

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-533318

(P2013-533318A)

(43) 公表日 平成25年8月22日(2013.8.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 405/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/04 C S P	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 413/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/14	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 413/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/04	
<b>C O 7 D 405/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/14	
<b>C O 7 D 417/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 113 頁) 最終頁に続く		

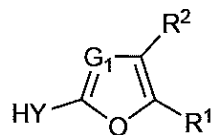
(21) 出願番号	特願2013-524201 (P2013-524201)	(71) 出願人	500287639
(86) (22) 出願日	平成23年8月10日 (2011. 8. 10)		ミレニアム ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年3月29日 (2013. 3. 29)		MILLENNIUM PHARMACE UTICALS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/047245		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 9, ケンブリッジ, ランズタウン ストリート 40
(87) 国際公開番号	W02012/021615	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成24年2月16日 (2012. 2. 16)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/372, 553	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成22年8月11日 (2010. 8. 11)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/469, 157		
(32) 優先日	平成23年3月30日 (2011. 3. 30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/372, 628		
(32) 優先日	平成22年8月11日 (2010. 8. 11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロアリアルおよびその使用

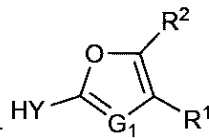
## (57) 【要約】

本発明は、式 I A または I B :

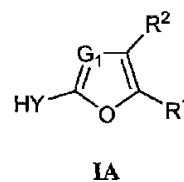


I A

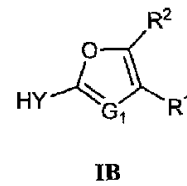
または



I B



I A



I B

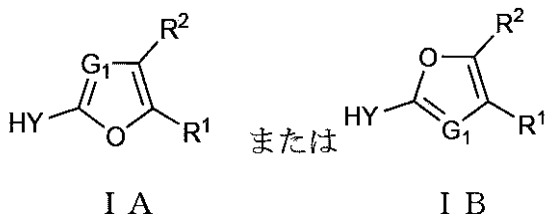
(式中、HY、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびG<sub>1</sub>は、明細書中で記載されるとおりである)の化合物を提供する。化合物は、VPS34および/またはPI3Kの阻害剤であり、したがって、増殖性障害、炎症性障害、または心臓血管障害の治療に有用である。1つの実施形態において、本発明の化合物は、VPS34および/またはPI3Kの他の阻害剤などの他の治療薬との組み合わせで用いられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、細胞毒性剤、放射線療法、および免疫療法からなる群から選択される治療薬と組み合わせで投与される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I A もしくは I B :

## 【化 5 2】



10

の化合物またはその薬剂的に許容される塩

(式中:

$G_1$  は N または  $CR^3$  であり、ここで、 $R^3$  は H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z-R^5$ 、 $C_{1-6}$  脂肪族、または 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで:

$Z$  は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})C(O)-$ 、 $-N(R^{3a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2N(R^{3a})-$ 、または  $-OC(O)-$  から選択される;

20

$R^{3a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

$R^5$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である;

$R^1$  は、 $CY$ 、 $CN$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-COOR^4$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH SO_2 R^4$ 、 $-NHCON(R^4)_2$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH SO_2 N(R^4)_2$ 、 $-CONHOH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCOC H_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH=NH NH_2$ 、または  $-NH SO_2 OR^4$  であり、ここで、 $CY$  は、3 ~ 7 員脂環式もしくはヘテロ環状基または 5 ~ 6 員アリール、もしくはヘテロアリール基から選択される、場合によって置換された基である; ここで:

30

$R^4$  は、H、 $-Z_2-R^6$ 、場合によって置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは場合によって置換された 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで:

$Z_2$  は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}$ 、または  $-(CH_2)_qO(CH_2)_q-$  から選択される;

$R^{4a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

40

$R^6$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-OR^{4a}$ 、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である;

$q$  は 0 ~ 3 である;

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $CN$ 、 $-N(R^{21})_2$ 、あるいは 3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場

50

合によって置換された単環式基であり、ここで、 $R^2$  は、場合によって、1 ~ 4 個の  $R^{2a}$  で置換され、ここで、 $R^{2a}$  のそれぞれは独立して、 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 、または  $-V_2-T_2-R^{12d}$  であり、そして：

$R^{12a}$  のそれぞれは独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または  $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$  である；

$R^{12b}$  のそれぞれは独立して、水素、あるいは  $C_1 \sim C_6$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

あるいは 2 つの  $R^{12b}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を有する場合によって置換された 4 - 7 員ヘテロサイクリル環を形成する；

$R^{12c}$  のそれぞれは独立して、 $C_1 \sim C_6$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である；

$R^{12d}$  のそれぞれは独立して、水素、あるいは場合によって置換された 3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールである；

$R^{12e}$  のそれぞれは独立して、水素または場合によって置換された  $C_1 \sim C_6$  脂肪族基である；

$V_2$  のそれぞれは独立して、 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または  $-C(O)N(R^{12e})-O-$  である；そして

$T_2$  は、場合によって置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン鎖であり、ここで、前記アルキレン鎖は場合によって、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または  $-C(O)N(R^{13})-O-$  によって中断されるか、または  $T_3$  もしくはその一部は、場合によって置換された 3 ~ 7 員脂環式もしくはヘテロサイクリル環の一部を場合によって形成し、ここで、 $R^{13}$  は水素または場合によって置換された  $C_1 \sim C_4$  脂肪族基である；

$R^{21}$  のそれぞれは独立して、水素、 $-S(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)R^{2a}$ 、または場合によって置換された  $C_1 \sim C_6$  脂肪族であって、ただし  $R^{21}$  の 1 個だけが水素であるとする；あるいは 2 つの  $R^{21}$  は、それらが結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のさらなるヘテロ原子を有する場合によって置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリール環を形成する；

そして

HY は：

10

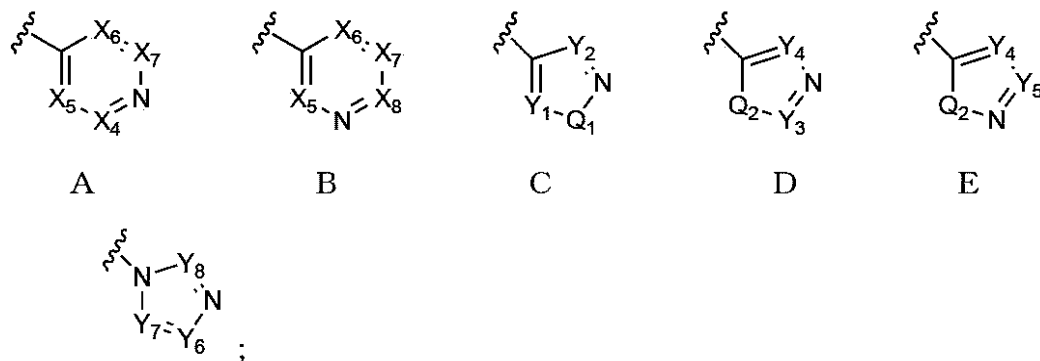
20

30

40

50

## 【化 5 3】



10

または F

20

30

40

50

(式中、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、および $X_8$ のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり、ただし、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、および $X_8$ の2個以下がNであるとする；

$Q_1$ および $Q_2$ のそれぞれは独立して、S、Oまたは $-NR^9$ である；

$Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ 、 $Y_7$ 、および $Y_8$ のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり、ただし、 $Y_6$ 、 $Y_7$ 、および $Y_8$ の2個以下がNであるとする；

または2つの隣接する $X_4$ と $X_5$ 、 $X_6$ と $X_7$ 、 $X_7$ と $X_8$ 、 $Y_1$ と $Q_1$ 、 $Y_3$ と $Q_2$ 、 $Y_4$ と $Y_5$ 、または $Y_6$ と $Y_7$ はそれらが結合している原子と一緒に、5～6員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された縮合基を形成する)から選択される、場合によって置換された基である；

$R^{10}$ は、 $-R^{10b}$ 、 $V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで：

$V_1$ は、 $-NR^{11}$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)SR^{10a}$ 、 $-NR^{11}C(S)OR^{10a}$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(S)SR^{10a}$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(O)_2$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^{11}$ である；

$R^{10a}$ のそれぞれは独立して、水素、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$T_1$ は場合によって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン鎖であり、ここで前記アルキレン鎖は場合によって、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{11})-O-$ により中断されているか、あるいは $T_1$ は、場合によって置換された3～7員脂環式もしくはヘテロサイクリル環の一部を形成する；

$R^{10b}$ のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、または-

$N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$  であるか、あるいは  $C_{1-6}$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$R^{10c}$  のそれぞれは独立して、水素、あるいは  $C_{1-6}$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基であるか、あるいは

$R^{10a}$  および  $R^{10c}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する場合によって置換された4～7員ヘテロサイクリル環を形成する；

$R^{11}$  のそれぞれは独立して、水素、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、あるいは  $C_{1-6}$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$R^{11a}$  のそれぞれは独立して、水素、あるいは  $C_{1-6}$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$R^9$  のそれぞれは独立して、水素、 $-C(O)R^9a$ 、 $-CO_2R^9a$ 、 $-C(O)N(R^9b)_2$ 、 $-SO_2R^9a$ 、 $-SO_2N(R^9b)_2$ 、あるいは  $C_{1-6}$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

ここで、 $R^9a$  のそれぞれは独立して、水素、あるいは  $C_{1-6}$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

ここで、 $R^9b$  のそれぞれは独立して、水素、あるいは  $C_{1-6}$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；あるいは2個の  $R^9b$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロサイクリル、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基を形成する；ただし：

a.  $R^2$  が環である場合、 $R^2$  は少なくとも1個の  $R^{2a}$  で置換されている；

b.  $CY$  が3～7員脂環式または5～6員アリール基である場合、前記脂環式またはアリール基は少なくとも1つの非水素置換基で置換されている；

c.  $R^2$  が水素である場合、 $HY$  は：

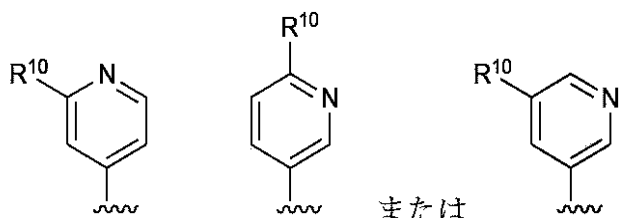
10

20

30

40

## 【化 5 4】



(式中、 $R^{10}$  は  $-NHR^{11}$  である)

から選択される；

a.  $G_1$  が N であり、 $R^1$  が  $CONH_2$  であり、 $R^2$  がパラ - ピペラジン - 1 - イル基またはパラ - メトキシ基で置換されたフェニルである場合、HY は、インドリル、4 - ピリジニル、3 - ピリジニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、またはピラゾリル以外の基である；

b. HY が非置換 3 - ピリジニルである場合、 $R^1$  も  $R^2$  もどちらも CN または非置換ピペリジニルではない；

c. HY が非置換 4 - ピリジニルであり、 $R^2$  が  $-N(R^{21})_2$  である場合、 $R^1$  および  $R^3$  は両方とも場合によって置換された  $-C(O)$  フェニルであるわけではない；

d. HY が 4 - ピリジニルである場合、HY は四置換されていない

e. 前記化合物は；

4 - オキサゾールカルボン酸、5 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - メチル - 2 - フェニル - 5 - チアゾリル) - 、エチルエステル；

2 - ピリミジンアミン、4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - ピリジニル) - 5 - オキサゾリル] - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - ；

エタノン、1 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ピリジニル) - 4 - オキサゾリル] - ；

3H - ピラゾール - 3 - オン、5 - [4, 5 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 2 - オキサゾリル] - 1, 2 - ジヒドロ - ；

ピリジン、4 - [4 - クロロ - 5 - [4 - (トリクロロメチル)フェニル] - 2 - オキサゾリル] - ；

ピリミジン、5 - [4 - クロロ - 5 - [4 - (トリクロロメチル)フェニル] - 2 - オキサゾリル] - 2, 4, 6 - トリメトキシ - ；

ピリジン、3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 2 - オキサゾリル] - 4 - メチル - ；

4 - オキサゾールカルボン酸、5 - [(エトキシメチレン)アミノ] - 2 - (4 - ピリジニル) - 、エチルエステル；

2 - ピリジンカルボン酸、5 - [5 - ブロモ - 2 - (5 - クロロ - 3 - ピリジニル) - 4 - オキサゾリル] - 、メチルエステル；

2 - ピリジンカルボン酸、5 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキサゾリル] - 、メチルエステル；

4 - オキサゾールカルボキサミド、2 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジニル] - N - [3 - (アミノカルボニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - ；

4 - オキサゾールカルボキサミド、2 - [2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジニル] - N - [3 - (アミノカルボニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - ；

ピリジン、3 - [4 - ブロモ - 5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキサゾリル] - ；

ベンゼンプロパンアミド、- [[4 - [5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - オキサゾリル]ベンゾイル]アミノ] - 、(S) - ；

安息香酸、4 - [5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - オキサゾリル] - 、メチルエステル；

10

20

30

40

50

安息香酸、4 - [ 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 3 - ピリジニル ) - 4 - オキサゾリル ] - ;

ピリジン、3 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 2 - オキサゾリル ] - 4 - メチル - ;

ピリジニウム、4 - [ 4 , 5 - ビス ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 - オキサゾリル ] - 1 - メチル - 、過塩素酸塩 ; または

ベンゼンアミン、4 - [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジニル ) - 4 - オキサゾリル ] - N , N - ジメチル - 以外である ) 。

【請求項 2】

R<sup>1</sup> が C Y である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

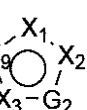
R<sup>1</sup> が C Y であり、C Y が

【化 5 5】



i-a

または



ii-a

( 式中 :

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、および X<sub>3</sub> は、それぞれ独立して、N、O、S、NR<sup>4'</sup> または CR<sup>7</sup> であり、ただし、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、または X<sub>3</sub> の 1 つだけが O または S であり得るとする ;

Y<sub>9</sub> は N または CR<sup>7</sup> である ;

G<sub>2</sub> は、CR<sup>7'</sup>、- N = または - NR<sup>4'</sup> - であり、ここで :

R<sup>4'</sup> は独立して、水素、- Z<sub>2</sub> - R<sup>6</sup>、場合によって置換された C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、または場合によって置換された 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで :

Z<sub>2</sub> は、場合によって置換された C<sub>1</sub> ~ 3 アルキレン鎖、- S ( O ) - 、- S ( O )<sub>2</sub> - 、- C ( O ) - 、- CO<sub>2</sub> - 、- C ( O ) NR<sup>4a</sup> - 、または - S ( O )<sub>2</sub> NR<sup>4a</sup> - から選択され、

R<sup>4a</sup> は、水素または場合によって置換された C<sub>1</sub> ~ 4 脂肪族であり、そして

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である ;

R<sup>7</sup> および R<sup>7'</sup> のそれぞれは独立して、水素、- CN、ハロゲン、- Z<sub>3</sub> - R<sup>8</sup>、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、または 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで :

Z<sub>3</sub> は、場合によって置換された C<sub>1</sub> ~ 3 アルキレン鎖、- O - 、- N ( R<sup>7a</sup> ) - 、- S - 、- S ( O ) - 、- S ( O )<sub>2</sub> - 、- C ( O ) - 、- CO<sub>2</sub> - 、- C ( O ) NR<sup>7a</sup> - 、- N ( R<sup>7a</sup> ) C ( O ) - 、- N ( R<sup>7a</sup> ) CO<sub>2</sub> - 、- S ( O )<sub>2</sub> NR<sup>7a</sup> - 、- N ( R<sup>7a</sup> ) S ( O )<sub>2</sub> - 、- OC ( O ) N ( R<sup>7a</sup> ) - 、- N ( R<sup>7a</sup> ) C ( O ) NR<sup>7a</sup> - 、- N ( R<sup>7a</sup> ) S ( O )<sub>2</sub> N ( R<sup>7a</sup> ) - 、または - OC ( O ) - から選択される ;

R<sup>7a</sup> は、水素または場合によって置換された C<sub>1</sub> ~ 4 脂肪族であり、そして

R<sup>8</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である ) である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

10

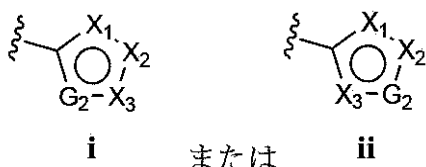
20

30

40

50

$R^1$  が  $CY$  であり、 $CY$  が  
【化 5 6】



(式中：

$X_1$ 、 $X_2$ 、および  $X_3$  は、それぞれ独立して、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR^{4'}$ 、または  $CR^7$  であり、ただし、 $X_1$ 、 $X_2$ 、または  $X_3$  の 1 つだけが  $O$  または  $S$  で有り得るとする、

$G_2$  は、 $CR^{7'}$ 、 $-N=$  または  $-NR^{4'}$  であり、ここで：

$R^{4'}$  は独立して、 $H$ 、 $-Z_2-R^6$ 、場合によって置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、または場合によって置換された 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで：

$Z_2$  は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、または  $-S(O)_2NR^{4a}-$  から選択される。

$R^{4a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

$R^6$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である；

$R^7$  または  $R^{7'}$  のそれぞれは独立して、水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_3-R^8$ 、 $C_{1-6}$  脂肪族、または 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで：

$Z_3$  は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{7a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)-$ 、 $-N(R^{7a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2N(R^{7a})-$ 、または  $-OC(O)-$  から選択される。

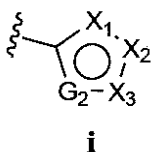
$R^{7a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

$R^8$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である) である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

$R^1$  が  $CY$  である；そして  $CY$  が

【化 5 7】



である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

$R^1$  が  $CY$  である；そして  $CY$  が

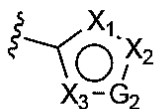
10

20

30

40

## 【化 5 8】



## ii

である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 7】

$X_1$  が N であり、 $G_2$  が  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_2$  および  $X_3$  が CH である、請求項 5 または 6 記載の化合物。

10

## 【請求項 8】

$X_1$  および  $X_2$  が N であり、 $G_2$  が  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_3$  が CH である、請求項 5 または 6 記載の化合物。

## 【請求項 9】

$X_1$  が  $N(R^{4'})$  であり、 $G_2$  が N であり、そして  $X_2$  および  $X_3$  が CH である、請求項 5 または 6 記載の化合物。

## 【請求項 10】

$X_1$  および  $G_2$  が N であり、 $X_3$  が  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_2$  が CH である、請求項 5 または 6 記載の化合物。

## 【請求項 11】

20

$X_1$  および  $X_2$  が CH であり、 $G_2$  が N であり、そして  $X_3$  が  $N(R^{4'})$  である、請求項 5 または 6 記載の化合物。

## 【請求項 12】

$X_2$  および  $G_2$  が CH であり、 $X_1$  が N であり、そして  $X_3$  が  $N(R^{4'})$  である、請求項 5 または 6 記載の化合物。

## 【請求項 13】

$G_2$  が N であり、 $X_3$  が  $CH_2$  であり、 $X_2$  が  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_1$  が N である、請求項 5 または 6 記載の化合物。

## 【請求項 14】

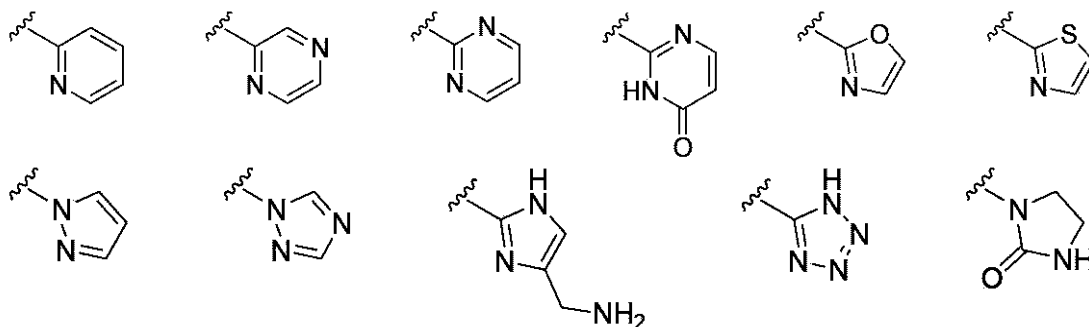
$R^1$  が、場合によって置換された 6 員アリールまたはヘテロアリール環である、請求項 1 記載の化合物。

30

## 【請求項 15】

$R^1$  が：

## 【化 5 9】



40

(式中、 $R^1$  は場合によって、1 個以上の  $R^7$  または  $R^{4'}$  でさらに置換されている) から選択される、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R^1$  が  $CON(R^4)_2$  または  $COOR^4$  である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R^1$  が  $CON(R^4)_2$  である、請求項 1 記載の化合物。

50

## 【請求項 18】

$R^4$  のそれぞれが独立して、水素、 $-Z_2-R^6$ 、場合によって置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族、場合によって置換された  $C_3 \sim 7$  脂環式、場合によって置換された  $C_3 \sim 7$  ヘテロサイクリル、または場合によって置換された 5～6 員アリールもしくはヘテロアリール環である、請求項 17 記載の化合物。

## 【請求項 19】

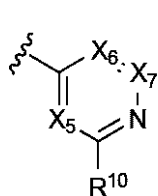
$R^4$  のそれぞれが独立して、水素、 $-Z_2-R^6$ 、または場合によって置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族であり、 $Z_2$  が  $C_1 \sim 3$  脂肪族であり、そして  $R^6$  が、 $-OR^4$  あるいは場合によって置換された  $C_3 \sim 7$  脂環式、場合によって置換された  $C_3 \sim 7$  ヘテロサイクリル、または場合によって置換された 5～6 員アリールもしくはヘテロアリール環である、

10

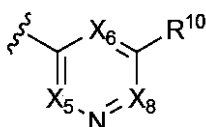
## 【請求項 20】

HY が：

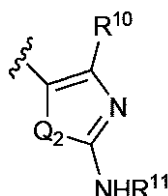
## 【化 60】



H

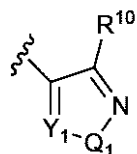


J

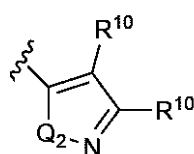


K

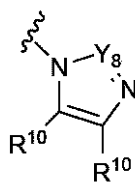
20



L

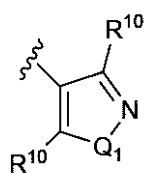


M

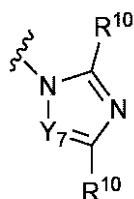


N

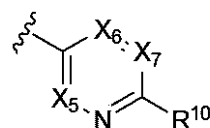
30



O



P



Q

(式中、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および  $X_7$  のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$  または N であり、ただし、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および  $X_7$  の 2 個以下が N であるとする；

$Q_1$  および  $Q_2$  のそれぞれは独立して、S、O または  $-NR^9$  である；

$Y_1$ 、 $Y_7$ 、および  $Y_8$  のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$  または N である；

40

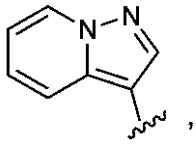
あるいは 2 つの隣接する  $X_6$  と  $X_7$ 、 $Y_1$  と  $Q_1$ 、または 2 つの隣接する  $R^{10}$  が、それらが結合している原子と一緒に、5～6 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された縮合基を形成する)

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

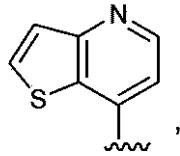
## 【請求項 21】

HY が：

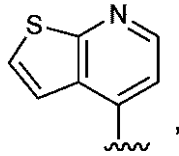
## 【化 6 1】



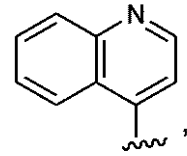
i



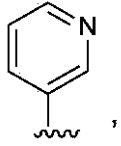
ii



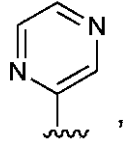
iii



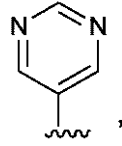
iv



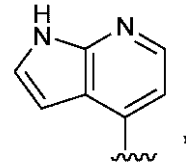
v



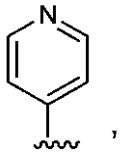
vi



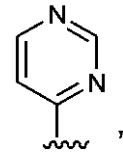
vii



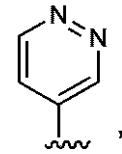
viii



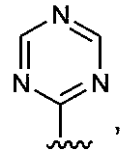
ix



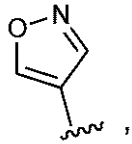
x



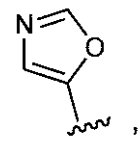
xi



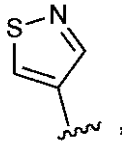
xii



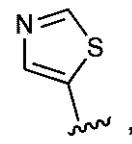
xiii



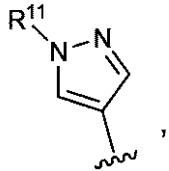
xiv



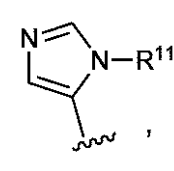
xv



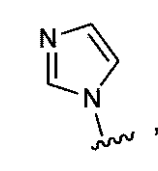
xvi



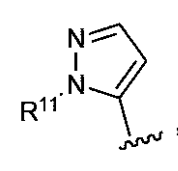
xvii



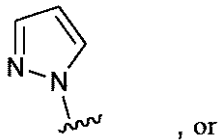
xviii



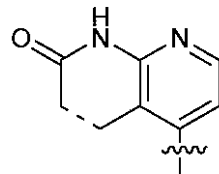
xix



xx



xxi



xxii

10

20

30

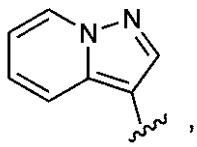
40

(式中、各 H Y 基は、1 個以上の R<sup>10</sup> で場合によってさらに置換され、そして x v x i i 中の点線は、単結合または二重結合を表す)  
から選択される、請求項 20 記載の化合物。

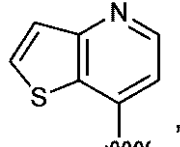
## 【請求項 22】

H Y が：

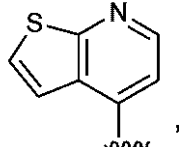
## 【化 6 2】



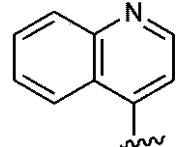
i



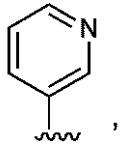
ii



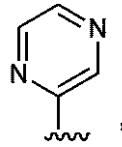
iii



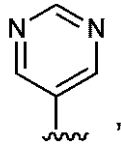
iv



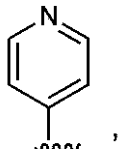
v



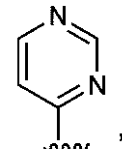
vi



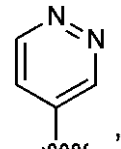
vii



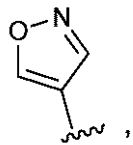
ix



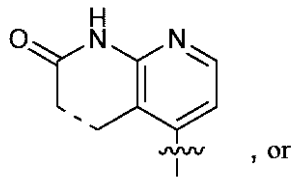
x



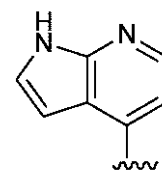
xi



xiii



xvxi



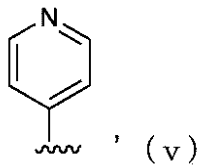
viii

(式中、各 H Y 基は、1 個以上の  $R^{10}$  で場合によってさらに置換され、そして x v x i i 中の点線が、単結合または二重結合を表す)  
から選択される、請求項 2 1 記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

H Y が

## 【化 6 3】



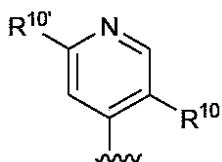
(v)

(式中、H Y は、1 個以上の  $R^{10}$  で場合によってさらに置換されている)  
から選択される、請求項 2 2 記載の化合物。

## 【請求項 2 4】

H Y が

## 【化 6 4】



(式中、 $R^{10'}$  は  $NHCO R^{10c}$  または  $-NHCOOR^{10c}$  である)  
である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 2 5】

10

20

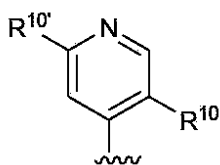
30

40

50

H Y が

【化 6 5】



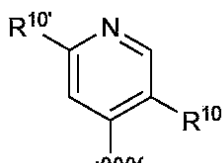
(式中、 $R^{10'}$  は  $NHCO R^{10c}$  である)

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

H Y が

【化 6 6】



(式中、 $R^{10}$  は、水素、メチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OR^{10c}$ 、 $CO R^{10c}$  であり、 $R^{10'}$  は  $NHCO R^{10c}$  または  $-NHCOOR^{10c}$  である)

10

20

である、請求項 2 5 記載の化合物。

【請求項 2 7】

$G_1$  が  $C(R^3)$  である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 8】

$G_1$  が  $CH$  である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 9】

$G_1$  が  $N$  である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 0】

$R^2$  が、1 ~ 3 個の  $R^{2a}$  で場合によって置換された、6 ~ 10 員アリアルまたは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリアルである、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 3 1】

$R^2$  が、1 個以上の独立した、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  ヘテロサイクリル、 $-CN$ 、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $-(CH_2)_p N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-NHC(O)R^{12b}$ 、 $-NHC(O)NHR^{12b}$ 、 $-NHS(O)_2 R^{12b}$ 、 $C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、または  $-C(O)R^{12b}$  で場合によって置換されたフェニル基である、請求項 3 0 記載の化合物。

【請求項 3 2】

$R^2$  が、1 個以上の独立したハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-CN$ 、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $-CH_2 N(R^{12b})_2$ 、 $-OC_{1-3}$  アルキル、 $-OC_{1-3}$  ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$  アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$  アルキル、 $-NHS(O)_2 C_{1-3}$  アルキル、または  $-C(O)H$  で場合によって置換されたフェニル基である、請求項 3 1 記載の化合物。

40

【請求項 3 3】

$R^2$  が、1 個以上の独立したハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-CN$ 、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $-CH_2 N(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$  アルキル、 $-OC_{1-3}$  ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$  アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$  アルキル、 $-NHS(O)_2 C_{1-3}$  アルキル、または  $-C(O)H$  で場合によって置換されたフェニル基である、請求項 3 1 記載の化合物。

50

## 【請求項 3 4】

$R^2$  が、1 個または 2 個のハロゲンで置換されたフェニル基である、請求項 3 1 記載の化合物。

## 【請求項 3 5】

が、1 個のハロゲンで置換されたフェニル基である、請求項 3 1 記載の化合物。

## 【請求項 3 6】

ハロゲンが C 1 である、請求項 3 5 記載の化合物。

## 【請求項 3 7】

$R^2$  が、メタ位で 1 個のハロゲンによって置換されたフェニル基である、請求項 3 1 記載の化合物。

10

## 【請求項 3 8】

ハロゲンが C 1 である、請求項 3 7 記載の化合物。

## 【請求項 3 9】

$R^2$  が、メタ位で 1 個のハロゲンによって置換されたフェニル基であり、そして 1 個の  $R^{2a}$  によってさらに置換されている、請求項 3 1 記載の化合物。

## 【請求項 4 0】

ハロゲンが C 1 であり、 $R^{2a}$  が  $-CH_2N(R^{12b})_2$  である、請求項 3 9 記載の化合物。

## 【請求項 4 1】

$R^2$  が、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリルである、請求項 1 記載の化合物。

20

## 【請求項 4 2】

$R^2$  が、場合によって置換された N 結合 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員ヘテロサイクリル環であって、1 個以上の  $R^{2a}$  で場合によって置換されている、請求項 4 1 記載の化合物。

## 【請求項 4 3】

1 個以上の  $R^{2a}$  が C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基である、請求項 4 2 記載の化合物。

## 【請求項 4 4】

請求項 1 記載の化合物および薬剂的に許容される担体を含む組成物。

## 【請求項 4 5】

患者における増殖性障害を治療する方法であって、前記患者に治療有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、方法。

30

## 【請求項 4 6】

増殖性障害が、乳ガン、膀胱ガン、大腸ガン、グリオーマ、グリア芽細胞腫、肺ガン、肝細胞ガン、胃ガン、黒色腫、甲状腺ガン、子宮内膜ガン、腎臓ガン、子宮頸ガン、膵臓ガン、食道ガン、前立腺ガン、脳ガン、または卵巣ガンである、請求項 4 5 記載の方法。

## 【請求項 4 7】

患者において炎症性または心臓血管性障害を治療する方法であって、前記患者に治療有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、方法。

40

## 【請求項 4 8】

炎症性または心臓血管性障害が、アレルギー / アナフィラキシー、急性および慢性炎症、関節リウマチ、自己免疫障害、血栓症、高血圧、心肥大、および心不全から選択される、請求項 4 7 記載の方法。

## 【請求項 4 9】

患者において VPS 3 4 または PI 3 K 活性を阻害するための方法であって、治療有効量の請求項 1 記載の化合物を含む組成物を投与することを含む、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (PI 3 K) は、イノシトール環の 3' 位で

50

ホスファチジルイノシトールをリン酸化する脂質キナーゼのファミリーである。P I 3 K は、クラス I A、I B、I I および I I I をはじめとするいくつかのクラスの遺伝子から構成され、これらのクラスのいくつかは、いくつかのイソ型を含有する（非特許文献 1 で概説）。このファミリーの複雑さを増しているのは、P I 3 K が、触媒ドメインと調節ドメインとを含むヘテロダイマーとして機能するという事実である。P I 3 K ファミリーは、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ様キナーゼ（P I K K）として知られ、D N A - P K、A T M、A T R、m T O R、T R R A P および S M G 1 も含む、脂質およびセリン/スレオニンプロテインキナーゼのさらに大きな群に構造的に関連する。

#### 【0002】

P I 3 K は、受容体チロシンキナーゼが介在する種々の細胞分裂誘起シグナルの下流で活性化され、続いて、細胞生存率の増加、細胞周期進行、細胞成長、細胞代謝、細胞遊走および血管形成をはじめとする種々の生物学的効果を刺激する（非特許文献 2；非特許文献 3；非特許文献 1 で概説）。したがって、P I 3 K 過剰活性化は、ガン、炎症、および心臓血管疾患をはじめとする多くの過剰増殖性障害、炎症性障害、または心臓血管障害に関連する。

10

#### 【0003】

P I 3 K 自体における活性化突然変異（非特許文献 3；非特許文献 4 で概説）；R A S（非特許文献 5 で概説）および上流受容体チロシンキナーゼ（非特許文献 6 で概説）ならびに腫瘍抑制因子 P T E N における不活性化突然変異（非特許文献 7 で概説）をはじめとする、構成的 P I 3 K シグナリングに至る多くの遺伝子異常がある。これらの遺伝子クラス

20

#### 【0004】

本発明で定義される分子は、P I 3 K の活性を阻害し、したがって、増殖性障害、炎症性障害、または心臓血管障害の治療に有用である可能性がある。P I 3 K 経路突然変異と、本発明で定義される分子が治療的有用性を有する可能性がある増殖性障害とが関連づけられている事例には、結腸に由来するもの（非特許文献 8；非特許文献 9 非特許文献 9 で概説）、肝臓に由来するもの（非特許文献 9 で概説）、腸に由来するもの（非特許文献 3 で概説）、胃に由来するもの（非特許文献 8；非特許文献 9 で概説）、食道に由来するもの（非特許文献 10）；膵臓に由来するもの（非特許文献 5 で概説）；皮膚に由来するもの（非特許文献 3 で概説）、前立腺に由来するもの（非特許文献 3 で概説）、肺に由来するもの（非特許文献 8；非特許文献 9 で概説）、乳房に由来するもの（非特許文献 8；非特許文献 11；非特許文献 9 で概説）、子宮内膜に由来するもの（非特許文献 12；非特許文献 3 で概説）、頸部に由来するもの（非特許文献 3 で概説）；卵巣に由来するもの（非特許文献 13；非特許文献 9 で概説）、睾丸に由来するもの（非特許文献 14；非特許文献 15）、血液学的細胞に由来するもの（非特許文献 9；非特許文献 3 で概説）、膵臓に由来するもの（非特許文献 5 で概説）、甲状腺に由来するもの（非特許文献 5 で概説；非特許文献 3 で概説）；脳に由来するもの（非特許文献 8；非特許文献 9 で概説）、膀胱に由来するもの（非特許文献 16；非特許文献 3）；腎臓に由来するもの（非特許文献 5 で概説）および頭頸部に由来するもの（非特許文献 17 で概説）を含むが、これらに限定されない多種多様な系統由来の良性および悪性腫瘍およびガンが含まれる。

30

40

#### 【0005】

本発明で定義される分子が治療的有用性を有し得る異常な P I 3 K 経路シグナリングを有する他のクラスの障害には、限定されないが、アレルギー/アナフィラキシー（非特許文献 18 で概説）、急性および慢性炎症（非特許文献 19；非特許文献 18 で概説）、関節リウマチ（非特許文献 18 で概説）；自己免疫障害（非特許文献 19 で概説）、血栓症（非特許文献 20；非特許文献 19 で概説）、高血圧（非特許文献 19 で概説）、心肥大（非特許文献 21 で概説）、および心不全（非特許文献 22 で概説）をはじめとする炎症性および心臓血管疾患が含まれる。

#### 【0006】

50

液胞タンパク質選別34 (VPS34) は、唯一のクラスIII PI3Kファミリーメンバーである。VPS34は、液胞、エンドソーム、多小胞体、リソソームおよびオートファゴソームを含む複数の細胞内小胞の形成および輸送において機能する (Backer Biochem J 2008; Yan and Backer Biochem J 2007で概説)。VPS34は、PtdInsをリン酸化してPtdIns(3)Pを形成することによってこれらの活動を実施し、その結果、小胞形成、伸長および運動を促進するエフェクタータンパク質を含有する種々のFYVEおよびPXドメインの動員および局在化が起こる。細胞レベルで、VPS34の阻害の結果、タンパク質の選別および自食の欠陥が生じる。広く定義されているように、自食は細胞が二重膜小胞中に封入することによって、分解のために標的とされる細胞成分を異化し、これが次にリソソームと融合する、調節されたプロセスである。自食は、栄養枯渇の間にはじめとして最もよく特徴づけられているが、正常な細胞および組織ホメオスタシスならびに複数の組織型の発生、免疫応答、ニューロン凝集体のクリアランスおよび腫瘍抑制をはじめとする機能にも関与する。小胞形成および運動に関与することに加えて、VPS34はさらに、いくつかのシグナル伝達経路にも関与する可能性がある (Backer Biochem J 2008で概説)。VPS34が、自食をはじめとする多くの重要な細胞プロセスにおいて重要な役割を果たすと想定すれば、VPS34の阻害剤は、限定されないが、ガン、筋疾患、神経変性、炎症性疾患、感染性疾患および他の年齢に関連する病気をはじめとする多くの疾患において治療的適応を有し得る (Shintani and Klionsky Science 2004; Kondo et al Nat Rev Cancer 2005; Delgado et al Immunol Rev 2009で概説)。

10

20

明らかに、特に増殖性障害、炎症性障害、または心臓血管障害の治療のための良好な治療特性を有する新規VPS34および/またはPI3K阻害剤を手供することが有益である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)

【非特許文献2】Cantley, Science 296:1655-57 (2002)

【非特許文献3】Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)

30

【非特許文献4】Bader et al., Nature Reviews Cancer 5:921-9 (2005)

【非特許文献5】Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)

【非特許文献6】Zwick et al., Trends in Molecular Medicine 8:17-23 (2002)

【非特許文献7】Cully et al., Nature Reviews Cancer 6:184-92 (2006)

【非特許文献8】Samuels et al., Science 304:554 (2004)

【非特許文献9】Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)

【非特許文献10】Phillips et al., International Journal of Cancer 118:2644-6 (2006)

40

【非特許文献11】Isakoff et al., Can Res 65:10992-1000 (2005)

【非特許文献12】Oda et al., Can Res 65:10669-73 (2005)

【非特許文献13】Shayesteh et al., Nature Genetics 21:99-102 (1999)

【非特許文献14】Moul et al., Genes Chromosomes Cancer 5:109-18 (1992)

【非特許文献15】Di Vizio et al., Oncogene 24:1882-94 (2005)

【非特許文献16】Lopez-Knowles et al., Cancer Research 66:7401-7404 (2006)

【非特許文献17】Engelman et al., Nature Reviews Genetics 7:606-619 (2006)

【非特許文献18】Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)

50

7)

【非特許文献 19】Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)

【非特許文献 20】Jackson et al., Nature Medicine 11:507-14 (2005)

【非特許文献 21】Proud et al., Cardiovascular Research 63:403-13 (2004)

【非特許文献 22】Mocanu et al., British Journal of Pharmacology 150:833-8 (2007)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

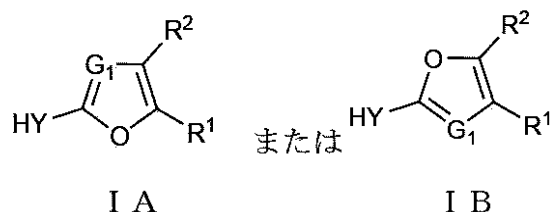
【0008】

10

1. 本発明の化合物の概要：

本発明は、VPS34 および / または PI3K の阻害剤であり、したがって増殖性障害、炎症性障害、または心臓血管障害の治療に有用である化合物を提供する。本発明の化合物は、式 I A または I B：

【化 1】



20

の化合物またはその薬剂的に許容される塩によって表され、式中：

$G_1$  は N または  $CR^3$  であり、ここで、 $R^3$  は H、-CN、ハロゲン、-Z- $R^5$ 、 $C_{1-6}$  脂肪族、または 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで：

Z は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、-O-、-N( $R^{3a}$ )-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-CO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>3a</sup>-、-N( $R^{3a}$ )C(O)-、-N( $R^{3a}$ )CO<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>-、-N( $R^{3a}$ )S(O)<sub>2</sub>-、-OC(O)N( $R^{3a}$ )-、-N( $R^{3a}$ )C(O)NR<sup>3a</sup>-、-N( $R^{3a}$ )S(O)<sub>2</sub>N( $R^{3a}$ )-、または -OC(O)- から選択される；

30

$R^{3a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

$R^5$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である；

$R^1$  は、CY、CN、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-COOR<sup>4</sup>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCOOR<sup>4</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NHCON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-NHCOOR<sup>4</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CONHOH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONH=NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、または -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> であり、ここで、CY は、3 ~ 7 員脂環式もしくはヘテロ環状基または 5 ~ 6 員アリール、もしくはヘテロアリール基から選択される、場合によって置換された基である；ここで：

40

$R^4$  は、H、-Z<sub>2</sub>- $R^6$ 、場合によって置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは場合によって置換された 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで：

Z<sub>2</sub> は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-CO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>4a</sup>-、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4a</sup>-、または -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- から選択される；

$R^{4a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

50

$R^6$  は、 $C_1 \sim 6$  脂肪族、 $-OR^{4a}$ 、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である；

$q$  は0～3である；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $CN$ 、 $-N(R^{21})_2$ 、あるいは3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された単環式基であり、ここで、 $R^2$  は場合によって、1～4個の $R^{2a}$  で置換され、ここで、 $R^{2a}$  のそれぞれは独立して、 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$  であり、そして；

$R^{12a}$  のそれぞれは独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$  である；

$R^{12b}$  のそれぞれは独立して、水素、あるいは $C_1 \sim C_6$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

あるいは2個の $R^{12b}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する場合によって置換された4～7員ヘテロサイクリル環を形成する；

$R^{12c}$  のそれぞれは独立して、 $C_1 \sim C_6$  脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である；

$R^{12d}$  のそれぞれは独立して、水素、あるいは3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$R^{12e}$  のそれぞれは独立して、水素または場合によって置換された $C_1 \sim 6$  脂肪族基である；

$V_2$  のそれぞれは独立して、 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$  である；そして

$T_2$  は場合によって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は場合によって、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})$

10

20

30

40

50

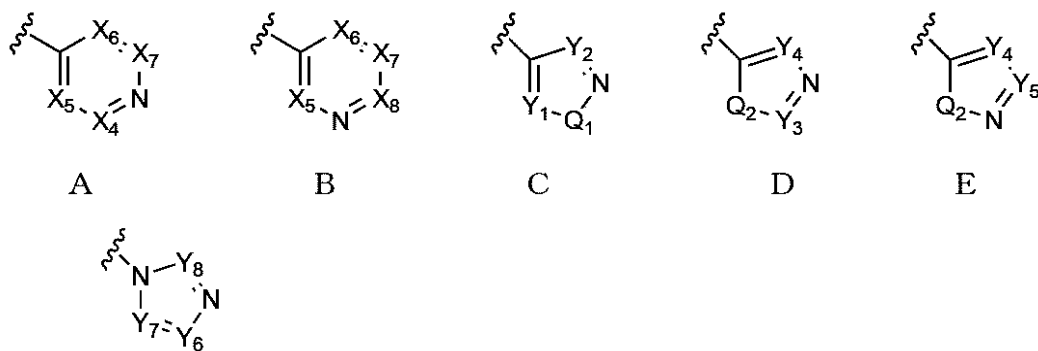
)  $S(O)_2 N(R^{13})$  -、 $-OC(O)-$ 、もしくは $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって中断されているか、または $T_3$ もしくはその一部は、場合によって置換された3～7員脂環式もしくはヘテロサイクリル環の一部を場合によって形成し、ここで、 $R^{13}$ は水素または場合によって置換された $C_{1-4}$ 脂肪族基である；

$R^{21}$ のそれぞれは独立して、水素、 $-S(O)_2 R^{2a}$ 、 $-C(O)R^{2a}$ 、または場合によって置換された $C_{1-6}$ 脂肪族であり、ただし $R^{21}$ の1個だけが水素であるとする；あるいは2個の $R^{21}$ は、それらが結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のさらなるヘテロ原子を有する場合によって置換された5～6員ヘテロアリール環を形成する；

そして

HYは：

【化2】



または F

(式中、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、および $X_8$ のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり、ただし、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、および $X_8$ の2個以下がNであるとする；

$Q_1$ および $Q_2$ のそれぞれは独立して、S、Oまたは $-NR^9$ である；

$Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ 、 $Y_6$ 、 $Y_7$ 、および $Y_8$ のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり、ただし、 $Y_6$ 、 $Y_7$ 、および $Y_8$ の2個以下がNであるとする；

あるいは、 $X_4$ と $X_5$ 、 $X_6$ と $X_7$ 、 $X_7$ と $X_8$ 、 $Y_1$ と $Q_1$ 、 $Y_3$ と $Q_2$ 、 $Y_4$ と $Y_5$ または $Y_6$ と $Y_7$ の隣接する2個は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された縮合基を形成する)

から選択される場合によって置換された基である；

$R^{10}$ は、 $-R^{10b}$ 、 $V_1 - R^{10c}$ 、 $-T_1 - R^{10b}$ 、または $-V_1 - T_1 - R^{10b}$ であり、ここで：

$V_1$ は、 $-NR^{11}$  -、 $-NR^{11} - C(O) -$ 、 $-NR^{11} - C(S) -$ 、 $-NR^{11} - C(NR^{11}) -$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$  -、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}$  -、 $-NR^{11}C(O)SR^{10a}$  -、 $-NR^{11}C(S)OR^{10a}$  -、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}$  -、 $-NR^{11}C(S)SR^{10a}$  -、 $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}$  -、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}$  -、 $-NR^{11}S(O)_2$  -、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}$  -、 $-C(O) -$ 、 $-CO_2 -$ 、 $-C(O)NR^{11}$  -、 $-C(O)NR^{11}O -$ 、 $-SO_2 -$ 、または $-SO_2NR^{11}$  - である；

$R^{10a}$ のそれぞれは独立して、水素、あるいは $C_{1-6}$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$T_1$ は場合によって置換された $C_{1-6}$ アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖

は場合によって、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $O-$ によって中断されているか、あるいは $T_1$ は、場合によって置換された3～7員脂環式もしくはヘテロサイクリル環の一部を形成する；

$R^{10b}$ のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、または $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ 、あるいは $C_{1-6}$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$R^{10c}$ のそれぞれは独立して、水素、あるいは $C_{1-6}$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基であるか、あるいは

$R^{10a}$ および $R^{10c}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する場合によって置換された4～7員ヘテロサイクリル環を形成する；

$R^{11}$ のそれぞれは独立して、水素、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、あるいは $C_{1-6}$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$R^{11a}$ のそれぞれは独立して、水素、あるいは $C_{1-6}$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$R^9$ のそれぞれは独立して、水素、 $-C(O)R^9a$ 、 $-CO_2R^9a$ 、 $-C(O)N(R^9b)_2$ 、 $-SO_2R^9a$ 、 $-SO_2N(R^9b)_2$ 、あるいは $C_{1-6}$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

$R^9a$ のそれぞれは独立して、水素、あるいは $C_{1-6}$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

ここで、 $R^9b$ のそれぞれは独立して、水素、あるいは $C_{1-6}$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4

10

20

30

40

50

～ 10 員ヘテロサイクリル、6 ～ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；あるいは 2 個の  $R^9$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員ヘテロサイクリル、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基を形成する；ただし：

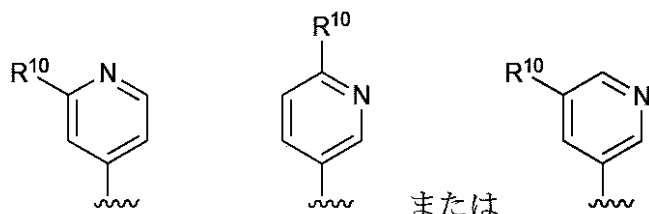
a.  $R^2$  が環である場合、 $R^2$  は少なくとも 1 個の  $R^{2a}$  で置換されている；

b.  $CY$  が 3 ～ 7 員脂環式または 5 ～ 6 員アリール基である場合、この脂環式またはアリール基は少なくとも 1 つの非水素置換基で置換されている；

c.  $R^2$  が水素である場合、 $HY$  は：

10

【化 3】



(式中、 $R^{10}$  は  $-NHR^{11}$  である)

から選択される；

20

d.  $G_1$  が N であり、 $R^1$  が  $CONH_2$  であり、 $R^2$  がパラ - ピペラジン - 1 - イル基またはパラ - メトキシ基で置換されたフェニルである場合、 $HY$  は、インドリル、4 - ピリジニル、3 - ピリジニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、またはピラゾリル以外の基である；

e.  $HY$  が非置換 3 - ピリジニルである場合、 $R^1$  も  $R^2$  もどちらも CN または非置換ピペリジニルでない；

f.  $HY$  が非置換 4 - ピリジニルであり、 $R^2$  が  $-N(R^{21})_2$  である場合、 $R^1$  および  $R^3$  は、両方とも場合によって置換された  $-C(O)$  フェニルであるわけではない；

g.  $HY$  が 4 - ピリジニルである場合、 $HY$  は四置換されていない

h. 化合物は：

30

4 - オキサゾールカルボン酸、5 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - メチル - 2 - フェニル - 5 - チアゾリル) - 、エチルエステル；

2 - ピリミジンアミン、4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - ピリジニル) - 5 - オキサゾリル] - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - ；

エタノン、1 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ピリジニル) - 4 - オキサゾリル] - ；

3H - ピラゾール - 3 - オン、5 - [4, 5 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 2 - オキサゾリル] - 1, 2 - ジヒドロ - ；

ピリジン、4 - [4 - クロロ - 5 - [4 - (トリクロロメチル)フェニル] - 2 - オキサゾリル] - ；

40

ピリミジン、5 - [4 - クロロ - 5 - [4 - (トリクロロメチル)フェニル] - 2 - オキサゾリル] - 2, 4, 6 - トリメトキシ - ；

ピリジン、3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 2 - オキサゾリル] - 4 - メチル - ；

4 - オキサゾールカルボン酸、5 - [(エトキシメチレン)アミノ] - 2 - (4 - ピリジニル) - 、エチルエステル；

2 - ピリジンカルボン酸、5 - [5 - ブロモ - 2 - (5 - クロロ - 3 - ピリジニル) - 4 - オキサゾリル] - 、メチルエステル；

2 - ピリジンカルボン酸、5 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキサゾリル] - 、メチルエステル；

50

4 - オキサゾールカルボキサミド、2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジニル ]  
 - N - [ 3 - (アミノカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - ;  
 4 - オキサゾールカルボキサミド、2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジニル ]  
 - N - [ 3 - (アミノカルボニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - ;  
 ピリジン、3 - [ 4 - ブロモ - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - オキサゾリル ] - ;

ベンゼンプロパンアミド、 - [ [ 4 - [ 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 3 - ピリジニル ) - 4 - オキサゾリル ] ベンゾイル ] アミノ ] - 、 ( S ) - ;

安息香酸、4 - [ 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 3 - ピリジニル ) - 4 - オキサゾリル ] - 、メチルエステル ;

10

安息香酸、4 - [ 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 3 - ピリジニル ) - 4 - オキサゾリル ] - ;

ピリジン、3 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 2 - オキサゾリル ] - 4 - メチル - ;

ピリジニウム、4 - [ 4 , 5 - ビス ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 - オキサゾリル ] - 1 - メチル - 、過塩素酸塩 ; または

ベンゼンアミン、4 - [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジニル ) - 4 - オキサゾリル ] - N , N - ジメチル -

以外である。

20

【発明を実施するための形態】

【0009】

2. 化合物および定義 :

【0010】

本発明の化合物は、前記式 I A または I B について一般的に記載されるものを含み、本明細書中で開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに例示される。本明細書中の各変数について記載された好ましいサブセットを、構造サブセットのいずれかについて同様に用いることができることはいうまでもない。本明細書中で用いられる場合、特に明記しない限り以下の定義が適用される。

【0011】

本明細書中で記載される場合、本発明の化合物は場合によって、一般的に前述されているものなど、または本発明のクラス、サブクラス、および種によって例示されるような、1 以上の置換基で置換されていてもよい。「場合によって置換された」という言い回しは、「置換されているか、または置換されていない」という言い回しと交換可能に用いられることはいうまでもない。一般的に、「置換された」という用語は、「場合によって」という語が前にあるかどうかにかかわらず、指定された部分の水素ラジカルが特定の置換基のラジカルで置換されていることを意味する。ただし、置換の結果、安定な、または化学的に実現可能な化合物が得られるものとする。「置換可能な」という用語は、指定された原子に関して用いられる場合、その原子に結合しているのは水素ラジカルであり、その水素原子を好適な置換基のラジカルで置換することができることを意味する。特に明記しない限り、「場合によって置換された」基は、その基のそれぞれの置換可能な位置で置換基を有する可能性があり、任意の所定の構造の複数の位置が特定の基から選択される複数の基で置換され得る場合、その置換基は全ての位置で同一または異なり得る。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な、または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

30

40

【0012】

安定な化合物または化学的に適当な化合物は、約 - 80 ~ 約 + 40 の温度にて、水分または他の化学的に反応性の条件の非存在下で少なくとも 1 週間保持された場合に、化学構造が実質的に改変されないもの、または患者への治療的もしくは予防的投与に有用であるために十分長くその完全性を維持する化合物である。

【0013】

50

「1以上の置換基」という言い回しは、本明細書中で用いられる場合、1個から、利用可能な結合部位の数を基準として可能な最大置換基数に等しい複数の置換基を指す。ただし、安定性および化学的実現可能性の前記条件が満たされるものとする。

【0014】

本明細書中で用いられる場合、「独立して選択される」という言い回しは、同一または異なる値を、単一の化合物における所定の変数の複数の例について選択することができることを意味する。

【0015】

本明細書中で用いられる場合、「窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～7員飽和、部分不飽和、または芳香族単環式環、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択されるから選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員部分不飽和、または芳香族二環式環系」は、脂環式環、複素環式環、アリール環およびヘテロアリール環を含む。

10

【0016】

本明細書中で用いられる場合、「芳香族」という用語は、一般的に後述され、本明細書中で記載されるようなアリールおよびヘテロアリール基を含む。

【0017】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書中で用いられる場合、場合によって置換された直鎖もしくは分枝 $C_{1-12}$ 炭化水素、または完全に飽和しているか、もしくは1以上の不飽和の単位を含むが、芳香族でない環状 $C_{1-12}$ 炭化水素（本明細書中で、「炭素環」、「脂環式」、「シクロアルキル」、または「シクロアルケニル」とも称する）を意味する。例えば、好適な脂肪族基は、場合によって置換された直線状、分枝または環状アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそのハイブリッド、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルを含む。特に明記しない限り、様々な実施形態において、脂肪族基は、1～12個、1～10個、1～8個、1～6個、1～4個、1～3個、または1～2個の炭素原子を有する。

20

【0018】

「アルキル」という用語は、単独で、またはさらに大きな部分の一部として用いられる場合、1～12個、1～10個、1～8個、1～6個、1～4個、1～3個、または1～2個の炭素原子を有する、場合によって置換された直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

30

【0019】

「アルケニル」という用語は、単独で、またはさらに大きな部分の一部として用いられる場合、少なくとも1つの二重結合を有し、2～12個、2～10個、2～8個、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を有する、場合によって置換された直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0020】

「アルキニル」という用語は、単独で、またはさらに大きな部分の一部として用いられる場合、少なくとも1つの三重結合を有し、2～12個、2～10個、2～8個、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を有する、場合によって置換された直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

40

【0021】

「脂環式」、「炭素環」、「カルボサイクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語は、単独で、またはさらに大きな部分の一部として用いられる場合、3個～約14個の環炭素原子を有する、場合によって置換された飽和または部分不飽和環状脂肪族環系を指す。いくつかの実施形態において、脂環式基は、3～8個または3～6個の環炭素原子を有する、場合によって置換された単環式炭化水素である。脂環式基には、限定されないが、場合によって置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、またはシクロオクタジエニルが含まれる。

50

「脂環式」、「炭素環」、「カルボサイクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語はさらに、6～12個、6～10個、または6～8個の環炭素原子を有する場合によって置換された架橋または縮合二環式環も含み、この場合、二環系中の任意の個々の環は3～8個の環炭素原子を有する。

【0022】

「シクロアルキル」という用語は、約3～約10個の環炭素原子を有する場合によって置換された飽和環系を指す。例示的な単環式シクロアルキル環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

【0023】

「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有し、約3個～約10個の炭素原子を有する場合によって置換された非芳香族単環式または多環式環系を指す。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルが挙げられる。

【0024】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、脂肪族、アルキル、アルケニルまたはアルコキシ基であって、場合によっては、1個以上のハロゲン原子で置換されたものを指す。本明細書中で用いられる場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、過フッ素化脂肪族基を含む、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族を指す。フルオロ脂肪族基の例としては、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2-トリフルオロエチル、1,2,2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルが挙げられる。

【0025】

「ヘテロ原子」という用語は、1以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態あるいは；複素環式環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)もしくはNR<sup>+</sup>(N置換ピロリジニルにおけるような)を含む)を指す。

【0026】

「アリール」および「アラ-」という用語は、単独で、または例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」のように、さらに大きな部分の一部として用いられる場合、1～3個の芳香族環を含む場合によって置換されたC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素部分を指す。好ましくは、アリール基は、C<sub>6-10</sub>アリール基である。アリール基としては、限定されないが、場合によって置換されたフェニル、ナフチル、またはアントラセニルが挙げられる。「アリール」および「アラ-」という用語は、本明細書中で用いられる場合、アリール環が1個以上の脂環式環と縮合して、テトラヒドロナフチル、インデニル、またはインダニル環などの、場合によって置換された環状構造を形成する基も含む。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール環」、および「芳香族環」という用語と交換可能に用いることができる。

【0027】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基と共有結合したアリール基を含み、そのいずれも、独立して、場合によって置換されている。好ましくは、アラルキル基はC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、例えば限定されないが、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルである。

【0028】

「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ-」という用語は、単独で、または例えば「テロアラルキル」、または「ヘテロアラルコキシ」など、さらに大きな部分の一部として用いられる場合、5～14個の環原子、好ましくは、5、6、9、または10個の環原子；

10

20

30

40

50

環状配置で共有される 6、10、または 14 個の電子を有し；炭素原子に加えて、1～5 個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基は、単環、二環、三環、または多環式、好ましくは単環、二環、または三環式、さらに好ましくは、単環または二環式であり得る。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化された形態、および塩基性窒素の任意の四級化された形態を含む。例えば、ヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子であり得、さらに、場合によって対応する N - オキシドに酸化され得る。ヘテロアリールがヒドロキシ基によって置換されている場合、これは対応する互変異性体も含む。「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ - 」という用語は、本明細書中で用いられる場合、ヘテロ芳香族環が 1 以上のアリール、脂環式、またはヘテロ脂環式環に縮合した基も含む。ヘテロアリール基の非限定的例としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H - キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド [ 2 , 3 - b ] - 1 , 4 - オキサジン - 3 ( 4 H ) - オンが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」という用語と交換可能に用いることができ、これらのいずれも、場合によって置換された環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指し、この場合、アルキルおよびヘテロアリール部分は独立して、場合によって置換されている。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 2 9 】

本明細書中で用いられる場合、「複素環」、「ヘテロサイクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素環式環」という用語は、交換可能に用いられ、飽和または部分不飽和であり、炭素原子に加えて、1 以上の、好ましくは 1～4 個の前記定義のヘテロ原子を有する、安定な 3～8 員単環式または 7～10 員二環式複素環式部分を指す。複素環の環原子に関して用いられる場合、「窒素」という用語は、置換された窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和環において、窒素は、N ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルにおけるような )、N H ( ピロリジニルにおけるような )、または  $N R ^ +$  ( N 置換ピロリジニルにおけるような ) であり得る。

#### 【 0 0 3 0 】

複素環式環は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合させることができ、その結果、安定な構造が得られ、任意の環原子を、場合によって置換することができる。そのような飽和または部分不飽和ヘテロ環状ラジカルの例としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびチアモルホリニルが挙げられる。ヘテロサイクリル基は、単環、二環、三環、または多環式、好ましくは単環、二環、または三環式、さらに好ましくは単環または二環式であり得る。「ヘテロサイクリルアルキル」という用語は、ヘテロサイクリルによって置換されたアルキル基を指し、この場合、アルキルおよびヘテロサイクリル部分は独立して、場合によって置換されている。さらに、複素環式環は、複素環式環が 1 以上のアリール環と縮合している基も含む。

#### 【 0 0 3 1 】

本明細書中で用いられる場合、「部分不飽和」という用語は、環原子間に少なくとも 1 つの二重または三重結合を含む環部分を指す「部分不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図されるが、本明細書中で定義されるような、芳香族

(例えば、アリアルまたはヘテロアリアル) 部分を含むことは意図されない。

#### 【0032】

「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$  (式中、 $n$ は正の整数、好ましくは1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である。場合によって置換されたアルキレン鎖は、1以上のメチレン水素原子が場合によって置換基で置換されたポリメチレン基である。好適な置換基には、置換された脂肪族基について後述されるものが含まれ、さらに本明細書中で記載されるものも含まれる。アルキレン基の2つの置換基は、一緒になって、環系を形成し得ることはいうまでもない。ある実施形態において、2つの置換基は一緒になって、3~7員環を形成することができる。置換基は同一または異なる原子上にある可能性がある。

10

#### 【0033】

アルキレン鎖はさらに、場合によって官能基によって中断される可能性もある。アルキレン鎖は、内部メチレン単位が官能基によって中断されている場合に、官能基によって「中断」されている。好適な「中断する官能基」の例は、本明細書中および特許請求の範囲に記載されている。

#### 【0034】

明確にするために、例えば、前述のアルキレン鎖リンカーを含む本明細書中で記載される全ての二価基は左から右へと読むべきであり、変数がある式または構造も対応して左から右へと読む。

20

#### 【0035】

アリアル(アラルキル、アラルコキシ、アリアルオキシアルキルなどを含む)またはヘテロアリアル(ヘテロアラルキルおよびヘテロアリアルアルコキシなどを含む)基は、1以上の置換基を含有してもよく、したがって、「場合によって置換され」ていてもよい。前記および本明細書中で定義される置換基に加えて、アリアルまたはヘテロアリアル基の不飽和炭素原子上の好適な置換基には、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^+$ 、 $-C(R^+)=C(R^+)_2$ 、 $-C(R^+)-C(R^+)-R^+$ 、 $-OR^+$ 、 $-SRO$ 、 $-S(O)RO$ 、 $-SO_2RO$ 、 $-SO_3R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^+$ 、 $-NR^+C(S)R^+$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(S)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-RO$ 、 $-NR^+CO_2R^+$ 、 $-NR^+SO_2RO$ 、 $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ 、 $-O-C(O)R^+$ 、 $-O-CO_2R^+$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(S)RO$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)-C(O)R^+$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(S)N(R^+)_2$ 、 $-C(O)N(R^+)-OR^+$ 、 $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-OR^+$ 、 $-N(R^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$ 、 $-C(RO)=N-OR^+$ 、 $-P(O)(R^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^+)_2$ 、 $-O-P(O)-OR^+$ 、および $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ も含まれ、そして一般的にはこれらから選択され、ここで、 $R^+$ は、独立して、水素または場合によって置換された脂肪族、アリアル、ヘテロアリアル、脂環式、もしくはヘテロサイクリル基であるか、あるいは2個の $R^+$ は、それらの間に介在する原子(複数可)と一緒に、場合によって置換された5~7員アリアル、ヘテロアリアル、脂環式、またはヘテロサイクリル環を形成する。各 $RO$ は、場合によって置換された脂肪族、アリアル、ヘテロアリアル、脂環式、またはヘテロサイクリル基である。

30

40

#### 【0036】

脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環式もしくは複素環式環は、1以上の置換基を含有してもよく、したがって、「場合によって置換され」ていてもよい。前記および本明細書中で別に定義されていない限り、脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環式もしくは複素環式環の飽和炭素上の好適な置換基は、アリアルまたはヘテロアリアル基の不飽和炭素について前述されたものから選択され、さらに以下のもの

50

を含む： $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N-N(R^*)_2$ 、 $=N-OR^*$ 、 $=N-NHC(O)R^*$ 、 $=N-NHCO_2R$ または $=N-NHSO_2R$ または $=N-R^*$ （式中、 $R$ は前記定義のとおりであり、そして各 $R^*$ は独立して、水素または場合によって置換された $C_{1-6}$ 脂肪族基から選択される）。

#### 【0037】

前記および本明細書中で定義される置換基に加えて、非芳香族複素環式環の窒素上の任意の置換基には、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2N(R^+)_2$ 、 $-C(S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ も含まれ、一般的にはこれらから選択される；ここで、各 $R^+$ は前記で定義されている。ヘテロアリールまたは非芳香族複素環式環の環窒素原子はさらに酸化されて、対応する $N$ -ヒドロキシまたは $N$ -オキシド化合物を形成してもよい。酸化された環窒素原子を有するそのようなヘテロアリールの非限定的例は $N$ -オキシドピリジルである。

10

#### 【0038】

詳しく前述したように、いくつかの実施形態において、2個の独立した $R^+$ （または明細書および特許請求の範囲で同様に定義されている任意の他の変数）は、それらの間に介在する原子（複数可）と一緒にあって、3～13員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～12員ヘテロサイクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される単環式もしくは二環式環を形成する。

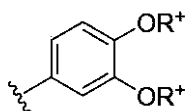
20

#### 【0039】

2個の独立した $R^+$ （または明細書および特許請求の範囲で同様に定義される任意の他の変数）がそれらの間に介在する原子（複数可）と一緒にあった場合に形成される例示的環には、限定されないが、以下のものが含まれる：a) 同じ原子に結合し、その原子と一緒にあって環を形成する2個の独立した $R^+$ （または明細書または特許請求の範囲で同様に定義される任意の他の変数）、例えば、両方の $R^+$ が窒素原子と一緒にあって、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成している $N(R^+)_2$ ；およびb) 異なる原子と結合し、それらの原子の両方と一緒にあって環を形成する2個の独立した $R^+$ （または明細書または特許請求の範囲で同様に定義される任意の他の変数）、例えば、フェニル基が2個の $OR^+$ で置換されている場合

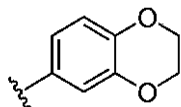
30

#### 【化4】



これらの2つの $R^+$ は、それらが結合している酸素原子と一緒にあって、縮合6員酸素含有環：

#### 【化5】



を形成する。2個の独立した $R^+$ （または明細書および特許請求の範囲で同様に定義される任意の他の変数）がそれらの間に介在する原子（複数可）と一緒にあった場合に種々の他の環（例えば、スピロおよび架橋環）が形成される可能性があり、詳細に前述された例は、限定を意図するものではないことは言うまでもない。

#### 【0040】

2つの独立した $X_4$ と $X_5$ 、または $X_6$ と $X_7$ がそれらの間に介在する原子（複数可）

50

と一緒にした場合に形成される例示的環には、限定されないが、以下のものが含まれる：ピラゾロピリミジニル、プリニル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジニル - 2 ( 3 H ) - オン、3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジニル - 2 ( 1 H ) - オン、1 , 8 - ナフチリジニル - 2 ( 1 H ) - オン、1 H - ピリジル [ 2 , 3 - d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 ( 4 H ) - オン、1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジル - 2 ( 3 H ) - オン、オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジル - 2 ( 3 H ) - オン、1 , 2 - ジヒドロピリジル [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン、2 H - ピリジル [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 ( 4 H ) - オン、3 , 4 - ジヒドロピリジル [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 ( 1 H ) - オン、イミダゾピリジニル、およびテトラヒドロキナゾリニル。

10

**【 0 0 4 1 】**

2 個の独立した  $Y_1$  と  $Q_1$ 、 $Y_3$  と  $Q_2$ 、または  $Y_4$  と  $Y_5$  がそれらの間に介在する原子 ( 複数可 ) と一緒にした場合に形成される例示的環には、限定されないが、以下のものが含まれる：インドリル、インダゾリル、4 H - フロ [ 3 , 2 - b ] ピロリル、4 H - チエノ [ 3 , 2 - b ] ピロリル、5 H - フロ [ 2 , 3 - b ] ピロリル、5 H - チエノ [ 2 , 3 - b ] ピロリル、ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピロリル、ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピロリル、ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピロリル、ジヒドロピロロ [ 3 , 2 - b ] ピロリル、ジヒドロピロロ [ 2 , 3 - b ] ピロリル、5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] オキサゾール、5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] チアゾール、ピロロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリミジニルおよびピラゾロピリジニル。

20

**【 0 0 4 2 】**

特に明記しない限り、本明細書中で表される構造は、構造の全ての異性体 ( 例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何 ( もしくはコンフォメーション ) ) 形態 ; 例えば、各不斉中心について R および S 立体配置、( Z ) および ( E ) 二重結合異性体、ならびに ( Z ) および ( E ) コンフォメーション異性体を含むことも意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何 ( またはコンフォメーション ) 混合物は本発明の範囲内に含まれる。特に明記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は本発明の範囲内に含まれる。さらに、特に明記しない限り、本明細書中で表される構造は、1 以上の同位元素を多く含む原子が存在することだけが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素が重水素もしくは三重水素によって置換されているか、または炭素が  $^{13}C$  もしくは  $^{14}C$  を多く含む炭素によって置換されている本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内に含まれる。そのような化合物は、生物学的アッセイの分析手段またはプローブとして有用である。

30

**【 0 0 4 3 】**

開示された化合物が少なくとも 1 つのキラル中心を有する場合、本発明は、対応する光学異性体を含まない阻害剤の 1 つのエナンチオマー、阻害剤のラセミ混合物および 1 つのエナンチオマーをその対応する光学異性体と比べて多く含む混合物を含むと理解されるべきである。混合物が、1 つのエナンチオマーをその光学異性体と比べて多く含む場合、その混合物は、例えば、少なくとも 50 %、75 %、90 %、95 %、99 % または 99 . 5 % のエナンチオマー過剰率を含む。

40

**【 0 0 4 4 】**

本発明のエナンチオマーは、当業者に公知の方法によって、例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオ異性体塩の形成 ; 例えば、結晶化、気液もしくは液体クロマトグラフィーによって分離され得るジアステレオ異性体誘導体または複合体の形成 ; 1 つのエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的反応、例えば酵素エステル化 ; またはキラル環境中、例えばキラルリガンドが結合したシリカなどのキラル支持体上またはキラル溶媒の存在下での気液もしくは液体クロマトグラフィーによって、分割することができる。所望のナンチオマーが前述の分離手順によって別の化学成分に変換される場合、所

50

望のエナンチオマー形態を遊離させるさらなるステップが必要とされる。あるいは、光学活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を用いた不斉合成によって、または不斉転換により1つのエナンチオマーを他のものに変換することによって、特定のエナンチオマーを合成することができる。

#### 【0045】

開示された化合物が少なくとも2つのキラル中心を有する場合、本発明は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマー対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、ジアステレオマーを他のジアステレオマー（複数可）に比べて多く含むジアステレオマーの混合物および1つのジアステレオマー対を他のジアステレオマー対（複数可）に比べて多く含むジアステレオマー対の混合物を含む。混合物が1つのジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）を、他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）に比べて多く含む場合、その混合物は、表示または参照されるジアステレオマーもしくはジアステレオマー対（複数可）を、その化合物の他のジアステレオマーもしくはジアステレオマー対（複数可）に比べて、例えば、少なくとも50%、75%、90%、95%、99%または99.5%のモル過剰率で多く含む。

10

20

#### 【0046】

ジアステレオ異性体対は、当業者に公知の方法、例えばクロマトグラフィーもしくは結晶化によって分離することができ、各対内の個々のエナンチオマーは前述のように分離することができる。本明細書中で開示されている化合物の調製で使用する前駆体のジアステレオマー対をクロマトグラフィーにより分離するための特定の手順を本明細書中の実施例で提供する。

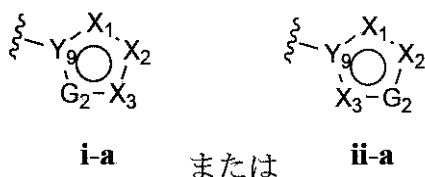
#### 【0047】

3. 例示的化合物の説明：

#### 【0048】

ある実施形態において、一般式 I A または I B の化合物について、 $R^1$  は C Y であり、C Y は：

#### 【化6】



30

であり、

式中：

$X_1$ 、 $X_2$ 、および $X_3$ は、それぞれ独立して、N、O、S、 $NR^{4'}$ または $CR^7$ であり、ただし、 $X_1$ 、 $X_2$ 、または $X_3$ の1つだけがOまたはSであり得るとする；

$Y_9$ はNまたは $CR^7$ である；

$G_2$ は、 $CR^{7'}$ 、 $-N=$ または $-NR^{4'}$ であり、ここで：

$R^{4'}$ は独立して、水素、 $-Z_2-R^6$ 、場合によって置換された $C_{1-6}$ 脂肪族、または場合によって置換された3~10員脂環式であり、ここで：

40

$Z_2$ は、場合によって置換された $C_{1-3}$ アルキレン鎖、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、または $-S(O)_2NR^{4a}-$ から選択され、

$R^{4a}$ は、水素または場合によって置換された $C_{1-4}$ 脂肪族であり、そして

$R^6$ は、 $C_{1-6}$ 脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロサイクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された基である；

50

$R^7$  および  $R^{7'}$  のそれぞれは独立して、水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_3-R^8$ 、 $C_{1-6}$  脂肪族、または 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで：

$Z_3$  は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{7a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)-$ 、 $-N(R^{7a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2N(R^{7a})-$ 、または  $-OC(O)-$  から選択される；

$R^{7a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

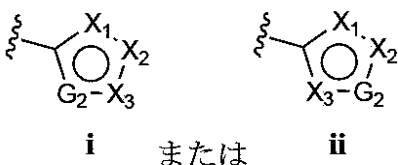
$R^8$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である。

10

【0049】

ある他の実施形態において、一般式 I A または I B の化合物について、 $R^1$  は  $CY$  であり、 $CY$  は

【化 7】



20

であり、式中：

$X_1$ 、 $X_2$ 、および  $X_3$  は、それぞれ独立して、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR^{4'}$ 、または  $CR^7$  であり、ただし、 $X_1$ 、 $X_2$ 、または  $X_3$  の 1 つだけが  $O$  または  $S$  で有り得るとする、

$G_2$  は、 $CR^{7'}$ 、 $-N=$  または  $-NR^{4'}$  であり、ここで：

$R^{4'}$  は独立して、 $H$ 、 $-Z_2-R^6$ 、場合によって置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、または場合によって置換された 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで：

$Z_2$  は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、または  $-S(O)_2NR^{4a}-$  から選択される。

30

$R^{4a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

$R^6$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である；

$R^7$  または  $R^{7'}$  のそれぞれは独立して、水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_3-R^8$ 、 $C_{1-6}$  脂肪族、または 3 ~ 10 員脂環式であり、ここで：

$Z_3$  は、場合によって置換された  $C_{1-3}$  アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{7a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)-$ 、 $-N(R^{7a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2N(R^{7a})-$ 、または  $-OC(O)-$  から選択される。

40

$R^{7a}$  は、水素または場合によって置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、そして

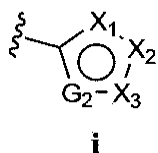
$R^8$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロサイクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された基である。

50

【 0 0 5 0 】

前述の化合物の他の実施形態において、 $R^1$  は  $CY$  であり、 $CY$  は

【 化 8 】



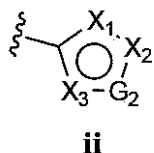
である。

【 0 0 5 1 】

10

さらに前述の化合物の他の実施形態において、 $R^1$  は  $CY$  であり、 $CY$  は：

【 化 9 】



である。

【 0 0 5 2 】

さらに他の実施形態において、 $X_1$  は  $N$  であり、 $G_2$  は  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_2$  および  $X_3$  は  $CH$  である。 20

【 0 0 5 3 】

さらに他の実施形態において、 $X_1$  および  $X_2$  は  $N$  であり、 $G_2$  は  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_3$  は  $CH$  である。

【 0 0 5 4 】

他の実施形態において、 $X_3$  は  $N$  であり、 $G_2$  は  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_1$  および  $X_2$  は  $CH$  である。

【 0 0 5 5 】

さらに他の実施形態において、 $X_1$  は  $N(R^{4'})$  であり、 $G_2$  は  $N$  であり、そして  $X_2$  および  $X_3$  は  $CH$  である。 30

【 0 0 5 6 】

さらに他の実施形態において、 $X_1$  および  $G_2$  は  $N$  であり、 $X_3$  は  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_2$  は  $CH$  である。

【 0 0 5 7 】

さらに他の実施形態において、 $X_1$  および  $X_2$  は  $CH$  であり、 $G_2$  は  $N$  であり、そして  $X_3$  は  $N(R^{4'})$  である。

【 0 0 5 8 】

さらに他の実施形態において、 $X_2$  および  $G_2$  は  $CH$  であり、 $X_1$  は  $N$  であり、そして  $X_3$  は  $N(R^{4'})$  である。

【 0 0 5 9 】

40

他の実施形態において、 $G_2$  は  $N$  であり、 $X_3$  は  $CH_2$  であり、 $X_2$  は  $N(R^{4'})$  であり、そして  $X_1$  は  $N$  である。

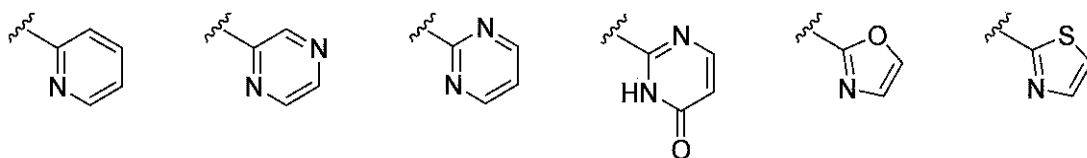
【 0 0 6 0 】

さらに他の実施形態において、 $R^1$  は、場合によって置換された 6 員アリールまたはヘテロアリール環である。

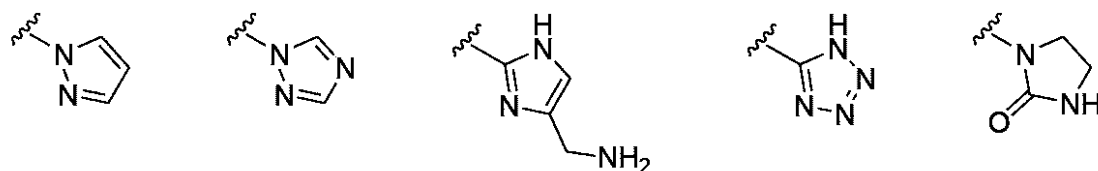
【 0 0 6 1 】

他の実施形態において、 $R^1$  は：

## 【化 1 0 - 1】



## 【化 1 0 - 2】



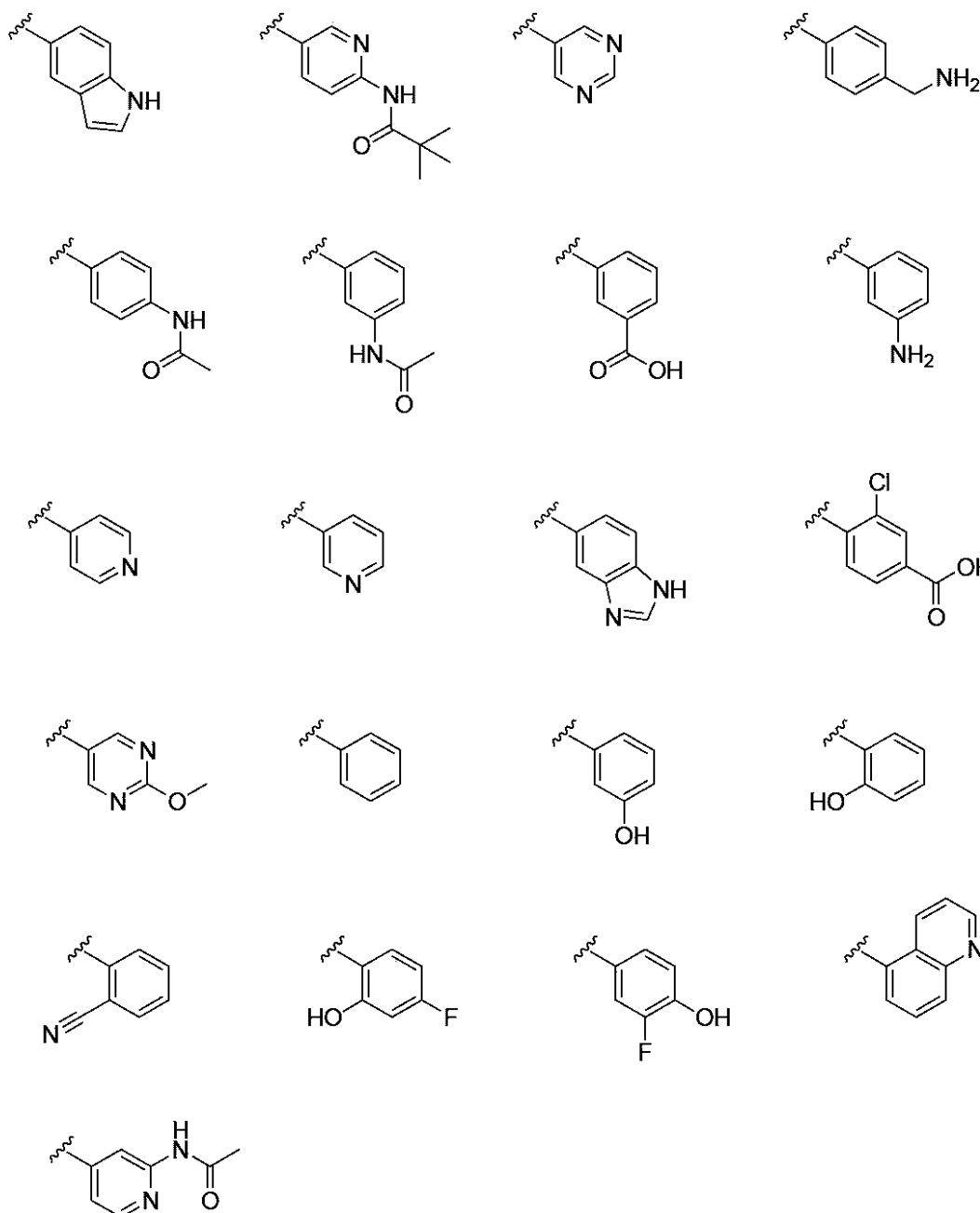
10

から選択され；式中、 $R^1$  は場合によって、1 個以上の  $R^7$  または  $R^{4'}$  でさらに置換されている。

## 【0 0 6 2】

さらに他の実施形態において、 $R^1$  は：

## 【化 1 1】



10

20

30

から選択され、式中、 $R^1$  は場合によって、1 個以上の  $R^7$  または  $R^{4'}$  でさらに置換されている。

## 【0063】

40

他の実施形態において、 $R^1$  は  $CON(R^4)_2$  または  $COOR^4$  である。

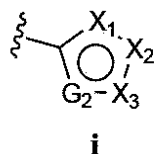
## 【0064】

さらに他の実施形態において、 $R^1$  は  $COOR^4$  である。

## 【0065】

さらに他の実施形態において、 $R^1$  は  $COOR^4$  または  $CY$  であり、 $CY$  は

## 【化 1 2】



である。

## 【0066】

さらに他の実施形態において、 $R^1$  は  $CON(R^4)_2$  である。

## 【0067】

10

いくつかの実施形態において、 $R^1$  が  $CON(R^4)_2$  である場合、 $R^4$  のそれぞれは独立して、水素、 $-Z_2-R^6$ 、場合によって置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、場合によって置換された  $C_{3-7}$  脂環式、場合によって置換された  $C_{3-7}$  ヘテロサイクリル、または場合によって置換された 5 ~ 6 員アリールもしくはヘテロアリール環である。

## 【0068】

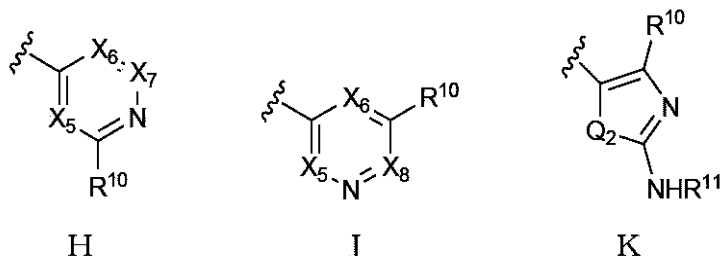
他の実施形態において、 $R^1$  が  $CON(R^4)_2$  である場合、 $R^4$  のそれぞれは独立して、水素、 $-Z_2-R^6$ 、または場合によって置換された  $C_{1-6}$  脂肪族である。ある実施形態において、 $Z_2$  は  $C_{1-3}$  脂肪族であり、そして  $R^6$  は、 $-OR^4$  あるいは場合によって置換された  $C_{3-7}$  脂環式、場合によって置換された  $C_{3-7}$  ヘテロサイクリル、または場合によって置換された 5 ~ 6 員アリールもしくはヘテロアリール環である。

20

## 【0069】

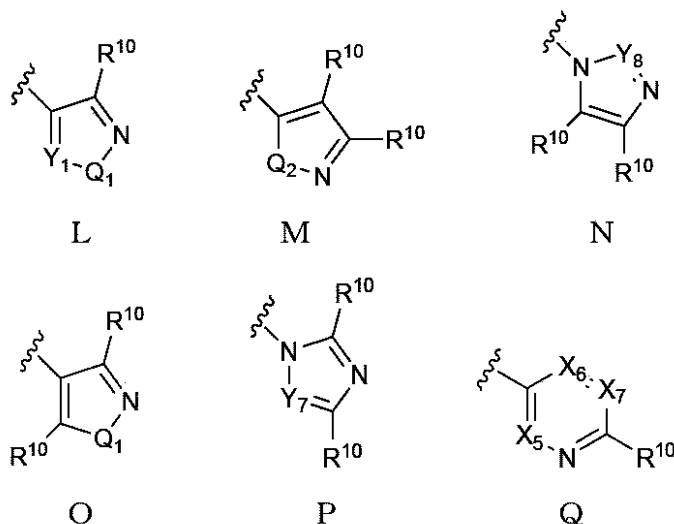
式 I - A または I - B の化合物のいくつかの実施形態において、HY は：

## 【化 1 3 - 1】



30

## 【化 1 3 - 2】



40

から選択される場合によって置換された基であり、

式中、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および  $X_7$  のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$  または N であり、ただし、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および  $X_7$  の 2 個以下が N であるとする；

50

$Q_1$  および  $Q_2$  のそれぞれは独立して、S、O または  $-NR^9$  である；

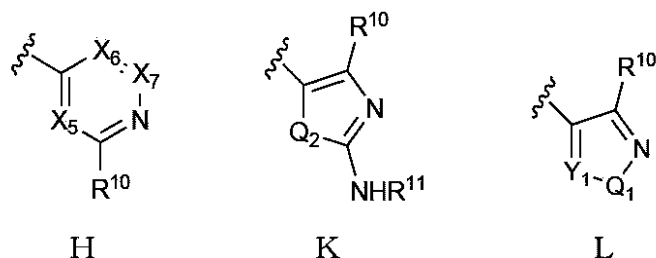
$Y_1$ 、 $Y_7$ 、および  $Y_8$  のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$  または N である；

あるいは 2 つの隣接する  $X_6$ 、および  $X_7$ 、 $Y_1$  および  $Q_1$ 、または 2 つの隣接する  $R^{10}$  が、それらが結合している原子と一緒に、5～6 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される場合によって置換された縮合基を形成する。

【0070】

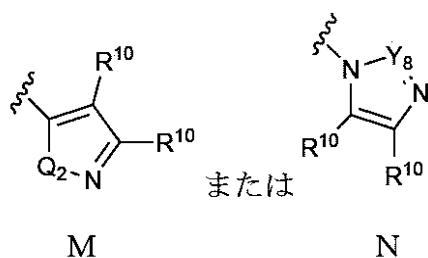
さらに他の実施形態において、HY は：

【化 14 - 1】



10

【化 14 - 2】



20

から選択され、

式中、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および  $X_7$  のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$  または N であり、ただし、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および  $X_7$  の 2 個以下が N であるとする；

$Q_1$  および  $Q_2$  のそれぞれは独立して、S、O または  $-NR^9$  である；

$Y_1$ 、 $Y_7$ 、および  $Y_8$  のそれぞれは独立して、 $-CR^{10}$  または N である；

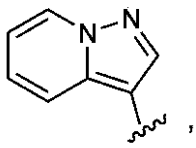
あるいは 2 つの隣接する  $X_6$  と  $X_7$ 、 $Y_1$  と  $Q_1$ 、または 2 つの隣接する  $R^{10}$  は、それらが結合している原子と一緒に、5～6 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、場合によって置換された縮合基を形成する。

30

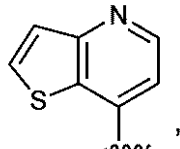
【0071】

さらに他の実施形態において、HY は：

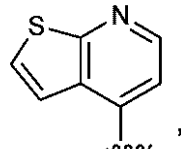
## 【化 1 5 - 1】



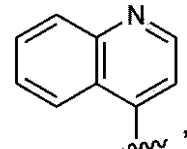
i



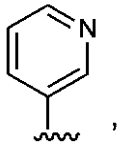
ii



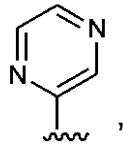
iii



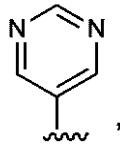
iv



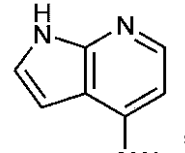
v



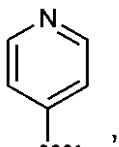
vi



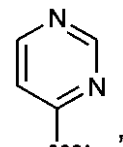
vii



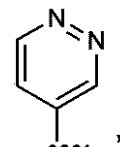
viii



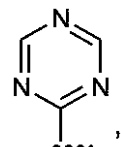
ix



x



xi

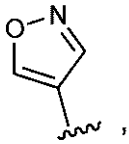


xii

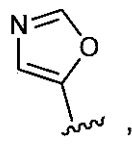
10

20

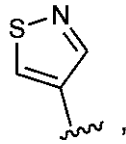
## 【化 1 5 - 2】



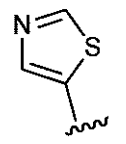
xiii



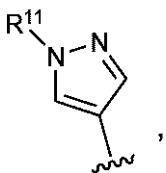
xiv



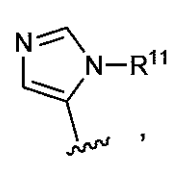
xv



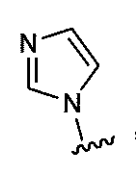
xvi



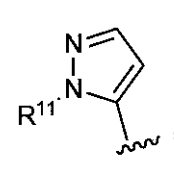
xvii



xviii

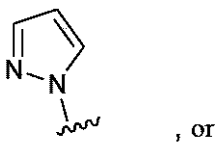


xix

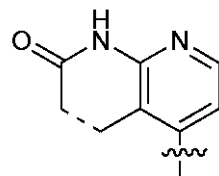


xx

30



xxi



xxii

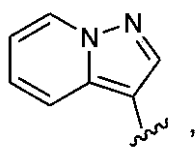
40

から選択され、式中、各 H Y 基は、1 個以上の R<sup>10</sup> で場合によってさらに置換され、そして x v x i i 中の点線は、単結合または二重結合を表す。

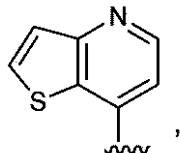
## 【0072】

さらに他の実施形態において、H Y は：

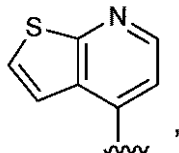
## 【化 1 6 - 1】



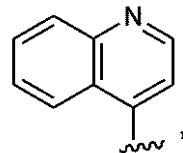
i



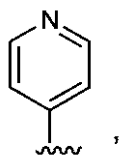
ii



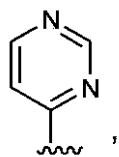
iii



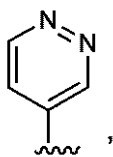
iv



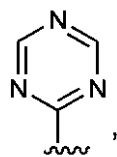
v



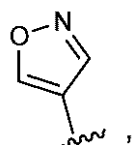
vi



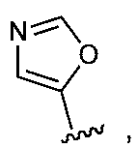
vii



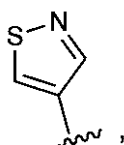
viii



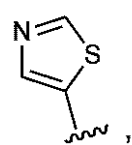
ix



x



xi

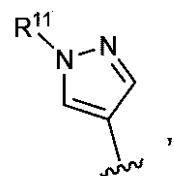


xii

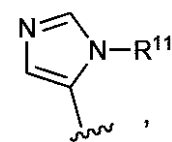
10

20

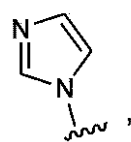
## 【化 1 6 - 2】



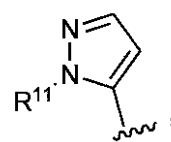
xiii



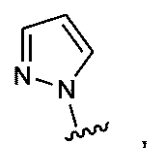
xiv



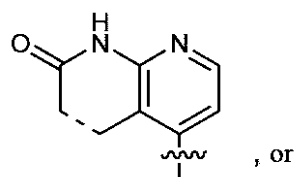
xv



xvi

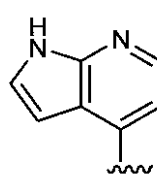


xvii



xviii

, or



xix

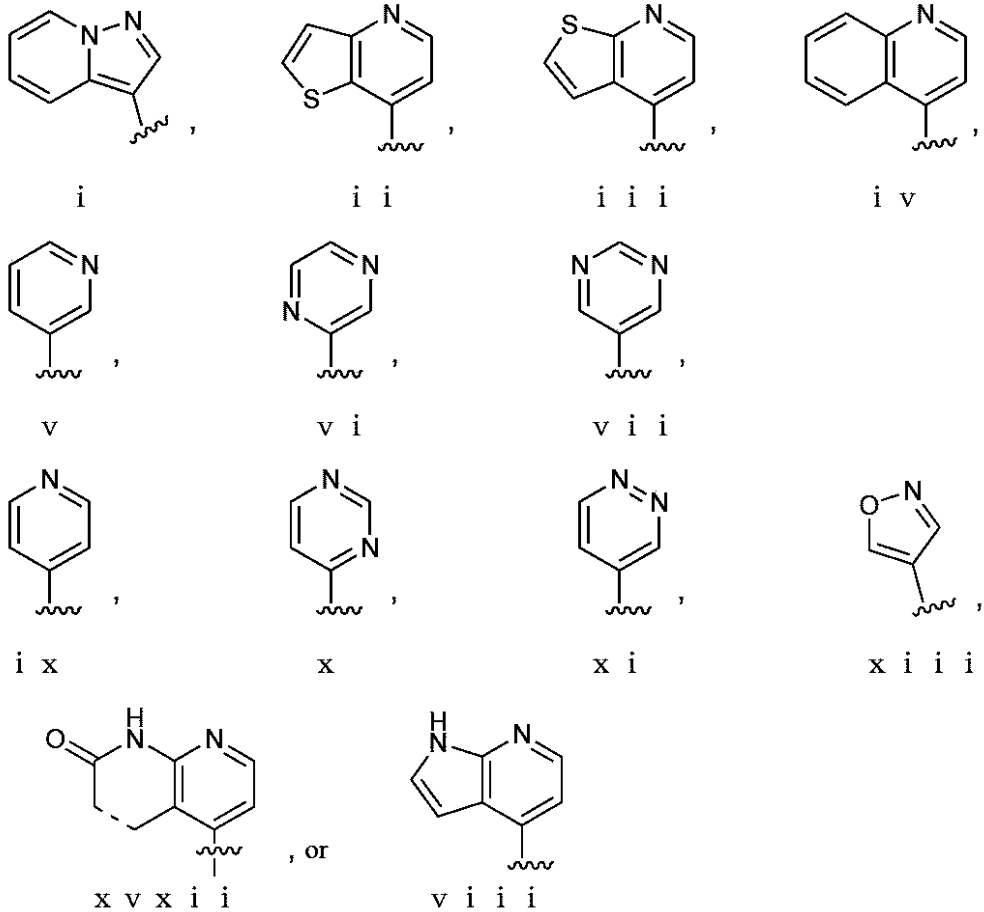
30

から選択され、式中、各HY基は、1個以上のR<sup>10</sup>で場合によってさらに置換され、そしてxviii中の点線は、単結合または二重結合を表す。

## 【0073】

さらに他の実施形態において、HYは：

## 【化 1 7】



10

20

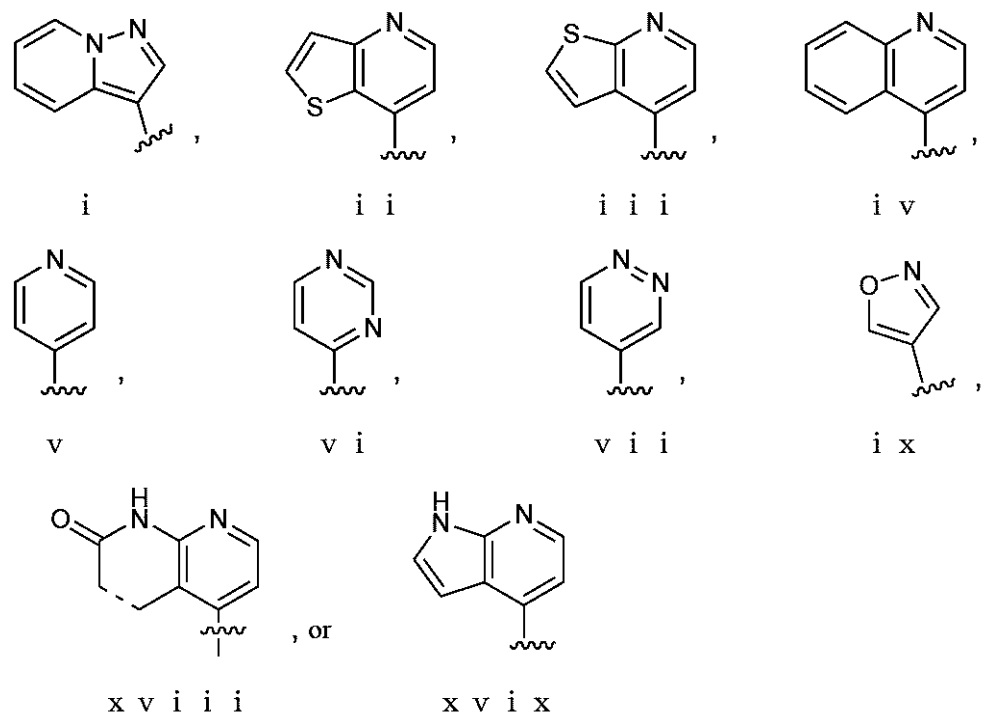
から選択され、式中、各HY基は場合によって、1個以上のR<sup>10</sup>でさらに置換され、そしてxvxi中の点線は、単結合または二重結合を表す。

## 【0074】

さらに他の実施形態において、HYは：

30

## 【化 1 8】



40

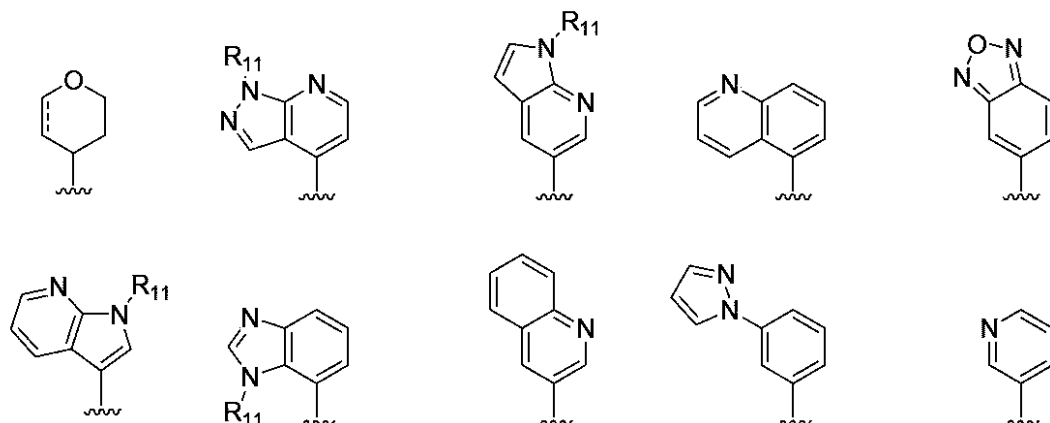
50

から選択され、式中、各 H Y 基は、1 個以上の R<sup>10</sup> で場合によってさらに置換され、そして x v i i i 中の点線は、単結合または二重結合を表す。

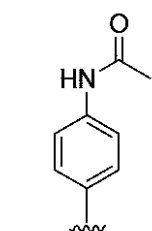
【0075】

さらに他の実施形態において、H Y は：

【化19】



10



20

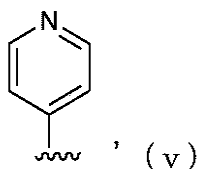
から選択され、式中、H Y は場合によって、1 以上の炭素原子で 1 個以上の R<sup>10</sup> によってさらに置換されている。

【0076】

さらに他の実施形態において、H Y は

30

【化20】



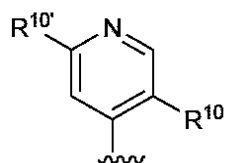
から選択され、式中、H Y は、1 個以上の R<sup>10</sup> で場合によってさらに置換されている。

【0077】

一般式 I A および I B の化合物のさらに他の実施形態において、H Y は

40

【化21】



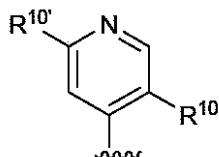
であり、式中、R<sup>10'</sup> は、NHCO R<sup>10c</sup> または -NHCOOR<sup>10c</sup> であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>10</sup> は、一般的にそして本明細書中のサブセットで定義されるとおりである。

【0078】

一般式 I A および I B の化合物のさらに他の実施形態において、H Y は

50

## 【化 2 2】



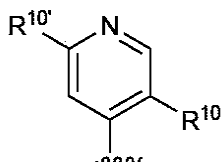
であり、式中、 $R^{10'}$  は  $NHCO R^{10c}$  であり、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^{10}$  は、一般的に、そして本明細書中のサブセットで定義されるとおりである。

## 【0079】

さらに他の実施形態において、HY は

10

## 【化 2 3】



であり、式中、 $R^{10}$  は、水素、メチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、CN、 $CF_3$ 、 $OR^{10c}$ 、 $CO R^{10c}$  であり、 $R^{10'}$  は  $NHCO R^{10c}$  または  $-NHCOOR^{10c}$  である。

## 【0080】

20

さらに他の実施形態において、 $G_1$  は  $C(R^3)$  である。

## 【0081】

さらに他の実施形態において、 $G_1$  は CH である。

## 【0082】

他の実施形態において、 $G_1$  は N である。

## 【0083】

他の実施形態において、 $R^2$  は、1～3個の  $R^{2a}$  で場合によって置換された、6～10員アリールまたは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールである。

## 【0084】

30

さらに他の実施形態において、 $R^2$  は、1個以上の独立した、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  ヘテロサイクリル、 $-CN$ 、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $-(CH_2)_p N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-NHC(O)R^{12b}$ 、 $-NHC(O)NHR^{12b}$ 、 $-NHS(O)_2 R^{12b}$ 、 $C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、または  $-C(O)R^{12b}$  で場合によって置換されたフェニル基である。

## 【0085】

さらに他の実施形態において、 $R^2$  は、1個以上の独立したハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-CN$ 、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $-CH_2 N(R^{12b})_2$ 、 $-OC_{1-3}$  アルキル、 $-OC_{1-3}$  ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$  アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$  アルキル、 $-NHS(O)_2 C_{1-3}$  アルキル、または  $-C(O)H$  で場合によって置換されたフェニル基である。

40

## 【0086】

さらに他の実施形態において、 $R^2$  は、1個以上の独立したハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-CN$ 、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $-CH_2 N(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$  アルキル、 $-OC_{1-3}$  ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$  アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$  アルキル、 $-NHS(O)_2 C_{1-3}$  アルキル、または  $-C(O)H$  で場合によって置換されたフェニル基である。

## 【0087】

さらに他の実施形態において、 $R^2$  は、2個のハロゲンで置換されたフェニル基である

50

。

## 【0088】

さらに他の実施形態において、 $R^2$ は、1個のハロゲンで置換されたフェニル基である。ある実施形態において、ハロゲンはC1である。

## 【0089】

さらに他の実施形態において、 $R^2$ は、メタ位で1個のハロゲンによって置換されたフェニル基である。ある実施形態において、ハロゲンはC1である。

## 【0090】

さらに他の実施形態において、 $R^2$ は、メタ位で1個のハロゲンによって置換されたフェニル基であり、そして1個の $R^{2a}$ によってさらに置換されている。ある実施形態において、ハロゲンはC1であり、 $R^{2a}$ は $-CH_2N(R^{12b})_2$ である。

10

## 【0091】

さらに他の実施形態において、 $R^2$ は、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロサイクリルである。

## 【0092】

さらに他の実施形態において、 $R^2$ は、場合によって置換されたN結合3員、4員、5員、6員、または7員ヘテロサイクリル環である。いくつかの実施形態において、N結合3員、4員、5員、6員、または7員ヘテロサイクリル環は、場合によって1個以上の $R^{2a}$ で置換されている。

20

## 【0093】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、場合によって置換されたN結合5員または6員環であって、1個以上の $R^{2a}$ で場合によって置換されている。

## 【0094】

いくつかの実施形態において、環は1個以上の $C_{1-3}$ アルキル基で場合によって置換されている。

## 【0095】

本発明のさらに他の実施形態において、式I-Aの化合物が提供され、式中：

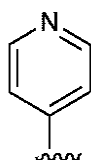
(a)  $R^1$ は $CON(R^4)_2$ またはCYである；

(b)  $R^2$ は、1個以上の $R^{2a}$ で置換されたフェニルである；そして

(c) HYは

30

## 【化24】



であり、式中、HYは、1個以上の $R^{10}$ で場合によってさらに置換されている。

## 【0096】

本発明のさらに他の実施形態において、式I-Bの化合物が提供され、式中：

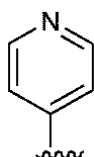
40

(a)  $R^1$ は $CON(R^4)_2$ またはCYである；

(b)  $R^2$ は、1個以上の $R^{2a}$ で置換されたフェニルである；そして

(c) HYは

## 【化25】



であり、式中、HYは、1個以上の $R^{10}$ で場合によってさらに置換されている。

50

## 【 0 0 9 7 】

直前の  $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $HY$  の記載が前記および本明細書中で記載される  $R^1$ 、 $R^2$  および  $HY$  のさらなるサブセットおよび種も含むことは言うまでもない。

## 【 0 0 9 8 】

一般的合成法および中間体：

## 【 0 0 9 9 】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法によって、および／または以下で示されるスキームおよび以下の合成例を参照することによって、調製することができる。例示的合成経路を以下のスキーム、および実施例に記載する。

## 【 0 1 0 0 】

後述される反応の溶媒の例としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert - ブタノール、フェノールなどのアルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DME などのエーテル、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、1 - メチル - 2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはそれらの混合溶媒などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【 0 1 0 1 】

当業者は、溶媒、試薬、触媒、反応温度および時間における変更をはじめとする反応条件における多くの変更が、記載された反応のそれぞれについて可能であることを認識するであろう。合成ステップおよび別の合成経路の順序の変更も可能である。

## 【 0 1 0 2 】

多くの場合、合成は、商業的に入手可能なフラン / オキサゾールアナログから出発して、標的化合物を調製することができる。場合によっては、特別に官能化されたフラン / オキサゾールアナログを、以下のスキームで記載される手順によって調製することができる。

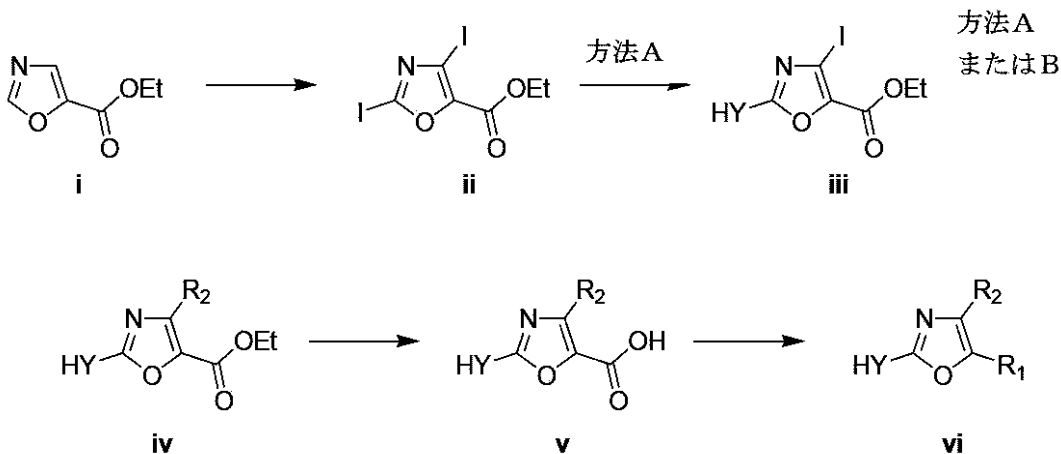
## 【 0 1 0 3 】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法によって、および／または以下で示されるスキームおよび以下の合成例を参照することによって、調製することができる。

## 【 0 1 0 4 】

スキーム 1：オキサゾールの合成のための一般的方法

## 【 化 2 6 】



## 【 0 1 0 5 】

スキーム 1 は、置換オキサゾール vi の調製法を説明する。1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルをリチウムヘキサメチルジシラザンおよびヨウ素で DMPU 中処理して、文献で報告されているように ii が得られる (Vedejs, E., Luchetta, L. M.

J. Org. Chem. 1999, 64, 1011)。化合物 iii を次に化合物 ii から方法 A によって調製することができる。方法 A は、臭化アリールまたはヘテロアリールの適切なアリールまたはヘテロアリールスタンナンとの好適な条件下、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{CuI}$ 、 $\text{LiCl}$  の適切な溶媒、例えばジオキサン中、高温でのカップリング反応である。あるいは、方法 A は、臭化アリールまたはヘテロアリールの適切なボロン酸またはボロン酸エステルとの好適な条件下、例えば  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  の適切な溶媒、例えばジオキサン中、高温またはマイクロ波照射下でのカップリング反応を指す可能性がある。方法 A をその後使用して、 $\text{R}_2$  が芳香族またはヘテロ芳香族基である場合に、化合物 iii から化合物 v を調製することができる。 $\text{R}_2$  が置換されたアミノ基である場合、化合物 v は方法 B によって調製することができる。方法 B は、アミンとの好適な条件下、例えば  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、キサントホス、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  の適切な溶媒、例えばジオキサン中、高温またはマイクロ波照射下でのカップリング反応である。あるいは、方法 B は、ハロゲンのアミンによる好適な条件下での直接置換、例えば適切な溶媒、例えば  $\text{DMSO}$  中、高温またはマイクロ波照射下での反応を指す可能性がある。化合物 vi は、中間体酸 v (化合物のエステル iv を標準的条件下で加水分解することによって得られる) を介して、または標準的方法を用いてエステル iv を種々の基へ直接変換することによって、調製することができる。

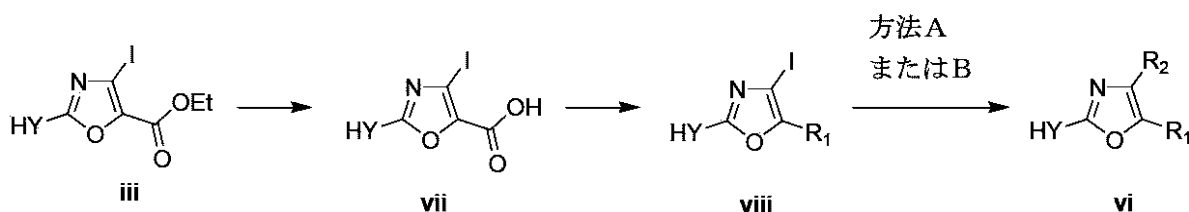
10

## 【0106】

スキーム 2 : オキサゾール vi の合成のための別の一般的方法

20

## 【化27】



## 【0107】

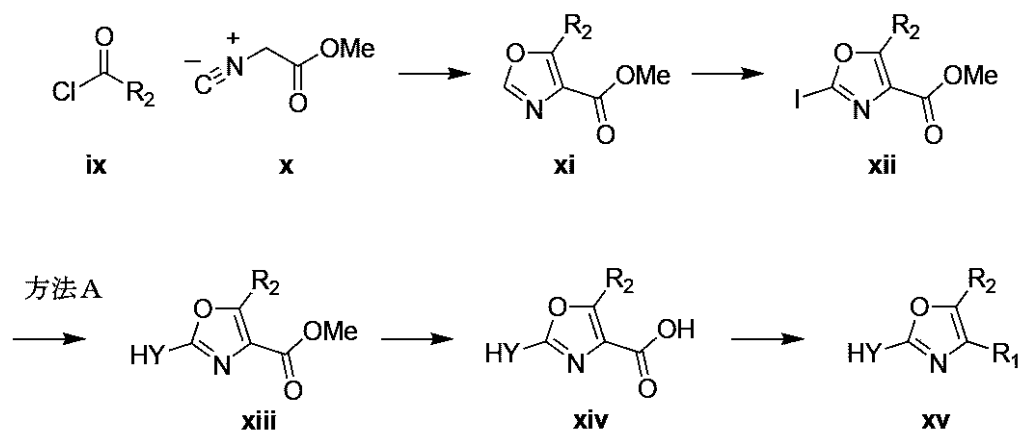
スキーム 2 は、置換オキサゾール vi を調製する別の方法を説明する。化合物 vi を、中間体酸 vii (化合物のエステル iii の標準的条件下での加水分解によって得られる) を介して、または標準的方法を用いてエステル iii を直接種々の基へ変換することによって、調製することができる。オキサゾール vi は、方法 A または方法 B にしたがった反応によって vii から調製することができる。

30

## 【0108】

スキーム 3 : オキサゾール xv の合成のための一般的方法

## 【化28】



40

## 【0109】

50

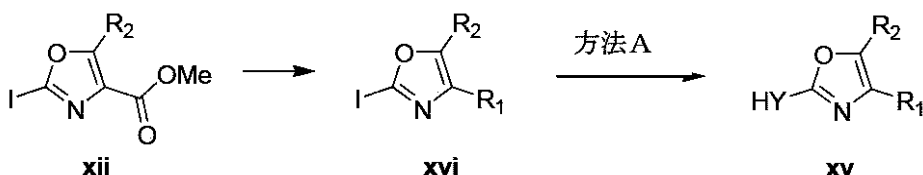
スキーム 3 は、置換オキサゾール x v の調製方法を説明する。酸塩化物 i x を、文献に記載されている手順にしたがってイソシアノ酢酸メチル (x) と反応させることができる (例えば、Hirashima, S. et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 4721)。結果として得られるオキサゾール x i を i o d i n a t e d 標準的条件下、例えばリチウムヘキサメチルジシラジンおよびヨウ素で T H F などの溶媒中で処理してヨウ素化して、ヨウ化物 x i i を得ることができる。オキサゾール x i i i は、方法 A を用いて x i i から調製することができる。化合物 x i i i は、スキーム 1 で化合物 v i の化合物 i v からの調製について記載したような一連の標準的変換によってオキサゾール x v にすることができる。

【 0 1 1 0 】

10

スキーム 4 : オキサゾール x v を合成するための別の一般的方法

【化 2 9 】



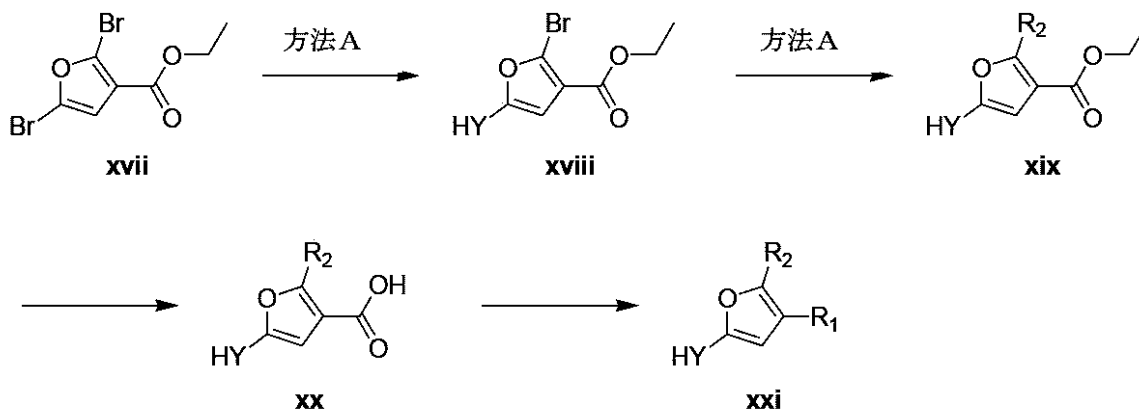
【 0 1 1 1 】

スキーム 4 は、置換オキサゾール x v を調製する別の方法を説明する。化合物 x v i は、スキーム 1 で化合物 v i の化合物 i v からの調製について記載した一連の標準的変換によってエステル x i i から調製することができる。化合物 x v i は、方法 A を用いてオキサゾール x v にすることができる。

20

スキーム 5 : 置換フラン x x i を合成するための一般的経路

【化 3 0 】



30

【 0 1 1 2 】

スキーム 5 は、式 x x i のフランを調製するための一般的方法を説明する。5 - [ 2 - (アセチルアミノ)ピリジン - 4 - イル ] - 2 - プロモ - 3 - フロ酸エチル x v i i i は、方法 A にしたがってフラン x v i i i に変換することができる。再度方法 A または方法 B による反応を、化合物 x i x を調製するための方法として用いることができる。化合物 x x i は、スキーム 1 で化合物 v i から化合物 i v を調製するために記載された一連の標準的変換によりエステル x i x から調製することができる。

40

【 0 1 1 3 】

スキーム 5 : 置換フラン x x i の合成のための別の一般的経路

スキーム 6 は、式  $x \times i$  のフランを調製するための別の一般的な方法を説明する。フラン  $x \times i$  は、標準的条件下、例えばクロロホルムなどの好適な溶媒中、適切な温度にて臭素で処理してハロゲン化することができる。臭化物  $x \times i$  は、方法 A にしたがってフラン  $x \times v$  に変換することができる。化合物  $x \times v$  はさらに、標準的条件下、例えば NBS で DMF などの好適な溶媒中、80 などの適切な温度で処理して臭素化して、臭化物  $x \times v$  を得ることができる。化合物  $x \times v$  は、スキーム 1 で化合物  $v$  の化合物  $i$  からの調製について説明した一連の標準的变化によってエステル  $x \times v$  から調製することができる。化合物  $x \times x \times v$  は、方法 A または方法 B のいずれかによってフラン  $x \times i$  に変換することができる。

#### 4. 使用、処方および投与

上記のように、本発明は、V P S 3 4 および / または P I 3 K の阻害剤として有用である化合物を提供し、したがって、本発明の化合物は、V P S 3 4 および / または P I 3 K が介在する腫瘍および / またはガン細胞成長などの増殖性障害、炎症性障害、または心臓血管障害を治療するために有用である。特に、当該化合物は、限定されないが、肺および気管支、前立腺、乳房、膵臓、結腸および直腸、甲状腺、肝臓および肝内胆管、肝細胞、胃、グリオーマ / グリア芽細胞腫、子宮内膜、黒色腫、腎臓、および腎盤、膀胱、子宮体部、子宮頸部、卵巣、多発性骨髄腫、食道、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、骨髄性白血病、脳、口腔、ならびに咽頭、小腸、非ホジキンリンパ腫、ならびに絨毛状結腸腺ガンをはじめとする、対象におけるガンの治療に有用である。

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、乳ガン、膀胱ガン、大腸ガン、グリオーマ、グリア芽細胞腫、肺ガン、肝細胞ガン、胃ガン、黒色腫、甲状腺ガン、子宮内膜ガン、腎臓ガン、子宮頸ガン、脾臓ガン、食道ガン、前立腺ガン、脳ガン、または卵巣ガンの治療のために好適である。

他の実施形態において、本発明の化合物は、限定されないが、アレルギー / アナフィラキシー、急性および慢性炎症、関節リウマチ；自己免疫障害、血栓症、高血圧、心肥大、および心不全をはじめとする炎症性および心臓血管障害の治療に好適である。

したがって、本発明の別の態様において、医薬組成物が提供され、この場合、これらの組成物は、本明細書中で記載される化合物のいずれかを含み、場合によって、薬剤的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。ある実施形態において、これらの組成物は、場合によって、1以上のさらなる治療薬をさらに含む。

## 【0120】

本発明の化合物のいくつかは、処理のために遊離形態で、または適切ならば、その薬剤的に許容される誘導体として存在する可能性があることも理解されるであろう。本発明によると、薬剤的に許容される誘導体には、薬剤的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、または必要とする患者に投与されると、直接的または間接的に本明細書中で他の方法で記載されている化合物、またはその代謝物もしくは残留物を提供することができる任意の他の付加物もしくは誘導体が含まれるが、これらに限定されるものではない。

## 【0121】

本明細書中で用いられる場合、「薬剤的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレ르기ー反応などなしにヒトおよび下等動物の組織と接触した使用に好適であり、妥当な損益比に見合う塩を指す。「薬剤的に許容される塩」とは、受容者に投与されると、直接的または間接的のいずれかで、本発明の化合物またはその阻害活性代謝物もしくは残留物を提供することができる、本発明の化合物の任意の非毒性塩またはエステルの塩を意味する。本明細書中で用いられる場合、「その阻害的に活性な代謝物または残留物」という用語は、その代謝物または残留物がV P S 3 4および/またはP I 3 Kの阻害剤でもあることを意味する。

## 【0122】

薬剤的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge et al. は、参照することによって本明細書中に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66,1-19で薬剤的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬剤的に許容される塩は、好適な無機および有機酸および塩基由来のものを含む。薬剤的に許容される、非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸で、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸で、あるいはイオン交換などの当該技術分野で用いられる他の方法を用いることによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬剤的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+ (C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$  塩が挙げられる。本発明はさらに、本明細書中で開示されている化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。水または油性または分散性生成物は、そのような四級化によって得ることができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬剤的に許容される塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第4アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などのカウンターイオンを用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。

## 【0123】

前述のように、本発明の薬剤的に許容される組成物は、薬剤的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含み、これは、本明細書中で用いられる場合、所望の投与形態に適した、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは

10

20

30

40

50

は懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘もしくは乳化剤、防腐剤、固体バインダー、潤滑剤などを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬剂的に許容される組成物の処方で用いられる様々な担体およびそれらを調製するための公知技術を開示している。任意の通常の担体媒体が、任意の望ましくない生物学的効果をもたらすかまたは薬剂的に許容される組成物の任意の他の成分（複数可）と有害な方法で相互作用するなどによって本発明の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内に含まれると考えられる。薬剂的に許容される担体として機能することができる物質の数例には、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、もしくはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えばコーンスターチおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガカント末；モルト；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオ脂および坐剤ワックス；油、例えばピーナツ油、綿実油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油および大豆油；グリコール；例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンガー液；エチルアルコール、およびリン酸塩緩衝液、ならびに他の非毒性相溶性潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが含まれ、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、矯味矯臭剤および香料、防腐剤ならびに抗酸化剤も、配合者の判断によって、組成物中に存在する可能性がある。

10

20

30

40

50

#### 【0124】

さらに別の態様において、増殖性障害、炎症性障害、または心臓血管障害を治療するための方法であって、有効量の化合物、または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。本発明のある実施形態において、化合物または医薬組成物の「有効量」は、増殖性障害、炎症性障害、もしくは心臓血管障害を治療するために有効な量、またはガン进行治疗するために有効な量である。他の実施形態において、化合物の「有効量」は、PI3Kの結合を阻害し、それによって、成長因子、受容体チロシンキナーゼ、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ、Gタンパク質共役受容体およびリン脂質キナーゼおよびホスファターゼの異常な活性に至る、結果として得られるシグナリングカスケードを遮断する量である。

#### 【0125】

化合物および組成物を、本発明の方法にしたがって、疾患の治療に有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、および全体的な状態、感染症の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて対象ごとに異なるであろう。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さと投与形態の均一性のために単位投与形態に処方される。「投与単位形態」という表現は、本明細書中で用いられる場合、治療される対象に適切な、物理的に別個の薬剤単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の全体的な一日の使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されると理解される。任意の特定の患者または生物についての特定の有効な用量レベルは、治療される疾患およびその疾患の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；投与時間、投与経路、および用いられる特定の化合物の排泄速度；治療期間；用いられる特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物ならびに医術で周知の同様の因子をはじめとする種々の因子に依存するであろう。「患者」という用語は、本明細書中で

用いられる場合、動物、好ましくはほ乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

【0126】

本発明の薬剤的に許容される組成物を、ヒトおよび他の動物に対して、経口、直腸、非経口、大槽内的、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、または滴剤によるなど）、口腔内、経口もしくは鼻スプレーとしてなど、治療される感染症の重症度に応じて投与することができる。

【0127】

経口投与用液体投与形態には、薬剤的に許容されるエマルジョン、ミクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが含まれるが、これらに限定されるものではない。活性化合物に加えて、液体投与形態は、当該技術分野で通常用いられる不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有してもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、矯味矯臭剤、ならびに香料も含む可能性がある。

10

【0128】

注射用製剤、例えば、滅菌注射可能な水性もしくは油性懸濁液は、公知技術にしたがって、好適な分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いて処方してもよい。滅菌注射用製剤はさらに、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中滅菌注射可能な溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば、1,3-ブタンジオール中溶液としてでも有り得る。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー液、U.S.P.および等張食塩水がある。加えて、滅菌不揮発性油が通常、溶媒または懸濁媒として用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む無刺激性不揮発性油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を注射物質の調製で使用する。

20

【0129】

例えば、細菌保持フィルターを通したる過によるか、または使用前に滅菌水もしくは滅菌注射可能な媒体中に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み入れることによって、注射可能な処方を滅菌することができる。

30

【0130】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが望ましいことが多い。これは、水溶性が低い結晶性またはアモルファス材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、ひいては結晶サイズおよび結晶性形態に依存する可能性がある。あるいは、非経口投与された化合物形態の遅延吸収は、化合物を油ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって達成される。ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中化合物のミクロエンカプセルマトリックスを形成することによって、注射可能なデポー形態を作製する。化合物対ポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。注射可能なデポー処方にはさらに、身体組織と適合性であるリポソームまたはミクロエマルジョン中に化合物を封入することによって調製される。

40

【0131】

直腸または腔投与用組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度で固体であるが、体温で液体であり、したがって直腸または腔腔中で融解し、活性化合物を放出する、好適な非刺激性賦形剤または担体、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することによって調製できる坐剤である。

50

## 【0132】

経口投与用固体投与形態としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末、および顆粒が挙げられる。そのような固体投与形態において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な薬剤的に許容される賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムおよび/またはa) フィラーもしくはエキстенダー、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) バインダー、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解抑制剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば第4アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイトクレイ、ならびにi) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤およびピルの場合、投与形態は緩衝剤も含み得る。

10

## 【0133】

同様の種類の固体組成物はさらに、ラクトースすなわち乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどのそのような賦形剤を使用するソフトおよびハードゼラチンカプセル中のフィラーとして用いることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、および顆粒の固体投与形態は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび医薬製剤技術で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらは、場合によって乳白剤を含有してもよく、また活性成分(複数可)を、腸管のある部分でのみ、または優先的に、遅延方式で放出する組成のものであり得る。使用できる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物はさらに、ラクトースすなわち乳糖および高分子量ポリポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いるソフトおよびハードゼラチンカプセル中フィラーとして用いることもできる。

20

## 【0134】

活性化合物は、1以上の前述の賦形剤とともにマイクロカプセル化形態である可能性がある。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、および顆粒の固体投与形態は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤技術で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体投与形態において、活性化合物をスクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。そのような投与形態はさらに、通常の慣行どおりに、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースも含み得る。カプセル、錠剤およびピルの場合、投与形態はさらに緩衝剤も含み得る。それらは場合によって、ある乳白剤を含み得、さらに、腸管のある部分でのみ、または優先的に、場合によって遅延した方法で活性成分(複数可)を放出する組成のものである可能性がある。使用できる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスを挙げることができる。

30

## 【0135】

本発明の化合物の局所または経皮投与用投与形態としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが挙げられる。活性成分を無菌条件下で薬剤的に許容される担体および必要に応じて任意の必要とされる防腐剤または緩衝液と混合する。眼病用処方、点耳剤、および点眼剤も、本発明の範囲内に含まれることが想定される。さらに、本発明は、化合物の身体への制御送達を提供するさらなる利点を有する経皮パッチの使用を想定する。そのような投与形態は、化合物を適切な媒体中に溶解または分配することによって作製できる。吸収促進剤を用いて、皮膚を越える化合物のフラックスを増大させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによるか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に分散させることによるかのいずれかで制御することができる。

40

50

## 【 0 1 3 6 】

1 以上の本発明の化合物を単独療法の適用において使用して、障害、疾患または症候群を治療することができるが、併用療法でも使用することができ、この場合、本発明の化合物または組成物（治療薬）の使用を、同じおよび／または他の種類の障害、症候群および疾患を治療するための1以上の他の治療薬の使用と組み合わせる。併用療法は、治療薬の同時または連続的投与を含む。あるいは、治療薬を患者に投与される1つの組成物中に組み合わせることができる。

## 【 0 1 3 7 】

1つの実施形態において、本発明の化合物は、V P S 3 4 および／またはP I 3 Kの他の阻害剤などの他の治療薬との組み合わせで用いられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、細胞毒性剤、放射線療法、および免疫療法からなる群から選択される治療薬と組み合わせで投与される。他の組み合わせは本発明の範囲内に含まれるままで実施される可能性があるとして理解される。

10

## 【 0 1 3 8 】

本発明の別の態様は、生物学的試料または患者におけるV P S 3 4 および／またはP I 3 K 活性を阻害することに関し、この方法は、式 I の化合物もしくは前記化合物を含む組成物を、患者に投与するか、または前記生物学的試料と接触させることを含む。「生物学的試料」という用語は、本明細書中で用いられる場合、一般的に、インビボ、インビトロ、およびエクスピボ材料を含み、細胞培養物またはそれらの抽出物；ほ乳類から得られる生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、もしくは他の体液またはそれらの抽出物も含まれるが、これらに限定されるものではない。

20

## 【 0 1 3 9 】

本発明のさらに別の態様は、1つのパッケージ中に別個の容器を含むキットを提供することであり、この場合、本発明の医薬化合物、組成物および／またはそれらの塩を薬剤的に許容される担体と組み合わせで使用して、V P S 3 4 および／またはP I 3 K キナーゼが関与する障害、症候群および疾患を治療する。

## 【 0 1 4 0 】

## 実験手順

I - A。ある特定の例示的化合物の調製：化合物（以下の表 1 に示す）を、直下に記載される、一般的な方法および特定の実施例を使用して調製した。

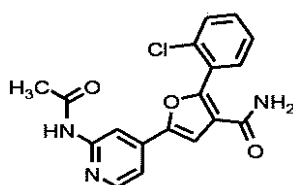
30

## 【 0 1 4 1 】

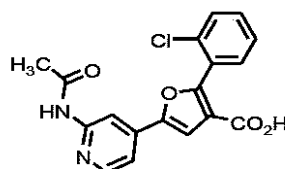
以下の表 1 は、一般式 I A および I B の化合物で表される、ある特定の化合物を示す。

## 【表 1 - 0 1】

表 1



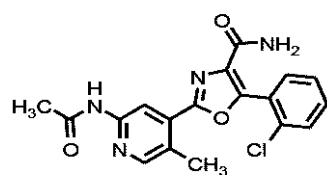
I-1



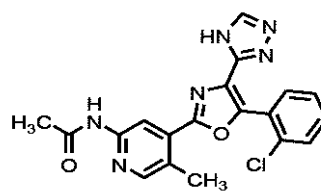
I-2

40

【表 1 - 0 2】

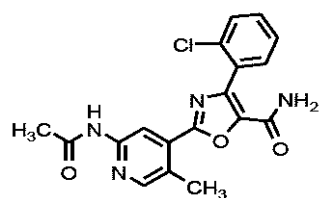


I-3

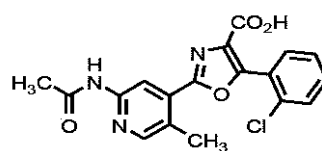


I-4

10

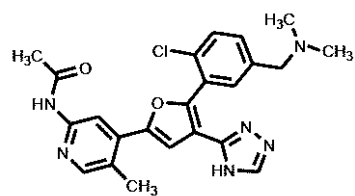


I-5

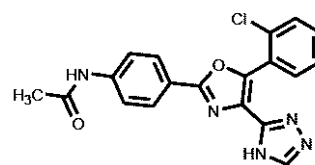


I-6

20

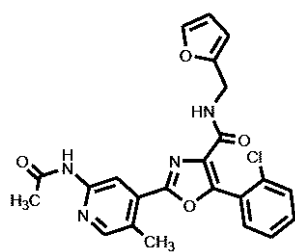


I-7

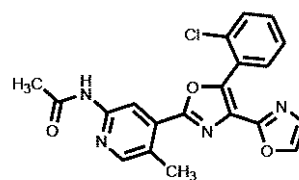


I-8

30



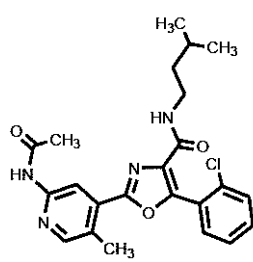
I-9



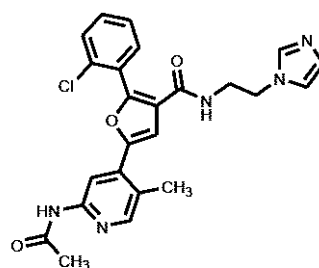
I-10

40

【表 1 - 0 3】

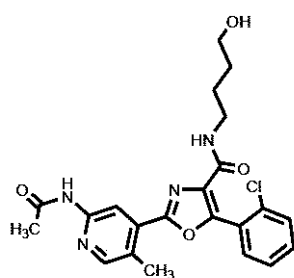


I-11

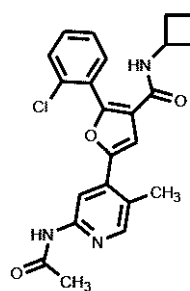


I-12

10

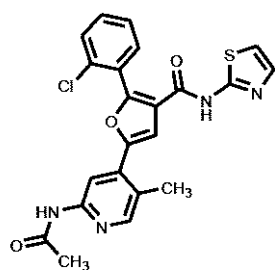


I-13

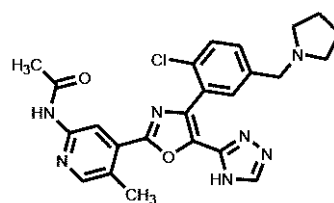


I-14

20

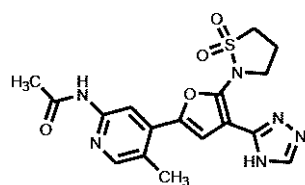


I-15

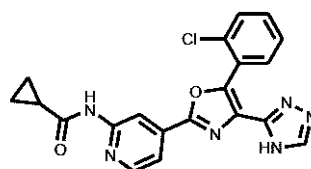


I-16

30



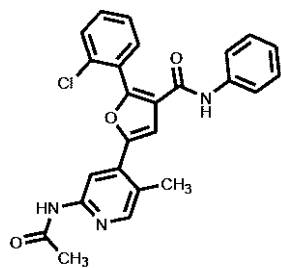
I-17



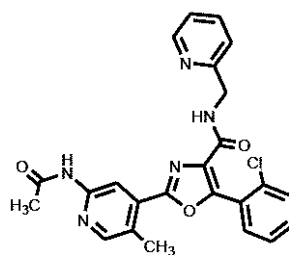
I-18

40

【表 1 - 0 4】

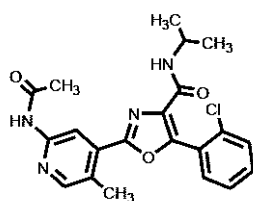


I-19

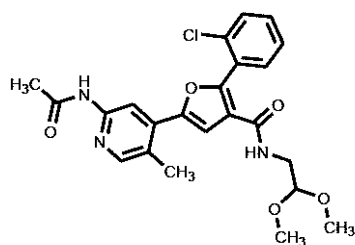


I-20

10

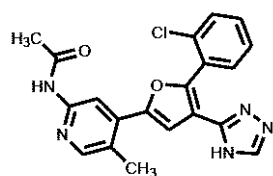


I-21

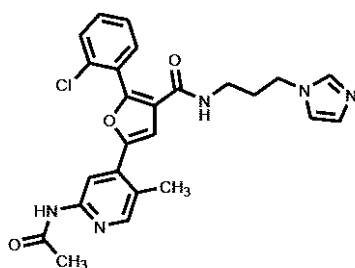


I-22

20

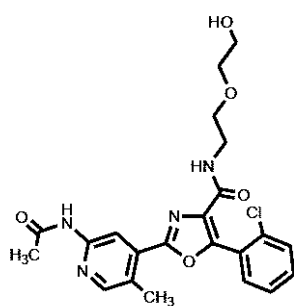


I-23

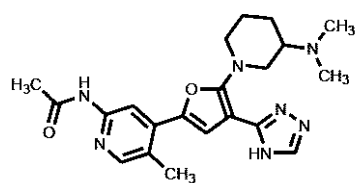


I-24

30



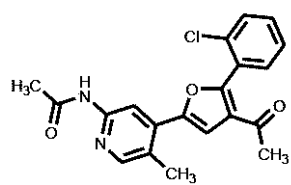
I-25



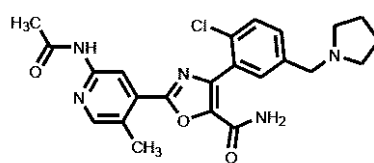
I-26

40

【表 1 - 0 5】

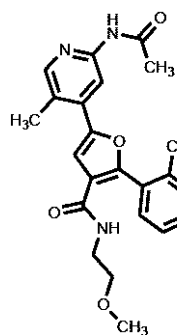


I-27

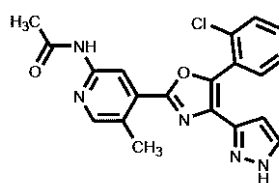


I-28

10

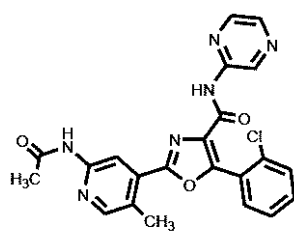


I-29

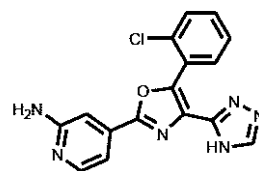


I-30

20

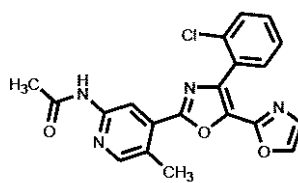


I-31

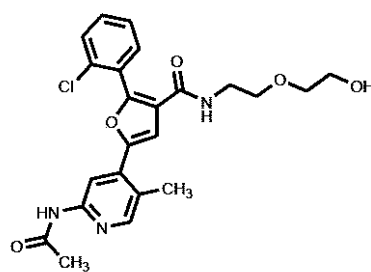


I-32

30



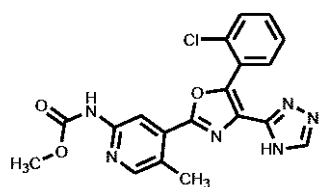
I-33



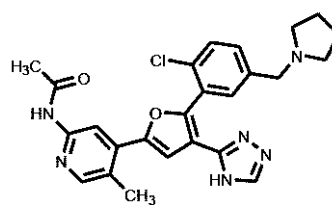
I-34

40

【表 1 - 0 6】

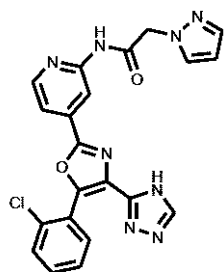


I-35

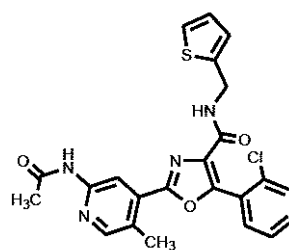


I-36

10

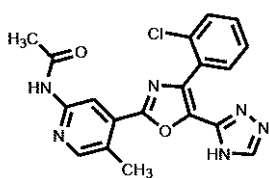


I-37

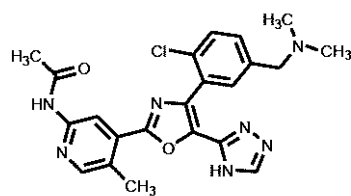


I-38

20

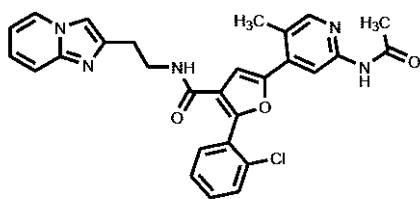


I-39

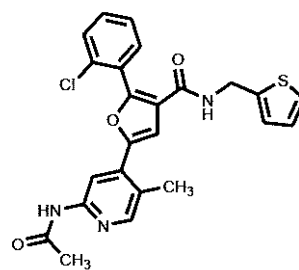


I-40

30



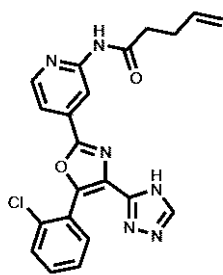
I-41



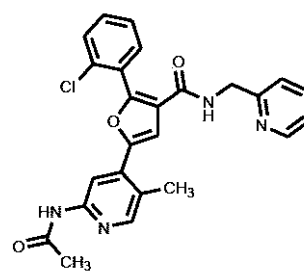
I-42

40

【表 1 - 0 7】

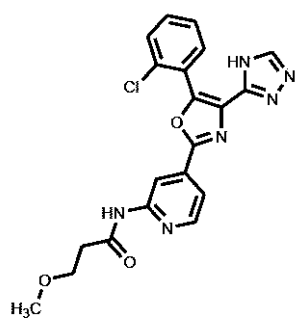


I-43

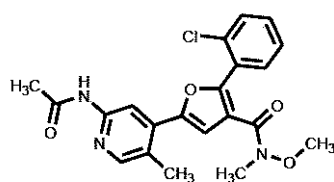


I-44

10

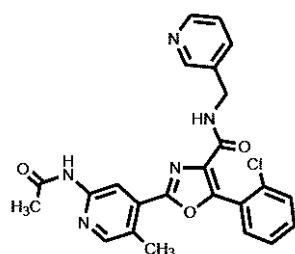


I-45

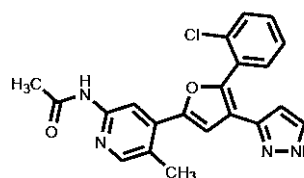


I-46

20

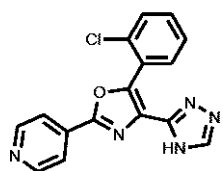


I-47

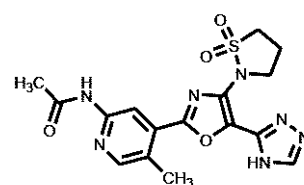


I-48

30



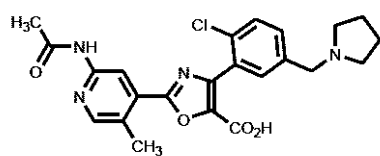
I-49



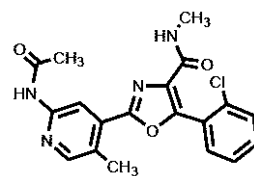
I-50

40

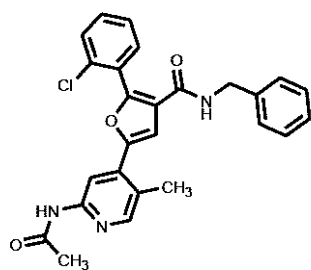
【表 1 - 0 8】



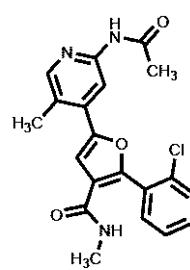
I-51



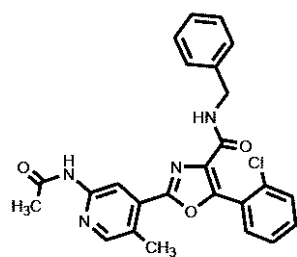
I-52



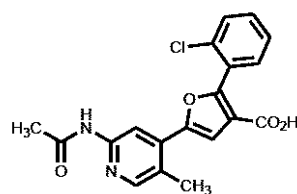
I-53



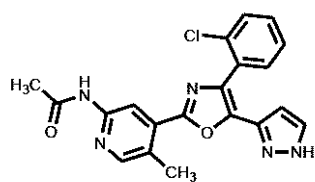
I-54



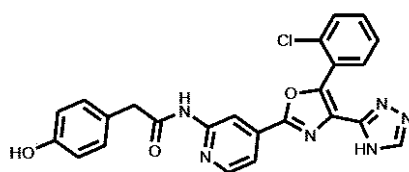
I-55



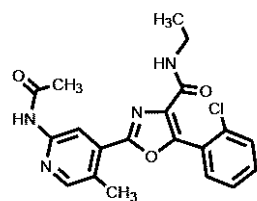
I-56



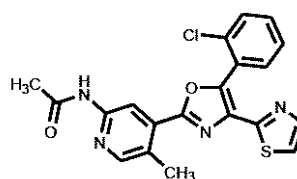
I-57



I-58



I-59



I-60

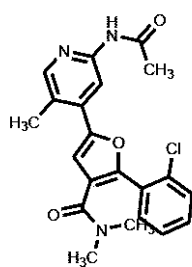
10

20

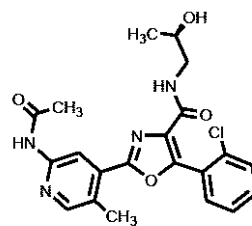
30

40

【表 1 - 0 9】

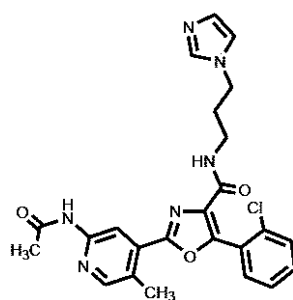


I-61

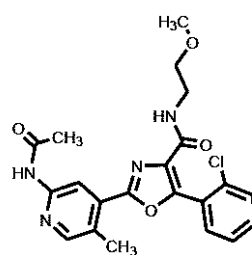


I-62

10

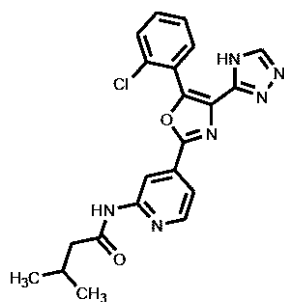


I-63

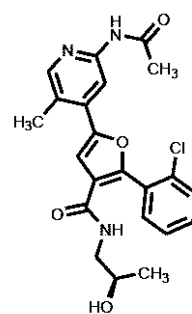


I-64

20

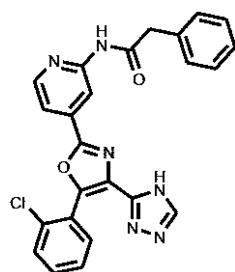


I-65

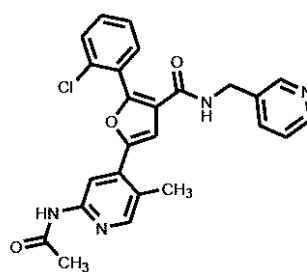


I-66

30



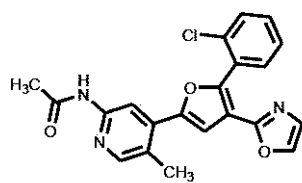
I-67



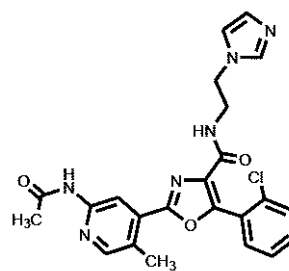
I-68

40

【表 1 - 1 0】

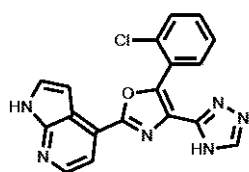


I-69

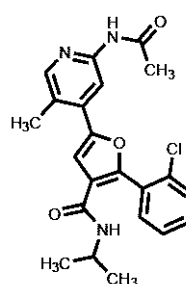


I-70

10

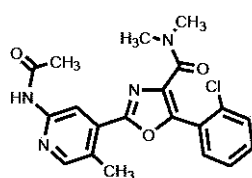


I-71

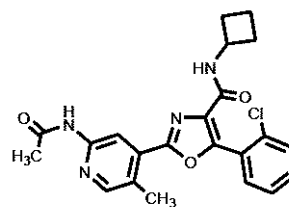


I-72

20

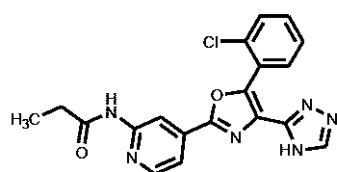


I-73

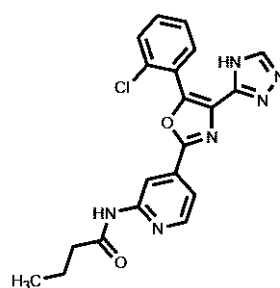


I-74

30



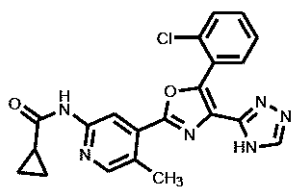
I-75



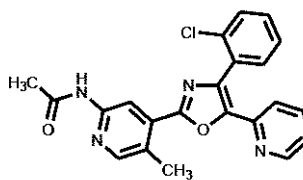
I-76

40

【表 1 - 1 1】

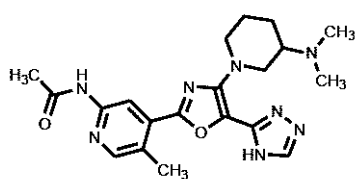


I-77

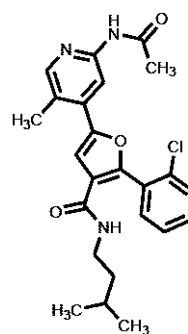


I-78

10

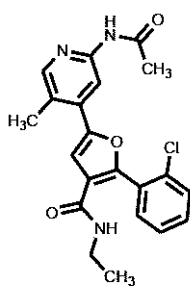


I-79

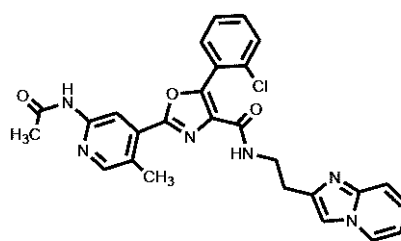


I-80

20

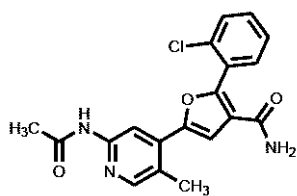


I-81

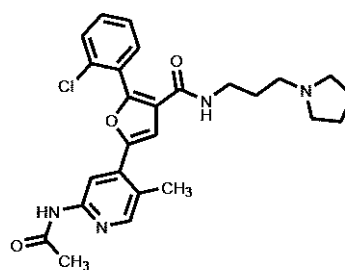


I-82

30



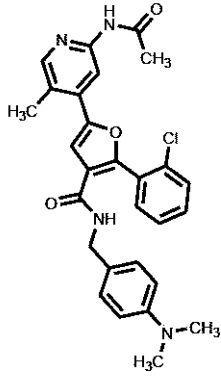
I-83



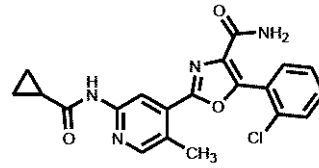
I-84

40

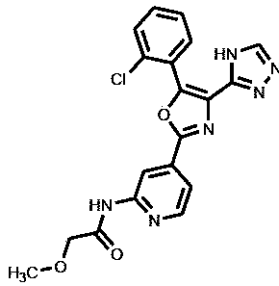
【表 1 - 1 2】



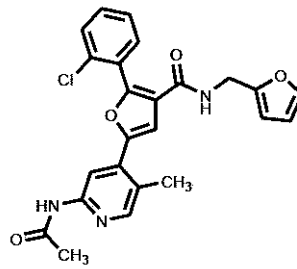
I-85



I-86



I-87



I-88

【0142】

以下の表 2 は、一般式 I A および I B の化合物で表される、ある特定の化合物の I U P A C 名を示す。

【表 2 - 0 1】

表 2

インデックス	I U P A C 名
I-1	5-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-2-(2-クロロフェニル)-3-フルアミド
I-2	5-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-2-(2-クロロフェニル)-3-フロ酸

【表 2 - 0 2】

I - 3	2 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	
I - 4	N - {4 - [5 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド	10
I - 5	2 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル] - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキサミド	
I - 6	2 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸	
I - 7	N - {4 - [5 - {2 - クロロ - 5 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド	20
I - 8	N - {4 - [5 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] フェニル} アセトアミド	
I - 9	2 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - N - (2 - フリルメチル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	30
I - 10	N - {4 - [5' - (2 - クロロフェニル) - 2, 4' - ビ - 1, 3 - オキサゾール - 2' - イル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド	
I - 11	2 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - N - (3 - メチルブチル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	40

【表 2 - 0 3】

I - 1 2	5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - クロロフェニル) - N - [2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 3 - フルアミド	
I - 1 3	2 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - N - (4 - ヒドロキシブチル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	10
I - 1 4	5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - クロロフェニル) - N - シクロブチル - 3 - フルアミド	
I - 1 5	5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - クロロフェニル) - N - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - フルアミド	20
I - 1 6	N - (4 - {4 - [2 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] - 5 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル} - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) アセトアミド	
I - 1 7	N - {4 - [5 - (1, 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド	30
I - 1 8	N - {4 - [5 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル} シクロプロパンカルボキサミド	
I - 1 9	5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - クロロフェニル) - N - フェニル - 3 - フルアミド	40
I - 2 0	2 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1, 3 - オキサ	

【表 2 - 0 4】

	ゾールー 4-カルボキサミド	
I-21	2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-5-(2-クロロフェニル)-N-イソプロピル-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
I-22	5-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-フルアミド	10
I-23	N-{4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フリル]-5-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド	
I-24	5-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-3-フルアミド	20
I-25	2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-5-(2-クロロフェニル)-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
I-26	N-(4-{5-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フリル}-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド	30
I-27	N-{4-[4-アセチル-5-(2-クロロフェニル)-2-フリル]-5-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド	
I-28	2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-[2-クロロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド	40
I-29	5-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-3-フルアミド	

【表 2 - 0 5】

I - 3 0	N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド	
I - 3 1	2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - ( ピラジン - 2 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	10
I - 3 2	4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] ピリジン - 2 - アミン	
I - 3 3	N - { 4 - [ 4 ' - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 5 ' - ビ - 1 , 3 - オキサゾール - 2 ' - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド	20
I - 3 4	5 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ] - 3 - フルアミド	
I - 3 5	メチル { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } カルバメート	30
I - 3 6	N - ( 4 - { 5 - [ 2 - クロロ - 5 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) フェニル ] - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - フリル } - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) アセトアミド	
I - 3 7	N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] ピリジン - 2 - イル } - 2 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) アセトアミド	40
I - 3 8	2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 -	

【表 2 - 0 6】

	クロロフェニル) -N- (2-チエニルメチル) -1, 3-オキサゾール -4-カルボキサミド
I-39	N- {4- [4- (2-クロロフェニル) -5- (4H-1, 2, 4-ト リアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -5-メチ ルピリジン-2-イル} アセトアミド
I-40	N- {4- [4- {2-クロロ-5- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニ ル} -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-オ キサゾール-2-イル] -5-メチルピリジン-2-イル} アセトアミド
I-41	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2- クロロフェニル) -N- [2- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2- イル) エチル] -3-フルアミド
I-42	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2- クロロフェニル) -N- (2-チエニルメチル) -3-フルアミド
I-43	N- {4- [5- (2-クロロフェニル) -4- (4H-1, 2, 4-ト リアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] ピリジン- 2-イル} ペンタ-4-エンアミド
I-44	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2- クロロフェニル) -N- (ピリジン-2-イルメチル) -3-フルアミド
I-45	N- {4- [5- (2-クロロフェニル) -4- (4H-1, 2, 4-ト リアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] ピリジン- 2-イル} -3-メトキシプロパンアミド
I-46	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2- クロロフェニル) -N-メトキシN-メチル-3-フルアミド
I-47	2- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -5- (2- クロロフェニル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) -1, 3-オキサ

10

20

30

40

【表 2 - 0 7】

	ゾール-4-カルボキサミド	
I-48	N-{4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-2-フリル]-5-メチルピリジン-2-イル} アセトアミド	
I-49	4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル] ピリジン	10
I-50	N-{4-[4-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-イル} アセトアミド	
I-51	2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-[2-クロロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-1, 3-オキサゾール-5-カルボン酸	20
I-52	2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-5-(2-クロロフェニル)-N-メチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
I-53	5-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-N-ベンジル-2-(2-クロロフェニル)-3-フルアミド	30
I-54	5-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-N-メチル-3-フルアミド	
I-55	2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-N-ベンジル-5-(2-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
I-56	5-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-3-フロ酸	40
I-57	N-{4-[4-(2-クロロフェニル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2	

【表 2 - 0 8】

	－イル} アセトアミド	
I - 5 8	N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - ト リアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] ピリジン - 2 - イル } - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミド	
I - 5 9	2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - エチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサ ミド	10
I - 6 0	N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド	
I - 6 1	5 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - N , N - ジメチル - 3 - フルアミド	20
I - 6 2	2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - ( 2 - ヒドロキシプロピル ) - 1 , 3 - オキサゾ ール - 4 - カルボキサミド	
I - 6 3	2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - [ 3 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) プロピ ル ] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	30
I - 6 4	2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	
I - 6 5	N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - ト リアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルブタンアミド	40
I - 6 6	5 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 -	

【表 2 - 0 9】

	クロロフェニル) -N- (2-ヒドロキシプロピル) -3-フルアミド	
I-67	N- {4- [5- (2-クロロフェニル) -4- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} -2-フェニルアセトアミド	
I-68	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2-クロロフェニル) -N- (ピリジン-3-イルメチル) -3-フルアミド	10
I-69	N- {4- [5- (2-クロロフェニル) -4- (1, 3-オキサゾール-2-イル) -2-フリル] -5-メチルピリジン-2-イル} アセトアミド	
I-70	2- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -5- (2-クロロフェニル) -N- [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	20
I-71	4- [5- (2-クロロフェニル) -4- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン	
I-72	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2-クロロフェニル) -N-イソプロピル-3-フルアミド	30
I-73	2- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -5- (2-クロロフェニル) -N, N-ジメチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
I-74	2- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -5- (2-クロロフェニル) -N-シクロブチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	40
I-75	N- {4- [5- (2-クロロフェニル) -4- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] ピリジン-	

【表 2 - 1 0】

	2-イル} プロパンアミド	
I-76	N- {4- [5- (2-クロロフェニル) -4- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} ブタンアミド	
I-77	N- {4- [5- (2-クロロフェニル) -4- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -5-メチルピリジン-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド	10
I-78	N- {4- [4- (2-クロロフェニル) -5- (ピリジン-2-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -5-メチルピリジン-2-イル} アセトアミド	
I-79	N- (4- {4- [3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-オキサゾール-2-イル} -5-メチルピリジン-2-イル) アセトアミド	20
I-80	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2-クロロフェニル) -N- (3-メチルブチル) -3-フルアミド	
I-81	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2-クロロフェニル) -N-エチル-3-フルアミド	30
I-82	2- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -5- (2-クロロフェニル) -N- [2- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル] -1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
I-83	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2-クロロフェニル) -3-フルアミド	40
I-84	5- (2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル) -2- (2-クロロフェニル) -N- [3- (ピロリジン-1-イル) プロピル] -3-フルアミド	

【表 2 - 1 1】

I - 8 5	5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - クロロフェニル) - N - [4 - (ジメチルアミノ) ベンジル] - 3 - フルアミド
I - 8 6	5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - {2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 5 - メチルピリジン - 4 - イル} - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド
I - 8 7	N - {4 - [5 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル} - 2 - メトキシアセトアミド
I - 8 8	5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - クロロフェニル) - N - (2 - フリルメチル) - 3 - フルアミド

10

20

## 【 0 1 4 3 】

## 定義

A C N          アセトニトリル

A c O H          酢酸

C          摂氏

C D I          1, 1' - カルボニルジイミダゾール

D b a          ジベンジリデンアセトン

D C M          ジクロロメタン

D I E A          ジイソプロピルエチルアミン

D M A P          4 - ジメチルアミノピリジン

D M F          ジメチルホルムアミド

D M F - D M A          ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

D M P U          1, 3 - ジメチルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

D M S O          ジメチルスルホキシド

d p p f          1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

E D C I          1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

E t O A c          酢酸エチル

H A T U          N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H M D S          ヘキサメチルジシラザン

H O B t          ヒドロキシベンゾトリアゾール

h          時間

I C <sub>50</sub>          抑制濃度 50 %

L C M S          液体クロマトグラフィー質量分析法

L D A          リチウムジイソプロピルアミド

m / z          質量電荷比

M e O H          メタノール

m i n          分

M S          質量スペクトル

30

40

50

p s i            1 インチ平方あたりのボンド  
 r t            室温  
 S E M            2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチル  
 S T A B            トリアセトキシホウ水素化ナトリウム  
 T B A F            テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド  
 T E A            エチルアミントリエチルアミン  
 T F A            トリフルオロ酢酸  
 T H F            テトラヒドロフラン  
 T B T U            O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメ  
 チルウロニウムテトラフルオロボレート  
 キサントホス        4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン

10

## 【 0 1 4 4 】

## 分析的 L C - M S 法

逆相 C 1 8 カラムを使用して、M i c r o m a s s 質量分析計に接続されたヒューレッ  
 トパックカード H P 1 1 0 0 またはアジレント 1 1 0 0 シリーズ L C システム上で、  
 L C M S スペクトルを記録した。化合物を最良に特徴付けするために、種々の勾配および  
 実行時間を選択した。移動相は A C N / 水の勾配に基づき、0 . 1 % のギ酸 ( F A と示さ  
 れる方法 ) または 1 0 m M の酢酸アンモニウム ( A A と示される方法 ) のどちらかを含有  
 した。使用された溶媒勾配の一例は、1 m L / 分の流速、1 6 . 5 分の実行において、1  
 0 0 % の移動相 A ( 移動相 A = 9 9 % の水 + 1 % の A C N + 0 . 1 % のギ酸 ) ~ 1 0 0 %  
 の移動相 B ( 移動相 B = 9 5 % の A C N + 5 % の水 + 0 . 1 % のギ酸 ) であった。

20

## 【 0 1 4 5 】

勾配、カラムの長さ、および流速の変更が可能であり、分析される化学種に応じて、い  
 くつかの条件は、化合物の特徴付けにおいて、他のものよりもより好適であり得るという  
 ことを、当業者は理解するであろう。

## 【実施例】

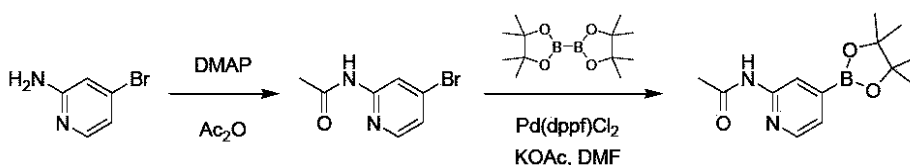
## 【 0 1 4 6 】

## 実施例 1 : 中間体スタンナン類およびボロン酸エステル類の合成

N - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル )  
 ) ピリジン - 2 - イル ] アセトアミド

30

## 【化 3 2】



## 【 0 1 4 7 】

## ステップ 1 : N - ( 4 - プロモピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

40

無水酢酸 ( 2 4 0 m L ) 中の 4 - プロモピリジン - 2 - アミン ( 1 2 . 0 g 、 6 9 . 4  
 m m o l ) 溶液に、D M A P ( 0 . 0 8 4 7 g 、 0 . 6 9 4 m m o l ) を添加した。反応  
 混合物を 1 4 0 °C で 3 時間攪拌し、次いで室温まで放冷した。氷水を添加し、濃縮 N H <sub>4</sub>  
 O H を添加することにより、混合物の p H を 8 . 5 に調節した。沈殿した固形物を濾過し  
 、冷水およびヘキサン類で洗浄し、乾燥して、白色固体の N - ( 4 - プロモピリジン -  
 2 - イル ) アセトアミド ( 1 3 . 3 g ) を得た。

## 【 0 1 4 8 】

ステップ 2 : N - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラ  
 ン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アセトアミド

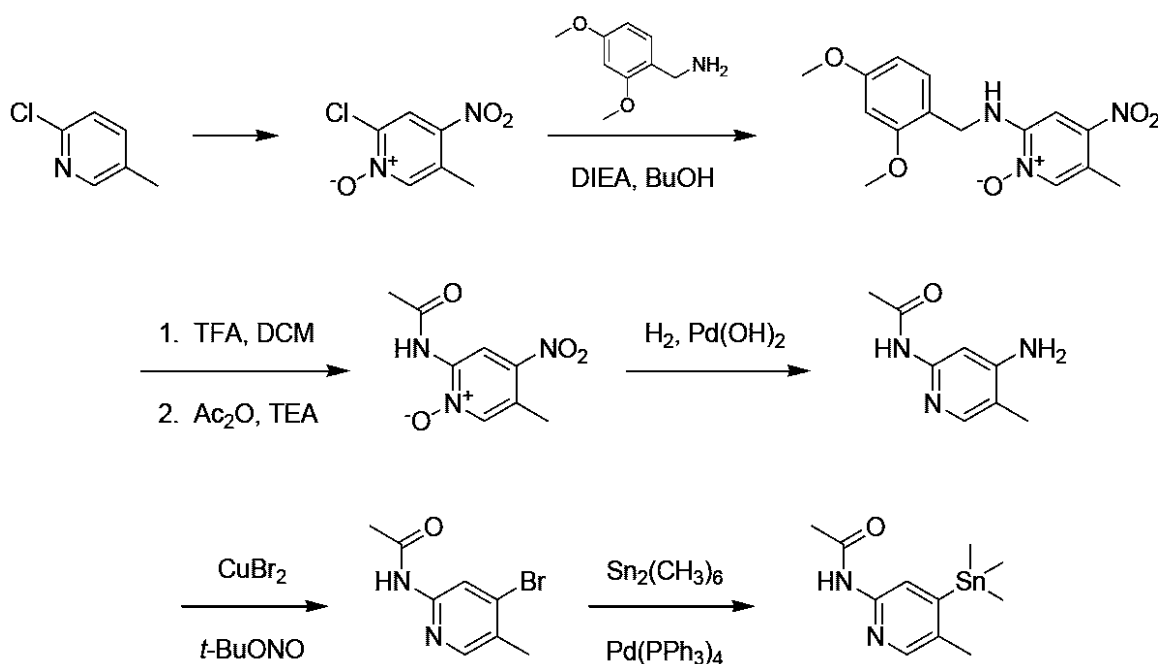
窒素雰囲気下の、N - ( 4 - プロモピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 1 7 . 2 g 、

50

80 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-  
 ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(26.4 g、104 mmol)、Pd(dppf)  
 Cl<sub>2</sub>(11.7 g、16 mmol)およびKOAc(23.6 g、240 mmol)の  
 混合物に、無水DMF(1500 mL)を添加した。混合物を80 で3.5時間撹拌し  
 た。溶媒を除去し、残渣をEtOAc(1000 mL)で希釈した。活性炭(100 g)  
 を添加した。スラリーを還流で5分間加熱し、次いで濾過した。有機溶液を濃縮し、残渣  
 をEtOAcから再結晶させて、白色固体の、N-[4-(4,4,5,5-テトラメチ  
 ル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド(6  
 .1 g、29%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>):  
 10.47 (br s、1H)、8.30-8.33 (m、2H)、7.24 (d  
 d、J = 6.0、1.2 Hz、1H)、2.09 (s、3H)および1.29  
 (s、12H)。

【0149】

N-[5-メチル-4-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル]アセトアミド  
 【化33】



【0150】

ステップ1: 2-クロロ-5-メチル-4-ニトロピリジン1-オキシド

添加漏斗を介して、過酸化水素(17 mL)を、無水酢酸(17 mL)中の2-クロロ  
 -5-メチルピリジン(5.5 mL、50 mmol)溶液に、10分にわたり添加した。  
 反応混合物を、室温で一晩、次いで60 で30時間、撹拌した。過剰なAcOHを蒸発  
 により除去し、次いで残渣を少量づつ、濃硫酸(10.3 mL)に添加した。得られた溶  
 液を、濃硫酸(10.3 mL)および発煙硝酸(17.2 mL)の混合物に添加し、10  
 0 で撹拌した。1.5時間後、反応混合物を氷上に注いだ。固体の炭酸アンモニウムを  
 、ガス放散が止まるまで添加することにより、溶液を塩基性化し、沈殿物が形成した。混  
 合物を、最終的なpH 11まで、濃縮NH<sub>4</sub>OHでさらに塩基性化した。室温で1時間撹  
 拌した後、混合物を濾過し、黄色固体の2-クロロ-5-メチル-4-ニトロピリジン1  
 -オキシド(6.25 g、66%)を単離した。LCMS(FA): m/z = 189 (M  
 + H)。

【0151】

ステップ2: N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-メチル-4-ニトロピリジン-  
 2-アミン1-オキシド

2-クロロ-5-メチル-4-ニトロピリジン1-オキシド(1.1 g、5.8 mmol)

10

20

30

40

50

1)、1-(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(1.1 mL、7.0 mmol)、DIEA(2.0 mL、11.6 mmol)、および1-ブタノール(9 mL)の混合物に、120 で8時間、マイクロ波を照射した。反応混合物を室温まで放冷し、濾過した。得られた固体を、水(20 mL)で洗浄し、乾燥して、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-メチル-4-ニトロピリジン-2-アミン1-オキシド(1.2 g、67%)を得、それをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0152】

ステップ3：N-(5-メチル-4-ニトロ-1-オキシドピリジン-2-イル)アセトアミド

DCM(20 mL)およびTFA(3 mL)中の、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-メチル-4-ニトロピリジン-2-アミン1-オキシド(1.1 g、3.5 mmol)溶液を、室温で4時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をDCM(20 mL)中に溶解した。この溶液に、TEA(2.5 mL、17.7 mmol)および無水酢酸(0.4 g、4.3 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濾過して、N-(5-メチル-4-ニトロ-1-オキシドピリジン-2-イル)アセトアミド(0.73 g、98%)を得、それをさらに精製することなく使用した。

10

【0153】

ステップ4：N-(4-アミノ-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド

MeOH(80 mL)中の、N-(5-メチル-4-ニトロ-1-オキシドピリジン-2-イル)アセトアミド(3.1 g、14.7 mmol)およびPd(OH)<sub>2</sub>(炭素上20%、1.6 g)の混合物を、40 psiの水素下、室温で6日間撹拌した。次いで反応混合物を、セライトおよび濾過ケーキ上で濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮し、N-(4-アミノ-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド(2.1 g、86%)を得、それをさらに精製することなく使用した。

20

【0154】

ステップ5：N-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド

臭化銅(II)(8.8 g、39.5 mmol)をアセトニトリル(85 mL)中に溶解した。この溶液に、亜硝酸tert-ブチル(4.1 mL、34.2 mmol)を添加した。混合物を65 で15分間撹拌し、次いでアセトニトリル(40 mL)中のN-(4-アミノ-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド(4.4 g、26.3 mmol)を添加した。反応混合物を65 で35分間、継続して撹拌した。反応混合物を濃縮し、15%の水性NH<sub>4</sub>OHを残渣に添加した。溶液をEtOAcで抽出した。有機溶液をまとめ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド(2.56 g、42%)を得た。

30

【0155】

ステップ6：N-[5-メチル-4-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

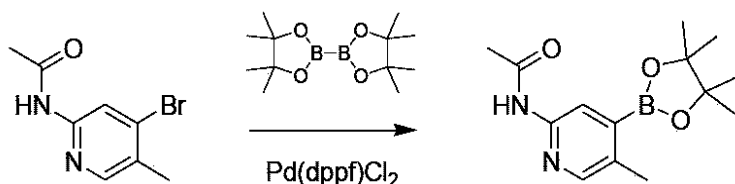
1,4-ジオキサン(42 mL)中の、N-(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド(2.56 g、11.2 mmol)、ヘキサメチルニスズ(3.0 mL、14.5 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.65 g、0.56 mmol)の混合物を、95 で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、次いでセライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[5-メチル-4-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル]アセトアミド(3.0 g、86%)を得た。LCMS(FA)：m/z = 315.2 (M+H)。

40

【0156】

N-[5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

## 【化 3 4】



## 【 0 1 5 7 】

1, 4 - ジオキサソラン (900 mL) 中の、N - (4 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) アセトアミド (30 g、131 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (40 g、157 mmol)、酢酸カリウム (45.2 g、459 mmol) および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10.6 g、13 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、90 で 18 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、熱いうちに濾過した。濾液を濃縮して、N - [5 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミド (18.3 g、51%) を得た。

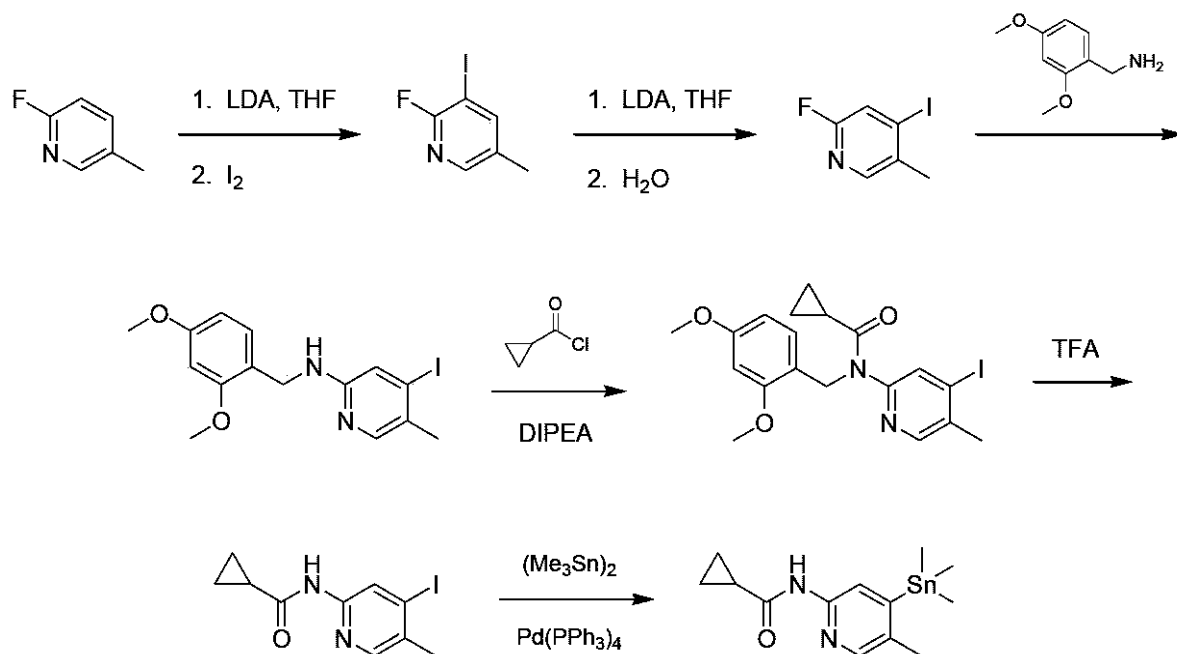
10

## 【 0 1 5 8 】

N - [5 - メチル - 4 - (トリメチルスタンニル) ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボキサミド

## 【化 3 5】

20



30

## 【 0 1 5 9 】

ステップ 1 : 2 - フルオロ - 3 - ヨード - 5 - メチルピリジン

40

THF (371 mL、742 mmol) 中の 2 M の LDA 溶液を、-78、窒素雰囲気下で、THF (1400 mL) に添加した。この、撹拌し冷却した溶液に、THF (280 mL) 中の 2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン (75.0 g、67.6 mmol) を滴加した。反応混合物を、-78 で 2 時間撹拌し、次いで THF (560 mL) 中のヨウ素 (171.5 g、67.6 mmol) 溶液を滴加した。反応混合物を、-78 で 2 時間撹拌し、次いで水 (875 mL) で希釈した。混合物を室温まで昇温させ、EtOAc で抽出した。有機溶液をまとめ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、2 - フルオロ - 3 - ヨード - 5 - メチルピリジン (80 g、50%) を得た。

## 【 0 1 6 0 】

50

## ステップ 2 : 2 - フルオロ - 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン

THF ( 186 mL、373 mmol ) 中の 2 M の LDA 溶液を、- 78 °C、窒素雰囲気下で、THF ( 680 mL ) に添加した。この、攪拌し冷却した溶液に、THF ( 132 mL ) 中の 2 - フルオロ - 3 - ヨード - 5 - メチルピリジン ( 80.0 g、339 mmol ) を滴加した。反応混合物を、- 78 °C で 1 時間攪拌し、次いで追加の水 ( 6.1 mL ) を添加した。混合物を、1 時間にわたって攪拌しながら室温まで昇温させ、次いで追加の水 ( 300 mL ) を添加した。混合物を EtOAc で抽出し、有機溶液をまとめ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、2 - フルオロ - 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン ( 60 g、75 % ) を得た。

10

## 【 0161 】

## ステップ 3 : N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン

2 - フルオロ - 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン ( 60 g、253 mmol ) および 1 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メタンアミン ( 190.6 mL、1270 mmol ) の混合物を、110 °C で一晩攪拌した。混合物を室温まで放冷し、次いで EtOAc ( 190 mL ) で希釈した。得られた固体を濾過し、EtOAc で洗浄し、次いでカラムクロマトグラフィーで精製して、N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン ( 55.0 g、57 % ) を得た。

20

## 【 0162 】

## ステップ 4 : N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - N - ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド

DCM ( 50 mL ) 中の DIEA ( 1.8 mL、10.4 mmol ) 溶液に、0 °C で、N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン ( 2.0 g、5.2 mmol ) および塩化シクロプロパンカルボニル ( 0.66 mL、7.3 mmol ) を添加した。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、次いで DCM および水性塩化アンモニウムで希釈した。水溶液を除去し、有機溶液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - N - ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド ( 1.8 g、78 % ) を得た。

30

## 【 0163 】

## ステップ 5 : N - ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド

DCM ( 23 mL ) 中の N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - N - ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド ( 1.8 g、3.95 mmol ) 溶液に、TFA を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣を DCM および水性飽和 NaHCO<sub>3</sub> で希釈し、混合物を DCM で抽出した。有機溶液をまとめ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、N - ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド ( 1.0 g、75 % ) を得た。

40

## 【 0164 】

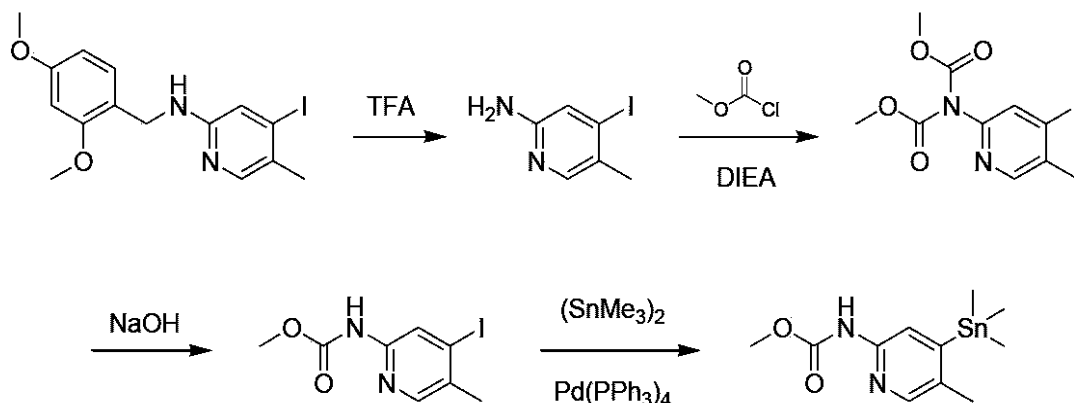
## ステップ 6 : N - [ 5 - メチル - 4 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 2 - イル ] シクロプロパンカルボキサミド

1,4 - ジオキサン ( 120 mL ) 中の、N - ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド ( 6.0 g、19.8 mmol )、ヘキサメチルジスタンナン ( 5.4 mL、25.8 mmol ) および Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> の混合物を、95 °C、窒素雰囲気下で、一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、N - [ 5 - メチル - 4 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 2 - イル ] シクロプロパンカルボキサミド ( 4.1 g、61 % ) を得た。

50

## 【 0 1 6 5 】

メチル [ 5 - メチル - 4 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 2 - イル ] カルバメート  
【 化 3 6 】



10

## 【 0 1 6 6 】

ステップ 1 : 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン

DCM ( 1 9 0 0 m L ) 中の N - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン ( 1 1 8 g 、 3 1 0 m m o l ) 溶液に、T F A ( 3 6 0 m L 、 4 8 3 0 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を E t O A c 中に溶解し、飽和水性 N a H C O <sub>3</sub> で希釈した。混合物を E t O A c で抽出した。有機溶液をまとめ、ブラインで洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン ( 5 3 g 、 7 5 % ) を得、それを精製することなく、次のステップで使用した。

20

## 【 0 1 6 7 】

ステップ 2 : ジメチル ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) イミドジカルボネート

DCM ( 3 8 0 0 m L ) 中の 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン ( 9 0 g 、 3 8 0 m m o l ) 溶液に、D I E A ( 1 9 2 m L 、 9 3 0 m m o l ) およびカルボノクロリド酸メチル ( 5 8 . 8 m L 、 7 6 0 m m o l ) を、0 で添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで水性飽和 N H <sub>4</sub> C l で希釈した。有機溶媒を分離し、水溶液を D C M で抽出した。有機溶液をまとめ、ブラインで洗浄し、濃縮して、ジメチル ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) イミドジカルボネート ( 1 1 0 g 、 8 0 % ) を得、それを精製することなく、次のステップで使用した。

30

## 【 0 1 6 8 】

ステップ 3 : メチル ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) カルバメート

ジメチル ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) イミドジカルボネート ( 1 1 0 g 、 3 1 0 m m o l ) を、M e O H ( 1 5 0 0 m L ) および 1 M N a O H ( 6 2 0 m L ) の混合物に添加した。反応混合物を、室温で 1 . 5 時間攪拌し、次いで濃縮した。E t O A c および水を残渣に添加し、溶液を E t O A c で抽出した。有機溶液をまとめ、ブラインで洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、メチル ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) カルバメート ( 6 8 g 、 6 0 % ) を得、それを生成することなく次のステップで使用した。

40

## 【 0 1 6 9 】

ステップ 4 : メチル [ 5 - メチル - 4 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 2 - イル ] カルバメート

1 , 4 - ジオキサン ( 1 4 0 0 m L ) 中の、メチル ( 4 - ヨード - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) カルバメート ( 6 8 g 、 2 3 0 m m o l ) 、ヘキサメチルニスズ ( 6 0 m L 、 2 8 0 m m o l ) およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン ( 6 . 8 g 、 5

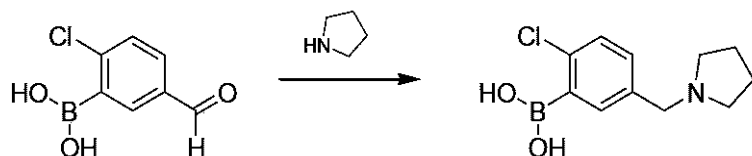
50

・ 9 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、100 で10時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル[5-メチル-4-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル]カルバメート(15g、20%)を得た。

【0170】

[2-クロロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]ボロン酸

【化37】



10

【0171】

TDCM(30mL)中の(2-クロロ-5-ホルミルフェニル)ボロン酸(1.00g、5.42mmol)溶液に、ピロリジン(0.45mL、5.42mmol)およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム(2.39g、11.3mmol)を添加した。反応混合物を室温で2.5時間撹拌し、次いでブラインで希釈した。混合物をDCMで抽出した。有機溶液をまとめ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮して、[2-クロロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]ボロン酸を得た。

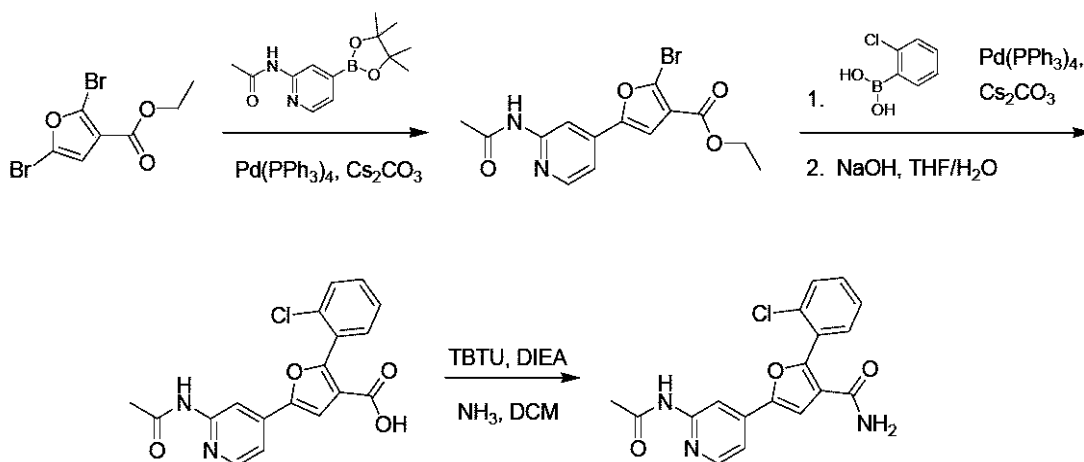
20

【0172】

実施例2:

5-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-2-(2-クロロフェニル)-3-フルアミド(化合物I-1)

【化38】



30

【0173】

ステップ1: エチル5-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-2-プロモ-3-フロエート

40

1,4-ジオキサン(2.2mL)および水(0.50mL)中の、エチル2,5-ジプロモ-3-フロエート(0.21g、0.722mmol)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.08g、0.07mmol)、N-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド(0.19g、0.72mmol)および炭酸セシウム(0.71g、2.2mmol)を添加した。反応混合物に、95 で15分間、マイクロ波を照射した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAcで抽出した。有機溶液をまとめ、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体の、エチル5-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-2-プロモ-3-フロエート(0.035g、14%)を得た。LCMS(

50

FA) :  $m/z = 339.1$  (M + H) .

【0174】

ステップ2 : 5 - [ 2 - (アセチルアミノ)ピリジン - 4 - イル ] - 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - フロ酸 (化合物 I - 2)

1, 4 - ジオキサン ( 0.5 mL ) および水 ( 0.1 mL ) 中の、エチル 5 - [ 2 - (アセチルアミノ)ピリジン - 4 - イル ] - 2 - ブロモ - 3 - フロエート ( 0.030 g、0.09 mmol ) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( 0 ) ( 0.010 g、0.0088 mmol )、( 2 - クロロフェニル ) ボロン酸 ( 0.018 g、0.11 mmol )、および炭酸セシウム ( 0.087 g、0.27 mmol ) を添加した。反応混合物に、130 で20分間、マイクロ波を照射した。反応混合物を次いで水 ( 2 mL ) で希釈し、1 Nの水性水酸化ナトリウム ( 0.25 mL ) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、有機溶液をまとめ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体の、5 - [ 2 - (アセチルアミノ)ピリジン - 4 - イル ] - 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - フロ酸 ( 0.015 g、50% ) を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 357.4$  (M + H) .

10

【0175】

ステップ3 : 5 - [ 2 - (アセチルアミノ)ピリジン - 4 - イル ] - 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - フルアミド

DCM ( 15 mL ) 中の、5 - [ 2 - (アセチルアミノ)ピリジン - 4 - イル ] - 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - フロ酸 ( 0.10 g、0.28 mmol ) 溶液に、アンモニア ( 1, 4 - ジオキサン中 0.5 M、4.5 mL )、TBTU ( 0.18 g、0.56 mmol ) および DIEA ( 0.49 mL、2.8 mmol ) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機溶液をまとめ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体の、5 - [ 2 - (アセチルアミノ)ピリジン - 4 - イル ] - 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - フルアミド ( 0.062 g、62% ) を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 356.5$  (M + H) .

20

【0176】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した：

【表 3 A】

I-83	LCMS (FA) : $m/z=370.4$ (M+H) .
I-56	LCMS (FA) : $m/z=371.5$ (M+H) .
I-66	LCMS (FA) : $m/z=428.4$ (M+H).
I-54	LCMS (FA) : $m/z=384.4$ (M+H).
I-41	LCMS (FA) : $m/z=514.5$ (M+H).
I-42	LCMS (FA) : $m/z=466.5$ (M+H).
I-53	LCMS (FA) : $m/z=460.5$ (M+H).
I-88	LCMS (FA) : $m/z=450.5$ (M+H).
I-44	LCMS (FA) : $m/z=461.6$ (M+H).
I-68	LCMS (FA) : $m/z=461.5$ (M+H).
I-15	LCMS (FA) : $m/z=453.5$ (M+H).
I-61	LCMS (FA) : $m/z=398.6$ (M+H).
I-24	LCMS (FA) : $m/z=478.6$ (M+H).
I-81	LCMS (FA) : $m/z=398.5$ (M+H).
I-72	LCMS (FA) : $m/z=412.6$ (M+H).
I-19	LCMS (FA) : $m/z=446.6$ (M+H).
I-80	LCMS (FA) : $m/z=440.6$ (M+H).
I-12	LCMS (FA) : $m/z=464.6$ (M+H).
I-29	LCMS (FA) : $m/z=428.6$ (M+H).
I-34	LCMS (FA) : $m/z=458.6$ (M+H).
I-14	LCMS (FA) : $m/z=424.6$ (M+H) .
I-85	LCMS (FA) : $m/z=503.6$ (M+H) .
I-84	LCMS (FA) : $m/z=481.6$ (M+H) .

10

20

30

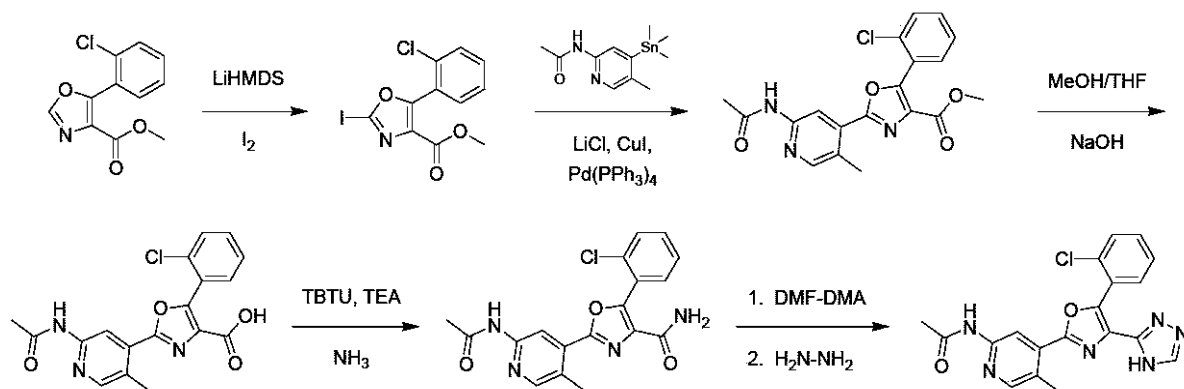
40

## 【0177】

実施例 3 :

N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 化合物 I - 4 )

## 【化 3 9】



10

## 【0178】

ステップ1：メチル5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレ-ト

丸底フラスコに、メチル5-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレ-ト(2.25g、9.5mmol)およびTHF(50mL)を添加した。混合物を-78℃まで冷却した。LiHMDS(ヘキサン中1M、12.3mL、12.3mmol)を滴加した。混合物を、-78℃で1時間撹拌した。ヨウ素(3.60g、14.2mmol)を添加し、混合物を、-78℃で20分撹拌した。混合物を室温まで昇温させ、一晩撹拌した。反応混合物を、10%のチオ硫酸ナトリウム(100mL)中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機溶液をまとめ、ブラインで洗浄した、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮して、メチル5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレ-ト(3.0g、87%)を得、それを精製さらに精製することなく使用した。

20

## 【0179】

ステップ2：メチル2-[2-(アセチルアミノ)-5-メチルピリジン-4-イル]-5-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレ-ト

1,4-ジオキサン(80mL)中の、メチル5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレ-ト(3.0g、8.3mmol)、N-[5-メチル-4-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル]アセトアミド(2.8g、9.1mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.48g、0.41mmol)、ヨウ化銅(I)(0.47g、2.5mmol)および塩化リチウム(1.1g、24.8mmol)の混合物を、アルゴンで3回脱気した。混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間撹拌し、次いで熱いうちに濾過した。反応混合物を小体積まで濃縮し、次いで10%のアンモニア水(150mL)を添加した。混合物を濾過し、固体をジエチルエーテルで洗浄して、メチル2-[2-(アセチルアミノ)-5-メチルピリジン-4-イル]-5-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレ-ト(2.3g、72%)を得、それをさらに精製することなく使用した。

30

40

## 【0180】

ステップ3：2-[2-(アセチルアミノ)-5-メチルピリジン-4-イル]-5-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(化合物I-6)

丸底フラスコに、メチル2-[2-(アセチルアミノ)-5-メチルピリジン-4-イル]-5-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレ-ト(2.30g、6.0mmol)、THF(20mL)、MeOH(30mL)、および1Mの水性NaOH(25mL)を添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、溶液が酸性になるまで、1Mの水性HClを添加した。混合物を濾過し、固体を乾燥して、2-[2-(アセチルアミノ)-5-メチルピリジン-4-イル]-5-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(化合物I-6)(1.4

50

g、64%)を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 372.2$  (M+H) .

【0181】

ステップ4 : 2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 I - 3)  
丸底フラスコに、2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (1.1 g、2.8 mmol)、DCM (35 mL)、TBTU (3.6 g、11.3 mmol)、および TEA (3.0 mL、21.5 mmol) を添加した。混合物を、室温で5分間攪拌し、次いでアンモニア (ジオキサン中 0.5 M、32 mL) を添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水で洗浄して、2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.96 g、92%) を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 371.0$  (M+H) .

10

【0182】

ステップ5 : N - { 4 - [ 5 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド

乾燥トルエン (7 mL) 中の、2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.48 g、1.3 mmol) 懸濁液を、15分間、超音波処理した。DMF - DMA (0.51 mL、3.8 mmol) を添加し、混合物を、50℃で2時間攪拌した。懸濁液を室温まで冷却し、濃縮した。得られた固体を、室温で、AcOH (5 mL) 中に懸濁した。ヒドラジン (0.20 mL、6.4 mmol) を滴加した。反応混合物を、40℃で3時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> を、混合物が中性になるまで添加した。固体を濾過し、水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製し、N - { 4 - [ 5 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (0.23 g、45%) を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 395.3$  (M+H) .

20

【0183】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した :

30

【表4 - 1】

I - 70	LCMS (FA) : $m/z = 465.5$ (M+H) .
I - 11	LCMS (FA) : $m/z = 441.5$ (M+H) .
I - 21	LCMS (FA) : $m/z = 413.5$ (M+H) .
I - 13	LCMS (FA) : $m/z = 443.5$ (M+H) .

【表 4 - 2】

I - 59	LCMS (FA) : $m/z = 399.4$ (M+H) .
I - 63	LCMS (FA) : $m/z = 479.5$ (M+H) .
I - 73	LCMS (FA) : $m/z = 399.4$ (M+H) .
I - 47	LCMS (FA) : $m/z = 462.5$ (M+H) .
I - 20	LCMS (FA) : $m/z = 462.4$ (M+H) .
I - 55	LCMS (FA) : $m/z = 461.4$ (M+H) .
I - 38	LCMS (FA) : $m/z = 467.4$ (M+H) .
I - 31	LCMS (FA) : $m/z = 449.4$ (M+H) .
I - 82	LCMS (FA) : $m/z = 515.4$ (M+H) .
I - 52	LCMS (FA) : $m/z = 385.4$ (M+H) .
I - 9	LCMS (FA) : $m/z = 451.4$ (M+H) .
I - 74	LCMS (FA) : $m/z = 425.4$ (M+H) .
I - 25	LCMS (FA) : $m/z = 459.3$ (M+H) .
I - 64	LCMS (FA) : $m/z = 429.3$ (M+H) .
I - 62	LCMS (FA) : $m/z = 429.3$ (M+H) .

10

20

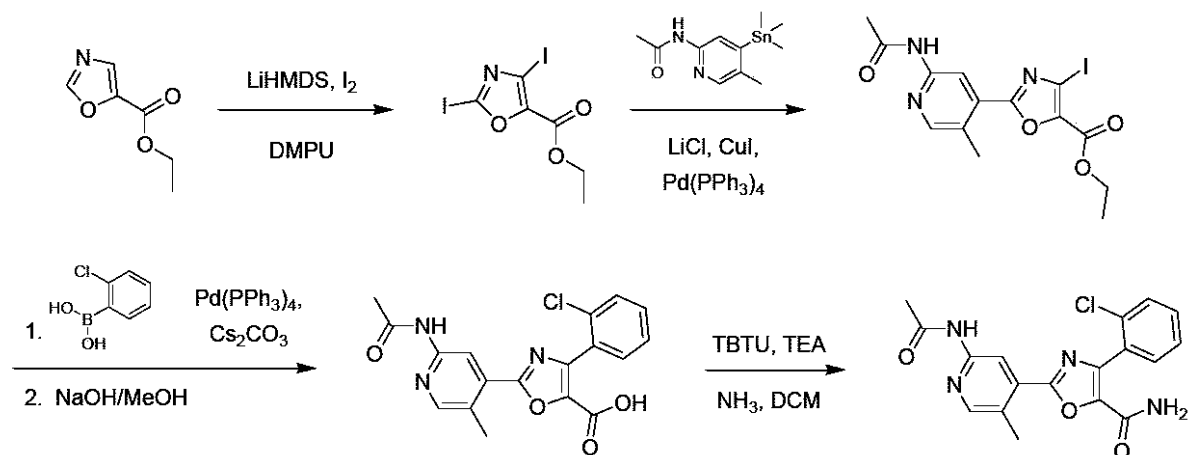
30

## 【 0 1 8 4 】

実施例 4 :

2 - [ 2 - ( アセチルアミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキサミド ( 化合物 I - 5 )

## 【 化 4 0 】



40

## 【 0 1 8 5 】

ステップ 1 : エチル 2 , 4 - ジヨード - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレ - ト

丸底フラスコに、エチル 1 , 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレ - ト ( 1 . 0 g 、 7

50

・ 2 mmol)、THF (12 mL)、およびDMPU (10 mL)を添加した。混合物を-50℃まで冷却した。LiHMDS (ヘキサン中1 M、9.0 mL)を滴加した。得られた混合物を、-50℃で30分間撹拌した。THF (15 mL)中のヨウ素 (2.1 g、8.3 mmol)を、-50℃で滴加した。添加が完了した後、混合物を-78℃まで冷却し、その温度で1時間撹拌した。次いで混合物を、150 mLの10%のチオ硫酸ナトリウム溶液中に注ぎ入れた。混合物をEtOAcで抽出し、有機溶液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、エチル 2, 4 - ジヨード - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレ - ト (0.36 g、13%)を得た。

#### 【0186】

ステップ2：エチル 2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - ヨード - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレ - ト

1, 4 - ジオキサン (9 mL) 中の、エチル 2, 4 - ジヨード - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレ - ト (0.37 g、0.93 mmol)、N - [ 5 - メチル - 4 - (トリメチルスタンニル) ピリジン - 2 - イル ] アセトアミド (0.32 g、1.0 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.054 g、0.047 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.053 g、0.28 mmol) および塩化リチウム (0.12 g、2.8 mmol) の混合物を、アルゴンで3回脱気した。混合物を100℃で2時間、アルゴン雰囲気下で撹拌し、次いで熱いうちに濾過した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、エチル 2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - ヨード - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレ - ト (0.16 g、42%)を得た。

#### 【0187】

ステップ3：2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸

1, 4 - ジオキサン (4.5 mL) および水 (0.2 mL) 中の、エチル 2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - ヨード - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレ - ト (0.14 g、0.33 mmol)、(2 - クロロフェニル) ボロン酸 (0.076 g、0.49 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.038 g、0.032 mmol)、および炭酸セシウム (0.53 g、1.62 mmol) の混合物に、150℃で20分間、マイクロ波を照射した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣に、MeOH (10 mL) および水性NaOH (0.5 M、1.5 mL)を添加した。混合物を、室温で8時間撹拌し、次いで濃縮して、2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸を得、それをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

#### 【0188】

ステップ4：2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキサミド

丸底フラスコに、2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸 (0.12 g、0.33 mmol)、DCM (4 mL)、TBTU (0.42 g、1.3 mmol)、およびTEA (0.35 mL、2.5 mmol)を添加した。混合物を、室温で5分間撹拌し、次いでアンモニア (ジオキサン中0.5 M、32 mL)を添加した。得られた混合物を、室温で一晩撹拌し、次いで濃縮した。DCMおよび水を添加した。有機溶液を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、2 - [ 2 - (アセチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ] - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキサミド (0.018 g、15%)を得た。LCMS (FA) : m/z = 371.4 (M+H)。

#### 【0189】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した：

【表 5】

I-28	LCMS (AA) : $m/z=454.3$ (M+H) .
I-51	LCMS (AA) : $m/z=455.0$ (M+H) .

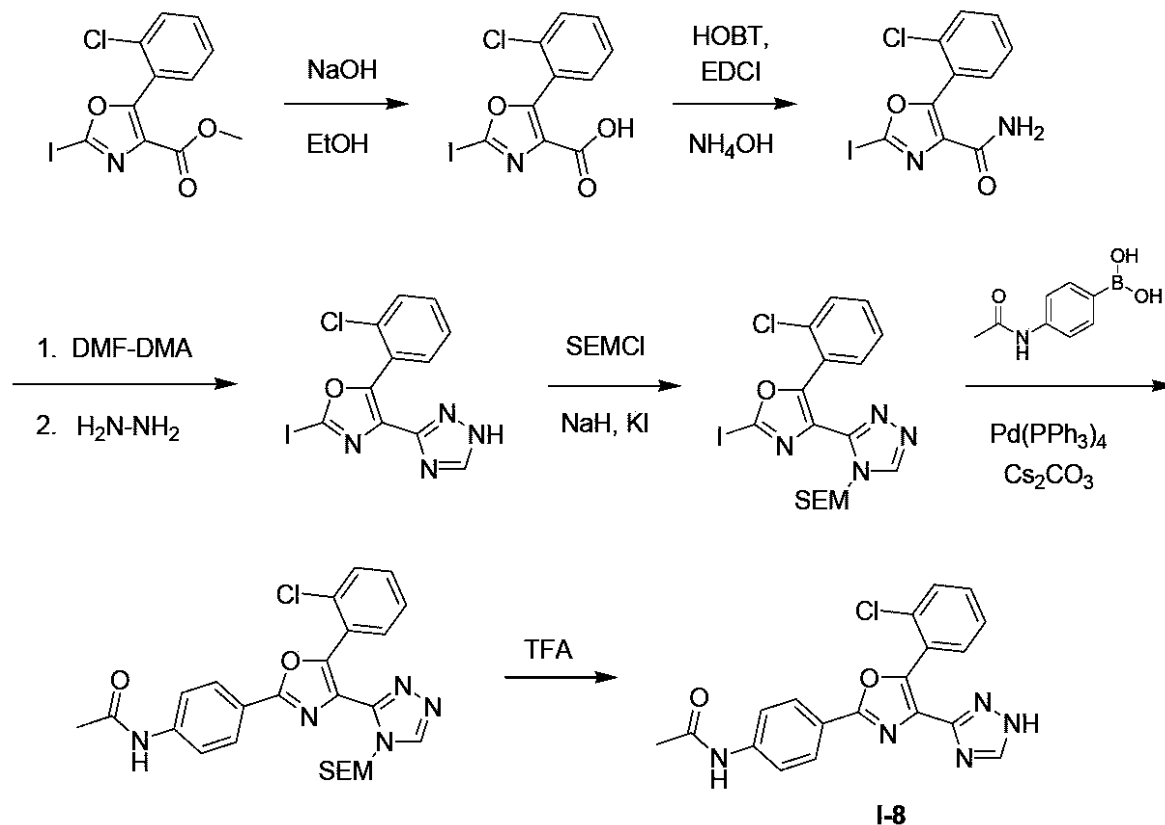
## 【0190】

実施例 5 :

N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ( 化合物 I - 8 )

10

## 【化 4 1】



20

30

## 【0191】

ステップ 1 : 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヨード - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸

EtOH ( 300 mL ) 中の、メチル 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヨード - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート ( 20 . 0 g 、 55 . 2 mmol ) 攪拌溶液に、水 ( 100 mL ) 中の NaOH ( 3 . 3 g 、 82 . 8 mmol ) 溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 1 M の HCl の添加により酸性化した。溶液を小体積に濃縮し、次いで EtOAc で抽出した。有機溶液をまとめ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヨード - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 12 . 0 g 、 60 % ) を得た。

40

## 【0192】

ステップ 2 : 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヨード - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

DCM ( 400 mL ) および DMF ( 200 mL ) 中の、5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヨード - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 20 . 0 g 、 57 . 3 mmol ) 溶液に、HOBT ( 8 . 0 g 、 60 . 0 mmol ) および EDCI ( 15 . 0 g 、 80 . 0 mmol ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 1 , 4 - ジオキサ

50

ン(400 mL)中の $\text{NH}_4\text{OH}$ (20 mL)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで $\text{EtOAc}$ で希釈し、ブラインで洗浄した。有機溶液を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(18.0 g、85%)を得た。

#### 【0193】

ステップ3: 3-[5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール

トルエン(400 mL)中の、5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(18.0 g、51.7 mmol)混合物に、 $\text{DMF-DMA}$ (8.5 g、70.0 mmol)を添加した。反応混合物を、70℃で4時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣 $\text{AcOH}$ (400 mL)中に再溶解し、ヒドラジン(40 mL)を添加した。反応混合物を、70℃で5時間攪拌し、次いで室温まで放冷した。混合物が中性になるまで、飽和 $\text{NaHCO}_3$ を添加した。固体を濾過し、水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製して、3-[5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール(16.0 g、86.5%)を得た。

#### 【0194】

ステップ4: 3-[5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-イル]-4-{[2-(トリメチルシリル)-エトキシ]メチル}-4H-1,2,4-トリアゾール

$\text{DMF}$ (400 mL)中の、3-[5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール(26.0 g、70.0 mmol)、 $\text{SEM-Cl}$ (16.6 g、100.0 mmol)およびヨウ化カリウム(1.6 g、10.0 mmol)の混合物に、 $\text{NaH}$ (4.0 g、100 mmol)を添加した。反応混合物を、反応が完了するまで(TLC分析による判断のとおり)室温で攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、 $\text{EtOAc}$ で抽出した。有機溶液をまとめ、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-イル]-4-{[2-(トリメチルシリル)-エトキシ]メチル}-4H-1,2,4-トリアゾール(3.9 g、11%)、加えて、2つの他のSEM位置異性体(9.39 g、26.2%)を得た。すべての3つの異性体は、分離して以下のステップで使うことが出来る。

#### 【0195】

ステップ5: N-{4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル}アセトアミド

1,4-ジオキササン(2 mL)および水(0.2 mL)中の、3-[5-(2-クロロフェニル)-2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-イル]-4-{[2-(トリメチルシリル)-エトキシ]メチル}-4H-1,2,4-トリアゾール(0.11 g、0.22 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.050 g、0.043 mmol)、(4-アセトアミドフェニル)ボロン酸(0.115 g、0.64 mmol)および炭酸セシウム(0.46 g、1.40 mmol)の混合物を、チューブに密封し、150℃で60分間、マイクロ波を照射した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-{4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル}アセトアミド(0.100 g、91%)を得た。LCMS(MS):  $m/z = 510$  (M+H)。

#### 【0196】

ステップ6: N-{4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]フェニル}アセトアミド(化

合物 I - 8 )

TFA ( 0 . 6 m L ) を、DCM ( 3 m L ) 中の、N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ( 0 . 1 0 g 、 0 . 2 0 m m o l ) 溶液に添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ( 化合物 I - 8 ) ( 0 . 0 2 6 g 、 3 2 % ) を得た。LCMS ( FA ) :  $m/z = 380$  ( M + H ) .

【 0 1 9 7 】

10

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した：

【表 6】

I - 3 5	LCMS ( AA ) : $m/z = 411$ ( M + H ) .
I - 3 2	LCMS ( AA ) : $m/z = 339$ ( M + H ) .
I - 7 7	LCMS ( AA ) : $m/z = 421$ ( M + H ) .
I - 4 9	LCMS ( AA ) : $m/z = 324$ ( M + H ) .
I - 7 1	LCMS ( AA ) : $m/z = 363$ ( M + H ) .

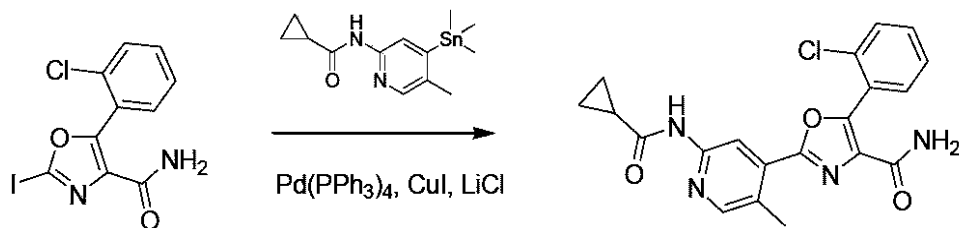
20

【 0 1 9 8 】

実施例 6：

5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - { 2 - [ ( シクロプロピルカルボニル ) アミノ ] - 5 - メチルピリジン - 4 - イル } - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 I - 8 6 )

【化 4 2】



30

【 0 1 9 9 】

1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 5 m L ) 中の、5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヨード - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ( 0 . 0 5 1 g 、 0 . 1 4 m m o l ) 、 N - [ 5 - メチル - 4 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 2 - イル ] シクロプロパンカルボキサミド ( 0 . 0 6 4 g 、 0 . 1 9 m m o l ) 、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 0 8 g 、 0 . 0 0 7 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 0 . 0 0 8 g 、 0 . 0 4 3 m m o l ) 、および塩化リチウム ( 0 . 0 1 8 g 、 0 . 4 3 m m o l ) の混合物を、アルゴンで 3 回脱気し、次いでアルゴン雰囲気下、100 で 5 時間攪拌した。反応混合物を熱いうちに濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - { 2 - [ ( シクロプロピルカルボニル ) アミノ ] - 5 - メチルピリジン - 4 - イル } - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 I - 8 6 ) ( 0 . 0 3 6 g 、 6 2 % ) を得た。LCMS ( AA ) :  $m/z = 397$  ( M + H ) .

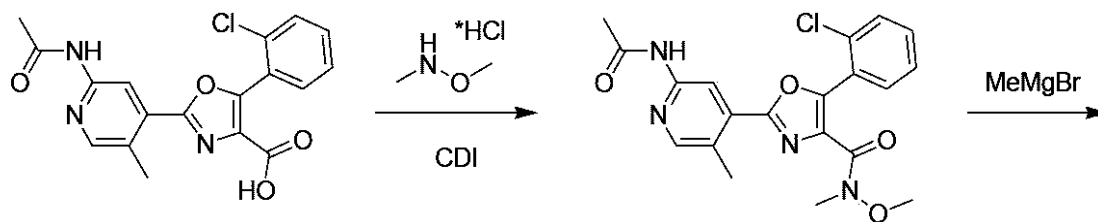
40

【 0 2 0 0 】

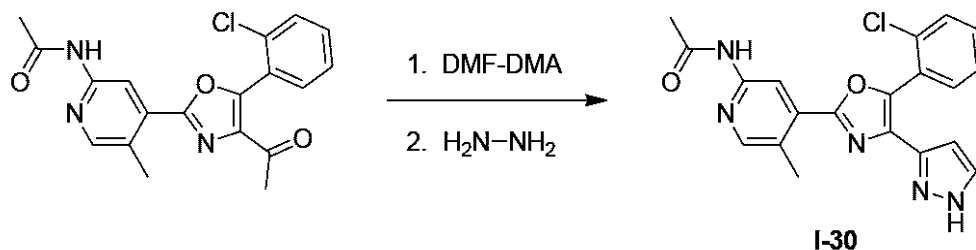
実施例 7：

50

N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 化合物 I - 30 )  
 【化 4 3】



10



20

#### 【 0 2 0 1 】

ステップ 1 : 2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - メトキシ N - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド D C M ( 2 m L ) 中の、2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 3 0 3 g 、 0 . 8 1 5 m m o l ) 溶液に、C D I ( 0 . 1 4 g 、 0 . 8 7 m m o l ) を添加した。反応混合物を、室温で 3 0 分間、次いで還流で 3 0 分間、撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、T E A ( 0 . 1 2 5 m L 、 0 . 8 9 6 m m o l ) および N - メトキシメタンアミン塩酸塩 ( 0 . 8 3 5 g 、 0 . 8 5 6 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで水で希釈した。水溶液を分離し、D C M で抽出した。有機溶液をまとめ、1 0 % のクエン酸、飽和水性 N a H C O <sub>3</sub> ( 5 0 m L ) およびブラインで順次洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - メトキシ N - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ( 0 . 1 8 7 g 、 5 5 % ) を得、それを精製することなく、次のステップで使用した。L C M S ( F A ) : m / z = 4 1 5 . 4 ( M + H ) .

30

#### 【 0 2 0 2 】

ステップ 2 : N - { 4 - [ 4 - アセチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド

臭化メチルマグネシウム ( ジエチルエーテル中 3 . 0 M 、 0 . 1 8 m L 、 0 . 5 3 m m o l ) を、T H F ( 1 m L ) 中の 2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - メトキシ N - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ( 0 . 1 9 g 、 0 . 4 5 m m o l ) に、アルゴン雰囲気下、0 ° で添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、一晩撹拌し、次いで追加の臭化メチルマグネシウム ( ジエチルエーテル中 3 . 0 M 、 0 . 3 0 m L 、 0 . 9 0 m m o l ) を添加した。次いで反応混合物を、2 4 時間撹拌した。水性 H C l を添加し、次いで混合物を N a H C O <sub>3</sub> で塩基性化し、E t O A c で洗浄した。有機溶液をまとめ、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 4 - アセチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 0 . 1 2 g 、 5 4 % ) を得た。L C M S ( F A ) : m / z

40

50

= 370.0 (M+H).

【0203】

ステップ3: N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 I - 30)

トルエン (0.5 mL) 中の、N - { 4 - [ 4 - アセチル - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (0.12 g、0.24 mmol) および DMF - DMA (0.84 mL、0.63 mmol) の溶液を、100 で5日間攪拌し、その間、いくつかの追加分の DMF - DMA を添加した。反応混合物を濃縮し、残渣を AcOH (2 mL) 中に再溶解した。ヒドラジン水和物 (0.13 mL、2.63 mmol) を添加し、反応混合物を、100 で4日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 I - 30) (0.34 g、35%) を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 394$  (M+H).

10

【0204】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した:

【表7】

I - 57	LCMS (FA) : $m/z = 394$ (M+H).
I - 46	LCMS (FA) : $m/z = 414.0$ (M+H).
I - 27	LCMS (FA) : $m/z = 369.0$ (M+H).
I - 48	LCMS (FA) : $m/z = 393.5$ (M+H).

20

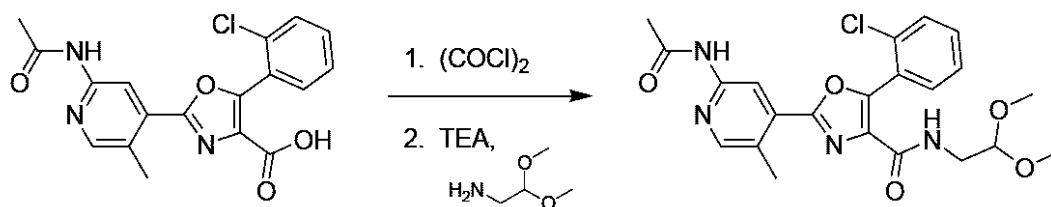
【0205】

実施例8:

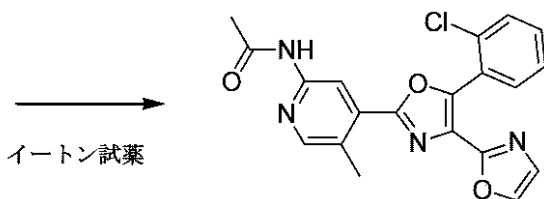
N - { 4 - [ 5' - ( 2 - クロロフェニル ) - 2, 4' - ビ - 1, 3 - オキサゾール - 2' - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 I - 10)

30

【化44】



40



I-10

【0206】

ステップ1: 2 - ( 2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - ( 2, 2 - ジメトキシエチル ) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

50

DCM (15 mL) および DMF (0.05 mL) 中の、2 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.50 g、1.34 mmol) 溶液を、0 で撹拌した。この溶液に、塩化オキサリル (0.23 mL、2.69 mmol) を滴加した。反応混合物を、0 で15分間撹拌し、次いで室温まで昇温させ、2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いでDCM (15 mL) および TEA (0.38 mL、2.69 mmol) を添加した。反応混合物を、0 で撹拌し、DCM (5 mL) 中の2, 2 - ジメトキシエタンアミン (0.29 mL、2.69 mmol) 溶液を滴加した。反応混合物を室温まで昇温させ、一晚撹拌し、次いで濃縮した。残渣を水および EtOAc 中に再溶解した。有機溶液を分離し、水溶液をさらに EtOAc で抽出した。有機溶液をまとめ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、2 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.226 g、37%) を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 459$  (M + H) .

# 【0207】

ステップ2 : N - { 4 - [ 5' - (2 - クロロフェニル) - 2, 4' - ビ - 1, 3 - オキサゾール - 2' - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 I - 10)

2 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - クロロフェニル) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.226 g、0.492 mmol) およびイートン試薬 (エタンスルホン酸中の7.7 wt% 五酸化リン溶液、1.2 mL) の混合物を、130 で3時間撹拌した。反応混合物に水を添加し、溶液を EtOAc で抽出した。有機溶液をまとめ、ブライン、水性飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 5' - (2 - クロロフェニル) - 2, 4' - ビ - 1, 3 - オキサゾール - 2' - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 I - 10) (0.005 g、2%) を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 395$  (M + H) .

# 【0208】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した :

【表 8】

I - 33	LCMS (FA) : $m/z = 395$ (M + H) .
I - 22	LCMS (FA) : $m/z = 458.5$ (M + H) .
I - 69	LCMS (FA) : $m/z = 394.5$ (M + H) .

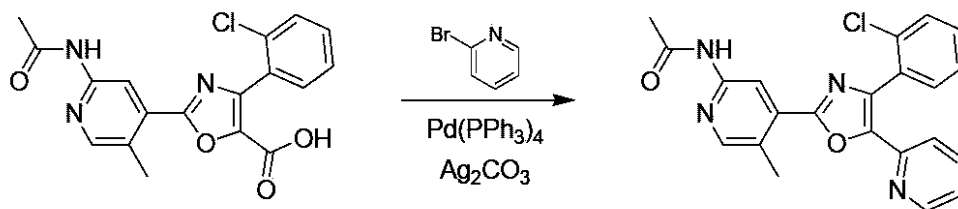
# 【0209】

実施例 9 :

N - { 4 - [ 4 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 I - 78)

]

## 【化 4 5】



## 【0210】

ステップ 1 : N - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 化合物 I - 7 8 )

DMF ( 10 mL ) 中の、N - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 0 . 25 g、0 . 672 mmol )、2 - ブロモピリジン ( 0 . 13 mL、1 . 3 mmol )、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 077 g、0 . 067 mmol ) および炭酸銀 ( 0 . 37 g、1 . 35 mmol ) の混合物を、チューブに密封し、170 で15分間、マイクロ波を照射した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機溶液をまとめ、水および水性 LiCl 溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 化合物 I - 7 8 ) ( 0 . 094 g、31% ) を得た。LCMS ( FA ) : m / z = 395 ( M + H ) .

## 【0211】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した :

## 【表 9】

I - 60	LCMS ( FA ) : m / z = 411 ( M + H ) .
--------	---------------------------------------

## 【0212】

実施例 10 :

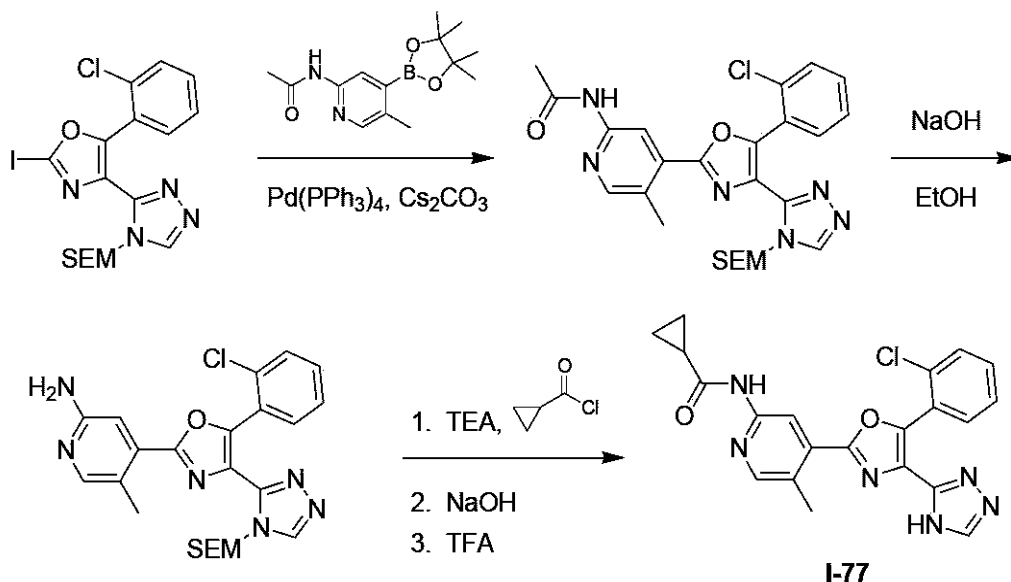
N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } シクロプロパンカルボキサミド ( 化合物 I - 77 )

10

20

30

## 【化 4 6】



10

## 【0213】

ステップ1: N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド

20

ジオキサン ( 13 mL ) および水 ( 1.8 mL ) 中の、3 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヨード - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル ] - 4 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) - エトキシ ] メチル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール ( 0.39 g、0.78 mmol )、N - [ 5 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アセトアミド ( 0.36 g、1.32 mmol )、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0.18 g、0.16 mmol ) および炭酸セシウム ( 1.64 g、5.04 mmol ) の混合物に、150 で60分間、マイクロ波を照射した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 0.33 g、81% ) を得た。LCMS ( AA ) : m / z = 525.1 ( M + H ) .

30

## 【0214】

ステップ2: 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン

N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 0.42 g、0.8 mmol )、EtOH ( 25 mL ) および水性 NaOH ( 1 M、3 mL ) の混合物を、還流で5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をヘキサンで洗浄した。ジエチルエーテルを添加し、混合物を濾過した。濾液を濃縮して、4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) - エトキシ ] メチル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン ( 0.24 g、62% ) を得、それを生成することなく次のステップで使用した。LCMS ( AA ) : m / z = 483 ( M + H ) .

40

## 【0215】

ステップ3: N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 -

50

イル}シクロプロパンカルボキサミド(化合物I-77)

DCM(2 mL)中の、4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4-{[2-(トリメチルシリル)-エトキシ]メチル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-アミン(0.12 g、0.25 mmol)およびTEA(0.087 mL、0.62 mmol)の混合物を、0で20分間撹拌した。この混合物に、塩化シクロプロパンカルボニル(0.056 mL、0.62 mmol)を添加した。反応混合物を、0°Cで2時間撹拌し、次いでMeOH(20 mL)を添加した。混合物を、室温で20分間撹拌し、次いで濃縮した。MeOH(25 mL)および水性飽和NaHCO<sub>3</sub>(4 mL)を残渣に添加し、混合物を室温で一晩撹拌し、その後NaOH(1 M、3 mL)を添加した。反応混合物を、室温で3時間撹拌し、次いで濃縮した。EtOAc(30 mL)を残渣に添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。DCM(5 mL)およびTFA(2 mL)を残渣に添加し、混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、N-{4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-イル}シクロプロパンカルボキサミド(化合物I-77)(0.025 g、24%)を得た。LCMS(AA): m/z = 421 (M+H)。

10

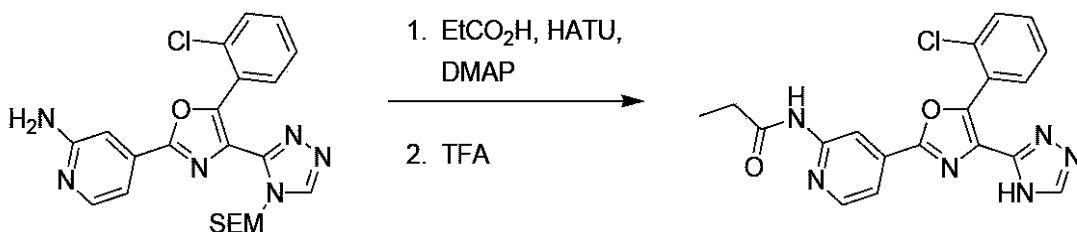
【0216】

実施例11:

N-{4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2-イル}プロパンアミド(化合物I-75)

20

【化47】



30

【0217】

DCM(1 mL)中の、プロパン酸(0.0095 mL、0.13 mmol)、HATU(0.019 g、0.051 mmol)およびN-メチルモルホリン(0.014 mL、0.13 mmol)の混合物を、室温で30分間撹拌した。次いで、固体の4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2-アミン(0.020 g、0.043 mmol)およびDMAP(0.016 g、0.13 mmol)を添加し、反応混合物を、80で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、DCM(3 mL)で希釈し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(2 mL)で洗浄した。有機溶液を分離し、水溶液をDCMで抽出した。有機溶液をまとめ、濃縮した。残渣をDCM(0.5 mL)中に再溶解し、この溶液に、TFA(0.5 mL)を添加した。反応混合物を、室温で12時間撹拌し、次いで濃縮して乾燥させた。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-{4-[5-(2-クロロフェニル)-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2-イル}プロパンアミド(化合物I-75)(3.5 mg、21%)を得た。LCMS(FA): m/z = 395 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) 10.72 (s、1H)、8.79 (s、1H)、8.51 (d、J = 5.2 Hz、1H)、7.79 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.67 (dd、J = 5.2、1.5 Hz、1H)、7.64 (dd、J = 8.1、1.2 Hz、1H)、7.58 (td、J = 7.7、1.7 Hz、1H)、7.50

40

50

( t d、J = 7.5、1.3 Hz、1 H)、2.44 ( q、J = 7.5 Hz、3 H)、1.08 ( t、J = 7.5 Hz、3 H)。

【0218】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した：

【表10-1】

I-45	LCMS (FA) : $m/z=425.5$ (M+H)。
I-67	LCMS (FA) : $m/z=457.5$ (M+H)。
I-65	LCMS (FA) : $m/z=423.5$ (M+H)。
I-87	LCMS (FA) : $m/z=411.5$ (M+H)。
I-37	LCMS (FA) : $m/z=447.5$ (M+H)。
I-43	LCMS (FA) : $m/z=421.5$ (M+H)。
I-76	LCMS (FA) : $m/z=409.5$ (M+H)。

10

【表10-2】

I-18	LCMS (FA) : $m/z=407.5$ (M+H)。
I-58	LCMS (FA) : $m/z=473$ (M+H)。

20

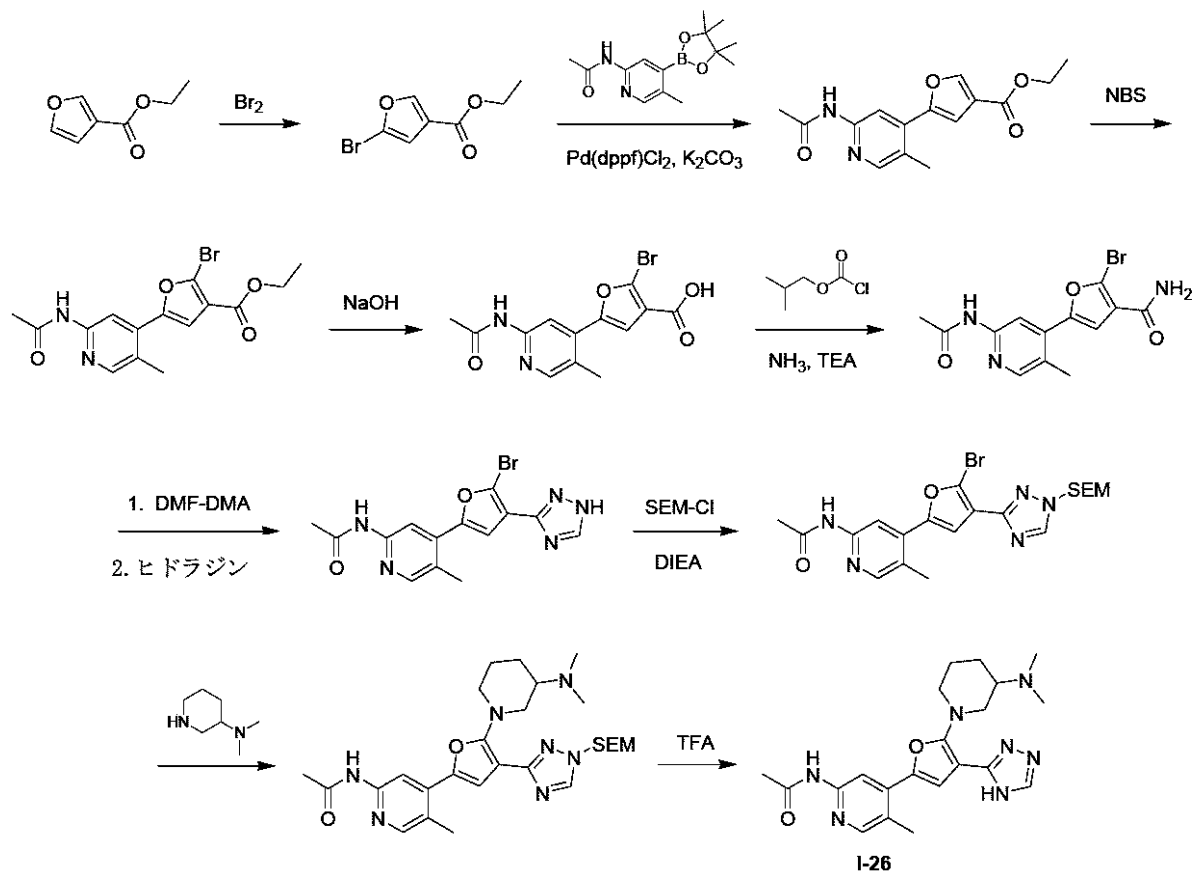
【0219】

実施例12：

N - ( 4 - { 5 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 4 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - フリル } - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ( 化合物 I - 26 )

30

## 【化 4 8】



## 【0220】

## ステップ 1：エチル 5 - プロモ - 3 - フロエート

クロロホルム (380 mL) 中のエチル 3 - フロエート (50.0 g、360 mmol) 溶液に、クロロホルム中の臭素 (56.0 g、360 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで 10% の水性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  中に注ぎ入れた。混合物を DCM で抽出した。有機溶液をまとめ、 $\text{pH} = 7$  になるまで水で洗浄した。有機溶液を濃縮し、次いで蒸留して、エチル 5 - プロモ - 3 - フロエート (42 g、40%) を得た。

30

## 【0221】

## ステップ 2：エチル 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - フロエート

水 (72.5 mL) およびトルエン (1240 mL) 中の、エチル 5 - プロモ - 3 - フロエート (23.7 g、108.9 mmol)、N - [5 - メチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル]アセトアミド (20.0 g、72.5 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (5.92 g、9.09 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20.0 g、72.5 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、100 で一晩攪拌した。混合物を熱いうちに濾過し、次いで濃縮した。残渣を EtOH および水で洗浄し、次いで乾燥して、エチル 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - フロエート (20.0 g、67%) を得た。

40

## 【0222】

## ステップ 3：エチル 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - プロモ - 3 - フロエート

DMF (90 mL) 中の、エチル 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - フロエート (20.0 g、69.9 mmol) 溶液に、NBS (29.6 g、168.1 mmol) を添加した。反応混合物を、80 で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣を EtOH で洗浄し、濾過して、エチル 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - プロモ - 3 - フロエート (20 g、60%) を得た。

50

## 【0223】

ステップ4: 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ブロモ - 3 - フロ酸

EtOH (240 mL) および 1 M の NaOH (80 mL) 中の、エチル 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ブロモ - 3 - フロエート (20 g、54.6 mmol) 混合物を、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を、濃塩酸で pH = 3 ~ 4 まで酸性化し、次いで濾過した。得られた固体を水で洗浄し、乾燥して、5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ブロモ - 3 - フロ酸 (10.0 g、43%) を得た。

## 【0224】

10

ステップ5: 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ブロモ - 3 - フルアミド

THF (950 mL) 中の 5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ブロモ - 3 - フロ酸 (10.0 g、29.6 mmol) 溶液に、-20 で、TEA (4.55 mL、32.5 mmol) を 20 分間にわたり添加した。反応混合物を、添加完了後 10 分間撹拌し、次いでカルボノクロリド酸イソブチル (10.7 g、88.8 mmol) を、10 分間にわたり添加した。反応混合物を、-20 で 20 分間撹拌し、次いで室温まで昇温させた。THF 中の NH<sub>3</sub> 溶液を添加し、反応混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水で希釈し、濾過して、5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ブロモ - 3 - フルアミド (8.5 g、85%) を得た。

20

## 【0225】

ステップ6: N - {4 - [5 - ブロモ - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド

乾燥トルエン (260 mL) 中の、5 - (2 - アセトアミド - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ブロモ - 3 - フルアミド (8.5 g、25.2 mmol) 懸濁液に、DMF - DMA (8.85 g、74.0 mmol) を添加した。反応混合物を、50 で一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣を AcOH (90 mL) 中に再懸濁し、ヒドラジン (3.77 g、117.6 mmol) を室温で滴加した。反応混合物を 2 時間撹拌し、次いで濃縮した。混合物をトルエンと数回共沸させ、次いで残渣を、EtOAc および水中に再懸濁した。混合物を、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> で pH = 8.5 まで塩基性化した。混合物を濾過し、固体を乾燥して、N - {4 - [5 - ブロモ - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド (6.0 g、66%) を得た。

30

## 【0226】

ステップ7: N - {4 - [5 - ブロモ - 4 - (1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド

乾燥 DMF (150 mL) 中の、N - {4 - [5 - ブロモ - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド (6.0 g、16.6 mmol) 溶液を、0 で撹拌した。この冷却した溶液に、窒素雰囲気下、DIEA (6.5 g、5.0 mmol) を 20 分間にわたり、何度かに分けて添加した。反応混合物を、0 で 10 分間撹拌し、次いで乾燥 DMF 中の SEM - Cl (5.5 g、33.2 mmol) を、10 分間にわたり滴加した。反応混合物を、0 で 10 分間撹拌し、次いで室温まで昇温させ、3 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機溶液をまとめ、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - {4 - [5 - ブロモ - 4 - (1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド (1.1 g、21%)、加えて、さらなる SEM 位置異性体 (1.7 g、25%)

40

50

)を得た。

【0227】

ステップ8: N - ( 4 - { 5 - [ 3 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ( 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル} - 5 - メチルピリジン - 2 - イル)アセトアミド

DMSO ( 3 mL ) 中の、N - { 4 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル}アセトアミド ( 0.19 g、0.38 mmol ) 溶液に、N, N - ジメチルピペリジン - 3 - アミン ( 0.25 g、1.9 mmol ) を添加した。混合物を、120 で48時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機溶液を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - ( 4 - { 5 - [ 3 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ( 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル} - 5 - メチルピリジン - 2 - イル)アセトアミド ( 0.15 g、72% ) を得た。LCMS ( FA ) : m / z = 540.7 ( M + H ) .

10

【0228】

ステップ9: N - ( 4 - { 5 - [ 3 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ( 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル} - 5 - メチルピリジン - 2 - イル)アセトアミド ( 化合物 I - 26 )

DCM ( 5.0 mL ) 中の、N - ( 4 - { 5 - [ 3 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ( 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル) - エトキシ]メチル} - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル} - 5 - メチルピリジン - 2 - イル)アセトアミド ( 0.15 g、0.28 mmol ) 溶液に、TFA ( 2 mL ) を添加した。混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、ギ酸塩 ( 0.095 g、75% ) として、N - ( 4 - { 5 - [ 3 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ( 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル} - 5 - メチルピリジン - 2 - イル)アセトアミド ( 化合物 I - 26 ) を得た。LCMS ( FA ) : m / z = 410.6 ( M + H ) .

20

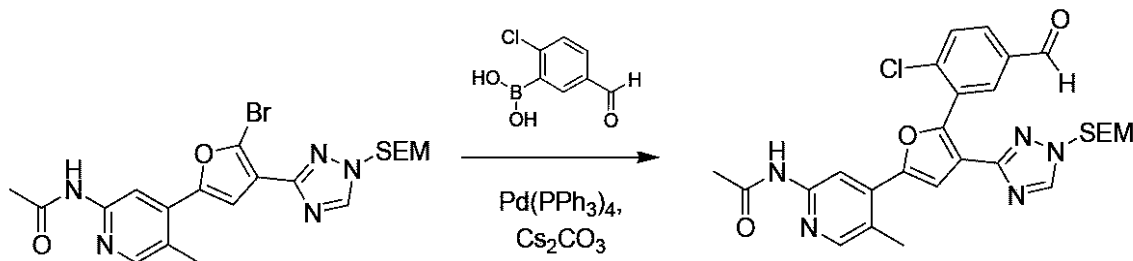
【0229】

実施例13:

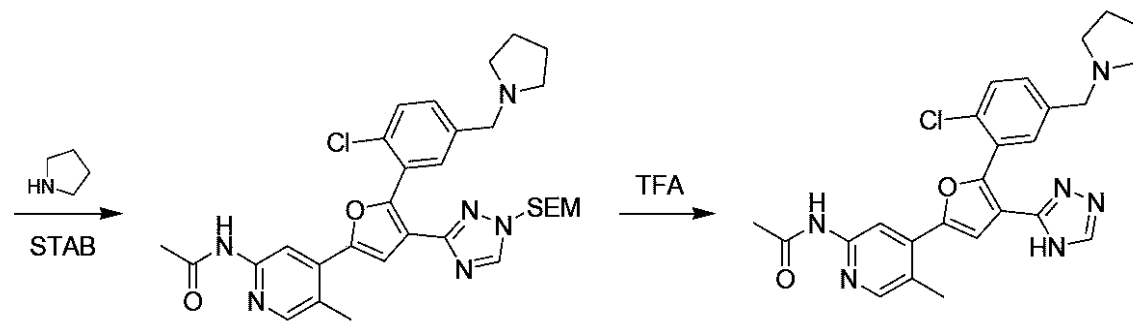
N - ( 4 - { 5 - [ 2 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)フェニル] - 4 - ( 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フリル} - 5 - メチルピリジン - 2 - イル)アセトアミド ( 化合物 I - 36 )

30

## 【化 4 9】



10



I-36

20

## 【0230】

ステップ1：N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロ - 5 - ホルミルフェニル ) - 4 - ( 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - フリル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド

1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) 中の、N - { 4 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - フリル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 0 . 4 5 g 、 0 . 9 1 m m o l ) 溶液に、水 ( 1 . 2 m L ) 、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 1 0 g 、 0 . 0 9 1 m m o l ) 、 ( 2 - クロロ - 5 - ホルミルフェニル ) ボロン酸 ( 0 . 2 2 g 、 1 . 1 9 m m o l ) および炭酸セシウム ( 0 . 8 9 g 、 2 . 7 4 m m o l ) を添加した。混合物を攪拌し、150 で20分間、マイクロ波を照射した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機溶液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロ - 5 - ホルミルフェニル ) - 4 - ( 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - フリル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 0 . 4 2 g 、 8 3 % ) を得た。LCMS ( FA ) : m / z = 5 5 2 . 6 ( M + H ) .

30

## 【0231】

ステップ2：N - ( 4 - { 5 - [ 2 - クロロ - 5 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) フェニル ] - 4 - ( 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - フリル } - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

40

DCM ( 1 0 m L ) 中の、N - { 4 - [ 5 - ( 2 - クロロ - 5 - ホルミルフェニル ) - 4 - ( 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - フリル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド ( 0 . 1 9 g 、 0 . 3 4 m m o l ) 溶液に、ピロリジン ( 0 . 1 4 m L 、 1 . 6 8 m m o l ) およびSTAB ( 0 . 2 1 g 、 1 . 0 1 m m o l ) を添加した。混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機溶液をまとめ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - ( 4 - { 5 - [ 2 - クロロ - 5 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) フェニル ] - 4 - ( 1 - { [ 2 -

50

(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フリル}-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド(0.20g、100%)を得た。LCMS(FA):  $m/z = 607.7$  (M+H)。

【0232】

ステップ3: N-(4-{5-[2-クロロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フリル}-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物I-36)

DCM(5mL)中の、N-(4-{5-[2-クロロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-4-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フリル}-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド(0.20g、0.34mmol)溶液に、TFA(2mL)を添加した。混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(4-{5-[2-クロロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フリル}-5-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド(0.14g、81%)を得た。LCMS(FA):  $m/z = 477.6$  (M+H)。

10

【0233】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した:

【表11】

20

I-23	LCMS(FA): $m/z = 394.6$ (M+H)。
I-16	LCMS(FA): $m/z = 478.0$ (M+H)。
I-7	LCMS(FA): $m/z = 451.6$ (M+H)。
I-40	LCMS(FA): $m/z = 452.7$ (M+H)。

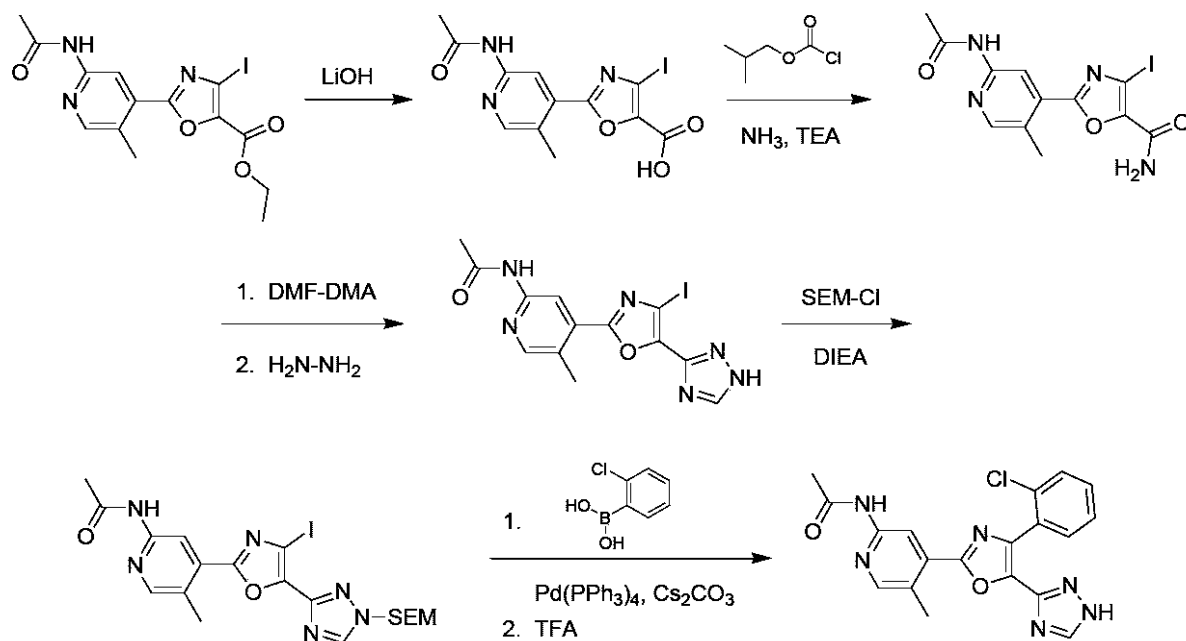
【0234】

実施例14:

N-{4-[4-(2-クロロフェニル)-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド(化合物I-39)

30

【化50】



40

50

## 【0235】

ステップ1: 2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-ヨード-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸

THF(660 mL)中の、エチル2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-ヨード-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレ-ト(33.0 g、80.0 mmol)溶液に、LiOHの水溶液(水中1 M、80 mL)を添加した。反応混合物を5時間攪拌し、次いで水で希釈した。有機溶媒を蒸発により除去し、残りの水溶液のpHを3~4に調節した。混合物を濾過し、固体を収集し、水で洗浄し、乾燥して、2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-ヨード-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(25.0 g、81%)を得た。

10

## 【0236】

ステップ2: 2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-ヨード-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド

THF(200 mL)中の、2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-ヨード-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(10.0 g、26 mmol)懸濁液に、TEA(11.0 mL、78.0 mmol)を添加した。反応混合物を、室温で1時間攪拌し、次いでカルボノクロリド酸イソブチル(10.0 mL、74.0 mmol)を添加した。反応混合物を、室温で5時間攪拌し、次いで、THF(100 mL)中の飽和アンモニアを添加した。反応混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで水で希釈した。有機溶媒を蒸発により除去し、スラリーを濾過した。固体を収集し、水で洗浄し、乾燥して、2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-ヨード-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(8.7 g、87%)を得た。

20

## 【0237】

ステップ3: N-{4-[4-ヨード-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド

トルエン(240 mL)中の、2-(2-アセトアミド-5-メチルピリジン-4-イル)-4-ヨード-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(12.0 g、31.0 mmol)のスラリーに、DMF-DMA(24.0 mL、187 mmol)を添加した。反応混合物を、90℃で5時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をAcOH(120 mL)中に懸濁し、ヒドラジン水和物(4.8 mL、155 mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで水で希釈した。スラリーを濾過し、固体を収集し、水で洗浄し、乾燥して、N-{4-[4-ヨード-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド(12.5 g、95%)を得た。

30

## 【0238】

ステップ4: N-{4-[4-ヨード-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド

DMF(60 mL)中の、N-{4-[4-ヨード-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド(6.2 g、15 mmol)溶液に、DIEA(4.0 mL、23.0 mmol)を添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次いでSEM-Cl(4.1 mL、23.0 mmol)を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-{4-[4-ヨード-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド(2.7 g)、加えて、別のSEM位置異性体(1.2 g)を得た。

40

## 【0239】

ステップ5: N-{4-[4-(2-クロロフェニル)-5-(4H-1,2,4-トリ

50

アゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド (化合物 I - 39)

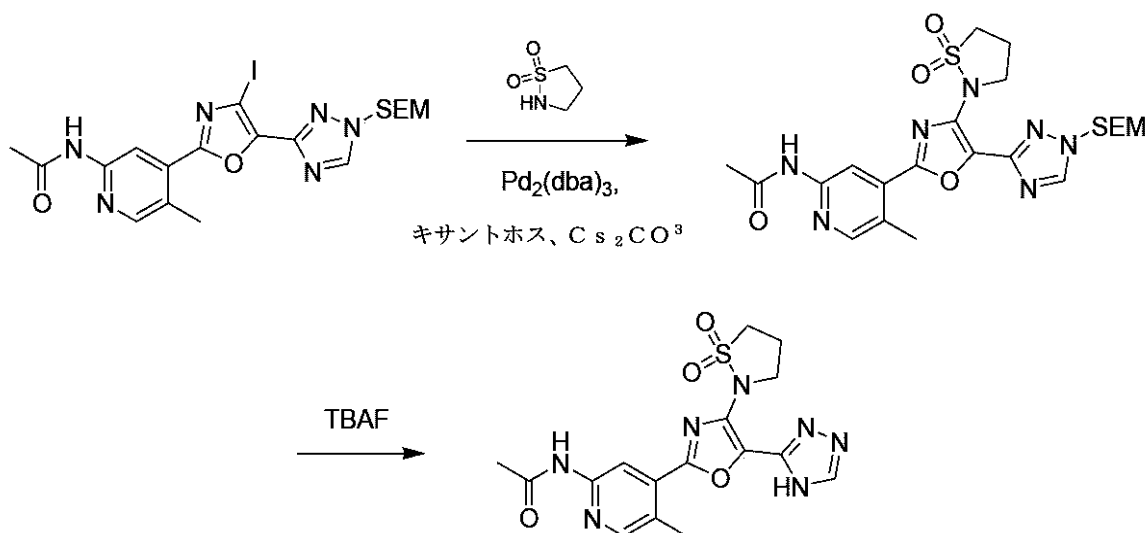
1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の、N - { 4 - [ 4 - ヨード - 5 - ( 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド (0.18 mg、0.33 mmol) 溶液に、水 (0.4 mL)、( 2 - クロロフェニル) ボロン酸 (0.067 g、0.43 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.038 g、0.033 mmol) および炭酸セシウム (0.32 mg、0.99 mmol) を添加した。反応混合物を撹拌し、150 で20分間、マイクロ波を照射した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機溶液をまとめ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をDCM (5 mL) 中に溶解し、この溶液に、TFA (2 mL) を添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロフェニル) - 5 - ( 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド (化合物 I - 39) (0.095 g、73%) を得た。LCMS (FA) : m/z = 395.6 (M + H)。

【0240】

実施例 15 :

N - { 4 - [ 4 - ( 1, 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) - 5 - ( 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド (化合物 I - 50)

【化51】



【0241】

ステップ 1 : N - { 4 - [ 4 - ( 1, 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) - 5 - ( 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド

1, 4 - ジオキサン (4 mL) 中の、N - { 4 - [ 4 - ヨード - 5 - ( 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル} アセトアミド (0.33 g、0.601 mmol) 溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (0.055 g、0.060 mmol)、キサントホス (0.10 g、0.18 mmol)、イソチアゾリジン 1, 1 - ジオキシド (0.36 g、3.01 mmol) および炭酸セシウム (0.98 g、3.00 mmol) を添加した。混合物を窒素で脱気し、次いで140 で2.5時間、マイクロ波を照射した。混合物を水で希釈し、EtO

A cで抽出した。有機溶液をまとめ、M g S O<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミドを得、それを次のステップでそのまま使用した。LCMS (FA) :  $m/z = 534.6$  (M+H)。

【0242】

ステップ2 : N - { 4 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 I - 50)

THF (10 mL) 中の、N - { 4 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (前のステップで調製された) 溶液に、THF (1 M、3.3 mL) 中のTBAFを添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮して乾燥させ、次いでEtOAcで希釈した。混合物を水で洗浄した。有機溶液をM g S O<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - { 4 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 5 - メチルピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 I - 50) (0.028 g、12%) を得た。LCMS (FA) :  $m/z = 404.6$  (M+H)。

【0243】

以下の表中の化合物を、適切な出発材料から、上述の手順を使用して調製した：

【表12】

I-17	LCMS (FA) : $m/z = 403.6$ (M+H)。
I-79	LCMS (FA) : $m/z = 411.6$ (M+H)。

【0244】

生物学的データ：

VPS34 酵素アッセイ

PI3Kのクローニング、発現、および精製

Gateway システム (インビトロジェン社 (Invitrogen)、カタログ # 11804 - 013) を使用して、VPS34 (受託番号 GB : BC033004) を、N末端にGSTタグを付けた融合タンパク質として、pDEST20 - トロンビン中にクローニングした。Gateway (登録商標) テクノロジーを用いたバキュロウイルス発現システムを使用して、組換えタンパク質の発現前に、配列を検証した。

【0245】

発現のために、VPS34を、SF9細胞中の1MOIで感染させ、感染後72時間後に収集した。

【0246】

精製に関しては、グルタチオン・セファロース 4 Fast Flow (ジーイーヘルスケア社 (GE Healthcare) # 17 - 5132 - 03)、その後HiTrap Q (ジーイーヘルスケア社 (GE Healthcare) # 17 - 1153 - 01) により、VPS34を精製する。

【0247】

VPS34 アッセイ条件

ヒトVPS34 酵素アッセイ法

DMSO中の100 nLの化合物を、384ウェルのマイクロタイタープレート (グライナー社 (Greiner)、780076) のウェルに添加する。室温で：ATP (20 μM

、プロメガ社 (Promega) ) および 200  $\mu$ M の P I - P S 基質 (インビトロジェン社 (Invitrogen) 、 P V 5 1 2 2 ) を含む、 5  $\mu$ l の V P S 3 4 反応緩衝液 (インビトロジェン社 (Invitrogen) A s s a y B u f f e r Q (ナノ純粋な水で 1 / 5 に希釈) + 2 mM D T T および 2 mM M n C l <sub>2</sub> ) を添加し、その後直ちに、 V P S 3 4 ( 5 n M 、ミレニアムプロテインサイエンスグループ (Millennium Protein Sciences Group) ) を含む 5  $\mu$ l の V P S 3 4 反応緩衝剤 (上述のとおり) を添加し、混合物を振盪しながら、室温で 1 時間インキュベートする。次いで 5  $\mu$ l の V P S 3 4 停止 - 検知混合物 (stop-detect mix) (インビトロジェン社 (Invitrogen) A d a p t a アッセイキット ( P V 5 0 0 9 ) の使用説明のとおり (キナーゼクエンチ緩衝剤、 T R - F R E T 緩衝剤、 A d a p t a E u 抗 A D P 抗体、および A l e x a F l u o r 6 4 7 A D P トレーサーを含む) ) を添加して、反応をクエンチする。次いでプレートを、 30 分間室温で振盪しながらインキュベートし、次いで B M G P h e r a S t a r P l u s リーダーで読み取る。

10

#### 【 0 2 4 8 】

##### V p s 3 4 細胞アッセイ

##### 1) F Y V E ドメイン再分布アッセイ

F Y V E ドメイン再分布アッセイは、 E G F P - 2 X F Y V E が、試験化合物に応答して、初期のエンドソーム中の ( P t d I n s ( 3 ) P ) に結合したその最初の位置から、細胞質へと転移するのをモニタする。肝細胞成長因子調節チロシンキナーゼ基質である H r s のヒト相同体由来の F Y V E フィンガーを安定して発現している組換え型 U 2 O S 細胞を、 t a n d e n ( G e n B a n k 受託番号: N M \_ 0 0 4 7 1 2 ) 中に複製し、高感度緑色蛍光タンパク質 ( E G F P ) の C 末端に融合させる。 U 2 O S 細胞は、ヒト骨肉腫由来の接着性の上皮細胞である。 E G F P - 2 X - F Y V E の発現は、通常の C M V プロモーターにより制御し、継続的な発現は、培地へのジェネテシンの添加により維持する。細胞内の融合タンパク質の局在化を、エボテック社 (Evotec Technologies) 製の O P E R A 共焦点イメージャで画像化し、細胞シグナルあたりの統合スポットシグナル ( Integrated Spot Signal Per Cellular Signal ) を、 A c a p e l l a ソフトウェアを使用して定量化する。この情報を使用して、阻害剤に対する I C 5 0 値を測定することが出来る。

20

#### 【 0 2 4 9 】

U 2 O S E G F P - 2 X F Y V E 細胞を、 10 % のウシ胎児血清 (ハイクローン社 (Hyclone) 、カタログ番号: S H 3 0 0 7 1 . 0 2 ) および 0 . 5 m g / m l のジェネテシン (インビトロジェン社 (Invitrogen) ) を含む、高グルコースダルベッコ改変イーグル培地 ( D - M E M ) (インビトロジェン社 (Invitrogen) 、カタログ番号: 1 1 9 9 5 ) 中で増殖させ、 5 % の C O <sub>2</sub> を含む加湿チャンパー中、 37 °C で保管する。 8 x 10<sup>3</sup> 個の細胞を、組織培養処理された、壁面が黒で底が透明の O p t i l u x 9 6 - ウェルプレート (ビーディーバイオサイエンス社 (BD Biosciences) ) 中の、ウェルあたり 100  $\mu$ l の培地で、 16 ~ 24 時間培養する。

30

#### 【 0 2 5 0 】

化合物の添加前に、細胞培地を除去し、 75  $\mu$ l の新鮮な培地と交換する。 D M S O 中の試験化合物を、培地中で 1 : 100 に希釈する。希釈した試験化合物を、最終濃度範囲 0 . 0015 ~ 10  $\mu$ M の 3 倍希釈液中の細胞 (ウェルあたり 25  $\mu$ l ) に添加する。細胞を、 5 % の C O <sub>2</sub> を含む加湿チャンパー中、 37 °C で 30 分間インキュベートする。化合物のインキュベーションの直後に、ウェルからすべての液体を除去し、 P B S (ウェルあたり 75  $\mu$ l ) 中の 4 % パラホルムアルデヒドで、細胞を室温で 15 分間固定する。パラホルムアルデヒド溶液をウェルから除去し、 P B S (ウェルあたり 100  $\mu$ l ) で 1 回洗浄する。 P B S を除去し、 D R A Q 5 N u c l e u r D y e (アレクシス / バイオステータス社 (Alexis/Biostatus) ) (ウェルあたり 85  $\mu$ l ) とともに、細胞をインキュベートする。プレートを F l a s h P l a t e プラスチック接着性ホイルで覆い、少なくとも 30 分間のインキュベーション後、エボテック社 (Evotec Technologies) 製の

40

50

OPER A 共焦点イメージャ Opera で画像化する。DMSO で処理した対照および 100% の対照阻害剤と比較した、試験化合物で処理した試料中の、細胞シグナルあたりの統合スポット強度 (Integrated Spot Intensity Per Cellular Signal) の減少を算出することにより、濃度曲線を作成する。

#### 【0251】

##### PI3K 酵素アッセイ

##### PI3K のクローニング、発現、および精製

Gateway システム (インビトロジェン社 (Invitrogen)、pDEST8 にはカタログ番号: 11804-010、pDEST10 にはカタログ番号: 11806-015) を使用して、PI3K の触媒サブユニットを、N 末端に His タグを付けた融合タンパク質として、pDEST8 (p110) または pDEST10 (p110、p110、および p110) のどちらか中にクローニングする。Gateway (登録商標) テクノロジーを用いたバキュロウイルス発現システムを使用して、組換えタンパク質の発現前に、配列を検証する。サブユニットの受託番号は以下のとおりである:

p110 (GB: U79143)

p110 (GB: S67334)

p110 (GB: U86453)

p110 (GB: X83368)。

#### 【0252】

Gateway システム (カタログ番号: 11804-010) を使用して、PI3K の調節サブユニットを、タグを付けていないタンパク質として、pDEST8 中にクローニングする。Gateway (登録商標) テクノロジーを用いたバキュロウイルス発現システムを使用して、組換えタンパク質の発現前に、配列を検証する。サブユニットの受託番号は以下のとおりである:

p85 (GB: BC030815)

p101 (GB: AB028925)。

Gateway システム (インビトロジェン社 (Invitrogen)、カタログ番号: 11804-013) を使用して、VPS34 を、N 末端に GST タグを付けた融合タンパク質として、pDEST20 - トロンビン中にクローニングする。Gateway (登録商標) テクノロジーを用いたバキュロウイルス発現システムを使用して、組換えタンパク質の発現前に、配列を検証する。

#### 【0253】

p110 複合体の発現のために、SF9 細胞中で、p85 (4 MOI) を、それぞれ p110、および (1 MOI) と同時感染させ、同時感染後 60 時間で収集する。P110 は 1 MOI で感染させ、感染後 60 時間で収集した。

#### 【0254】

精製に関しては、PI3K は、Ni-NTA アガロース (キアゲン社 (Qiagen)、#30250)、その後 Mono Q 10/100 GL (ジイーヘルスケア社 (Ge Healthcare)、#17-5167-01) により精製する。VPS34 は、グルタチオン・セファロース 4 Fast Flow (ジイーヘルスケア社 (Ge Healthcare)、#17-5132-03)、その後 HiTrap Q (ジイーヘルスケア社 (Ge Healthcare)、#17-1153-01) により精製する。

#### 【0255】

##### PI3K アッセイ条件

##### 1) ヒト PI3K 酵素アッセイ法

DMSO 中の 0.5 uL の化合物を、384 ウェルのマイクロタイタープレート (コーニング社 (Corning)、3575) のウェルに添加する。室温で: ATP (25 uM、プロメガ社 (Promega)) を含む、10 uL PI3K 反応緩衝液 (50 mM Hepes、5 mM DTT、150 mM NaCl、10 mM - グリセロリン酸、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.25 mM コール酸ナトリウム、および 0.001% CHAPS、p

H 7 . 0 0 ) を添加し、その後直ちに、ジ - C 8 P I ( 4 , 5 ) P 2 ( 3 . 5 u M 、セルシグナルズ社 ( CellSignals ) ) および P I 3 K ( 0 . 4 8 7 5 n M 、ミレニアムプロテインサイエンスグループ ( Millennium Protein Sciences Group ) ) を含む、10 u l の P I 3 K 反応緩衝剤を添加し、混合物を浸透しながら、室温で 3 0 分間インキュベートする。次いで、5 u l の P I 3 K 停止混合物 ( stop mix ) ( 5 0 m M H e p e s 、5 m M D T T 、1 5 0 m M N a C l 、0 . 0 1 % トウイーン - 2 0 、1 5 m M E D T A 、および 2 5 n M ビオチン - P I ( 3 , 4 , 5 ) P 3 ( エシュロン社 ( Eche lon ) ) を添加して反応をクエンチし、その後直ちに、5 u l の H T R F 検知混合物 ( detection mix ) ( 5 0 m M H e p e s 、5 m M D T T 、1 5 0 m M N a C l 、0 . 0 1 % トウイーン - 2 0 、4 0 m M K F 、1 0 n M G S T : G R P - 1 P H ドメイン ( ミレニアムプロテインサイエンスグループ ( Millennium Protein Sciences Group ) ) 、1 5 n M のストレプトアビジン - X L ( シスパイオ社 ( CisBio ) ) 、および 0 . 3 7 5 n M の抗 G S T E u + + 抗体 ( シスパイオ社 ( CisBio ) ) 、p H 7 . 0 0 にて) を添加する。次いでプレートを、室温で 1 時間、振盪しながらインキュベートし、次いで B M G P h e r a S t a r P l u s リーダーで読み取る。

#### 【 0 2 5 6 】

2 ) 上述の P I 3 K における手順に、以下の変更を加えたものを使用して、ヒト P I 3 K 、 および イソ型を試験した : P I 3 K ( 5 . 2 5 n M ) 、P I 3 K ( 0 . 7 5 n M ) および P I 3 K ( 5 n M ) 。全てのイソ型は、ミレニアムプロテインサイエンスグループ ( Millennium Protein Science Group ) から入手した。

#### 【 0 2 5 7 】

3 ) A d a p t a ( 商標 ) ユニバーサル・キナーゼ・アッセイ・キット ( インビトロジェン社 ( Invitrogen ) ) を使用して、V P S 3 4 をアッセイした。

#### 【 0 2 5 8 】

##### P I 3 K 細胞アッセイ

##### 1 ) I n - C e l l ウェスタンアッセイ

p S e r 4 7 3 A K T L I - C O R I n - C e l l ウェスタンアッセイは、細胞培養物中で増殖させた W M 2 6 6 . 4 および S K O V 3 腫瘍細胞株中の、セリン 4 7 3 A K T ( p S e r 4 7 3 A K T ) のリン酸化を測定する、定量的な免疫蛍光アッセイである。

#### 【 0 2 5 9 】

L - グルタミン、1 0 % ウシ胎児血清、1 m M M E M ビルビン酸ナトリウム、および 0 . 1 m M M E M 可欠アミノ酸を含む、最小必須培地 ( M E M ) ( インビトロジェン社 ( Invitrogen ) ) 中で、W M 2 6 6 . 4 細胞を増殖させ、ならびに、L - グルタミンおよび 1 0 % ウシ胎児血清を含む、M c C o y ' s 5 A 培地 ( 改変 ) ( インビトロジェン社 ( Invitrogen ) ) 中で、S K O V 3 細胞を増殖させる。両細胞株を、5 % の C O <sub>2</sub> を含む加湿チャンバー中、3 7 °C で保管する。p S e r 4 7 3 A K T L I - C O R I n - C e l l ウェスタンアッセイについては、1 . 5 × 1 0 <sup>4</sup> 個の W M 2 6 6 . 4 および 1 . 5 × 1 0 <sup>4</sup> 個の S K O V 3 細胞を、組織培養処理された、壁面が黒で底が透明の O p t i l l u x 9 6 - ウェルプレート ( ビーディーバイオサイエンス社 ( BD Biosciences ) ) 中の、ウェルあたり 1 0 0 μ l の培地で、1 6 ~ 2 0 時間培養する。化合物の添加前に、細胞培地を除去し、7 5 μ l の新鮮な培地と交換する。D M S O 中の試験化合物を、培地中で 1 : 1 0 0 に希釈する。希釈した試験化合物を、最終濃度範囲 0 . 0 0 1 5 ~ 1 0 μ M の 3 倍希釈液中の細胞 ( ウェルあたり 2 5 μ l ) に添加する。細胞を、5 % の C O <sub>2</sub> を含む加湿チャンバー中、3 7 °C で 2 時間インキュベートする。化合物のインキュベーションの直後に、ウェルからすべての液体を除去し、P B S ( ウェルあたり 1 5 0 μ l ) 中の 4 % パラホルムアルデヒドで、細胞を室温で 2 0 分間固定する。パラホルムアルデヒド溶液をウェルから除去し、ウェルあたり 2 0 0 μ l の、P B S 中 0 . 1 % の T r i t o n X - 1 0 0 で、1 0 分間 × 3 回、室温で、細胞を透過処理する。P B S + 0 . 1 % の T r i t o n X - 1 0 0 を除去した後、1 5 0 μ l の O d y s s e y ブロッキング緩衝剤 ( L

I - C O R 社 (LI-COR Biosciences) ) を各ウェルに添加し、プレートを室温で 1 . 5 時間インキュベートする。ブロッキング緩衝剤をウェルから除去し、O d y s s e y ブロッキング緩衝剤で希釈した一次抗体 ( P h o s p h o - A K T ( S e r 4 7 3 ) ( D 9 E ) X P ( 商 標 ) ウサギモノクローナル抗体および A K T ( p a n ) ( 4 0 D 4 ) マウスモノクローナル抗体、セルシグナリング社 (Cell Signaling Technology) ) を添加する ( ウェルあたり 5 0  $\mu$  l ) 。プレートを、4 で一晩インキュベートする。細胞を、2 0 分  $\times$  3 回、P B S + 0 . 1 % のトゥーン - 2 0 ( ウェルあたり 2 0 0  $\mu$  l ) で洗浄する。二次抗体 ( I R D y e 6 8 0 ヤギ抗ウサギ I g G ( H + L ) 、および I R D y e 8 0 0 C W ヤギ抗マウス I g G ( H + L ) 、L I - C O R 社 (LI-COR Biosciences) ) を、O d y s s e y ブロッキング緩衝剤で希釈し、ウェルに添加し ( ウェルあたり 5 0  $\mu$  l ) 、その後、光から保護して、室温で 1 時間インキュベートする。細胞を、2 0 分  $\times$  3 回、P B S + 0 . 1 % のトゥーン - 2 0 ( ウェルあたり 2 0 0  $\mu$  l ) で洗浄する。最後の洗浄後、洗浄緩衝剤をウェルから完全に除去し、O d y s s e y 赤外線画像処理システム ( L I - C O R 社 (LI-COR Biosciences) ) で走査および分析するまで、プレートを光から保護する。p S 4 7 3 A K T および A K T の両方を、赤色で示される 6 8 0 n m のフルオロフォアおよび緑色で示される 8 0 0 n m フルオロフォアで、同時に可視化する。走査により得られた、相対的な蛍光単位により、標識された両タンパク質の定量解析が可能になり、および 4 7 3 A K T の A K T に対する比率が算出される。D M S O で処理した対照と比較した、P I 3 K 阻害剤で処理した試料の平均比率をプロットすることにより、濃度反応曲線を作成し、p S 4 7 3 A K T 発現の増減率 ( % ) を決定する。

【 0 2 6 0 】

## 2 ) A T P l i t e 生存率測定

A T P l i t e ( 商 標 ) アッセイ ( パーキンエルマー社 (Perkin-Elmer) ) は、A T P 依存性酵素ホタルルシフェラーゼから生成される発光シグナルの発生を介して、細胞のアデノシン三リン酸 ( A T P ) を測定する。発光のシグナル強度を使用して、細胞増殖の測定、および P I 3 K 阻害剤の抗増殖効果の評価をすることができる。

【 0 2 6 1 】

L - グルタミン、1 0 % ウシ胎児血清、1 m M の M E M ピルビン酸ナトリウム、および 0 . 1 m M の M E M 可欠アミノ酸を含む、最小必須培地 ( M E M ) ( インビトロジェン社 (Invitrogen) ) 中で増殖させた W M 2 6 6 . 4 細胞を、3 8 4 ウェルの、組織培養処理された黒 / 透明プレート ( ファルコン社 (Falcon) ) 中、 $1 \times 10^3$  細胞 / ウェル、体積 7 5  $\mu$  l で、5 % の C O <sub>2</sub> を含む加湿チャンバー中、3 7 で 2 4 時間培養する。試験化合物 ( 1 0 0 % D M S O 中、2  $\mu$  l ) を、9 5  $\mu$  l の細胞培地中で希釈する。希釈した試験化合物を、3 8 4 ウェルプレートに添加する ( ウェルあたり 8  $\mu$  l ) 。化合物の 3 倍段階希釈液の最終濃度範囲は 0 . 0 0 1 ~ 2 0  $\mu$  M である。5 % の C O <sub>2</sub> を含む加湿チャンバー中、3 7 で 7 2 時間、プレートをインキュベートする。化合物を添加していない 1 つの対照プレートを、7 2 時間のインキュベーション開始時に、測定開始時の細胞生存率の定量的評価のための、「時間 0 」の読み取り値として処理する。7 2 時間後、2 5  $\mu$  l の細胞培地以外のすべてを各ウェルから除去し、その後、2 5  $\mu$  l の A T P l i t e の 1 ステップ試薬 ( パーキンエルマー社 (Perkin Elmer) ) を各ウェルに添加する。L E A D S e e k e r 発光カウンター ( ジーイーヘルスケアライフサイエンス社 (GE Healthcare Life Sciences) ) で、発光を測定する。D M S O で処理した対照と比較した、試験化合物で処理した試料中の発光の減少を算出することにより、濃度反応曲線を作成し、該曲線から増殖阻害 ( I C <sub>50</sub> ) 値を決定する。

【 0 2 6 2 】

以下の表 3 は、本発明の化合物に対する、V P S 3 4 の阻害率 ( % ) を示す。

【表 3 - 1】

表 3

I 番号	1. 111 $\mu$ Mでの 平均VPS34阻害率(%)
I-54	152
I-7	147
I-69	144
I-42	117
I-56	139
I-23	139
I-57	135
I-66	131
I-27	133
I-10	132
I-16	131
I-83	130
I-48	130
I-34	128
I-36	129
I-26	129
I-3	112
I-24	102
I-39	125
I-17	127
I-2	124

10

20

30

40

【表 3 - 2】

I - 8 8	1 1 4
I - 1 5	1 0 3
I - 5 1	1 3 1
I - 4 4	1 5 0
I - 1	1 2 0
I - 6 0	1 2 2
I - 5 3	1 0 4
I - 8 1	1 1 2
I - 8 0	9 2
I - 2 9	1 1 6
I - 7 7	1 2 0
I - 1 8	1 2 0
I - 2 8	8 1
I - 5	1 0 8
I - 5 2	1 1 7
I - 2 2	1 1 0
I - 8 6	1 1 7
I - 3 7	1 1 7
I - 3 5	1 1 7
I - 4 1	9 0
I - 7 3	1 1 5
I - 5 0	1 1 5
I - 4 0	1 1 5
I - 6 8	1 0 4

10

20

30

40

【表 3 - 3】

I - 3 0	1 1 4
I - 3 3	1 0 2
I - 7 5	1 1 4
I - 6 1	9 6
I - 1 4	8 8
I - 7 2	7 8
I - 4 3	9 8
I - 4 6	8 9
I - 4	1 1 8
I - 9	6 4
I - 8 7	1 0 9
I - 6	9 9
I - 4 5	1 0 4
I - 7 6	7 9
I - 5 9	1 0 1
I - 6 4	6 4
I - 7 8	4 3
I - 1 3	9 5
I - 5 8	9 4
I - 8 5	5 6
I - 1 2	6 1
I - 7 1	8 7
I - 7 0	4 5
I - 8 4	5 4

10

20

30

40

【表 3 - 4】

I - 7 9	8 2
I - 1 9	4 8
I - 6 2	5 1
I - 3 8	4 3
I - 3 1	5 6
I - 2 5	4 1
I - 2 0	3 7
I - 8 2	6 8
I - 4 7	3 1
I - 2 1	2 5
I - 1 1	2 2
I - 3 2	2 6
I - 7 4	2 8
I - 6 5	2 1
I - 5 5	2 0
I - 4 9	1 9
I - 6 7	3 9
I - 6 3	1 4
I - 8	7

10

20

30

40

## 【 0 2 6 3 】

本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、我々の基本的な実施例を変更して、本発明の化合物および方法を利用する、他の実施形態を提供し得ることは、明白である。従って、本発明の範囲は、実施例により示される特定の実施形態によってではなく、添付される請求の範囲により定義されることが理解される。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 11/47245

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/422 (2011.01) USPC - 514/374, 377 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/374, 377  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/183; 546/271.4 (text search) Find search terms below  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST;PGPB, USPT, EPAB, JPAB, PubChem, SureChem, GoogleScholar, ScienceDirect, Dialog Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), Vacuolar Protein Sorting 34 (VPS34), inhibitor, antagonist, oxazole, furan, cancer, inflammatory, cardiovascular		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/0075951 A1 (CARDIN et al.) 25 March 2010 (25.03.2010) para[0009]-[0022], para [0120]- [0122], [0141]	1-49
Y	MENEAR et al. Identification and optimisation of novel and selective small molecular weight kinase inhibitors of mTOR. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15 October 2009, Vol. 19, Issue 20, Pages 5898-5901 page 5900, Table 3	1-49
Y	US 2009/0325925 A1 (RENOU et al.) 31 December 2009 (31.12.2009) para [0009], para [0012], para [0013], para [0015], para [0016], para [0018], para [0019], para [0046], para [0063], para[0069]	3-13, 15-19 and 34-40
Y	US 2004/0248896 A1 (DEAN et al.) 09 December 2004 (09.12.2004) col 1, ln 45-55	23-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 December 2011 (09.12.2011)		Date of mailing of the international search report <b>22 DEC 2011</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM

(72)発明者 クリス , コートニー エー .  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 3 0 , ベドフォード , スプリングス ロード 1  
2 2

(72)発明者 グレンジャー , クリスタ イー .  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5 , メドフォード , マリオン ストリート 4  
2

(72)発明者 ゲオ , ジャンピン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 9 0 , ウィンチェスター , バイン ストリート  
2 9 , ユニット 5

(72)発明者 広瀬 雅朗  
神奈川県藤沢市村岡東 2 丁目 2 6 - 1 武田薬品工業株式会社 オンコロジー ディーディーユー  
シー - 1 2 エフ 1 1 1 0 気付

(72)発明者 リー , ギャン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 5 8 1 , ウェストボロー , ハンドレッズ ロード  
3

(72)発明者 ミズタニ , ミホ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 0 , ケンブリッジ , ライス ストリート 3 1  
ナンバー 2

(72)発明者 ヴォス , トリシア ジェイ .  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 9 0 , ウィンチェスター , アルバモン ロード  
4 ナンバー 2

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 CC52 CC61 CC75 DD10 DD12 DD41  
DD52 EE01

4C086	AA01	AA02	AA03	BC17	BC60	BC69	BC79	GA02	GA07	GA08
	GA09	GA10	GA12	MA01	MA04	NA14	ZA36	ZA42	ZA54	ZB08
	ZB11	ZB13	ZB15	ZB26	ZC20					

【要約の続き】

【選択図】なし