が実証された。反応混合物を濃縮乾固し、得られた残渣をDCMおよび重炭酸ナトリウムに溶解した。相を分離し、水をDCMで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗残留物を、カラムクロマトグラ

50

フィー（40 gのSiO₂、0～10% MeOH / DCM）で精製し、画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、2 - （4 - クロロピロロ[2,3-b]ピリジン - 1 - イル） - N - （5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル）アセトアミド（350 mg、0.96 mmol、収率59%）をクリーム色固体として得た。

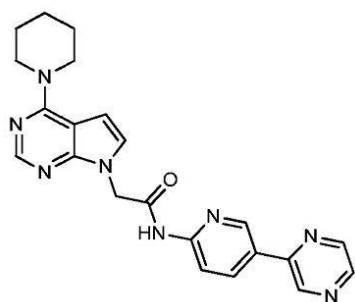
MS方法1：RT 3.52分、ES⁺ m/z 365.1 / 367.0 [M+H]⁺

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ/ppm：9.00 - 9.02（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 8.90 - 8.93（m, 1H）, 8.64 - 8.67（m, 1H）, 8.55 - 8.57（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 8.30 - 8.39（m, 3H）, 7.40 - 7.43（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 7.23 - 7.25（d, J = 5.3 Hz, 1H）, 6.74 - 6.76（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 5.23（s, 2H）

10

実施例11：2 - [4 - （1 - ピペリジル）ピロロ[2,3-b]ピリジン - 1 - イル] - N - （5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル）アセトアミド

【化42】



20

トリエチルアミン（0.19 mL、1.37 mmol）およびピペリジン（100 mg、0.27 mmol）を、2 - （4 - クロロピロロ[2,3-b]ピリジン - 1 - イル） - N - （5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル）アセトアミド（100 mg、0.27 mmol）のNMP溶液（2 mL）に加えた。反応物を180℃で4時間マイクロ波照射に供した。LCMS分析は、反応が所望の生成物イオンを形成したことを実証した。塩水およびDCMを反応混合物に加え、層を分離した。水層をDCMで3回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗残留物をカラムクロマトグラフィー（DCM中0～10% MeOH）により精製し、画分を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。粗残渣をDMSO：MeCN：H₂O（8：1：1）に溶解し、逆相分取HPLC（H₂OおよびMeCNに0.1%ギ酸を添加したもので溶出）により精製した。同様に、画分は合わせてSCXカートリッジを通過させ、カートリッジをMeOH、次いでNH₃ / MeOHで溶出した。NH₃ / MeOH画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、2 - [4 - （1 - ピペリジル）ピロロ[2,3-b]ピリジン - 1 - イル] - N - （5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル）アセトアミド（3 mg、0.0073 mmol、2.6%収率）を無色固体として得た。

30

MS方法1：RT 2.81分、ES⁺ m/z 414.1 [M+H]⁺

40

¹H NMR（400 MHz, D₆-DMSO）δ/ppm：11.13（bs, 1H）, 9.30 - 9.32（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 9.12 - 9.14（m, 1H）, 8.71 - 8.74（m, 1H）, 8.63 - 8.64（d, J = 2.6 Hz, 1H）, 8.50 - 8.54（dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H）, 8.11 - 8.16（d, J = 8.7 Hz, 1H）, 7.91 - 7.94（d, J = 5.5 Hz, 1H）, 7.33 - 7.35（d, J = 3.5 Hz, 1H）, 6.48 - 6.50（d, J = 3.7 Hz, 1H）, 6.44 - 6.47（d, J = 5.5 Hz, 1H）, 5.19（s, 2H）, 3.40 - 3.46（m, 4H）, 1.62 - 1.71（m, 6H）。

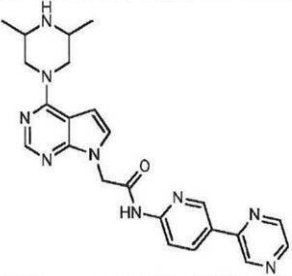
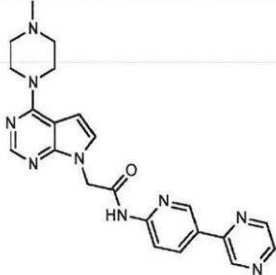
実施例12：

一般スキーム6に記載の方法を用いて、ピペリジンを適切な飽和アミンで置き換えて、

50

以下の化合物を調製した。

【表 8】

構造式	化合物名	LCMS RT (分)	m/z MIM
	2-[4-(3,5-ジメチル ピペラジン-1-イル)ピロロ [2,3-b]ピリジン-1- イル]-N-(5-ピラジン- 2-イル-2-ピリジル)アセ トアミド	1.83 (方法1)	443.1
	2-[4-(4-メチルピペラ ジン-1-イル)ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル] -N-(5-ピラジン-2-イ ル-2-ピリジル)アセトアミ ド	1.64 (方法1)	429.1

【0175】

二重細胞β-カテニンレポーターアッセイ

【0176】

生物学的に活性なマウスWnt-3aを恒常的に産生するようにトランスフェクトされたL-Wnt細胞と呼ばれるマウスL細胞は、American Type Culture Collection (ATCC、バージニア州マナサス)から購入した。これらの細胞を、10% FCS (Gibco/Invitrogen、カルスバッド、カリフォルニア州)、1% ジェネチシンおよび1% ピルビン酸ナトリウム (Sigma) を補足したDMEM中にて、37℃、5% CO₂ でインキュベートした。細胞を96ウェルプレートに播種し、0.1% DMSO溶液に希釈した化合物の連続希釈液で処理した。24時間後、Wnt経路応答要素の制御下でルシフェラーゼ遺伝子を安定的にトランスフェクトしたLeading Light Wnt Reporter細胞をあらかじめ播種した96ウェルプレートに細胞上清を移した。さらに24時間後、細胞をOne-galルシフェラーゼアッセイ系 (Promega、マディソン、ウィスコンシン州) で処理し、ルミネセンスシグナルをイメージングによって読み取る。化合物のIC₅₀は、誘発されたルシフェラーゼシグナルをDMSOコントロールの50%に減少させる濃度として決定される。

【0177】

本発明の特定の化合物についてのインビトロの生物学的データの結果を以下の表に示す。表は、各化合物のIC₅₀値を「+」、「++」および「+++」とした各化合物のグループを示す。カテゴリー「+」は、5 nMを超えるIC₅₀を有する化合物を意味する。カテゴリー「++」は、1 nM~5 nMのIC₅₀を有する化合物を意味する。カテゴリー「+++」は、1 nM未満のIC₅₀を有する化合物を指す。

【表 9 - 1】

ID 番号	化合物名	IC50 (nM)
1	2 - [5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
2	2 - [5 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
3	2 - [5 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
4	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	**
5	2 - [5 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
6	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	*
7	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	**
8	2 - [2 - アミノ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
9	2 - [5 - シアノ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
10	2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
11	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
12	2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
13	2 - [6 - メチル - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	*
14	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] - N - (6 - ピラジン - 2 - イル - 3 - ピリジル) アセトアミド	**

10

20

30

40

【表 9 - 2】

15	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (6 - ピラジン - 2 - イル - 3 - ピリジル) アセトアミド	**
16	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (6 - ピラジン - 2 - イル - 3 - ピリジル) アセトアミド	*
17	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (6 - ピラジン - 2 - イル - 3 - ピリジル) アセトアミド	**
18	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	**
19	2 - [6 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) プリン - 9 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	*
20	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	**
21	N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) - 2 - [4 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] アセトアミド	***
22	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
23	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
24	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
25	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
26	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
27	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***
28	2 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	*
29	2 - [4 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	*
30	2 - [4 - (1 - ピペリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	nv
31	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	***

【0178】

本発明の化合物の中の選りすぐりのものについての特定の IC_{50} 値を以下に示す。

【表 10】

ID 番号	化合物名	IC50 (nM)
27	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	0.67
3	2 - [5 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	0.36
10	2 - [2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	0.32
23	2 - [4 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	0.43
31	2 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - N - (5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジル) アセトアミド	0.89

10

【0179】

特異性免疫沈降

【0180】

L - Wnt 細胞は、アルカニル - パルミテートおよびいくつかの濃度の化合物で処理することによって評価することができる。24 時間後、細胞溶解物を PBS (SOURCE) で洗浄し、氷冷溶解緩衝液 (LYSIS BUFFER) に収集することができた。Dynabeads (SOURCE) を抗 wnt - 3a 抗体 (Abcam) と共に 20 分間インキュベートし、溶解物と共に 1 時間インキュベートすることができる。ビーズは磁石で分離することができ、未結合の画分が保持される。ビオチンをパルミチン酸アルカニルに結合させるために、Click - iT タンパク質緩衝液キット (Life technologies) を用いて、提供されたプロトコールに従い、クリックケミストリーをサンプル上で行うことができる。溶出液を磁石によって試料から分離し、得られた試料を 20 分間煮沸して結合体を解離させることができる。ビーズは除去することができ、ポリアクリルアミドゲル電気泳動により、溶出画分および非結合画分を泳動し、メンブレンに移動させ、ストレプトアビジン - セイヨウワサビペルオキシダーゼを用いてビオチン染色し、特異的抗体による全 Wnt を染色することができる。

20

30

【0181】

細胞死アッセイ

【0182】

増殖培地 (DMEM、10% FCS) 中の細胞を、0.1% DMSO 中に希釈した化合物の連続希釈液で 72 時間処理することができる。生存細胞数は、レサズリンを、590 nm での蛍光発光により検出されるレゾルフィンに還元する能力によって測定した。

【0183】

病巣形成アッセイ

40

【0184】

Capan - 2 細胞を標準増殖培地中の 6 ウェルプレート上に播種し、化合物の連続希釈液で処理することができる。4 日ごとに細胞培地を交換し、新鮮な化合物を加えた。10 日間の増殖後、細胞をメタノール上に固定し、クリスタルバイオレットで処理して可視化することができる。細胞コロニーに覆われた領域を Operetta によって検出し、Columbus ソフトウェアを用いて分析した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 3
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
		A 6 1 P	35/00	
		A 6 1 P	35/02	
		A 6 1 P	35/04	
		A 6 1 P	37/06	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1
		A 6 1 P	43/00	1 2 1

- (72)発明者 インダー バムラ
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティー ジー アルダリー エッジ アルダリー パー
ク メアサイド ブロック 3 3 エフ レッドエックス ファーマ ピーエルシー内
- (72)発明者 マイケル マシソン
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティー ジー アルダリー エッジ アルダリー パー
ク メアサイド ブロック 3 3 エフ レッドエックス ファーマ ピーエルシー内
- (72)発明者 クレイグ ドナヒュー
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティー ジー アルダリー エッジ アルダリー パー
ク メアサイド ブロック 3 3 エフ レッドエックス ファーマ ピーエルシー内
- (72)発明者 リチャード テスター
イギリス国 チェシャー エスケー 1 0 4 ティー ジー アルダリー エッジ アルダリー パー
ク メアサイド ブロック 3 3 エフ レッドエックス ファーマ ピーエルシー内

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 3 3 8 7 9 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 1 9 2 1 0 (J P , A)
特表 2 0 1 4 - 5 2 6 5 1 0 (J P , A)
特表 2 0 1 6 - 5 4 0 8 0 3 (J P , A)
特表 2 0 1 3 - 5 0 7 3 5 1 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 0 0 3 6 9 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 2 8 8 0 (W O , A 1)
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE , RN 1390278-35-9 , 2 0 1 2 年 8
月 1 3 日 , N-[2-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]-4-oxo-5-(2-thienyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin
e-3(4H)acetamide
DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE , RN 1320140-40-6 , 2 0 1 1 年

8月19日, N-[6-[3-(aminocarbonyl)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl]-4-oxo-5-(2-thienyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-3(4H)acetamide

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, RN 1299451-65-2, 2011年

5月24日, 4-oxo-N-[2-(1-piperidinyl)-3-pyridinyl]-5-(2-thienyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-3(4H)acetamide

DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, RN 1099992-87-6, 2009年

2月3日, N-[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]-4-oxo-5-(2-thienyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-3(4H)acetamide

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

Caplus / REGISTRY (STN)