

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5824068号  
(P5824068)

(45) 発行日 平成27年11月25日 (2015.11.25)

(24) 登録日 平成27年10月16日 (2015.10.16)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 401/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/04	C S P
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 31/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 31/00	
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 37/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	

請求項の数 15 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-545376 (P2013-545376)  
 (86) (22) 出願日 平成23年12月21日 (2011.12.21)  
 (65) 公表番号 特表2014-500296 (P2014-500296A)  
 (43) 公表日 平成26年1月9日 (2014.1.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/073654  
 (87) 国際公開番号 W02012/085127  
 (87) 国際公開日 平成24年6月28日 (2012.6.28)  
 審査請求日 平成26年12月18日 (2014.12.18)  
 (31) 優先権主張番号 10196274.4  
 (32) 優先日 平成22年12月21日 (2010.12.21)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 11181598.1  
 (32) 優先日 平成23年9月16日 (2011.9.16)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 173  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

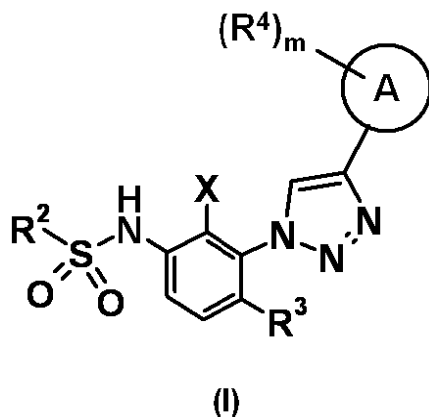
(54) 【発明の名称】 セリン／トレオニンキナーゼ阻害剤としての新規トリアゾリルフェニルスルホンアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物

【化 1】



(式中、

- -

R<sup>2</sup> は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-6</sub>シクロアルケニル、C<sub>6-10</sub>アリール、5～10員のヘテロアリー  
 ルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される、1つまたは複数の同じまたは

異なる  $R^{b1}$  および / または  $R^{c1}$  で置換されていてもよい基であるか、または

$R^2$  は  $-NR^{c1}R^{c1}$  であり、

各  $R^{b1}$  は、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{c1}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c1}$  ならびに二価の置換基  $=O$  の中から独立して選択され、 $=O$  は、非芳香族環系においてのみ置換基であってよく、

各  $R^{c1}$  は、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、

10

- -

$R^3$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{アルキル})$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$  の中から選択され、

- -

環 A は、5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

- -

m は、数字 0、1 または 2 を意味し、

各  $R^4$  は、互いに独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 11 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{a2}$  および / または  $R^{b2}$  で置換されていてもよい基を意味するか、または、 $-OR^{a3}$ 、 $-NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-N(OR^{a3})R^{a3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{a3}$ 、 $-C(O)OR^{a3}$ 、 $-C(O)NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-C(NH)NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-S(O)_2R^{a3}$ 、 $-S(O)_2NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-NHC(O)R^{a3}$  および  $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{a3}$  の中から独立して選択され、

20

各  $R^{a2}$  は、互いに独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  で置換されていてもよい基を意味し、

30

各  $R^{b2}$  は、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-NHC(O)OR^{c2}$  の中から独立して選択され、

各  $R^{c2}$  は、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、このヘテロシクリルは、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $-C(O)-C_{1-6}$  アルキルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる置換基で置換されていてもよく、

各  $R^{a3}$  は、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b3}$  および / または  $R^{c3}$  で置換されていてもよい基を意味し、

40

各  $R^{b3}$  は、 $-OR^{c3}$ 、 $-NR^{c3}R^{c3}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c3}$  および  $-NHC(O)OR^{c3}$  の中から独立して選択され、

各  $R^{c3}$  は、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、 $C_{1-6}$  アルキル - O -  $C_{1-6}$  アルキル、 $(C_{1-4}\text{アルキル})HN - C_{1-6}$  アルキル、 $(C_{1-4}\text{アルキル})_2N - C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、4 ~ 16 員のヘテロシクリルアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、上述の基の中のヘテロシクリル環は

50

、1つまたは複数の同じまたは異なる  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、

- -

X は、塩素またはフッ素を意味する) であって、

- -

互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびこれらの混合物の形態で、またはすべての上述の形態のそれぞれの塩としても存在してもよい、化合物。

【請求項 2】

$R^2$  が、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ -  $C_{1-4}$  アルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-7}$  シクロアルキルアルキルおよび 1 つまたは複数の同じまたは異なるハロゲンで置換されているフェニルの中から選択される、  
請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

$R^3$  がハロゲンである、  
請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^3$  がフッ素である、  
請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

環 A が窒素を含有する 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、  
請求項 1 から 4 までの 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 6】

m が 1 を意味し、  
 $R^4$  が、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{a2}$  および / または  $R^{b2}$  で置換されていてもよい 3 ~ 11 員のヘテロシクリルであり、  
各  $R^{a2}$  が、互いに独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  で置換されていてもよい基を意味し、  
各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-NHC(O)OR^{c2}$  の中から  
独立して選択され、  
各  $R^{c2}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $-C(O)-C_{1-6}$  アルキルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる置換基で置換されていてもよい、  
請求項 1 から 5 までの 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 7】

m が 1 を意味し、  
 $R^4$  が、 $-OR^{a3}$  および  $-NR^{a3}R^{a3}$  の中から選択され、  
各  $R^{a3}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b3}$  および / または  $R^{c3}$  で置換されていてもよい基を意味し、  
各  $R^{b3}$  が、 $-OR^{c3}$ 、 $-NR^{c3}R^{c3}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c3}$  および  $-NHC(O)OR^{c3}$  の中から  
独立して選択され、  
各  $R^{c3}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、 $C_{1-6}$  アルキル - O -  $C_{1-6}$  アルキル、 $(C_{1-4}$  アルキル)HN -  $C_{1-6}$  アルキル、 $(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ N -  $C_1$

40

50

$C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、4～16員のヘテロシクリルアルキルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、上述の基の中のヘテロシクリル環が、1つまたは複数の同じまたは異なる $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい、請求項1から5までの1項に記載の化合物。

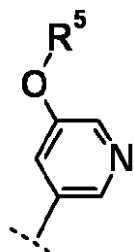
【請求項8】

mが1を意味し、  
 $R^4$ が、1つ、2つまたは3つの同じまたは異なる $C_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよいイミダゾリルである、  
 請求項1から5までの1項に記載の化合物。

【請求項9】

mが1を意味し、  
 $R^4$ および環Aが一緒になって、

【化2】

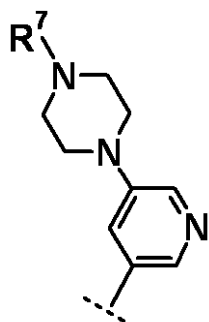


(式中、  
 $R^5$ は $C_{1-6}$ アルキルである)である、  
 請求項1から4までの1項に記載の化合物。

【請求項10】

mが1を意味し、  
 $R^4$ および環Aが一緒になって、

【化3】



(式中、  
 $R^7$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-12}$ シクロアルキルアルキル、3～6員のヘテロシクリル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルキルオキシ- $C_{1-6}$ アルキルのの中から選択される)である、  
 請求項1から4までの1項に記載の化合物。

【請求項11】

10

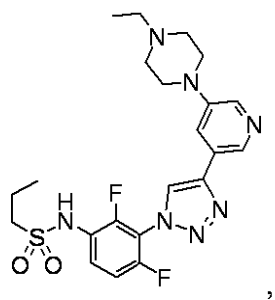
20

30

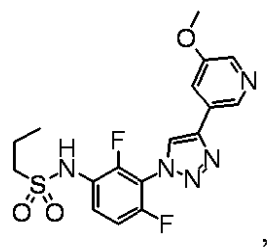
40

## 【化 4】

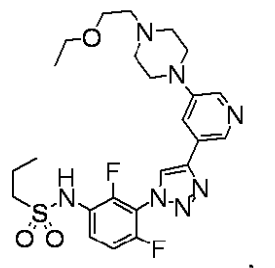
I-1



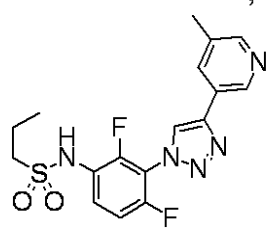
I-2



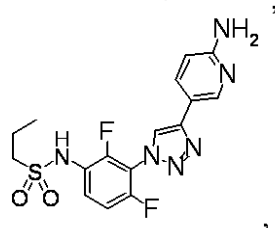
I-3



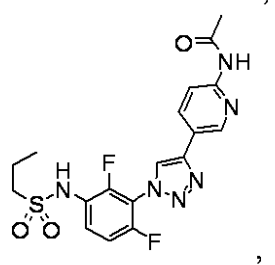
I-4



I-5



I-6



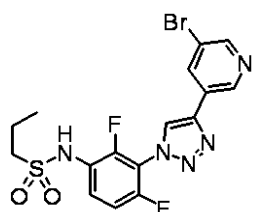
10

20

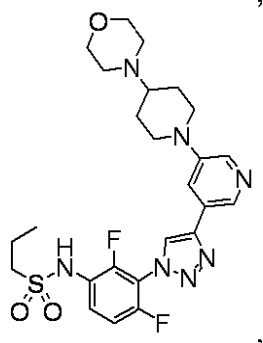
30

40

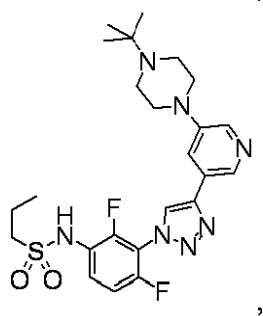
I-7



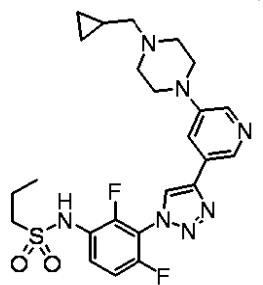
I-8



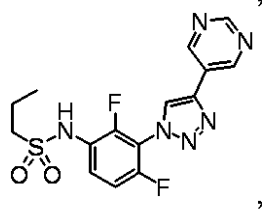
I-9



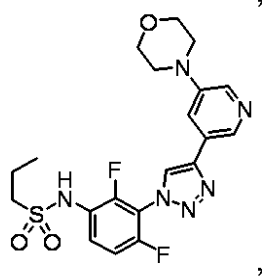
I-10



I-11



I-12



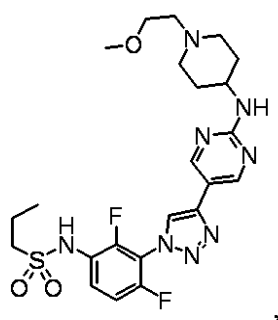
10

20

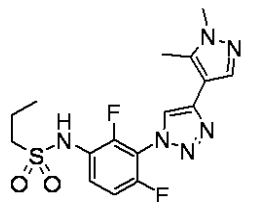
30

40

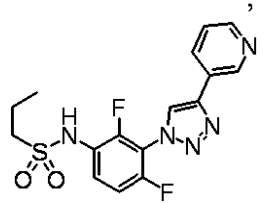
I-13



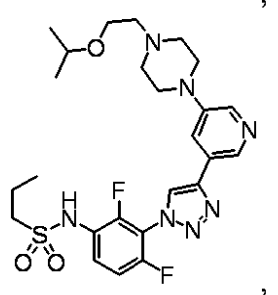
I-14



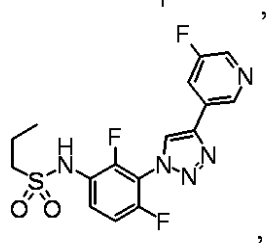
I-15



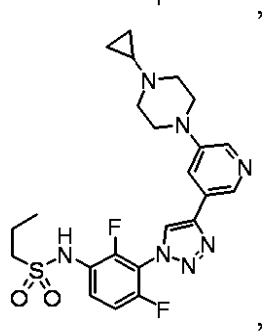
I-16



I-17



I-18



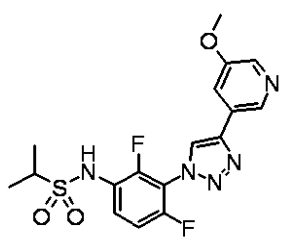
10

20

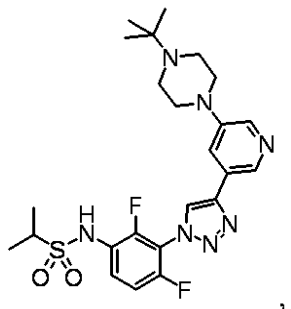
30

40

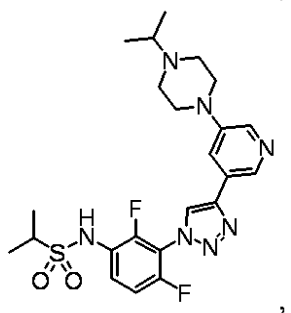
I-19



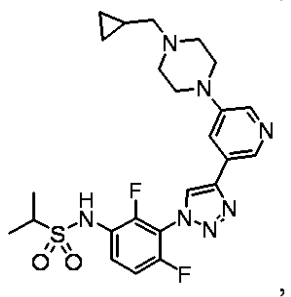
I-20



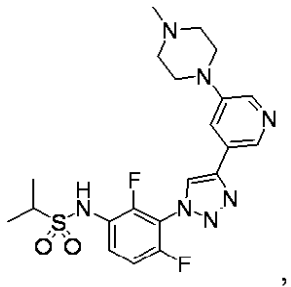
I-21



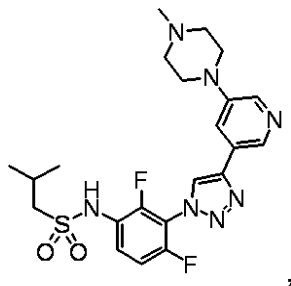
I-22



I-23



I-24



10

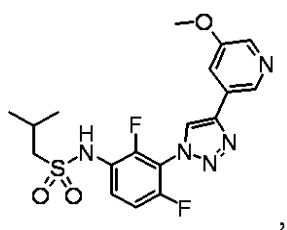
20

30

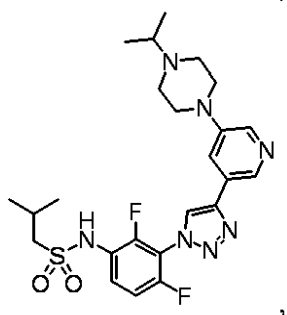
40



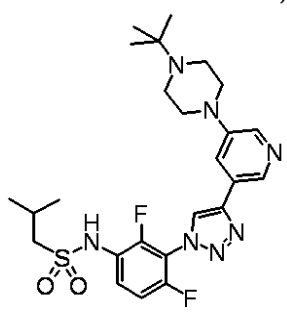
I-25



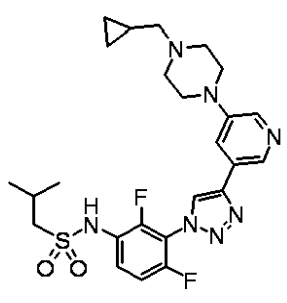
I-26



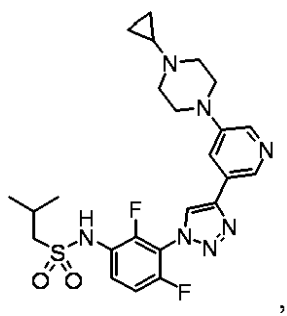
I-27



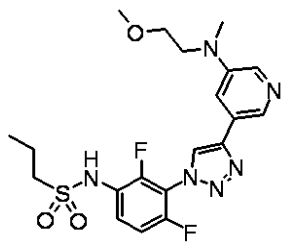
I-28



I-29



I-30



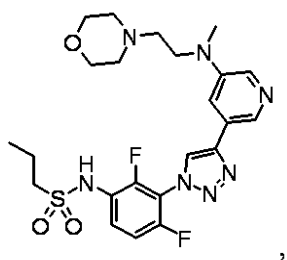
10

20

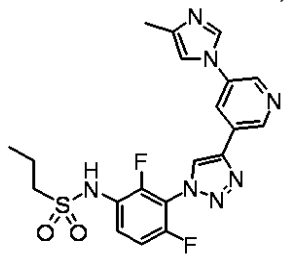
30

40

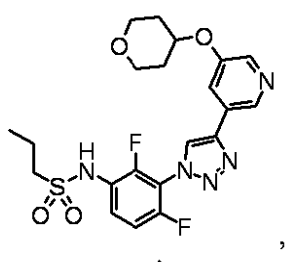
I-31



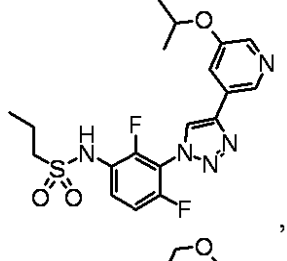
I-32



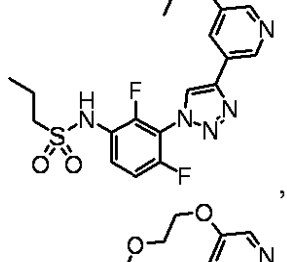
I-33



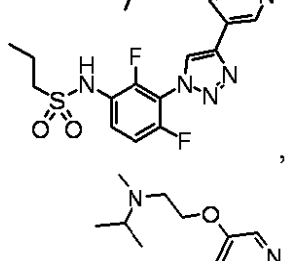
I-34



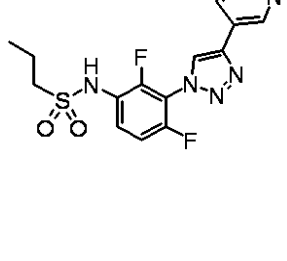
I-35



I-36



I-37



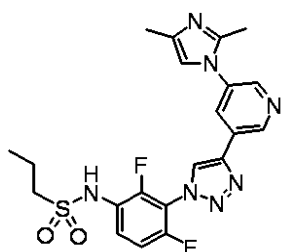
10

20

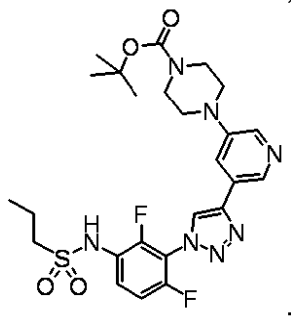
30

40

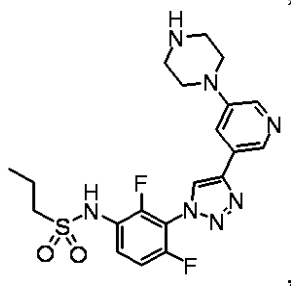
I-48



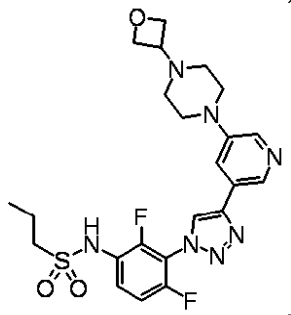
I-49



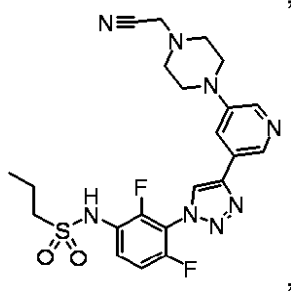
I-50



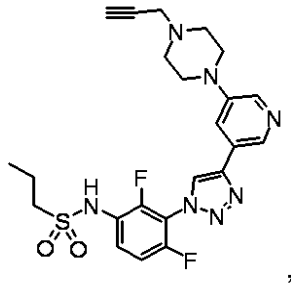
I-51



I-52



I-53



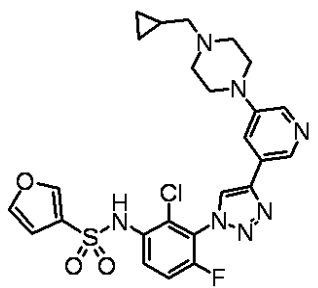
10

20

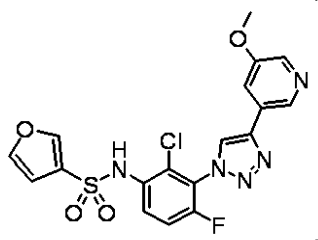
30

40

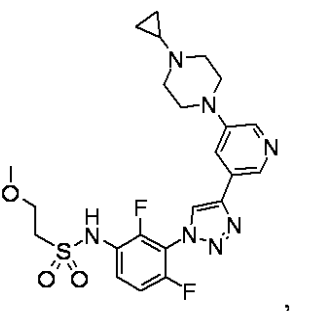
I-54



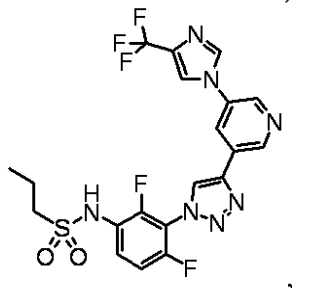
I-55



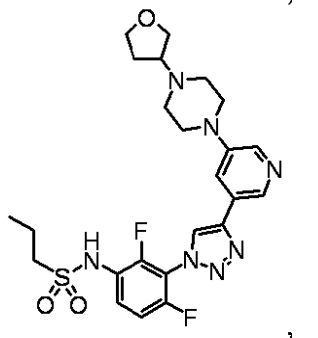
I-56



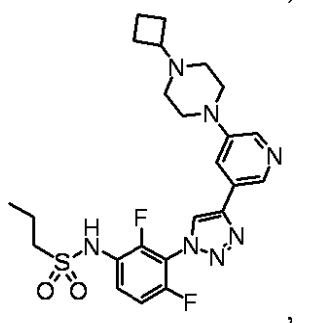
I-57



I-58



I-59



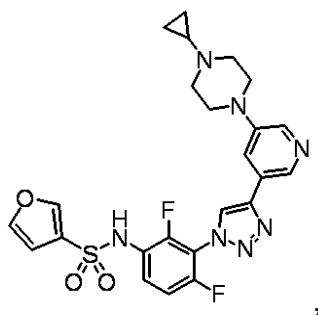
10

20

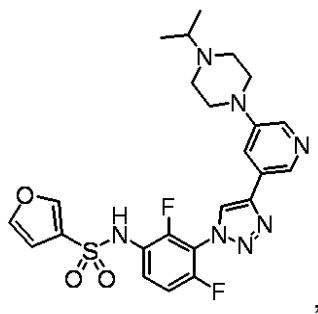
30

40

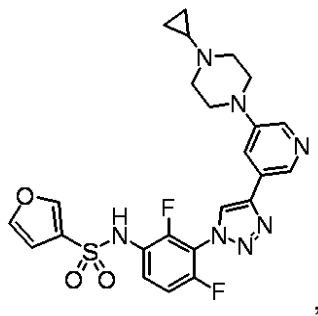
I-60



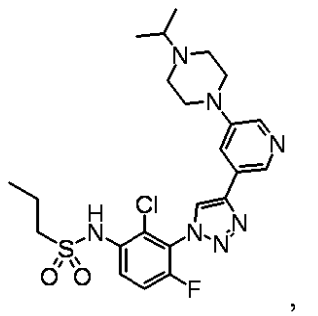
I-61



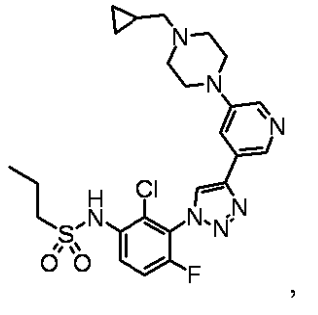
I-62



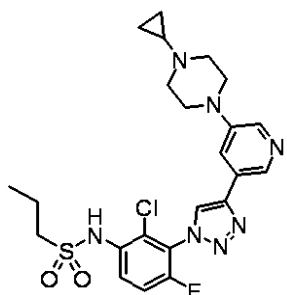
I-63



I-64

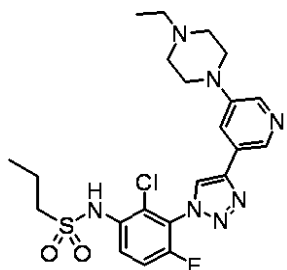


I-65



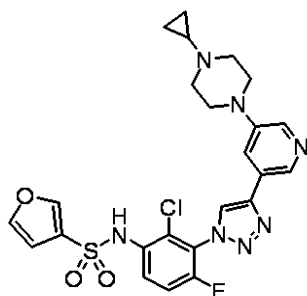
,

I-66



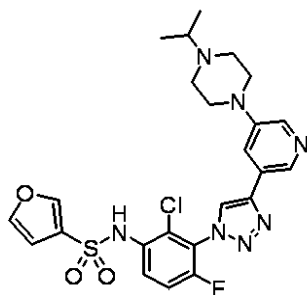
,

I-67



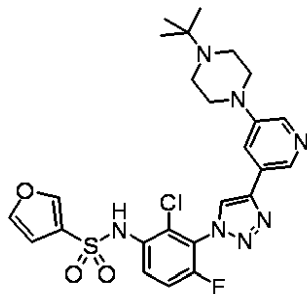
,

I-68



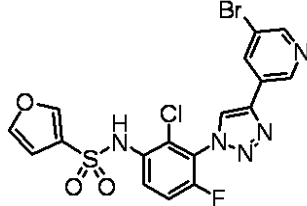
,

I-69



,

I-70



,

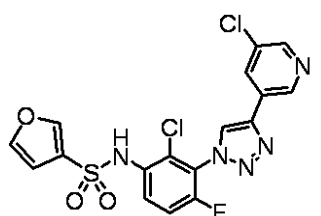
10

20

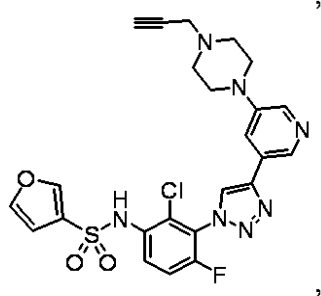
30

40

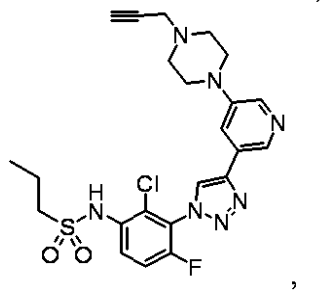
I-71



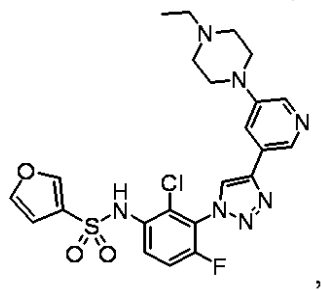
I-72



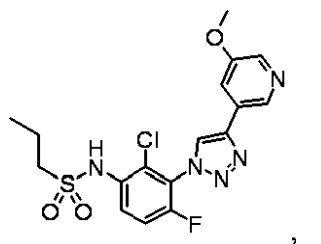
I-73



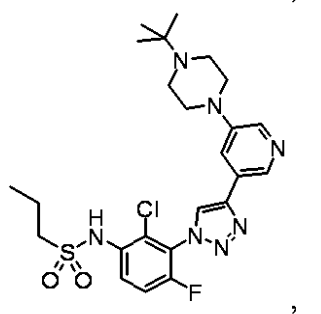
I-74



I-75



I-76



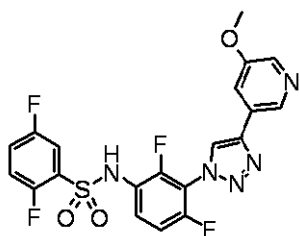
10

20

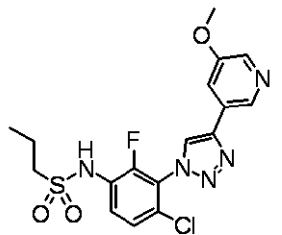
30

40

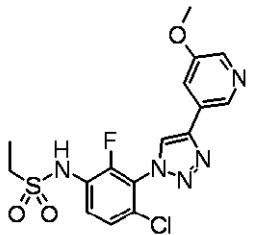
I-38



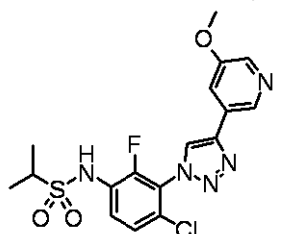
I-39



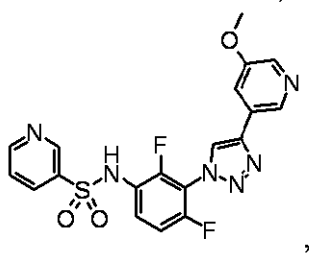
I-40



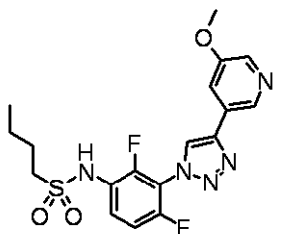
I-41



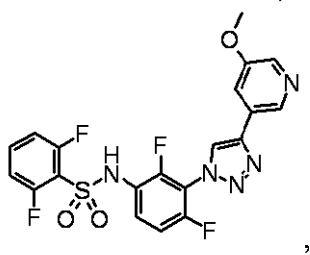
I-42



I-43



I-44



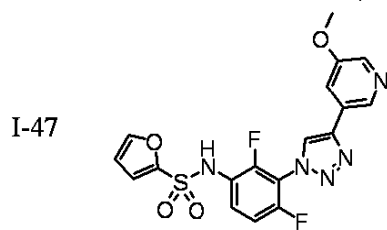
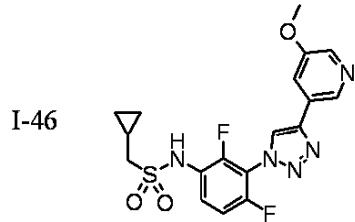
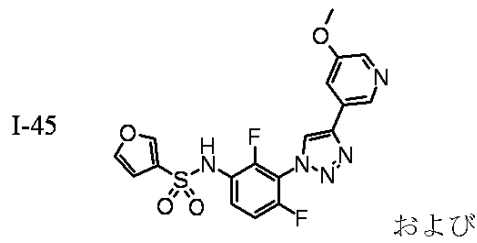
10

20

30

40





10

20

の中から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 までの 1 項に記載の一般式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬。

【請求項 1 3】

がん、感染症、炎症および自己免疫性疾患の治療および / または予防のための医薬組成物であって、請求項 1 から 1 1 までの 1 項に記載の一般式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

1 つもしくは複数の請求項 1 から 1 1 までの 1 項に記載の一般式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を活性物質として含有する医薬製剤。

30

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 1 までの 1 項に記載の一般式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の 1 つと、式 (I) とは異なる、少なくとも 1 つの他の細胞分裂停止性または細胞毒性活性物質とを含む医薬製剤。

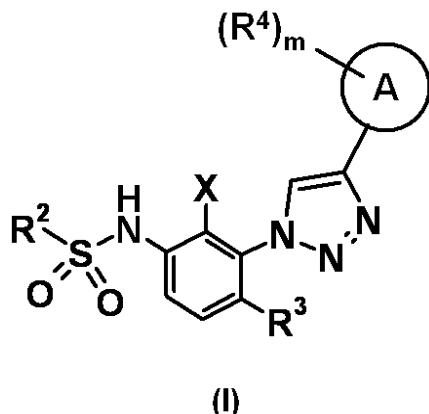
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 (I) の新規トリアゾリルフェニルスルホンアミド

## 【化 1】



(式中、基  $R^2 \sim R^4$ 、A、X および  $m$  は、特許請求の範囲および明細書中に記載の意味を有する)、この種類の化合物を含有する医薬製剤およびこれらの医薬としての使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

国際公開第 2009/012283 号には、様々なキナーゼのモジュレーターとして、様々なフッ素置換フェニルスルホンアミドが記載されている。

本発明の目的は、過剰または異常な細胞増殖を特徴とする疾患の予防および/または治療のために使用することができる、新規トリアゾリルフェニルスルホンアミドを示すことである。本発明によるトリアゾリルフェニルスルホンアミドは、B-Raf V600E に対するこれらの大きな抑制効果、および腫瘍細胞、例えばメラノーマ細胞などに対するこれらの改善された高い作用強度により区別され、これらの抑制効果および作用強度は、B-Raf V600E の選択的阻害により達成され、インビボで実証することもできる。抑制効果および細胞の作用強度とは別に、化合物は良好な薬物動態学的特性をさらに有する。この全体的プロファイルの結果、本発明による化合物は薬物の開発に適している。

## 【0003】

RAS - RAF - MAPK (マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ) シグナル伝達経路は、細胞表面受容体および核への細胞質シグナル伝達要素により生成された増殖シグナルを伝達する上で決定的役割を果たしている。この経路の構成的活性化は、いくつかのがん遺伝子による悪性変換に関与している。RAS における活性化変異は、がんの約 15% において起こり、最近のデータは、B-RAF ががんの約 7% において変異していることを示し (Wellbrock et al., Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2004, 5:875-885)、これをこの経路における別の重要ながん遺伝子として同定している。哺乳動物において、セリン/トレオニンキナーゼの RAF ファミリーは、3つのメンバー：A-RAF、B-RAF および C-RAF で構成される。しかし、活性化変異は、今までに B-RAF においてのみ同定されており、このアイソフォームの重要性を明確に示している。B-RAF は、RAS を MEK にカップリングさせる主なアイソフォームであり、C-RAF および A-RAF の ERK へのシグナルは、細胞応答を微調整するにすぎないと考えられている (Wellbrock et al., Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2004, 5:875-885)。B-RAF における最も一般的ながん変異は、タンパク質 (V600E) の位置 600 においてバリンがグルタミン酸に交換され、これが劇的に B-RAF 活性を増強し、おそらくその負電荷が活性化ループリン酸化を模倣することによるものである (Wan et al., Cell 2004, 116: 855-867)。B-RAF V600E 変異の一番高い発生率は、悪性黒色腫 (38%)、甲状腺がん (38%)、結腸直腸がん (10%)、胆管がん (12%) および卵巣がん (12%) において起こるが、これらはまた多種多様な他のがんにおいても低い頻度で起こる (COSMIC による変異頻度 (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer; Wellcome Trust Sanger Institute) release v49, 29<sup>th</sup> September 2010)。文献では、B-RAF V600E 変異した腫瘍細胞は、この経路の継続した活性化に大いに依存しているように見えるが

10

20

30

40

50

(「がん遺伝子依存性」と呼ばれる現象である)、一方で正常な B - R A F<sup>wt</sup>細胞は、より広い範囲のシグナルを使用しているという仮説を支持した。このことにより、経口的に利用可能な B - R A F 阻害剤を使用して体細胞変異した B - R A F<sup>V600E</sup>を有する患者を治療することによって治療に利用することができる急所をもたらす。

【 0 0 0 4 】

結果的には発癌につながる異常な E R K シグナル伝達における B - R A F<sup>V600E</sup>の主要な役割は、いくつかの独立した実験手法、例えばインビトロおよびインビボでの癌化 / 変異した B - R A F の過剰発現 (Wan et al., Cell 2004, 116: 855-867; Wellbrock et al., Cancer Res. 2004, 64: 2338-2342)、インビトロの s i R N A ノックダウン (Karasarides et al., Oncogene 2004, 23: 6292-6298) または機能獲得型 B - R A F シグナル伝達、インビボの腫瘍原性に強く関連していることが判明した誘導性ショートヘアピン R N A 異種移植片モデル (Hoefflich et al., Cancer Res. 2006, 66: 999-1006) などにおいて実証されている。

10

【 0 0 0 5 】

B - R A F<sup>V600E</sup>変異したメラノーマまたは結腸癌細胞の治療は、B - R A F 阻害表現型を誘発する (例えばホスホ - M E K およびホスホ - E R K レベルの減少、サイクリン D 発現の減少ならびに p 2 7 発現の誘発)。結果的に、これらの細胞は、細胞周期の G 1 期にロックされ、増殖しない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【 0 0 0 6 】

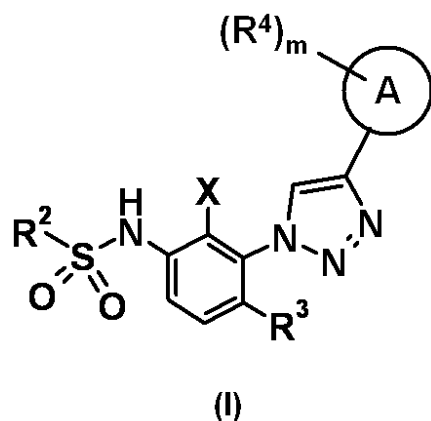
ここで驚くべきことに、一般式 ( I ) の化合物 ( 式中、基  $R^2 \sim R^4$ 、A、X および m は、本明細書中でこれより以下に記載する意味を有する ) は、細胞増殖の制御に関与している特定のシグナル酵素の阻害剤として作用することが判明した。したがって、本発明による化合物は、例えば、これらシグナル酵素の活性に関連し、過剰または異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療のために使用することができる。

したがって、本発明は、一般式 ( I ) の化合物

【 0 0 0 7 】

【化 2】

30



40

( 式中、

- -

【 0 0 0 8 】

( A 0 )

$R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリーールおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b1}$  および / または  $R^{c1}$  で置換されていてもよい基であるか、または

$R^2$  は - N R<sup>c1</sup> R<sup>c1</sup> であり、

各  $R^{b1}$  は、- O R<sup>c1</sup>、- N R<sup>c1</sup> R<sup>c1</sup>、ハロゲン、- C N、- C ( O ) R<sup>c1</sup>、- C ( O ) O

50

$R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{c1}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c1}$ 、ならびに二価の置換基 $=O$ の中から独立して選択され、 $=O$ は非芳香族環系においてのみ置換基であってよく、各 $R^{c1}$ は、互いに独立して、水素を意味するか、または $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、

- -

【0009】

(B0)

$R^3$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ の中から選択され、

- -

(C0)

環Aは、5～10員のヘテロアリールであり、

- -

【0010】

(D0)

mは、数字0、1または2を意味し、

各 $R^4$ は、互いに独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～11員のヘテロシクリルの中から選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{a2}$ および/または $R^{b2}$ で置換されていてもよい基を意味するか、または、 $-OR^{a3}$ 、 $-NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-N(OR^{a3})R^{a3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{a3}$ 、 $-C(O)OR^{a3}$ 、 $-C(O)NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-C(NH)NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-S(O)_2R^{a3}$ 、 $-S(O)_2NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-NHC(O)R^{a3}$ および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{a3}$ の中から独立して選択され、

各 $R^{a2}$ は、互いに独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{b2}$ および/または $R^{c2}$ で置換されていてもよい基を意味し、

各 $R^{b2}$ は、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ および $-NHC(O)OR^{c2}$ の中から独立して選択され、

各 $R^{c2}$ は、互いに独立して、水素を意味するか、または $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、このヘテロシクリルは、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルの中から選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる置換基で置換されていてもよく、

各 $R^{a3}$ は、互いに独立して、水素を意味するか、または $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される、1つまたは複数の同じまたは異なる $R^{b3}$ および/または $R^{c3}$ で置換されていてもよい基を意味し、

各 $R^{b3}$ は、 $-OR^{c3}$ 、 $-NR^{c3}R^{c3}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c3}$ および $-NHC(O)OR^{c3}$ の中から独立して選択され、

各 $R^{c3}$ は、互いに独立して、水素を意味するか、または $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ シクロアルケニル、 $C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-6}$ アルキル、 $(C_{1-4}\text{アルキル})HN-C_{1-6}$ アルキル、 $(C_{1-4}\text{アルキル})_2N-C_{1-6}$

10

20

30

40

50

-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、4～16員のヘテロシクリルアルキルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、上述の基の中のヘテロシクリル環は、1つまたは複数の同じまたは異なるC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよく、

- -

(E0)

Xは、塩素またはフッ素を意味する)であって、

- -

互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびこれらの混合物の形態で、またはすべての上述の形態のそれぞれの塩としても存在してもよい、化合物に関する。

10

【0011】

一態様(A1)では、本発明は、

R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、5～6員のヘテロアリール、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-7</sub>シクロアルキルアルキルおよび1つまたは複数の同じまたは異なるハロゲンで置換されているフェニルの中から選択される化合物(I)に関する。

別の態様(A2)では、本発明は、

R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキルまたは1つまたは複数の同じまたは異なるハロゲンで置換されているフェニルを意味する、化合物(I)に関する。

別の態様(A3)では、本発明は、

R<sup>2</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルを意味する、化合物(I)に関する。

20

【0012】

別の態様(A4)では、本発明は、

R<sup>2</sup>が、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルおよびイソブチルの中から選択される、化合物(I)に関する。

別の態様(A5)では、本発明は、

R<sup>2</sup>が、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよびイソブチルの中から選択される、化合物(I)に関する。

30

別の態様(A6)では、本発明は、

R<sup>2</sup>がn-プロピルである、化合物(I)に関する。

【0013】

別の態様(A7)では、本発明は、

R<sup>2</sup>が5～6員のヘテロアリールである、化合物(I)に関する。

別の態様(A8)では、本発明は、

R<sup>2</sup>がフリルまたはピリジニルである、化合物(I)に関する。

40

別の態様(A9)では、本発明は、

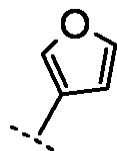
R<sup>2</sup>がフリルである、化合物(I)に関する。

別の態様(A10)では、本発明は、

R<sup>2</sup>が、

【0014】

## 【化 3】



である、

化合物 (I) に関する。

## 【0015】

別の態様 (A11) では、本発明は、  
 $R^2$  がジフルオロフェニル (difluorophenyl) である、  
 化合物 (I) に関する。

10

別の態様 (B1) では、本発明は、  
 $R^3$  がハロゲンである、  
 化合物 (I) に関する。

別の態様 (B2) では、本発明は、  
 $R^3$  がフッ素である、  
 化合物 (I) に関する。

## 【0016】

別の態様 (C1) では、本発明は、  
 環 A が、窒素を含有する 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、  
 化合物 (I) に関する。

20

別の態様 (C2) では、本発明は、  
 環 A が、窒素を含有する 5 ~ 6 員のヘテロアリールである、  
 化合物 (I) に関する。

別の態様 (C3) では、本発明は、  
 環 A がピリジル、ピリミジルおよびピラゾリルの中から選択される、  
 化合物 (I) に関する。

別の態様 (C4) では、本発明は、  
 環 A がピリジルである、  
 化合物 (I) に関する。

30

## 【0017】

別の態様 (D1) では、本発明は、  
 $m$  が 1 を意味し、

$R^4$  が、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{a2}$  および / または  $R^{b2}$  で置換されていてもよい 3 ~ 11 員のヘテロシクリルであり、  
 各  $R^{a2}$  が、互いに独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  で置換されていてもよい基を意味し、

40

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-NHC(O)OR^{c2}$  のの中から独立して選択され、

各  $R^{c2}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $-C(O)-C_{1-6}$  アルキルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる置換基で置換されていてもよい、  
 化合物 (I) に関する。

## 【0018】

50

別の態様 (D 2) では、本発明は、

m が 1 を意味し、

$R^4$  が、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{a2}$  および / または  $R^{b2}$  で置換されていてもよい、4 ~ 7 員の、窒素を含有するヘテロシクリルであり、

各  $R^{a2}$  が、互いに独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  で置換されていてもよい基を意味し、

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-NHC(O)OR^{c2}$  の中から独立して選択され、

各  $R^{c2}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $-C(O)-C_{1-6}$  アルキルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる置換基で置換されていてもよい、

化合物 (I) に関する。

#### 【0019】

別の態様 (D 3) では、本発明は、

m が 1 を意味し、

$R^4$  が、ピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルの中から選択され、これらすべてが、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{a2}$  および / または  $R^{b2}$  で置換されていてもよく、

各  $R^{a2}$  が、互いに独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  で置換されていてもよい基を意味し、

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$  および  $-NHC(O)OR^{c2}$  の中から独立して選択され、

各  $R^{c2}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $-C(O)-C_{1-6}$  アルキルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる置換基で置換されていてもよい、

化合物 (I) に関する。

#### 【0020】

さらなる態様 (D 4) (D 5) (D 6) では、本発明は、

各  $R^{a2}$  が、互いに独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b2}$  および / または  $R^{c2}$  で置換されていてもよい基を意味し、

各  $R^{b2}$  が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$  および  $-CN$  の中から独立して選択され、

各  $R^{c2}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $-C(O)-C_{1-6}$  アルキルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる置換基で置換されていてもよい、

構造的態様 (D 1) (D 2) (D 3) を有する化合物 (I) に関する。

#### 【0021】

別の態様 (D7) では、本発明は、  
m が 1 を意味し、

$R^4$  が、 $-OR^{a3}$  および  $-NR^{a3}R^{a3}$  の中から選択され、

各  $R^{a3}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル および 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $R^{b3}$  および / または  $R^{c3}$  で置換されていてもよい基を意味し、

各  $R^{b3}$  が、 $-OR^{c3}$ 、 $-NR^{c3}R^{c3}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c3}$  および  $-NHC(O)OR^{c3}$  の中から独立して選択され、

各  $R^{c3}$  が、互いに独立して、水素を意味するか、または  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-6}$  シクロアルケニル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $O$  -  $C_{1-6}$  アルキル、 $(C_{1-4}$  アルキル)  $HN$  -  $C_{1-6}$  アルキル、 $(C_{1-4}$  アルキル) $_2N$  -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、4 ~ 16 員のヘテロシクリルアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を意味し、上述の基の中のヘテロシクリル環が、1 つまたは複数の同じまたは異なる  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい、  
化合物 (I) に関する。

【0022】

別の態様 (D8) では、本発明は、  
m が 1 を意味し、

$R^4$  が、1 つ、2 つまたは 3 つの、同じまたは異なる  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよいイミダゾリルである、

化合物 (I) に関する。

別の態様 (D9) では、本発明は、  
m が 0 を意味する、

化合物 (I) に関する。

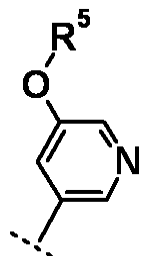
【0023】

別の態様 (CD1) では本発明は、  
m が 1 を意味し、

$R^4$  および環 A が一緒になって、

【0024】

【化4】



(式中、

$R^5$  は  $C_{1-6}$  アルキルである) である、  
化合物 (I) に関する。

別の態様 (CD2) では、本発明は、  
m が 1 を意味し、

$R^4$  および環 A が一緒になって、

【0025】

10

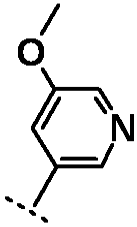
20

30

40



【化 5】



である、

化合物 ( I ) に関する。

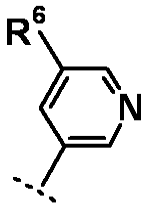
10

別の態様 ( C D 3 ) では、本発明は、  
m が 1 を意味し、

R<sup>4</sup> および環 A が一緒になって、

【 0 0 2 6 】

【化 6】



20

( 式中、

R<sup>6</sup> は、フッ素、塩素および臭素の中から選択される ) である、

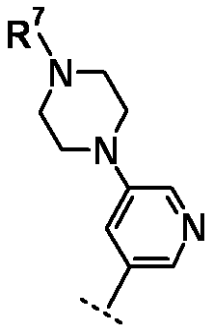
化合物 ( I ) に関する。

別の態様 ( C D 4 ) では、本発明は、  
m が 1 を意味し、

R<sup>4</sup> および環 A が一緒になって、

【 0 0 2 7 】

【化 7】



30

( 式中、

R<sup>7</sup> が、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>4-12</sub> シクロアルキル  
アルキル、3 ~ 6 員のヘテロシクリル、- C ( O ) C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>1-6</sub> アルキルオ  
キシ - C<sub>1-6</sub> アルキルの中から選択される ) である、

40

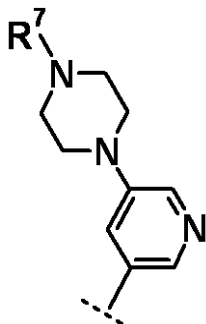
化合物 ( I ) に関する。

別の態様 ( C D 5 ) では、本発明は、  
m が 1 を意味し、

R<sup>4</sup> および環 A が一緒になって、

【 0 0 2 8 】

## 【化 8】



( 式中、

$R^7$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-12}$ シクロアルキルアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルキルオキシ- $C_{1-6}$ アルキルから選択される)である

化合物 ( I ) に関する。

## 【 0 0 2 9 】

別の態様 ( E 1 ) では、本発明は、  
X が塩素を意味する、  
化合物 ( I ) に関する。

別の態様 ( E 2 ) では、本発明は、  
X がフッ素を意味する、  
化合物 ( I ) に関する。

上述の構造的態様 A 1 ~ A 1 1、B 1 および B 2、C 1 ~ C 4、D 1 ~ D 9、C D 1 ~ C D 5、E 1 および E 2 のすべてが様々な態様 A 0、B 0、C 0、D 0、C D 0 および E 0 のそれぞれ好ましい実施形態であり、C D 0 は、C 0 と D 0 の組合せを表す。本発明による化合物 ( I ) の異なる分子の部分に関する、構造的態様 A 0 ~ A 1 1、B 0 ~ B 2、C 0 ~ C 4、D 0 ~ D 9、C D 0 ~ C D 5 および E 0 ~ E 2 は、所望する場合組合せ A B C D E における順序を互いに換えることによって、好ましい化合物 ( I ) を得ることができる。各組合せ A B C D E は、本発明による化合物の個々の実施形態または一般的な量を表し、規定する。この組合せで定義された、各個々の実施形態または部分的な量もまた、

## 【 0 0 3 0 】

本発明は、一般式 ( I ) の化合物の水和物、溶媒和物、多形、代謝物、誘導体およびプロドラッグにさらに関する。

本発明は、一般式 ( I ) の化合物の、無機もしくは有機の酸または塩基との薬学的に許容される塩にさらに関する。

## 【 0 0 3 1 】

別の態様では、本発明は、医薬としての、一般式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、ヒトまたは動物の体の治療のための方法における使用のための、一般式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、がん、感染症、炎症および自己免疫性疾患の治療および / または予防における使用のための、一般式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、ヒトおよび動物の体におけるがん、感染症、炎症および自己免疫性疾患の治療および / または予防のための方法における使用のための、一般式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、がん、感染症、炎症および自己免疫性疾患の治療および / または予防のための医薬組成物を調製するための、一般式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

## 10

20

30

## 40

50

$\text{H}_3)_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  および  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$  が含まれる。

【0036】

アルキルのさらなる例は、メチル (Me;  $-\text{CH}_3$ )、エチル (Et;  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1-プロピル (n-プロピル; n-Pr;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-プロピル (i-Pr; イソ-プロピル;  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1-ブチル (n-ブチル; n-Bu;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-メチル-1-プロピル (イソ-ブチル; i-Bu;  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2-ブチル (sec-ブチル; sec-Bu;  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-メチル-2-プロピル (tert-ブチル; t-Bu;  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、1-ペンチル (n-ペンチル;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、3-メチル-1-ブチル (イソ-ペンチル;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-メチル-2-ブチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2, 2-ジメチル-1-プロピル (ネオ-ペンチル;  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2-メチル-1-ブチル ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1-ヘキシル (n-ヘキシル;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2-ヘキシル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-ヘキシル ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ )、2-メチル-2-ペンチル ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-メチル-2-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、4-メチル-2-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3-メチル-3-ペンチル ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-メチル-3-ペンチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2, 3-ジメチル-2-ブチル ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3, 3-ジメチル-2-ブチル ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2, 3-ジメチル-1-ブチル ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ )、2, 2-ジメチル-1-ブチル ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3, 3-ジメチル-1-ブチル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2-メチル-1-ペンチル ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3-メチル-1-ペンチル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1-ヘプチル (n-ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2, 2-ジメチル-1-ペンチル、2, 3-ジメチル-1-ペンチル、2, 4-ジメチル-1-ペンチル、3, 3-ジメチル-1-ペンチル、2, 2, 3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル (n-オクチル)、1-ノニル (n-ノニル); 1-デシル (n-デシル) などである。

【0037】

プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの用語は、いずれのさらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有する飽和した炭化水素基を意味し、すべての異性体の形態が含まれる。

アルキルに対する上記定義はまた、アルキルが別の (組み合わせた) 基の一部である場合、例えば  $\text{C}_{x-y}$  アルキルアミノまたは  $\text{C}_{x-y}$  アルキルオキシなどにおいても適用される。

【0038】

アルキレンという用語もまたアルキルから誘導することができる。アルキレンはアルキルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式上、第2の原子価はアルキルの水素原子を取り除くことによって生成される。対応する基は、例えば  $-\text{CH}_3$  および  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  および  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  または  $>\text{CHCH}_3$  などである。

「 $\text{C}_{1-4}$  アルキレン」という用語には、例えば  $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、

( $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ) - 、 - ( $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ) - および -  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  - が含まれる。

アルキレンの他の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、1 - メチルエチレン、ブチレン、1 - メチルプロピレン、1, 1 - ジメチルエチレン、1, 2 - ジメチルエチレン、ペンチレン、1, 1 - ジメチルプロピレン、2, 2 - ジメチルプロピレン、1, 2 - ジメチルプロピレン、1, 3 - ジメチルプロピレン、ヘキシレンなどである。

【0039】

プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどの一般的用語とは、いずれのさらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての有り得る異性体の形態を意味し、すなわちプロピレンには、1 - メチルエチレンが含まれ、ブチレンとして、1 - メチルプロピレン、2 - メチルプロピレン、1, 1 - ジメチルエチレンおよび1, 2 - ジメチルエチレンが含まれる。

10

【0040】

アルキレンに対する上記定義はまた、アルキレンが別の(組み合わせた)基の一部である場合、例えば  $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$  アルキレンアミノまたは  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$  アルキレンオキシなどにおいても適用される。

【0041】

アルキルとは異なり、アルケニルは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、 $\text{C}-\text{C}$  二重結合により一緒に結合しており、炭素原子は1つの  $\text{C}-\text{C}$  二重結合の一部にしかることができない。本明細書中で以前に定義されたような、少なくとも2個の炭素原子を有するアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2個の水素原子が正式に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて第2の結合を形成する場合、対応するアルケニルが形成される。

20

アルケニルの例は、ビニル(エテニル)、プロパ - 1 - エニル、アリル(プロパ - 2 - エニル)、イソプロペニル、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、2 - メチル - プロパ - 2 - エニル、2 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチリデンプロピル、ペンタ - 1 - エニル、ペンタ - 2 - エニル、ペンタ - 3 - エニル、ペンタ - 4 - エニル、3 - メチル - ブタ - 3 - エニル、3 - メチル - ブタ - 2 - エニル、3 - メチル - ブタ - 1 - エニル、ヘキサ - 1 - エニル、ヘキサ - 2 - エニル、ヘキサ - 3 - エニル、ヘキサ - 4 - エニル、ヘキサ - 5 - エニル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 3 - エニル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 2 - エニル、2 - メチリデン - 3 - メチルブチル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 1 - エニル、ヘキサ - 1, 3 - ジエニル、ヘキサ - 1, 4 - ジエニル、ペンタ - 1, 4 - ジエニル、ペンタ - 1, 3 - ジエニル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、2, 3 - ジメチルブタ - 1, 3 - ジエンなどである。

30

【0042】

プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニルなどの一般的用語とは、いずれのさらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有する、すべての有り得る異性体の形態を意味し、すなわちプロペニルには、プロパ - 1 - エニルおよびプロパ - 2 - エニルが含まれ、ブテニルには、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニルなどが含まれる。

40

アルケニルは、二重結合(複数可)に関して *c i s* もしくは *t r a n s* または *E* もしくは *Z* 方向性で存在してもよい。

アルケニルに対する上記定義はまた、アルケニルが別の(組み合わせた)基の一部である場合、例えば  $\text{C}_{x-y}$  アルケニルアミノまたは  $\text{C}_{x-y}$  アルケニルオキシなどにおいても適用される。

【0043】

アルキレンとは異なり、アルケニレンは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なく

50

とも2個の隣接する炭素原子は、C - C二重結合により一緒に結合しており、炭素原子は1つのC - C二重結合の一部にしかなることができない。本明細書中で以前に定義されたような、少なくとも2個の炭素原子を有するアルキレンにおいて、隣接する炭素原子の位置の2個の水素原子が正式に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて第2の結合を形成する場合、対応するアルケニレンが形成される。

アルケニレンの例は、エテニレン、プロペニレン、1 - メチルエテニレン、ブテニレン、1 - メチルプロペニレン、1, 1 - ジメチルエテニレン、1, 2 - ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1, 1 - ジメチルプロペニレン、2, 2 - ジメチルプロペニレン、1, 2 - ジメチルプロペニレン、1, 3 - ジメチルプロペニレン、ヘキセニレンなどである。

【0044】

プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレンなどの一般的用語とは、いずれのさらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての有り得る異性体の形態を意味し、すなわちプロペニレンには1 - メチルエテニレンが含まれ、ブテニレンには、1 - メチルプロペニレン、2 - メチルプロペニレン、1, 1 - ジメチルエテニレンおよび1, 2 - ジメチルエテニレンが含まれる。

アルケニレンは、二重結合（複数可）に関して*c i s*もしくは*t r a n s*または*E*もしくは*Z*方向性で存在してもよい。

【0045】

アルケニレンに対する上記定義はまた、アルケニレンが別の（組み合わせた）基の一部の場合、例えばH O - C<sub>x-y</sub>アルケニレンアミノまたはH<sub>2</sub>N - C<sub>x-y</sub>アルケニレンオキシなどにおいても適用される。

アルキルとは異なり、アルキニルは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、C - C三重結合により一緒に結合している。本明細書中で以前に定義されたような、少なくとも2個の炭素原子を有するアルキルにおいて、いずれの場合も、隣接する炭素原子の位置の2個の水素原子が正式に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて、2つのさらなる結合を形成する場合、対応するアルキニルが形成される。

【0046】

アルキニルの例は、エチニル、プロパ - 1 - イニル、プロパ - 2 - イニル、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチル - プロパ - 2 - イニル、ペンタ - 1 - イニル、ペンタ - 2 - イニル、ペンタ - 3 - イニル、ペンタ - 4 - イニル、3 - メチル - ブタ - 1 - イニル、ヘキサ - 1 - イニル、ヘキサ - 2 - イニル、ヘキサ - 3 - イニル、ヘキサ - 4 - イニル、ヘキサ - 5 - イニルなどである。

プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニル、デシニルなどの一般的用語とは、いずれのさらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての有り得る異性体の形態を意味し、すなわちプロピニルには、プロパ - 1 - イニルおよびプロパ - 2 - イニルが含まれ、ブチニルには、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチル - プロパ - 1 - イニル、1 - メチル - プロパ - 2 - イニルなどが含まれる。

炭化水素鎖が少なくとも1つの二重結合と、さらに少なくとも1つの三重結合の両方を担持する場合、定義ではこれは、アルキニルサブグループに属する。

【0047】

アルキニルに対する上記定義はまた、アルキニルが別の（組み合わせた）基の一部である場合、例えばC<sub>x-y</sub>アルキニルアミノまたはC<sub>x-y</sub>アルキニルオキシなどにおいても適用される。

アルキレンとは異なり、アルキニレンは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、C - C三重結合により一緒に結合している。本明細書中で以前に定義されたような、少なくとも2個の炭素原子を有するアルキレンにおいて、いずれの場合も、隣接する炭素原子の位置の2個の水素原子が正式に取り除かれ、遊離原子価が飽和されて、2つのさらなる結合を形成する場合、対応するアルキニレンが形成される。

アルキニレンの例は、エチニレン、プロピニレン、1 - メチルエチニレン、ブチニレン、1 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエチニレン、1, 2 - ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1, 1 - ジメチルプロピニレン、2, 2 - ジメチルプロピニレン、1, 2 - ジメチルプロピニレン、1, 3 - ジメチルプロピニレン、ヘキシニレンなどである。

#### 【0048】

プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレンなどの一般的用語とは、いずれのさらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての有り得る異性体の形態を意味し、すなわちプロピニレンには、1 - メチルエチニレンが含まれ、ブチニレンには、1 - メチルプロピニレン、2 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエチニレンおよび1, 2 - ジメチルエチニレンが含まれる。

アルキニレンに対する上記定義はまた、アルキニレンが別の（組み合わせた）基の一部である場合、例えば  $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$  アルキニレンアミノまたは  $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$  アルキニレンオキシなどにおいても適用される。

ヘテロ原子とは、酸素、窒素および硫黄原子を意味する。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、以前に定義されたアルキル（アルケニル、アルキニル）から、炭化水素鎖の1つまたは複数の水素原子を、互いに独立して、ハロゲン原子（同じでも異なってもよい）で置き換えることによって誘導される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）がさらに置換される場合、この置換は、いずれの場合も単置換または多置換の形態で、すべての水素担持炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。

#### 【0049】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{C})-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$  などである。

以前に定義されたハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）からは、ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）という用語も誘導される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は異なり、ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）は、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式上、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から水素原子を取り除くことによって、第2

の原子価が形成される。  
対応する基は、例えば  $-\text{CH}_2\text{F}$  および  $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$  および  $-\text{CHFCH}_2\text{F}-$  または  $>\text{CFCH}_2\text{F}$  などである。

上記定義はまた、対応するハロゲン含有基が別の（組み合わせた）基の一部である場合にも適用される。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素原子に関する。

#### 【0050】

シクロアルキルは、単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環のサブグループで構成される。この系は、飽和している。二環式炭化水素環では、2つの環が少なくとも2個の炭素原子を一緒に有するようにこれらが一緒に結合している。スピロ炭化水素環では、1個の炭素原子（スピロ原子）は、2つの環に一緒に属している。

シクロアルキルが置換される場合、この置換は、いずれの場合も単置換または多置換の形態で、すべての水素担持炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。シクロアルキルそれ自体は、環系のすべての適した位置を介して、この分子に置換基として連結されていてもよい。

シクロアルキルの例は、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、シクロヘプチル、ビシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビシクロ[4.4.0]デシル（デカヒドロナフチル）、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビシクロ[4.

1.0]ヘプチル(ノルカラニル)、ビスクロ[3.1.1]ヘプチル(ピナニル)、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチルなどである。

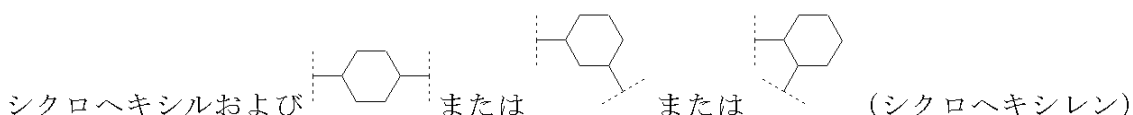
シクロアルキルに対する上記定義はまた、シクロアルキルが別の(組み合わせた)基の一部である場合、例えば $C_{x-y}$ シクロアルキルアミノ、 $C_{x-y}$ シクロアルキルオキシまたは $C_{x-y}$ シクロアルキルアルキルなどにおいても適用される。

シクロアルキルの遊離原子価が飽和している場合、環式脂肪族基が得られる。

したがって、シクロアルキレンという用語は、以前に定義されたシクロアルキルから誘導することができる。シクロアルキルとは異なり、シクロアルキレンは二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式上、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を取り除くことで得られる。対応する基は、例えば：

【0051】

【化9】



である。

【0052】

シクロアルキレンに対する上記定義はまた、シクロアルキレンが別の(組み合わせた)基の一部である場合、例えば $HO-C_{x-y}$ シクロアルキレンアミノまたは $H_2N-C_{x-y}$ シクロアルキレンオキシなどにおいても適用される。

シクロアルケニルはまた、単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環のサブグループで構成される。しかし、この系は不飽和であり、すなわち少なくとも1つのC-C二重結合が存在するが、芳香族系は存在しない。本明細書中で以前に定義されたようなシクロアルキルにおいて、隣接する環式の炭素原子の位置の2個の水素原子が正式に取り除かれ、遊離原子価が飽和して第2の結合を形成する場合、対応するシクロアルケニルが得られる。

シクロアルケニルが置換される場合、この置換は、いずれの場合も単置換または多置換の形態で、すべての水素担持炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。シクロアルケニルそれ自体は、環系のすべての適した位置を介して、この分子に置換基として連結されていてもよい。

シクロアルケニルの例は、シクロプロパ-1-エニル、シクロプロパ-2-エニル、シクロブタ-1-エニル、シクロブタ-2-エニル、シクロペンタ-1-エニル、シクロペンタ-2-エニル、シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキサ-2-エニル、シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘプタ-1-エニル、シクロヘプタ-2-エニル、シクロヘプタ-3-エニル、シクロヘプタ-4-エニル、シクロブタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-1,4-ジエニル、シクロペンタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1,5-ジエニル、シクロヘキサ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,4-ジエニル、シクロヘキサ-2,5-ジエニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエニル(ノルボルナ-2,5-ジエニル)、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニル(ノルボルネニル)、スピロ[4.5]デカ-2-エニルなどである。

【0053】

シクロアルケニルに対する上記定義はまた、シクロアルケニルが別の(組み合わせた)基の一部である場合、例えば $C_{x-y}$ シクロアルケニルアミノ、 $C_{x-y}$ シクロアルケニルオキシまたは $C_{x-y}$ シクロアルケニルアルキルなどにおいても適用される。

シクロアルケニルの遊離原子価が飽和している場合、不飽和の環式脂肪族基が得られる。

したがって、シクロアルケニレンという用語は、以前に定義されたシクロアルケニルから誘導することができる。シクロアルケニルとは異なりシクロアルケニレンは二価であり

10

20

30

40

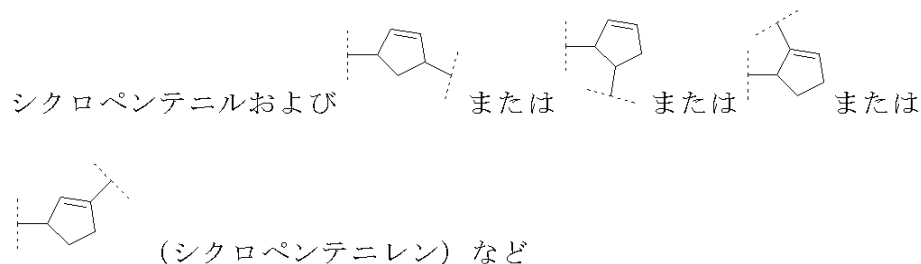
50



、2つの結合パートナーを必要とする。形式上、第2の原子価は、シクロアルケニルから水素原子を取り除くことで得られる。対応する基は、例えば：

【0054】

【化10】



10

である。

シクロアルケニレンに対する上記定義はまた、シクロアルケニレンが別の(組み合わせた)基の一部である場合、例えば  $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$  シクロアルケニレンアミノまたは  $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$  シクロアルケニレンオキシなどにおいても適用される。

【0055】

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する単環式、二環式または三環式炭素環を意味する。好ましくは、アリールは、6個の炭素原子(フェニル)を有する単環式基、または9もしくは10個の炭素原子を有する二環式基(2つの6員環または5員環を有する1つの6員環)を意味し、第2の環はまた芳香族であってもよいが、飽和もしくは部分的に飽和していてもよい。

20

アリールが置換される場合、この置換は、いずれの場合も単置換または多置換の形態で、すべての水素担持炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。アリールそれ自体は、環系のすべての適した位置を介して、この分子に置換基として連結されていてもよい。

【0056】

アリールの例は、フェニル、ナフチル、インダニル(2,3-ジヒドロインデニル)、インデニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、テトラリニル)、ジヒドロナフチル(1,2-ジヒドロナフチル)、フルオレニルなどである。

30

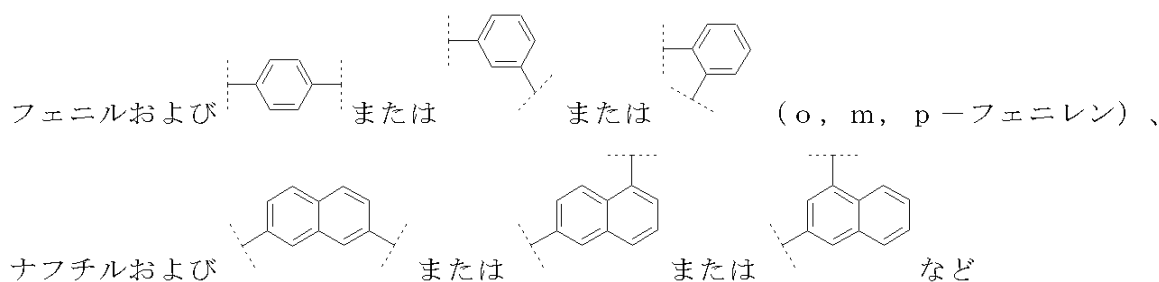
アリールの上記定義はまた、アリールが別の(組み合わせた)基の一部である場合、例えばアリールアミノ、アリールオキシまたはアリールアルキルなどにおいても適用される。

アリールの遊離原子価が飽和している場合、芳香族基が得られる。

アリーレンという用語はまた、以前に定義されたアリールから誘導することができる。アリーレンとは異なり、アリーレンは二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式上、第2の原子価は、アリールから水素原子を取り除くことによって形成される。対応する基は、例えば：

【0057】

【化11】



40

である。

【0058】

50

アリーレンに対する上記定義はまた、アリーレンが別の（組み合わせた）基の一部である場合、例えば  $\text{H O}$  - アリーレンアミノまたは  $\text{H}_2\text{N}$  - アリーレンオキシなどにおいても適用される。

#### 【 0 0 5 9 】

ヘテロシクリルは、以前に定義されたシクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから、炭化水素環内の 1 つもしくは複数の基 -  $\text{C H}_2$  - を互いに独立して、基 -  $\text{O}$  - 、  
-  $\text{S}$  - もしくは -  $\text{N H}$  - で置き換えることによって、または 1 つもしくは複数の基 =  $\text{C H}$  - を基 =  $\text{N}$  - で置き換えることによって誘導される環系を意味し、全部で 5 個以下のヘテロ原子が存在してもよく、少なくとも 1 個の炭素原子が、2 個の酸素原子の間に、および 2 個の硫黄原子間に、または 1 個の酸素と 1 個の硫黄原子の間に存在してもよく、この環全体として化学的安定性を有していなければならない。ヘテロ原子は、すべての可能な酸化段階において存在してもよい（硫黄 スルホキシド -  $\text{S O}$  - 、スルホン -  $\text{S O}_2$  - ; 窒素  $\text{N}$  オキシド）。ヘテロシクリルには、ヘテロ芳香族環は存在せず、すなわちヘテロ原子は芳香族系の一部ではない。

#### 【 0 0 6 0 】

シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから誘導されることの直接的結果とは、ヘテロシクリルが、飽和または不飽和の形態で存在してもよい、単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環およびスピロヘテロ環のサブグループで構成されることである。

不飽和とは、対象となる環系内に少なくとも 1 つの二重結合が存在するが、ヘテロ芳香族系は形成されないことを意味する。二環式ヘテロ環では、2 つの環は、これらが少なくとも 2 個の（ヘテロ）原子を共通して有するように一緒に連結されている。スピロヘテロ環では、1 個の炭素原子（スピロ原子）が 2 つの環に一緒に属する。

#### 【 0 0 6 1 】

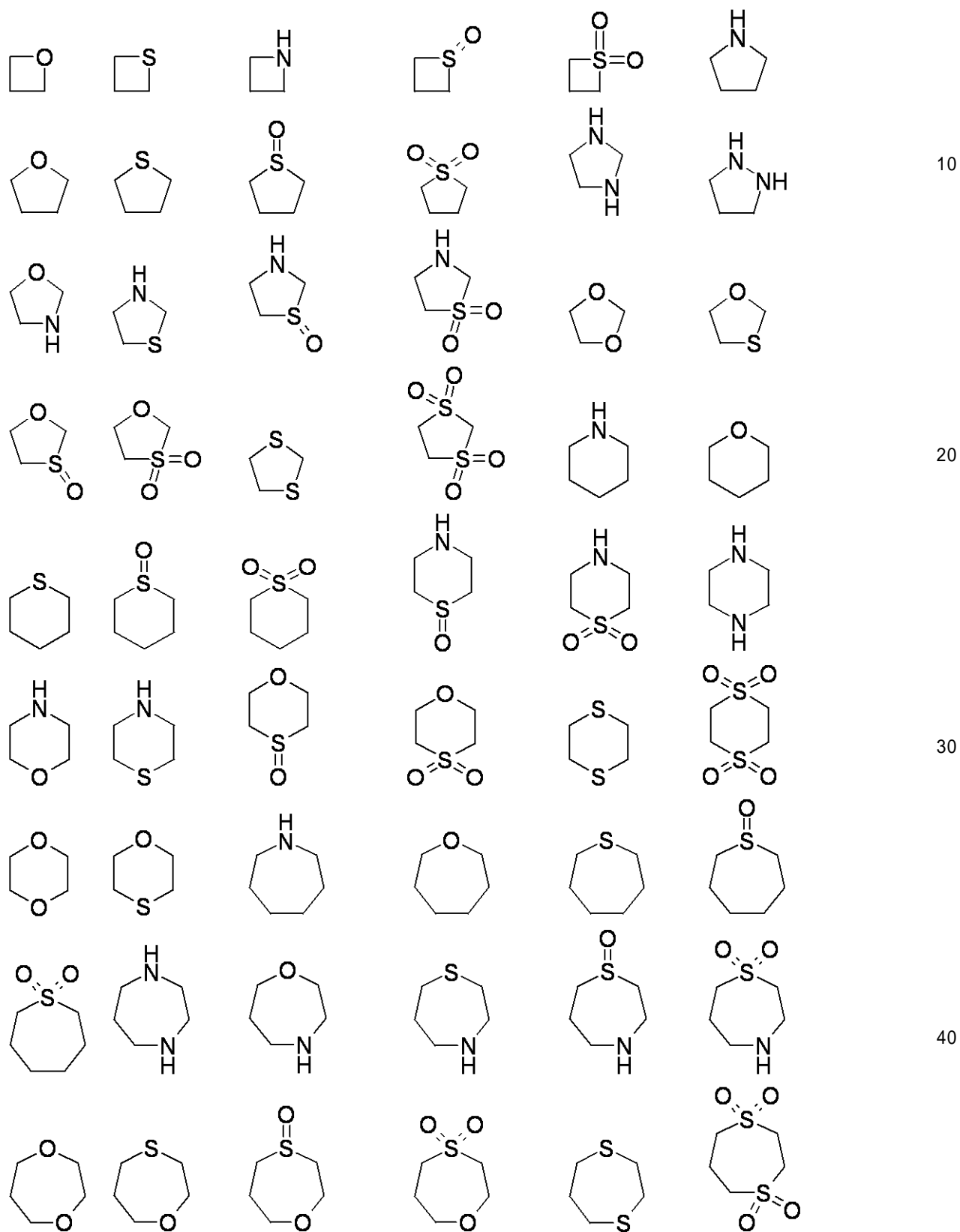
ヘテロシクリルが置換される場合、この置換は、いずれの場合も単置換または多置換の形態で、すべての水素担持炭素および / または窒素原子上で互いに独立して行われてもよい。ヘテロシクリルそれ自体は、環系のすべての適した位置を介して、この分子に置換基として連結されていてもよい。

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル -  $\text{S}$  - オキシド、チオモルホリニル -  $\text{S}$  ,  $\text{S}$  - ジオキシド、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[ 1, 4 ] - オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル -  $\text{S}$  ,  $\text{S}$  - ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロ - ピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル -  $\text{S}$  - オキシド、テトラヒドロチエニル -  $\text{S}$  ,  $\text{S}$  - ジオキシド、ホモチオモルホリニル -  $\text{S}$  - オキシド、2, 3 - ジヒドロアゼト、2  $\text{H}$  - ピロリル、4  $\text{H}$  - ピラニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、8 - アザ - ビシクロ [ 5 . 1 . 0 ] オクチル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプチル、8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、2, 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプチル、1 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクチル、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、3, 9 - ジアザ - ビシクロ [ 4 . 2 . 1 ] ノニル、2, 6 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノニル、1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デシル、1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デシル、2, 6 - ジアザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプチル、2, 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノニル、2, 6 - ジアザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクチル、3, 9 - ジアザ - スピロ [ 5 . 5 ] ウンデシル、2, 8 - ジアザ - スピロ [ 4, 5 ] デシルなどである。

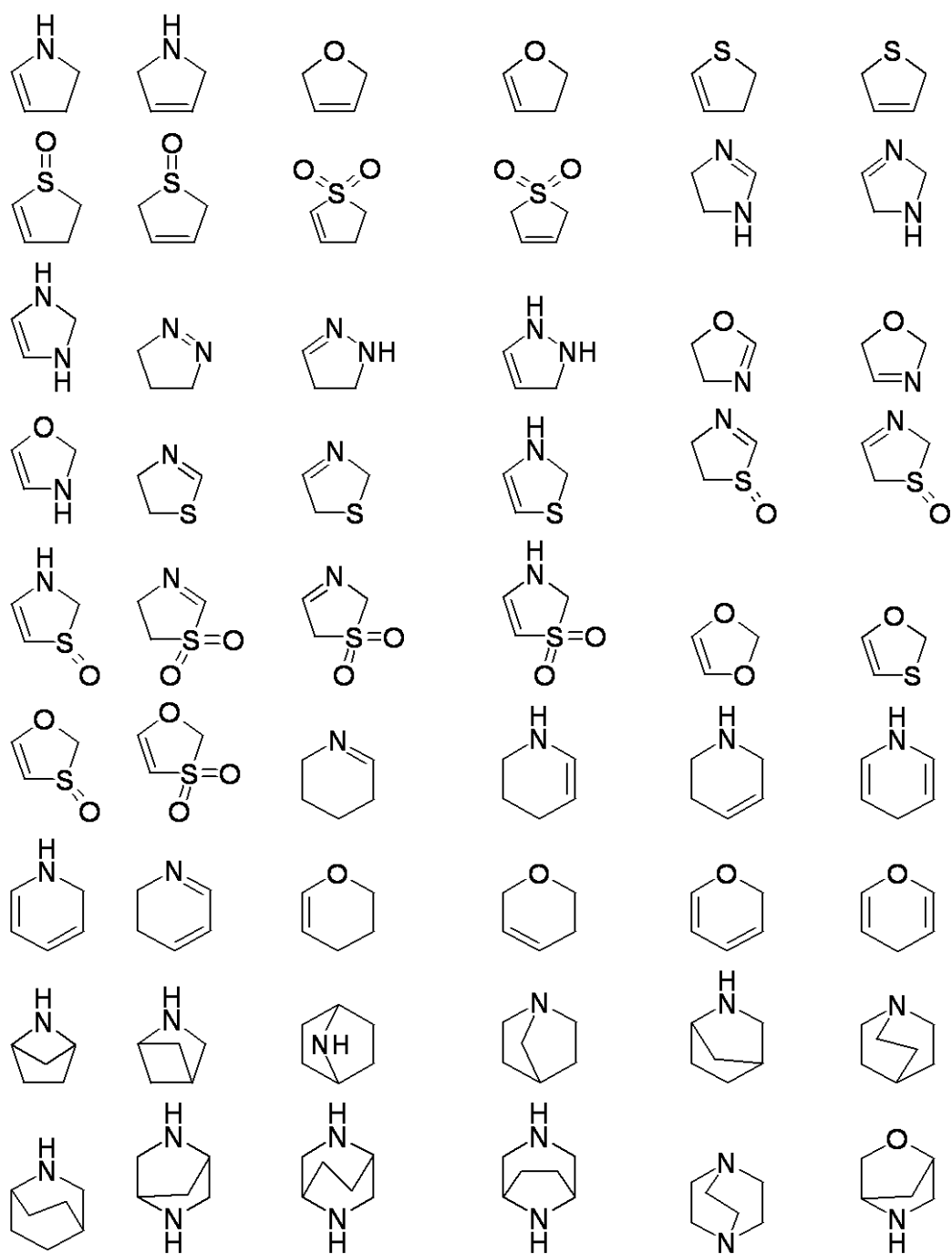
## 【 0 0 6 2 】

さらなる例は、以下に例示された構造体であり、これらは、各水素担持原子（水素と交換された）を介して付着され得る：

## 【 化 1 2 】



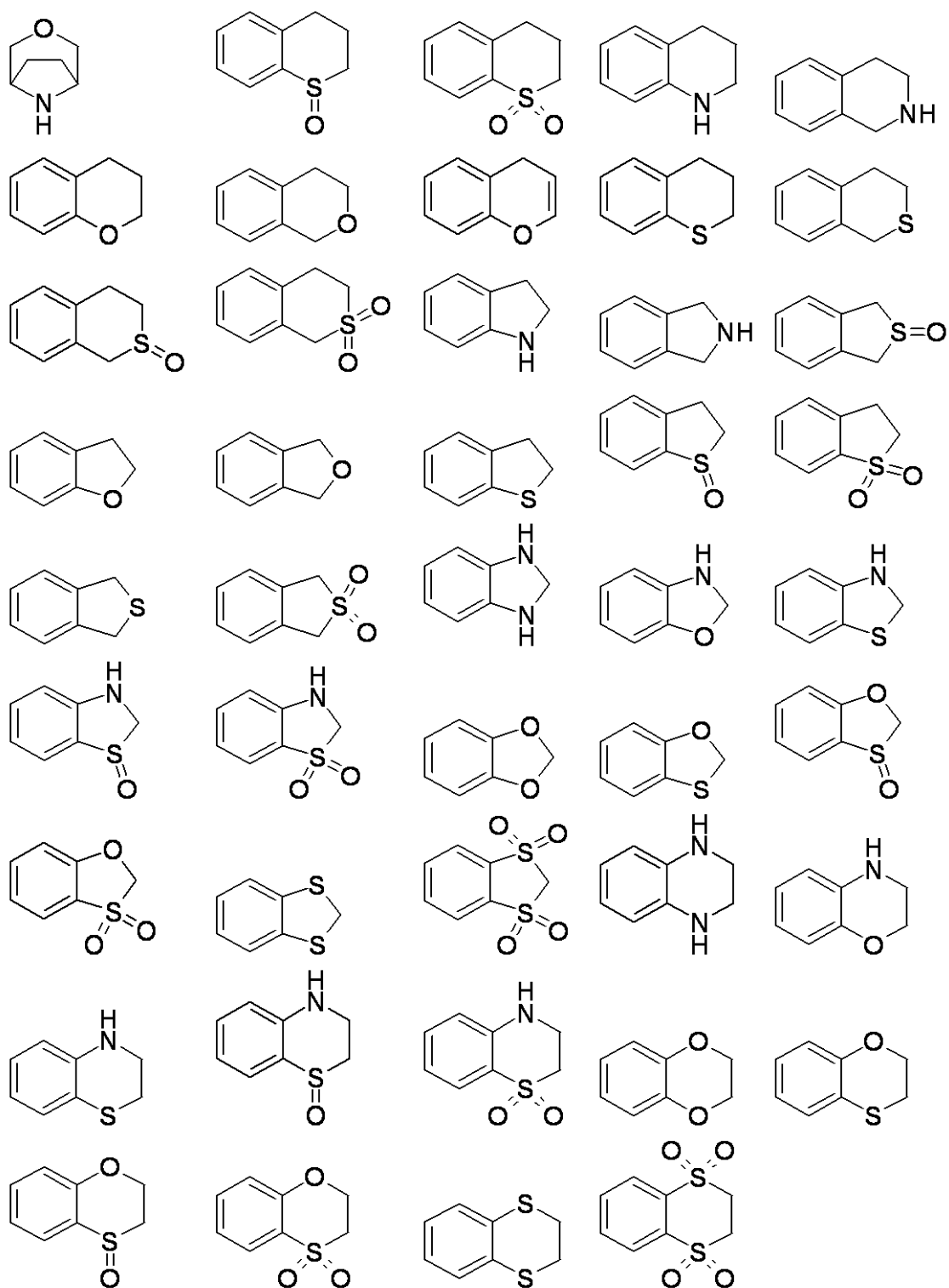
## 【 0 0 6 3 】



10

20

30



10

20

30

40

## 【 0 0 6 5 】

ヘテロシクリルの上記定義はまた、ヘテロシクリルが別の（組み合わせた）基の一部である場合、例えばヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリルアルキルなどにおいても適用される。

ヘテロシクリルの遊離原子価が飽和している場合、ヘテロ環式基が得られる。

## 【 0 0 6 6 】

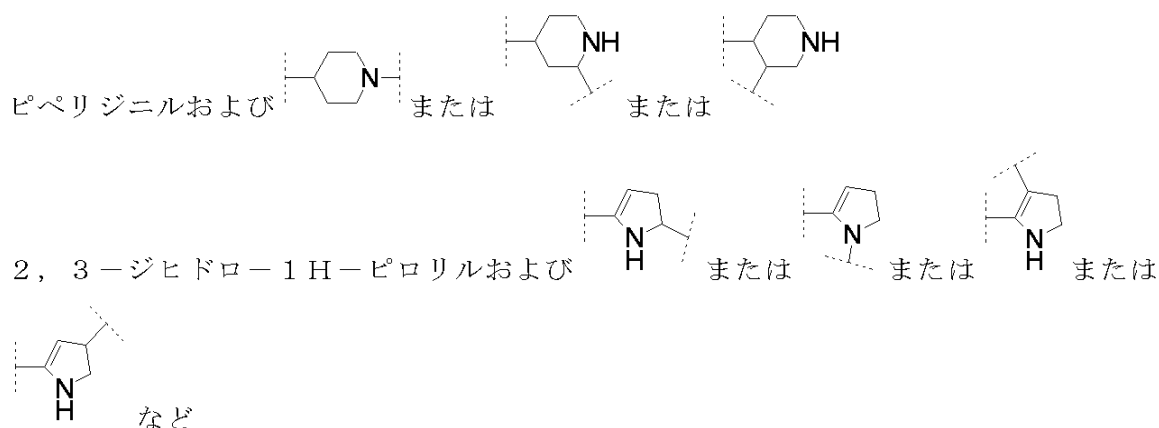
ヘテロシクリレンという用語はまた、以前に定義されたヘテロシクリルから誘導される。ヘテロシクリルとは異なり、ヘテロシクリレンは二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式上、第2の原子価は、ヘテロシクリルから水素原子を取り除くことで得

50

られる。対応する基は、例えば：

【 0 0 6 7 】

【 化 1 3 】



10

である。

【 0 0 6 8 】

ヘテロシクリレンの上記定義はまた、ヘテロシクリレンが別の（組み合わせた）基の一部である場合、例えば  $\text{HO}$  - ヘテロシクリレンアミノまたは  $\text{H}_2\text{N}$  - ヘテロシクリレンオキシなどにおいても適用される。

20

ヘテロアリールは、少なくとも1つのヘテロ芳香族環を有する単環式ヘテロ芳香族環または多環式環を意味し、これは、対応するアリールまたはシクロアルキル（シクロアルケニル）と比較した場合、1つまたは複数の炭素原子の代わりに、窒素、硫黄および酸素の中から互いに独立して選択される、1つまたは複数の同じまたは異なるヘテロ原子を含有し、この生成した基は、化学的に安定していなければならない。ヘテロアリールの存在に対する必要条件は、ヘテロ原子およびヘテロ芳香族系である。ヘテロアリールが置換される場合、この置換は、いずれの場合も単置換または多置換の形態で、すべての水素担持炭素および/または窒素原子上で互いに独立して行われてもよい。ヘテロアリールそれ自体は、環系のすべての適した位置、炭素と窒素の両方を介してこの分子に置換基として連結されていてもよい。

30

【 0 0 6 9 】

ヘテロアリールの例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル -  $\text{N}$  - オキシド、ピロリル -  $\text{N}$  - オキシド、ピリミジニル -  $\text{N}$  - オキシド、ピリダジニル -  $\text{N}$  - オキシド、ピラジニル -  $\text{N}$  - オキシド、イミダゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、イソオキサゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、オキサゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、チアゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、オキサジアゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、チアジアゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、トリアゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、テトラゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、ピリミドピリジル、プリニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル -  $\text{N}$  - オキシド、インドリル -  $\text{N}$  - オキシド、イソキノリル -  $\text{N}$  - オキシド、キナゾリニル -  $\text{N}$  - オキシド、キノキサリニル -  $\text{N}$  - オキシド、フタラジニル -  $\text{N}$  - オキシド、インドリジニル -  $\text{N}$  - オキシド、インダゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、ベンゾチアゾリル -  $\text{N}$  - オキシド、ベンゾイミダゾリル -  $\text{N}$  - オキシドなどである。

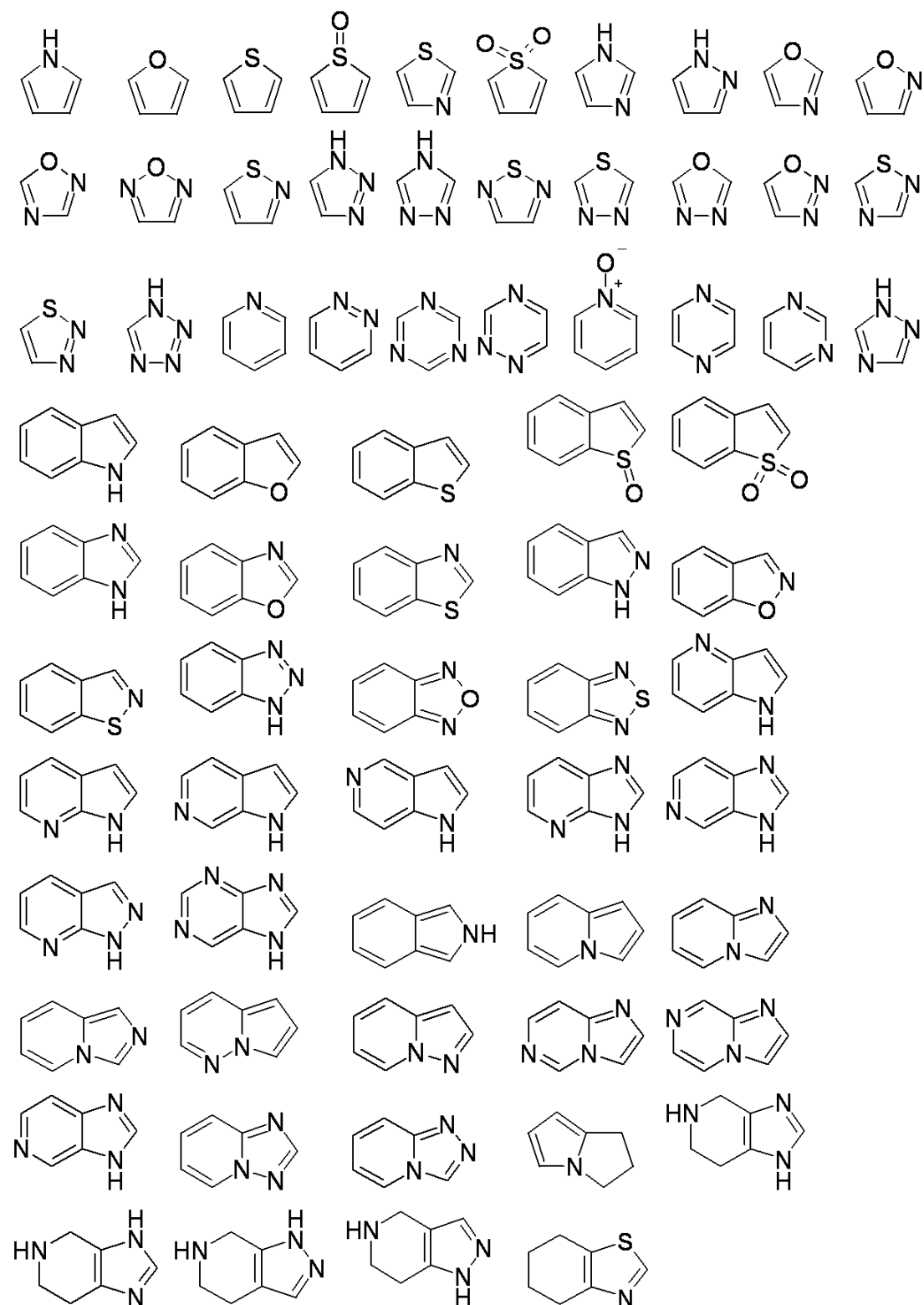
40

【 0 0 7 0 】

50

さらなる例は、以下に例示された構造体であり、これらは、各水素担持原子（水素と交換された）を介して付着され得る：

【化 1 4】



【0071】

ヘテロアリールの上記定義はまた、ヘテロアリールが別の（組み合わせた）基の一部である場合、例えばヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールアルキルなどにおいても適用される。

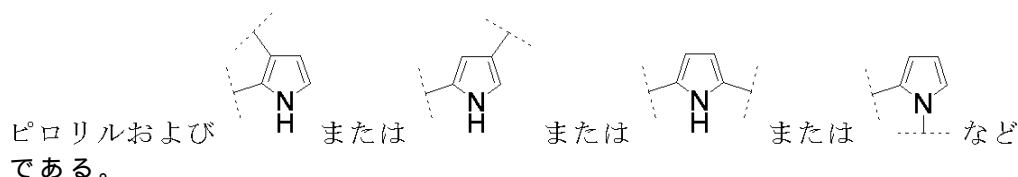
ヘテロアリールの遊離原子価が飽和している場合、ヘテロ芳香族基が得られる。

ヘテロアリーレンという用語はまた、以前に定義されたヘテロアリールからも誘導される。ヘテロアリールとは異なり、ヘテロアリーレンは二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式上、第2の原子価は、ヘテロアリールから水素原子を取り除くことで得られる。

【0072】

対応する基は、例えば：

【化15】



10

【0073】

ヘテロアリーレンの上記定義はまた、ヘテロアリーレンが別の（組み合わせた）基の一部である場合、例えば  $\text{HO}$  - ヘテロアリーレンアミノまたは  $\text{H}_2\text{N}$  - ヘテロアリーレンオキシなどにおいても適用される。

置換されているとは、対象となる原子に直接結合した水素原子が、別の原子または原子の別の基（置換基）で置き換えられることを意味する。開始条件（水素原子の数）に応じて、単置換または多置換を1個の原子上で行うことができる。ある特定の置換基との置換は、置換基と置換されることになる原子との許可された原子価が互いに一致し、この置換により安定した化合物（すなわち、例えば転位、環化または脱離などにより自然に変換されない化合物）が生じる場合にのみ可能である。

20

【0074】

二価の置換基、例えば  $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}$ 、 $=\text{NOR}$ 、 $=\text{NNRR}$ 、 $=\text{NN}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $=\text{N}_2$  などは、炭素原子の位置での置換基にしかなり得ないが、この中で二価の置換基  $=\text{O}$  はまた硫黄の位置での置換基となり得る。一般的に、置換は、二価の置換基により環系においてのみ行うことができ、2個のジェミナルな水素原子、すなわち置換以前に飽和している同じ炭素原子に結合した（複数の）水素原子による置き換えを必要とする。したがって、二価の置換基による置換は、環系の基 -  $\text{CH}_2$  - または硫黄原子においてのみ可能である。

30

【0075】

立体配置 / 溶媒和物 / 水和物：具体的に示されていない限り、明細書および付随する特許請求の範囲全体にわたり、記載した化学式または名称は、互変異性体およびすべての立体、光学および幾何異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体など）およびそのラセミ体ならびに別個のエナンチオマーの異なる比率での混合物、ジアステレオマー混合物、または前述の形態のいずれかの混合物（このような異性体およびエナンチオマーが存在する場合）、ならびに薬学的に許容されるその塩を含めた塩を包含するものとする。本発明の化合物および塩は、溶媒和していない形態、ならびに、例えば水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在することができる。一般的に、水和物などの溶媒和形態は、本発明の目的において、溶媒和していない形態と同等であるとみなされる。

40

【0076】

塩：「薬学的に許容される」という語句は、本明細書中で利用されることによって、健全な医学的判断の範囲であり、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題または合併症を起こすことなく、人および動物の組織と接触させて使用することに適しており、妥当な損益比が釣り合っているような化合物、物質、組成物、および / または剤形を指す。

【0077】

本明細書で使用する場合「薬学的に許容される塩」とは、酸性または塩基性のその塩を作製することで親化合物が改質された開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩

50



の例として、これらに限定されないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸など酸性残基のアルカリまたは有機塩などが含まれる。

例えば、このような塩には、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物／臭化水素酸塩、Ca - エデト酸塩／エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物／塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンスルホン酸塩、エストル酸塩エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩 (glycolylarsnulates)、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩 (isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタン  
10  
スルホン酸塩、メシル酸塩、臭化メチル塩、硝酸メチル塩、硫酸メチル、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオダイド、アンモニウム、ベンザチン、クロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミンおよびプロカインが含まれる。

さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属の陽イオンと共に形成することができる (Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照されたい)。  
20

#### 【0078】

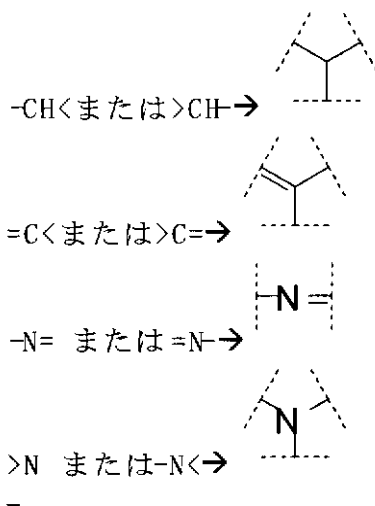
本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から、従来の化学的方法で合成することができる。一般的に、このような塩は、これら化合物の遊離酸または遊離塩基の形態を、十分な量の適当な塩基または酸と、水またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリル、もしくはこれらの混合物などの有機希釈液中で反応させることによって調製することができる。

例えば本発明の化合物を精製または単離するのに有用な、上述されたもの以外の他の酸の塩（例えばトリフルオロ酢酸塩）もまた本発明の一部を構成する。

一部の短縮した表示法およびこれらの構造に対応するものを以下に列挙する：  
30

#### 【0079】

##### 【化16】



例えば配列 X - Y - Z において、成分 Y は、構造的セクション - N = に対応するものとし、これは、X = N - Z、さらに X - N = Z の両方を意味する。

例えば

10

20

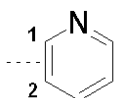
30

40

50

【 0 0 8 0 】

【 化 1 7 】



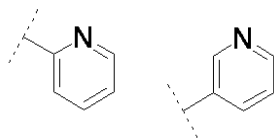
などの表現において、

点線は、環系が、炭素原子 1 または 2 を介して分子に付着していてもよく、したがって以下の表現

【 0 0 8 1 】

【 化 1 8 】

10



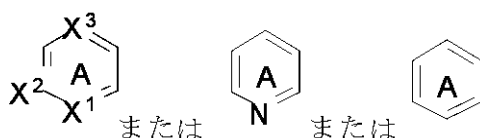
と同等であることを意味する。

例えば

【 0 0 8 2 】

【 化 1 9 】

20



などの表現において、

文字 A は、さらなる簡素化のための環の記号表示の機能を有し、例えば、対象の環が他の環に結合していることを示している。

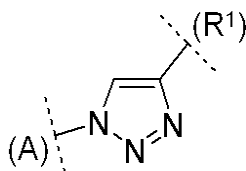
【 0 0 8 3 】

これらがどの隣接する基と結合するか、およびどの原子価で結合するかを決定することが重大な二価の基に対して、必要な場合、明確化の目的で、以下の表現の場合のように、対応する結合パートナーが括弧で示される：

30

【 0 0 8 4 】

【 化 2 0 】



または  $(R^2) - C(O)NH -$  または  $(R^2) - NHC(O) -$  ;

40

【 0 0 8 5 】

基または置換基は、多くの場合、対応する基の記号表示（例えば  $R^a$ 、 $R^b$  など）を有するいくつかの代替の基 / 置換基の中から選択される。分子の異なる部分において本発明による化合物を定義するためにこのような基が繰り返し使用される場合、様々な使用は互いに完全に独立しているとみなされることを常に覚えておかなければならない。

【 0 0 8 6 】

本発明の目的のための治療有効量とは、病気の症状を未然に防ぐことが可能であるか、またはこれらの症状を予防もしくは軽減することが可能であるか、または治療中の患者の生存を延長することが可能である物質の量を意味する。

略語リスト

50

## 【 0 0 8 7 】

Ac	アセチル	
aq.	水中、水性	
ATP	アデノシン三リン酸	
BiPh	ビフェニル	
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
Bu	ブチル	
c	濃度	10
d	日	
dba	ジベンジリデンアセトン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
DIPEA	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(Huening塩基)	
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	20
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EGTA	エチレンジグリコール四酢酸	
eq	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
Et	エチル	30
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
h	時間	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
i	イソ	
Kat., kat.	触媒、触媒の	40
conc.	濃縮した	
LC	液体クロマトグラフィー	
sln.	溶液	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
min	分	
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー	

## 【 0 0 8 8 】

(表続き)

MS	質量分析法	
NBS	N-ブロモ-スクシンイミド	
NMM	N-メチルモルホリン	
NMP	N-メチルピロリドン	
NP	順相	
n.a.	該当なし	
PBS	リン酸緩衝食塩水	10
Ph	フェニル	
Pr	プロピル	
Py	ピリジン	
rac	ラセミの	
red.	還元	
R <sub>f</sub> (Rf)	保持因子	
RP	逆相	
rt	周辺温度	
S <sub>N</sub>	求核置換	20
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド	
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル	
TBME	tert-ブチルメチルエーテル	
TBTU	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	
tBu	tert-ブチル	
TEA	トリエチルアミン	
temp.	温度	
tert	第3級	30
Tf	トリフレート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMS	トリメチルシリル	
t <sub>Ret.</sub>	保持時間(HPLC)	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	
UV	紫外線	40

## 【 0 0 8 9 】

本発明の特徴および利点は、その範囲を限定することなく、例を用いて本発明の原理を例示する以下の詳細な例から明らかとなろう。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 9 0 】

本発明による化合物の調製

一般的方法

別途述べられていない限り、すべての反応は、化学実験室において一般的に使用されている方法を使用して、商業的に入手可能な装置で行われる。空気および/または湿気に敏

感な出発物質は、保護ガス下で保存され、これらとの対応する反応および操作は、保護ガス（窒素またはアルゴン）下で行われる。

本発明による化合物は、ソフトウェアAutonom(Beilstein)を使用し、CAS法に従い命名される。

マイクロ波反応は、バイオタージ製の開始剤/反応器において、またはCEM製のExplorerにおいて、密閉した容器（好ましくは2、5または20mL）内で、好ましくは攪拌しながら行われる。

#### 【0091】

##### クロマトグラフィー

分取中圧クロマトグラフィー(MPLC)に対して、シリカゲル、Millipore製(名称:Granula Silica Si-60A 35~70μm、NP相)またはC-18RP-シリカゲル(RP-相)、Macherey Nagel製(名称:Polygoprep100-50C18)が使用される。

自動化された順相クロマトグラフィーはまた、CombiFlash Companion XL装置上で、CombiFlash Foxy200フラクションコレクターまたはCombiFlash Companion Rf装置、ISCO製と組み合わせて行う。これに対しては、商業的に入手可能なRediSepRf(120gシリカゲル)ワンウェイカラムが使用される。さらに、自動化された順相クロマトグラフィーもまたBiotage製Isolera Flash Purification装置で行うことができる。これに対して、商業的に入手可能なワンウェイSNAP-カートリッジ（例えば50gのシリカゲル）が使用される。

薄層クロマトグラフィーは、Merck製ガラス（蛍光インジケータF-254）上での既製のシリカゲル60TLCプレートで行う。

#### 【0092】

本発明による例化合物の分取高压クロマトグラフィー(RP HPLC)は、Waters製カラム(名称:X Terra Prep. MS C18、5μm、30×100mmまたはX Terra Prep. MS C18、5μm、50×100mm OBDまたはSymmetry C18、5μm、19×100mmまたはSunfire C18 OBD、19×100mm、5μmまたはSunfire Prep C10μm OBD 50×150mmまたはX-Bridge Prep C18 5μm OBD 19×50mm)またはX-Bridge Prep C18 10μm OBD 50×150mm)、Agilent製カラム(名称:Zorbax SB-C8 5μm Prep HT 21.2×50mm)およびPhenomenex製カラム(名称:Gemini C18 5μm AXIA 21.2×50mmまたはGemini C18 10μm 50×150mm)で行う。0.1% HCOOHを水に加えながら(酸性条件)、H<sub>2</sub>O/アセトニトリルまたはH<sub>2</sub>O/MeOHの異なる勾配を使用して化合物を溶出する。塩基性条件下でのクロマトグラフィーに対して、H<sub>2</sub>O/アセトニトリル勾配も使用されるが、水は以下の通りアルカリ性にする: 5mLのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>溶液(1LのH<sub>2</sub>O中158g)および2mLのNH<sub>3</sub>(MeOH中7M)をH<sub>2</sub>Oと共に1Lまで補充する。

#### 【0093】

本発明による例化合物の順相(NP HPLC)上での分取高压クロマトグラフィーを、Macherey & Nagel製カラム(名称:Nucleosil、50-7、40×250mm)およびVDS Optilab製カラム(名称:Kromasil 100 NH<sub>2</sub>、10μm、50×250mm)で行う。0.1% NH<sub>3</sub>をMeOHに加えながら、DCM/MeOHの異なる勾配を使用して化合物を溶出する。

#### 【0094】

中間体化合物の分析用HPLC(反応制御)を、Agilent製カラム(名称:Zorbax SB-C8、5μm、21.2×50mmまたはZorbax SB-C8 3.5μm 2.1×50mm)およびPhenomenex製カラム(名称:Gemi

10

20

30

40

50

n i C 1 8 3  $\mu$  m 2  $\times$  3 0 m m ) を使用して行う。分析用機器は、いずれの場合も質量検出器も備えている。

【 0 0 9 5 】

H P L C - 質量分析 / U V - 分光分析

本発明による例化合物を特徴づけるための保持時間 / M S - E S I <sup>+</sup> を、H P L C - M S 装置 ( 質量検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー ) を使用して生成する。注入ピークで溶出する化合物に、保持時間  $t_{Ret.} = 0.00$  を与える。

【 0 0 9 6 】

H P L C - M S 方法 A

H P L C : A g i l e n t

1 1 0 0 S e r i e s

10

M S : A g i l e n t

L C / M S D S L

カラム :

W a t e r s 、 X B r i d g e ( 商 標 ) C 1 8 、  
2 . 5  $\mu$  m 、 2 . 1  $\times$  2 0 m m ( P a r t . N o

1 8 6 0 0 3 2 0 1 )

溶出液 :

A : 0 . 1 % N H <sub>3</sub> ( = p H 9 ~ 1 0 )

B : アセトニトリル H P L C 等級

検出 :

M S : ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲 :

1 2 0 ~ 8 0 0 m / z

流量 :

1 . 0 0 m L / 分

20

カラム温度 :

6 0

勾配 :

0 . 0 0 分 5 % B

0 . 0 0 ~ 2 . 5 0 分 5 % 9 5 % B

2 . 5 1 ~ 2 . 8 0 分 9 5 % B

2 . 8 1 ~ 3 . 1 0 分 9 5 % 5 % B

【 0 0 9 7 】

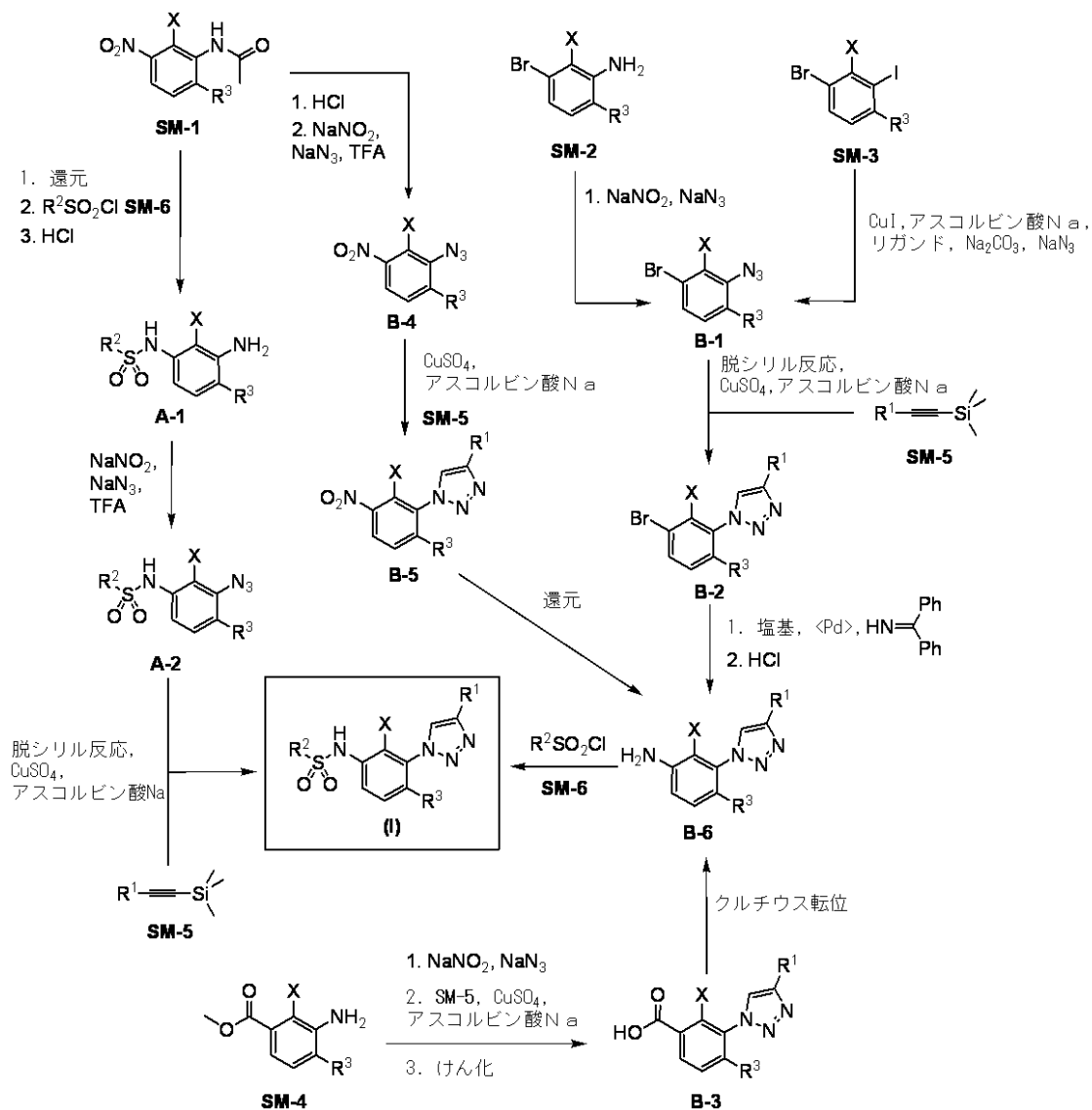
本発明による化合物は、一般式の置換基が本明細書中で以前に記載した意味を有する本明細書で以下に記載されている合成方法で調製する。これらの方法は、その対象およびこれらの例に対して特許請求された化合物の範囲を限定することなく、本発明の例示とすることを意図する。開始化合物の調製が記載されていない場合、これらは商業的に入手可能であるか、または本明細書中に記載されている知られている化合物または方法と同じように調製することができる。文献に記載されている物質は、公開された合成方法に従い調製する。

30

【 0 0 9 8 】

スキーム 1 a : 化合物 ( I ) への一般的合成経路

## 【化 2 1】



10

20

30

## 【0099】

本発明による化合物(I)は、市販されているか、または以下に記載されているように合成できる出発物質SM-1～SM-6から開始して、一般的反応物スキーム1aに記載されているようないくつかの方法で調製することができる。

## 【0100】

化合物(I)は、アジドA-2と、脱保護したアルキンSM-5との銅触媒された[2+3]付加環化反応を介して合成することができる。アジドA-2は、対応するアニリンA-1から開始して、 $NaNO_2$ を用いたジアゾ化およびTFA中 $NaN_3$ を用いたアジド形成を介して得ることができる。アミンA-1は、ニトロ化合物SM-1から、ニトロ官能基の還元、スルホン酸クロリドまたはスルファモイルクロリドSM-6を用いたスルホンアミド形成およびそれに続く、例えば水性HClを用いたアミノ官能基の脱保護を介して作製する。

40

## 【0101】

代替の経路に従い、化合物(I)を、アニリンB-6およびスルホン酸(sulfonic acid)クロリドまたはスルファモイルクロリドSM-6から調製することができる：

アニリンB-6は、脱保護したニトロ化合物SM-1から開始して、これをアジドB-4に変換し、続いてトリアゾールB-5に環化し、最後に還元することで調製することができる。代わりに、アニリンB-6を、ベンゾフェノンイミンとのパラジウム触媒したアミ

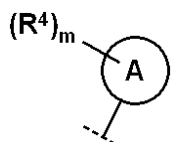
50

ノ化反応、続いて酸性条件下での脱保護を介してブロモ化合物 B - 2 から調製する。今度はこのブロモ化合物 B - 2 を、脱保護したアルキン S M - 5 およびアジド B - 1 (これは、今度、ジアゾ化を介して、それに続くアジド形成を伴い、アミノ化合物 S M - 2 から、または銅触媒したアジド形成を介してヨード化合物 S M - 3 から調製することができる) から開始して、銅触媒した [ 2 + 3 ] 環化付加反応を介して合成する。第 3 の代替法では、アニリン B - 6 は、クルチウス分解を介して対応する安息香酸 B - 3 から調製する。安息香酸 B - 3 は、安息香酸エステル S M - 4 から、アジド形成、銅触媒された [ 2 + 3 ] 環化付加反応、続いてエステル切断を介して調製することができる。

【 0 1 0 2 】

スキーム 1 a に描写されているような本発明による最終の化合物 ( I ) の基 R<sup>1</sup> は、構造

【化 2 2 】



を有する。

スキーム 1 a に描写されている合成経路の 1 つに従い直接合成され、R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> のいずれかに官能基 (例えばハロゲン原子、アミノおよびヒドロキシ基 (環式アミンを含む)、カルボン酸またはエステル官能基、ニトリル ( n i t r i l s ) などのようにさらに改質することができる) を担持する化合物 ( I ) は、任意選択で、確立した有機物の化学転換、例えばパラジウム - 触媒された架橋カップリング反応、アシル化、アミド化、添加、還元または (還元性) アルキル化などによりさらなる化合物 ( I ) へ誘導体化することができる。これらさらなるステップは、スキーム 1 a において描写されていない (しかしスキーム 1 b ~ 1 e を参照されたい)。

【 0 1 0 3 】

同様に、スキーム 1 a に描写されている合成経路のこれらさらなるステップを含むこと、すなわち中間体化合物との誘導体化反応を実行することもまた可能である。

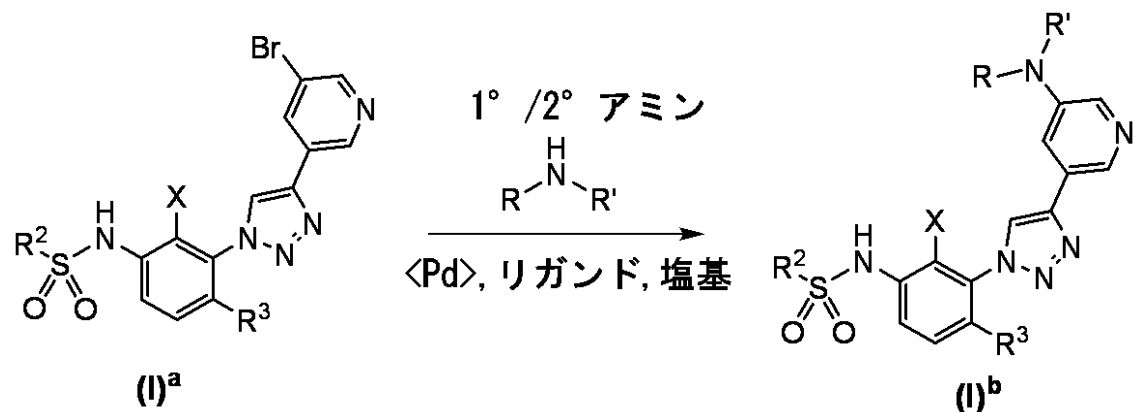
さらに、保護基を保持する構成単位を使用することも可能となり得る。すなわち脱保護に対するさらなるステップが必要である。

【 0 1 0 4 】

スキーム 1 b : B u c h w a l d - H a r t w i g 架橋カップリング反応による分類 ( I )<sup>a</sup> の化合物 ( I ) の誘導体化

【 0 1 0 5 】

【化 2 3 】

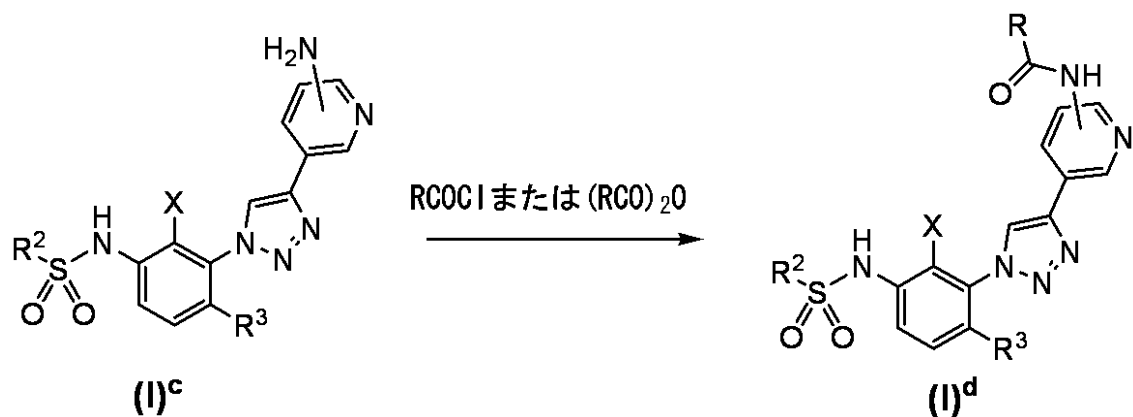


スキーム 1 c : アシル化による分類 ( I )<sup>c</sup> の化合物 ( I ) の誘導体化

【 0 1 0 6 】



## 【化 2 4】

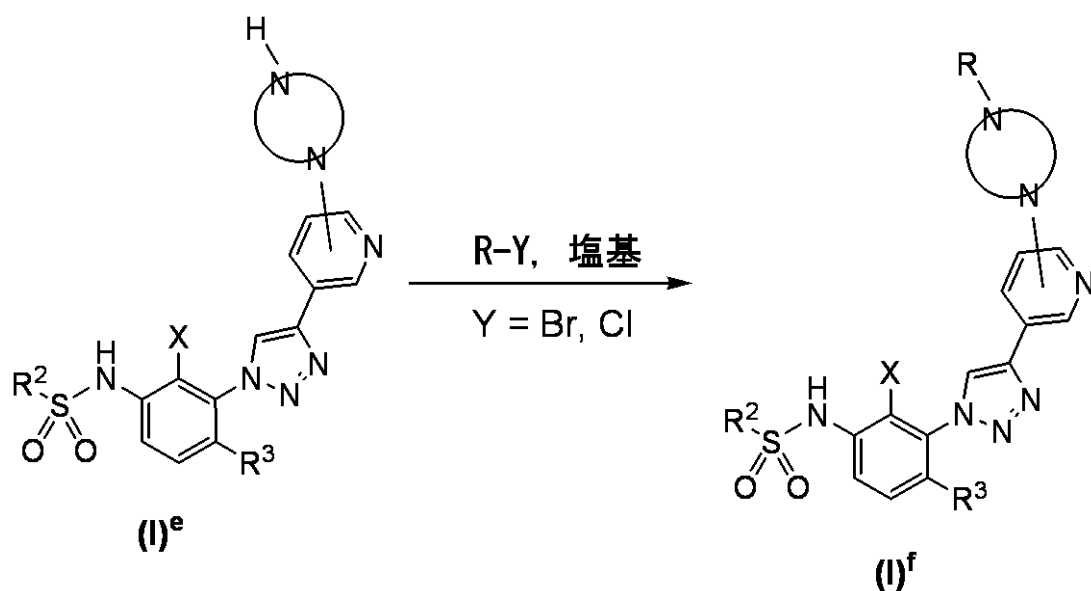


10

スキーム 1 d : アルキル化による分類 (I)<sup>e</sup> の化合物 (I) の誘導体化

## 【 0 1 0 7】

## 【化 2 5】



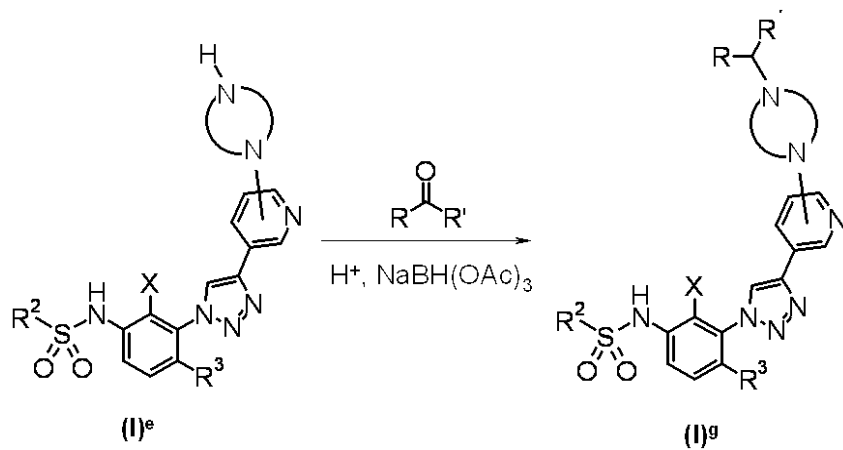
20

30

スキーム 1 e : 還元的アミノ化による分類 (I)<sup>e</sup> の化合物 (I) の誘導体化

## 【 0 1 0 8】

## 【化 2 6】



40

## 【 0 1 0 9】

A . 出発物質の合成

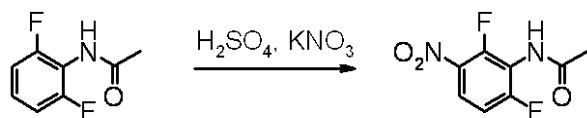
A . 1 . SM - 1 の合成

A . 1 . 1 . SM - 1 a の合成のための実験手順

50

【 0 1 1 0 】

【 化 2 7 】



SM-1a

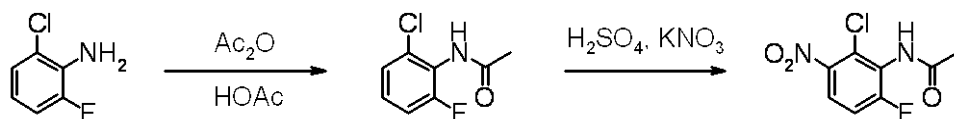
2, 6 - ジフルオロアセトアニリド ( 4 . 0 0 g 、 2 3 . 4 m m o l ) を濃縮  $H_2SO_4$  ( 1 0 m L ) 中に取り込み、 - 1 0 に冷却する。  $KNO_3$  ( 4 . 7 3 g 、 4 6 . 7 m m o l ) を攪拌しながら少量ずつ加える。添加完了後、冷却槽を取り除き、この混合物をゆっくりと室温に温め、2 時間攪拌する。この反応混合物を氷水に注ぎ入れる。生成した沈殿物を濾別し、真空中で乾燥させることによって、SM - 1 a を得る ( H P L C - M S :  $t_{Ret.} = 0 . 5 0$  分 ; M S ( M + H )  $^+ = 2 1 5$  ) 。これをさらなる精製なしで使用する。

10

【 0 1 1 1 】

A . 1 . 2 . SM - 1 b の合成のための実験手順

【 化 2 8 】



SM-1b

20

## ステップ 1

H O A c ( 9 0 m L ) 中 2 - クロロ - 6 - フルオロアニリン ( 2 4 . 8 g 、 1 6 5 m m o l ) に、  $Ac_2O$  ( 1 8 m L 、 1 8 9 m m o l ) を加え、この混合物を 9 0 で 1 時間攪拌する。室温まで冷却後、  $H_2O$  を加え、攪拌しながらこの混合物を 2 M  $NaOH$  溶液で中和する。水層を D C M で 2 回抽出する。合わせた有機層を  $NaHCO_3$  半飽和溶液およびブラインで洗浄し、  $MgSO_4$  上で乾燥させ、蒸発させることによって、アセトアニリドを得る。これをさらなる精製なしで使用する。

【 0 1 1 2 】

30

## ステップ 2

アセトアニリド ( 3 1 . 0 g 、 1 6 5 m m o l ) を濃縮  $H_2SO_4$  ( 7 0 m L ) 中に取り込み、 0 に冷却する。  $HNO_3$  ( 1 1 . 4 m L 、 1 6 6 m m o l ) を加え、この混合物を室温で一晩温めておく。  $H_2O$  ( 氷で冷却 ) をゆっくりと加え、生成した混合物を D C M で 2 回抽出する。合わせた有機層を  $NaHCO_3$  半飽和溶液およびブラインで洗浄し、  $MgSO_4$  上で乾燥させ、蒸発させることによって、SM - 1 b とその位置異性体の混合物を得る。この粗原料を  $MeCN$  から再結晶化することによって、純粋な SM - 1 b を得る ( H P L C - M S :  $t_{Ret.} = 0 . 5 6$  分 ; M S ( M + H )  $^+ = 2 3 3$  ) 。

【 0 1 1 3 】

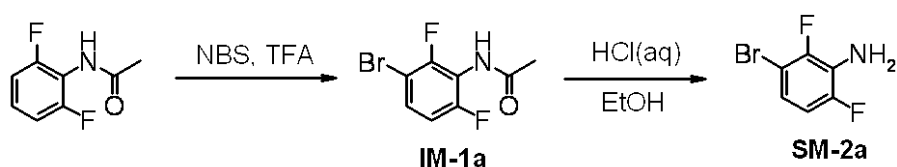
A . 2 . SM - 2 の合成

40

A . 2 . 1 SM - 2 a の合成のための実験手順

【 0 1 1 4 】

【 化 2 9 】



IM-1a

SM-2a

## ステップ 1

2, 6 - ジフルオロ - アセトアニリド ( 3 . 0 2 g 、 1 7 . 3 m m o l ) を T F A ( 1

50

5 mL) および濃縮  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20 mL) 中に取り込ませる。NBS (3.20 g、17.9 mmol) を少量ずつ加え、生成した混合物を室温で一晩撹拌する。この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、生成した沈殿物を濾過で収集し、 $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、真空中で乾燥させることによって、臭化物 IM-1a を得る (HPLC-MS:  $t_{\text{Ret.}} = 0.79$  分; MS ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+ = 250 / 252$ )。これをさらなる精製なしで使用する。

【0115】

#### ステップ2

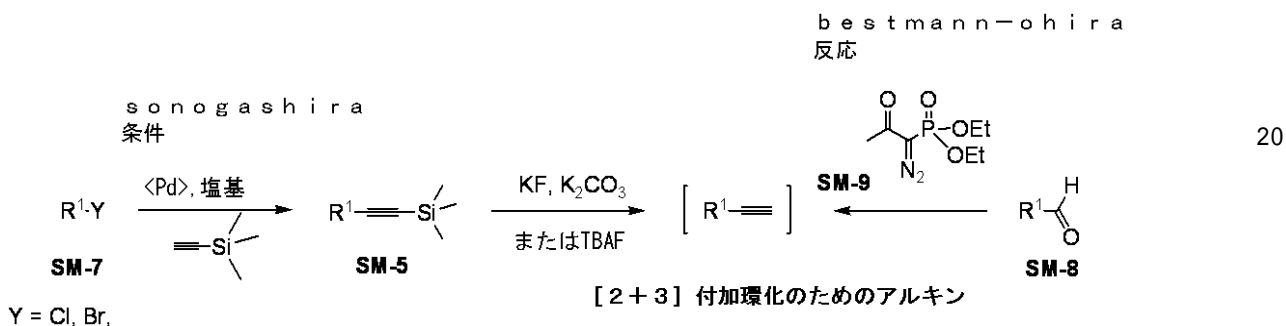
臭化物 IM-1a (3.60 g、14.4 mmol) を EtOH (10 mL) 中に取り込み、濃縮 HCl (10 mL) を加え、この混合物を 70 °C で 18 時間撹拌する。室温まで冷却後、EtOH を蒸発させ、この時点で沈殿物が形成される。これを濾過で収集し、風乾することによって、アニリン SM-2a を得る (HPLC-MS:  $t_{\text{Ret.}} = 1.11$  分; MS ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+ = 208 / 210$ )。これをさらなる精製なしで使用する。

【0116】

#### A. 3. SM-5 の合成

スキーム2: [2+3] 付加環化のためのアルキンへの一般的合成経路

【化30】



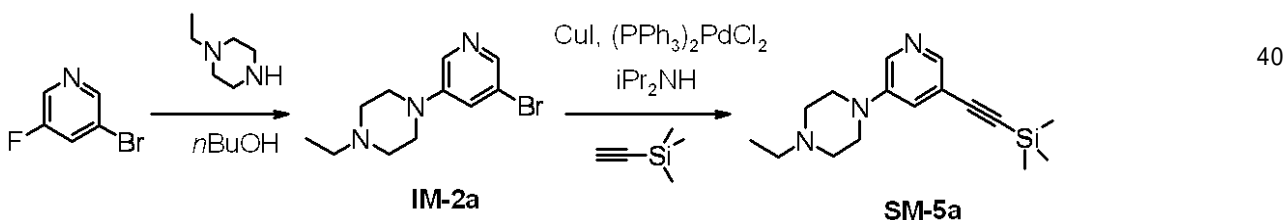
本発明の中で記載され、利用されている [2+3] 付加環化のためのすべてのアルキンは、市販のものか、または対応するハロゲン前駆体 SM-7 から開始して、パラジウム触媒された Sonogashira 架橋カップリング反応を介し、それに続く KF、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  または TBAF を用いたシリル脱保護により、またはアルデヒド SM-8 から開始して、ジアゾホスホネート SM-9 を使用する Bestmann-Ohira 反応を介して、スキーム2に示されているように合成することができる。

[2+3] 付加環化のために実際に使用される試薬、遊離のまたは脱保護したアルキンは、通常インサイツで生成し、対応するトリアゾールに直接変換する。しかし、ある場合にはシリル保護されたアルキン SM-5 は、脱保護し、[2+3] 付加環化のために単離した形態で使用する。

【0117】

#### A. 3. 1. アルキン SM-5a の合成のための実験手順

【化31】



#### ステップ1

3-フルオロ-5-ブロモピリジン (998 mg、5.50 mmol) および N-エチルピペラジン (1.9 mL、14.7 mmol) を n-BuOH (4 mL) 中に取り込み、100 °C で 6 日間撹拌する。この反応混合物を 0.1 N 塩酸で酸性化し、3 × EtOAc で抽出する。水層をアルカリ性にし、3 × DCM で抽出する。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、IM-2a を得る (HPLC-M

S :  $t_{\text{Ret.}} = 1.40$  分 ; MS (  $M + H$  )<sup>+</sup> = 270 )。これをさらなる精製なしで使用する。

【0118】

ステップ2

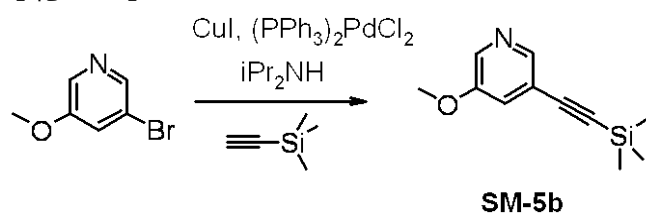
IM-2a ( 1.06 g、3.52 mmol )、CuI ( 60.9 mg、0.32 mmol ) および Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 55.5 mg、0.08 mmol ) を N,N - ジイソプロピルアミン ( 2.0 mL ) 中に取り込ませる。TMS - アセチレン ( 750  $\mu$ L、5.31 mmol ) を加え、この混合物を 100 で 30 分間攪拌する。室温まで冷却後、8 N 塩酸で pH を pH 4 に調整する。この反応混合物を 3  $\times$  DCM で抽出し、合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、SM-5a を得る ( HPLC - MS :  $t_{\text{Ret.}} = 2.00$  分 ; MS (  $M + H$  )<sup>+</sup> = 288 )。これをさらなる精製なしで使用する。

10

【0119】

A. 3.2. アルキン SM-5b の合成のための実験手順

【化32】



20

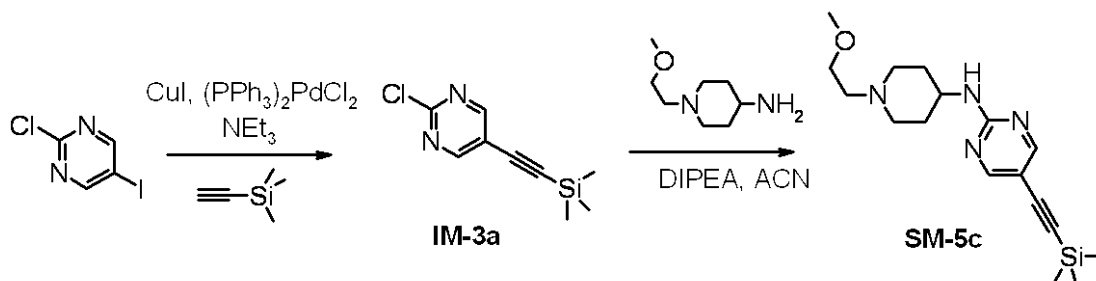
3 - ブロモ - 5 - メトキシ - ピリジン ( 1.15 g、6.09 mmol )、CuI ( 29.0 mg、0.15 mmol ) および Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 107 mg、0.15 mmol ) の N,N - ジイソプロピルアミン ( 2.6 mL ) 中懸濁液に、TMS - アセチレン ( 947  $\mu$ L、6.70 mmol ) を不活性雰囲気下で加え、この混合物を 70 で 1 時間攪拌する。再び冷却後、MeCN を加え、この混合物を濾過し、蒸発させる。残渣を HCl ( 1 N ) 中に取り込み、3  $\times$  DCM で抽出する。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣を Kugelrohr 蒸留で精製することによって、SM-5b を得る ( HPLC - MS :  $t_{\text{Ret.}} = 2.21$  分 ; MS (  $M + H$  )<sup>+</sup> = 206 )。

30

【0120】

A. 3.3. アルキン SM-5c の合成のための実験手順

【化33】



40

2 - クロロ - 5 - ヨード - ピリミジン ( 513 mg、2.14 mmol )、CuI ( 13.3 mg、0.07 mmol ) および ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> ( 40.7 mg、0.06 mmol ) を乾燥 THF ( 10 mL ) 中に取り込ませる。NEt<sub>3</sub> ( 0.57 mL、4.05 mmol ) および TMS - アセチレン ( 0.42 mL、2.91 mmol ) を加え、この混合物を 50 で一晩攪拌する。この混合物を THF で希釈し、セライト (登録商標) 上で濾過し、蒸発させる。残渣を水中に取り込み、3  $\times$  EtOAc で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残留する IM-3a ( HPLC - MS :  $t_{\text{Ret.}} = 2.06$  分 ; MS (  $M + H$  )<sup>+</sup> = 211 ) をさらなる精製なしで使用する。

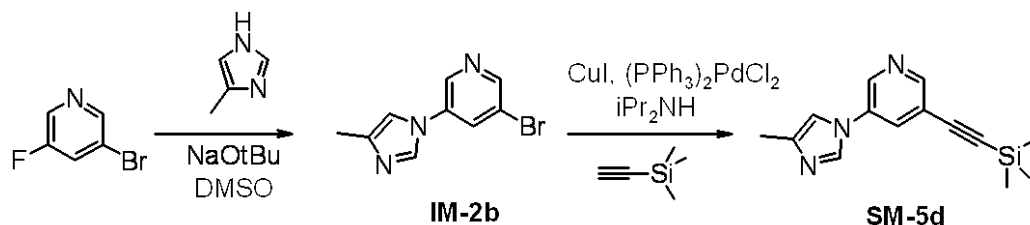
50

IM-3a (400 mg、1.90 mmol) を MeCN (6 mL) 中に取り込ませる。1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル-アミン (474 mg、2.99 mmol) および DIPEA (0.5 mL、2.93 mmol) を加え、バイアルを密閉し、LC-MS が変換の完了を示すまで一晩 60 に加熱する。SM-5c (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 1.99$  分;  $MS (M+H)^+ = 333$ ) を含有する反応混合物を次のステップ (脱保護および付加環化反応) でそのまま使用する。

【0121】

A. 3.4 アルキン SM-5d の合成のための実験手順

【化34】



ステップ 1

DMSO (3 mL) 中 4-メチル-1H-イミダゾール (186 mg、2.27 mmol) に NaOtBu (223 mg、2.32 mmol) を加え、この混合物を室温で 1 時間撹拌する。3-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン (208 mg、1.18 mmol) を加え、この混合物を 100 で 3 時間加熱する。H<sub>2</sub>O を加え、この混合物を NaOH 溶液 (2 N) で pH 10 に調整し、3 × DCM で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、IM-2b を得る (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 0.89$  分;  $MS (M+H)^+ = 238 / 240$ )。これをさらなる精製なしで使用する。

【0122】

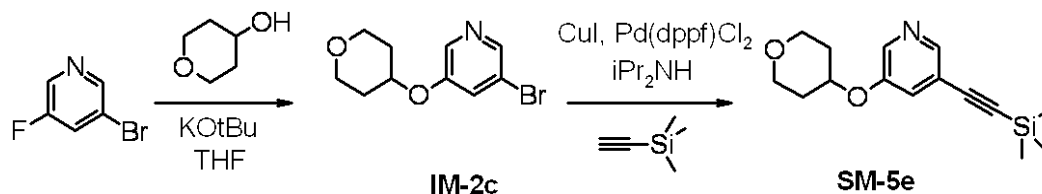
ステップ 2

IM-2b (280 mg、1.18 mmol)、CuI (25.2 mg、0.13 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41.7 mg、0.06 mmol) を N,N-ジイソプロピルアミン (1.7 mL) 中に取り込ませる。TMS-アセチレン (332 μL、2.35 mmol) を加え、この混合物を 60 で一晩撹拌する。室温に冷却後、DCM を加え、有機相を 2 × 1 N 塩酸で抽出する。合わせた水層を 1 N NaOH 溶液で pH 10 に調整し、3 × DCM で抽出する。合わせた有機層を濾過し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、再び濾過し、蒸発させることによって、SM-5d を得る。これをさらなる精製なしで使用する。SM-5d は、任意選択で、RP HPLC で精製することによって、求核置換反応中に形成された微量のイミダゾール位置異性体を排除することができる。

【0123】

A. 3.5 アルキン SM-5e の合成のための実験手順

【化35】



ステップ 1

THF (5 mL) 中テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オール (534 mg、5.23 mmol) に KOtBu (881 mg、7.85 mmol) を加え、この混合物を室温で 20 分間撹拌する。3-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン (922 mg、5.24 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩撹拌する。H<sub>2</sub>O を加え、この反応混合物を 3 × EtOAc で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させるこ

とによって、IM-2c (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 1.07$  分;  $MS (M+H)^+ = 258/260$ ) を得る。これをさらなる精製なしで使用する。

【0124】

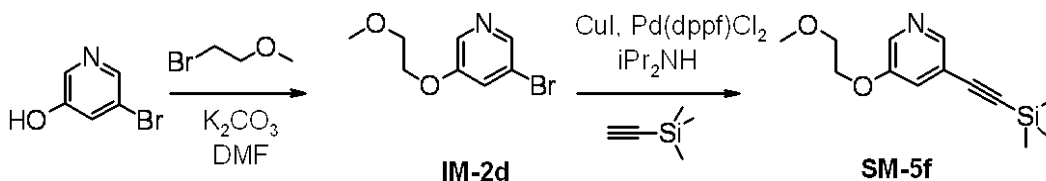
ステップ2

THF (4 mL) 中の IM-2c (600 mg、2.32 mmol)、CuI (19.2 mg、0.10 mmol) および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (63.4 mg、0.08 mmol) に、N,N-ジイソプロピルアミン (2.5 mL) を加え、5 分後 TMS-アセチレン (750  $\mu$ L、5.35 mmol) を不活性雰囲気下で加える。生成した混合物を 90 で 16 時間撹拌する。この反応混合物を濾過し、SM-5e を次のステップのための溶液として使用する。

【0125】

A. 3.6. アルキン SM-5f の合成のための実験手順

【化36】



ステップ1

DMF (7 mL) 中 3-ブromo-5-ヒドロキシ-ピリジン (198 mg、1.71 mmol) に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (335 mg、2.44 mmol) を加え、この混合物を 50 で 72 時間撹拌する。この反応混合物を濾過し、RP MPLC で精製する。画分を含有する生成物を溜め、MeCN を蒸発させ、水性の残渣を 3 × DCM で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、IM-2d を得る (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 0.95$  分;  $MS (M+H)^+ = 232/234$ )。

【0126】

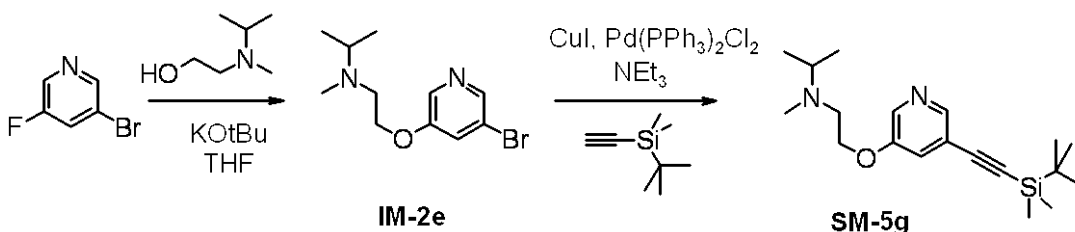
ステップ2

THF (3 mL) 中 IM-2d (100 mg、0.43 mmol)、CuI (4.70 mg、0.03 mmol) および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13.0 mg、0.02 mmol) に、N,N-ジイソプロピルアミン (550  $\mu$ L) を加え、5 分後 TMS-アセチレン (125  $\mu$ L、0.89 mmol) を不活性雰囲気下で加える。生成した混合物を 90 で 16 時間撹拌する。この反応混合物を濾過し、SM-5f を次のステップのための溶液として使用する。

【0127】

A. 3.7. アルキン SM-5g の合成のための実験手順

【化37】



ステップ1

THF (10 mL) 中の 2-(N-メチル-N-イソプロピルアミノ)-エタノール (2.00 g、11.4 mmol) に、KOtBu (1.91 g、17.0 mmol) を加え、この混合物を室温で 20 分間撹拌する。3-ブromo-5-フルオロ-ピリジン (2.00 g、11.4 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩撹拌する。H<sub>2</sub>O を加え、この反応混合物を 3 × EtOAc で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、IM-2e を得る。これをさらなる精製なしで使用する。

10

20

30

40

50

する。

【0128】

ステップ2

不活性雰囲気下でIM-2e (3.10 g、11.4 mmol) をEtOAc (20 mL) 中に取り込ませる。NEt<sub>3</sub> (13 mL)、CuI (64.8 mg、0.34 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (239 mg、0.34 mmol) およびTBDMs-アセチレン (4.0 mL、28.4 mmol) を加え、この混合物を60 °Cで5時間攪拌する。この反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、蒸発させる。残渣をDCM中に取り込み、溶離液としてDCM/MeOH (9:1) を使用して、フラッシュクロマトグラフィーで精製する。SM-5 gの画分を含有する生成物 (HPLC-MS: t<sub>Ret.</sub> = 2.45 分; MS (M+H)<sup>+</sup> = 333) を蒸発させる。

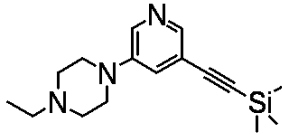
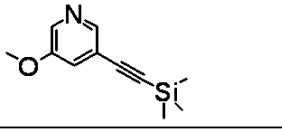
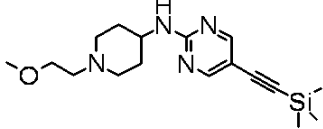
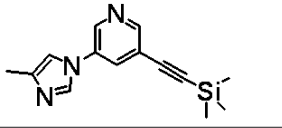
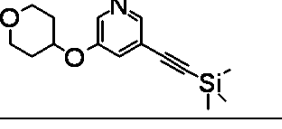
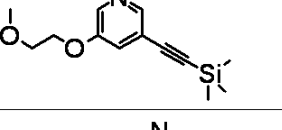
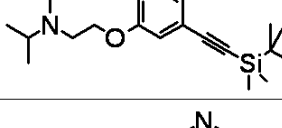
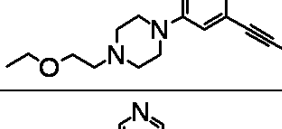
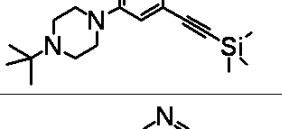
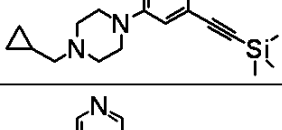
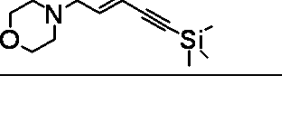
10

【0129】

様々なアミン、プロモまたはヨードアリアルおよびシリル保護したアセチレンを使用して、A.3.1. ~ A.3.7に記載されている手順と同様に、上記さらなるアルキンSM-5を調製することができる。大部分のアルキンをさらなる精製なしで使用することができる。より高い純度のシリル保護したアルキンを得るために、溶離液として異なる勾配のシクロヘキサン/EtOAcを使用して、Kugelrohr蒸留またはフラッシュクロマトグラフィーのいずれかを使用することができる。

【0130】

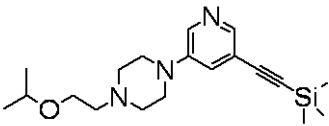
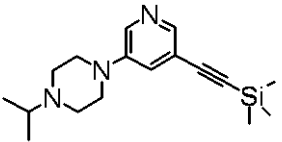
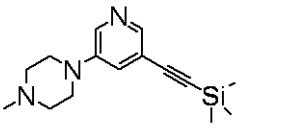
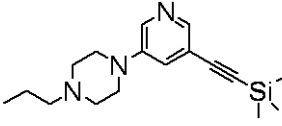
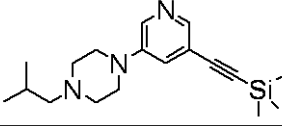
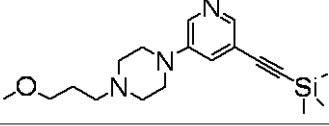
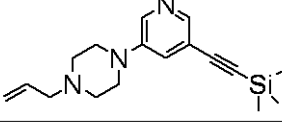
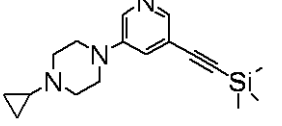
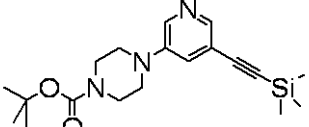
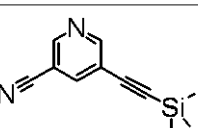
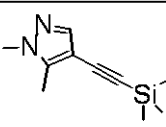
表1:シリル保護したアルキンSM-5

#	構造	t <sub>Ret.</sub> (HPLC) [分]	MS (M+H) <sup>+</sup>
SM-5a		2.00	288
SM-5b		2.21	206
SM-5c		1.99	333
SM-5d		n.d.	256
SM-5e		n.d.	276
SM-5f		n.d.	233
SM-5g		2.45	333
SM-5h		2.04	332
SM-5i		2.23	316
SM-5j		2.15	314
SM-5k		2.14	261

【 0 1 3 1 】

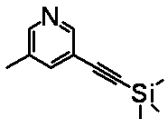
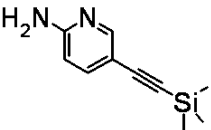
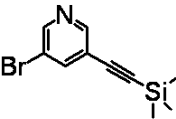
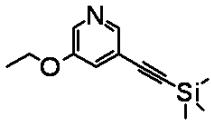
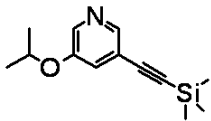
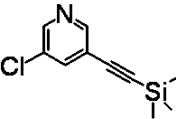
( 表 1 続 き )



SM-5l		2.31	346
SM-5m		2.13	203
SM-5n		1.93	274
SM-5o		2.19	302
SM-5p		2.44	316
SM-5q		1.99	332
SM-5r		2.12	300
SM-5s		2.16	300
SM-5t		2.27	360
SM-5u <sup>1</sup>		2.20	201
SM-5v <sup>2</sup>		2.12	193

【 0 1 3 2 】

( 表 1 続 き )

SM-5w <sup>3</sup>		1.98	190
SM-5x		n.d	191
SM-5y <sup>4</sup>		1.66	254/256
SM-5z <sup>5</sup>		n.d.	220
SM-5aa <sup>6</sup>		n.d.	234
SM-5ab <sup>7</sup>		n.d.	211

<sup>1</sup>市販の5-ブロモ-ニコチノニトリルから

<sup>2</sup>市販の1,5-ジメチル-4-ヨード-1H-ピラゾールから

<sup>3</sup>市販の3-メチル-5-クロロ-ピリジンから

<sup>4</sup>市販の3,5-ジブロモ-ピリジンから

<sup>5</sup>市販の3-ブロモ-5-エトキシ-ピリジンから

<sup>6</sup>市販の3-ブロモ-5-イソプロポキシ-ピリジンから

<sup>7</sup>市販の3-ブロモ-5-クロロ-ピリジンから

### 【 0 1 3 3 】

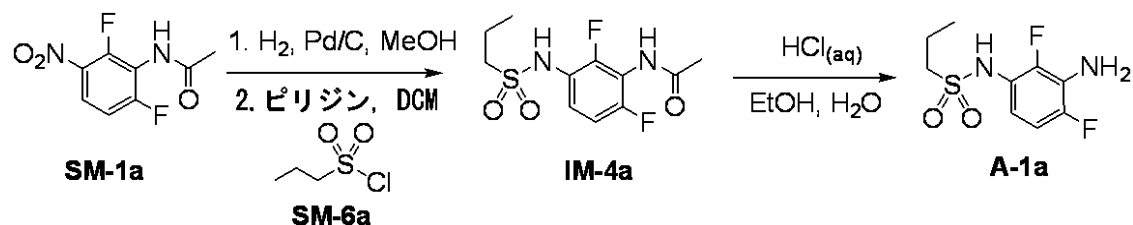
B . S M - 1 から開始する化合物 ( I ) の合成

B . 1 . アニリン A - 1 の合成

B . 1 . 1 アニリン A - 1 a の合成のための実験手順

### 【 0 1 3 4 】

### 【 化 3 8 】



### ステップ 1

S M - 1 a ( 5 5 . 0 g 、 2 5 4 m m o l ) を M e O H ( 1 . 0 L ) 中に取り込ませる。P d / C ( 1 0 . 0 g 、 1 0 % ) を加え、この混合物をオートクレーブ内で、2 0 0 p s i で 3 時間水素化する。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮する。溶離液として D C M / M e O H ( 9 6 : 4 ) を使用して、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製する。アニリン中間体の画分を含有する生成物 ( H P L C - M S :  $t_{Ret.} = 0 . 2 5$  分 ; M S ( M - H )  $^+ = 1 8 5$  ) を合わせ、蒸発させる。

### 【 0 1 3 5 】

### ステップ 2

10

20

30

40

50

DCM (100 mL) およびピリジン (6.6 mL、75 mmol) 中のアニリン中間体 (35.0 g、188 mmol) に、n-プロパン塩化スルホニル SM-6a (29.5 mL、263 mmol) を加え、この混合物を室温で16時間撹拌する。この反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、層を分離する。有機層を水および塩酸 (1 N) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、蒸発させることによって、IM-4a を生成する。これをさらなる精製なしで使用した。

【0136】

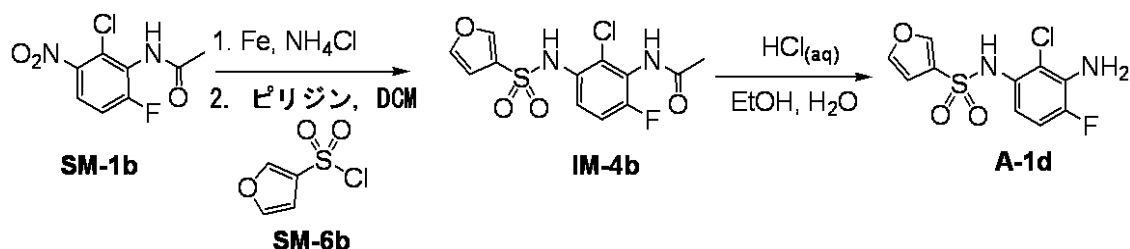
### ステップ3

IM-4a (38.0 g、130 mmol) を EtOH (250 mL)、H<sub>2</sub>O (200 mL) および濃塩酸 (200 mL) 中に取り込み、80℃ に2時間加熱する。この反応混合物を減圧下で濃縮し、pH = 6 に到達するまで水性の NaOH (4 N) を加え、この混合物を 2 × DCM で抽出する。合わせた有機層を NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、塩酸塩として A-1a を得る (HPLC-MS: t<sub>Ret.</sub> = 0.22 分; MS (M-H)<sup>+</sup> = 249)。これをさらなる精製なしで使用した。

【0137】

B. 1. 2 アニリン A-1d の合成のための実験手順

【化39】



### ステップ1

EtOH (450 mL) 中 SM-1b (14.9 g、64.0 mmol) に NH<sub>4</sub>Cl (1.77 g、40 mL の H<sub>2</sub>O 中 33.1 mmol) の溶液を加え、この混合物を 70℃ で撹拌する。Fe 粉末 (18.0 g、322 mmol) を少量ずつ加え、この混合物を 70℃ で20時間撹拌する。室温に冷却後、EtOH を蒸発させ、残渣を EtOAc 中に取り込み、H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、アニリンを得る。これをさらなる精製なしで使用する。

【0138】

### ステップ2

DCM (85 mL) 中アニリン (1.80 g、8.88 mmol) に、SM-6b (2.03 g、11.8 mmol) およびピリジン (1.8 mL) を加え、この混合物を室温で3日間撹拌する。DCM を加え、生成した混合物を KHSO<sub>4</sub> 半飽和溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。粗原料をシリカゲル上に吸着させ、DCM / MeOH 勾配を使用して、フラッシュクロマトグラフィーで精製する。IM-4b の画分を含有する生成物 (HPLC-MS: t<sub>Ret.</sub> = 0.00 分; MS (M+H)<sup>+</sup> = 333) を蒸発させる。

【0139】

### ステップ3

EtOH (35 mL) 中 IM-4b (2.30 g、6.91 mmol) に、半濃縮 HCl (35 mL) を加え、混合物を 80℃ で16時間撹拌する。室温に冷却後、EtOH を蒸発させ、水性残渣を 4 M NaOH で pH 6 に中和し、次いで DCM で2回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣を MeCN / H<sub>2</sub>O 中に取り込み、凍結乾燥させることによって、A-1d を得る。これをさらなる精製なしで使用する。

様々な塩化スルホニル SM-6 を用いて、上記手順と同様に、さらなるアニリン A-1

を調製することができる（また他のニトロ化合物 S M - 1 も使用する）。

【 0 1 4 0 】

【表 3】

表2:アニリンA-1

#	構造	t <sub>Ret.</sub> (HPLC) [分]	MS (M+H) <sup>+</sup>
A-1a		1.38	251
A-1b		n.d.	251
A-1c		n.d.	265
A-1d		n.d.	290
A-1e		n.d.	267
A-1f		n.d.	275
A-1g		n.d.	266

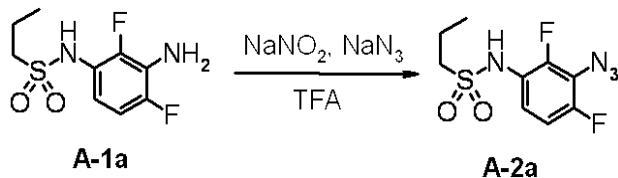
【 0 1 4 1 】

B . 2 . アジド A - 2 の合成

B . 2 . 1 アジド A - 2 a の合成のための実験手順

【 0 1 4 2 】

【化 4 0】



T F A ( 4 m L ) 中アニリン A - 1 a ( 5 0 2 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) に、0 で、  
 N a N O <sub>2</sub> ( 2 7 7 m g 、 4 . 0 2 m m o l ) を少量ずつ加え、この混合物を 3 0 分間攪  
 拌する。N a N <sub>3</sub> ( 1 . 3 3 g 、 2 0 . 2 m m o l ) を加え、攪拌をさらに 1 5 分間継続  
 する。E t <sub>2</sub> O を滴下してこの反応混合物を希釈し、1 時間攪拌する。水を加え、この混  
 合物を 3 × E t <sub>2</sub> O で抽出する。合わせた有機層を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空  
 中で濃縮することによって、A - 2 a を得る ( H P L C - M S : t<sub>Ret.</sub> = 0 . 7 8 分 ; M  
 S ( M - H )<sup>+</sup> = 2 7 5 ) 。これをさらなる精製なしで使用する。

【 0 1 4 3 】

10

20

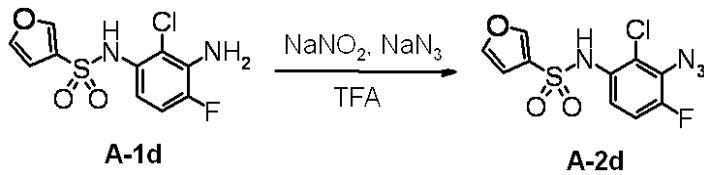
30

40

50

## B . 2 . 2 アジド A - 2 d の合成のための実験手順

## 【化 4 1】



T F A ( 4 m L ) 中アニリン A - 1 d ( 1 . 1 1 g 、 3 . 8 2 m m o l ) に、 - 1 0 で、 N a N O <sub>2</sub> ( 3 1 6 m g 、 4 . 5 8 m m o l ) を少量ずつ加え、この混合物を - 5 未満で 1 5 分間攪拌する。 N a N <sub>3</sub> ( 3 8 0 m g 、 5 . 7 9 m m o l ) を加え、攪拌をさらに 6 0 分間継続する。 E t <sub>2</sub> O を滴下してこの反応混合物を希釈し、 1 時間攪拌する。水を加え、この混合物を D C M で 2 回抽出する。合わせた有機層を半飽和 N a H C O <sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することによって、 A - 2 d を得る ( H P L C - M S : t<sub>Ret.</sub> = 0 . 8 4 分 ; M S ( M - H )<sup>+</sup> = 3 1 5 ) 。これをさらなる精製なしで使用する。

## 【 0 1 4 4 】

アニリン A - 1 を使用して、上記手順と同様に、さらなるアジド A - 2 を調製することができる。

## 【 0 1 4 5 】

## 【表 4】

表3:アジドA-2

#	構造	t <sub>Ret.</sub> (HPLC) [分]	MS (M-H) <sup>+</sup>
A-2a		0.78	275
A-2b		n.d.	272
A-2c		n.d.	289
A-2d		0.84	315
A-2e		0.60	291
A-2f		n.d.	299
A-2g		n.d.	291

10

20

30

40

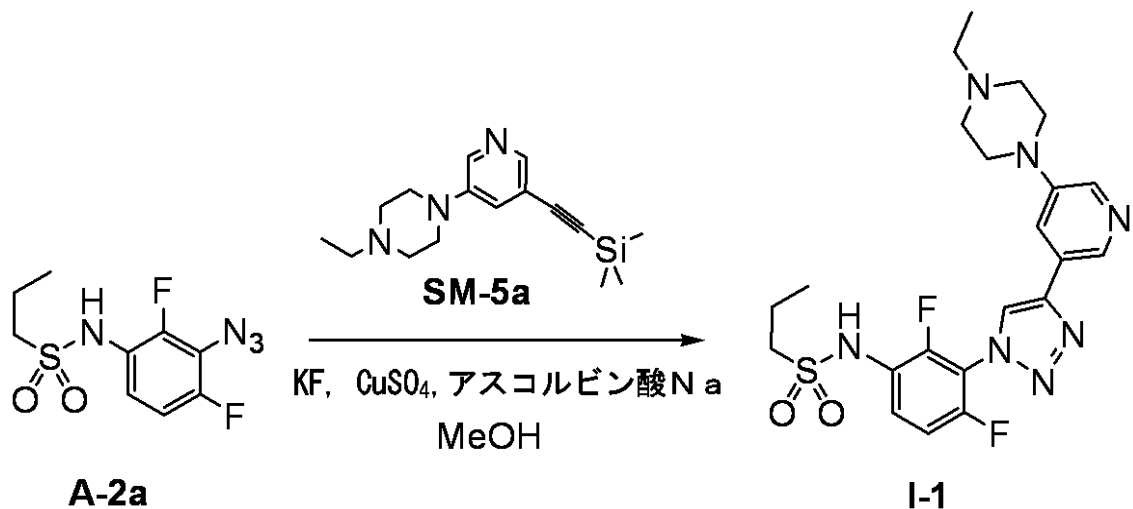
50

## B. 3. 最終化合物 (I) の合成

【0146】

## B. 3. 1. 例 I - 1 の合成のための実験手順

【化42】

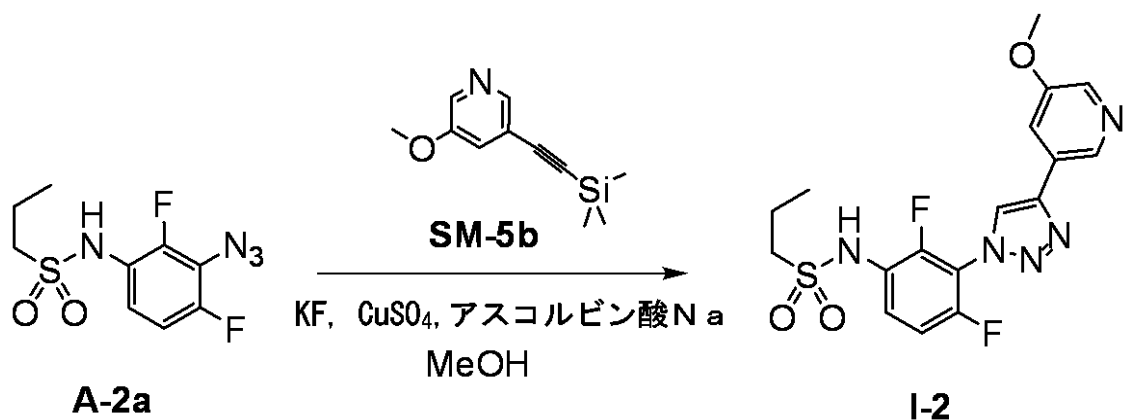


MeOH (5 mL) 中 TMS 保護したアルキン SM-5a (153 mg、0.53 mmol) に、KF (45.1 mg、0.78 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌する。アジド A-2a (111 mg、0.40 mmol) をこの反応混合物に加え、続いてアスコルビン酸 Na (250  $\mu$ L、1 M 水溶液、0.25 mmol) および CuSO<sub>4</sub> (20  $\mu$ L、H<sub>2</sub>O 中 1 M、0.02 mmol) を加える。生成した混合物を 45  $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌する。溶媒を真空中で取り除き、残渣を H<sub>2</sub>O 中に取り込み、2  $\times$  EtOAc で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣を DMF / H<sub>2</sub>O / MeCN 中に取り込み、RP HPLC で精製する。I-1 の画分を含有する生成物 (HPLC-MS:  $t_{Ret.}$  = 1.15 分; MS (M+H)<sup>+</sup> = 492) を凍結乾燥させる。

【0147】

## B. 3. 2. 例 I - 2 の合成のための実験手順

【化43】



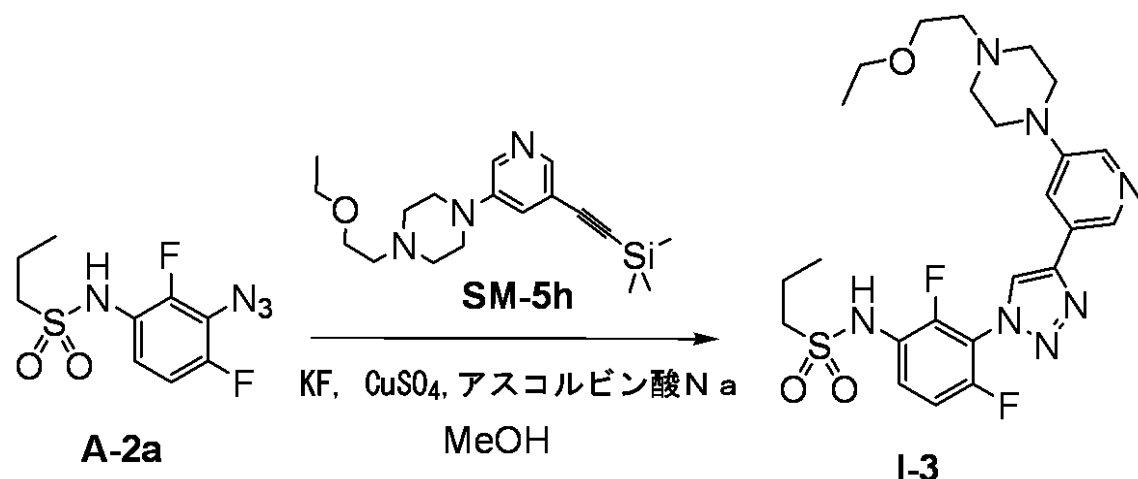
MeOH (5 mL) 中の TMS 保護したアルキン SM-5b (110 mg、0.54 mmol) に、KF (44.8 mg、0.77 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌する。アジド A-2a (102 mg、0.37 mmol) をこの反応混合物に加え、続いてアスコルビン酸 Na (250  $\mu$ L、1 M 水溶液、0.25 mmol) および CuSO<sub>4</sub> (20  $\mu$ L、H<sub>2</sub>O 中 1 M、0.02 mmol) を加え、生成した混合物を 45  $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌する。溶媒を真空中で取り除き、残渣を H<sub>2</sub>O 中に取り込み、2  $\times$  EtOAc で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣を DMF / H<sub>2</sub>O / MeCN 中に取り込み、RP HPLC で精製する。I-2 の画分を含有

する生成物 (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 1.05$  分;  $MS (M+H)^+ = 410$ ) を凍結乾燥させる。

【0148】

B. 3. 3. 例 I - 3 の合成のための実験手順

【化44】



10

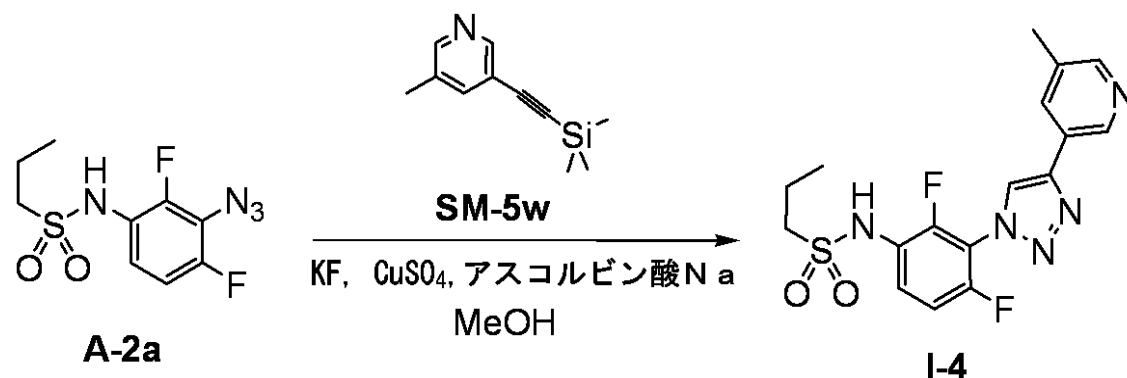
MeOH (5 mL) 中アジド A - 2 a (155 mg、0.56 mmol) に、TMS 保護したアルキン SM - 5 h (213 mg、0.64 mmol)、KF (48.2 mg、0.83 mmol)、アスコルビン酸 Na (83.4 mg、0.42 mmol) および CuSO<sub>4</sub> (13.5  $\mu$ L、H<sub>2</sub>O 中 0.8 M、0.01 mmol) を続いて加え、生成した混合物を 40 ° で 16 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を DMF 中に取り込み、濾過し、RP HPLC で精製する。I - 3 の画分を含有する生成物 (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 1.17$  分;  $MS (M+H)^+ = 536$ ) を凍結乾燥させる。

20

【0149】

B. 3. 4. 例 I - 4 の合成のための実験手順

【化45】



30

MeOH (5 mL) 中アジド A - 2 a (152 mg、0.55 mmol) に、TMS 保護したアルキン SM - 5 w (106 mg、0.56 mmol)、KF (66.0 mg、1.14 mmol)、アスコルビン酸 Na (79.6 mg、0.40 mmol) および CuSO<sub>4</sub> (13.6  $\mu$ L、H<sub>2</sub>O 中 0.8 M、0.01 mmol) を続いて加え、生成した混合物を 40 ° で 16 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を DMF 中に取り込み、濾過し、RP HPLC で精製する。I - 4 の画分を含有する生成物 (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 0.00$  分;  $MS (M+H)^+ = 394$ ) を凍結乾燥させる。

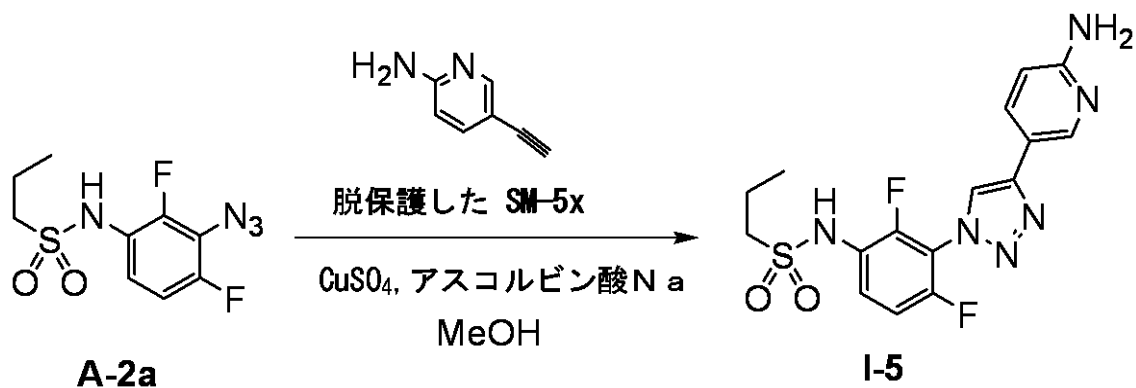
40

【0150】

B. 3. 5. I - 5 の合成のための実験手順

【0151】

## 【化 4 6】



10

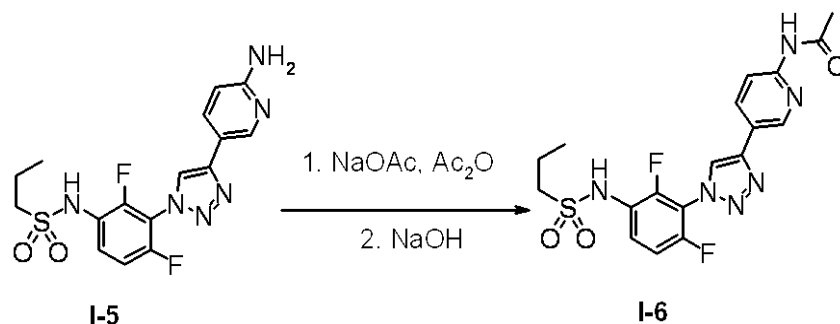
MeOH (10 mL) 中アジド A-2a (199 mg、0.72 mmol) に、脱保護したアルキン SM-5x (96.3 mg、0.82 mmol、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  で脱保護を行う)、アスコルビン酸 Na (107 mg、0.54 mmol) および  $\text{CuSO}_4$  (36.2  $\mu\text{L}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  中 0.8 M、0.03 mmol) を続いて加える。生成した混合物を 40℃ で 3 日間撹拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を DMF 中に取り込み、濾過し、RP HPLC で精製する。I-5 の画分を含有する生成物 (HPLC-MS:  $t_{\text{Ret.}} = 0.86$  分;  $\text{MS}(\text{M} + \text{H})^+ = 395$ ) を凍結乾燥させる。

## 【0152】

20

B. 3. 6. I-6 の合成のための実験手順

## 【化 4 7】



30

$\text{Ac}_2\text{O}$  (3 mL) 中の I-5 (80.0 mg、0.20 mmol) に、 $\text{NaOAc}$  (26.5 mg、0.32 mmol) を加え、この混合物を 2 時間還流させて、3 倍のアセチル化生成物を生成する。再冷却後、 $\text{H}_2\text{O}$  および  $\text{NaHCO}_3$  溶液を加え、この混合物を 3  $\times$  DCM で抽出する。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣を MeOH (3 mL) 中に取り込み、 $\text{NaOH}$  (1 N、1 mL) を加え、この混合物を 40℃ で一晩撹拌する。 $\text{HCl}$  (1 N、1 mL) を加え、溶媒を蒸発させる。残渣を少量の DMF 中に取り込み、RP HPLC で精製する。I-6 の画分を含有する生成物 (HPLC-MS:  $t_{\text{Ret.}} = 0.95$  分;  $\text{MS}(\text{M} + \text{H})^+ = 437$ ) を凍結乾燥させる。

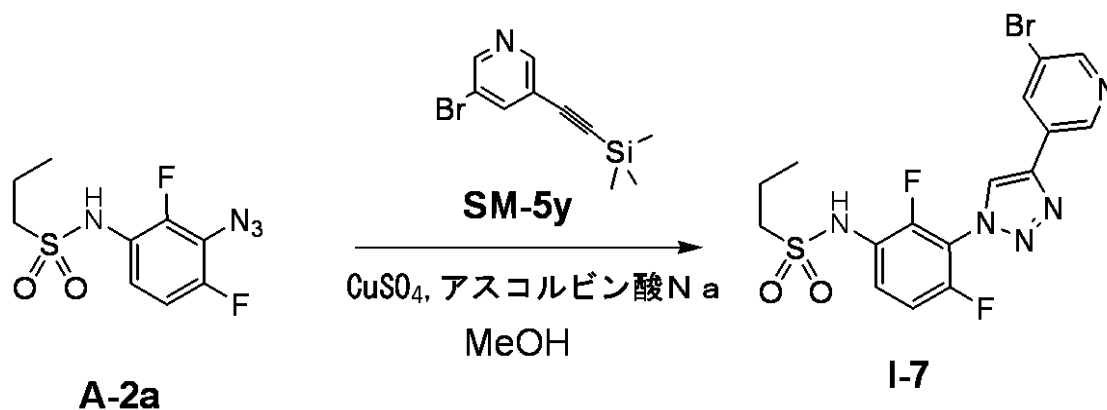
40

## 【0153】

B. 3. 7. I-7 の合成のための実験手順



## 【化 4 8】



10

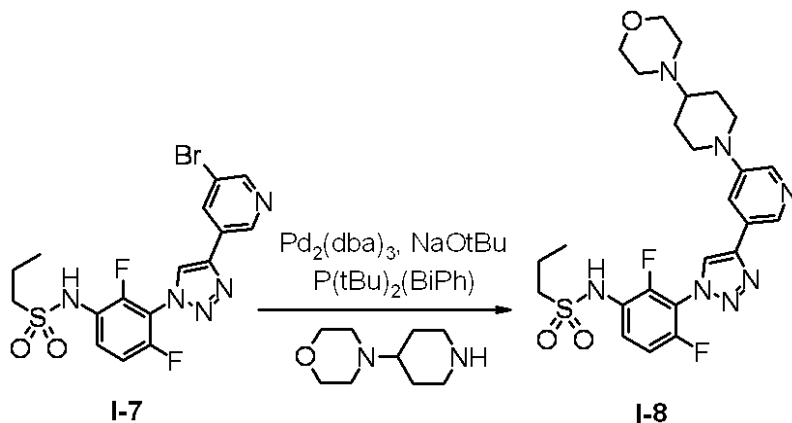
MeOH (70 mL) 中の TMS 保護したアルキン SM-5y (4.40 g、17.3 mmol) に、KF (4.89 g、31.1 mmol) を加え、この混合物を 45 ° で一晩撹拌する。アジド A-2a (4.78 g、17.3 mmol) をこの反応混合物に加え、続いてアスコルビン酸 Na (685 mg、3.46 mmol) および CuSO<sub>4</sub> (4.3 mL、H<sub>2</sub>O 中 0.8 M、3.46 mmol) を加え、生成した混合物を 45 ° で 3 日間撹拌する。溶媒を真空中で取り除き、残渣を H<sub>2</sub>O 中に取り込み、3 × DCM で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣を MeCN から再結晶化することによって、I-7 を生成する (HPLC-MS:  $t_{\text{Ret.}} = 0.96$  分; MS (M+H)<sup>+</sup> = 458 / 460)。より高い純度の物質を、シクロヘキサン / EtOAc 勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーにより得ることができる。

20

## 【0154】

B. 3. 8. I-8 の合成のための実験手順

## 【化 4 9】



30

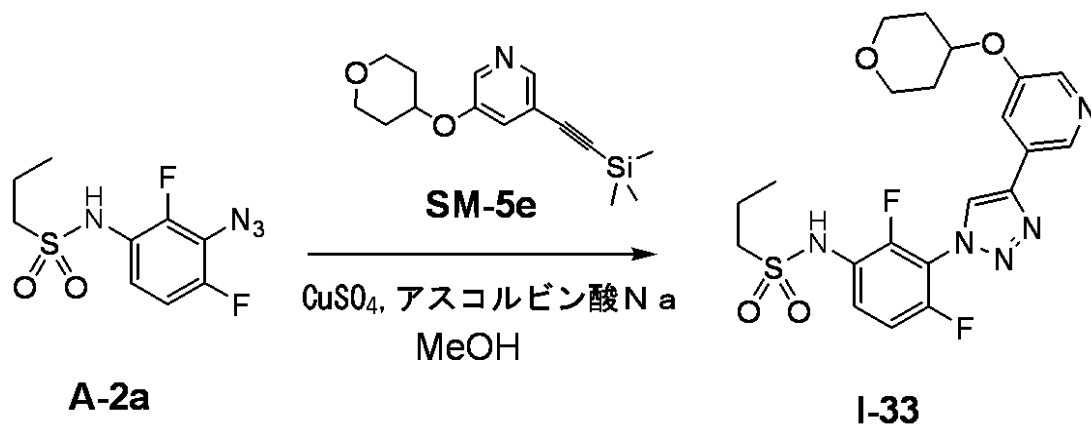
I-7 (100 mg、0.22 mmol)、4-ピペリジン-4-イル-モルホリン (44.6 mg、0.26 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20.0 mg、0.02 mmol)、(2-ビフェニル)-ジ-tert-ブチル-ホスフィン (13.2 mg、0.04 mmol) および NaOtBu (86.5 mg、0.87 mmol) に、不活性雰囲気下で 1,4-ジオキサン (2.5 mL) を加える。この混合物を 100 ° で 6 時間撹拌し、蒸発させる。残渣を H<sub>2</sub>O および EtOAc 中に取り込み、水層を 3 × DCM で抽出する。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣を DCM / MeOH 中に取り込み、NP HPLC (DCM / MeOH 勾配) で精製する。I-8 の画分を含有する生成物 (HPLC-MS:  $t_{\text{Ret.}} = 0.88$  分; MS (M+H)<sup>+</sup> = 548) を蒸発させ、MeCN / H<sub>2</sub>O 中に取り込み、凍結乾燥させる。

40

## 【0155】

B. 3. 9. I-33 の合成のための実験手順

## 【化50】



10

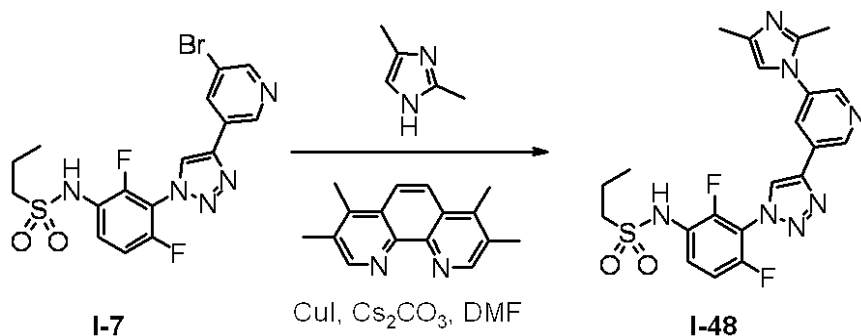
前のステップ(A.3.5.)からのSM-5eの濾過反応液(636mg[理論的収率を表す]、2.31mmol)に、MeOH(9mL)およびKF(452mg、7.78mmol)を加え、この混合物を45℃で16時間撹拌する。A-2a(287mg、1.04mmol)、アスコルビン酸Na(180μL、1M水溶液、0.18mmol)およびCuSO<sub>4</sub>(120μL、1M水溶液、0.12mmol)を加え、この反応混合物をもう24時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をH<sub>2</sub>O中に取り込み、3×EtOAcで抽出する。合わせた有機層を蒸発させ、残渣をDMF/MeCN中に取り込み、RP HPLCで精製する。I-33の画分を含有する生成物(HPLC-MS: t<sub>Ret.</sub> = 0.88分; MS(M+H)<sup>+</sup> = 480)を凍結乾燥させる。

20

## 【0156】

B.3.10. I-48の合成のための実験手順

## 【化51】



30

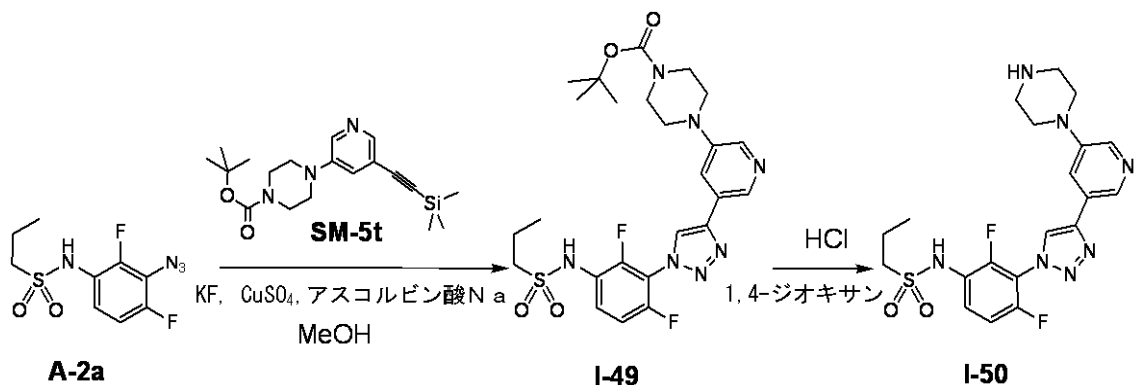
DMF(3.0mL)中のI-7(100mg、0.22mmol)に、2,4-ジメチルイミダゾール(228mg、2.30mmol)、3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン(52.0mg、0.22mmol)、CuI(64.0mg、0.34mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(198mg、0.60mmol)を続けて加え、生成した混合物を不活性雰囲気下(Ar)で、2日間105℃で撹拌する。室温に冷却後、MeCN(25mL)を加え、この混合物を濾過し、濾液の量を真空中で減少させる。少量のH<sub>2</sub>Oおよび数滴のギ酸を残渣に加え、この混合物をRP HPLCで2回精製する。画分I-48を含有する生成物(HPLC-MS: t<sub>Ret.</sub> = 0.87分; MS(M+H)<sup>+</sup> = 474)を凍結乾燥させる。

40

## 【0157】

B.3.11. I-49およびI-50の合成のための実験手順

## 【化52】



10

## 【0158】

## ステップ1

MeOH (80 mL) 中の TMS 保護したアルキン SM-5t (3.46 g、9.62 mmol) に KF (649 mg、11.2 mmol) を加え、この混合物を室温で3時間攪拌する。アジド A-2a (1.26 g、8.16 mmol)、アスコルビン酸 Na (500 μL、H<sub>2</sub>O 中 1.0 M、500 mmol) および CuSO<sub>4</sub> (200 μL、H<sub>2</sub>O 中 1.0 M、200 mmol) を続いて加え、生成した混合物を 45 ° で 16 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を H<sub>2</sub>O 中に取り込み、3 × EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、I-49 を得る (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 1.09$  分; MS (M+H)<sup>+</sup> = 564)。これをさらなる精製なしで使用する。

20

## 【0159】

## ステップ2

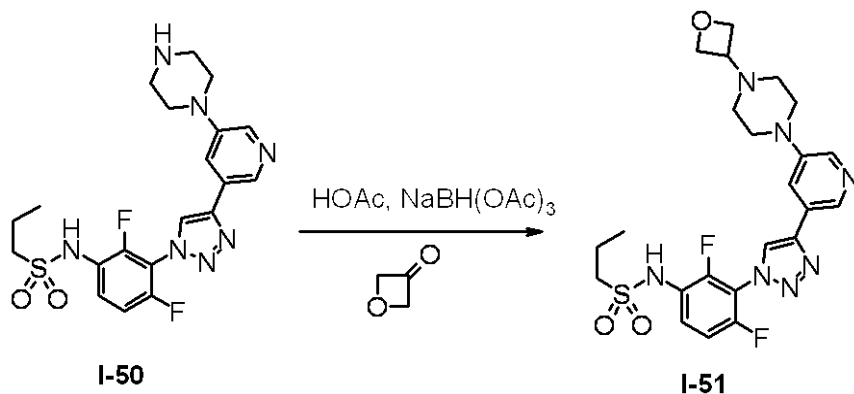
I-49 (4.61 g、8.18 mmol) を 1,4-ジオキサン (40 mL) 中に取り込み、濃縮 HCl (1.0 mL) を加え、この混合物を室温で3時間攪拌する。溶媒を真空中で取り除き、残渣を H<sub>2</sub>O 中に取り込み、pH を調整する。この混合物を、EtOAc で2回、pH 4 および pH 8 で抽出する。合わせた有機層を蒸発させ、MeCN/H<sub>2</sub>O 中に取り込み、凍結乾燥させることによって、I-50 を得る (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 0.87$  分; MS (M+H)<sup>+</sup> = 464)。I-50 の収率を増加させるために、水相を凍結乾燥し、残渣を RP HPLC で精製する。

30

## 【0160】

B. 3. 12. I-51 の合成のための実験手順

## 【化53】



40

I-50 (152 mg、0.33 mmol) を DMF (3 mL) 中に取り込み、3-オキセタノン (69.0 mg、0.96 mmol) および HOAc (20 μL) を加え、この混合物を1分間振盪する。NaBH(OAc)<sub>3</sub> (349 mg、1.65 mmol) を加え、この混合物を室温で18時間攪拌する。H<sub>2</sub>O を加え、この混合物を RP HPLC で精製する。I-51 の画分を含有する生成物 (HPLC-MS:  $t_{Ret.} = 0.83$  分

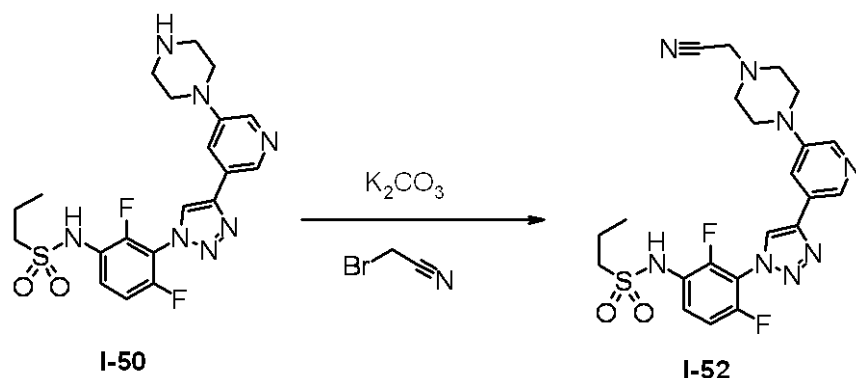
50

;  $MS (M + H)^+ = 520$ ) を凍結乾燥させる。

【0161】

B. 3. 13. I - 52 の合成のための実験手順

【化54】



10

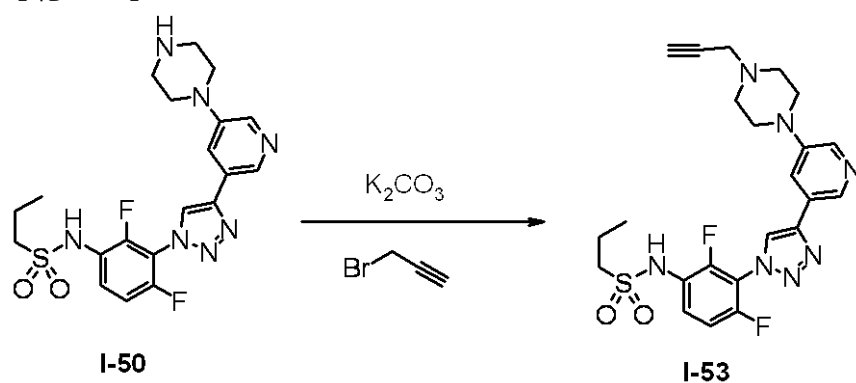
I - 50 (149 mg、0.32 mmol) を DMF (5 mL) 中に取り込み、 $K_2CO_3$  (75.1 mg、0.54 mmol) を加え、この混合物を 10 分間攪拌する。プロモアセトニトリル (72.5 mg、0.59 mmol) を加え、この混合物を 50 で 72 時間攪拌する。室温に冷却後、1 N HCl を加え、この反応混合物を濾過し、RP HPLC で精製し、続いて NP HPLC で精製する。I - 52 の画分を含有する生成物 (HPLC - MS:  $t_{Ret.} = 0.99$  分;  $MS (M + H)^+ = 503$ ) を蒸発させ、 $H_2O$  / MeCN 中に取り込み、凍結乾燥させる。

20

【0162】

B. 3. 14. I - 53 の合成のための実験手順

【化55】



30

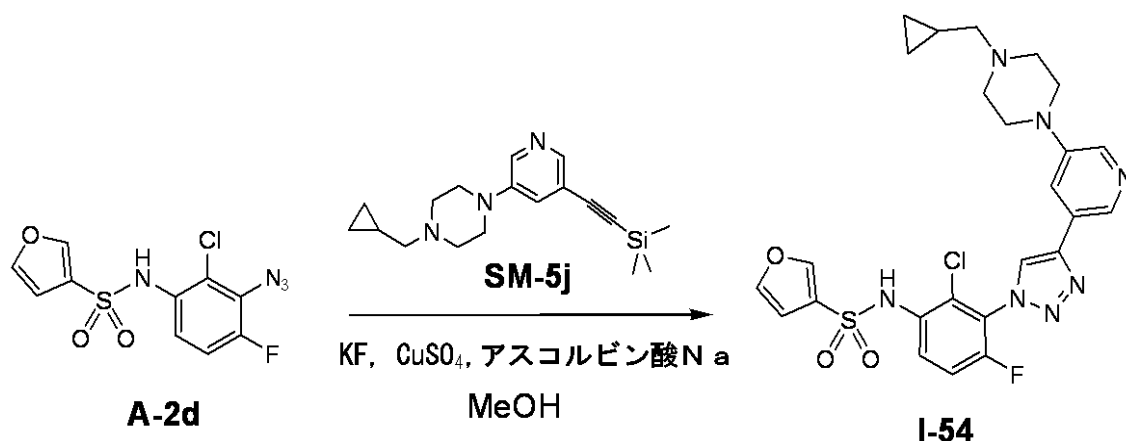
I - 50 (155 mg、0.33 mmol) を DMF (5 mL) 中に取り込み、 $K_2CO_3$  (75.7 mg、0.55 mmol) を加え、この混合物を 10 分間攪拌する。臭化プロパルギル (トルエン中 80% 溶液; 74.4 mg、0.50 mmol) を加え、この混合物を 50 で 72 時間攪拌する。室温に冷却後、1 N HCl を加え、この反応混合物を濾過し、RP HPLC で精製し、続いて NP HPLC で精製する。I - 53 の画分を含有する生成物 (HPLC - MS:  $t_{Ret.} = 1.05$  分;  $MS (M + H)^+ = 502$ ) を蒸発させ、 $H_2O$  / MeCN 中に取り込み、凍結乾燥させる。

40

【0163】

B. 3. 15. 例 I - 54 の合成のための実験手順

## 【化56】



10

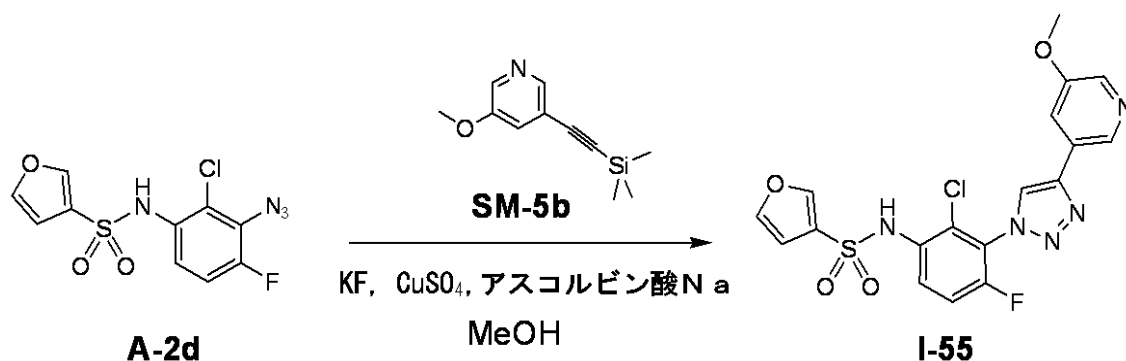
$\text{MeOH}$  (3 mL) 中アジド **A-2d** (100 mg、0.32 mmol) に、TMS 保護したアルキン **SM-5j** (103 mg、0.33 mmol)、 $\text{KF}$  (30.0 mg、0.51 mmol)、 $\text{H}_2\text{O}$  (500  $\mu\text{L}$ )、アスコルビン酸  $\text{Na}$  (33.0 mg、0.17 mmol) および  $\text{CuSO}_4$  (6.00 mg、0.04 mmol) を続いて加え、生成した混合物を室温で20時間攪拌する。この反応混合物を  $\text{MeCN}$  (2 mL) で希釈し、濾過し、RP HPLCで精製する。**I-54**の画分を含有する生成物 (HPLC-MS:  $t_{\text{Ret.}} = 0.95$  分;  $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ = 558$ ) を凍結乾燥させる。

20

## 【0164】

B. 3. 16. 例 **I-55** の合成のための実験手順

## 【化57】



30

$\text{MeOH}$  (3 mL) 中のアジド **A-2d** (100 mg、0.32 mmol) に、TMS 保護したアルキン **SM-5b** (71.0 mg、0.35 mmol)、 $\text{KF}$  (30.0 mg、0.51 mmol)、 $\text{H}_2\text{O}$  (500  $\mu\text{L}$ )、アスコルビン酸  $\text{Na}$  (32.0 mg、0.16 mmol) および  $\text{CuSO}_4$  (5.00 mg、0.03 mmol) を続いて加え、生成した混合物を室温で20時間攪拌する。生成した沈殿物を濾過し、 $\text{H}_2\text{O}$  および冷却した  $\text{MeCN}$  で洗浄し、空気乾燥する。この物質を  $\text{MeCN} / \text{H}_2\text{O}$  中に取り込み、凍結乾燥させることによって、**I-55**を得る (HPLC-MS:  $t_{\text{Ret.}} = 0.80$  分;  $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ = 450$ )。

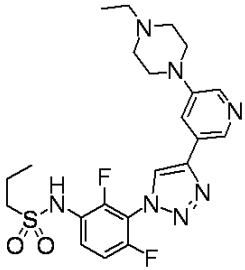
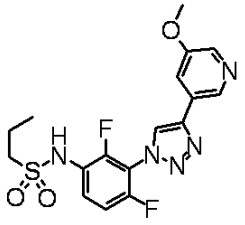
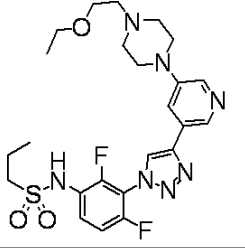
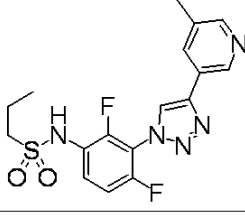
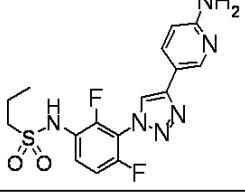
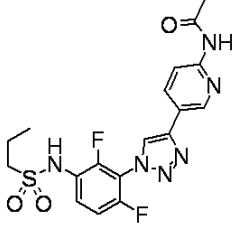
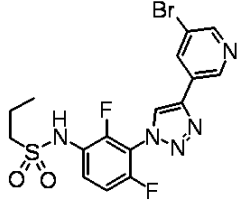
40

## 【0165】

さらなるアジド **A-2** およびシリル保護したアルキン **SM-5** を使用して、上記の手順 B. 3. 1. ~ B. 3. 16. と同様に、さらなる最終化合物を調製する。

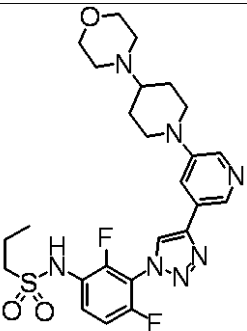
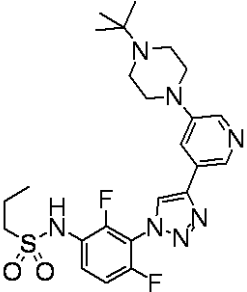
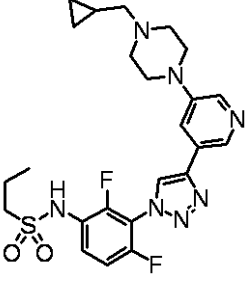
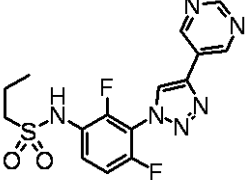
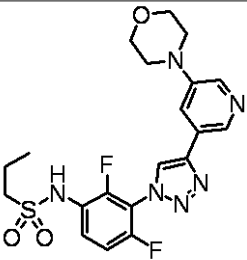
【表 5】

表4:例化合物I-1～I-37およびI-48～I-76の構造および分析用データ

#	構造	手順	t <sub>Ret.</sub> (HPLC) [分]	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-1		B.3.1.	1.15	492
I-2		B.3.2.	1.05	410
I-3		B.3.3.	1.17	536
I-4		B.3.4.	0.00	394
I-5		B.3.5.	0.86	395
I-6		B.3.6.	0.95	437
I-7		B.3.7.	0.96	458/460

【 0 1 6 6 】

( 表 4 続 き )

I-8		B.3.8.	0.88	548
I-9		B.3.1.	0.95	520
I-10		B.3.1.	0.93	518
I-11		B.3.2.	0.96	381
I-12		B.3.1.	1.12	465

【 0 1 6 7 】

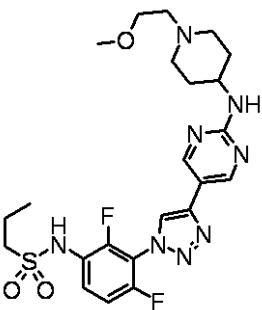
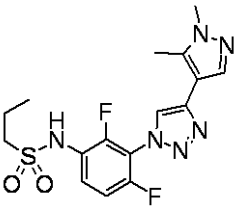
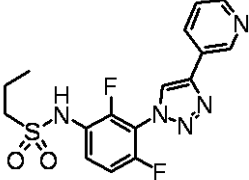
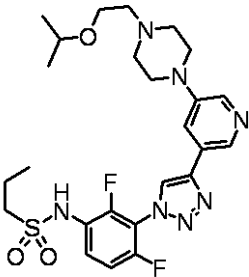
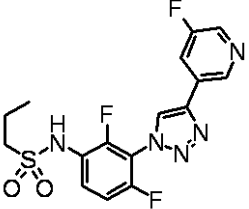
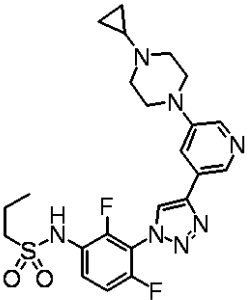
( 表 4 続 き )

10

20

30

40

I-13		B.3.1.	1.13	537
I-14		B.3.2.	0.96	397
I-15		B.3.2.	0.88	380
I-16		B.3.3.	1.22	550
I-17		B.3.2.	0.00	398
I-18		B.3.1.	0.93	504

10

20

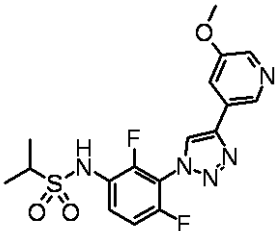
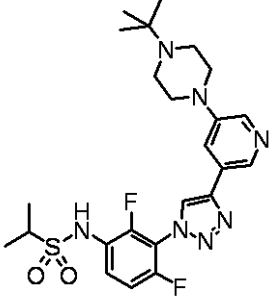
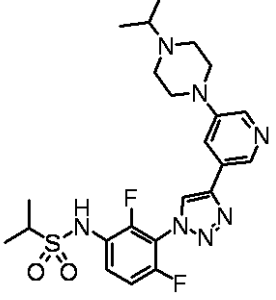
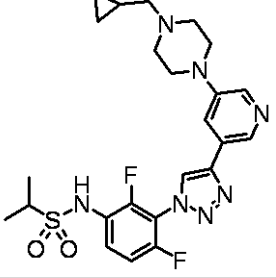
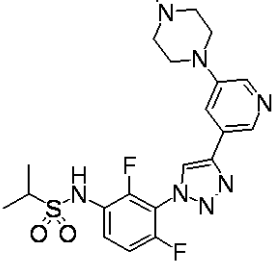
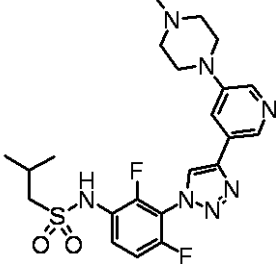
30

40

【 0 1 6 8 】

( 表 4 続 き )



I-19		B.3.2.	0.85	410
I-20		B.3.1.	0.97	520
I-21		B.3.1.	0.93	506
I-22		B.3.1.	0.95	518
I-23		B.3.1.	0.89	478
I-24		B.3.1.	0.94	492

10

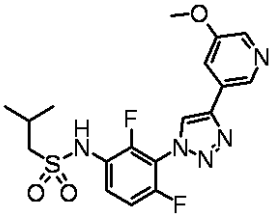
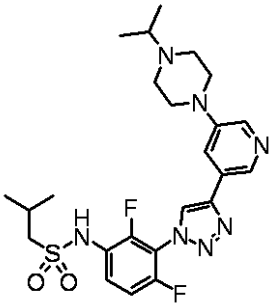
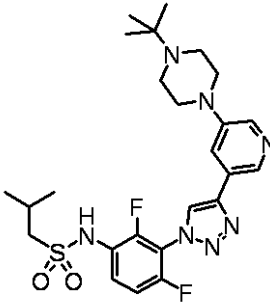
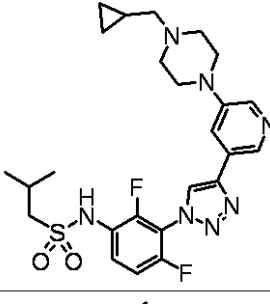
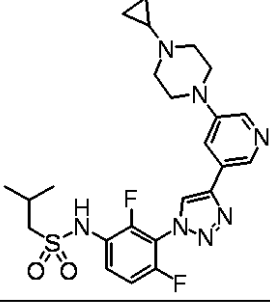
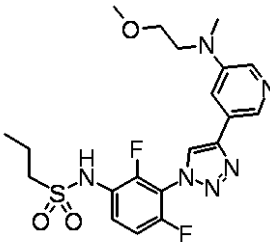
20

30

40

【 0 1 6 9 】

( 表 4 続 き )

I-25		B.3.2.	0.91	424
I-26		B.3.1.	1.03	520
I-27		B.3.1.	1.08	534
I-28		B.3.1.	1.04	532
I-29		B.3.1.	1.09	518
I-30		B.3.8.	0.93	467

【 0 1 7 0 】

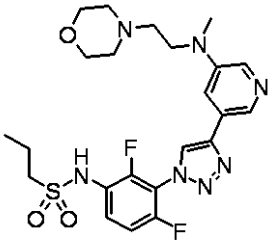
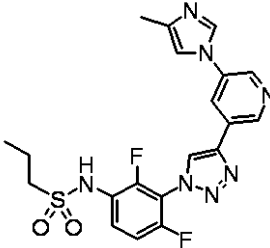
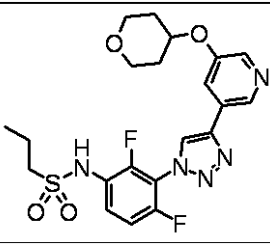
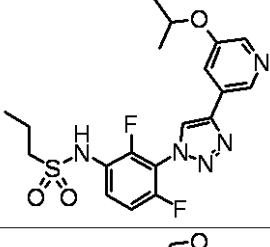
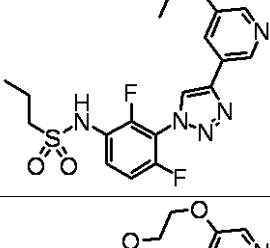
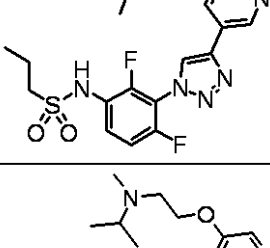
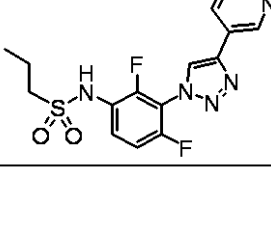
( 表 4 続 き )

10

20

30

40

I-31		B.3.8.	0.88	522
I-32		B.3.3.	1.06	460
I-33		B.3.9.	0.88	480
I-34		B.3.9.	0.98	438
I-35		B.3.9.	0.94	424
I-36		B.3.9.	0.89	454
I-37		B.3.2. <sup>7</sup>	1.00	495

【 0 1 7 1 】

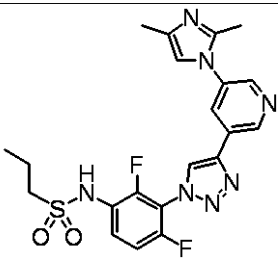
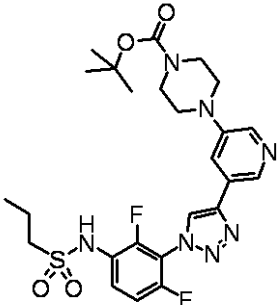
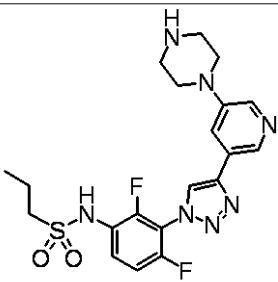
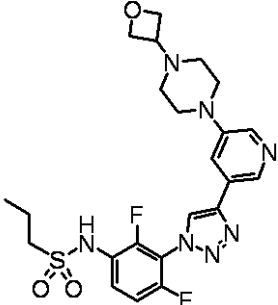
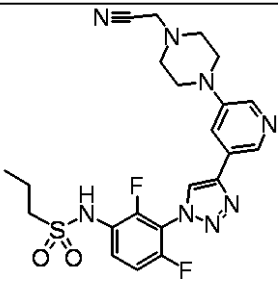
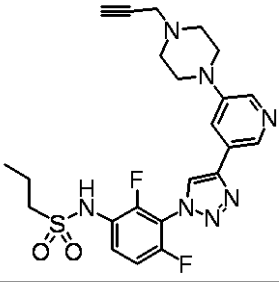
( 表 4 続 き )

10

20

30

40

I-48		B.3.10.	0.87	474
I-49		B.3.11	1.09	564
I-50		B.3.11.	0.87	464
I-51		B.3.12.	0.83	520
I-52		B.3.13.	0.99	503
I-53		B.3.14.	1.05	502

10

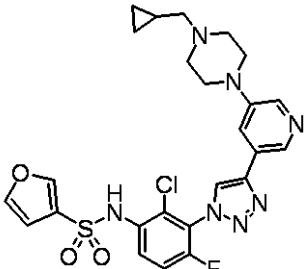
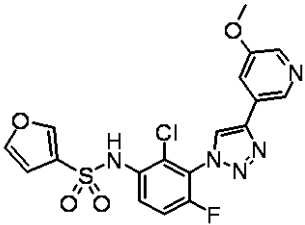
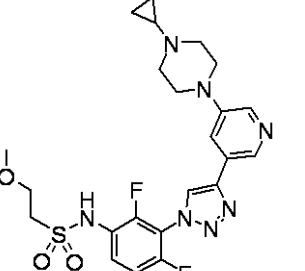
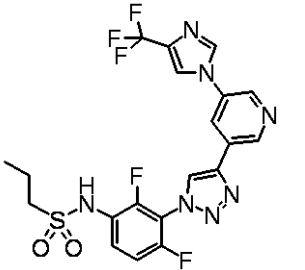
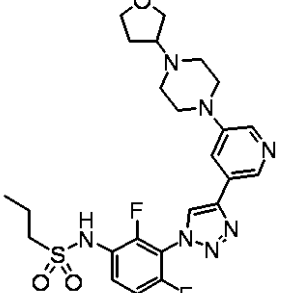
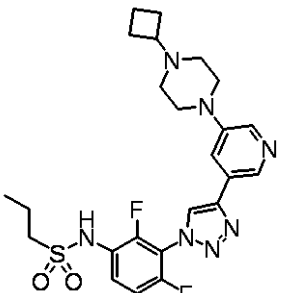
20

30

40

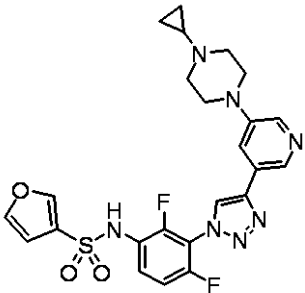
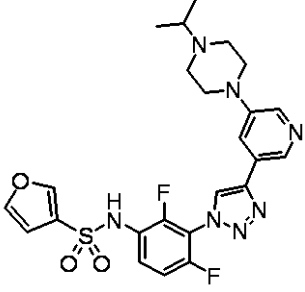
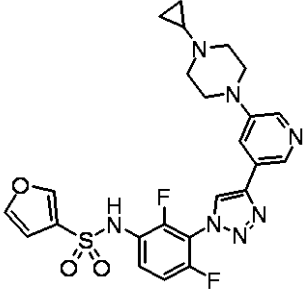
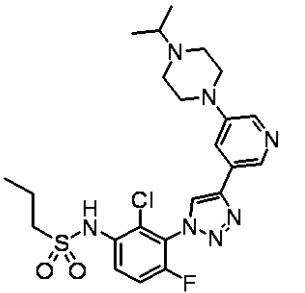
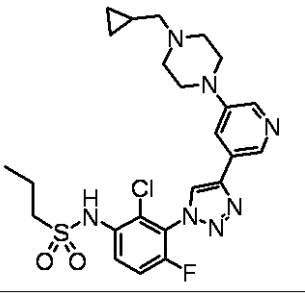
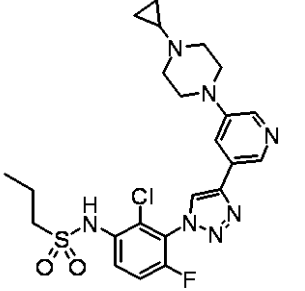
【 0 1 7 2 】

( 表 4 続 き )

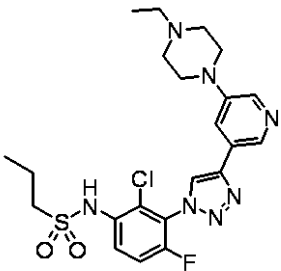
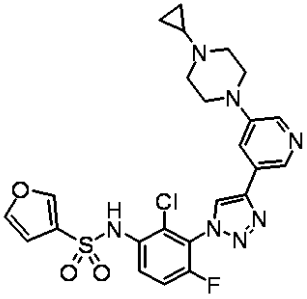
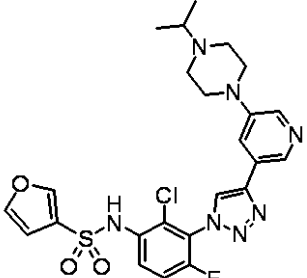
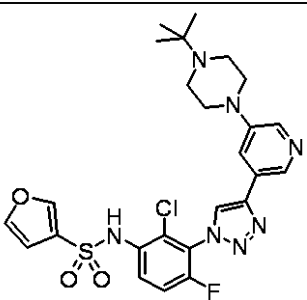
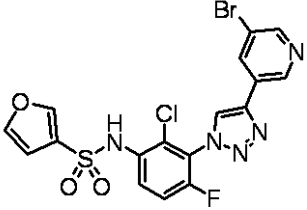
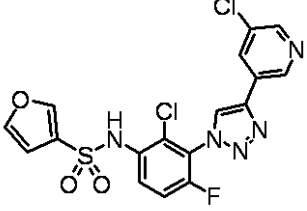
I-54		B.3.15.	0.95	558
I-55		B.3.16.	0.80	450
I-56		B.3.3.	0.98	520
I-57		B.3.10	0.94	(M-H) <sup>-</sup> = 512
I-58		B.3.12.	0.86	534
I-59		B.3.12.	0.98	518

【 0 1 7 3 】

( 表 4 続 き )

I-60		B.3.3.	0.92	528
I-61		B.3.3.	0.95	530
I-62		B.3.3.	0.94	542
I-63		B.3.15.	0.92	522
I-64		B.3.15.	0.95	534
I-65		B.3.15.	0.76	520

(表4 続き)

I-66		B.3.15.	0.87	508
I-67		B.3.15.	0.93	544
I-68		B.3.15.	0.92	546
I-69		B.3.15.	0.95	560
I-70		B.3.16.	0.73	498
I-71		B.3.16.	0.70	454

【 0 1 7 5 】

(表4 続き)

I-72		3.14.	0.71	542
I-73		3.14.	0.86	518
I-74		3.15.	0.87	532
I-75		3.16.	0.85	426
I-76		3.15.	1.01	536

<sup>7</sup>KFの代わりにTBAFを用いたインサイツのシリル脱保護

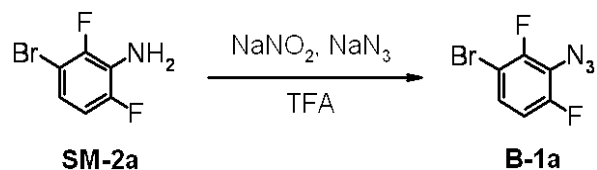
# 【 0 1 7 6 】

C . S M - 2 から開始する化合物 ( I ) の合成

C . 1 . アジド B - 1 の合成

C . 1 . 1 . B 1 - a の合成のための実験手順

# 【 化 5 8 】



アニリン SM - 2 a ( 2 . 6 6 g 、 1 2 . 8 m m o l ) を T F A ( 6 0 m L ) 中に懸濁させ、0 に冷却する。NaNO<sub>2</sub> ( 1 . 3 9 g 、 2 0 . 1 m m o l ) を加え、この混合物を30分間攪拌する。NaN<sub>3</sub> ( 1 . 0 6 g 、 1 6 . 2 m m o l ) を0 でゆっくりと

10

20

30

40

50



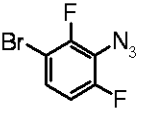
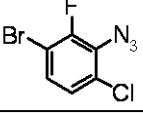
加え、この混合物をさらに60分間攪拌する。Et<sub>2</sub>O(25mL)を滴下添加し、冷却槽を取り除き、この反応混合物を室温に温めておく。H<sub>2</sub>Oを加え、この混合物を3×Et<sub>2</sub>Oで抽出する。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、アジドB-1aを生成する。これをさらなる精製なしで使用する。

この手順と同様に、さらなるアジドB-1をアニリンSM-2から調製することができる。

【0177】

【表6】

表5:アジドB-1

#	構造	t <sub>Ret.</sub> (HPLC) [分]	MS (M+H) <sup>+</sup>
B-1a		1.46	n.a.
B-1b		1.52	n.a.

10

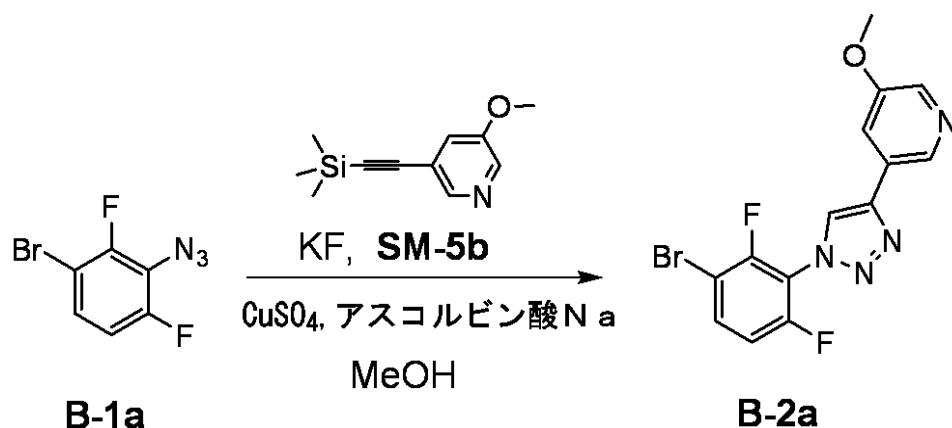
【0178】

C.2. トリアゾールB-2の合成

20

C.2.1. B2-aの合成のための実験手順

【化59】



30

アジドB-1a(2.99g、12.8mmol)、アルキンSM-5b(3.35g、16.3mmol)およびKF(1.33g、22.8mmol)をMeOH(60mL)中に取り込ませる。アスコルビン酸Na(7.49mL、H<sub>2</sub>O中1N、7.49mmol)およびCuSO<sub>4</sub>(0.64mL、H<sub>2</sub>O中1N、0.64mmol)を加え、この混合物を45℃で一晩攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をH<sub>2</sub>O中に取り込み、2×EtOAcで抽出する。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。残渣をイソプロパノールから再結晶化することによって、トリアゾールB-2aを生成する(HPLC-MS: t<sub>Ret.</sub> = 1.25分; MS(M+H)<sup>+</sup> = 367/369)。

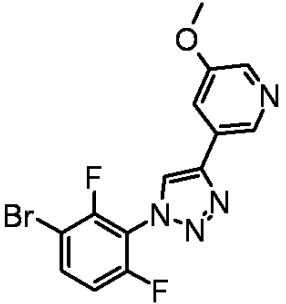
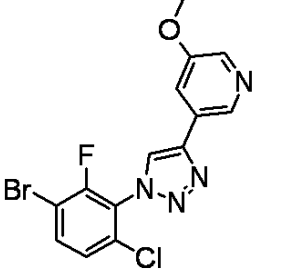
40

様々なアジドB-1およびアルキンSM-5を使用して、この手順と同様に、さらなるトリアゾールB-2を調製することができる。

【0179】

## 【表 7】

表6: トリアゾールB-2

#	構造	t <sub>Ret.</sub> (HPLC) [分]	MS (M+H) <sup>+</sup>
B-2a		1.25	367/369 (Br)
B-2b		1.31	383/385/387 (Br, Cl)

10

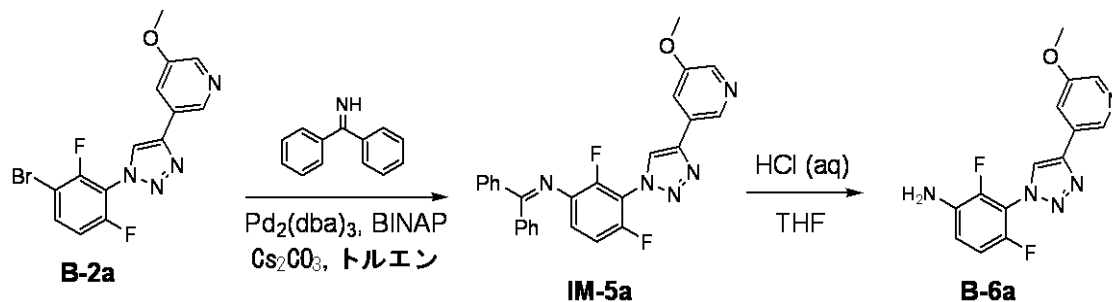
20

## C . 3 . アニリン B - 6 の合成

## C . 3 . 1 . B 6 - a の合成のための実験手順

【 0 1 8 0 】

【 化 6 0 】



30

【 0 1 8 1 】

## ステップ 1

トリアゾール B - 2 a ( 1 . 7 0 g 、 3 . 7 0 m m o l ) 、ベンゾフェノン - イミン ( 7 9 4 m g 、 4 . 2 5 m m o l ) 、  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ( 1 9 7 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) 、 *rac* - BINAP ( 1 6 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l ) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 4 . 8 3 g 、 1 4 . 8 m m o l ) を、不活性雰囲気下 ( $\text{N}_2$ ) でトルエン ( 4 0 m L ) 中に懸濁させ、100 で一晩攪拌する。室温に冷却後、この混合物を濾過し、シリカゲル上に吸着させ、DCM / MeOH の勾配 ( 1 2 0 分、100 : 0 から 9 5 : 5 ) を使用して N P M P L C で精製する。IM - 5 a の画分を含有する生成物を蒸発させ、MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$  中に取り込み、凍結乾燥させる。

40

【 0 1 8 2 】

## ステップ 2

IM - 5 a ( 1 . 3 7 g 、 1 . 7 6 m m o l ) を THF ( 1 0 m L ) 中に取り込み、濃縮 HCl ( 3 m L ) を加え、この混合物を 40 で 2 時間攪拌した時点で、沈殿物が形成される。これを濾過で収集する。固体を MeCN から再結晶化することによって、アニリン B - 6 a を生成する ( H P L C - M S : t<sub>Ret.</sub> = 0 . 9 9 分 ; M S ( M + H ) <sup>+</sup> = 3 0 4 ) 。これをさらなる精製なしで使用する。

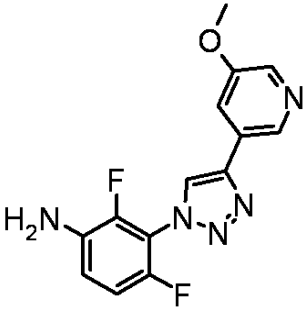
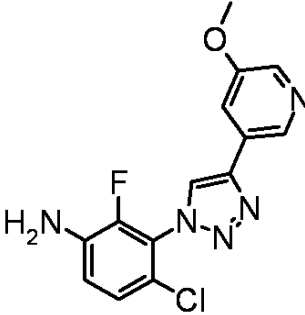
50

トリアゾール B - 2 および上に記載されている Buchwald Hartwig 条件を使用して、この手順と同様に、さらなるアニリン B - 6 を調製することができる。

【 0 1 8 3 】

【 表 8 】

表7:アニリンB-6

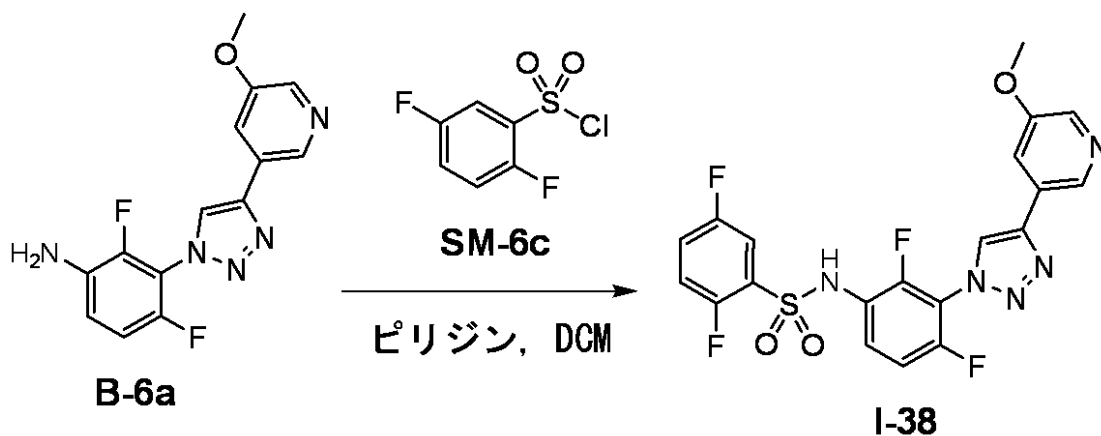
#	構造	t <sub>Ret.</sub> (HPLC) [分]	MS (M+H) <sup>+</sup>
B-6a		0.99	304
B-6b		1.10	320

【 0 1 8 4 】

C . 4 . 最終化合物 ( I ) の合成

C . 4 . 1 . 例 I - 3 8 の合成のための実験手順

【 化 6 1 】

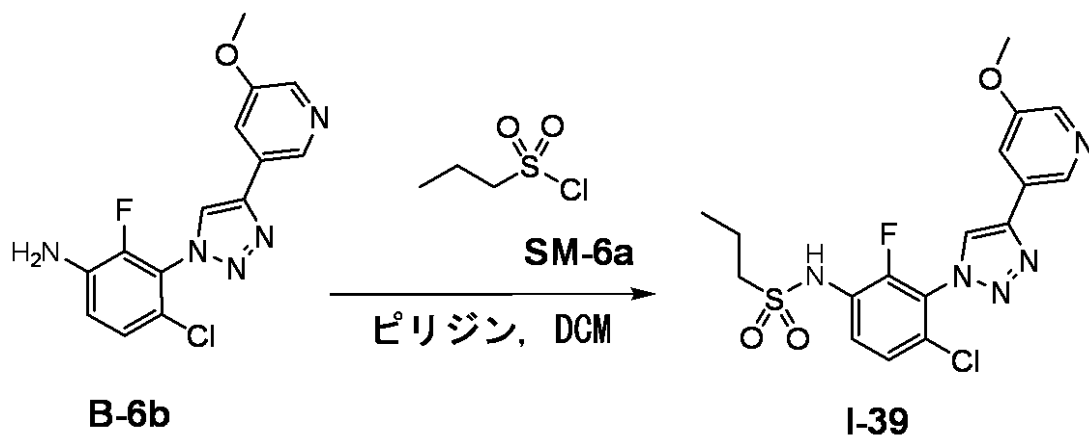


アニリン B - 6 a ( 5 6 . 6 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) を D C M ( 3 m L ) 中に懸濁させ、ピリジン ( 6 0 μ L ) 、続いて S M - 6 c ( 3 3 μ L 、 0 . 2 4 m m o l ) を加え、この混合物を 4 0 ° で一晩攪拌する。水性 H C l ( 2 N ) を加え、この混合物を濾過し、濾液を蒸発させる。残渣を M e C N / H<sub>2</sub>O 中に取り込み、R P H P L C で精製する。I - 3 8 の画分を含有する生成物 ( H P L C - M S : t<sub>Ret.</sub> = 0 . 9 4 分 ; M S ( M + H )<sup>+</sup> = 4 8 0 ) を凍結乾燥させる。

【 0 1 8 5 】

C . 4 . 2 . 例 I - 3 9 の合成のための実験手順

## 【化 6 2】



10

アニリン B - 6 b ( 1 5 3 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) を D C M ( 3 m L ) 中に懸濁させ、ピリジン ( 6 0 μ L ) 、続いて S M - 6 a ( 1 8 0 μ L 、 1 . 5 8 m m o l ) を加え、この混合物を 4 0 ° で一晩撹拌する。この反応混合物を真空中で濃縮し、D C M 中に取り込み、D C M / M e O H 勾配を使用して N P H P L C により精製する。I - 3 9 の画分を含有する生成物 ( H P L C - M S :  $t_{Ret.} = 0 . 9 0$  分 ;  $MS ( M + H ) ^ + = 4 2 6$  ) を蒸発させ、M e C N / H <sub>2</sub> O 中に取り込み、凍結乾燥させる。

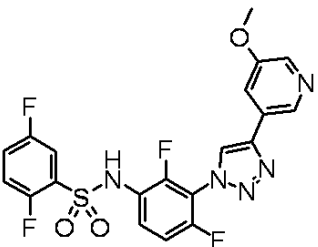
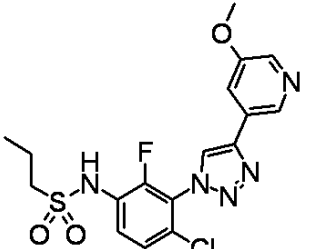
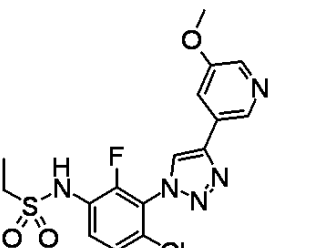
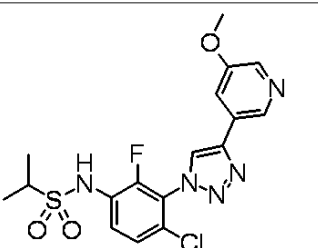
## 【 0 1 8 6 】

20

異なるアニリン S M - 2 、アルキン S M - 5 および塩化スルホニル S M - 6 を使用して、手順 C . 4 . 1 . および C . 4 . 2 . と同様に、さらなる化合物 ( I ) を調製することができる。

## 【表 9】

表8:化合物I-38～I-47の構造および分析用データ

#	構造	手順	t <sub>Ret.</sub> (HPLC) [分]	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-38		C.4.1.	0.94	480
I-39		C.4.2.	0.90	426
I-40		C.4.2.	0.88	412
I-41		C.4.2.	0.89	426

【 0 1 8 7 】

( 表 8 続 き )

I-42		C.4.1.	0.81	445
I-43		C.4.1.	0.85	424
I-44		C.4.1.	0.88	480
I-45		C.4.1.	0.00	434
I-46		C.4.1.	0.84	422
I-47		C.4.1.	1.04	434

## 【 0 1 8 8 】

本発明をこれらの例に限定することなく、以下の例は、本発明による化合物の生物活性について記載している。

一般式 (I) の化合物は、治療的分野におけるこれらの多くの可能な用途により特徴づけられる。特に、特定のシグナル酵素の阻害、特に培養されたヒト腫瘍細胞の増殖に対する阻害作用、さらには例えば内皮細胞などの他の細胞の増殖に対する阻害作用が含まれる

10

20

30

40

50

ような用途について言及されるべきである。

【0189】

キナーゼ試験 B - R a f ( V 6 0 0 E )

希釈系列において、 $10\mu\text{L}$  / ウェルの試験物質溶液をマルチウェルプレート内に置く。この希釈系列は、一般的に $2\mu\text{M} \sim 0.119\text{nM}$ または $0.017\text{nM}$ の一連の濃度が網羅されるように選択される。必要に応じて初期濃度の $2\mu\text{M}$ を $50\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$ 、 $0.4\mu\text{M}$ または $0.2857\mu\text{M}$ に変更し、さらなる希釈を適宜行う。DMSOの最終濃度は5%である。 $10\mu\text{L}$  / ウェルのB - R a f ( V 6 0 0 E ) - キナーゼ溶液を、 $20\text{mM}$  トリス - HCl pH7.5、 $0.1\text{mM}$  EDTA、 $0.1\text{mM}$  EGTA、 $0.286\text{mM}$  オルトパナジン酸ナトリウム、10%グリセロール、 $1\text{mg/mL}$  ウシ血清アルブミン、 $1\text{mM}$  ジチオトレイトール中に、ピペットで移し( $0.5\text{ng}$ のB - R a f ( V 6 0 0 E ) - キナーゼを含有、例えばUpstate製)、この混合物を、振盪させながら室温で1時間インキュベートする。 $20\mu\text{L}$  / ウェルのATP溶液[最終濃度: $250\mu\text{M}$  ATP、 $30\text{mM}$  トリス - HCl pH7.5、 $0.02\%$  Brij、 $0.2\text{mM}$  オルトパナジン酸ナトリウム、 $10\text{mM}$  酢酸マグネシウム、 $0.1\text{mM}$  EGTA、ホスファターゼカクテル(SIGMA、#P2850、製造者の推奨により希釈)]および $10\mu\text{L}$  / ウェルのMEK1溶液[ $50\text{ng}$ のビオチン化MEK1を含有(精製されたMEK1から、標準的手順に従い、例えばEZ-Link Sulpho-NHS-LC-Biotin試薬、Pierce、#21335など)を用いて調製]の添加によりキナーゼ反応を開始させ、室温で60分間絶え間なく振盪しながら反応を行う。 $12\mu\text{L}$  / ウェルの $100\text{mM}$  EDTA溶液の添加によりこの反応を停止し、インキュベーションをさらに5分間継続する。 $55\mu\text{L}$  / ウェルの反応液をストレプトアビジン-コーティングしたプレート(例えばStreptawell HighBond、Roche、#11989685001)に移し、室温で1時間穏やかに振盪することによって、ビオチン化MEK1をプレートに結合させる。液体を除去した後、プレートを $200\mu\text{L}$  / ウェルの $1\times\text{PBS}$ で5回洗浄し、一次抗体およびユウロピウム標識した二次抗体の $100\mu\text{L}$  / ウェル溶液[抗ホスホ-MEK(Ser217/221)、Cell Signaling、#9121およびEu-N1標識したヤギ抗ウサギ抗体、Perkin Elmer、#AD0105]を加え、Delfiaアッセイ緩衝液中で一次抗体を1:2000希釈し、二次抗体を、 $0.4 \sim 0.5\mu\text{g/mL}$  (Perkin Elmer、#1244-111)に希釈する。室温で1時間振盪後、溶液を流して捨て、 $200\mu\text{L}$  / ウェルのDelfia Wash緩衝液(Perkin Elmer、#4010-0010/#1244-114)で5回洗浄する。 $200\mu\text{L}$  / ウェルのEnhancement Solution(Perkin Elmer、#4001-0010/#1244-105)の添加後、この混合物を室温で10分間振盪し、次いでプログラム「Delfia Time Resolved Fluorescence(Europium)」を使用してWallac Victorで測定する。ソフトウェアプログラム(GraphPadPrizm)を使用して、これら用量活性曲線から $\text{IC}_{50}$ 値を得る。

【0190】

培養したヒトメラノーマ細胞の増殖阻害の測定(SK-MEL-28、B-R A F<sup>V600E</sup>変異)

培養したヒト腫瘍細胞の増殖を測定するため、メラノーマ細胞株SK-MEL-28の細胞[アメリカ培養細胞系統保存機関(ATCC)製]を、10%子牛胎児の血清、2%重炭酸ナトリウム、 $1\text{mM}$  ビルビン酸ナトリウム、1%非必須アミノ酸(例えばCambrex製、#BE13-114E)および $2\text{mM}$  グルタミンを補充したMEM培地内で培養する。SK-MEL-28細胞を、96-ウェル平底シャーレにおいて、1ウェル当たり2500個の細胞密度で、補充したMEM培地(上記参照)内に置き、インキュベーター( $37^\circ\text{C}$  および $5\%\text{CO}_2$ )内で一晩インキュベートする。 $50\mu\text{M} \sim 3.2\text{nM}$ の濃度範囲が網羅されるよう、活性物質を異なる濃度で細胞に加える。必要に応じて、初期濃度の $50\mu\text{M}$ を $10\mu\text{M}$ または $2\mu\text{M}$ に変更し、さらなる希釈を適宜行う( $0.6\text{nM}$

Mまたは0.12 nMまで)。さらなる72時間のインキュベーション期間後、20  $\mu$ LのAlamarBlue試薬(Serotec Ltd.、#BUF012B)を各ウェルに加え、細胞をさらに3～6時間インキュベートする。AlamarBlue試薬の色の変化を蛍光分光光度計(例えばGemini、Molecular Devices)で求める。ソフトウェアプログラム(GraphPad Prism)を使用してEC<sub>50</sub>値を計算する。

上記アッセイを使用して求めた例化合物のEC<sub>50</sub>値を表9に示す。

【0191】

【表10】

表9

#	EC <sub>50</sub> SK-MEL-28 [nM]
I-1	113
I-2	216
I-3	82
I-4	535
I-5	1642
I-6	559
I-7	279
I-8	305
I-9	132
I-10	107
I-11	506
I-12	201
I-13	1018
I-14	1716
I-15	1822
I-16	87
I-17	1262
I-18	75
I-19	493
I-20	245
I-21	314
I-22	231
I-23	459
I-24	117
I-25	158
I-26	98
I-27	96
I-28	88
I-29	37
I-30	1226

10

20

30

40

50



【 0 1 9 2 】

( 表 9 続 き )

I-31	1454
I-32	114
I-33	671
I-34	218
I-35	358
I-36	589
I-37	928
I-38	363
I-39	145
I-40	327
I-41	403
I-42	292
I-43	432
I-44	776
I-45	24
I-46	480
I-47	159
I-48	545
I-50	493
I-51	114
I-52	153
I-53	68
I-54	7
I-55	32
I-56	675
I-57	306
I-58	71
I-59	98
I-60	9

10

20

30

40

【 0 1 9 3 】

( 表 9 続 き )

I-61	10
I-62	13
I-63	44
I-64	38
I-65	32
I-66	55
I-67	4
I-68	6
I-69	5
I-70	73
I-71	61
I-72	10
I-73	44
I-74	5
I-75	273
I-76	65

10

20

## 【0194】

培養したヒトメラノーマ細胞の増殖阻害の測定 (A375、B-RAF<sup>V600E</sup>変異)

培養したヒト腫瘍細胞の増殖を測定するため、メラノーマ細胞株A375の細胞 [アメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC) 製] を、10%子牛胎児の血清および2%重炭酸ナトリウムを補充したDMEM培地内で培養する。SK-MEL-28細胞に対して記載されている手順 (上記参照) に従い試験物質をA375細胞上で試験するが、1つのウェル当たり5000個の細胞でこれらを播種する。

例化合物I-1~I-76の大部分は、細胞のA375アッセイにおいて、良好から極めて良好な活性まで、すなわち1000nM未満 (全般的には500nM未満) のEC<sub>50</sub>値を示している。

30

## 【0195】

活性物質は、B-RAF変異を持たない細胞株に対して、これらの抗増殖性活性が有意に低下していることを特徴とする。したがって、例えば、例化合物I-1~I-76は、B-RafV600E変異なしのメラノーマ細胞 (例えばA375) に対して、B-RAF変異したメラノーマ細胞 (例えばA375) よりも一般的に少なくとも10倍高いEC<sub>50</sub>値を有する。

ホスホ-E RK減少のEC<sub>50</sub>値およびB-RAF変異細胞株の抗増殖性活性のEC<sub>50</sub>値は、活性物質の細胞選択性により、よく相互関連している。

40

## 【0196】

培養したヒトメラノーマ細胞におけるホスホ-E RKシグナルの減少の測定 (SK-MEL-28、B-RAF<sup>V600E</sup>変異)

培養したヒト腫瘍細胞におけるホスホ-E RKシグナルの減少を測定するため、メラノーマ細胞株SK-MEL-28の細胞 [アメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC) 製] を、10%子牛胎児の血清、2%重炭酸ナトリウム、1mMピルビン酸ナトリウム、1%非必須アミノ酸 (例えばCambrexから入手、#BE13-114E) および2mMグルタミンを補充したMEM培地内で培養する。SK-MEL-28細胞を、96-ウェル平底シャーレにおいて、1ウェル当たり7500個の細胞密度で、補充したMEM培地 (上記参照) 内に置き、一晩インキュベーター (37 °C および5%CO<sub>2</sub>) 内でインキ

50

キュベートする。10  $\mu$ M ~ 2.4 nM の濃度範囲が網羅されるよう、活性物質を異なる濃度で細胞に加える。必要に応じて、初期濃度の10  $\mu$ M を50  $\mu$ M または2.5  $\mu$ M に変更し、さらなる希釈を適宜行う(12.2 nM または0.6 nM まで)。さらなる2時間のインキュベーション期間後、細胞を4%ホルムアルデヒドで固定し、PBS中0.1% Triton X100で透過処理する。TBS-Tに溶解した5%脱脂粉乳と共にインキュベートすることによって、非特異的抗体結合を減少させる。リン酸化ERKを、マウスモノクローナル抗二リン酸化ERK1/2抗体(SIGMA製、#M8159)で検出する。PBS中0.1% Tween20を使用した洗浄ステップの後、結合した一次抗体を二次抗体(ペルオキシダーゼカップリングした多クローン性ウサギ抗マウスIgG、DAKO製、#P0161)で検出する。さらなる洗浄ステップの後、基質(TMBペルオキシダーゼ基質溶液、Bender MedSystems製、#BMS406)を加える。数分間後、1Mリン酸で色反応を停止する。Molecular Devices製Spectra Maxプラスリーダーを用いて450nmで染色を測定する。ソフトウェアプログラム(GraphPad Prism)を使用して、EC<sub>50</sub>値を計算する。

上記アッセイを使用して求めた、例化合物のホスホ-ERK減少のEC<sub>50</sub>値は全般的に500nM未満である。

#### 【0197】

本発明の物質は、B-RAF-キナーゼ阻害剤である。DNA染色、続いてFACSまたはCellomics Array Scan分析で実証可能なように、本発明による化合物を用いて達成される増殖の阻害は、何よりもDNA合成期への移行を阻止することによって、引き起こされる。治療した細胞は、細胞周期のG1期において停止している。

したがって、本発明による化合物をまた他の腫瘍細胞でも試験する。例えばこれら化合物は、結腸癌系、例えばColo205、HT29に効果的であり、この適応症および他の適応症において使用することができる。これは、異なるタイプの腫瘍の治療に対して本発明による化合物が有用であることを実証している。

#### 【0198】

これらの生物学的特性に基づき、本発明による一般式(I)の化合物、これらの互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、これらの混合物およびすべての上述の形態の塩は、過剰または異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療することに適している。

#### 【0199】

このような疾患には、例えば以下が含まれる：ウイルス感染症(例えばHIVおよびカポジ肉腫)；炎症性および自己免疫性疾患(例えば大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、糸球体腎炎および創傷治癒)；細菌性、真菌性および/または寄生虫感染症；白血病、リンパ腫および固形腫瘍(例えば癌および肉腫)、皮膚疾患(例えば乾癬)；細胞数の増加を特徴とする過形成に基づく疾患(例えば線維芽細胞、肝実質細胞、骨および骨髓細胞、軟骨または平滑筋細胞または上皮細胞(例えば子宮内膜形成不全))；骨疾患および循環器疾患(例えば再狭窄および肥厚)。これらはまた、放射線、UV治療および/または細胞分裂停止治療によって引き起こされるDNA損傷から増殖性細胞(例えば毛髪、腸、血液および前駆細胞)を保護することに適している。

#### 【0200】

例えば、以下のがんは、これらに限定されないが、本発明による化合物で治療することができる：

脳腫瘍、例えば聴神経鞘腫、星状細胞腫、例えば毛様細胞性星状細胞腫、線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性星状細胞腫、未分化星状細胞腫およびグリア芽細胞腫など、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍、例えばプロラクチン産生腫瘍、HGH(ヒト成長ホルモン)産生腫瘍およびACTH産生腫瘍(副腎皮質刺激ホルモン)など、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫および乏突起細胞腫など；神経腫瘍(新生物)、例えば植物性神経系の腫瘍、例えば交感神経芽細胞腫、神経節性神経腫、傍神経節腫(褐色細胞腫、クロム親和性細胞腫)および頸動脈小体腫瘍など、末梢神経系の腫瘍、例えば切断神経腫、神

10

20

30

40

50

経線維腫、神経鞘腫（神経線維腫症、シュワン細胞腫）および悪性シュワン細胞腫、ならびに中枢神経系の腫瘍、例えば脳および骨髄腫瘍など；腸がん、例えば直腸の癌、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸の癌、小腸および十二指腸の腫瘍など；眼瞼腫瘍、例えば基底細胞腫または基底細胞癌など；脾がんまたは脾臓の癌；膀胱がんまたは膀胱の癌；肺がん（気管支癌）、例えば小細胞気管支癌（カススミギ細胞癌）および非小細胞気管支癌（NSCLC）、例えば扁平上皮癌、腺癌および大細胞気管支癌など；乳がん、例えば乳房の癌、例えば浸潤性腺癌、膠様癌、浸潤性小葉癌、管状腺癌、腺癌および乳頭状癌など；非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えばバーキットリンパ腫、低悪性度非ホジキンリンパ腫（NHL）および菌状息肉腫など；子宮がんまたは子宮体癌または子宮内膜癌；CUP症候群（原発不明のがん）；卵巣がんまたは卵巣癌、例えば粘液性がん、子宮内膜がんまたは漿液性がんなど；胆嚢がん；胆管癌、例えばクラッキン腫瘍など；精巣がん、例えば精上皮腫および非精上皮腫など；リンパ腫（リンパ肉腫）、例えば悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば慢性リンパ性白血病、白血病性細網内皮症、免疫細胞腫、形質細胞腫（多発性骨髄腫）、免疫芽細胞腫、バーキットリンパ腫、T-ゾーン菌状息肉腫、大細胞未分化リンパ芽球腫およびリンパ芽球腫など；喉頭がん、例えば声帯の腫瘍、声門上部、声門および声門下部の喉頭腫瘍など；骨がん、例えば骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨腫、類骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫瘍、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性骨異形成、若年性骨嚢胞および動脈瘤骨嚢胞など；頭頸部の腫瘍、例えば唇、舌、口腔底、口腔、歯ぐき、口蓋、唾液腺、喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭および中耳の腫瘍など；肝がん、例えば肝細胞癌または肝癌（HCC）など；白血病、例えば急性白血病、例えば急性リンパ性/リンパ芽球性白血病（ALL）、急性ミエロイド白血病（AML）；慢性白血病、例えば慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）など；胃がんまたは胃癌、例えば乳頭状、管状および粘液性の腺癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌および未分化癌など；メラノーマ、例えば表層拡大型、結節型、悪性黒子型および末端黒子型のメラノーマなど；腎癌、例えば腎細胞癌または副腎腫またはグラビッツ腫瘍など；食道がんまたは食道の癌；陰茎がん；前立腺がん；咽喉がんまたは咽喉の癌、例えば上咽頭癌、中咽頭癌および下咽頭癌など；網膜芽腫、腔がんまたは腔癌など；扁平上皮癌、腺癌、上皮内癌、悪性黒色腫および肉腫；甲状腺癌、例えば乳頭様、濾胞性および髄様甲状腺癌、ならびに未分化癌；皮膚の棘細胞腫、類表皮癌および扁平上皮癌；胸腺腫、尿道のがんおよび外陰部のがん。

#### 【0201】

新規化合物は、上述の疾患の予防、短期または長期の治療のために、放射線治療法または他の「最先端技術」化合物、例えば細胞分裂停止性物質または細胞毒性物質、細胞増殖阻害剤、抗血管新生物質、ステロイドまたは抗体などと任意選択で組み合わせても、使用することができる。

#### 【0202】

一般式（I）の化合物は、これら自体でまたは本発明による他の活性物質と組み合わせて、他の薬理的に活性な物質とも任意選択で組み合わせて使用することができる。

#### 【0203】

本発明による化合物と組み合わせて投与し得る化学療法剤には、これらに限定されないが、ホルモン剤、ホルモン剤類似体および抗ホルモン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシ-プロゲステロン、オクトレオチド）、アロマトラーゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エクセメスタン、アタメスタン）、LHRHアゴニストおよびアントゴニスト（例えば酢酸ゴセレリン、ルプロリド）、増殖因子の阻害剤（増殖因子は、例えば「血小板由来増殖因子（PDGF）」、「線維芽細胞成長因子（FGF）」、「血管内皮成長因子（VEGF）」、「上皮成長因子（EGF）」、「インスリン様増殖因子

10

20

30

40

50

( I G F )」、「ヒト上皮成長因子( H E R、例えば H E R 2、H E R 3、H E R 4 )」および「肝実質細胞増殖因子( H G F )」など( 阻害剤は例えば「増殖因子」抗体、「増殖因子受容体」抗体ならびにチロシンキナーゼ阻害剤、例えばセツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブおよびトラスツズマブなど)である); 代謝拮抗剤( 例えば抗葉酸剤、例えばメトトレキサート、ラルチトレキセドなど、ピリミジン類似体、例えば 5 - フルオロウラシル、カペシタビンおよびゲムシタビンなど、プリンおよびアデノシン類似体、例えばメルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビンおよびペントスタチン、シタラビン、フルダラビンなど); 抗腫瘍抗生剤( 例えばアンソラサイクリン、例えばドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよびイダルビシンなど、マイトマイシン - C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン); 白金誘導体( 例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン); アルキル化剤( 例えばエストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソ尿素、例えばカルムスチンおよびロムスチンなど、チオテパ); 有糸分裂阻害剤( 例えばビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビンおよびピンクリスチンなど; ならびにタキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセルなど); チューブリン阻害剤; P A R P 阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤( 例えばエピボドフィロトキシン、例えばエトポシドおよびエトポホス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤( 例えば P D K 1 阻害剤、B - R a f 阻害剤、m T O R 阻害剤、m T O R C 1 阻害剤、P I 3 K 阻害剤、二重 m T O R / P I 3 K 阻害剤、S T K 3 3 阻害剤、A K T 阻害剤、P L K 1 阻害剤、C D K の阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤( 例えば P T K 2 / F A K 阻害剤)、タンパク質 - タンパク質相互作用阻害剤( 例えば I A P、M c l - 1、M D M 2 / M D M X)、M E K 阻害剤、E R K 阻害剤、I G F - 1 R 阻害剤、E r b B 受容体阻害剤、ラパマイシン類似体( 例えばエベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムスなど)および様々な化学療法剤、例えばアミホスチン、アナグレリド、クロドロネート、フィルグラスチン、インターフェロン、インターフェロン、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロネートおよびボルフィマーなどが含まれる。

#### 【 0 2 0 4 】

他の可能な組合せパートナーは、2 - クロロデオキシアデノシン、2 - フルオロデオキシ( f l u o r o d e s o x y ) - シチジン、2 - メトキシエストラジオール、2 C 4、3 - アレチン、1 3 1 - I - T M - 6 0 1、3 C P A、7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシカンプトテシン、1 6 - アザ - エボシロン B、A 1 0 5 9 7 2、A 2 0 4 1 9 7、アピラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン - 7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、A G - 2 0 3 7、A P - 5 2 8 0、アバジコン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチン P E、A V L B、A Z 1 0 9 9 2、A B X - E G F、A M G - 4 7 9 ( ガニツマブ)、A R R Y 1 6 2、A R R Y 4 3 8 1 6 2、A R R Y - 3 0 0、A R R Y - 1 4 2 8 8 6 / A Z D - 6 2 4 4 ( セルメチニブ)、A R R Y - 7 0 4 / A Z D - 8 3 3 0、A R - 1 2、A R - 4 2、A S - 7 0 3 9 8 8、A X L - 1 7 1 7、A Z D - 8 0 5 5、A Z D - 5 3 6 3、A Z D - 6 2 4 4、A R Q - 7 3 6、A R Q 6 8 0、A S - 7 0 3 0 2 6 ( ピマセルチブ( p r i m a s e r t i b ) )、アバスチン、A Z D - 2 0 1 4、アザシチジン、アザエボシロン B、アゾナフィド、B A Y - 4 3 - 9 0 0 6、B A Y 8 0 - 6 9 4 6、B B R - 3 4 6 4、B B R - 3 5 7 6、ベバシズマブ、B E Z - 2 3 5、ニクエン酸ピリコダル、B C X - 1 7 7 7、B K M - 1 2 0、ブレオシン、B L P - 2 5、B M S - 1 8 4 4 7 6、B M S - 2 4 7 5 5 0、B M S - 1 8 8 7 9 7、B M S - 2 7 5 2 9 1、B M S - 6 6 3 5 1 3、B M S - 7 5 4 8 0 7、B N P - 1 3 5 0、B N P - 7 7 8 7、B I B W 2 9 9 2 ( アファニチブ、t o m t o v o k )、B I B F 1 1 2 0 ( バルガテフ)、B I 8 3 6 8 4 5、B I 2 5 3 6、B I 6 7 2 7、B I 8 3 6

845、BI847325、BI853520、BIIB-022、ブレオマイシン酸、  
 ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、プリバニブ、プリオスタチン-1、ボルテゾミブ、  
 プロスタリシン、ブスルファン、BYL-719、CA-4プロドラッグ、CA-4、  
 CapCell、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、  
 カルボキシフタラトプラチン、CCI-779、CC-115、CC-223、CEP-  
 701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、  
 セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/RO-498765  
 5、クロロトリアニセン、シレンジタイド、シクロスポリン、CDA-II、CDC-3  
 94、CKD-602、CKI-27、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチ  
 ンA4、COT阻害剤、CHS-828、CH-5132799、CLL-Thera、  
 CMT-3クリプトフィシン52、CTP-37、CTLA-4モノクローナル抗体、C  
 P-461、CV-247、シアノモルホリノドキシソルピシン、シタラビン、D2485  
 1、デシタビン、ドキシソルピシン、デオキシシルピシン、デオキシコホルマイシン、デブシ  
 ペプチド、デオキシエポシロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサン、ジエチルスチル  
 ベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾ  
 ール、DS-7423、E7010、E-6201、エダトレキサート、エドトレオチド  
 、エファプロキシラル、エフロリニチン、EGFR阻害剤、EKB-569、EKB-5  
 09、エンザスタウリン、エルサミトルシン、エポシロンB、エブラツズマブ、ER-8  
 6526、エルロチニブ、ET-18-OCH3、エチニルシチジン、エチニルエストラ  
 ジオール、エキサテカン、メシル酸エキサテカン、エクセメスタン、エクシスリンド、フ  
 ェンレチニド、フィギツムマブ、フロキシウリジン、葉酸、  
 【0205】

10

20

FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、ホルメスタン、フォテムスチン、ガ  
 ラルピシン、ガリウムマルトレート、ゲフィニチブ、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフ  
 オスファミド、GCS-IOO、GDC-0623、GDC-0941(ピクトレリシブ)、  
 GDC-0980、GDC-0032、GDC-0068、GDC-0349、GD  
 C-0879、G17DTイムノゲン、GMK、GPX-100、gp100-ペプチド  
 ワクチン、GSK-5126766、GSK-690693、GSK-1120212(ト  
 ラメチニブ)、GSK-2118436(ダブルフェニブ)、GSK-2126458  
 、GSK-2132231A、GSK-2334470、GSK-2110183、GS  
 K-2141795、GW2016、グラニセトロン、ハーセプチン、ヘキサメチルメラ  
 ミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、カブロン酸ヒド  
 ロキシプロゲステロン、イバンドロネート、イブリツモマブ、イダトレキサート、イデン  
 ストロール、IDN-5109、IGF-1R阻害剤、IMC-1C11、IMC-A1  
 2(シクスツムマブ)、イミュノール、インジスラム、インターフェロンアルファ-2a  
 、インターフェロンアルファ-2b、ペグ化インターフェロンアルファ-2b、インター  
 ロイキン-2、INK-1117、INK-128、INSM-18、イオナファルニブ  
 、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン-B、イソフ  
 ラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX-2、JSF-154、J-107  
 088、コンジュゲートエストロゲン、カハライド(kahalid)F、ケトコナゾ  
 ール、KW-2170、KW-2450、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、  
 ロイプロリド、リュープロレリン(leuporelin)、レキシドロナム、LGD-  
 1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメテレキソール、ロソキサントロ  
 ン、LU223651、ラルトテカン、LY-S6AKT1、LY-2780301、マ  
 ホスファミド、マリマスタット、メクロレタミン、MEK阻害剤、MEK-162、メチ  
 ルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEDI-573、MEN-10755、M  
 DX-H210、MDX-447、MDX-1379、  
 【0206】

30

40

MGV、ミドスタウリン、ミノドロロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK-220  
 6、MK-0646(ダロツズマブ)、MLN518、モテキサフィンガドリニウム、M

50

S - 209、MS - 275、MX6、ネリドロネート、ネラチニブ、ネクサバル (Nexavar)、ネオバスタット、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキシド、ノレリン、N - アセチルシステイン、06 - ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメプラゾール、オンコファージ、oncoVEX<sup>GM-CSF</sup>、オルミプラチン、オルタタキセル、OX44抗体、OSI - 027、OSI - 906 (リンシチニブ)、4 - 1BB抗体、オキサントラゾール、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK - 3145、ペグフィルグラスチム、PBI - 1402、PBI - 05204、PDO325901、PD - 1抗体、PEG - パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、PEP - 005、PF - 05197281、PF - 05212384、PF - 04691502、PHT - 427、P - 04、PKC412、P54、PI - 88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリックス、ペリホシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、PI3K阻害剤、PI3K/mTOR阻害剤、PG - TXL、PG2、PLX - 4032/RO - 5185426 (ベムラフェニブ)、PLX - 3603/RO - 5212054、PT - 100、PWT - 33597、PX - 866、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピキサントロン、フェノクソディオールO、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド、キヌプリスチン、R115777、RAF - 265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA - 119/BAY869766、RDEA - 436、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤、レビミド、RG - 7167、RG - 7304、RG - 7421、RG - 7321、RG7440、リゾキシ、rhu - MA b、リンファベート、リセドロネート、リツキシマブ、ロバツムマブ、ロフェコキシブ、RO - 31 - 7453、RO - 5126766、RO - 5068760、RPR 109881A、ルビダゾン、ルビテクカン、R - フルルビプロフェン、RX - 0201、S - 9788、サバルピシン、

10

20

#### 【0207】

SAHA、サルグラモスチム、サトラプラチン、SB408075、Se - 015/Ve - 015、SU5416、SU6668、SDX - 101、セムスチン、セオカルシトール、SM - 11355、SN - 38、SN - 4071、SR - 27897、SR - 31747、SR - 13668、SRL - 172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベルアニロヒドロキサム酸、スーテント、T900607、T138067、TAK - 733、TAS - 103、タセジナリン、タラボルフィン、タルセバ、タリキタル、タシスラム、タキソテール、タクサオブレキシ、タザロテン、テガフル、テモゾロミド、テスミリフェン、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシ、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス、テラルピシン、チマルファシン、チメクタシン、チアゾフリ、チピファルニブ、チラパザミン、トクラデシン、トミュデックス、トレモフィン、トラベクテジン、TransMID - 107、トランスレチン酸、トラスツズマブ、トレメリマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリピン、トリメトレキサート、TLK - 286TXD258、タイケルブ/タイベルブ、ウロシディン、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、WX - UK1、WX - 554、ベクチピックス、ゼローダ、XELOX、XL - 147、XL - 228、XL - 281、XL - 518/R - 7420/GDC - 0973、XL - 765、YM - 511、YM - 598、ZD - 4190、ZD - 6474、ZD - 4054、ZD - 0473、ZD - 6126、ZD - 9331、ZDI839、ZSTK - 474、ゾレドロネートおよびゾスキダルなどである。

30

40

#### 【0208】

適した製剤には、例えば錠剤、カプセル剤、坐剤、液剤 (特に注射用 (s.c.、i.v.、i.m.)) および注入用の液剤)、エリキシル剤、乳剤または分散性散剤が含まれる。薬学的活性のある化合物 (複数) の含有量は、全体としての組成物の0.1~90重量%、好ましくは0.5~50重量%の範囲、すなわち以下に特定される用量範囲を達成

50

するのに十分な量であるべきである。特定された用量は、必要に応じて、1日数回与えてもよい。

#### 【0209】

適した錠剤は、例えば活性物質（複数可）を公知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはラクトースなど、崩壊剤、例えばコーンスターチもしくはアルギン酸など、結合剤、例えばデンプンもしくはゼラチンなど、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはタルクなど、および/または放出を遅延するための薬剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、またはポリ酢酸ビニルなどと混合することにより得ることができる。錠剤はまたいくつかの層を含んでもよい。

10

#### 【0210】

コーティング錠剤は、錠剤と同様に生成されたコアを、錠剤コーティングのために通常使用される物質、例えばコリドンまたはシェラック、アラビアガム、タルク、二酸化チタンまたは糖でコーティングすることにより適宜調製することができる。遅延放出を達成するか、または配合禁忌を阻止するために、コアはまた、いくつかの層からなってもよい。同様に錠剤コーティングもいくつかの層からなることによって、おそらく錠剤に対して上述された賦形剤を使用して、遅延放出を達成することもできる。

#### 【0211】

本発明による活性物質またはその組合せを含有するシロップ剤またはエリキシル剤は、例えばサッカリン、シクラメート、グリセロールまたは糖などの甘味剤、および香味増強剤、例えばバニリンまたはオレンジ抽出物などの香味剤をさらに含有してもよい。これらはまた、懸濁アジュバントもしくは増粘剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムなど、湿潤剤、例えば脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合物など、または保存剤、例えばp-ヒドロキシベンゾエートなどを含有してもよい。

20

注射および注入用の液剤は、通常の方法で、例えば等張剤、保存剤、例えばp-ヒドロキシベンゾエート、または安定剤、例えばエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩などを添加して、乳化剤および/または分散剤を任意選択で使用して調製するが、希釈剤として水を使用する場合は、例えば、有機溶媒を、溶媒和剤または溶解補助剤として使用してもよく、注射バイアルまたはアンプルまたは注入ボトルに移してもよい。

#### 【0212】

30

1つもしくは複数の活性物質または活性物質の組合せを含有するカプセル剤は、例えば活性物質を、不活性な担体、例えばラクトースまたはソルビトールなどと混合し、これらをゼラチンカプセル剤内に充填することによって調製することができる。

適した坐剤は、例えばこの目的のために提供される担体、例えば中性脂肪またはポリエチレングリコールまたはその誘導体と混合することにより作製することができる。

使用することができる賦形剤には、例えば、水、薬学的に許容される有機溶媒、例えばパラフィン（例えば石油画分）、植物性油脂（例えばラッカセイまたはゴマ油）、単官能性または多官能性アルコール（例えばエタノールまたはグリセロール）、担体、例えば天然の無機質粉末など（例えばカオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成無機質粉末（例えば高度に分散したケイ酸およびシリケート）、糖（例えばショ糖、ラクトースおよびグルコース）、乳化剤（例えばリグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプンおよびポリビニルピロリドン）および滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウム）などが含まれる。

40

製剤は、通常の方法、好ましくは経口的または経皮的経路、最も好ましくは経口経路により投与する。経口投与に対して、錠剤は、当然、上述の担体とは別に、添加剤、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよび第二リン酸カルシウムなどを、様々な添加剤、例えばデンプン、好ましくはバレイショデンプン、ゼラチンなどと一緒に含有することができる。さらに、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクなどを、打錠プロセスで同時に使用することができる。水性懸濁剤の場合、上述された賦形剤に加えて、活性物質を様々な香味増強剤または着色剤と組み合わせるこ

50



ともできる。

【 0 2 1 3 】

非経口的使用のために、適した液体担体を有する活性物質の液剤を使用することができる。

静脈内使用に対する用量は、毎時 1 ~ 1 0 0 0 m g、好ましくは毎時 5 ~ 5 0 0 m g の間である。

しかし、体重、投与経路、薬物に対する個々の反応、その処方物の性質および薬物を投与する時間または間隔に応じて、特定された量から逸脱することが時々必要となり得る。したがって、ある場合には上記に示した最小用量より少ない量を使用することで十分なこともあり得るし、他の場合には、上限を上回らなければならないこともあり得る。多量を投与する場合、これらの量を、1日にわたっていくつかのより少ない用量に分割することが得策となり得る。

10

【 0 2 1 4 】

以下の処方物の例は、その範囲を限定することなく本発明を例示している：

医薬処方物の例

【 0 2 1 5 】

A) 錠剤	1 錠あたり
式 ( I ) による活性物質	1 0 0 m g
ラクトース	1 4 0 m g
コーンスターチ	2 4 0 m g
ポリビニルピロリドン	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g
	5 0 0 m g

20

細かく粉砕した活性物質、ラクトースおよびいくらかのコーンスターチと一緒に混合する。この混合物をふるいにかけて、次いでポリビニルピロリドンの水溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。顆粒、残りのコーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムをふるいにかけて、一緒に混合する。この混合物を圧縮することによって、適した形状およびサイズの錠剤を生成する。

【 0 2 1 6 】

B) 錠剤	1 錠あたり
式 ( I ) による活性物質	8 0 m g
ラクトース	5 5 m g
コーンスターチ	1 9 0 m g
微結晶性セルロース	3 5 m g
ポリビニルピロリドン	1 5 m g
デンプングリコール酸ナトリウム	2 3 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
	4 0 0 m g

30

細かく粉砕した活性物質、いくらかのコーンスターチ、ラクトース、微結晶性セルロースおよびポリビニルピロリドンと一緒に混合し、この混合物をふるいにかけて、残りのコーンスターチおよび水で処理することによって、粒状体を形成し、これを乾燥させ、ふるいにかける。デンプングリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを加え、混合し、この混合物を圧縮することによって、適したサイズの錠剤を形成する。

40

【 0 2 1 7 】

C) アンプル溶液

式 ( I ) による活性物質	5 0 m g
塩化ナトリウム	5 0 m g
注射用水	5 m L

活性物質をそれ自体の pH で水に溶解するか、または任意選択で、pH 5 . 5 ~ 6 . 5 で溶解し、塩化ナトリウムを加えることによって、等張にする。得た溶液を濾過し、パイ

50

ロジェンを除去し、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでこれを滅菌し、溶融により密閉する。アンプルは、5 m g、2 5 m g および 5 0 m g の活性物質を含有する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/04
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 39/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
	A 6 1 P 39/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100147588

弁理士 渡辺 浩司

(72)発明者 シュトイラー シュテフェン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレイト パテンツ内

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第2010/010154(WO, A1)

国際公開第2010/100127(WO, A1)

国際公開第2009/137391(WO,A2)

国際公開第2010/070060(WO,A1)

特表2007-508310(JP,A)

国際公開第2011/063159(WO,A1)

特表2010-533729(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D,A61K,A61P

CAplus/REGISTRY(STN)