

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-502010

(P2012-502010A)

(43) 公表日 平成24年1月26日(2012.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 148	4C050
A61P 35/00 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C072
A61P 31/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C086
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 31/00	
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 187 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-525573 (P2011-525573)
 (86) (22) 出願日 平成21年9月8日 (2009.9.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年5月9日 (2011.5.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/061656
 (87) 国際公開番号 W02010/026262
 (87) 国際公開日 平成22年3月11日 (2010.3.11)
 (31) 優先権主張番号 08163897.5
 (32) 優先日 平成20年9月8日 (2008.9.8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 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 ピンガー 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

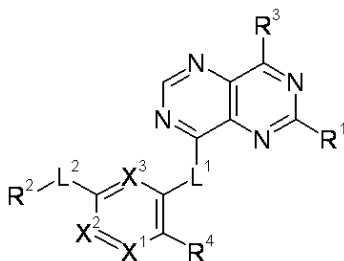
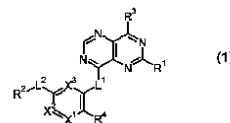
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞増殖阻害剤としてのピリド [5, 4-d] ピリミジン

(57) 【要約】

本発明は、過剰または異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患の治療に適した一般式(1)の化合物

【化1】



(1)

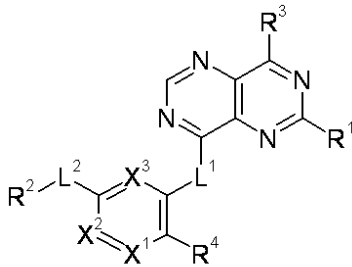
(式中、基 R¹ ~ R⁴、X¹、X²、X³、L¹ および L² は、請求項 1 と同様に定義される)、ならびにこのような治療におけるその使用を包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(1)の化合物(化合物(1))は、その互変異性体、ラセミ化合物、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、またはまた全ての上記の形態の薬理的に許容される塩として存在してもよい)

【化 1】



(1)

[式中、

R¹は、水素、あるいはC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリールおよび3~14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なるR^bおよび/またはR^cで置換されていてもよい基、

あるいは

-OR^c、-SR^c、-NR^cR^c、-NR^gNR^cR^cおよび-S(O)R^cの中から選択される適切な置換基を表し、

R²は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリールおよび3~14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なるR^bおよび/またはR^cで置換されていてもよい基を表し、

R³は、水素、C₁₋₄アルキル、ハロゲン、-OH、-O(C₁₋₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)および-N(C₁₋₄アルキル)₂の中から選択され、

R⁴は、水素、-CN、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₅シクロアルキルおよびハロゲンの中から選択され、

X¹、X²およびX³は、各々互いに独立に、窒素およびCR^{4*}の中から選択され、

原子X¹、X²およびX³の最大で2個は、窒素原子でもよく、R^{4*}は、各々互いに独立に、水素、-CN、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₅シクロアルキルおよびハロゲンの中から選択され、

L¹は、-CH₂-、-NH-、-NMe-、-O-および-S-の中から選択され、

L²は、-C(O)NH-、-C(O)N(C₁₋₄アルキル)-、-NHC(O)-、-N(C₁₋₄アルキル)C(O)-、-CH₂-NHC(O)-、-C(O)-、-C(S)NH-、-NHC(S)-、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-OC(O)NH-および-NHC(O)O-の中から選択され、

各R^bは、適切な置換基であり、かつ-OR^c、-SR^c、-NR^cR^c、-ONR^cR^c、-N(OR^c)R^c、-NR^gNR^cR^c、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^c、-C(O)NR^gNR^cR^c、-C(O)NR^gOR^c、-C(NR^g)R^c、-N=CR^cR^c、-C(NR^g)OR^c、-C(NR^g)NR^cR^c、-C(NR^g)NR^gNR^cR^c、-C(NOR^g)R^c、-C(NOR^g)NR^cR^c、-C(NNR^gR^g)R^c、-OS(O)R^c、-OS(O)OR^c、-OS(O)NR^cR^c、-OS(O)₂R^c、-OS(O)₂OR^c、-OS(O)₂NR^cR^c、-OC(O)R^c、-

10

20

30

40

50

$OC(O)OR^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^g)R^c$ 、 $-OC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-ONR^gC(O)R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)OR^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2OR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-NR^gC(O)R^c$ 、 $-NR^gC(O)OR^c$ 、 $-NR^gC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^gC(O)NR^gNR^cR^c$ 、 $-NR^gC(NR^g)R^c$ 、 $-N=CR^cNR^cR^c$ 、 $-NR^gC(NR^g)OR^c$ 、 $-NR^gC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-NR^gC(NOR^g)R^c$ 、 $-NR^gS(O)R^c$ 、 $-NR^gS(O)OR^c$ 、 $-NR^gS(O)_2R^c$ 、 $-NR^gS(O)_2OR^c$ 、 $-NR^gS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-NR^gNR^gC(O)R^c$ 、 $-NR^gNR^gC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^gNR^gC(NR^g)R^c$ および $-N(OR^g)C(O)R^c$ ならびに二価置換基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^g$ 、 $=NOR^g$ 、 $=NNR^gR^g$ および $=NNR^gC(O)NR^gR^g$ (さらにこれらの二価置換基は、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい)の中から互いに独立に選択され、

各 R^c は、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、2~6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリールおよび3~14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^d および/または R^e で置換されていてもよい基を表し、

各 R^d は、適切な置換基であり、かつ $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-ONR^eR^e$ 、 $-N(OR^e)R^e$ 、 $-N(R^g)NR^eR^e$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)NR^gNR^eR^e$ 、 $-C(O)NR^gOR^e$ 、 $-C(NR^g)R^e$ 、 $-N=CR^eR^e$ 、 $-C(NR^g)OR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^gNR^eR^e$ 、 $-C(NOR^g)R^e$ 、 $-C(NOR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NNR^gR^g)R^e$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)OR^e$ 、 $-OS(O)NR^eR^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)_2OR^e$ 、 $-OS(O)_2NR^eR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^e$ 、 $-OC(NR^g)R^e$ 、 $-OC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-ONR^gC(O)R^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)OR^e$ 、 $-S(O)NR^eR^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2OR^e$ 、 $-S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-NR^gC(O)R^e$ 、 $-NR^gC(O)OR^e$ 、 $-NR^gC(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^gC(O)NR^gNR^eR^e$ 、 $-NR^gC(NR^g)R^e$ 、 $-N=CR^eNR^eR^e$ 、 $-NR^gC(NR^g)OR^e$ 、 $-NR^gC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-NR^gC(NR^g)SR^e$ 、 $-NR^gC(NOR^g)R^e$ 、 $-NR^gS(O)R^e$ 、 $-NR^gS(O)OR^e$ 、 $-NR^gS(O)_2R^e$ 、 $-NR^gS(O)_2OR^e$ 、 $-NR^gS(O)_2NR^eR^e$ 、 $-NR^gNR^gC(O)R^e$ 、 $-NR^gNR^gC(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^gNR^gC(NR^g)R^e$ および $-N(OR^g)C(O)R^e$ ならびに二価置換基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^g$ 、 $=NOR^g$ 、 $=NNR^gR^g$ および $=NNR^gC(O)NR^gR^g$ (さらにこれらの二価置換基は、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい)の中から互いに独立に選択され、

各 R^e は、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、2~6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリールおよび3~14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^f および/または R^g で置換されていてもよい基を表し、

各 R^f は、適切な置換基であり、かつ OR^g 、 $-SR^g$ 、 $-NR^gR^g$ 、 $-ONR^gR^g$ 、 $-N(OR^g)R^g$ 、 $-N(R^h)NR^gR^g$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^g$ 、 $-C(O)NR^gR^g$ 、 $-C(O)NR^hNR^gR^g$ 、 $-C(O)NR^hOR^g$ 、 $-C(NR^h)R^g$ 、 $-N=CR^gR^g$ 、 $-C(NR^h)OR^g$ 、 $-C(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-C(NR^h)NR^hNR^gR^g$ 、 $-C(NOR^h)R^g$ 、 $-C(NOR^h)NR^gR^g$ 、 $-C(NNR^hR^h)R^g$ 、 $-OS(O)R^g$ 、 $-OS(O)OR^g$ 、 $-OS(O)NR^gR^g$ 、 $-OS(O)_2R^g$ 、 $-OS(O)_2OR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^g$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-OC(O)OR^g$ 、 $-OC(O)NR^gR^g$ 、 $-OC(NR^h)R^g$ 、 $-OC(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-ONR^hC(O)R^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-S(O)OR^g$ 、 $-S(O)NR^gR^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 、 $-S(O)_2OR^g$ 、 $-S(O)_2NR^gR^g$ 、 $-NR^hC(O)R^g$ 、 $-NR^hC(O)OR^g$ 、 $-NR^hC(O)NR^gR^g$ 、 $-NR^hC(O)NR^hNR^gR^g$ 、 $-NR^hC(NR^h)R^g$ 、 $-N=CR^gNR^gR^g$ 、 $-NR^hC(NR^h)OR^g$ 、 $-NR^hC(NR$

h) NR^gR^g 、 $-\text{NR}^h\text{C}(\text{NOR}^h)\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{S}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{NR}^h\text{C}(\text{NR}^h)\text{R}^g$ および $-\text{N}(\text{OR}^h)\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ ならびに二価置換基 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^h$ 、 $=\text{NOR}^h$ 、 $=\text{NNR}^h\text{R}^h$ および $=\text{NNR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^h$ (さらにこれらの二価置換基は、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい) の中から互いに独立に選択され、

各 R^g は、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリールおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^h で置換されていてもよい基を表し、

各 R^h は、互いに独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリールおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される]。

【請求項 2】

R^1 が、5 ~ 12 員ヘテロアリールおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および / または R^c で置換されていてもよい基であり、

R^b および R^c が、請求項 1 と同様に定義される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および / または R^c で置換されていてもよい、3 ~ 7 員の単環式窒素含有ヘテロシクロアルキルまたは 6 ~ 10 員の二環式窒素含有ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が、窒素原子を介してピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン構造に結合しており、

R^b および R^c が、請求項 1 と同様に定義される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、ヘテロシクロアルキルであり、これは、窒素原子を介してピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン構造に結合しており、かつ各々が R^{b1} および R^{c1} の中から独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

各 R^{b1} が、互いに独立に、 $-\text{OR}^{c1}$ 、 $-\text{NR}^{c1}\text{R}^{c1}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{c1}$ および $=\text{O}$ の中から選択され、後者の置換基は、専ら非芳香環系内の置換基であってもよく、

各 R^{c1} が、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、5 ~ 12 員ヘテロアリールおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{d1} および / または R^{e1} で置換されていてもよい基を表し、

各 R^{d1} が、互いに独立に、 $-\text{OR}^{e1}$ および $-\text{NR}^{e1}\text{R}^{e1}$ の中から選択され、

各 R^{e1} が、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、5 ~ 12 員ヘテロアリールおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい基を表す、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、 $-\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$ を表し、

R^{c2} および R^{c3} が、各々、請求項 1 に記載の R^c と同様に定義される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、 $-\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$ を表し、

R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリールおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルの中から選択され、

R^{c3} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキルおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{d3} および / または R^{e3} で置換されていてもよい基であり、

10

20

30

40

50

各 R^{d3} が、互いに独立に、ハロゲン、 $-NR^{e3}R^{e3}$ および $-OR^{e3}$ の中から選択され、
 各 R^{e3} が、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 12 員
 ヘテロアリールおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される 1 個もしくは
 複数の同一もしくは異なる R^{f3} および / または R^{g3} で置換されていてよい基を表し、
 各 R^{f3} が、 $-OR^{g3}$ を表し、
 各 R^{g3} が、互いに独立に、水素および C_{1-6} アルキルの中から選択される、請求項 5 に記
 載の化合物。

【請求項 7】

X^1 が、 CR^{4*-1} を表し、 X^2 が、 CR^{4*-2} を表し、 X^3 が、 CR^{4*-3} を表し、
 R^{4*-1} 、 R^{4*-2} および R^{4*-3} が、各々、水素、フッ素、臭素、塩素およびメチルの中から
 選択され、かつ基 R^{4*-1} 、 R^{4*-2} および R^{4*-3} の少なくとも 2 つが、水素を表す、請求項
 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 8】

X^1 が、窒素を表し、 X^2 が、 CR^{4*-2} を表し、 X^3 が、 CR^{4*-3} を表し、
 R^{4*-2} および R^{4*-3} が、各々、水素、フッ素、臭素、塩素およびメチルの中から選択され
 、かつ基 R^{4*-2} および R^{4*-3} の少なくとも 1 つが、水素を表す、請求項 1 から 6 までのい
 ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、 C_{6-10} アリールおよび 5 ~ 12 員ヘテロアリールの中から選択される 1 個もし
 くは複数の同一もしくは異なる R^b および / または R^c で置換されていてよい基であり、
 R^b および R^c が、請求項 1 と同様に定義される、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記
 載の化合物。

20

【請求項 10】

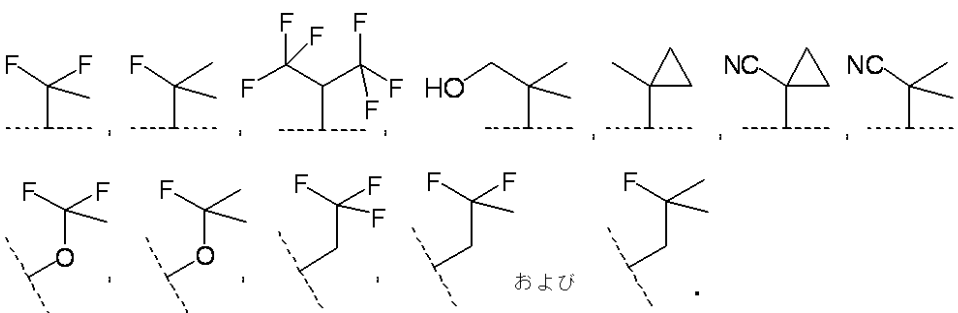
R^2 が、フェニルおよび 5 ~ 6 員ヘテロアリールの中から選択される 1 個もしくは複数の
 の同一もしくは異なる R^b および / または R^c で置換されていてよい基であり、
 R^b および R^c が、請求項 1 と同様に定義される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、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、オキサジアゾリル、チア
 ジアゾリル、ピリジルおよびピリミジルのの中から選択され、かつ各々が、 C_{3-7} シクロア
 ルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イ
 ソプロピル、*n*-ブチル、1-メチルプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-
 ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、イソペンチル、ネオ
 ペンチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、*tert*-ブトキシ、
 トリフルオロメトキシ、

30

【化 2】



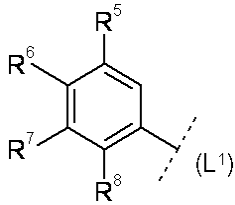
40

の中から独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいヘテロアリー
 ルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^2 が、フェニル

【化 3】



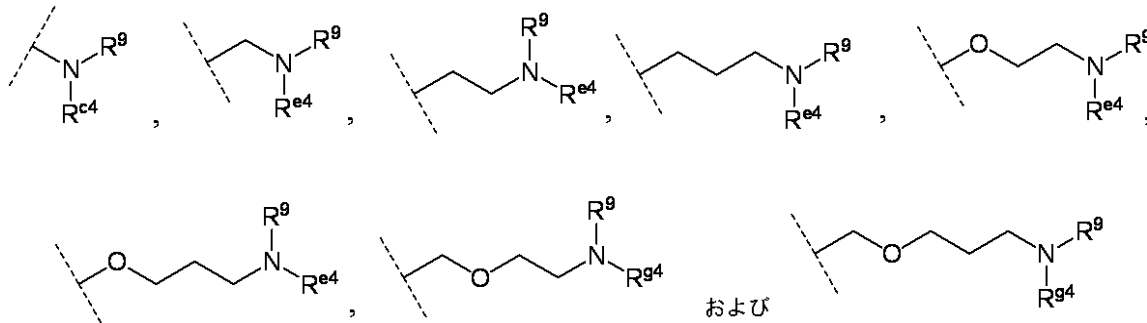
を表し、

R^5 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび3～7員ヘテロシクロアルキルの中から選択され、

全ての上記の基は、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ または $-OH$ で置換されていてもよく、 R^6 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NHC_{1-6}$ アルキルおよび $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ の中から選択され、後者の2つは、アルキル部分において置換基 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ で置換されていてもよく、

R^7 が、水素、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-NHS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、

【化 4】



の中から選択され、

R^9 が、水素および C_{1-6} アルキルの中から選択され、

R^{e4} が、水素、あるいは C_{1-6} アルキルおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{d4} および/または R^{e4} で置換されていてもよい基を表し、

各 R^{d4} が、適切な置換基であり、かつ $-OR^{e4}$ 、 $-NR^{e4}R^{e4}$ およびハロゲンの中から互いに独立に選択され、

各 R^{e4} が、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリールおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{f4} および/または R^{g4} で置換されていてもよい基を表し、

各 R^{f4} が、適切な置換基であり、かつ $-OR^{g4}$ 、 $-NR^{g4}R^{g4}$ およびハロゲン、ならびに二価置換基 $=O$ （これは、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい）の中から互いに独立に選択され、

各 R^{g4} が、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、5～12員ヘテロアリールおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{h4} で置換されていてもよい基を表し、

各 R^{h4} が、互いに独立に、 C_{1-6} アルキルおよび二価置換基 $=O$ （これは、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい）の中から選択され、

あるいは、

基 $-NR^9R^{e4}$ が、 R^{d4} および R^{e4} の中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる基で置換されていてもよい、窒素含有の、3～14員ヘテロシクロアルキルまたは5～12員ヘテロアリールを表し、

10

20

30

40

50

基 - NR^9R^{e4} が、 R^{f4} および R^{g4} の中から選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる基で置換されていてもよい、窒素含有の、3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 12 員ヘテロアリアルを表し、

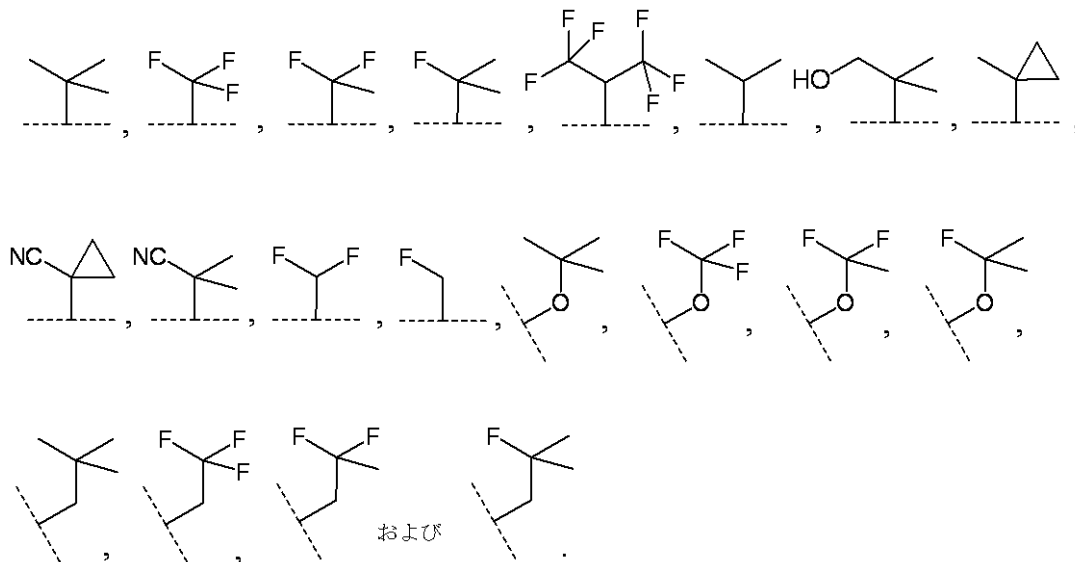
基 - NR^9R^{g4} が、1 個もしくは複数の同一もしくは異なる基 R^{h4} で置換されていてもよい、窒素含有の、3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 12 員ヘテロアリアルを表し、

R^8 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、5 ~ 12 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^5 が、

【化 5】



の中から選択される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

医薬品としての、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の一般式 (1) の化合物、または薬理的に許容されるその塩。

【請求項 15】

従来の添加剤および / または担体と組み合わせてもよい、活性物質としての 1 種もしくは複数の請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の一般式 (1) の化合物または薬理的に許容されるその塩を含有する医薬調製物。

【請求項 16】

癌、感染症、炎症および自己免疫疾患の治療および / または予防において使用するための、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の一般式 (1) の化合物。

【請求項 17】

癌の治療および / または予防において使用するための、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の一般式 (1) の化合物 (その互変異性体、ラセミ化合物、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、または全ての上記の形態の薬理的に許容される塩としてまた存在してもよい)、ならびに式 (1) と異なる少なくとも 1 種の他の細胞分裂抑制性または細胞毒性の活性物質を含む医薬調製物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な一般式 (1) の化合物

10

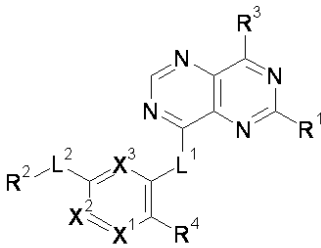
20

40

50

【 0 0 0 2 】

【 化 1 】



10

(1)
 (式中、基 R¹ ~ R⁴、X¹、X²、X³、L¹および L²は、特許請求の範囲および明細書に示した意味を有する)、ならびに互変異性体、ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、ならびにこれらの混合物、ならびに全てのこれらの形態の塩、ならびに医薬品としてのそれらの使用に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

シグナル伝達に關与するチロシンキナーゼを阻害するためのピリミド [5 , 4 - d] ピリミジンは、WO 9 6 / 0 7 6 5 7、WO 9 7 / 3 2 8 8 0 および WO 9 7 / 3 2 8 8 2 に記載されている。

【 発明の概要 】

20

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

本発明の目的は、過剰または異常な細胞増殖によって特徴付けられ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な活性物質を発見することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 5 】

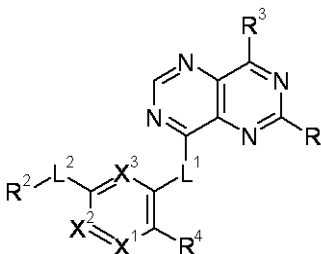
驚いたことに、一般式 (1) の化合物 (基 R¹ ~ R⁴、X¹、X²、X³、L¹および L²は、以下に示した意味を有する) は、細胞増殖の制御に關与する特定のシグナル酵素の阻害剤としての役割を果たすことが今や見出された。したがって、本発明による化合物は、例えば、これらのシグナル酵素の活性と關連があり、かつ過剰または異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患の治療のために使用し得る。

30

したがって、本発明は、一般式 (1) の化合物に關し、

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



40

(1)

式中、

R¹は、水素、あるいは C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5 ~ 12員ヘテロアリールおよび3 ~ 14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^bおよび / または R^cで置換されていてもよい基、

あるいは

- O R^c、- S R^c、- N R^c R^c、- N R^d N R^c R^cおよび - S (O) R^cの中から選択され

50

る適切な置換基を表し、

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリールおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および/または R^c で置換されていてよい基を表し、

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}アルキル)$ および $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ の中から選択され、

R^4 は、水素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-5} シクロアルキルおよびハロゲンのの中から選択され、

10

X^1 、 X^2 および X^3 は、各々互いに独立に、窒素および CR^{4*} の中から選択され、

原子 X^1 、 X^2 および X^3 の最大で2個は、窒素原子であってもよく、 R^{4*} は、各々互いに独立に、水素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-5} シクロアルキルおよびハロゲンのの中から選択され、

L^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、 $-O-$ および $-S-$ の中から選択され、

L^2 は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}アルキル)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)-$ 、 $-CH_2-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ および $-NHC(O)O-$ の中から選択され、

20

各 R^b は、適切な置換基であり、かつ $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-ONR^cR^c$ 、 $-N(OR^c)R^c$ 、 $-NR^gNR^cR^c$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)NR^gNR^cR^c$ 、 $-C(O)NR^gOR^c$ 、 $-C(NR^g)R^c$ 、 $-N=CR^cR^c$ 、 $-C(NR^g)OR^c$ 、 $-C(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^g)NR^gNR^cR^c$ 、 $-C(NOR^g)R^c$ 、 $-C(NOR^g)NR^cR^c$ 、 $-C(NNR^gR^g)R^c$ 、 $-OS(O)R^c$ 、 $-OS(O)OR^c$ 、 $-OS(O)NR^cR^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2OR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)OR^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^g)R^c$ 、 $-OC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-ONR^gC(O)R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)OR^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2OR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-NR^gC(O)R^c$ 、 $-NR^gC(O)OR^c$ 、 $-NR^gC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^gC(O)NR^gNR^cR^c$ 、 $-NR^gC(NR^g)R^c$ 、 $-N=CR^cNR^cR^c$ 、 $-NR^gC(NR^g)OR^c$ 、 $-NR^gC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-NR^gC(NOR^g)R^c$ 、 $-NR^gS(O)R^c$ 、 $-NR^gS(O)OR^c$ 、 $-NR^gS(O)_2R^c$ 、 $-NR^gS(O)_2OR^c$ 、 $-NR^gS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-NR^gNR^gC(O)R^c$ 、 $-NR^gNR^gC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^gNR^gC(NR^g)R^c$ および $-N(OR^g)C(O)R^c$ ならびに二価置換基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^g$ 、 $=NOR^g$ 、 $=NNR^gR^g$ および $=NNR^gC(O)NR^gR^g$ (さらにこれらの二価置換基は、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい)の中から互いに独立に選択され、

30

各 R^c は、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、2～6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリールおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^d および/または R^e で置換されていてよい基を表し、

40

各 R^d は、適切な置換基であり、かつ $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-ONR^eR^e$ 、 $-N(OR^e)R^e$ 、 $-N(R^g)NR^eR^e$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)NR^gNR^eR^e$ 、 $-C(O)NR^gOR^e$ 、 $-C(NR^g)R^e$ 、 $-N=CR^eR^e$ 、 $-C(NR^g)OR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^gNR^eR^e$ 、 $-C(NOR^g)R^e$ 、 $-C(NOR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NNR^gR^g)R^e$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)OR^e$ 、 $-OS(O)NR^eR^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)_2OR^e$ 、 $-OS(O)_2NR^eR^e$ 、 $-OC$

50

(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^gR^e、-OC(NR^g)R^e、-OC(NR^g)NR^eR^e、-ONR^gC(O)R^e、-S(O)R^e、-S(O)OR^e、-S(O)NR^eR^e、-S(O)₂R^e、-S(O)₂OR^e、-S(O)₂NR^eR^e、-NR^gC(O)R^e、-NR^gC(O)OR^e、-NR^gC(O)NR^eR^e、-NR^gC(O)NR^gNR^eR^e、-NR^gC(NR^g)R^e、-N=CR^eNR^eR^e、-NR^gC(NR^g)OR^e、-NR^gC(NR^g)NR^eR^e、-NR^gC(NR^g)SR^e、-NR^gC(NOR^g)R^e、-NR^gS(O)R^e、-NR^gS(O)OR^e、-NR^gS(O)₂R^e、-NR^gS(O)₂OR^e、-NR^gS(O)₂NR^eR^e、-NR^gNR^gC(O)R^e、-NR^gNR^gC(O)NR^eR^e、-NR^gNR^gC(NR^g)R^eおよび-N(OR^g)C(O)R^eならびに二価置換基=O、=S、=NR^g、=NOR^g、=NNR^gR^gおよび=NNR^gC(O)NR^gR^g(さらにこれらの二価置換基は、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい)の中から互いに独立に選択され、

各R^eは、互いに独立に、水素、あるいはC₁₋₆アルキル、2~6員ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリールおよび3~14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なるR^fおよび/またはR^gで置換されていてもよい基を表し、

各R^fは、適切な置換基であり、かつ-OR^g、-SR^g、-NR^gR^g、-ONR^gR^g、-N(OR^g)R^g、-N(R^h)NR^gR^g、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-C(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^gR^g、-C(O)NR^hNR^gR^g、-C(O)NR^hOR^g、-C(NR^h)R^g、-N=CR^gR^g、-C(NR^h)OR^g、-C(NR^h)NR^gR^g、-C(NR^h)NR^hNR^gR^g、-C(NOR^h)R^g、-C(NOR^h)NR^gR^g、-C(NNR^hR^h)R^g、-OS(O)R^g、-OS(O)OR^g、-OS(O)NR^gR^g、-OS(O)₂R^g、-OS(O)₂OR^g、-OS(O)₂NR^gR^g、-OC(O)R^g、-OC(O)OR^g、-OC(O)NR^gR^g、-OC(NR^h)R^g、-OC(NR^h)NR^gR^g、-ONR^hC(O)R^g、-S(O)R^g、-S(O)OR^g、-S(O)NR^gR^g、-S(O)₂R^g、-S(O)₂OR^g、-S(O)₂NR^gR^g、-NR^hC(O)R^g、-NR^hC(O)OR^g、-NR^hC(O)NR^gR^g、-NR^hC(O)NR^hNR^gR^g、-NR^hC(NR^h)R^g、-N=CR^gNR^gR^g、-NR^hC(NR^h)OR^g、-NR^hC(NR^h)NR^gR^g、-NR^hC(NOR^h)R^g、-NR^hS(O)R^g、-NR^hS(O)OR^g、-NR^hS(O)₂R^g、-NR^hS(O)₂OR^g、-NR^hS(O)₂NR^gR^g、-NR^hNR^hC(O)R^g、-NR^hNR^hC(O)NR^gR^g、-NR^hNR^hC(NR^h)R^gおよび-N(OR^h)C(O)R^gならびに二価置換基=O、=S、=NR^h、=NOR^h、=NNR^hR^hおよび=NNR^hC(O)NR^hR^h(さらにこれらの二価置換基は、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい)の中から互いに独立に選択され、

各R^gは、互いに独立に、水素、あるいはC₁₋₆アルキル、2~6員ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリールおよび3~14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なるR^hで置換されていてもよい基を表し、

各R^hは、互いに独立に、水素、C₁₋₆アルキル、2~6員ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリールおよび3~14員ヘテロシクロアルキルの中から選択され、

さらに化合物(1)はまた、それらの互変異性体、ラセミ化合物、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、またはまた全ての上記の形態の薬理的に許容される塩として存在してもよい。

【発明を実施するための形態】

【0007】

一態様(A1)において、本発明は、化合物(1)に関し、

R³は、水素を表す。

別の態様(A2)において、本発明は、化合物(1)に関し、

R³は、-NH₂または-NHMeを表す。

10

20

30

40

50

別の態様 (B 1) において、本発明は、化合物 (1) に関し、
R¹は、水素を表す。

別の態様 (A 1 B 1) において、本発明は、化合物 (1) に関し、
R¹および R³は、水素を表す。

【 0 0 0 8 】

別の態様 (B 2) において、本発明は、化合物 (1) に関し、
R¹は、5 ~ 12 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および / または R^c で置換されていてもよい基であり、

R^b および R^c は、本明細書の上記で定義されている通りである。

10

【 0 0 0 9 】

別の態様 (B 3) において、本発明は、化合物 (1) に関し、
R¹は、1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および / または R^c で置換されていてもよい、3 ~ 7 員の単環式窒素含有ヘテロシクロアルキルまたは 6 ~ 10 員の二環式窒素含有ヘテロシクロアルキルであり、

R¹は、窒素原子を介してピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン構造に結合しており、

R^b および R^c は、本明細書の上記で定義されている通りである。

【 0 0 1 0 】

別の態様 (B 4) において、本発明は、化合物 (1) に関し、
R¹は、ピペリジル、ペルヒドロ - 1 , 4 - ジアゼピニル、ピペラジニル、オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジニル、2 , 5 - ジアザピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプチル、オクタヒドロ - ピリド [1 , 2 - a] ピラジニル、ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピニル、モルホリニル、ピロリジニル、ペルヒドロアゼピニル、チオモルホリニル、チアゾリジニルおよびアゼチジニルの中から選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および / または R^c で置換されていてもよい基であり、

20

R¹は、窒素原子を介してピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン構造に結合しており、

R^b および R^c は、本明細書の上記で定義されている通りである。

【 0 0 1 1 】

別の態様 (B 5) において、本発明は、化合物 (1) に関し、
R¹は、窒素原子を介してピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン構造に結合している、1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および / または R^c で置換されていてもよい 2 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノニルであり、

30

R^b および R^c は、本明細書の上記で定義されている通りである。

別の態様 (B 6) において、本発明は、構造的態様 B 2 から B 5 の 1 つを有する化合物 (1) に関し、

R¹は、ヘテロシクロアルキルであり、これは、窒素原子を介してピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン構造に結合しており、かつ各々が R^{b1} および R^{c1} の中から独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

各 R^{b1} は、互いに独立に、- OR^{c1}、- NR^{c1}R^{c1}、ハロゲン、- C (O) R^{c1} および = O の中から選択され、さらに後者の置換基は、専ら非芳香環系内の置換基であってもよく

40

、
各 R^{c1} は、互いに独立に、水素、あるいは C₁₋₆ アルキル、フェニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、5 ~ 12 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{d1} および / または R^{e1} で置換されていてもよい基を表し、

各 R^{d1} は、互いに独立に、- OR^{e1} および - NR^{e1}R^{e1} の中から選択され、

各 R^{e1} は、互いに独立に、水素、あるいは C₁₋₆ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、5 ~ 12 員ヘテロアリアルおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される 1 個もしくは複数の同一もしくは異なる C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい基を表す。

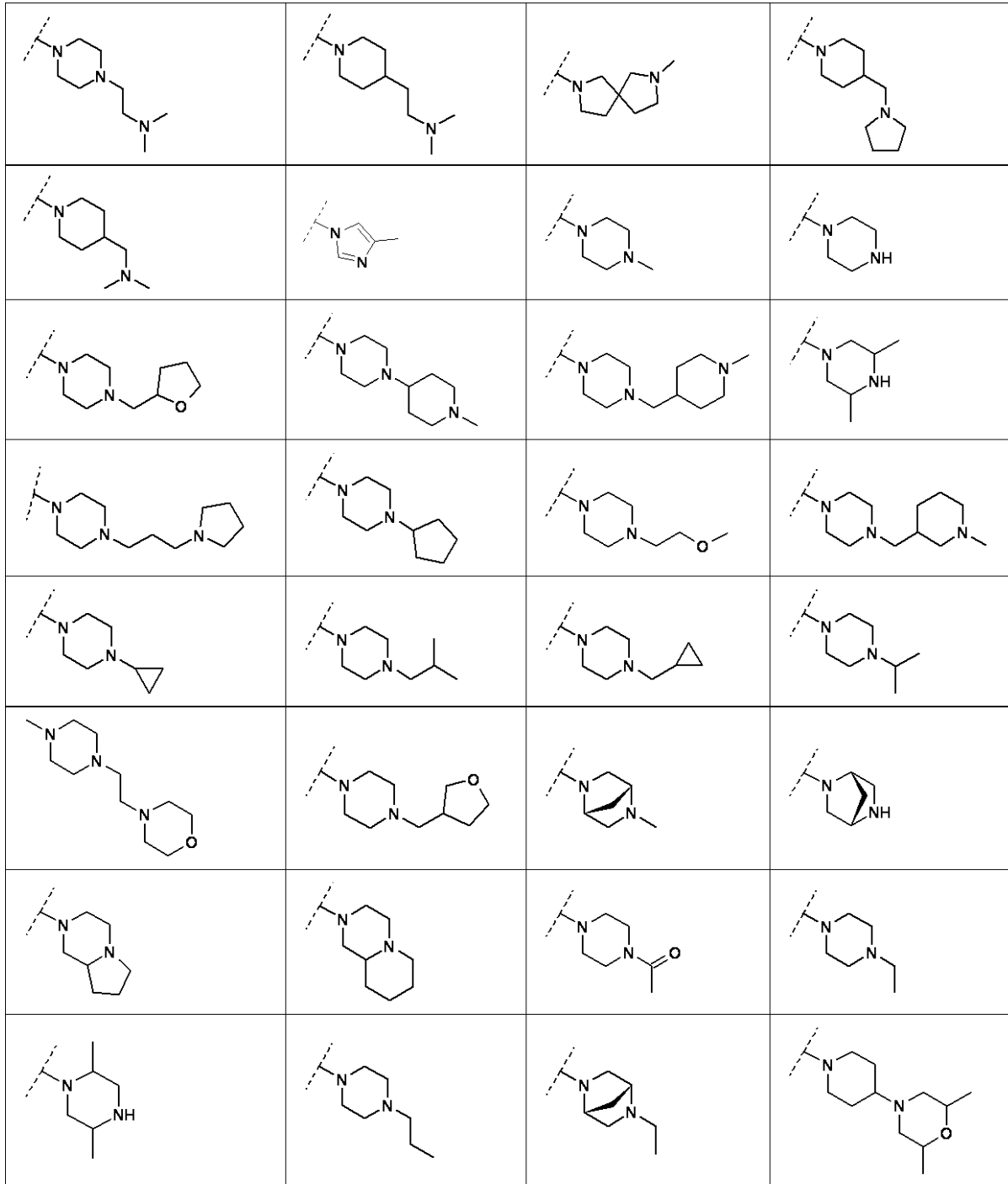
別の態様 (B 7) において、本発明は、化合物 (1) に関し、

50

R¹は、

【 0 0 1 2 】

【 化 3 】



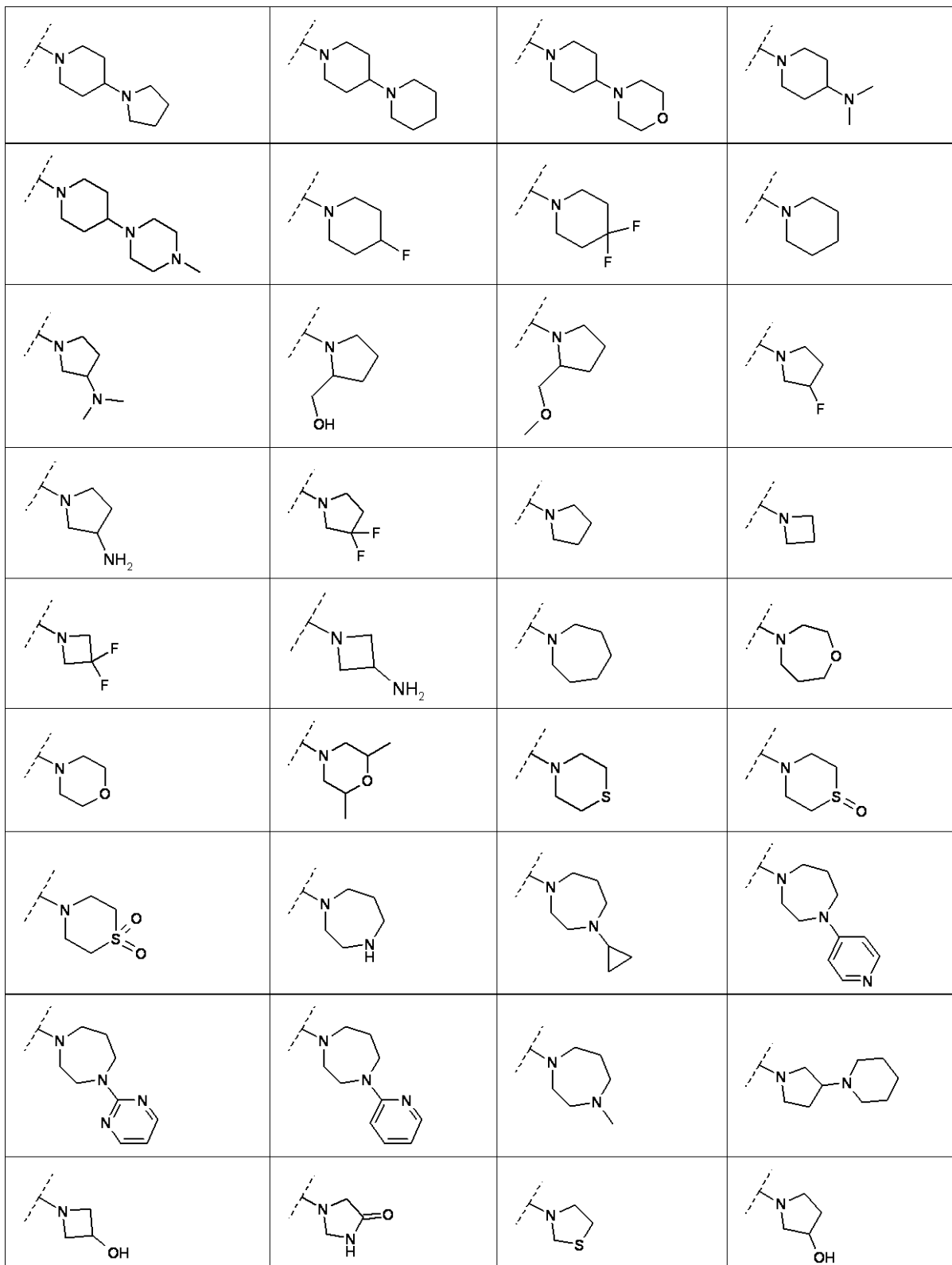
10

20

30

40

【 0 0 1 3 】



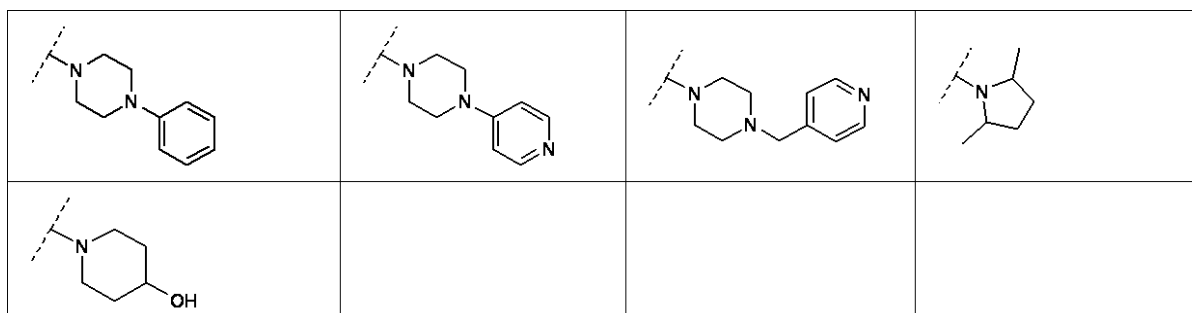
10

20

30

40

【 0 0 1 4 】



の中から選択される。

10

【0015】

別の態様（B8）において、本発明は、化合物（1）に関し、

R^1 は、 $-NR^{c2}R^{c3}$ を表し、

R^{c2} および R^{c3} は、各々、本明細書の上記で定義されている R^c のように定義される。

【0016】

別の態様（B9）において、本発明は、化合物（1）に関し、

R^1 は、 $-NR^{c2}R^{c3}$ を表し、

R^{c2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリアルおよび3～7員ヘテロシクロアルキルの中から選択され、

R^{c3} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキルおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{d3} および/または R^{e3} で置換されていてもよい基であり、

各 R^{d3} は、互いに独立に、ハロゲン、 $-NR^{e3}R^{e3}$ および $-OR^{e3}$ の中から選択され、

各 R^{e3} は、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリアル、5～12員ヘテロアリアルおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{f3} および/または R^{g3} で置換されていてもよい基を表し、

各 R^{f3} は、 $-OR^{g3}$ を表し、

各 R^{g3} は、各々互いに独立に、水素および C_{1-6} アルキルの中から選択される。

20

【0017】

別の態様（B10）において、本発明は、構造的態様B8またはB9の1つを有する化合物（1）に関し、

R^{c2} は、水素を表す。

30

【0018】

別の態様（B11）において、本発明は、化合物（1）に関し、

R^1 は、

【0019】

【化 4】

10

20

30

から選択される。

【 0 0 2 0 】

別の態様 (B 1 2) において、本発明は、構造的態様 B 8 または B 9 の 1 つを有する化合物 (1) に関し、

R^{c2} は、メチルまたはエチルを表す。

【 0 0 2 1 】

別の態様 (B 1 3) において、本発明は、化合物 (1) に関し、

R¹ は、

【 0 0 2 2 】

40

【化5】

10

20

から選択される。

30

【0023】

別の態様(C1)において、本発明は、化合物(1)に関し、 R^4 は、フッ素、臭素、塩素またはメチルを表す。

【0024】

別の態様(D1)において、本発明は、化合物(1)に関し、 X^1 は、 CR^{4+-1} を表し、 X^2 は、 CR^{4+-2} を表し、 X^3 は、 CR^{4+-3} を表し、 R^{4+-1} 、 R^{4+-2} および R^{4+-3} は、各々、水素、フッ素、塩素およびメチルの中から選択され、かつ基 R^{4+-1} 、 R^{4+-2} および R^{4+-3} の少なくとも2つは、水素を表す。

別の態様(D2)において、本発明は、化合物(1)に関し、 X^1 、 X^2 および X^3 は、各々CHを表す。

40

【0025】

別の態様(D3)において、本発明は、化合物(1)に関し、 X^1 は、窒素を表し、 X^2 は、 CR^{4+-2} を表し、 X^3 は、 CR^{4+-3} を表し、 R^{4+-2} および R^{4+-3} は、各々、水素、フッ素、臭素、塩素およびメチルの中から選択され、かつ基 R^{4+-2} および R^{4+-3} の少なくとも1つは、水素を表す。

別の態様(D4)において、本発明は、化合物(1)に関し、 X^1 は、窒素を表し、 X^2 は、CHを表し、 X^3 はCHを表す。

【0026】

別の態様(E1)において、本発明は、化合物(1)に関し、 L^1 は、-NH-または-NMe-を表す。

別の態様(F1)において、本発明は、化合物(1)に関し、

50

R^2 は、 C_{6-10} アリールおよび5～12員ヘテロアリールの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および/または R^c で置換されている基であり、 R^b および R^c は、本明細書の上記で定義されている通りである。

別の態様(F2)において、本発明は、化合物(1)に関し、 R^2 は、フェニルおよび5～6員ヘテロアリールの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および/または R^c で置換されている基であり、 R^b および R^c は、本明細書の上記で定義されている通りである。

別の態様(F3)において、本発明は、化合物(1)に関し、 R^2 は、1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および/または R^c で置換されている5～6員ヘテロアリールであり、 R^b および R^c は、本明細書の上記で定義されている通りである。

10

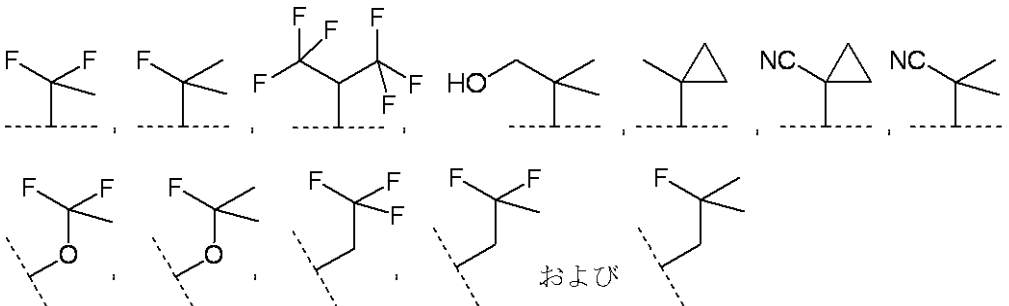
【0027】

別の態様(F4)において、本発明は、化合物(1)に関し、 R^2 は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、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、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジルおよびピリミジルのの中から選択されるヘテロアリールであり、かつ各々が C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、1-メチルプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、*tert*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、

20

【0028】

【化6】



30

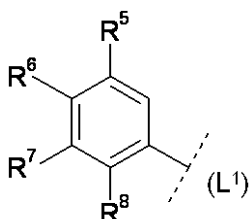
の中から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されている基。

別の態様(F5)において、本発明は、化合物(1)に関し、 R^2 は、1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^b および/または R^c で置換されているフェニルであり、 R^b および R^c は、本明細書の上記で定義されている通りである。

別の態様(F6)において、本発明は、化合物(1)に関し、 R^2 は、フェニル

【0029】

【化7】



を表し、

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび3～7員ヘテロシクロアルキルのの中から選択され、全ての上記の基は、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ または $-OH$ で置換されている基、

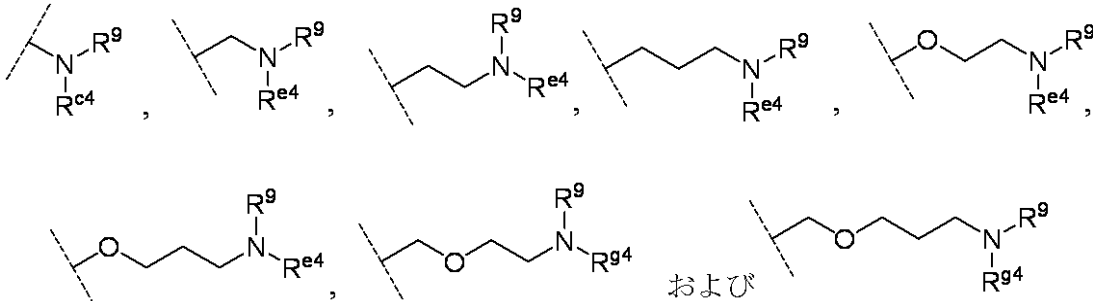
50

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NHC_{1-6}$ アルキルおよび $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ の中から選択され、後者の2つは、アルキル部分において置換基 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ で置換されていてもよく、

R^7 は、水素、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-NHS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、

【0030】

【化8】



10

の中から選択され、

R^9 は、水素および C_{1-6} アルキルの中から選択され、

R^{c4} は、水素、あるいは C_{1-6} アルキルおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{d4} および/または R^{e4} で置換されていてもよい基であり、

20

各 R^{d4} は、適切な置換基であり、かつ $-OR^{e4}$ 、 $-NR^{e4}R^{e4}$ およびハロゲンの中から互いに独立に選択され、

各 R^{e4} は、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリールおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{f4} および/または R^{g4} で置換されていてもよい基を表し、

各 R^{f4} は、適切な置換基であり、かつ $-OR^{g4}$ 、 $-NR^{g4}R^{g4}$ およびハロゲン、ならびに二価置換基 $=O$ （これは、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい）の中から互いに独立に選択され、

30

各 R^{g4} は、互いに独立に、水素、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、5～12員ヘテロアリールおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる R^{h4} で置換されていてもよい基を表し、

各 R^{h4} は、互いに独立に、 C_{1-6} アルキルおよび二価置換基 $=O$ （これは、専ら非芳香環系内の置換基であってもよい）の中から選択され、

あるいは、

基 $-NR^9R^{c4}$ は、 R^{d4} および R^{e4} の中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる基で置換されていてもよい、窒素含有の3～14員ヘテロシクロアルキルまたは5～12員ヘテロアリールを表し、

基 $-NR^9R^{e4}$ は、 R^{f4} および R^{g4} の中から選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なる基で置換されていてもよい、窒素含有の3～14員ヘテロシクロアルキルまたは5～12員ヘテロアリールを表し、

40

基 $-NR^9R^{g4}$ は、1個もしくは複数の同一もしくは異なる基 R^{h4} で置換されていてもよい、窒素含有の3～14員ヘテロシクロアルキルまたは5～12員ヘテロアリールを表し、

R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、ハロゲン、5～12員ヘテロアリールおよび3～14員ヘテロシクロアルキルの中から選択される。

【0031】

別の態様(F7)において、本発明は、構造的態様F6を有する化合物(1)に関し、基 $R^5 \sim R^8$ の少なくとも1つは、水素ではない。

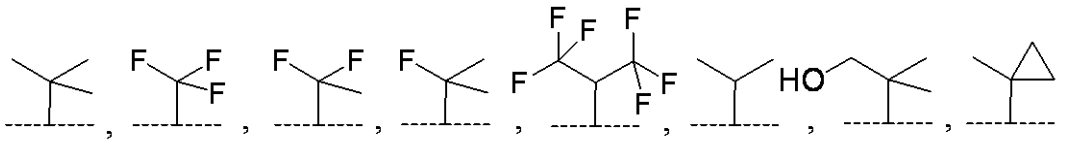
50

【 0 0 3 2 】

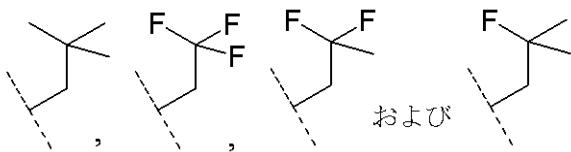
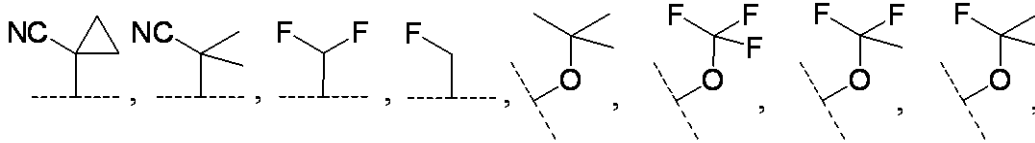
別の態様 (F 8) において、本発明は、構造的態様 F 6 を有する化合物 (1) に関し、
R⁵は、

【 0 0 3 3 】

【化 9】



10



20

の中から選択される。

【 0 0 3 4 】

別の態様 (F 9) において、本発明は、化合物 (1) に関し、
R²は、

【 0 0 3 5 】

【化10】

10

20

30

の中から選択され、

R' は、リンカーユニット L² への結合部位を表す。

【0036】

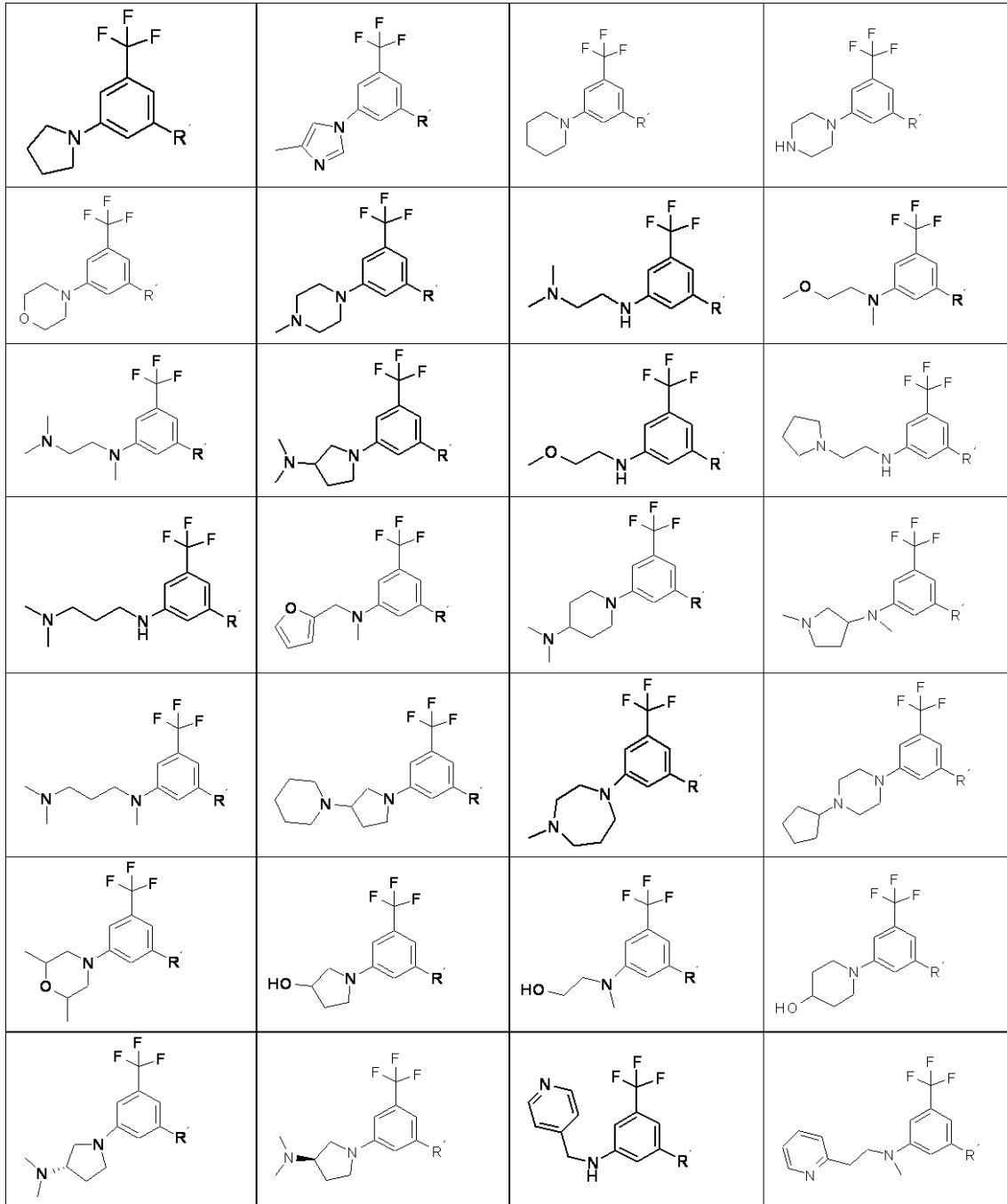
別の態様 (F10) において、本発明は、化合物 (1) に関し、

R² は、

【0037】

40

【化 1 1】

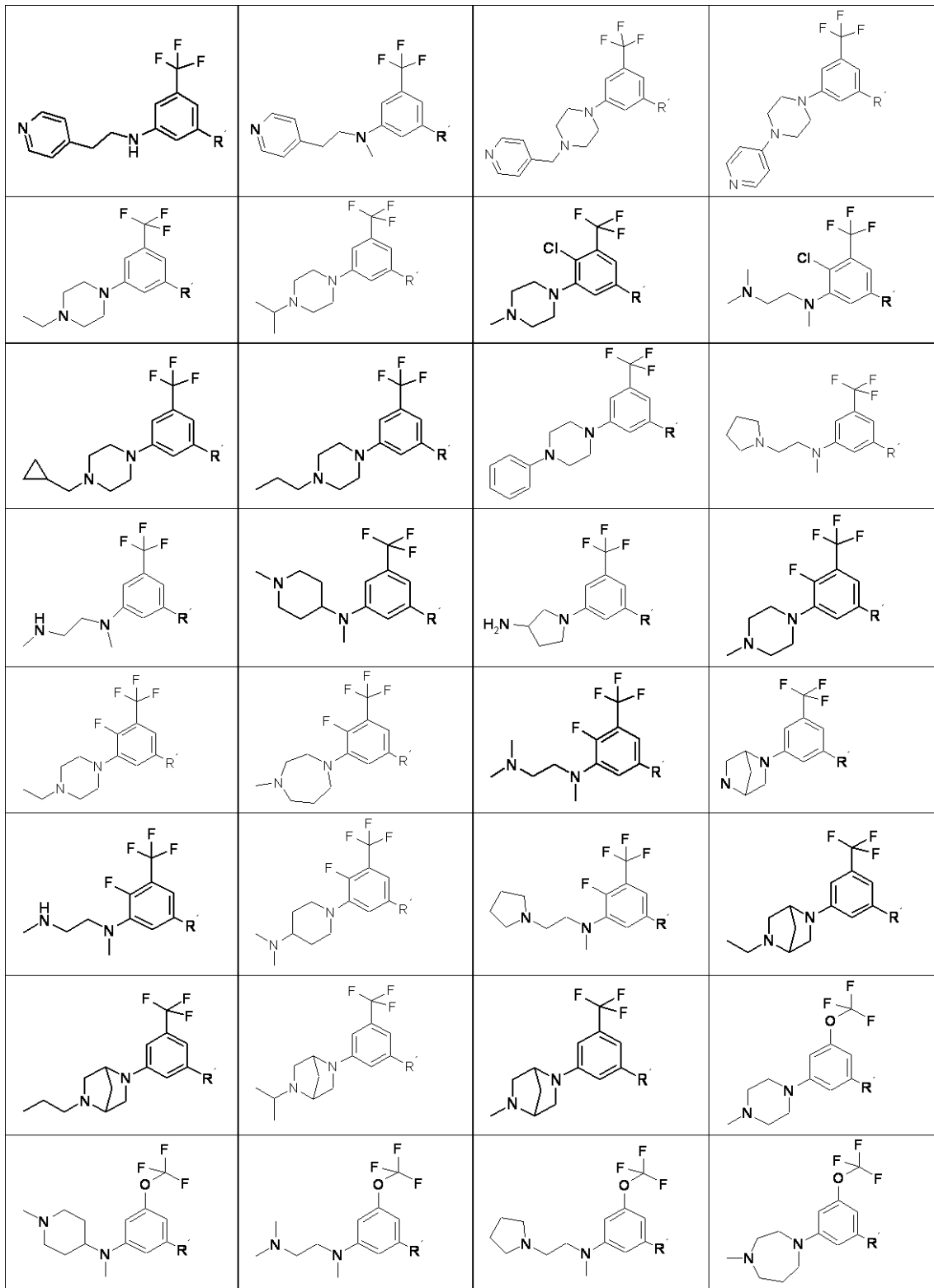


10

20

30

【 0 0 3 8 】



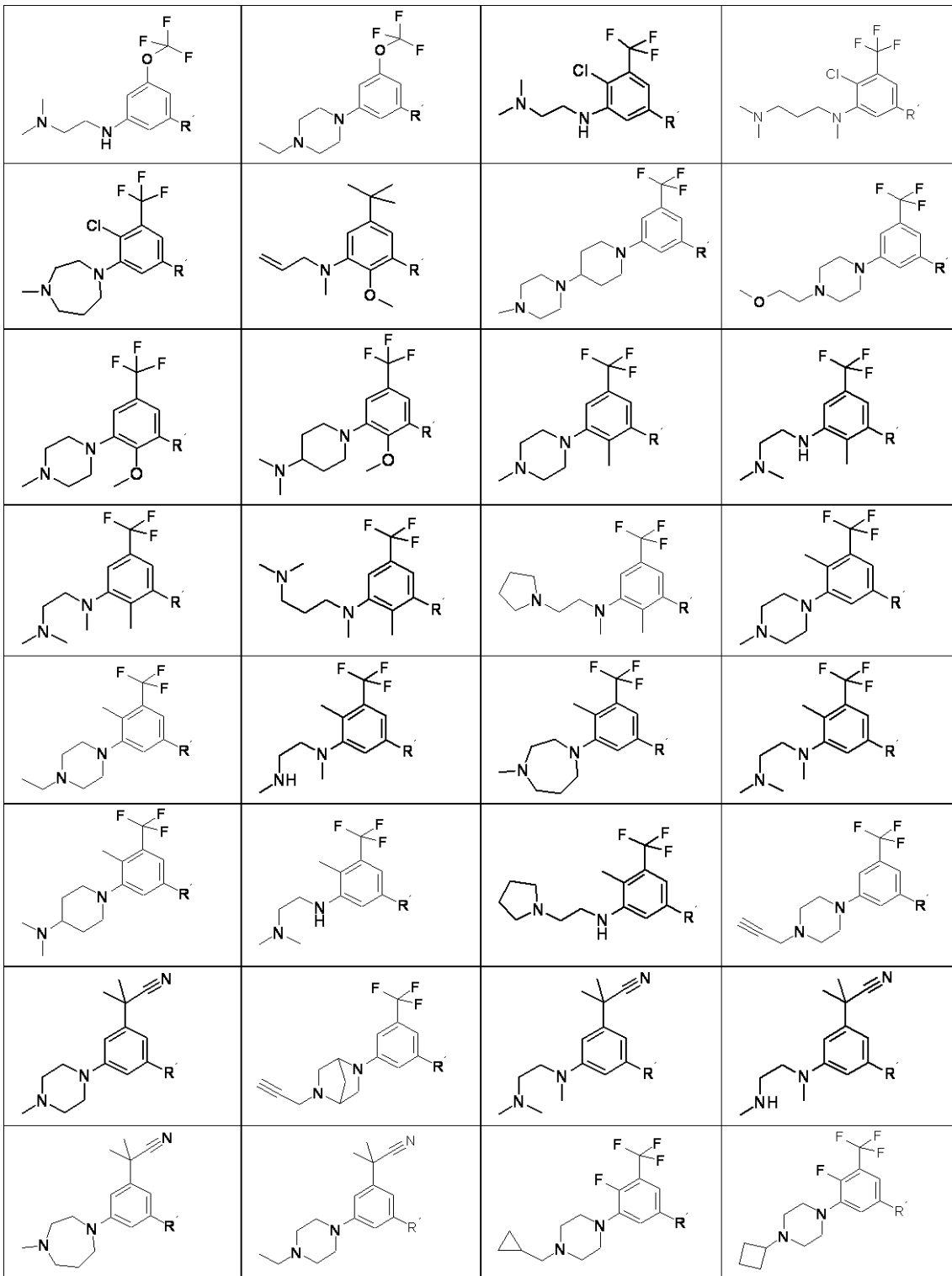
10

20

30

40

【 0 0 3 9 】



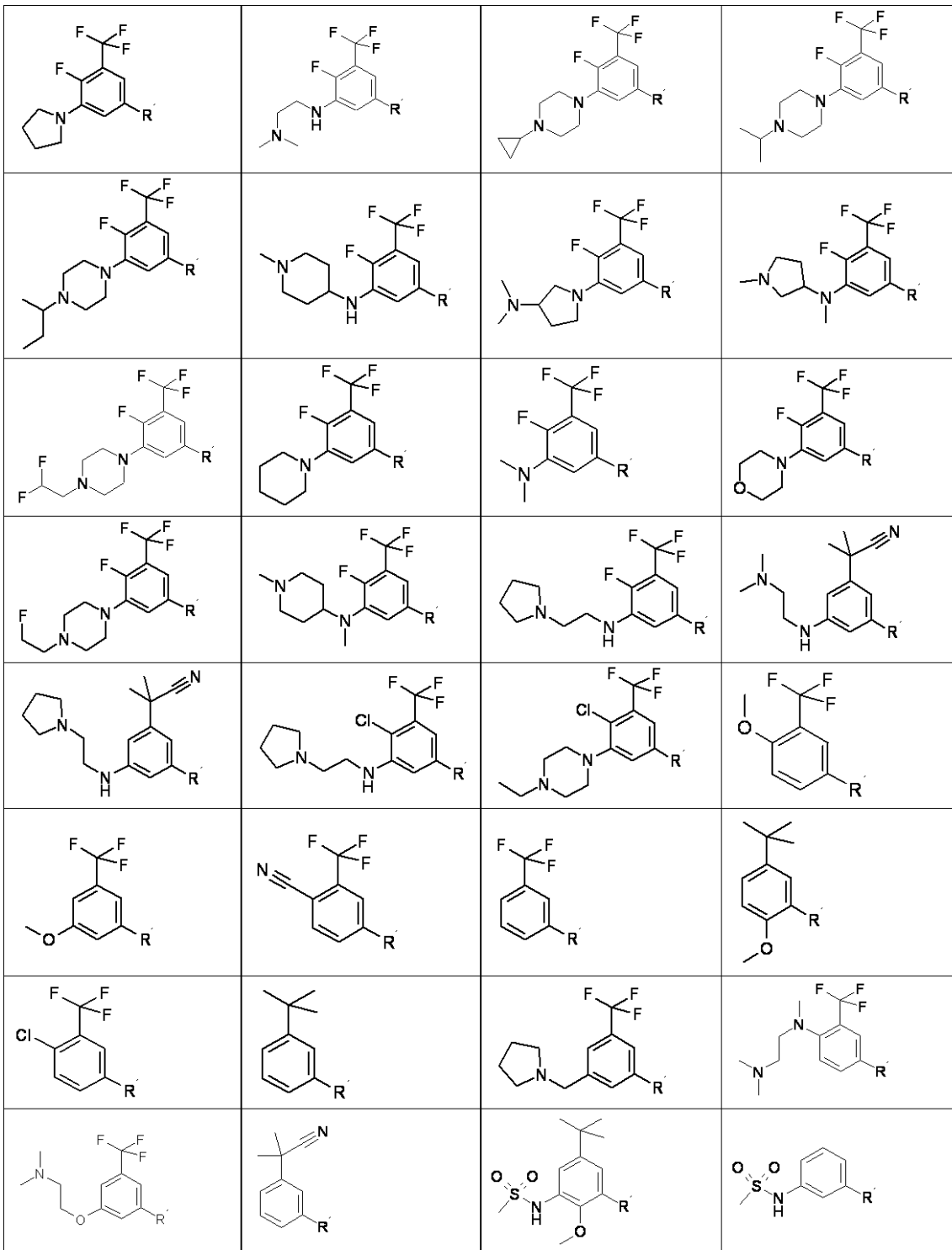
10

20

30

40

【 0 0 4 0 】



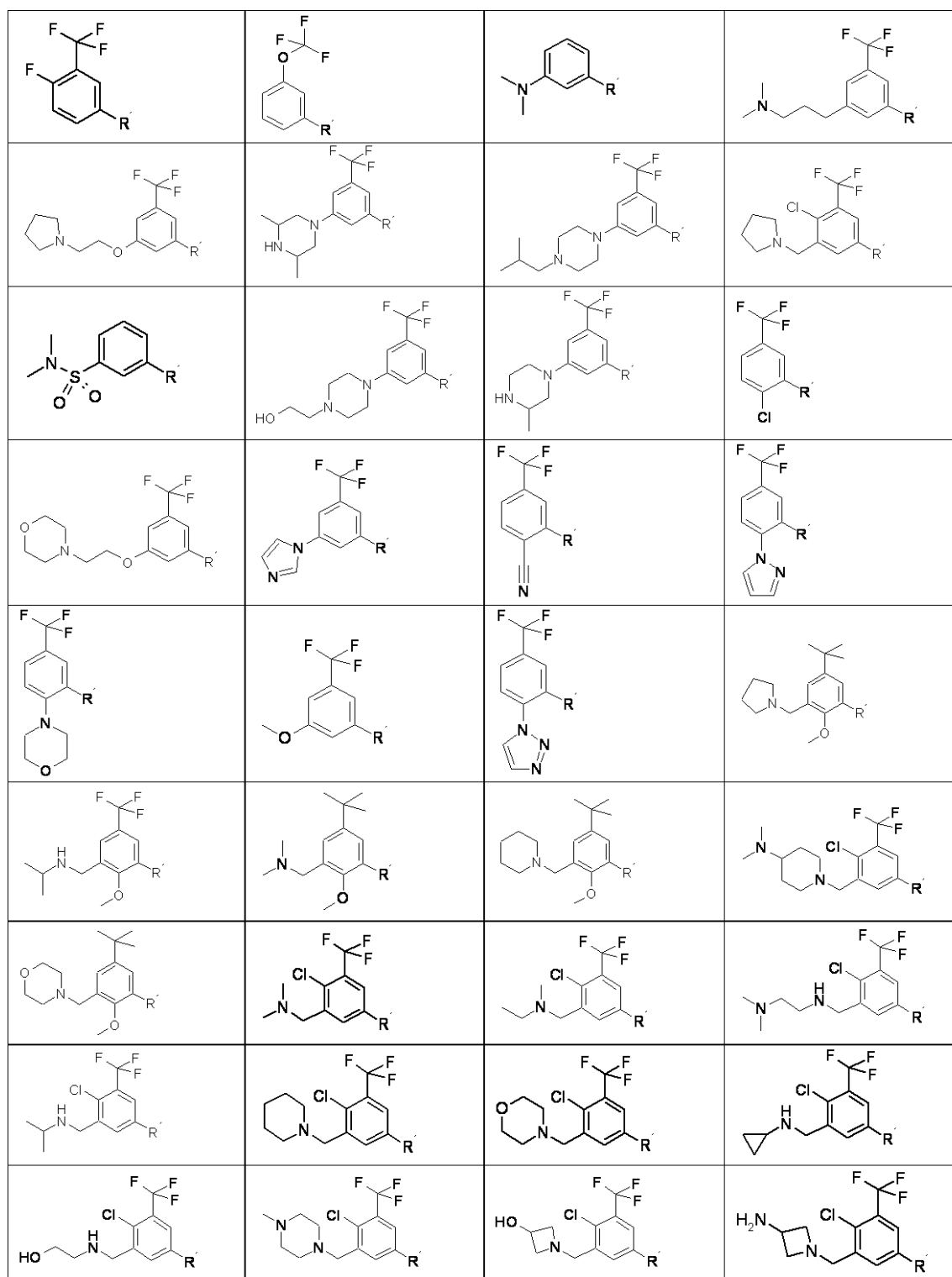
10

20

30

40

【 0 0 4 1 】



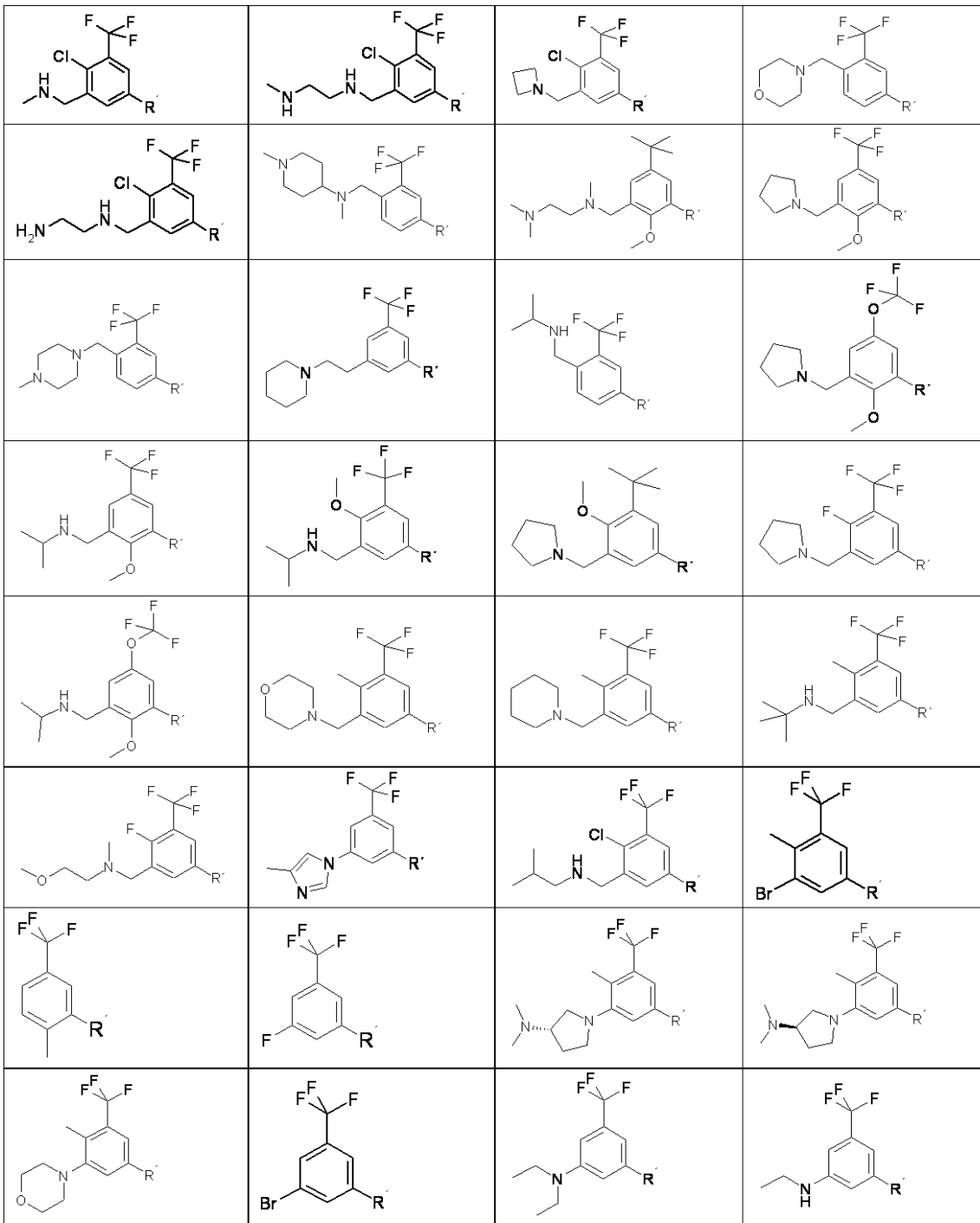
10

20

30

40

【 0 0 4 2 】

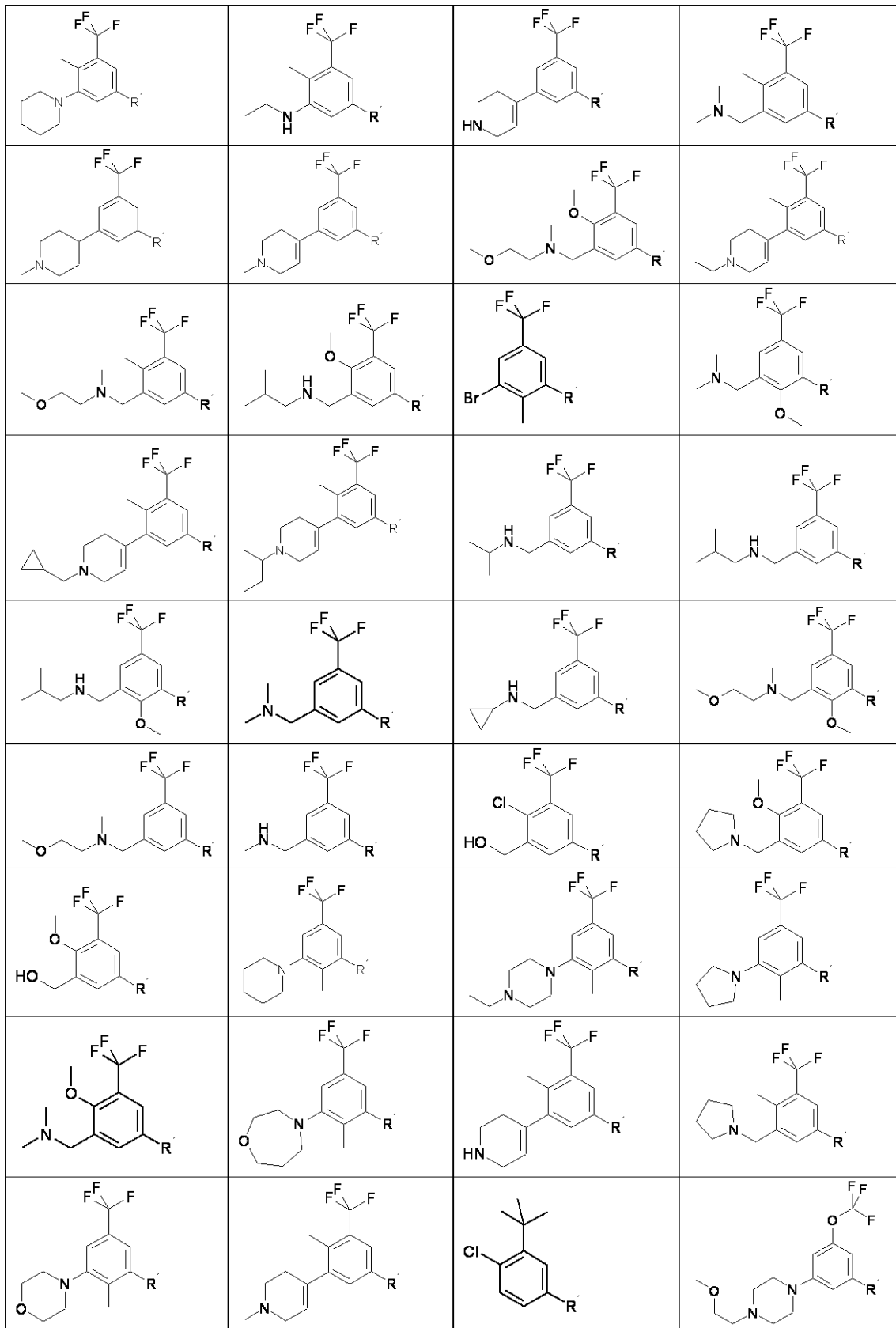


10

20

30

【 0 0 4 3 】

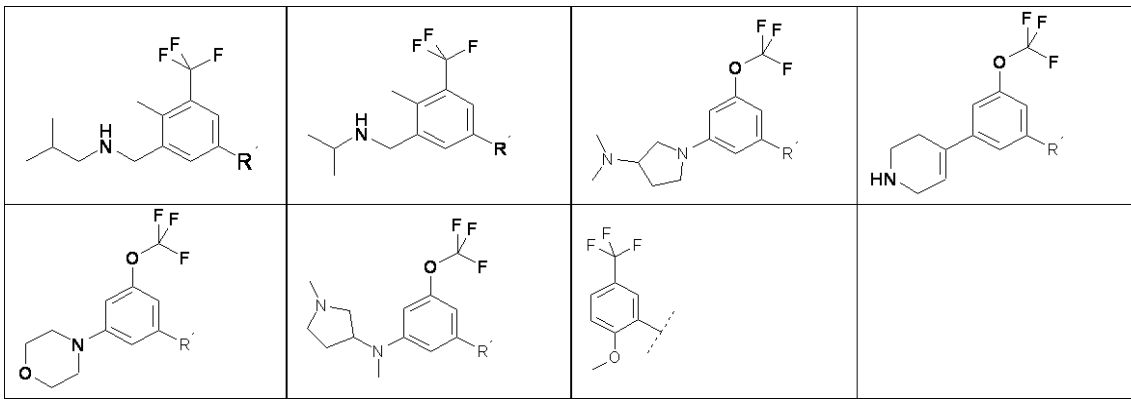


10

20

30

40



10

の中から選択され、

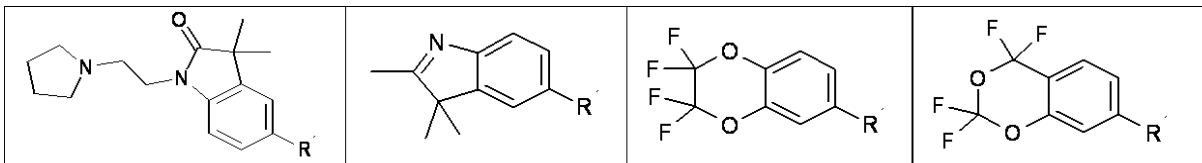
R' は、リンカーユニット L² への結合部位を表す。

別の態様 (F 1 1) において、本発明は、化合物 (1) に関し、

R² は、

【 0 0 4 5 】

【 化 1 2 】



20

の中から選択され、

R' は、リンカーユニット L² への結合部位を表す。

別の態様 (G 1) において、本発明は、化合物 (1) に関し、

L² は、(R²) - NH C(O) - を表す。

別の態様 (G 2) において、本発明は、化合物 (1) に関し、

L² は、(R²) - C(O) NH - を表す。

30

【 0 0 4 6 】

本発明による化合物 (1) の異なる分子部分に関する全ての上記の構造的態様 A から G は、好ましい化合物 (1) を得るために、所望のように互いに入れ替えて、組合せ A B C D E F G を形成してもよい。各組合せ A B C D E F G は、本発明による個々の実施形態または化合物の一般的な部分量を表し、定義する。この組合せによって定義される全ての個々の実施形態または部分量は明確に含まれており、発明の目的である。

別の態様において、本発明は、医薬品としての一般式 (1) の化合物、または薬理的に許容されるその塩に関する。

別の態様において、本発明は、従来の添加剤および / または担体と組合せてもよい、活性物質として 1 種もしくは複数の一般式 (1) の化合物または薬理的に許容されるその塩を含有する医薬調製物に関する。

40

【 0 0 4 7 】

別の態様において、本発明は、癌、感染症、炎症および自己免疫疾患の治療および / または予防に使用するための一般式 (1) の化合物に関する。

別の態様において、本発明は、癌の治療および / または予防に使用するための一般式 (1) の化合物に関する。

【 0 0 4 8 】

別の態様において、本発明は、一般式 (1) の化合物 (さらに化合物 (1) は、互変異性体、ラセミ化合物、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、または全ての上記の形態の各々の薬理的に許容される塩としてでよい)、ならびに式 (

50

1) と異なる少なくとも1種の他の細胞分裂抑制性もしくは細胞毒性の活性物質を含む医薬調製物に関する。

【0049】

定義

本明細書において使用する場合、下記の定義を、特に断りのない限り適用する。

接頭辞 C_{x-y} (式中、 x および y は、いずれの場合にも自然数 ($x < y$) を表す) の使用は、方向結合性において言及されおよび述べられた、鎖もしくは環状構造、または鎖および環状構造の組合せが、全部で最大 y 個および最低 x 個の炭素原子に存在し得ることを示す。

【0050】

1個または複数のヘテロ原子を含有する基(ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル)における員の数に関する情報は、全ての環員もしくは鎖員の全原子の数、または全ての環員および鎖員の全部を意味する。

【0051】

アルキルは、部分群である飽和炭化水素鎖および不飽和炭化水素鎖で構成されており、後者は、二重結合を有する炭化水素鎖(アルケニル)および三重結合を有する炭化水素鎖(アルキニル)にさらに再分類し得る。アルケニルは、少なくとも1つの二重結合を含有し、アルキニルは、少なくとも1つの三重結合を含有する。炭化水素鎖が少なくとも1つの二重結合および少なくとも1つの三重結合の両方を有する場合、定義によると炭化水素鎖はアルキニル部分群に属する。全ての上記の部分群は、直鎖(枝分かれしていない)および分岐状にさらに再分類し得る。アルキルが置換されている場合、アルキルは、互いに独立に、全ての水素担持炭素原子において一置換または多置換されていてもよい。個々の部分群の例を、下記に一覧表示する。

直鎖(枝分かれしていない)または分岐状の飽和炭化水素鎖:

メチル; エチル; n -プロピル; イソプロピル(1-メチルエチル); n -ブチル; 1-メチルプロピル; イソブチル(2-メチルプロピル); *sec.*-ブチル(1-メチルプロピル); *tert.*-ブチル(1,1-ジメチルエチル); n -ペンチル; 1-メチルブチル; 1-エチルプロピル; イソペンチル(3-メチルブチル); ネオペンチル(2,2-ジメチル-プロピル); n -ヘキシル; 2,3-ジメチルブチル; 2,2-ジメチルブチル; 3,3-ジメチルブチル; 2-メチル-ペンチル; 3-メチルペンチル; n -ヘプチル; 2-メチルヘキシル; 3-メチルヘキシル; 2,2-ジメチルペンチル; 2,3-ジメチルペンチル; 2,4-ジメチルペンチル; 3,3-ジメチルペンチル; 2,2,3-トリメチルブチル; 3-エチルペンチル; n -オクチル; n -ノニル; n -デシルなど。

直鎖(枝分かれしていない)または分岐状アルケニル:

ビニル(エテニル); プロブ-1-エニル; アリル(プロブ-2-エニル); イソプロペニル; ブト-1-エニル; ブト-2-エニル; ブト-3-エニル; 2-メチル-プロブ-2-エニル; 2-メチル-プロブ-1-エニル; 1-メチル-プロブ-2-エニル; 1-メチル-プロブ-1-エニル; 1-メチリデンプロピル; ペント-1-エニル; ペント-2-エニル; ペント-3-エニル; ペント-4-エニル; 3-メチル-ブト-3-エニル; 3-メチル-ブト-2-エニル; 3-メチル-ブト-1-エニル; ヘクス-1-エニル; ヘクス-2-エニル; ヘクス-3-エニル; ヘクス-4-エニル; ヘクス-5-エニル; 2,3-ジメチル-ブト-3-エニル; 2,3-ジメチル-ブト-2-エニル; 2-メチリデン-3-メチルブチル; 2,3-ジメチル-ブト-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。

直鎖(枝分かれしていない)または分岐状アルキニル:

エチニル; プロブ-1-イニル; プロブ-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-プロブ-2-イニルなど。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

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、デシルなどという用語は、特に明記しない限り、全ての異性体形態を含めた、相当する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味する。

【 0 0 5 3 】

プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどという用語は、特に明記しない限り、全ての異性体形態、また適用可能な場合は (Z) / (E) 異性体を含めた、相当する数の炭素原子および二重結合を有する不飽和炭化水素基を意味する。

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、デカジエニルなどという用語は、特に明記しない限り、全ての異性体形態、また適用可能な場合は (Z) / (E) 異性体を含めた、相当する数の炭素原子および2つの二重結合を有する不飽和炭化水素基を意味する。

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、ノニニル、デシニルなどという用語は、特に明記しない限り、全ての異性体形態を含めた、相当する数の炭素原子および三重結合を有する不飽和炭化水素基を意味する。

【 0 0 5 4 】

本明細書の上記に定義されているアルキルおよびその部分群から、アルキレンという用語がまた派生することができる。アルキレンは、アルキルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的に、アルキルから水素原子を除くことによって、第2の原子価が得られる。相当する基は、例えば、 $-CH_3$ および $-CH_2$ 、 $-CH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2$ または $>CHCH_3$ などである。アルキルの全ての部分群について、アルキレンのための対応関係がある。

【 0 0 5 5 】

ヘテロ原子とは、酸素、窒素および硫黄原子を意味する。

ヘテロアルキルという用語は、炭化水素鎖において、基 $-CH_3$ の1つまたは複数を互いに独立に基 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NH_2$ で置き換えることによって、基 $-CH_2-$ の1つまたは複数を互いに独立に基 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ で置き換えることによって、基 $>CH-$ の1つまたは複数を基 $>N-$ で置き換えることによって、基 $=CH-$ の1つまたは複数を基 $=N-$ で置き換えることによって、基 $=CH_2$ の1つまたは複数を基 $=NH$ で置き換えることによって、あるいは基 CH の1つまたは複数を基 N で置き換えることによって、本明細書の上記にその最も広い意味において定義されているアルキルから派生する基を意味し、さらに全部で3個以下のヘテロ原子が、1個のヘテロアルキル中に存在してもよく、2個の酸素原子の間、および2個の硫黄原子の間、または1個の酸素および1個の硫黄原子の間に少なくとも1個の炭素原子がなくてはならず、かつ基は全体として化学的安定性を有さなくてはならない。

【 0 0 5 6 】

アルキルからの間接的な定義 / 派生の直接的な結果は、ヘテロアルキルは、部分群である、ヘテロ原子を有する飽和炭化水素鎖、ヘテロアルケニルおよびヘテロアルキニルから構成され、かつヘテロアルキルは、直鎖 (枝分かれしていない) および分岐状にさらに再分類し得ることである。ヘテロアルキルが置換されている場合、ヘテロアルキルは、互いに独立に、全ての水素担持酸素、硫黄、窒素および / または炭素原子において一置換または多置換されていてもよい。ヘテロアルキル自体は置換基として、炭素原子とヘテロ原子の両方を介して分子に結合していてもよい。例示として下記を一覧表示する。

ジメチルアミノメチル ; ジメチルアミノエチル (1 - ジメチルアミノエチル ; 2 - ジメチル - アミノ - エチル) ; ジメチルアミノプロピル (1 - ジメチルアミノプロピル、2 - ジメチルアミノプロピル、3 - ジメチルアミノプロピル) ; ジエチルアミノメチル ; ジエチルアミノエチル (1 - ジエチルアミノエチル、2 - ジエチルアミノエチル) ; ジエチルアミノプロピル (1 - ジエチルアミノプロピル、2 - ジエチルアミノ - プロピル、3 - ジエチルアミノプロピル) ; ジイソプロピルアミノエチル (1 - ジイソプロピルアミノエチル

10

20

30

40

50

、2 - ジイソプロピル - アミノエチル) ; ビス - 2 - メトキシエチルアミノ ; [2 - (ジメチルアミノ - エチル) - エチル - アミノ] - メチル ; 3 - [2 - (ジメチルアミノ - エチル) - エチル - アミノ] - プロピル ; ヒドロキシメチル ; 2 - ヒドロキシ - エチル ; 3 - ヒドロキシプロピル ; メトキシ ; エトキシ ; プロポキシ ; メトキシメチル ; 2 - メトキシエチルなど。

【0057】

本明細書の上記に定義されているヘテロアルキルおよびその部分群から、ヘテロアルキレンという用語がまた派生することができる。ヘテロアルキレンは、ヘテロアルキルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的に、ヘテロアルキルから水素原子を除くことによって、第2の原子価が得られる。相当する基は、例えば、 $-CH_2NH_2$ および $-CH_2NH-$ または $>CHNH_2$ 、 $-NHCH_3$ および $>NCH_3$ または $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OCH_2-$ または $>CHOCH_3$ などである。ヘテロアルキルの全ての部分群について、ヘテロアルキレンのための対応関係がある。

10

【0058】

ハロアルキルは、炭化水素鎖の1個または複数の水素原子を、互いに独立に、同一または異なってもよいハロゲン原子で置き換えることによって、本明細書の上記でその最も広い意味において定義されているアルキルから派生する。アルキルからの間接的な定義/派生の直接的な結果は、ハロアルキルは、部分群である、飽和ヒドロハロゲン鎖、ハロアルケニルおよびハロアルキニルで構成されており、ハロアルキルは直鎖(枝分かれしていない)および分岐状にさらに再分類し得るということである。ハロアルキルが置換されている場合、ハロアルキルは、互いに独立に、全ての水素担持炭素原子において一置換または多置換されていてもよい。

20

【0059】

典型的な例を下記に一覧表示する。

$-CF_3$; $-CHF_2$; $-CH_2F$; $-CF_2CF_3$; $-CHF CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CF_2CH_3$; $-CHFCH_3$; $-CF_2CF_2CF_3$; $-CF_2CH_2CH_3$; $-CF=CF_2$; $-CCl=CH_2$; $-CBr=CH_2$; $-CI=CH_2$; $-CC-CF_3$; $-CHFCH_2CH_3$; $-CHFCH_2CF_3$ など。

【0060】

本明細書の上記に定義されているハロアルキルおよびその部分群から、ハロアルキレンという用語がまた派生することができる。ハロアルキレンは、ハロアルキルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的に、ハロアルキルから水素原子を除くことによって、第2の原子価が得られる。相当する基は、例えば、 $-CH_2F$ および $-CHF-$ 、 $-CHFCH_2F$ および $-CHFCHF-$ または $>CFCH_2F$ などである。ハロアルキルの全ての部分群について、ハロアルキレンのための対応関係がある。

30

【0061】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素原子を包含する。

【0062】

シクロアルキルは、部分群である単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環で構成され、さらに各部分群は、飽和および不飽和(シクロアルケニル)にさらに再分類し得る。不飽和とは、環系において少なくとも1つの二重結合があるが、芳香族系は形成されないことを意味する。二環式炭化水素環において、2個の環は、少なくとも2個の炭素原子を共有するように結合している。スピロ炭化水素環において、1個の炭素原子(スピロ原子)は、2個の環によって共有されている。シクロアルキルが置換されている場合、シクロアルキルは、互いに独立に、全ての水素担持炭素原子において一置換または多置換されていてもよい。シクロアルキル自体は置換基として、環系の任意の適切な位置を介して分子に結合し得る。下記の個々の部分群を、例示として一覧表示する。

40

単環式炭化水素環(飽和) :

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 ; シクロヘプチルなど

50

単環式炭化水素環（不飽和）：

シクロプロプ - 1 - エニル；シクロプロプ - 2 - エニル；シクロブト - 1 - エニル；シクロブト - 2 - エニル；シクロペント - 1 - エニル；シクロペント - 2 - エニル；シクロペント - 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；シクロヘプト - 1 - エニル；シクロヘプト - 2 - エニル；シクロヘプト - 3 - エニル；シクロヘプト - 4 - エニル；シクロプタ - 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 - ジエニルなど。

10

二環状炭化水素環（飽和および不飽和）：

ビスクロ [2 . 2 . 0] ヘキシル；ビスクロ [3 . 2 . 0] ヘプチル；ビスクロ [3 . 2 . 1] オクチル；ビスクロ [2 . 2 . 2] オクチル；ビスクロ [4 . 3 . 0] ノニル（オクタヒドロインデニル）；ビスクロ [4 . 4 . 0] デシル（デカヒドロナフタレン）；ビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル（ノルボルニル）；（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] ヘプト - 2 - エニル（ノルボルネニル）；ビスクロ [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）など。

スピロ炭化水素環（飽和および不飽和）：

スピロ [2 . 5] オクチル、スピロ [3 . 3] ヘプチル、スピロ [4 . 5] デス - 2 - エンなど。

20

【 0 0 6 3 】

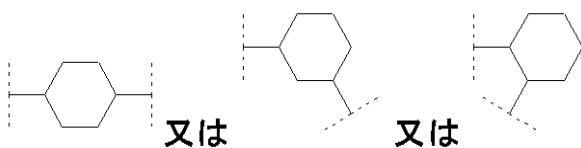
シクロアルキルの遊離原子価が飽和している場合、脂環式環が得られる。

本明細書の上記に定義されているシクロアルキルおよびその部分群から、シクロアルキレンという用語がまた派生することができる。シクロアルキレンは、シクロアルキルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的に、シクロアルキルから水素原子を除くことによって、第2の原子価が得られる。相当する基は、例えば、シクロヘキシルおよび

【 0 0 6 4 】

【 化 1 3 】

30

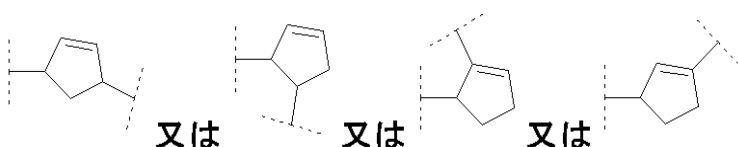


、シクロペンテニルおよび

【 0 0 6 5 】

【 化 1 4 】

40



などである。

シクロアルキルの全ての部分群について、シクロアルキレンのための対応関係がある。

シクロアルキルアルキルとは、本明細書の上記に定義されている対象のアルキルと、シクロアルキルとの組合せを意味する（両方ともそれらの最も広い意味である）。代わりに、シクロアルキルアルキルはまた、シクロアルキルとアルキレンとの組合せとして見なし得る。形式的に、シクロアルキルアルキルは、最初にアルキルを置換基として直接分子と結合させ、次いでシクロアルキルで置換することによって得られる。アルキルおよびシク

50

ロアルキルの結合は、この目的に適した炭素原子を使用して両方の基において行い得る。アルキル（アルキレン）およびシクロアルキルの各部分群はまた、2個の基の組合せに含まれる。

【0066】

アリールは、少なくとも1つの芳香環を有する単環式、二環式または三環式炭素環を表す。アリールが置換されている場合、置換は、全ての水素担持炭素原子において、互いに独立に、いずれの場合にも一置換または多置換であってもよい。アリール自体は、環系の任意の適切な位置を介して、分子に置換基として結合し得る。典型的な例を、下記に一覧表示する。

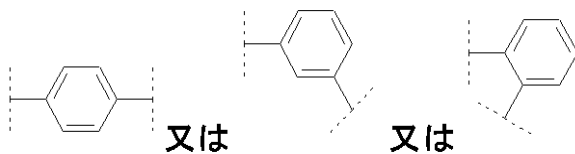
フェニル、ナフチル、インダニル（2,3-ジヒドロインデニル）、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル；フルオレニルなど。

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。

本明細書の上記に定義されているアリールから、アリーレンという用語がまた派生することができる。アリーレンは、アリールと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的に、アリールから水素原子を除くことによって、第2の原子価が得られる。相当する基は、例えば、フェニルおよび

【0067】

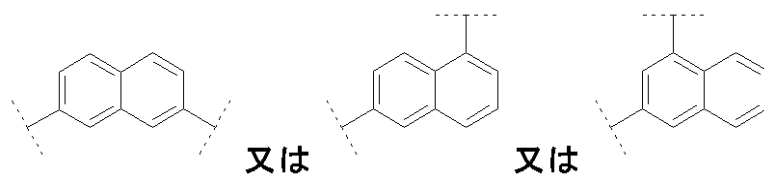
【化15】



、ナフチルおよび

【0068】

【化16】



などである。アリールの全ての部分群について、アリーレンのための対応関係がある。

アリールアルキルは、いずれの場合にもそれらの最も広い意味において、本明細書の上記に定義されている基アルキルおよびアリールの組合せを表す。代わりに、アリールアルキルはまた、アルキレンとのアリールの組合せとして見なし得る。形式的に、アリールアルキルは、最初にアルキルを置換基として分子に直接結合させ、それをアリール基で置換することによって得られる。アルキルおよびアリールは、この目的に適した任意の炭素原子を介して、両方の基において結合し得る。アルキル（アルキレン）およびアリールの各々の部分群はまた、2個の基の組合せに含まれる。典型的な例を、下記に一覧表示する。

ベンジル；1-フェニルエチル；2-フェニルエチル；フェニルビニル；フェニルアリルなど。

ヘテロアリールは、単環式芳香環、または少なくとも1つの芳香環を有する多環式環を表し、相当するアリールまたはシクロアルキルと比較して、1個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に選択される1個もしくは複数の同一もしくは異なるヘテロ原子を含有し、さらにこのように得られた基は化学的に安定的でなくてはならない。ヘテロアリールが存在することの前提条件は、ヘテロ原子および芳香族系であるが、前提条件は必ずしもヘテロ芳香族系であることを要しない。したがって、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル

【0069】

10

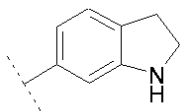
20

30

40

50

【化 17】



は、定義によると、ヘテロアリアルであってもよい。

【0070】

ヘテロアリアルが置換されている場合、置換は、全ての水素担持炭素および/または窒素原子において、互いに独立に、いずれの場合にも一置換または多置換であってもよい。ヘテロアリアル自体は置換基として、環系の任意の適切な位置（炭素および窒素の両方）を介して分子に結合し得る。典型的な例を、下記に一覧表示する。

単環式ヘテロアリアル

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；ピリジニル - N - オキシド；ピロリル - N - オキシド；ピリミジニル - N - オキシド；ピリダジニル - N - オキシド；ピラジニル - N - オキシド；イミダゾリル - N - オキシド；イソオキサゾリル - N - オキシド；オキサゾリル - N - オキシド；チアゾリル - N - オキシド；オキサジアゾリル - N - オキシド；チアジアゾリル - N - オキシド；トリアゾリル - N - オキシド；テトラゾリル - N - オキシドなど。

多環式ヘテロアリアル

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；ジヒドロインドリル；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；インドリニル；イソクロマニル；クロマニル；テトラヒドロイソキノリニル；イソインドリニル；イソベンゾテトラヒドロフリル；イソベンゾテトラ - ヒドロチエニル；イソベンゾチエニル；ベンゾオキサゾリル；ピリドピリジル；ベンゾテトラヒドロフリル；ベンゾテトラヒドロ - チエニル；プリニル；ベンゾジオキサソリル；フェノキサジニル；フェノチアジニル；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；ジヒドロベンゾイソキサジニル；ベンゾイソキサジニル；ベンゾキサジニル；ジヒドロベンゾイソチアジニル；ベンゾピラニル；ベンゾチオピラニル；クマリニル；イソクマリニル；クロモニル；クロマノニル；テトラヒドロキノリニル；ジヒドロキノリニル；ジヒドロキノリノニル；ジヒドロイソキノリノニル；ジヒドロクマリニル；ジヒドロイソクマリニル；イソインドリノニル；ベンゾジオキサニル；ベンゾキサゾリノニル；キノリニル - N - オキシド；インドリル - N - オキシド；インドリニル - N - オキシド；イソキノリル - N - オキシド；キナゾリニル - N - オキシド；キノキサリニル - N - オキシド；フタラジニル - N - オキシド；インドリジニル - N - オキシド；インダゾリル - N - オキシド；ベンゾチアゾリル - N - オキシド；ベンゾイミダゾリル - N - オキシド；ベンゾチオピラニル - S - オキシドおよびベンゾチオピラニル - S, S - ジオキシドなど

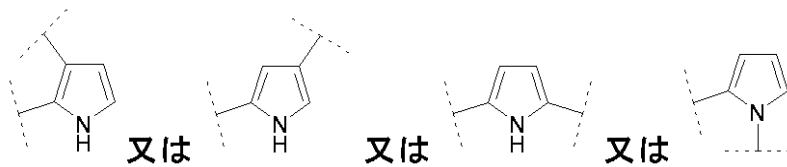
ヘテロアリアルの遊離原子価が飽和している場合、ヘテロ芳香族基が得られる。

【0071】

本明細書の上記に定義されているヘテロアリアルから、ヘテロアリーレンという用語がまた派生することができる。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリアルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的に、ヘテロアリアルから水素原子を除くことによって、第2の原子価が得られる。相当する基は、例えば、ピロリルおよび

【0072】

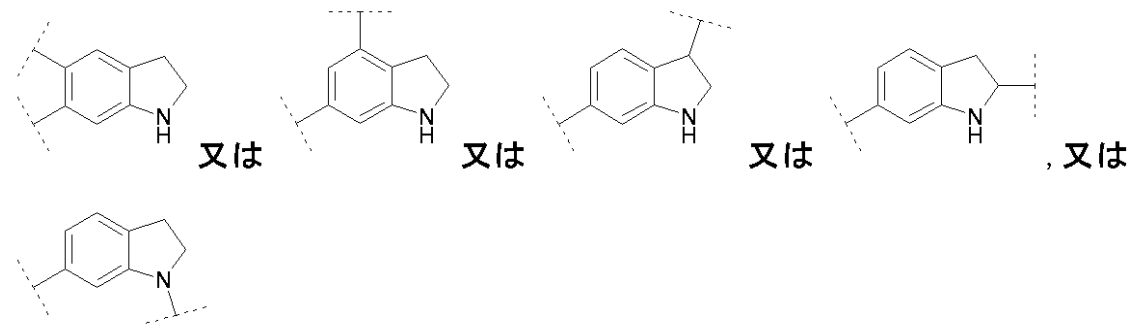
【化18】



、2,3-ジヒドロ-1H-インドリルおよび

【0073】

【化19】



などである。

ヘテロアールの全ての部分群について、ヘテロアリーレンのための対応関係がある。

ヘテロアールアルキルは、本明細書の上記に定義されている対象のアルキルと、ヘテロアールとの組合せを意味する（両方ともそれらの最も広い意味である）。代わりに、ヘテロアールアルキルはまた、ヘテロアールとアルキレンとの組合せと見なしてもよい。形式的に、ヘテロアールアルキルは、置換基としてのアルキルを分子と最初に直接結合させ、次いでそれをヘテロアールと置換することによって得られる。アルキルおよびヘテロアールの結合は、この目的に適した任意の炭素原子を介してアルキル側上で、およびこの目的に適した任意の炭素または窒素原子を介してヘテロアール側上で行い得る。アルキル（アルキレン）およびヘテロアールの各々の部分群はまた、2個の基の組合せに含まれる。

【0074】

ヘテロシクロアルキルという用語は、炭化水素環において、基 - CH_2 - の1つもしくは複数が互いに独立に基 - O -、 $-\text{S}$ - または $-\text{NH}$ - で置き換えられている場合、または基 = CH - の1つもしくは複数が基 = N - で置き換えられている場合、本明細書の上記に定義されているシクロアルキルから派生する基を意味し、さらに5個以下のヘテロ原子が、全体で存在してもよく、2個の酸素原子の間、および2個の硫黄原子の間、または1個の酸素および1個の硫黄原子の間に少なくとも1個の炭素原子がなくてはならず、かつ基は全体として化学的に安定的でなくてはならない。ヘテロ原子は、全ての可能性のある酸化段階において同時に存在し得る（硫黄 スルホキシド - SO -、スルホン - SO_2 - ; 窒素 N - オキシド）。シクロアルキルからの間接的な定義/派生から、ヘテロシクロアルキルは、部分群である単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環およびスピロヘテロ環で構成され、さらに各部分群はまた、飽和および不飽和（ヘテロシクロアルケニル）にさらに再分類することができることは直ちに明らかである。不飽和という用語は、対象の環系において、少なくとも1つの二重結合があるが、芳香族系は形成されないことを意味する。二環式ヘテロ環において、2個の環は、共通の少なくとも2個の原子を有するように結合している。スピロヘテロ環において、1個の炭素原子（スピロ原子）は、2個の環によって共有されている。ヘテロシクロアルキルが置換されている場合、置換は、全ての水素担持炭素および/または窒素原子において、互いに独立に、いずれの場合にも一置換または多置換であってもよい。ヘテロシクロアルキル自体は置換基として、環系の任意の適切な位

10

20

30

40

50

置を介して分子に結合し得る。個々の部分群の典型的な例を、下記に一覧表示する。

単環式ヘテロ環（飽和および不飽和）：

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 - S - オキシド；チオモルホリニル - S, 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 - S, 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 - S - オキシド；テトラヒドロチエニル - S, S - ジオキシド；ホモチオモルホリニル - S - オキシド；2, 3 - ジヒドロアゼト；2 H - ピロリル；4 H - ピラニル；1, 4 - ジヒドロピリジニルなど。

10

二環式ヘテロ環（飽和および不飽和）：

8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル；8 - アザピシクロ [5 . 1 . 0] オクチル；2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル；8 - オキサ - 3 - アザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル；3, 8 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル；2, 5 - ジアザ - ピシクロ - [2 . 2 . 1] ヘプチル；1 - アザ - ピシクロ [2 . 2 . 2] オクチル；3, 8 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル；3, 9 - ジアザ - ピシクロ [4 . 2 . 1] ノニル；2, 6 - ジアザ - ピシクロ [3 . 2 . 2] ノニルなど。

20

スピロヘテロ環（飽和および不飽和）：

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；および 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。

【 0 0 7 5 】

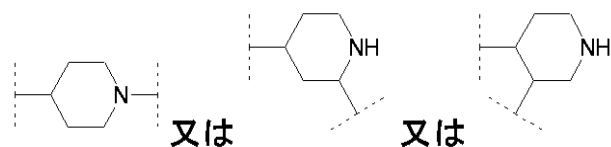
ヘテロシクロアルキルの遊離原子価が飽和している場合、次いで複素環が得られる。

本明細書の上記に定義されているヘテロシクロアルキルから、ヘテロシクロアルキレンという用語がまた派生することができる。ヘテロシクロアルキレンは、ヘテロシクロアルキルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的に、ヘテロシクロアルキルから水素原子を除くことによって、第2の原子価が得られる。相当する基は、例えば、ピペリジニルおよび

30

【 0 0 7 6 】

【 化 2 0 】

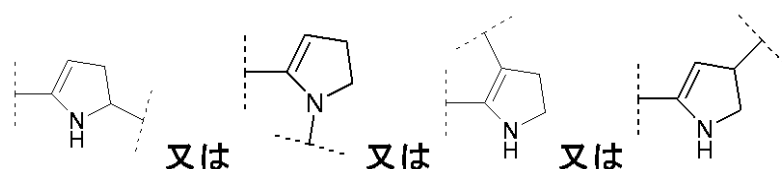


40

、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリルおよび

【 0 0 7 7 】

【 化 2 1 】



などである。ヘテロシクロアルキルの全ての部分群について、ヘテロシクロアルキレンの

50

ための対応関係がある。

ヘテロシクロアルキルアルキルは、本明細書の上記に定義されている対象のアルキルと、ヘテロシクロアルキルとの組合せを表す（両方ともそれらの最も広い意味である）。代わりに、ヘテロシクロアルキルアルキルはまた、ヘテロシクロアルキルとアルキレンとの組合せとして見なし得る。形式的に、ヘテロシクロアルキルは、最初にアルキルを置換基として分子と直接結合させ、次いでそれをヘテロシクロアルキルで置換することによって得られる。アルキルおよびヘテロシクロアルキルの結合は、この目的に適した任意の炭素原子を介してアルキル側上で、およびこの目的に適した任意の炭素または窒素原子を介してヘテロシクロアルキル側上で行い得る。アルキルおよびヘテロシクロアルキルの各部分群はまた、2個の基の組合せに含まれる。

10

【0078】

置換されているとは、対象の原子に直接結合している水素原子が、別の原子または別の原子の群（置換基）で置き換えられていることを意味する。出発条件（水素原子の数）によって、原子において一置換または多置換が起こり得る。

二価置換基（例えば、 $=S$ 、 $=NR$ 、 $=NOR$ 、 $=NNRR$ 、 $=NN(R)C(O)NR$ 、 $=N_2$ または同様のものなど）は、炭素原子のみにおける置換基であってもよく、さらに二価置換基 $=O$ はまた、硫黄の置換基であってもよい。一般的に言えば、二価置換基による置換は、環系においてのみ起こり得、2個のジェミナルな水素原子、すなわち、置換前に飽和している同じ炭素原子に結合している水素原子の交換を必要とする。二価置換基による置換は、したがって環系の基 $-CH_2-$ または硫黄原子においてのみ可能である。

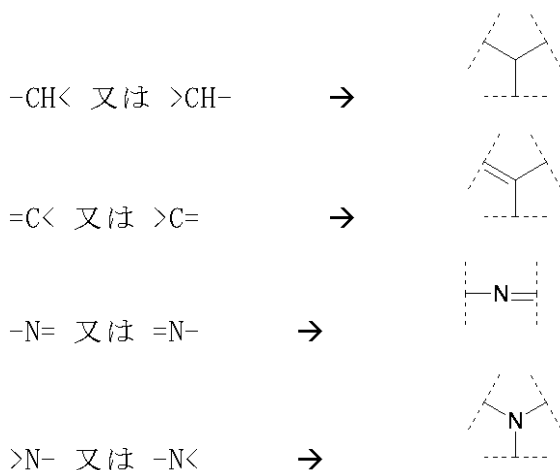
20

これに加えて、「適切な置換基」という用語は、一方ではその原子価によって適切であり、他方では化学的安定性を有する系をもたらす置換基を表す。

下記は、いくつかの省略された表示およびそれらの構造的対応関係である。

【0079】

【化22】



30

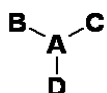
例えば、配列 A - B - C において、メンバー B が構造の詳細 $-N=$ に相当する場合、これは A = N - C および A - N = C の両方として理解される。

40

例えば、配列

【0080】

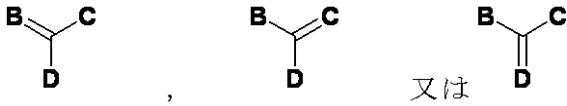
【化23】



において、メンバー A が構造の詳細 $>C=$ に相当する場合、これは、

【0081】

【化 2 4】

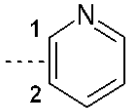


であることを理解すべきである。

例えば、

【0082】

【化 2 5】

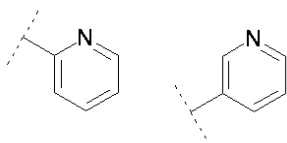


10

などの図において、点線は、環系が炭素 1 または 2 を介して分子に結合し得ること、すなわち下記の図と等しいことを示す。

【0083】

【化 2 6】

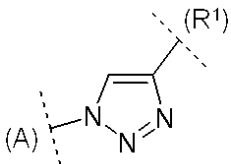


20

隣接する基との結合の原子価が重大な意味を持つ二価基について、下記の式

【0084】

【化 2 7】



30

または (R²) - C(O)NH - または (R²) - NHC(O) - におけるように、明確にするために必要なときはどこでも、相当する結合パートナーをカッコ内に示す。

基または置換基は、相当する基の記号 (例えば、R^a、R^b など) を有する代わりに、基 / 置換基の中から選択されることが多い。この種の基を繰り返し使用して、本発明による化合物を分子の異なる部分において定義する場合、各々の使用は互いに完全に独立していることを見なされることをいつも念頭におかなければならない。

【0085】

略語の一覧

Ac	アセチル
ATP	アデノシン三リン酸
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
chex	シクロヘキサン
d	日
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(HUNIG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
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
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸
EE	酢酸エチル
EGTA	エチレングリコール四酢酸
eq	当量
ESI	電子スプレーイオン化
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
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
hex	ヘキシル
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hünig base	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン
i	イソ
cat.	触媒、触媒的
conc.	濃縮された
LC	液体クロマトグラフィー
sln.	溶液
mCPBA	メタークロロ過安息香酸

10

20

30

40

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
MS	質量分析法
NMP	N-メチルピロリドン
NP	順相
n.a.	入手不可
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
Ph	フェニル
PMSF	フェニルメタンスルホニルフルオリド (benzylsulphonic acid fluoride)
Pr	プロピル
Py	ピリジン
rac	ラセミ
red.	還元
R _f (Rf)	保持係数
RP	逆相
RT	室温
S _N	求核置換
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
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
TEA	トリエチルアミン
temp.	温度
tert.	第三級
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 _{Ret}	保持時間(HPLC)
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン
TsOH	パラートルエンスルホン酸
UV	紫外線

10

20

30

40

本発明の特徴および利点は、その範囲を制限することなく、例示として本発明の原理を例示する下記の詳細な例から明らかであろう。

【 0 0 8 6 】

本発明による化合物の調製

概要

特に断りのない限り、全ての反応は、化学実験室において一般に使用される方法を使用して市販の装置で行う。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し、相当する反応およびそれによる操作は保護ガス(窒素またはアルゴン)下で行われる。

マイクロ波反応は、シール容器(好ましくは、2 mL、5 mLまたは20 mL)中で好

50

ましくは攪拌しながら、Biotageによって作製された開始装置 / 反応器中またはCEMによって作製されたExplorer中で行う。

クロマトグラフィー

分取中圧クロマトグラフィー (MPLC、順相) のために、Milliporeによって作製されたシリカゲル (名称: Granula Silica Si-60A、35~70 μm) またはMacherey Nagelによって作製されたC-18RP-シリカゲル (RP相) (名称: Polygoprep 100-50C18) を使用する。

【0087】

自動化順相クロマトグラフィーはまた、Iscoによって作製されたCombiFlash Foxy 200フラクションコレクターと組み合わせた、CombiFlash Companion XL装置で行う。このために、市販のRediSep Rf (120gのシリカゲル) ワンウェイカラム (one-way columns) を使用する。

薄層クロマトグラフィーを、Merckによって作製されたガラス (蛍光指示薬F-254を有する) 上の既製のシリカゲル60TLCプレート上で行う。

【0088】

本発明による例の化合物の分取高圧クロマトグラフィー (HPLC) は、Waters (名称: XTerra分取MS C18、5 μm、30×100mmまたはXTerra分取MS C18、5 μm、50×100mm、OBDまたはSymmetrie C18、5 μm、19×100mmまたはSunfire C18、OBD、19×100mm、5 μmまたはSunfire分取C、10 μm、OBD、50×150mmまたはX-Bridge分取C18、5 μm、OBD、19×50mm)、Agilent (名称: Zorbax SB-C8、5 μm、分取HT、21.2×50mm) およびPhenomenex (名称: Gemini C18、5 μm、AXIA、21.2×50mmまたはGemini C18、10 μm、50×150mm) によって作製されたカラムで行う。H₂O / アセトニトリルまたはH₂O / MeOHの異なる勾配を使用して、化合物を溶出し、その間に0.1% HCOOHを水に加える。

【0089】

本発明による例の化合物の順相の分取高圧クロマトグラフィー (HPLC) を、Macherey & Nagelによって作製されたカラム (名称: Nucleosil、50-7、40×250mm)、およびVDS Optilabによって作製されたカラム (名称: Kromasil 100NH₂、10 μm、50×250mm) で行う。DCM / MeOHの異なる勾配を使用して、化合物を溶出し、その間に0.1% NH₃をMeOHに加える。

【0090】

中間化合物の分析的HPLC (反応対照) は、Agilentによって作製されたカラム (名称: Zorbax SB-C8、5 μm、21.2×50mmまたはZorbax SB-C8、3.5 μm、2.1×50mm) およびPhenomenexによって作製されたカラム (名称: Gemini C18、3 μm、2×30mm) で行う。分析装置はまた、いずれの場合にも質量検出器を備えている。

【0091】

HPLC - 質量分析 / UV分光測定

本発明による例の化合物を特性決定するための保持時間 / MS-ESI⁺を、異なるHPLC-MS装置 (質量検出器を有する高速液体クロマトグラフィー) を使用して得る。注入ピークにおいて溶出する化合物は、保持時間 $t_{Ret.} = 0.00$ を示す。

【0092】

方法の詳細:

HPLC-MS方法1

HPLC: Agilent 1100シリーズ

MS: Agilent LC/MSD SL

カラム: Waters、Xterra MS C18、2.5 μm、

10

20

30

40

50

2.1 x 30 mm、パーツ番号 186000592
 溶離液： A：0.1% HCOOH を有する H₂O；B：アセトニトリル
 (HPLC グレード)
 検出： MS：ポジティブおよびネガティブモード
 質量範囲： 120 ~ 900 m/z
 流量 1.10 mL/min
 カラム temp.： 40
 勾配： 0.00 min： 5% 溶離液 B
 0.00 ~ 2.50 min： 5% 95% 溶離液 B
 2.50 ~ 2.80 min： 95% 溶離液 B
 2.81 ~ 3.10 min： 95% 5% 溶離液 B

10

【0093】

HPLC - MS 方法 2

HPLC： HP1100

MS： Waters ZQ2000

カラム： Waters、Sunfire C18、3.5 μm、4.6 x 50 mm

溶離液： A：0.1% TFA を有する H₂O；B：0.1% TFA を有する
アセトニトリル (いずれの場合も、HPLC グレード)

検出： MS： ポジティブモード

質量範囲： 120 ~ 820 m/z

流量 1.5 mL/min

カラム temp.： 40

勾配： 0.00 min： 5% 溶離液 B
 0.00 ~ 2.00 min： 5% 100% 溶離液 B
 2.00 ~ 2.50 min： 100% 溶離液 B
 2.50 ~ 2.60 min： 100% 5% 溶離液 B

20

【0094】

HPLC - MS - 方法 3

HPLC： HP1100

MS： Waters ZQ2000

カラム： Supelco、Ascentis C18、2.7 μm、4.6 x 50 mm

溶離液： A：0.1% TFA を有する H₂O；B：0.1% TFA を有する
アセトニトリル (いずれの場合も、HPLC グレード)

検出： MS： ポジティブモード

質量範囲： 120 ~ 820 m/z

流量 1.5 mL/min

カラム temp.： 40

勾配： 0.00 min： 5% 溶離液 B
 0.00 ~ 2.00 min： 5% 100% 溶離液 B
 2.00 ~ 2.50 min： 100% 溶離液 B
 2.50 ~ 2.60 min： 100% 5% 溶離液 B

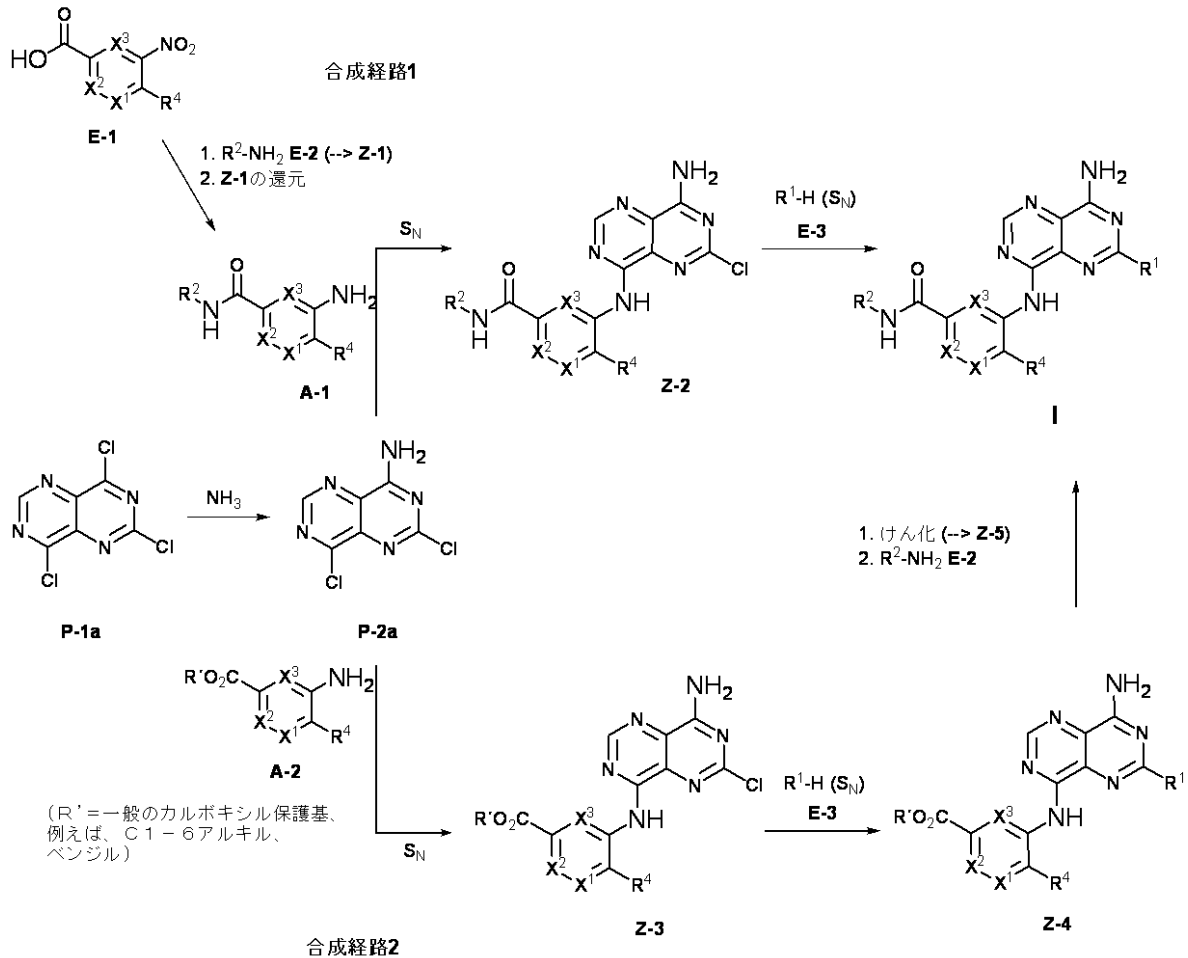
40

【0095】

本発明による化合物は、下記に記載されている合成方法によって調製され、一般式の置換基は、本明細書の上記で示した意味を有する。これらの方法は、その対象およびこれらの例に係わる化合物の範囲を制限することなしに、本発明の例示として意図する。出発化合物の調製が記載されていない場合、それらは市販であり、または公知の化合物もしくは本明細書に記載されている方法に類似して調製し得る。文献に記載されている物質は、公表された合成方法によって調製される。

50

【0096】
【化28】
反応スキームA



10

20

30

40

50

【0097】

タイプIの例の化合物：

三置換ピリミドピリミジンIは、例えば、反応スキームAによる2つの代替の方法（合成経路1または2）によって得ることができる。

【0098】

2, 4, 8 - トリクロロ - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン P - 1 a から出発して、塩素原子を連続的に置換する。第1のステップにおいて、4位においてアンモニアを使用して置換を行う。第2のステップにおいて、中間生成物 P - 2 a の8位を、好ましくは塩基性触媒条件下で高温にて、アニリン成分 A - 1 または A - 2 で置換する。

【0099】

A - 1 が使用される場合、最終化合物 I の完全な左側の分子部分は、それによって中間化合物 Z - 2 中に導入され、その結果最終的に成分 R¹ - H (E - 3) によって2位において置換のみが残り、これらの成分は好ましくは第一級および第二級（また環状）アミンおよびアルコールである（アルコキシドの形態である）。成分 A - 1 は、ニトロカルボン酸 E - 1 とアミン E - 2 とのアミドカップリングによって得られ、中間生産物 Z - 1 が形成され、続いてニトロ基が還元される。アミドカップリングを行うために、ペプチド化学作用において使用するような一般のカップリング試薬（例えば、H A T U または T B T U）を使用してもよく、またはニトロ酸 E - 1 を何か他の方法で、例えば、酸ハロゲン化物（例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル、G H O S E Z 試薬によって）として活性化する。

【0100】

対照的に、第一に A - 2 を使用することによって、基 R¹ が同じように導入される前に

、中央のフェニルまたはヘテロアリール環および後者のリンカー L^2 （例えば、アミド）の保護されたリンカーフラグメント（カルボキシレート）のみが組み込まれる。したがってこの場合、さらなる反応段階（けん化、活性化、アミド化）が、化合物Iを得るために必要である。アミドカップリングを、ニトロ酸E-1について本明細書の上記に記載されているように行う。

【0101】

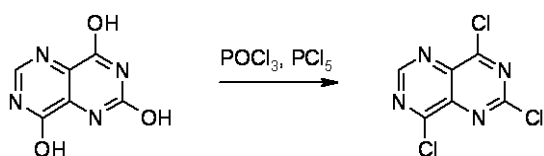
P-1aに変わるものとして、他の遊離体P-1が可能であり、これは連続的および選択的置換を可能とする（すなわち、他の脱離基を有する）。

本発明による化合物Iの両方の基 R^1 および基 R^2 は、他の反応段階（図示せず）において修飾され、本発明による他の化合物Iを得ることができる。これらの反応段階は、置換、アルキル化、アシル化または付加の反応であり得る。

a) P-1aを合成するための方法：

【0102】

【化29】



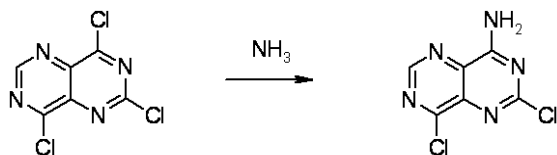
P-1a

2,4,8-トリヒドロキシ-ピリミド[5,4-d]ピリミジン（40g、222mmol）、塩化カリウム（1.68g、22.53mmol）および五塩化リン（152g、730mmol）を、オキシ塩化リン（240mL）に入れる。反応混合物を5h還流させる。冷却後、混合物を蒸発させ、残渣を石油エーテルで数度粉碎し、デカントする。残った沈殿物を氷水と混合し、吸引濾過し、DCMに溶解し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過する。母液を活性炭と混合し、加熱する。活性炭を吸引濾過し、シリカゲルを通して濾液を濾過し、DCMで洗浄し、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させ、2,4,8-トリクロロ-ピリミド[5,4-d]ピリミジンP-1a（HPLC-MS：MS(M+H)⁺=234/236/238/240）を得る。P-1aをさらに精製をせずにさらに使用する（純度、概ね95%）。

b) P-2aを合成するための方法：

【0103】

【化30】



P-1a

P-2a

P-1a（95%；4.0g、16.14mmol）をTHF（350mL）およびTEA（2.26mL、16.14mmol）に入れる。反応混合物を、アセトンおよびドライアイスのパスによって概ね-65℃に冷却する。次いで、アンモニア（ジオキサン中0.5M；41.96mL、20.98mmol）をゆっくりと滴下で添加する。反応混合物をさらに攪拌し、RTにゆっくりと加熱する。16h後、反応混合物を蒸発させ、残渣を300mLのEEに溶解し、1×200mLおよび2×100mLの水で抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させる。中間生産物P-2a（HPLC-MS：t_{Ret.}=0.92min；MS(M+H)⁺=216/218）をさらに直接反応させる。

c) A-1aを合成するための方法：

【0104】

10

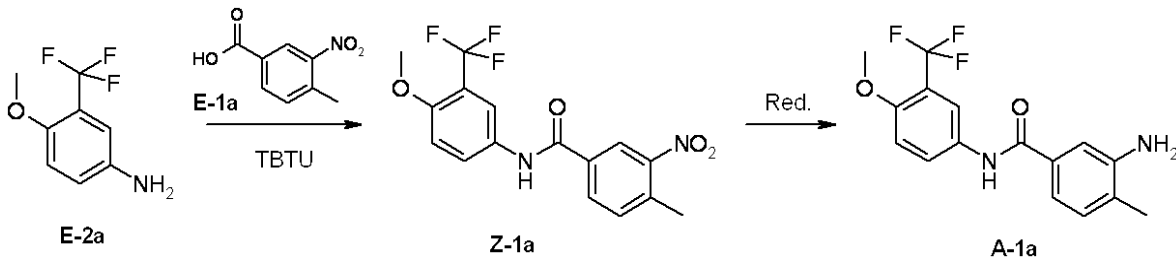
20

30

40

50

【化31】



4-メチル-3-ニトロ安息香酸 E-1a (2.0 g、11 mmol) を DCM (40 mL) に溶解し、TEA (5.1 mL、27.6 mmol) および TBTU (3.9 g、12.2 mmol) と混合する。10 min 後、4-メトキシ-3-トリフルオロメチルアニリン E-2a (2.11 g、11 mmol) を加え、混合物を RT でさらに 2 h 攪拌する。形成された沈殿物を濾過し、水で繰り返し洗浄し、乾燥させ、Z-1a (MS (M+H)⁺ = 355) を得る。

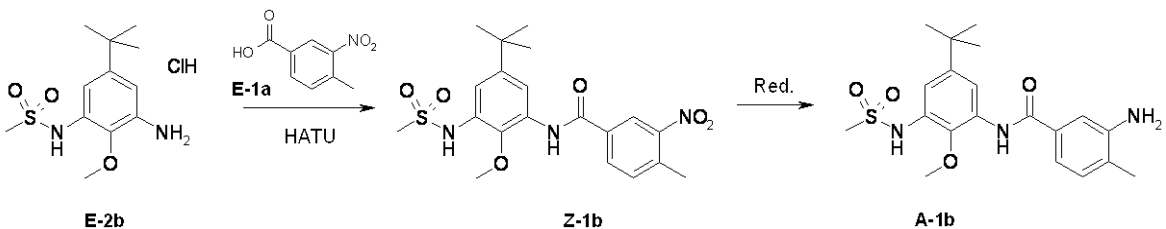
【0105】

芳香族ニトロ化合物 Z-1a (3.5 g、9.9 mmol) を EtOH (30 mL) に溶解し、塩化アンモニウム溶液 (264 mg、20 mL の H₂O 中 4.94 mmol) と混合し、70 °C に加熱する。この温度で鉄粉 (5.52 g、99 mmol) をバッチ式で加え、混合物を 70 °C でさらに 4 h 攪拌する。冷却後、シリカゲルを通してそれを濾過し、DCM/MeOH で洗浄し、ロータリーエバポレーターを使用して得られた濾液を乾燥させ、A-1a を得る。

d) A-1b を合成するための方法：

【0106】

【化32】



E-1a (2.0 g、11.04 mmol) を DCM (40 mL) に溶解し、TEA (5.1 mL、27.6 mmol) および HATU (6.3 g、16.6 mmol) と混合する。10 min 後、アニリン E-2b (3.41 g、11.04 mmol) を加え、混合物を RT でさらに 2 h 攪拌する。後処理のために、それを水で希釈し、相を分離する。有機相を飽和 NH₄Cl 溶液で 1 回、飽和 NaHCO₃ 溶液で 1 回、および飽和 NaCl 溶液で 1 回抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させ、Z-1b を得る。

【0107】

芳香族ニトロ化合物 Z-1b (3.5 g、8.04 mmol) を EtOH (30 mL) に溶解し、塩化アンモニウム溶液 (215 mg、20 mL の H₂O 中 4.02 mmol) と合わせ、70 °C に加熱する。この温度で鉄粉 (4.49 g、80.4 mmol) をバッチ式で加え、混合物を 70 °C でさらに 5 h 攪拌する。冷却後、シリカゲルを通してそれを濾過し、DCM/MeOH (9:1) で洗浄し、ロータリーエバポレーターを使用して得られた濾液を乾燥させ、A-1b を得る。

A-1a および A-1b を合成するための方法と同じように、さらなるアニリン A-1 を、相当する遊離体 E-1 および E-2 から得てもよい。

e) Z-2a を合成するための方法：

【0108】

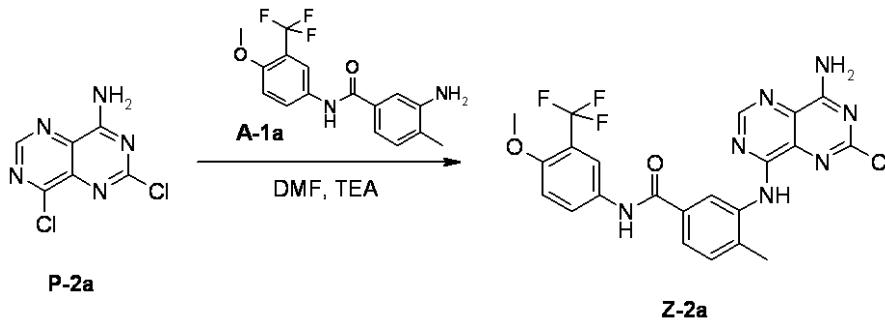
10

20

30

40

【化 3 3】



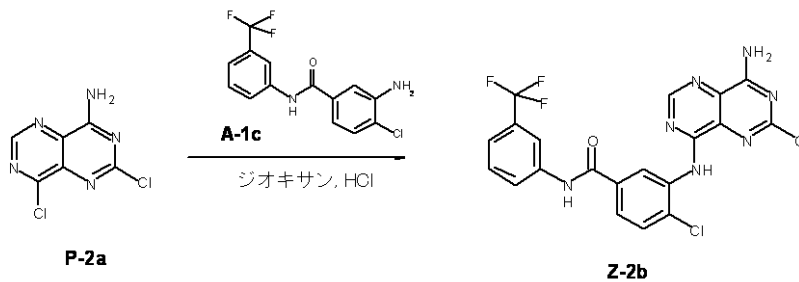
10

P - 2 a (2 0 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l) 、 ア ニ リ ン A - 1 a (3 0 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l) お よ び T E A (1 5 5 μ L 、 1 . 5 3 m m o l) を 、 D M F (3 m L) に 入 れ る 。 反 応 混 合 物 を 、 6 5 $^{\circ}$ C で 一 晩 攪 拌 す る 。 反 応 混 合 物 を 2 0 m L の 水 と 合 わ せ 、 1 5 m i n 間 攪 拌 す る 。 形 成 さ れ た 沈 殿 物 を 濾 過 し 、 ジ エ チ ル エ ー テ ル で 洗 浄 し 、 ト ル エ ン に 溶 解 し 、 蒸 発 さ せ 、 Z - 2 a を 得 る 。

f) Z - 2 b を 合 成 す る た め の 方 法 :

【 0 1 0 9 】

【化 3 4】



20

P - 2 a (2 0 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l) お よ び ア ニ リ ン A - 1 c (2 9 1 m g 、 0 . 9 3 m m o l) を ジ オ キ サ ン (3 m L) に 溶 解 す る 。 塩 化 水 素 (E t ₂ O 中 1 M 、 5 μ L 、 0 . 1 0 2 m m o l) を 加 え る 。 マ イ ク ロ 波 反 応 器 中 で 反 応 混 合 物 を 6 5 $^{\circ}$ C で 2 5 m i n 間 攪 拌 す る 。 形 成 さ れ た 沈 殿 物 を 濾 過 し 、 水 で 洗 浄 し 、 ト ル エ ン に 溶 解 し 、 蒸 発 さ せ 、 Z - 2 b を 得 る 。

30

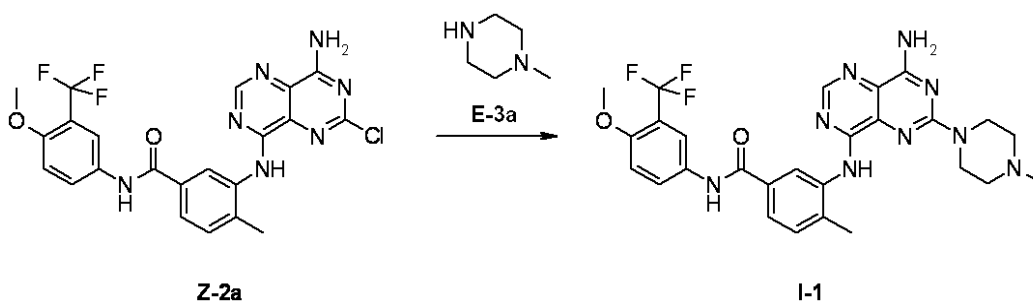
【 0 1 1 0 】

Z - 2 a お よ び Z - 2 b を 合 成 す る た め の 方 法 と 同 じ よ う に 、 さ ら な る 中 間 化 合 物 Z - 2 は 、 成 分 A - 1 を P - 2 a と 反 応 さ せ る こ と に よ っ て 得 る 。

g) 例 の 化 合 物 I - 1 を 合 成 す る た め の 方 法 :

【 0 1 1 1 】

【化 3 5】



40

Z - 2 a (5 0 m g 、 0 . 1 m m o l) お よ び N - メ チ ル ピ ペ ラ ジ ン E - 3 a (4 0 m g 、 0 . 4 m m o l) を 0 . 5 m L の D M S O に 溶 解 し 、 D I P E A (1 8 0 μ L 、 1 . 4 m m o l) を 加 え る 。 マ イ ク ロ 波 反 応 器 中 で 反 応 混 合 物 を 1 2 0 $^{\circ}$ C で 2 5 m i n 間 攪 拌 す る 。 反 応 混 合 物 を 濾 過 し 、 分 取 H P L C に よ っ て 精 製 す る 。 I - 1 の 生 成 物 含 有 画 分 (H P L C - M S : t _{Ret.} = 2 . 1 7 m i n ; M S (M + H) ⁺ = 5 6 8) を 凍 結 乾 燥 さ せ

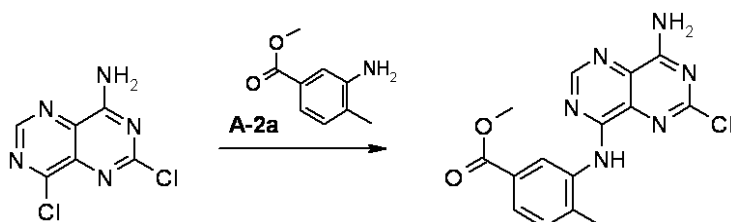
50

る。

h) Z - 3 a を合成するための方法：

【 0 1 1 2 】

【 化 3 6 】



P-2a

Z-3a

10

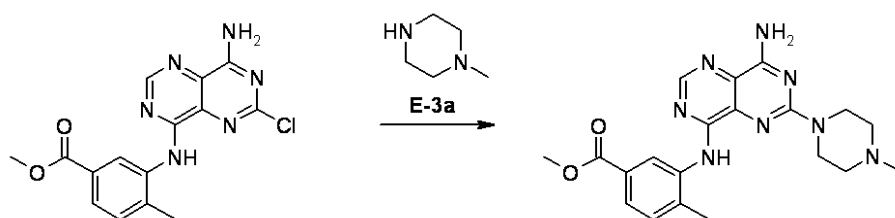
P - 2 a (1 . 4 3 9 g 、 6 . 6 m m o l) およびアニリン A - 2 a (1 . 0 g 、 6 . 0 5 m m o l) を、THF (5 m L) に入れる。反応混合物を、RTで一晩撹拌する。形成された沈殿物を濾過し、乾燥させ、Z - 3 a を得る。

Z - 3 a を合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z - 3 は、成分 A - 2 を P - 2 a と反応させることによって得る。

i) Z - 4 a を合成するための方法：

【 0 1 1 3 】

【 化 3 7 】



Z-3a

Z-4a

20

エステル Z - 3 a (1 . 3 g 、 3 . 7 7 m m o l) を、DIPEA (2 . 9 7 9 m L 、 1 7 . 4 m m o l) を有する 2 5 m L の DMSO に溶解し、N - メチルピペラジン E - 3 a (0 . 4 4 3 m L 、 4 . 3 5 1 m m o l) を加える。マイクロ波反応器中で反応混合物を 1 2 0 で 2 0 m i n 間撹拌する。反応混合物を水と混合し、形成された沈殿物を濾過し、トルエンに溶解し、共沸的に 2 回蒸発させ、Z - 4 a を得る。

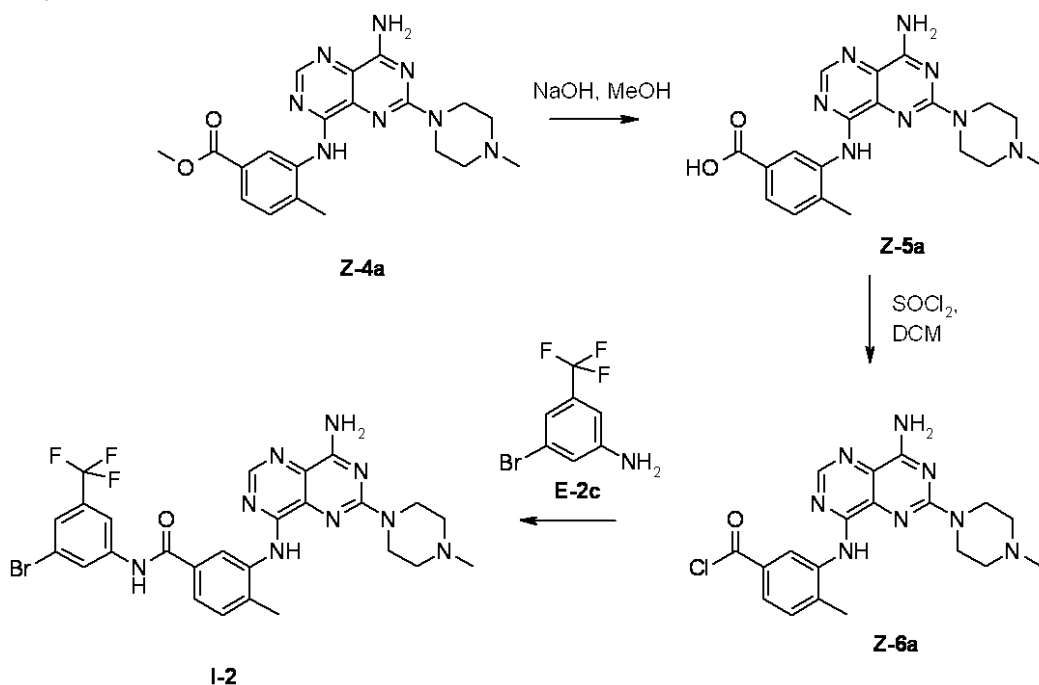
Z - 4 a を合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z - 4 は、中間化合物 Z - 3 を成分 E - 3 と反応させることによって得る。

j) 例の化合物 I - 2 を合成するための方法：

【 0 1 1 4 】

30

【化 3 8】



10

メチルエステル Z - 4 a (1 . 2 1 6 g 、 2 . 9 8 m m o l) を M e O H (3 0 m L) に入れ、RT で N a O H 水溶液 (5 . 0 m o l / L 、 1 2 . 1 4 6 m L 、 6 0 . 7 3 m m o l) と混合する。次いで、混合物を 5 0 で一晩攪拌する。後処理のために、H C l 溶液を加えることによって p H を中性に調節する。反応混合物を水 / E E (1 : 1) で 2 回抽出し、有機相を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、Z - 5 a を得る。

20

安息香酸 Z - 5 a (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を D C M (5 m L) に溶解し、アルゴン下で塩化チオニル (3 0 0 μ L 、 2 . 3 8 m m o l) と混合する。反応混合物を R T で 1 h 攪拌する。次いで、混合物を蒸発させ、乾燥トルエンと共に共沸的に乾燥させ、Z - 6 a を得る。

【 0 1 1 5 】

酸塩化物 Z - 6 a (1 0 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を D C M (3 m L) に溶解し、3 ブロモ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルアミン E - 2 c (5 8 m g 、 0 . 2 4 m m o l) およびピリジン (1 0 0 μ L) と混合する。反応混合物を R T で 2 h 攪拌する。後処理のために、混合物を蒸発させ、D M S O に溶解し、濾過し、分取 H P L C によって精製する。I - 2 の生成物含有画分 (H P L C - M S : t _{Ret.} = 2 . 4 4 m i n ; M S (M + H) ⁺ = 6 1 6 / 6 1 8) を凍結乾燥させる。

30

【 0 1 1 6 】

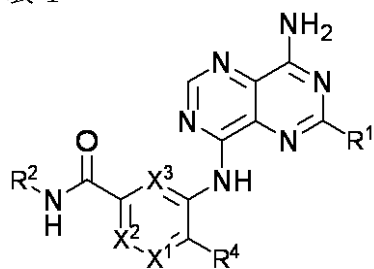
方法 a) から g) (合成経路 1) または a) 、 b) および h) から j) (合成経路 2) と同じように、I - 1 および I - 2 に加え、本発明による下記の化合物 I - 3 から I - 8 をまた調製する (表 1) 。

【 0 1 1 7 】

40

【表 1】

表 1



例の化合物 I-1からI-88

#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
I-1		2.17	568
I-2		2.44	616/618
I-3		1.70	552
I-4		1.68	524
I-5		1.67	538

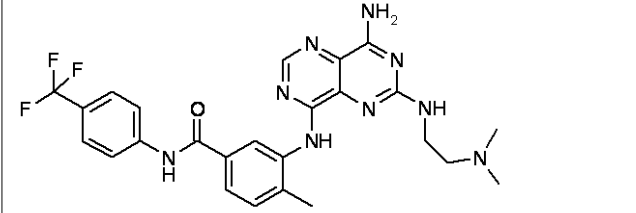
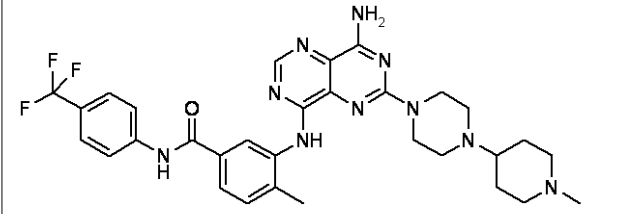
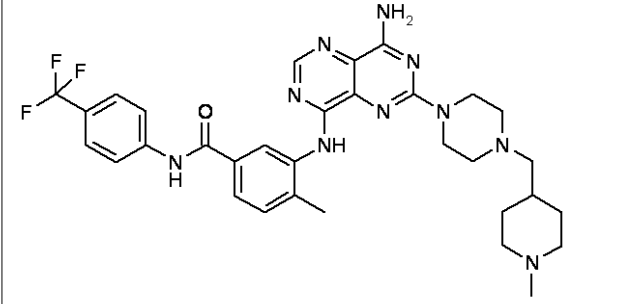
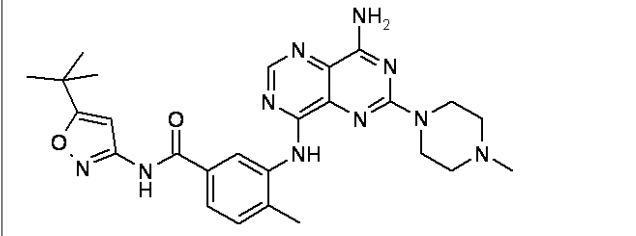
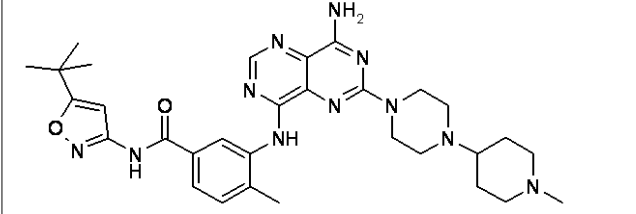
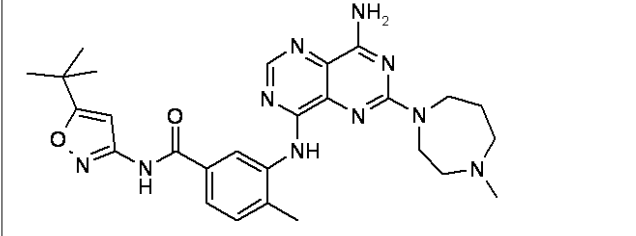
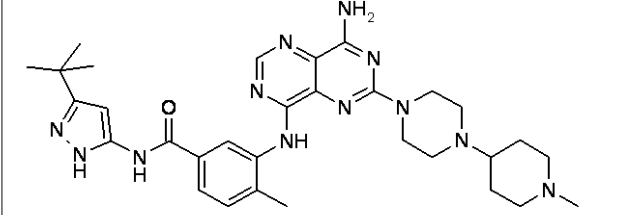
10

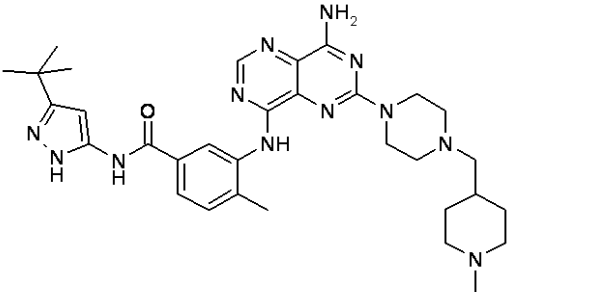
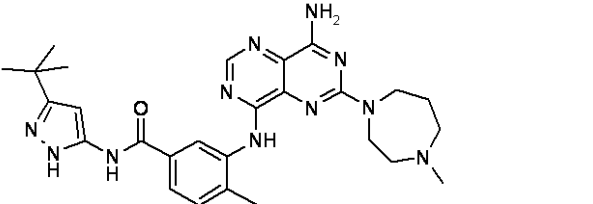
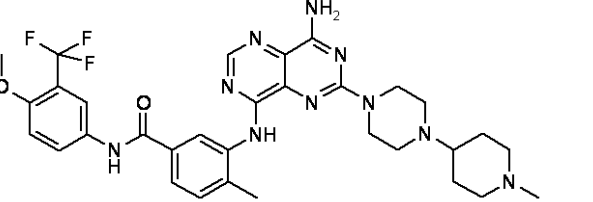
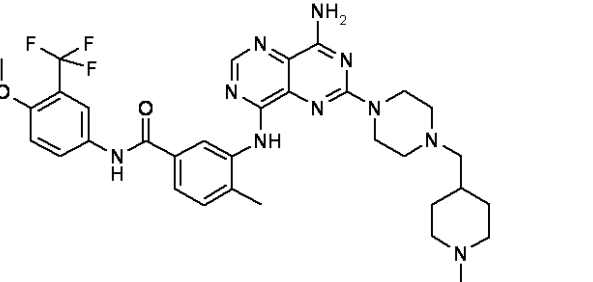
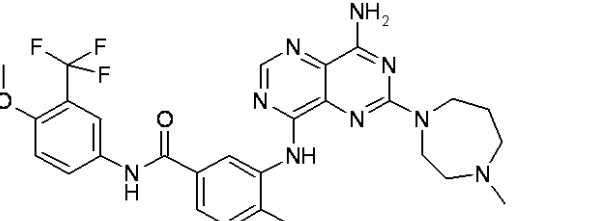
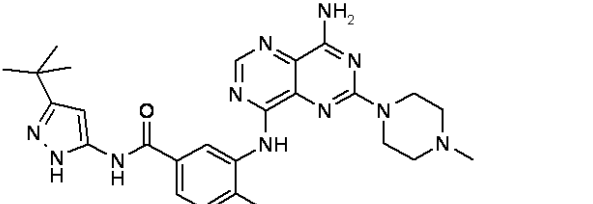
20

30

40

【 0 1 1 8 】

I-6		1.67	526	
I-7		1.47	621	10
I-8		1.51	635	20
I-9		2.14	517	
I-10		2.16	600	30
I-11		2.22	531	
I-12		1.94	599	40

I-13		1.88	613
I-14		1.98	530
I-15		2.18	651
I-16		2.36	665
I-17		2.23	582
I-18		1.91	516

10

20

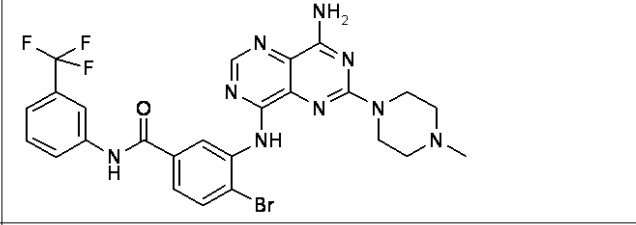
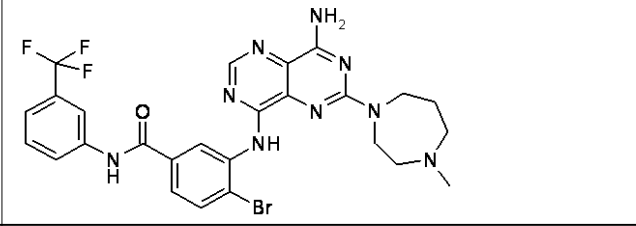
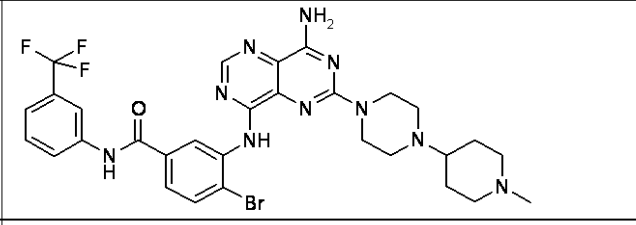
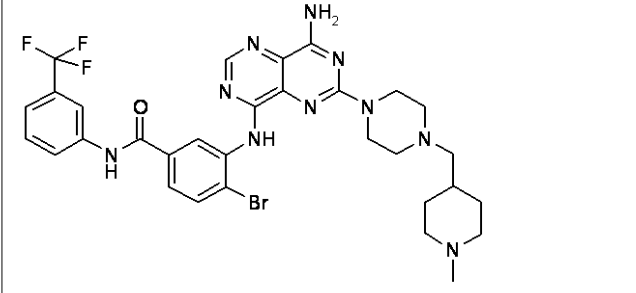
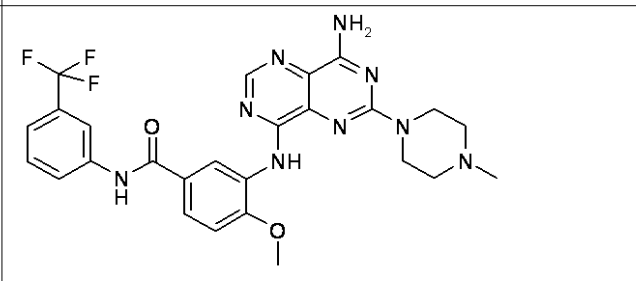
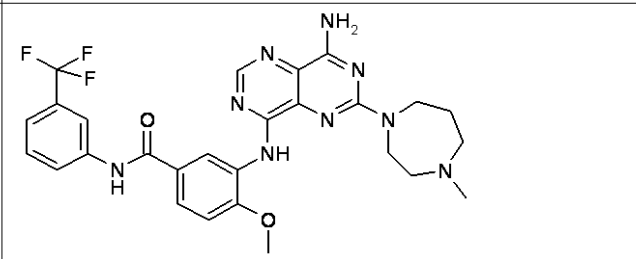
30

40

【 0 1 2 0 】

I-19		2.11	524	
I-20		2.23	538	10
I-21		2.27	607	
I-22		2.29	621	20
I-23		2.31	558	30
I-24		2.38	572	
I-25		2.44	641	40

【 0 1 2 1 】

I-26		2.41	602/604
I-27		2.51	616/618
I-28		2.44	685/687
I-29		2.75	699/701
I-30		2.28	554
I-31		2.31	568

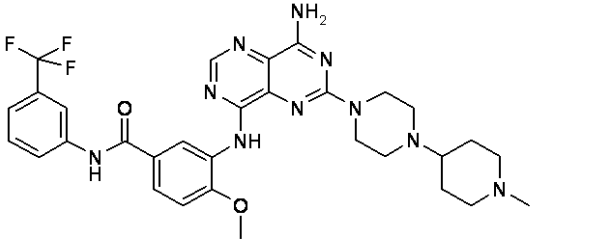
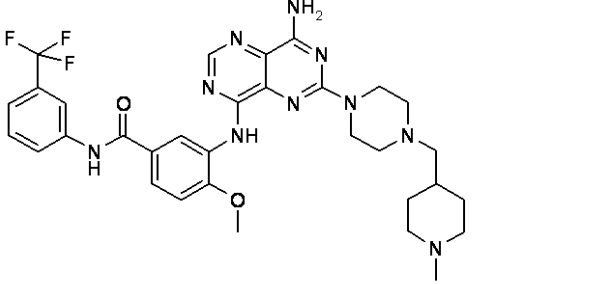
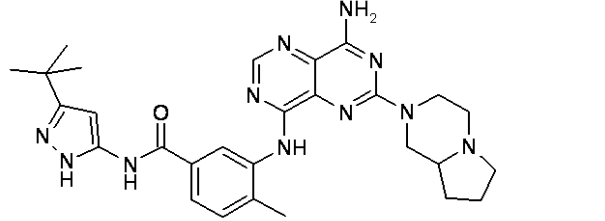
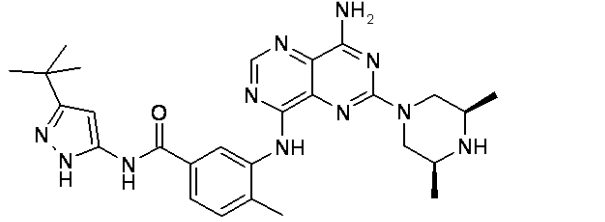
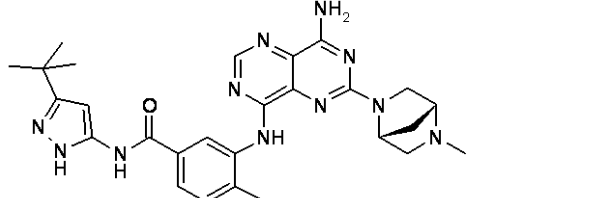
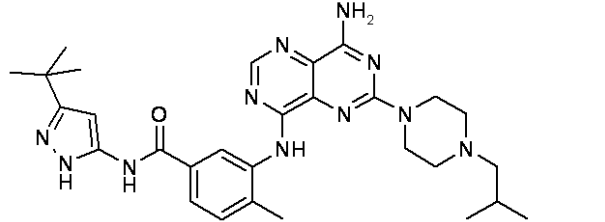
10

20

30

40

【 0 1 2 2 】

I-32		2.35	637
I-33		2.45	651
I-34		2.04	542
I-35		1.93	530
I-36		1.89	528
I-37		2.38	558

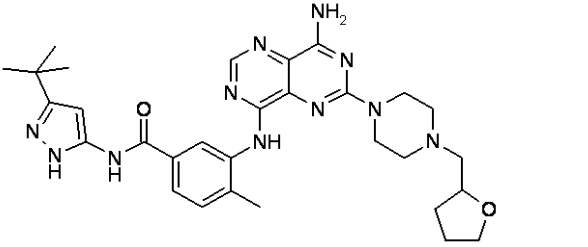
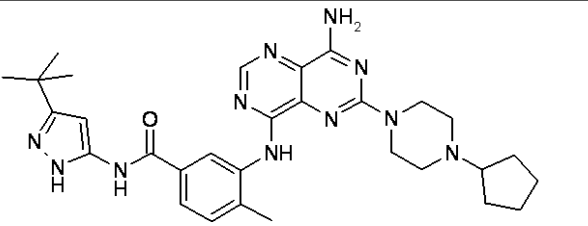
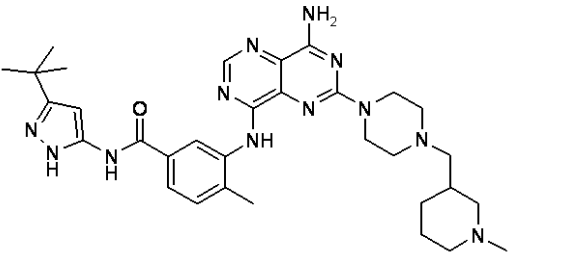
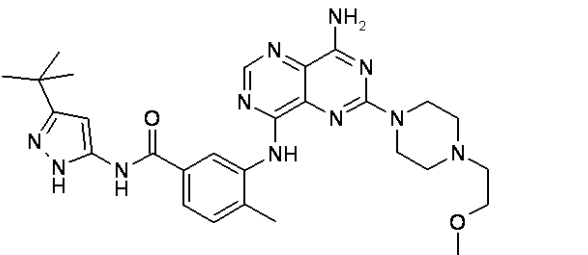
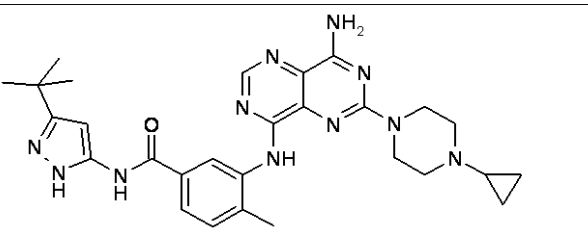
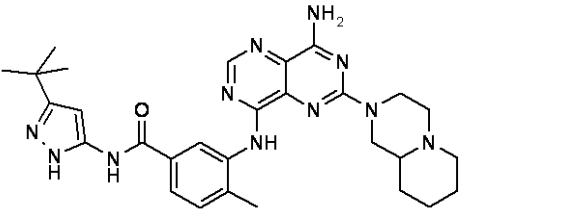
10

20

30

40

【 0 1 2 3 】

I-38		2.06	586
I-39		2.23	570
I-40		2.10	613
I-41		1.98	560
I-42		2.16	542
I-43		2.12	556

10

20

30

40

【 0 1 2 4 】

I-44		2.26	613
I-45		2.15	615
I-46		2.46	544
I-47		2.51	584
I-48		2.30	544
I-49		2.29	586
I-50		2.48	614

10

20

30

40

【 0 1 2 5 】

I-51		2.42	570
I-52		2.18	599
I-53		2.48	556
I-54		2.28	568
I-55		1.67	538
I-56		1.45	621
I-57		1.76	592

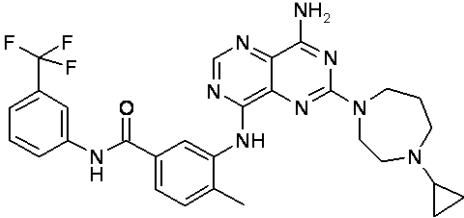
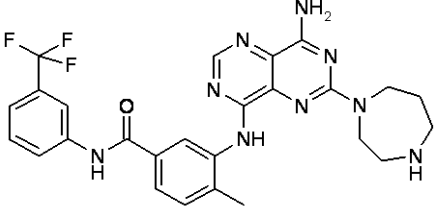
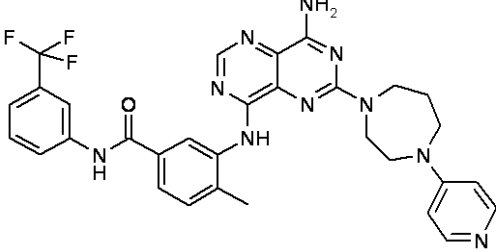
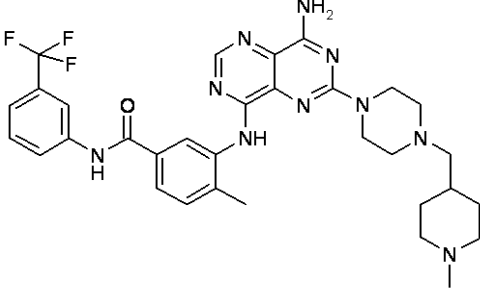
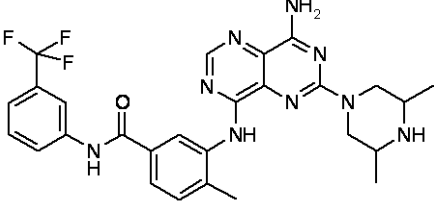
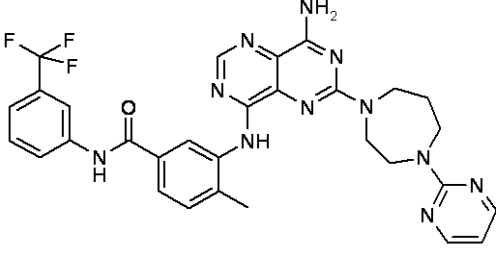
10

20

30

40

【 0 1 2 6 】

I-58		1.73	578
I-59		1.69	538
I-60		1.46	615
I-61		0.0	635
I-62		1.70	552
I-63		2.47	616

10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

I-64		1.71	566
I-65		1.66	550
I-66		1.66	524
I-67		1.82	615
I-68		1.70	552
I-69		1.78	514
I-70		2.38	639

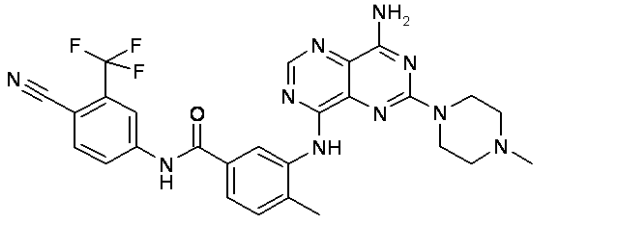
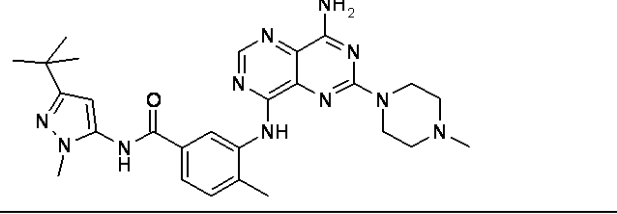
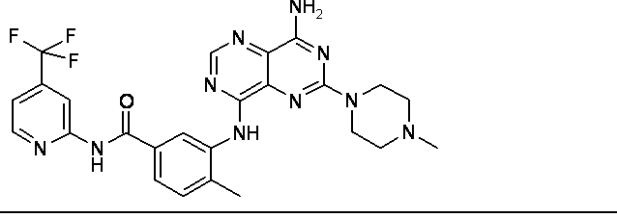
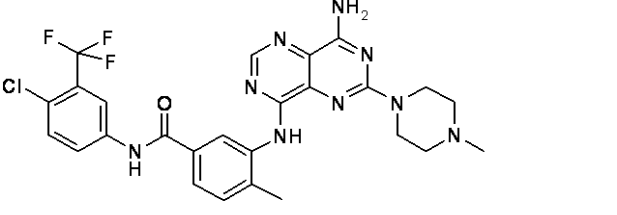
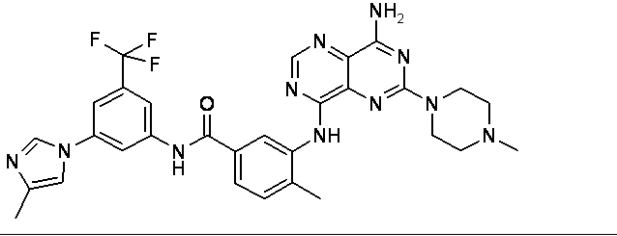
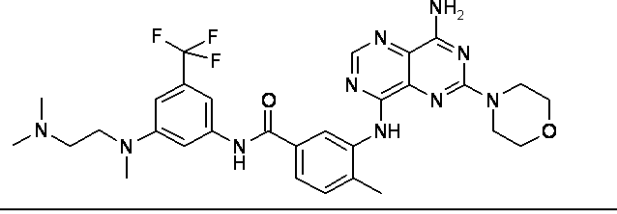
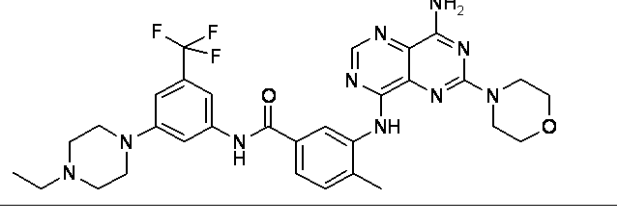
10

20

30

40

【 0 1 2 8 】

I-71		2.23	563
I-72		1.98	530
I-73		2.17	539
I-74		2.36	572
I-75		2.15	618
I-76		2.32	625
I-77		2.32	637

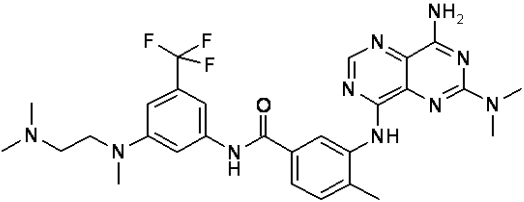
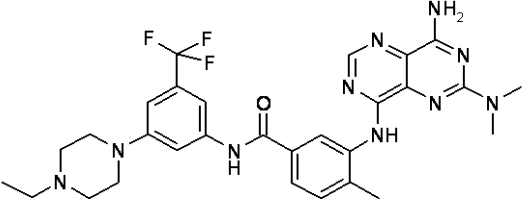
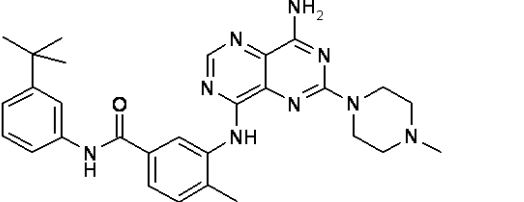
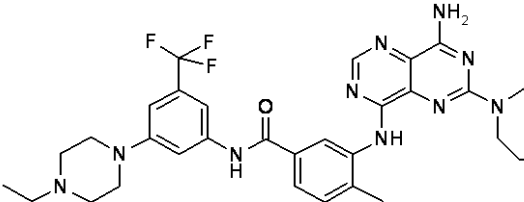
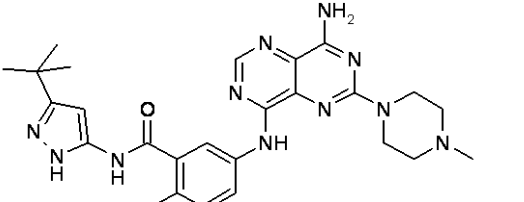
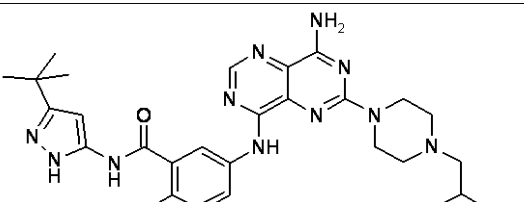
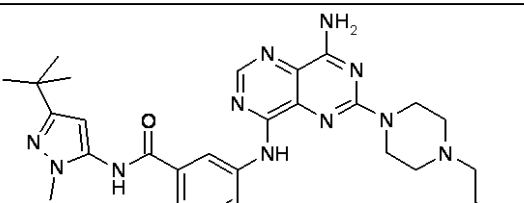
10

20

30

40

【 0 1 2 9 】

I-78		2.43	583
I-79		2.44	595
I-80		2.31	526
I-81		2.39	652
I-82		2.23	520
I-83		2.66	562
I-84		2.47	572

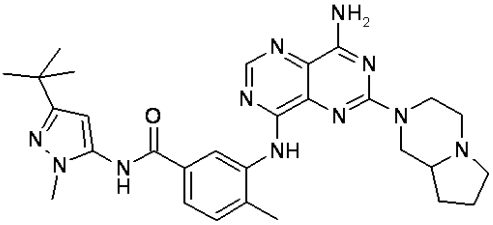
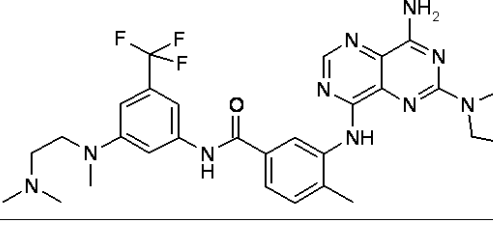
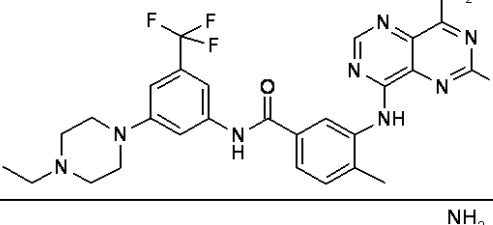
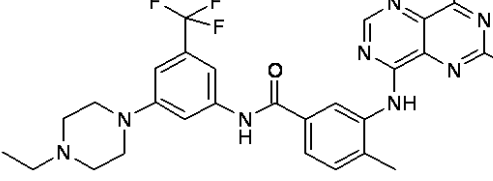
10

20

30

40

【 0 1 3 0 】

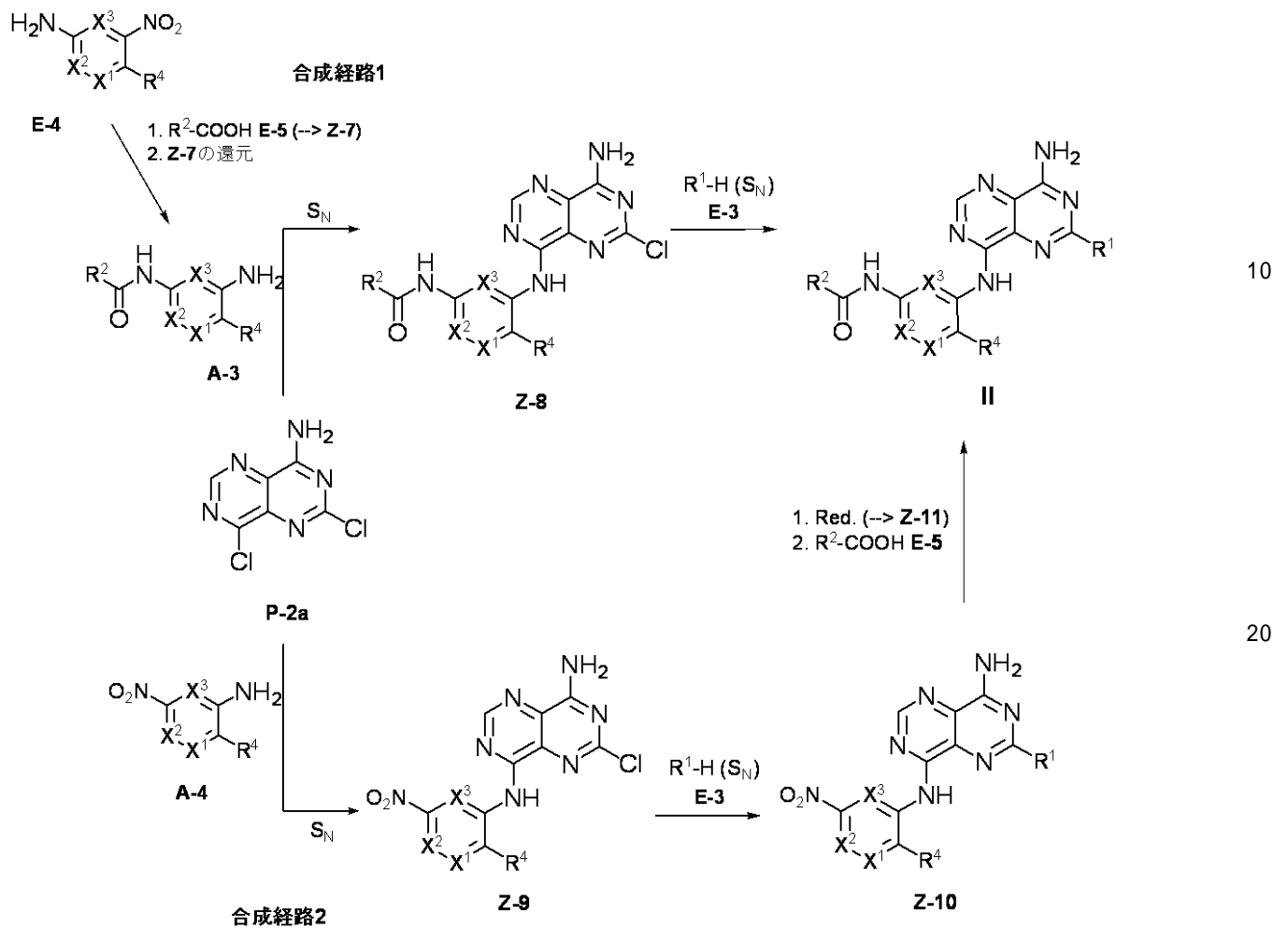
I-85		2.11	556
I-86		2.42	627
I-87		2.56	621
I-88		2.42	639

10

20

【 0 1 3 1 】

【化 3 9】
反応スキーム B



タイプ I I の例の化合物：

例の化合物 I I は、中央の（ヘテロ）芳香族 6 員環および基 R^2 の間の逆アミド結合によってタイプ I のそれらと異なる（反応スキーム B）。これらの化合物は、（E - 1 および E - 2 または A - 2 と比較して）遊離体成分 E - 4 および E - 5 または A - 4 において反応性がそれに応じて反転していることを除いては、使用方法に関して、化合物 I と同じように得られる。

【 0 1 3 2 】

タイプ I I の化合物について、例えば下記の 2 つの合成経路が可能である。

P - 2 a から出発して、8 位は、アニリン成分 A - 3 または A - 4 で置換されている。

A - 3 の使用に関して、反応スキーム A（中間化合物 Z - 2 を介した合成経路 1）に関する記載を参照されたい。成分 A - 3 はニトロアニリン E - 4 とカルボン酸 E - 5 とのアミドカップリングによって得られ、中間生産物 Z - 7 が生じ、それに続いてニトロ基が還元される。

【 0 1 3 3 】

A - 4 が使用されるとき、基 R^1 が同じように導入される前に、第一に中央のフェニルまたはヘテロアリール環および後者のリンカー L^2 のリンカーフラグメント（ニトロ アミノ）の前駆体のみが組み込まれる。この場合、化合物 I I を得るために、さらなる反応段階が必要である（還元、活性化、アミド化）。

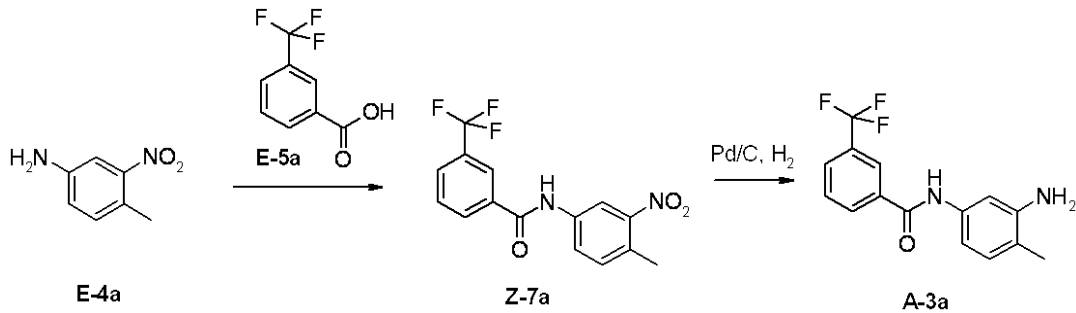
【 0 1 3 4 】

本発明による化合物 I I の両方の基 R^1 および基 R^2 は、他の反応段階（図示せず）において修飾され、本発明によるさらなる化合物 I I を得ることができる。これらの反応段階は、置換、アルキル化、アシル化または付加の反応であり得る。

a) A - 3 a を合成するための方法 :

【 0 1 3 5 】

【 化 4 0 】



3 - トリフルオロメチル安息香酸 E - 5 a (1 0 . 0 3 g , 5 1 . 7 m m o l) を 1 5 0 m L の トルエン に 溶解 する。塩化オキサリル (7 . 6 m L , 5 7 . 5 8 m m o l) の トルエン (1 0 0 m L) 溶液 を 滴下 で 添加 する。DMF (4 m L) を 加え、反応 混合物 を 9 0 2 h 攪拌 する。次いで それ を 蒸発 させ、残渣 を 1 0 0 m L の D C M に 溶解 し、氷バス で 冷却 する。4 - メチル - 3 - ニトロアニリン E - 4 a (8 . 9 1 g , 5 6 . 8 m m o l) および T E A (8 . 7 m L , 6 2 . 1 4 m m o l) を 加え、氷バス を 除去 し、反応 混合物 を R T で 一晩 攪拌 する。後処理 の ため に、それ を 濾過 し、D C M で 洗浄 し、濾液 を 蒸発 させる。残渣 を 0 . 5 M の N a O H 溶液 (2 0 m L) と 混合 し、形成 された 沈殿物 を 濾過 し、水 で 洗浄 する。固体 を 2 0 m L の H C l 溶液 (0 . 5 M) および 1 0 m L の E E に 懸濁 させ、R T で 1 5 m i n 間 攪拌 し、濾過 する。固体 を 3 0 m L の T B M E に 懸濁 させ、超音波 バス 中で 1 0 m i n 間 攪拌 し、濾過 し、乾燥 させ、Z - 7 a (H P L C - M S : t_{Ret.} = 2 . 3 0 m i n ; M S (M + H)⁺ = 3 2 5) を 得る。

芳香族ニトロ化合物 Z - 7 a (4 . 4 g , 1 3 . 5 7 m m o l) を T H F (8 5 m L) および M e O H (1 5 m L) に 溶解 する。P d / C (2 0 0 m g) を 注意 深く 加える。反応 槽 を 7 パール の H₂ で 満た し、反応 混合物 を、R T で 一晩 攪拌 し、セライト を 通して 濾過 し、T H F で 洗浄 し、ロータリーエバポレーター を 使用 して 得られた 濾液 を 乾燥 させ、A - 3 a (H P L C - M S : t_{Ret.} = 1 . 7 3 m i n ; M S (M + H)⁺ = 2 9 5) を 得る。

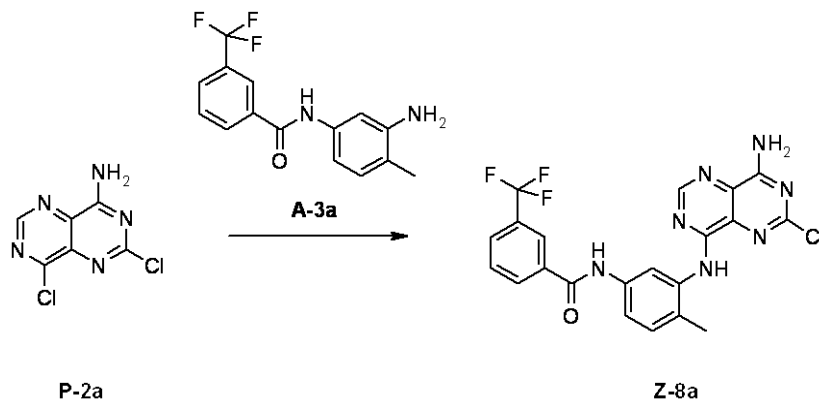
【 0 1 3 6 】

A - 3 a を 合成 する ため の 方法 と 同様 じょう に、さらなる アニリン A - 3 を、相当 する 遊離 体 E - 4 および E - 5 から 得る。

b) Z - 8 a を 合成 する ため の 方法 :

【 0 1 3 7 】

【 化 4 1 】



P - 2 a (9 7 5 m g , 4 . 5 1 m m o l) を D M F (2 5 m L) に 溶解 し、T E A (7 5 4 μ L , 5 . 4 1 m m o l) を 加える。反応 混合物 を アニリン A - 3 a (1 . 3 2 7 g , 4 . 5 1 m m o l) と 合わせ、R T で 一晩 攪拌 する。後処理 の ため に、1 0 0 m L の 氷水 を 加え、形成 された 沈殿物 を 濾過 し、Z - 8 a を 得る。

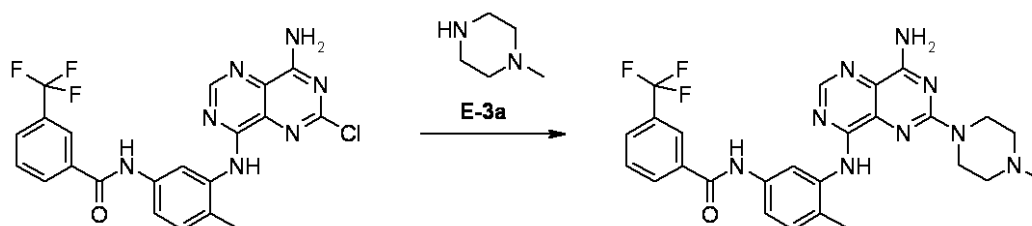
【0138】

Z-8aを合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物Z-8は、成分A-3をP-2aと反応させることによって得る。

c) 例の化合物II-1を合成するための方法：

【0139】

【化42】



Z-8a

II-1

10

Z-8a (50 mg、0.11 mmol) を DMSO (900 μ L) に溶解し、N-メチルピペラジン E-3a (32 mg、0.32 mmol) と混合し、マイクロ波反応器中で 150 にて 15 min 間攪拌する。反応混合物を分取 HPLC によって精製する。II-1 の生成物含有画分 (HPLC-MS : $t_{Ret.} = 1.59$ min ; MS (M+H)⁺ = 538) を凍結乾燥させる。

20

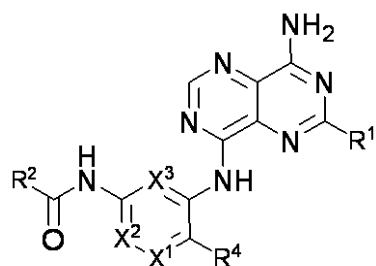
【0140】

方法 a) から c) (合成経路 1) または記載された合成経路 2 と同じように、II-1 に加えて、本発明による下記の化合物 II-2 から II-19 をまた調製する (表 2)。

【0141】

【表 2】

表 2



30

例の化合物II-1からII-19

#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
II-1		1.59	538
II-2		1.63	552
II-3		1.73	553
II-4		1.66	546
II-5		1.80	546
II-6		1.80	546

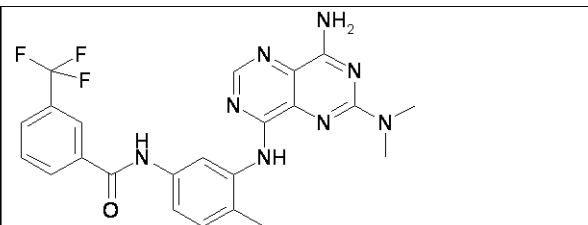
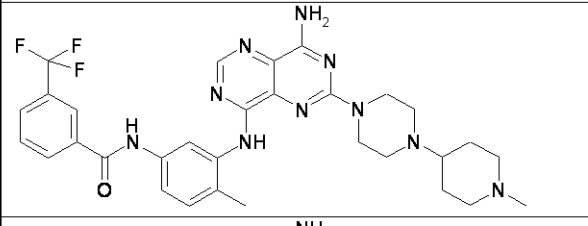
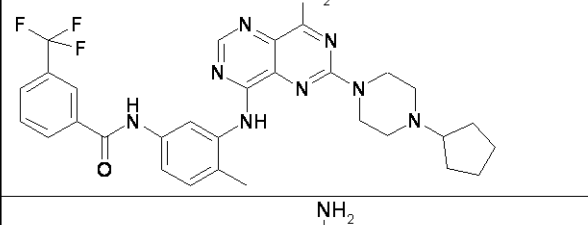
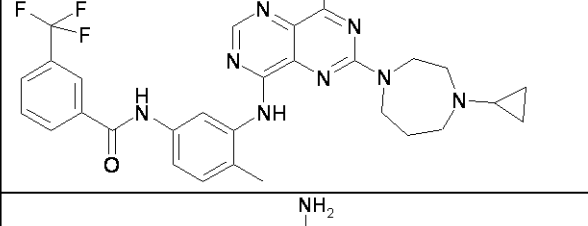
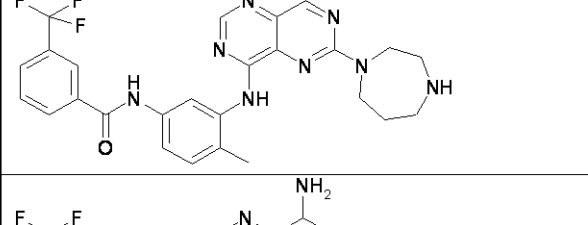
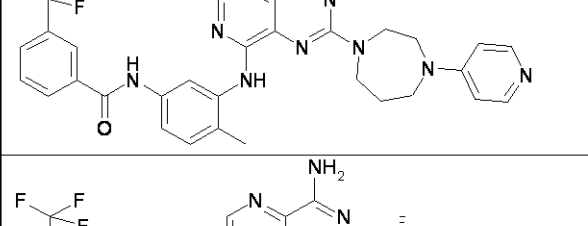
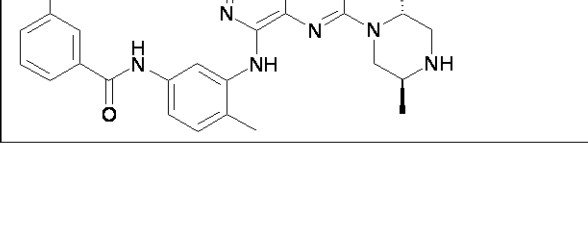
10

20

30

40

【 0 1 4 2 】

II-7		2.29	483
II-8		1.42	621
II-9		1.75	592
II-10		1.69	578
II-11		1.64	538
II-12		1.74	615
II-13		1.68	552

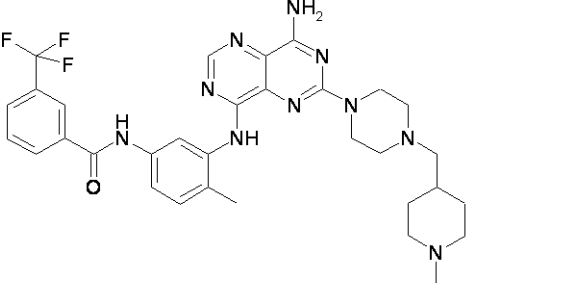
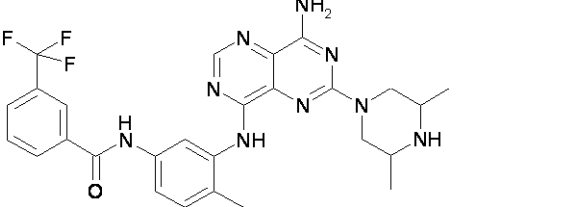
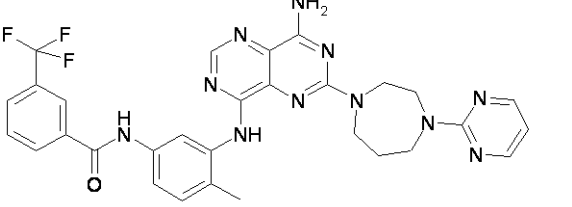
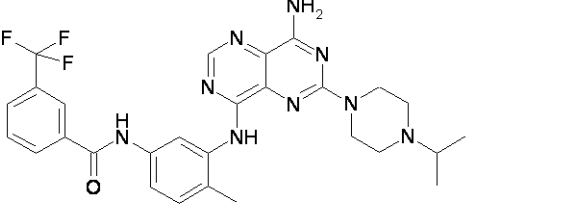
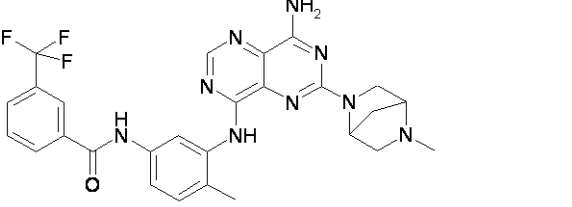
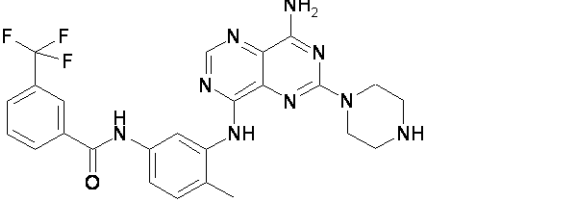
10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

II-14		0.0	635
II-15		1.64	552
II-16		2.40	616
II-17		1.68	566
II-18		1.61	550
II-19		1.62	524

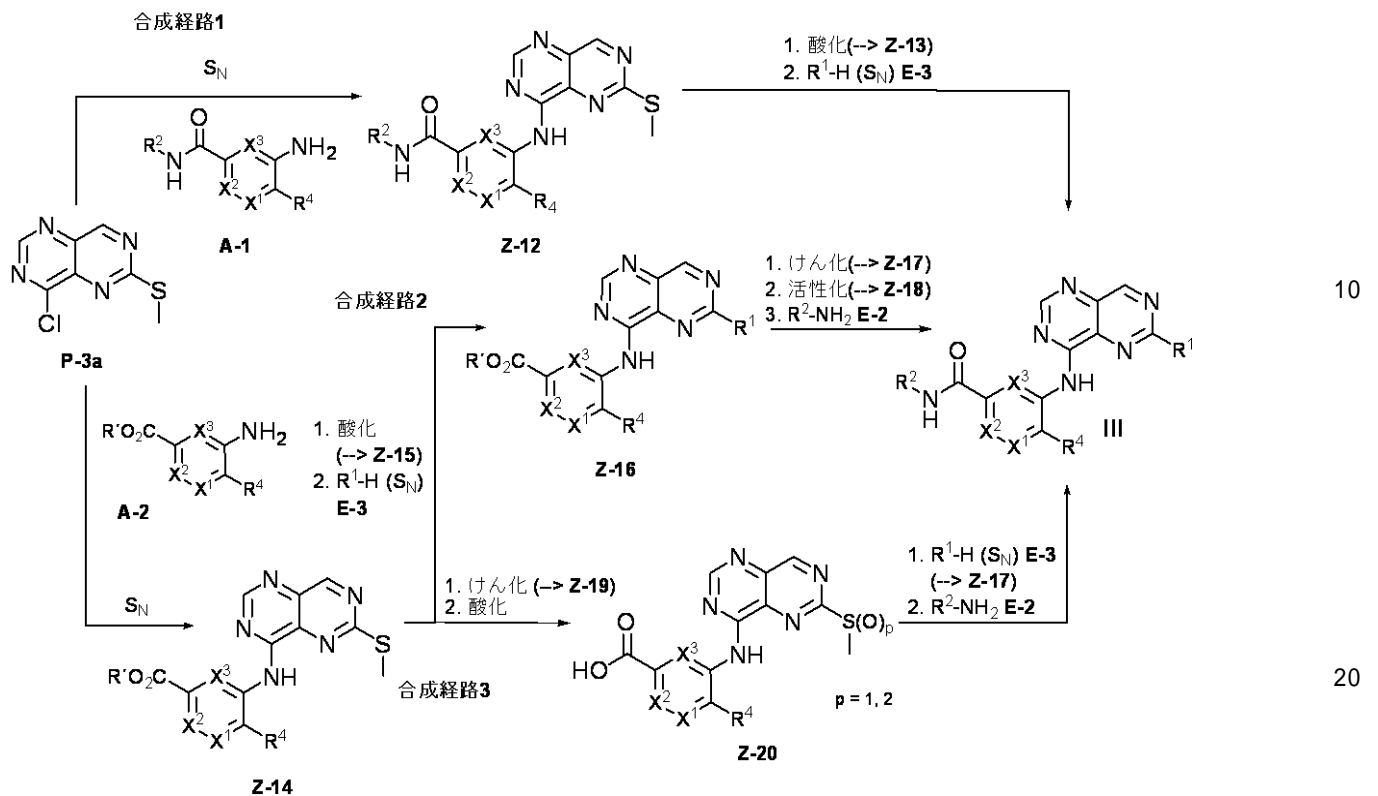
10

20

30

【 0 1 4 4 】

【化 4 3】
反応スキーム C



(R^1 = 一般のカルボキシ保護基、例えば、 C_{1-6} アルキル、ベンジル)

タイプ I I I の例の化合物：

2, 8 - 二置換ピリミドピリミジン I I I はまた、例えば、下記の方法によって得ることができる (反応スキーム C、合成経路 1 ~ 3)。

【0145】

8 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン P - 3 a から出発して、8 位を、好ましくは高温にて塩基性触媒条件下で、アニリン成分 A - 1 または A - 2 で置換する。

【0146】

A - 1 が使用される場合 (合成経路 1)、最終化合物 I I I の完全な左側の分子部分は、それによって中間化合物 Z - 12 中に導入され、その結果最終的に成分 R^1 - H (E - 3) によって 2 位において置換のみが残り、これらの成分は好ましくは第一級および第二級 (また環状) アミンまたはアルコールである (アルコキシドの形態である)。このために、しかし、第一にメチルスルファニル基を酸化によって 2 位において活性化しなくてはならず、置換のために相当するスルホキシド / スルホンが形成される (成分 A - 1 の合成については、反応スキーム A の下で行った記載を参照されたい)。この反応において、スルホキシドおよびスルホンの混合物が通常得られ、これを 1 つのものとしてさらに反応させる。

【0147】

対照的に、第一に A - 2 を使用することによって (合成経路 2 および 3)、基 R^1 が導入される前に、中央のフェニルまたはヘテロアリール環および後者のリンカー L^2 (例えば、アミド) の保護されたリンカーフラグメント (カルボキシレート) のみが組み込まれる。中間化合物 Z - 14 では、メチルスルファニル基の酸化 / 活性化のどちらか一方を行い、次いでそれを成分 E - 3 で置換し、最後にけん化後に、基 R^2 を導入する (成分 E - 2 を介して) (合成経路 2) か、または第一にけん化および酸化を行い、次いで E - 3 による求核置換を行い、続いて E - 2 のアミドカップリング (合成経路 3) を行うという別の可能性がある。

【 0 1 4 8 】

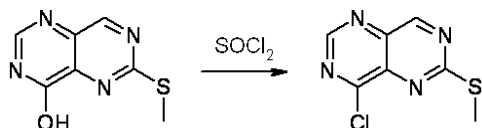
P - 3 a に変わるものとして、他の遊離体 P - 3 が可能であり、これは連続的および選択的置換を可能とする（すなわち、他の脱離基を有する）。

本発明による化合物 I I I の両方の基 R¹および基 R²は、他の反応段階（図示せず）において修飾され、本発明による他の化合物 I I I を得ることができる。これらの反応段階は、置換、アルキル化、アシル化または付加の反応であり得る。

a) P - 3 a を合成するための方法：

【 0 1 4 9 】

【 化 4 4 】



P-3a

10

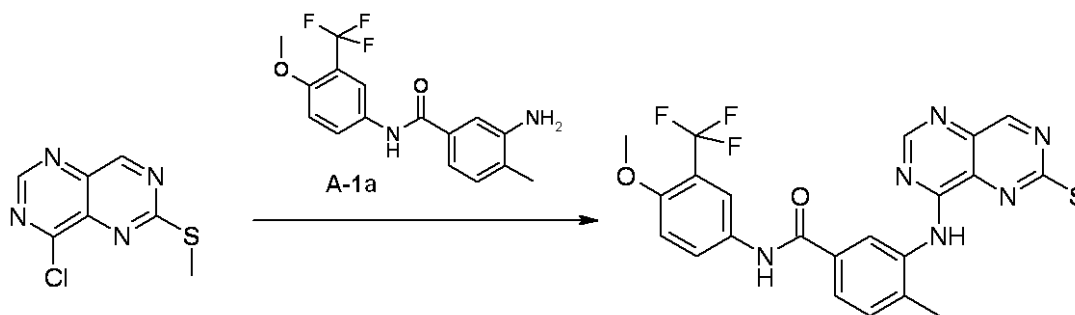
8 - ヒドロキシ - 2 - メチルスルファニル - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン (1 6 . 5 g 、 8 5 m m o l) をアセトニトリル (1 2 5 m L) に入れ、DMF (4 0 0 μ L) と合わせ、30 に加熱する。この温度で塩化チオニル (1 6 m L 、 2 1 5 m m o l) を滴下で添加する。反応混合物を95 で4 . 5 h 攪拌する。冷却後、それを蒸発させ、残渣をDCMに溶解し、シリカゲルを通して濾過する。濾液を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去し、P - 3 a (H P L C - M S : t_{Ret.} = 1 . 6 4 m i n ; M S (M + H)⁺ = 2 1 3 / 2 1 5) を得る。

20

b) Z - 1 2 a を合成するための方法：

【 0 1 5 0 】

【 化 4 5 】



P-3a

Z-12a

30

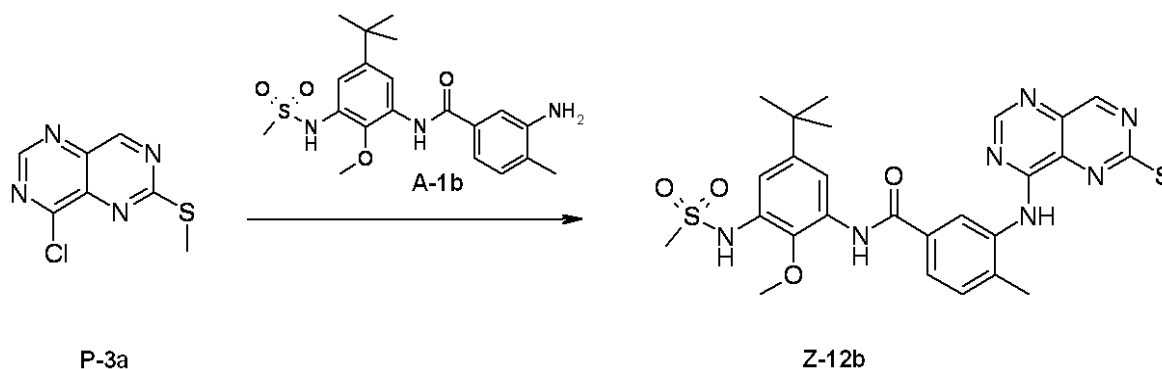
アニリン A - 1 a (4 5 3 m g 、 1 . 4 m m o l) および 8 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン P - 3 a (2 7 0 m g 、 1 . 2 7 m m o l) を、ジオキサン (3 m L) および DIPEA (3 5 2 μ L 、 1 . 9 m m o l) に入れ、一晚還流させる。後処理のために、反応混合物を蒸発させ、残渣をMeOHに懸濁させ、形成された沈殿物を濾過し、乾燥させ、Z - 1 2 a (H P L C - M S : t_{Ret.} = 1 . 9 9 m i n ; M S (M + H)⁺ = 5 0 1) を得る。

40

c) Z - 1 2 b を合成するための方法：

【 0 1 5 1 】

【化 4 6】



10

アニリン A - 1 b (3 . 3 g 、 8 . 1 4 m m o l) および 8 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン P - 3 a (1 . 7 3 g 、 8 . 1 4 m m o l) を酢酸 (2 0 m L) に入れ、50 で一晩攪拌する。後処理のために、反応混合物を蒸発させ、残渣をイソプロパノール / 水 (1 : 1) に懸濁させ、形成された沈殿物を濾過し、乾燥させ、Z - 1 2 b を得る。

【 0 1 5 2 】

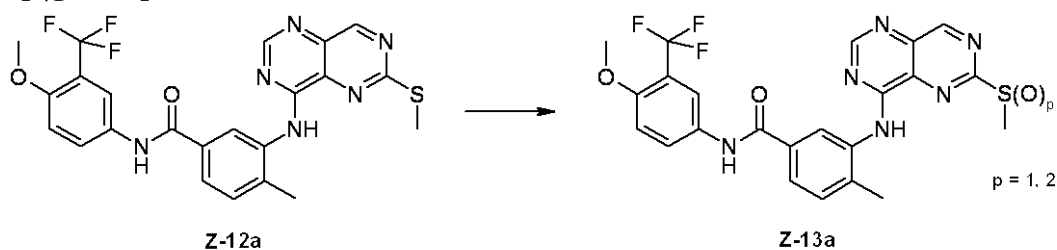
Z - 1 2 a および Z - 1 2 b を合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z - 1 2 は、成分 A - 1 を P - 3 a と反応させることによって得る。

d) 例の化合物 III - 1 を合成するための方法 :

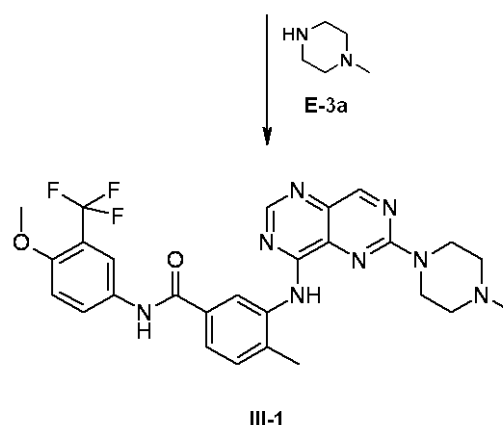
20

【 0 1 5 3 】

【化 4 7】



30



40

Z - 1 2 a (3 1 0 m g 、 0 . 6 2 m m o l) を D C M (5 m L) に溶解する。次いで、RT で m C P B A (7 0 % 、 1 8 3 m g 、 0 . 7 4 m m o l) を加え、反応混合物を RT で 1 h 攪拌する。形成された沈殿物を濾過し、DCM で洗浄し、乾燥させ、Z - 1 3 a を得る。

【 0 1 5 4 】

スルホキシド / スルホン Z - 1 3 a (9 0 m g 、 0 . 1 7 4 m m o l) および N - メチルピペラジン E - 3 a (3 1 μ L 、 0 . 2 8 m m o l) を、ジオキサン (0 . 5 m L) に入れる。TEA (5 1 μ L 、 0 . 3 5 m m o l) を滴下で添加する。反応混合物を 6 0 で 2 h 攪拌する。後処理のために、混合物を蒸発させ、残渣をイソプロパノール / 水に懸濁させ、濾過する。固体を水で洗浄し、アセトニトリル / 水 / 2 M の H C l 溶液に溶解し

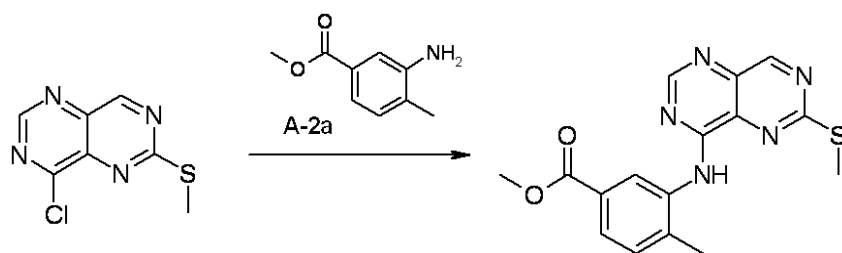
50

、凍結乾燥させ、III-1 (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 2.18 \text{ min}$; MS (M+H)⁺ = 553) を得る。

e) Z-14a を合成するための方法:

【0155】

【化48】



P-3a

Z-14a

メチル 3 - アミノ - 4 - メチルベンゾエート A - 2 a (4 . 0 4 g 、 2 4 . 4 5 m m o l) および 8 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン P - 3 a (8 0 % 、 5 . 0 g 、 1 8 . 8 1 m m o l) を、ジオキサン (8 m L) および D I P E A (4 . 5 2 5 m L 、 2 4 . 4 5 m m o l) に入れ、撹拌しながら一晩還流させる。後処理のために、反応混合物を蒸発させ、残渣を Me O H に懸濁させ、形成された沈殿物を濾過し、乾燥させ、Z - 1 4 a (H P L C - M S : $t_{Ret.} = 2.01 \text{ min}$; MS (M+H)⁺ = 342) を得る。

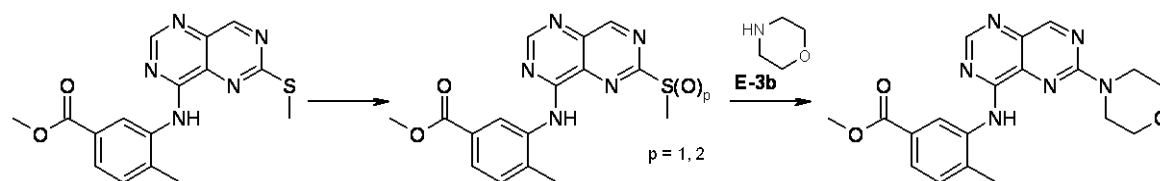
【0156】

Z - 1 4 a を合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z - 1 4 は、成分 A - 2 を P - 3 a と反応させることによって得る。

f) Z - 1 6 a を合成するための方法:

【0157】

【化49】



Z-14a

Z-15a

Z-16a

Z - 1 4 a (5 . 5 g 、 1 6 . 1 m m o l) を D C M (4 0 m L) に溶解し、R T で m C P B A (7 0 % 、 3 . 6 1 g 、 1 6 . 1 m m o l) と合わせ、1 h 撹拌する。形成された沈殿物を濾過し、D C M で洗浄し、乾燥させ、Z - 1 5 a (H P L C - M S : $t_{Ret.} = 1.45 \text{ min}$; MS (M+H (+Na))⁺ = 358 (380)) を得る。

【0158】

スルホキシド / スルホン Z - 1 5 a (1 . 0 g 、 2 . 8 m m o l) およびモルホリン E - 3 b (7 0 4 μ L 、 7 . 2 8 m m o l) を、ジオキサン (3 0 m L) に入れる。T E A (8 1 5 μ L 、 5 . 6 m m o l) をこの懸濁液に滴下で添加し、次いでそれを 6 0 に 2 h 加熱する。後処理のために、混合物を蒸発させ、残渣を i P r O H / 水と共に懸濁させ、濾過し、乾燥させ、Z - 1 6 a (H P L C - M S : $t_{Ret.} = 1.94 \text{ min}$; MS (M+H)⁺ = 381) を得る。

g) Z - 1 6 b を合成するための方法:

【0159】

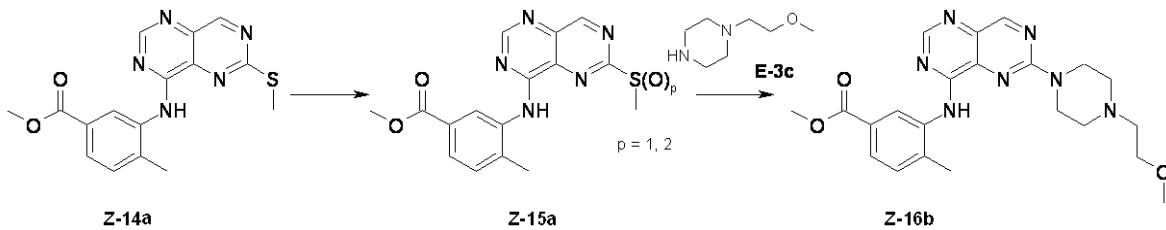
10

20

30

40

【化50】



Z-14a (5.5 g, 16.1 mmol) を DCM (40 mL) に溶解し、RT で mCPBA (70%, 3.61 g, 16.1 mmol) と合わせ、1 h 撹拌する。形成された沈殿物を濾過し、DCM で洗浄し、乾燥させ、Z-15a (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 1.45 \text{ min}$; MS (M+H(+Na))⁺ = 358 (380)) を得る。

10

【0160】

スルホキド/スルホン Z-15a (3.0 g, 8.4 mmol) および 1-(2-メトキシエチル)-ピペラジン E-3c (2.5 mL, 16.8 mmol) を、ジオキサン (25 mL) に入れる。TEA (3 mL, 23 mmol) をこの懸濁液に滴下で添加し、次いで混合物を 60 に 2 h 加熱する。後処理のために、混合物を蒸発させ、残渣を iPrOH/水と共に懸濁させ、濾過し、乾燥させ、Z-16b (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 1.95 \text{ min}$; MS (M+H)⁺ = 438) を得る。

【0161】

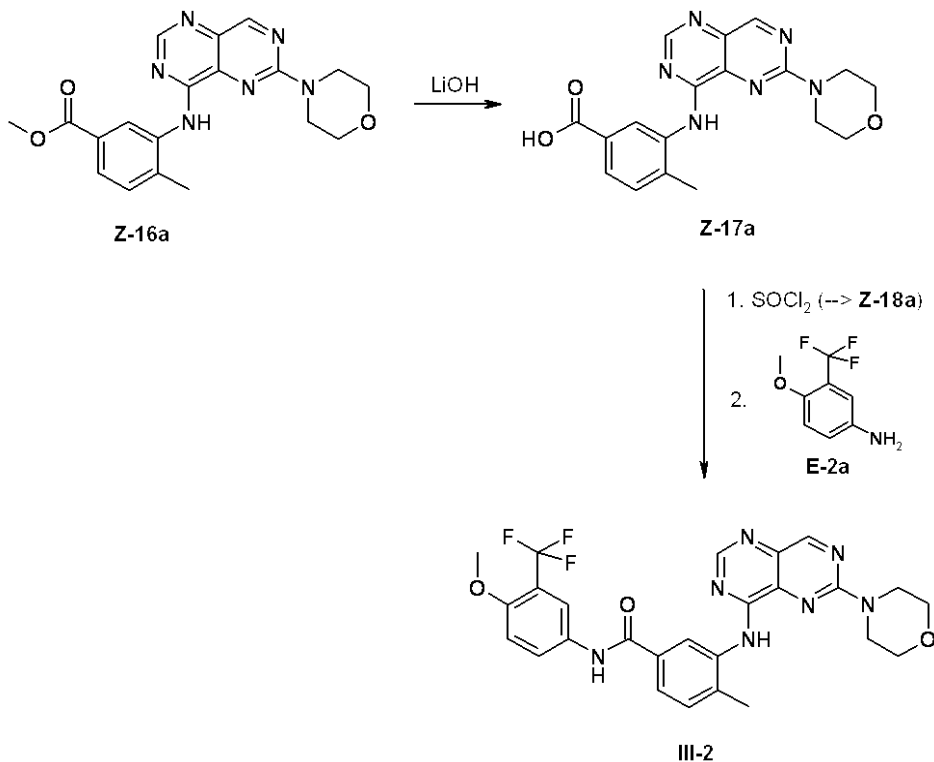
Z-16a および Z-16b を合成するための方法と同じように、他の中間化合物 Z-16 は、成分 Z-14 を酸化し、アミン E-3 と反応させることによって得る。さらなる中間化合物 Z-16 は、(それらのアルコキドの形態の) アルコール E-3 と、例えば、ナトリウムメトキドと反応させることによって得る。

20

h) 例の化合物 III-2 を合成するための方法:

【0162】

【化51】



30

40

Z-16a (1.0 g, 2.63 mmol) を THF (15 mL) に入れ、RT で LiOH 水溶液 (1 M, 10.5 mL) と合わせる。次いで、混合物を撹拌しながら 2 h 還流させる。後処理のために、1 N の HCl 溶液を加えることによって pH を 5.5 に調節する。真空中での蒸発後に、形成された沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、Z-17

50

a (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 1.31 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 367$) を得る。

【0163】

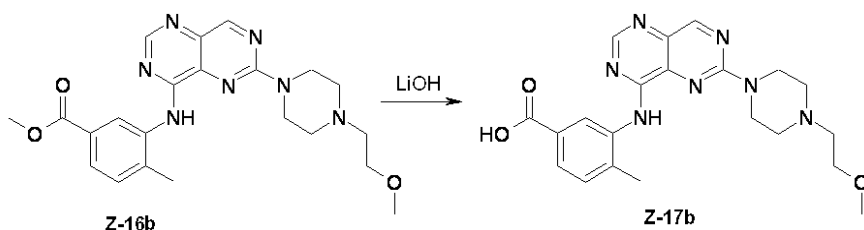
安息香酸 Z-17a (1.1 g, 3.0 mmol) を塩化チオニルに懸濁させ、60 で 1 h 攪拌する。反応混合物を蒸発させ、乾燥トルエンと共に共沸的に乾燥させる。次いで、酸塩化物 Z-18a (400 mg, 1.04 mmol) を少量の NMP (1.2 mL) 溶解し、4-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン E-2a (188 mg, 1.55 mmol) および DIPEA (300 μ L, 1.75 mmol) と合わせる。後処理のために、水を加え、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させ、例の化合物 III-2 (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 2.20 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 540$) を得る。

【0164】

i) Z-17b を合成するための方法:

【0165】

【化52】

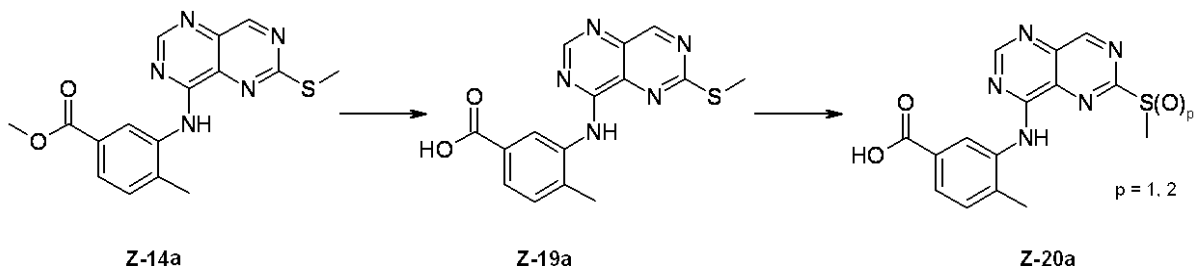


Z-16b (3.42 g, 7.81 mmol) を THF (25 mL) に入れ、RT で LiOH 水溶液 (1.3 g, 10 mL 中 31.4 mmol) と合わせる。次いで、混合物を攪拌しながら 2 h 還流させる。後処理のために、1 N の HCl 溶液を加えることによって pH を 5.5 に調節する。真空中で蒸発後、形成された沈殿物を濾過し、5 mL の水で洗浄し、乾燥させ、Z-17b (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 1.05 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 424$) を得る。

j) Z-20a を合成するための方法:

【0166】

【化53】



Z-14a (880 mg, 2.58 mmol) を THF (30 mL) に入れ、1 M の NaOH 溶液 (3.87 mL, 3.87 mmol) を加える。反応混合物を 50 で 3 h、次いで RT で一晩攪拌する。後処理のために、それをロータリーエバポレーションによって濃縮し、残渣を希 HCl 溶液で僅かに酸性化し、形成された沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄する。中間生産物 Z-19a (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 0.83 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 328$) を少量の EtOH で粉碎し、吸引濾過し、乾燥させる。

【0167】

安息香酸 Z-19a (29.0 g, 88.59 mmol) を氷酢酸 (800 mL) に入れ、過ヨウ素酸ナトリウム (19.139 g, 88.59 mmol) を加える。反応混合物を 80 に 3 h 加熱する。冷却後、それを $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 水溶液 (15 mL; 10%) と混合し、ロータリーエバポレーションによって大幅に濃縮する。残渣を水と混合し、形成された沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄し、真空乾燥機中で 70 にて乾燥させ、Z-20a (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 1.81 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 360$) を得る。

【0168】

Z-20a を合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z-20 は、成分

10

20

30

40

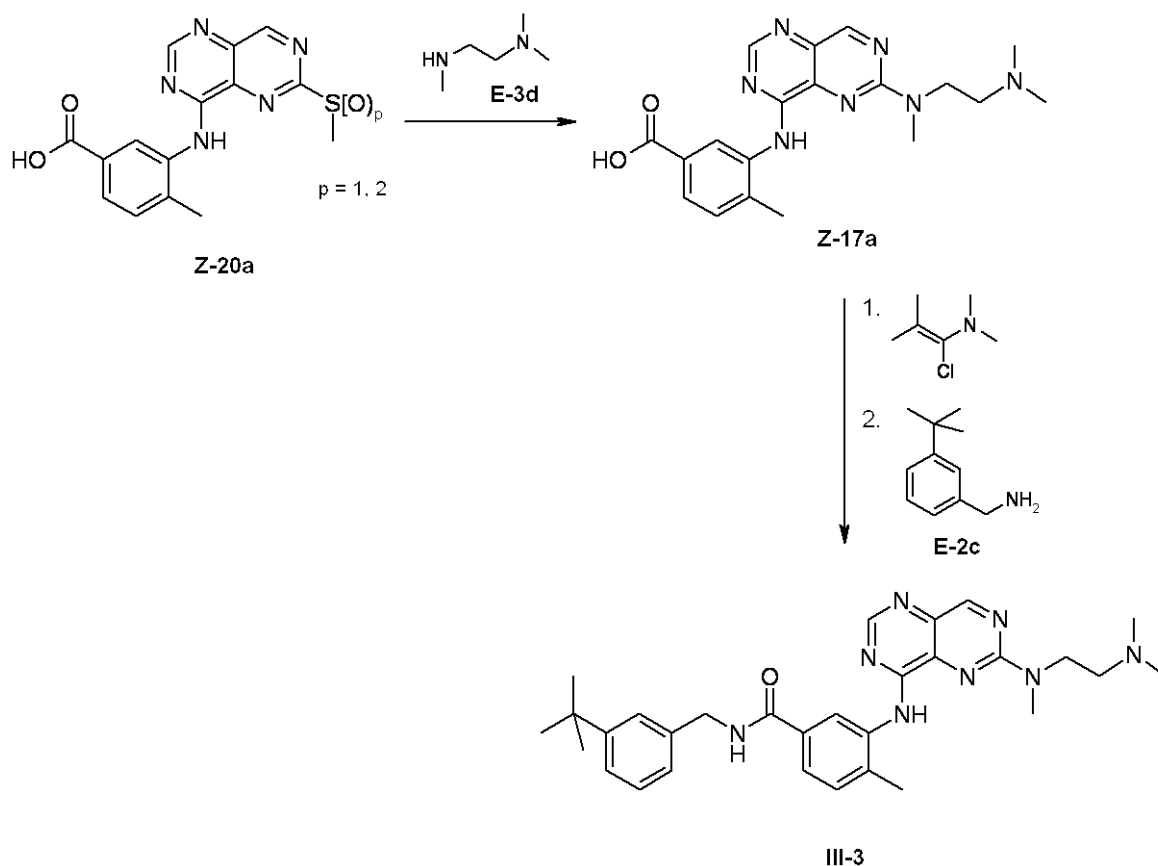
50

Z - 14 のけん化、および酸化によって得る。

k) 例の化合物 III - 3 を合成するための方法：

【0169】

【化54】



10

20

30

40

スルホキシド / スルホン Z - 20 a (2 . 0 g 、 5 . 57 mmol) 、 アミン E - 3 d (1 . 137 g 、 11 . 13 mmol) および DIPEA (1 . 94 mL 、 11 . 03 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、RT で一晩撹拌する。溶媒を除去し、残渣を少量の水と混合する。形成された沈殿物を吸引濾過し、少量の冷水で洗浄し、乾燥させ、Z - 17 a (HPLC - MS : $t_{Ret.} = 1 . 47 \text{ min}$; MS (M + H) $^+ = 382$) を得る。

【0170】

安息香酸 Z - 17 a (50 mg 、 0 . 13 mmol) を DCM (5 mL) に懸濁させる。1 - クロロ - N , N , 2 - トリメチルプロペニルアミン (41 mg 、 0 . 30 mmol) を加え、反応混合物を RT で 3 h 撹拌する。次いでそれをロータリーエバポレーションによって濃縮し、残渣をジオキサン / アセトニトリル (3 mL 、 1 : 1) に懸濁させる。ベンジルアミン E - 2 c (100 mg 、 0 . 50 mmol) および DIPEA (65 mg 、 0 . 50 mmol) を加え、反応混合物を、RT で一晩撹拌する。後処理のために、混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮し、残渣を DMF に溶解し、反応混合物を RP - LC / MS によって精製する。III - 3 の生成物含有画分 (HPLC - MS : $t_{Ret.} = 1 . 91 \text{ min}$; MS (M + H) $^+ = 525$) を凍結乾燥させる。

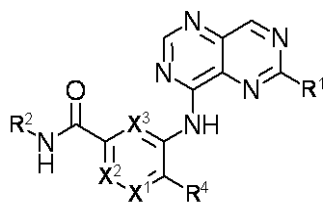
【0171】

方法 a) から d) (合成経路 1) または a) 、 e) から h) (合成経路 2) 、ならびに a) 、 d) 、 i) および k) (合成経路 3) と同じように、III - 1 、 III - 2 および III - 3 に加え、本発明による下記の化合物 III - 4 から III - 608 をまた調製する (表 3) 。

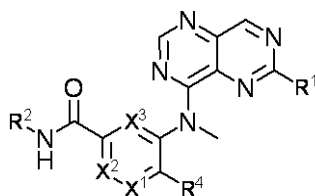
【0172】

【表 3】

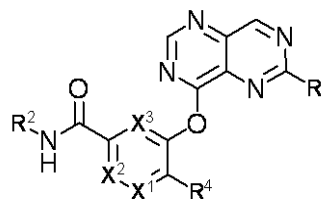
表 3



例の化合物III-1からIII-579および
III-592からIII-608



例の化合物III-580からIII-587



例の化合物III-588からIII-591

10

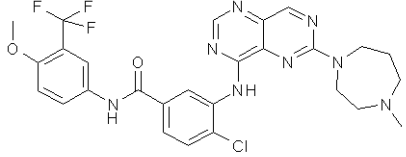
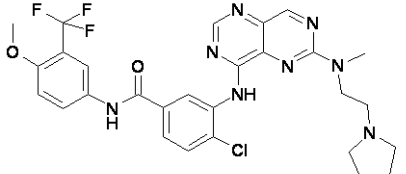
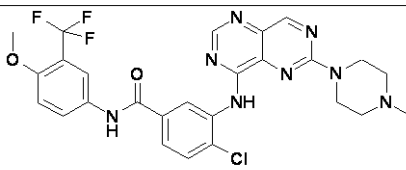
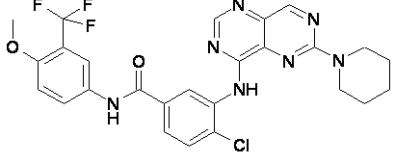
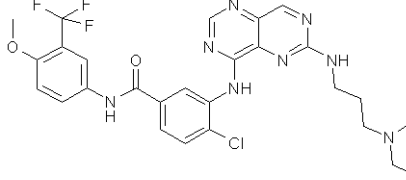
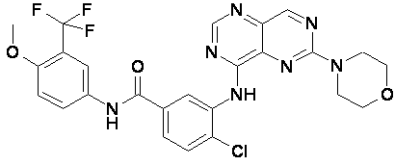
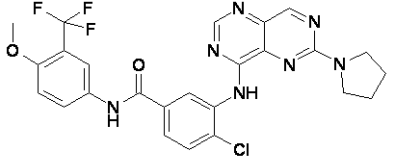
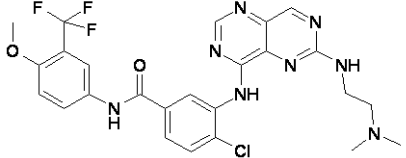
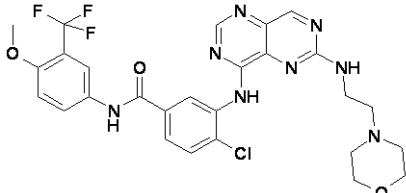
#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [mi n]	MS (M+H) ⁺
III-1		2.18	553
III-2		2.21	540
III-3		1.91	527
III-4		2.27	562
III-5		1.74	575
III-6		2.56	572

20

30

40

【 0 1 7 3 】

III-7		1.73	587	
III-8		1.75	601	
III-9		1.73	573	10
III-10		2.46	558	
III-11		1.72	617	20
III-12		2.26	560	
III-13		2.41	544	30
III-14		1.69	561	
III-15		1.73	603	40

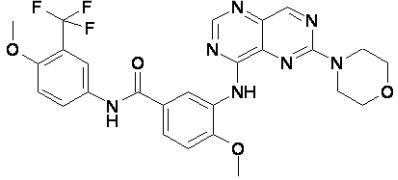
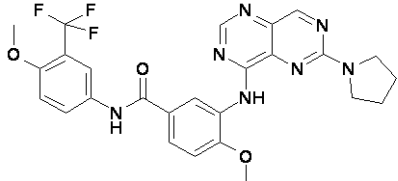
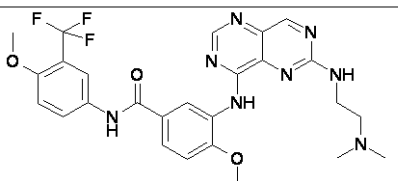
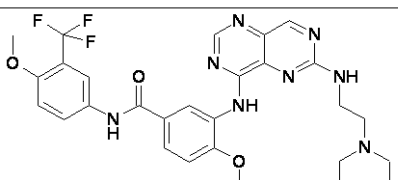
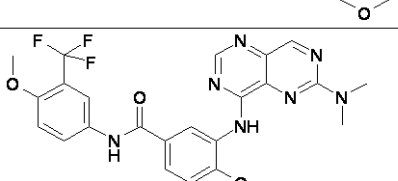
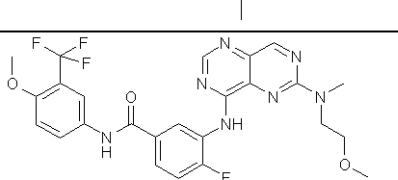
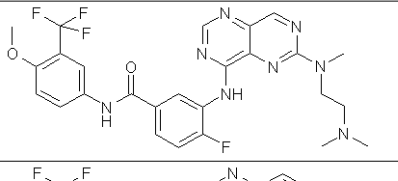
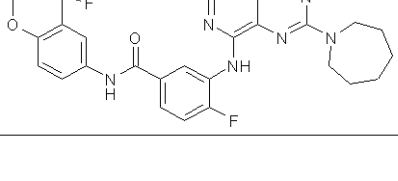
III-16		2.27	518
III-17		2.08	558
III-18		1.65	571
III-19		2.33	568
III-20		1.64	583
III-21		1.77	597
III-22		1.64	569
III-23		2.35	554
III-24		1.63	613

10

20

30

40

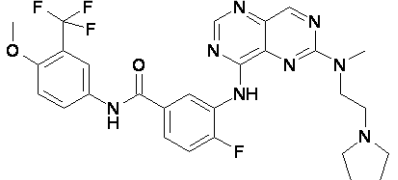
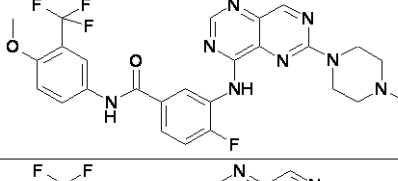
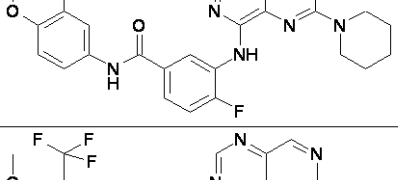
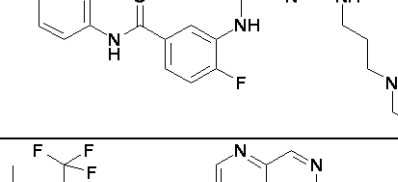
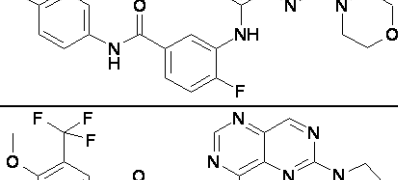
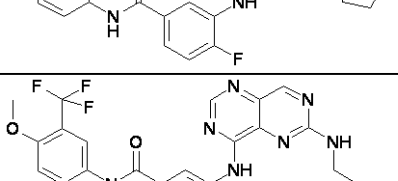
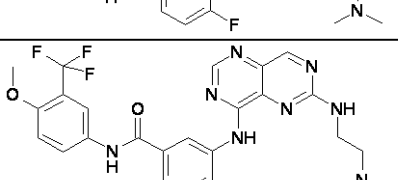
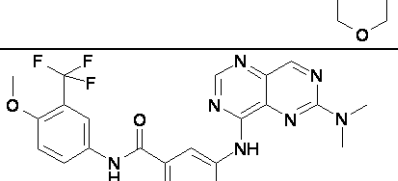
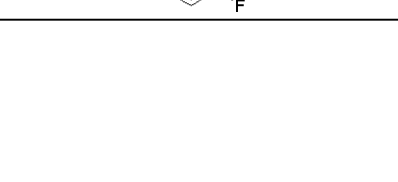
III-25		2.29	556
III-26		2.09	540
III-27		2.34	557
III-28		1.63	599
III-29		2.74	514
III-30		2.07	546
III-31		2.32	559
III-32		2.32	556

10

20

30

40

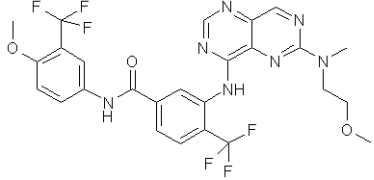
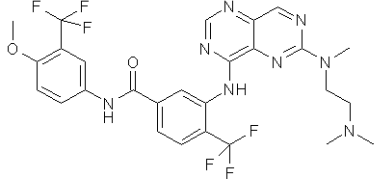
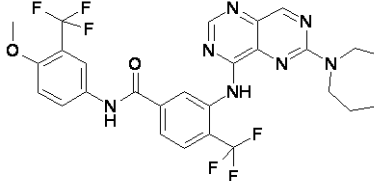
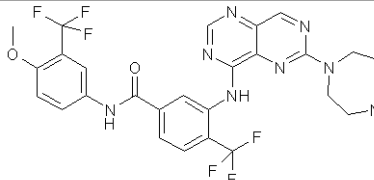
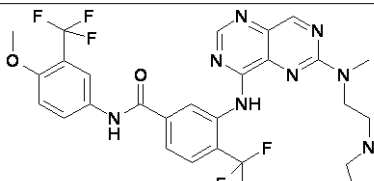
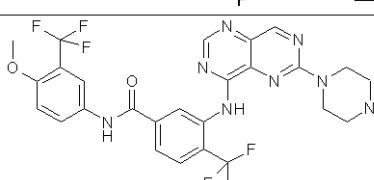
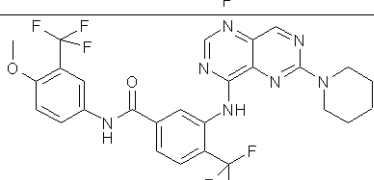
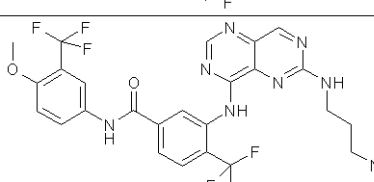
III-33		2.33	585
III-34		1.65	557
III-35		2.82	542
III-36		1.64	601
III-37		2.69	544
III-38		2.16	528
III-39		2.27	545
III-40		1.64	587
III-41		2.80	502

10

20

30

40

III-42		2.29	596
III-43		2.41	609
III-44		2.57	606
III-45		2.41	621
III-46		1.78	635
III-47		2.44	607
III-48		2.72	592
III-49		2.40	651

10

20

30

40

【 0 1 7 8 】

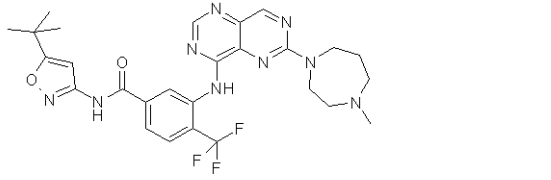
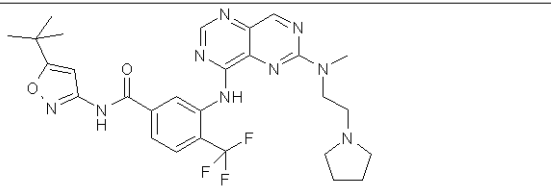
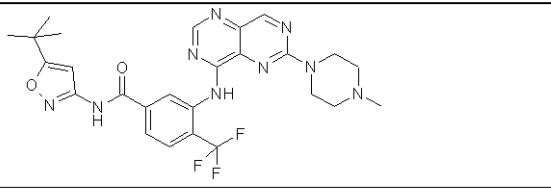
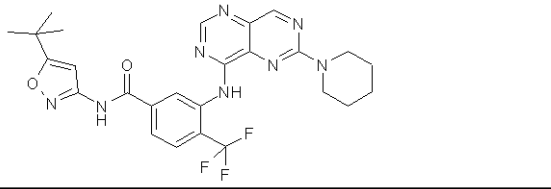
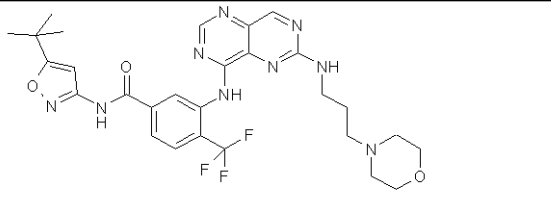
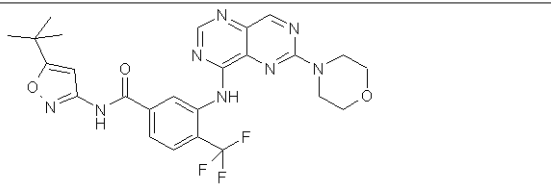
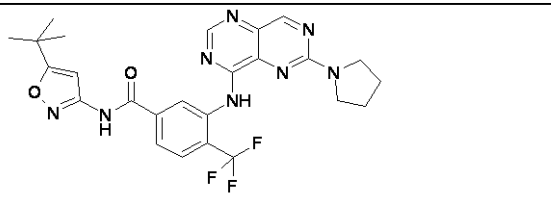
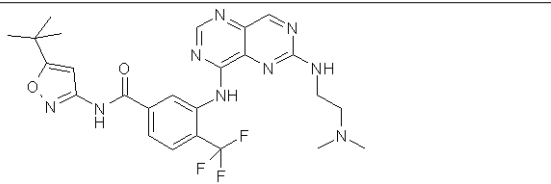
III-50		2.24	594
III-51		2.38	578
III-52		1.70	595
III-53		2.46	637
III-54		2.30	552
III-55		2.29	545
III-56		1.73	558
III-57		2.61	555

10

20

30

40

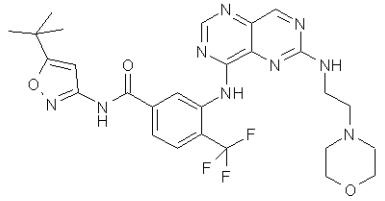
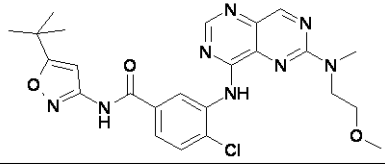
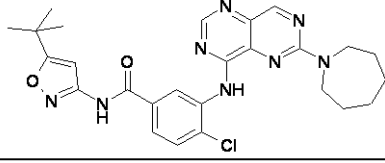
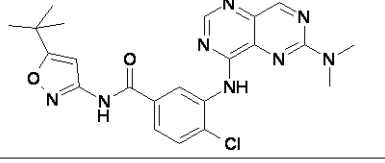
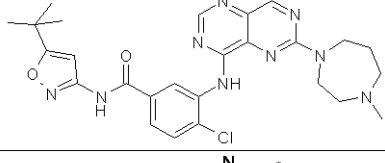
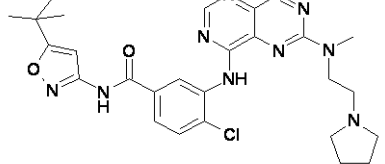
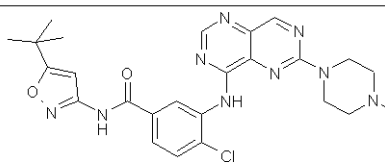
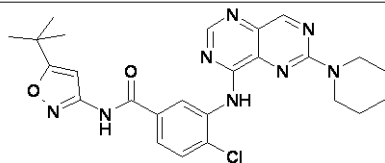
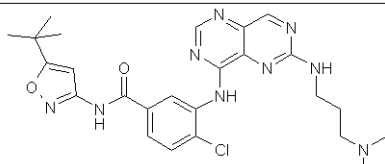
III-58		1.72	570
III-59		2.56	584
III-60		1.70	556
III-61		2.51	541
III-62		1.70	600
III-63		2.26	543
III-64		2.43	527
III-65		2.53	544

10

20

30

40

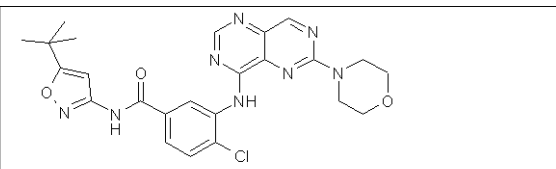
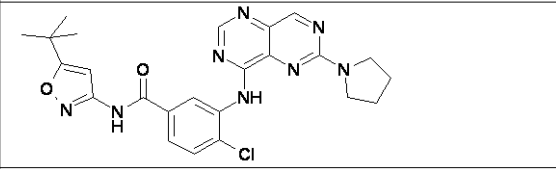
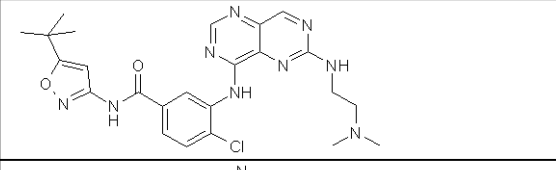
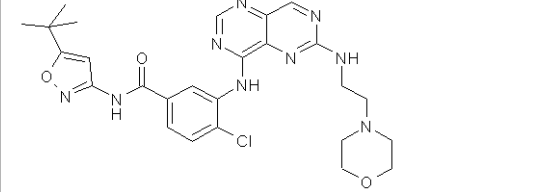
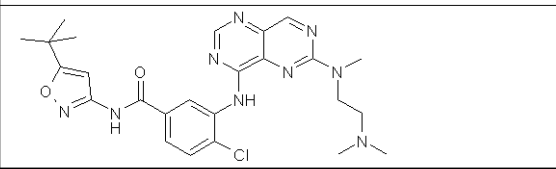
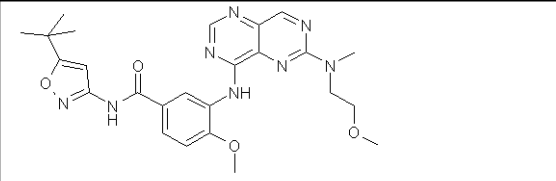
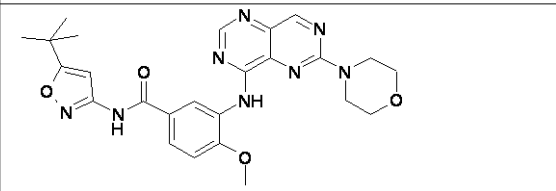
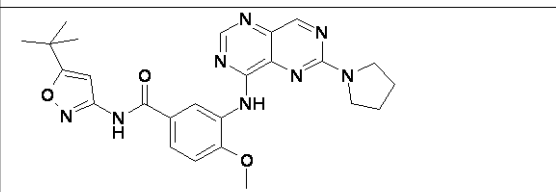
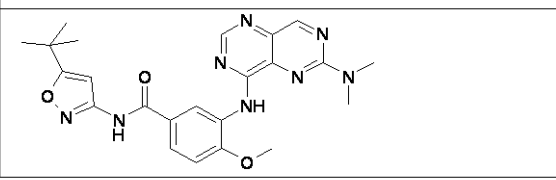
III-66		1.69	586
III-67		2.57	511
III-68		2.92	521
III-69		2.59	467
III-70		1.57	536
III-71		1.62	550
III-72		1.53	522
III-73		2.25	507
III-74		1.54	566

10

20

30

40

III-75		1.99	509	
III-76		1.99	493	
III-77		1.52	510	10
III-78		1.53	552	
III-79		1.94	524	20
III-80		1.81	507	
III-81		1.80	505	30
III-82		1.89	489	
III-83		1.82	463	40

【 0 1 8 2 】

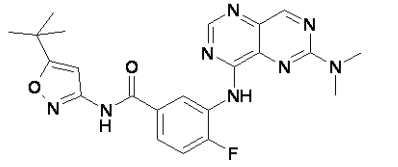
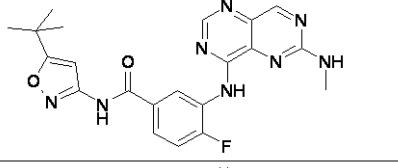
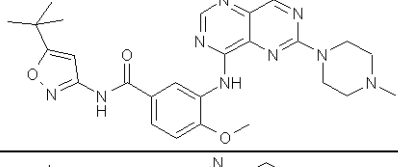
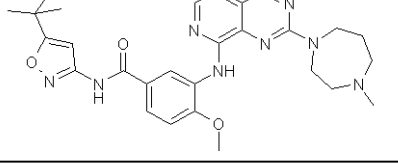
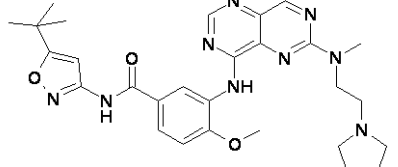
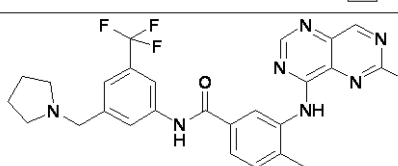
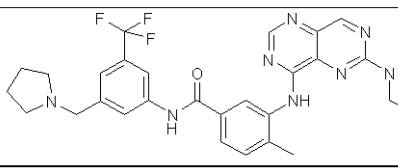
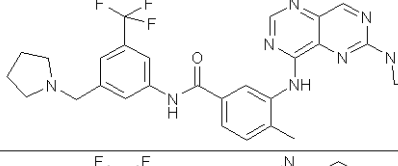
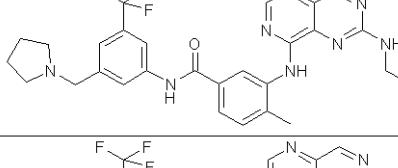
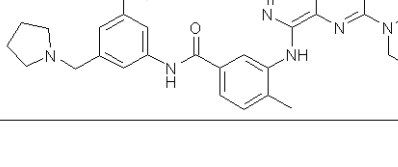
III-84		2.37	495
III-85		2.66	505
III-86		1.84	520
III-87		2.08	517
III-88		2.50	491
III-89		2.32	493
III-90		2.43	477
III-91		1.78	494
III-92		1.79	536

10

20

30

40

III-93		2.36	451
III-94		2.15	437
III-95		2.38	518
III-96		2.46	532
III-97		1.54	546
III-98		1.53	298 (M+2H) ²⁺
III-99		1.63	305 (M+2H) ²⁺
III-100		1.55	282 (M+2H) ²⁺
III-101		1.48	285 (M+2H) ²⁺
III-102		1.67	314 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

III-103		1.62	305 (M+2H) ²⁺
III-104		1.47	304 (M+2H) ²⁺
III-105		1.65	307 (M+2H) ²⁺
III-106		1.68	296 (M+2H) ²⁺
III-107		1.31	307 (M+2H) ²⁺
III-108		1.52	297 (M+2H) ²⁺
III-109		1.59	289 (M+2H) ²⁺
III-110		1.46	291 (M+2H) ²⁺
III-111		1.54	282 (M+2H) ²⁺
III-112		1.64	290 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

【 0 1 8 5 】

III-113		1.32	307 (M+2H) ²⁺
III-114		1.31	
III-115		1.54	276 (M+2H) ²⁺
III-116		1.44	269 (M+2H) ²⁺
III-117		1.67	290 (M+2H) ²⁺
III-118		1.70	314 (M+2H) ²⁺
III-119		1.51	306 (M+2H) ²⁺
III-120		1.72	311 (M+2H) ²⁺
III-121		1.62	313 (M+2H) ²⁺
III-122		1.50	290 (M+2H) ²⁺

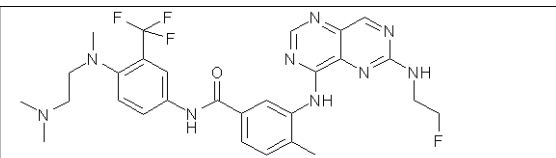
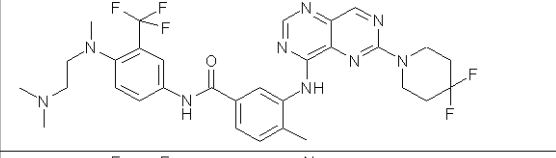
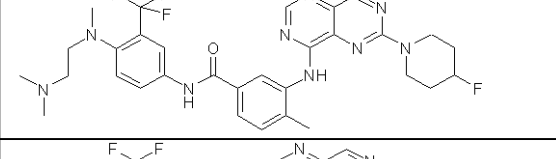
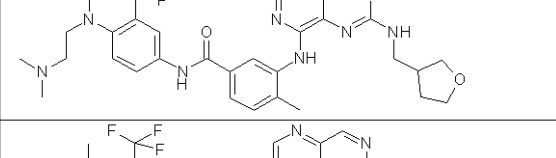
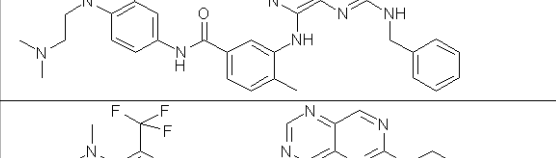
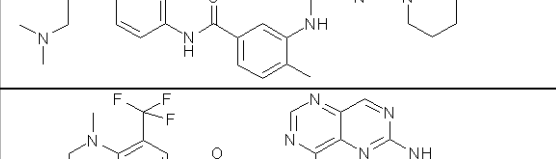
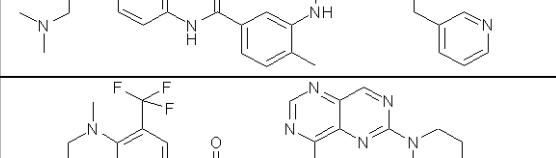
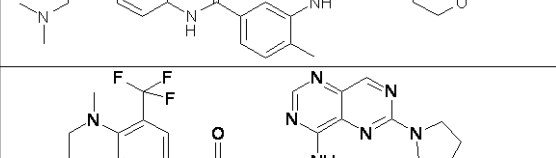
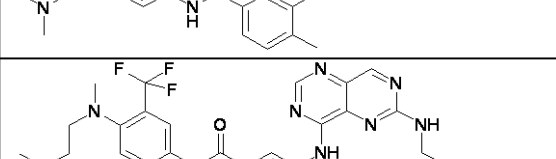
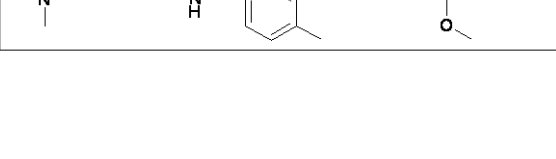
10

20

30

40

【 0 1 8 6 】

III-123		1.45	293 (M+2H) ²⁺
III-124		1.67	322 (M+2H) ²⁺
III-125		1.60	313 (M+2H) ²⁺
III-126		1.44	312 (M+2H) ²⁺
III-127		1.64	315 (M+2H) ²⁺
III-128		1.67	304 (M+2H) ²⁺
III-129		1.28	316 (M+2H) ²⁺
III-130		1.95	610
III-131		1.59	297 (M+2H) ²⁺
III-132		1.43	299 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

【 0 1 8 7 】

III-133		1.51	290 (M+2H) ²⁺
III-134		1.63	298 (M+2H) ²⁺
III-135		1.29	316 (M+2H) ²⁺
III-136		1.27	316 (M+2H) ²⁺
III-137		1.50	284 (M+2H) ²⁺
III-138		1.41	277 (M+2H) ²⁺
III-139		1.65	298 (M+2H) ²⁺
III-140		1.67	322 (M+2H) ²⁺
III-141		1.53	300 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

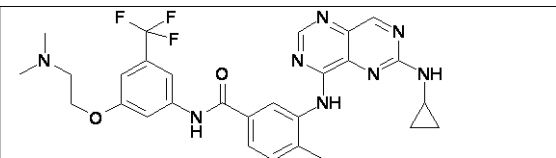
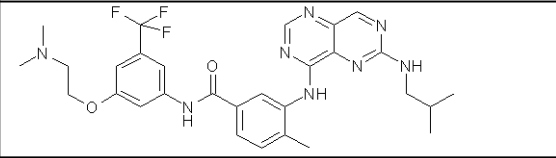
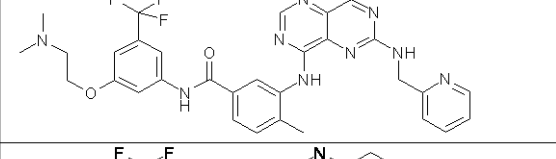
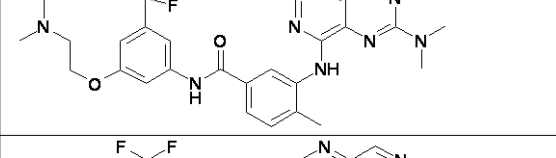
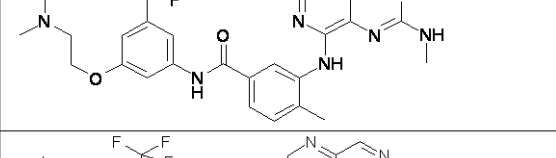
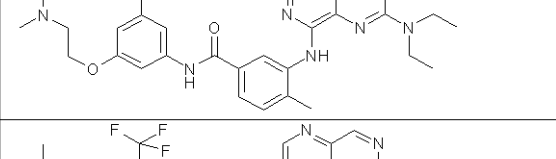
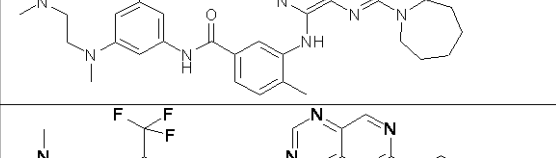
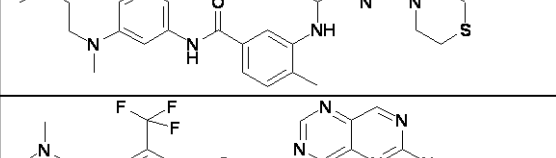
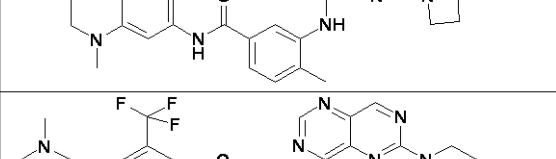
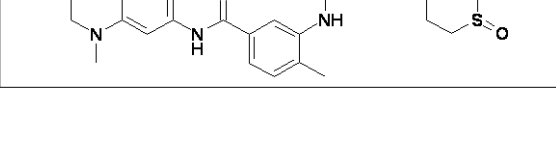
III-142		1.62	
III-143		1.53	
III-144		1.47	287 (M+2H) ²⁺
III-145		1.61	307 (M+2H) ²⁺
III-146		1.47	306 (M+2H) ²⁺
III-147		1.64	309 (M+2H) ²⁺
III-148		1.31	309 (M+2H) ²⁺
III-149		1.50	299 (M+2H) ²⁺
III-150		1.59	291 (M+2H) ²⁺
III-151		1.46	293 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

III-152		1.53	
III-153		1.63	292 (M+2H) ²⁺
III-154		1.32	309 (M+2H) ²⁺
III-155		1.52	278 (M+2H) ²⁺
III-156		1.44	
III-157		1.67	292 (M+2H) ²⁺
III-158		1.76	311 (M+2H) ²⁺
III-159		1.65	313 (M+2H) ²⁺
III-160		1.55	290 (M+2H) ²⁺
III-161		1.41	321 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

【 0 1 9 0 】

III-162		1.51	293 (M+2H) ²⁺
III-163		1.70	322 (M+2H) ²⁺
III-164		1.64	313 (M+2H) ²⁺
III-165		1.50	312 (M+2H) ²⁺
III-166		1.67	315 (M+2H) ²⁺
III-167		1.72	304 (M+2H) ²⁺
III-168		1.34	316 (M+2H) ²⁺
III-169		1.49	299 (M+2H) ²⁺
III-170		1.56	290 (M+2H) ²⁺
III-171		1.66	298 (M+2H) ²⁺

10

20

30

40

【 0 1 9 1 】

III-172		1.36	316 (M+2H) ²⁺
III-173		1.34	316 (M+2H) ²⁺
III-174		1.55	284 (M+2H) ²⁺
III-175		1.47	277 (M+2H) ²⁺
III-176		1.69	298 (M+2H) ²⁺
III-177		1.72	322 (M+2H) ²⁺
III-178		1.61	352 (M+2H) ²⁺
III-179		1.28	477
III-180		1.54	536

10

20

30

40

III-181		1.57	648
III-182		1.57	551
III-183		1.47	475
III-184		1.46	469
III-185		1.28	433
III-186		1.31	318 (M+2H) ²⁺
III-187		1.26	463
III-188		1.57	537
III-189		1.46	461
III-190		1.46	455

10

20

30

40

【 0 1 9 3 】

III-191		1.27	419
III-192		1.48	311 (M+2H) ²⁺
III-193		1.48	450
III-194		1.51	406
III-195		1.50	564
III-196		1.33	637
III-197		1.28	465
III-198		1.55	524
III-199		1.58	636

10

20

30

40

III-200		1.57	539	
III-201		1.48	463	
III-202		1.47	457	10
III-203		1.29	421	
III-204		1.52	312 (M+2H) ²⁺	20
III-205		1.54	452	
III-206		1.88	511	
III-207		1.89	526	30
III-208		1.79	450	
III-209		1.79	444	40

【 0 1 9 5 】

III-219		1.64	567
III-220		1.69	571
III-221		1.57	551
III-222		1.64	553
III-223		1.26	256 (M+2H) ²⁺
III-224		1.66	525
III-225		1.69	555
III-226		1.65	525
III-227		1.57	537

10

20

30

40

III-228		1.25	249 (M+2H) ²⁺
III-229		1.67	511
III-230		1.69	541
III-231		1.65	543
III-232		1.62	525
III-233		1.66	527
III-234		1.65	555
III-235		1.71	559
III-236		1.58	539

10

20

30

40

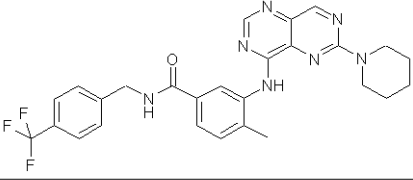
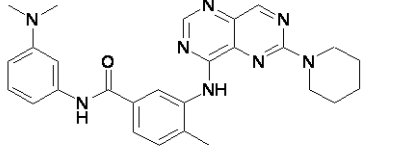
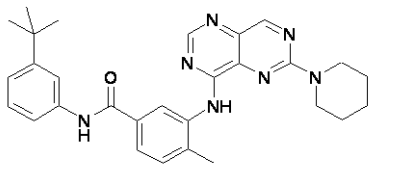
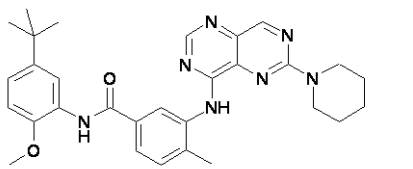
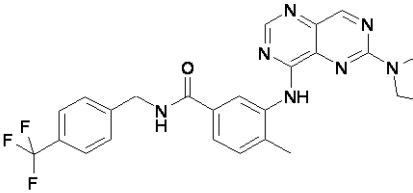
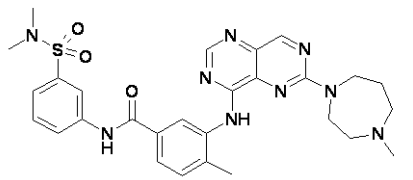
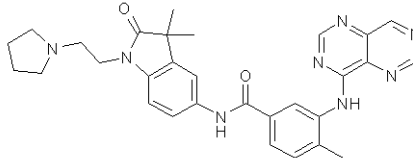
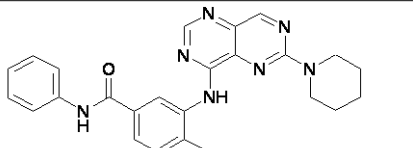
III-237		1.65	541
III-238		1.27	500
III-239		1.68	513
III-240		1.70	543
III-241		2.00	514
III-242		1.90	526
III-243		1.47	244 (M+2H) ²⁺
III-244		2.04	500
III-245		2.12	510

10

20

30

40

III-246		2.01	522
III-247		1.58	242 (M+2H) ²⁺
III-248		2.16	496
III-249		2.26	526
III-250		1.93	508
III-251		1.49	576
III-252		1.32	325 (M+2H) ²⁺
III-253		1.92	440

10

20

30

【 0 2 0 0 】

40

III-254		1.71	404
III-255		1.55	303 (M+2H) ²⁺
III-256		1.58	434
III-257		2.04	508
III-258		1.94	432
III-259		1.95	426
III-260		1.72	390
III-261		1.81	524
III-262		2.40	538

10

20

30

40

III-263		1.12	484
III-264		2.13	502
III-265		2.17	512
III-266		2.14	494
III-267		2.16	496
III-268		2.22	524
III-269		2.24	528
III-270		2.17	510
III-271		1.68	469

10

20

30

40

【 0 2 0 2 】

III-272		2.20	482
III-273		2.16	519
III-274		1.95	533
III-275		2.10	495
III-276		2.03	493
III-277		2.08	605
III-278		2.15	496
III-279		1.50	526
III-280		1.79	533

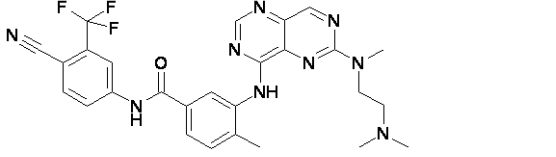
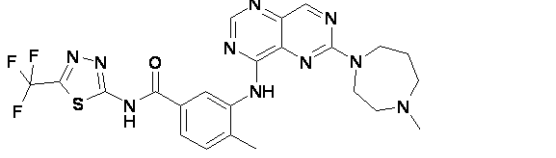
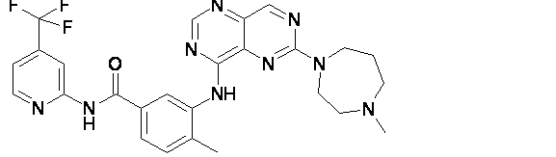
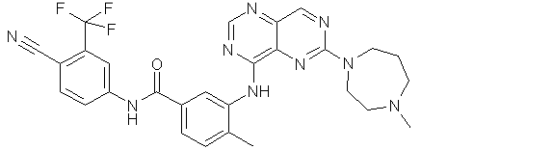
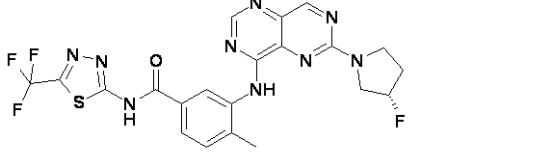
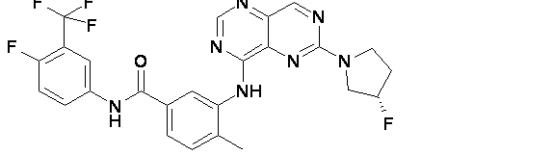
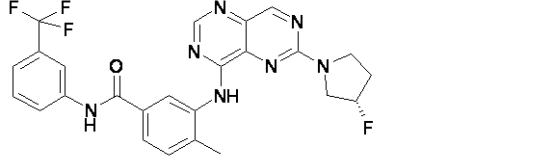
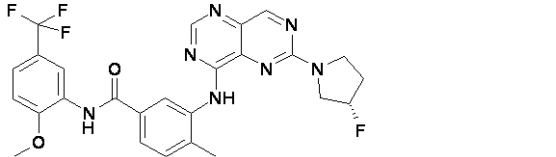
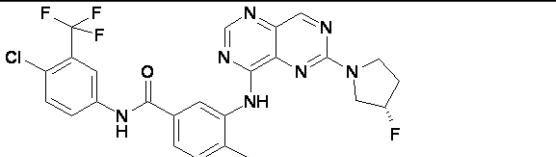
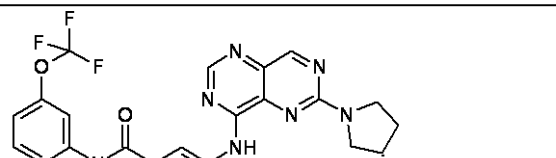
10

20

30

40

【 0 2 0 3 】

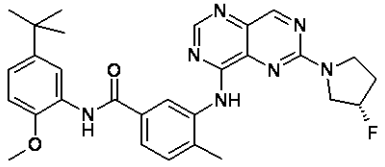
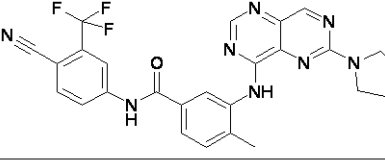
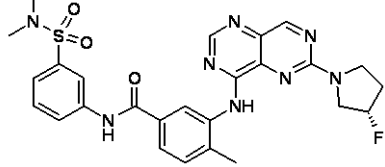
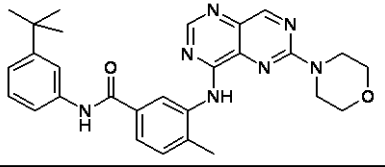
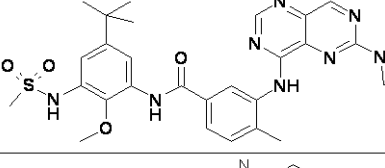
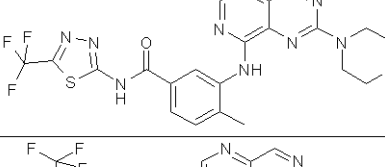
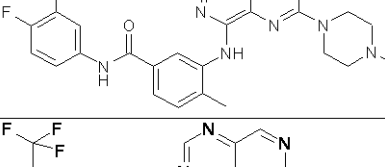
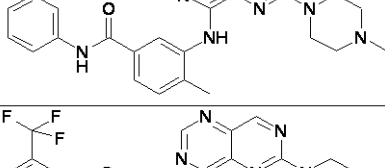
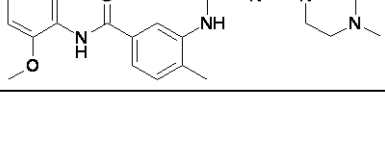
III-281		1.76	550
III-282		1.82	545
III-283		1.75	538
III-284		1.80	562
III-285		1.80	520
III-286		1.87	530
III-287		1.82	512
III-288		1.92	542
III-289		1.95	546
III-290		1.88	528

10

20

30

40

III-291		2.02	530
III-292		1.85	537
III-293		1.67	551
III-294		1.88	498
III-295		2.10	623
III-296		1.46	531
III-297		1.55	541
III-298		1.53	523
III-299		1.56	553

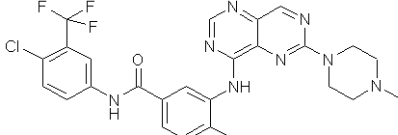
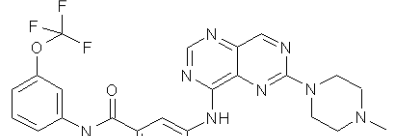
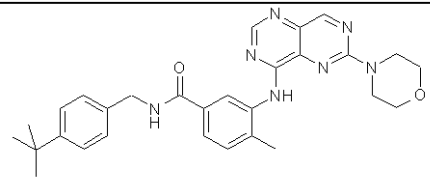
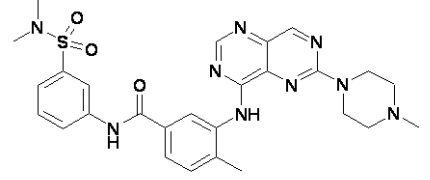
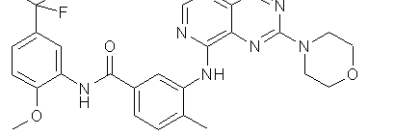
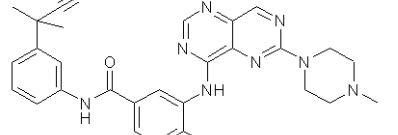
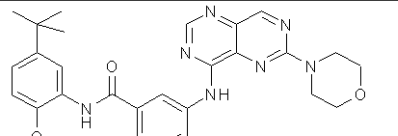
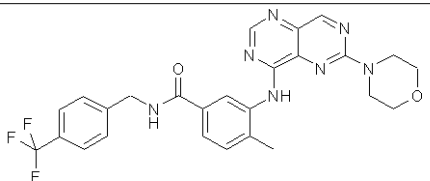
10

20

30

40

【 0 2 0 5 】

III-300		1.62	557
III-301		1.56	539
III-302		1.85	512
III-303		1.37	562
III-304		1.87	540
III-305		1.45	522
III-306		1.97	528
III-307		1.72	524

10

20

30

【 0 2 0 6 】

III-308		2.38	510
III-309		1.32	485
III-310		1.82	525
III-311		1.53	548
III-312		1.48	634
III-313		1.97	518
III-314		2.16	528
III-315		1.80	510
III-316		1.87	508

10

20

30

40

【 0 2 0 7 】

III-317		1.86	534
III-318		1.80	506
III-319		1.86	550
III-320		1.61	549
III-321		1.75	511
III-322		1.69	509
III-323		1.86	621
III-324		1.72	524

10

20

30

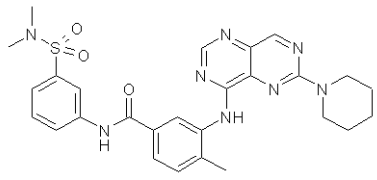
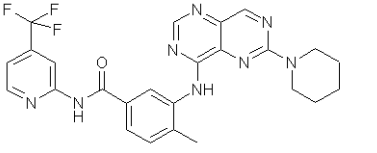
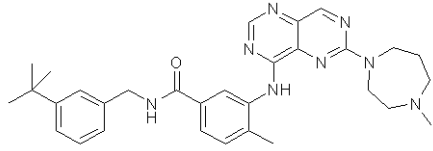
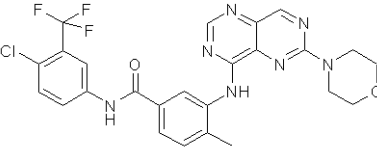
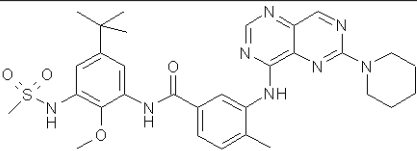
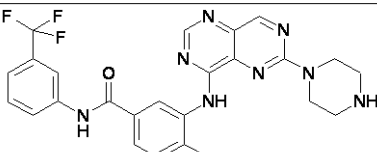
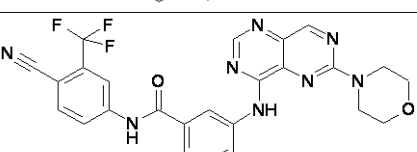
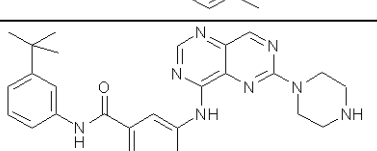
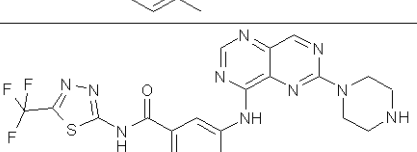
III-325		1.60	448
III-326		1.59	442
III-327		2.14	512/513
III-328		2.03	516
III-329		2.06	526
III-330		2.03	508
III-331		2.13	542
III-332		2.06	524
III-333		2.05	533

10

20

30

40

III-334		1.87	547
III-335		2.00	509
III-336		2.40	539
III-337		1.90	544
III-338		1.97	619
III-339		2.41	509
III-340		1.88	535
III-341		2.31	497
III-342		1.48	517

10

20

30

40

III-343		1.87	527
III-344		1.63	548
III-345		2.23	513
III-346		1.54	408
III-347		2.11	540
III-348		1.91	502
III-349		2.15	510
III-350		2.24	498
III-351		2.20	622

10

20

30

40

【 0 2 1 1 】

III-352		2.03	516
III-353		1.86	488
III-354		2.14	488
III-355		2.09	511
III-356		2.26	540
III-357		2.08	489
III-358		2.09	477
III-359		2.16	503
III-360		2.35	517

10

20

30

40

III-361		2.16	517
III-362		2.42	517
III-363		2.13	503
III-364		2.07	489
III-365		2.23	503
III-366		2.27	495
III-367		2.07	484
III-368		2.37	517
III-369		2.22	503

10

20

30

40

III-370		2.08	601
III-371		2.24	500
III-372		2.06	516
III-373		2.00	529
III-374		2.43	540/542
III-375		2.21	556/558
III-376		2.19	522

10

20

30

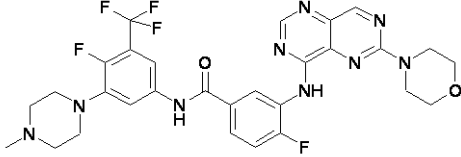
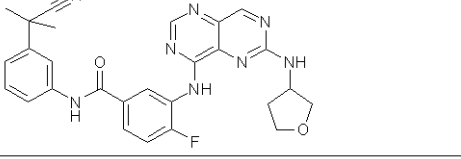
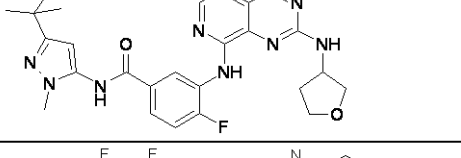
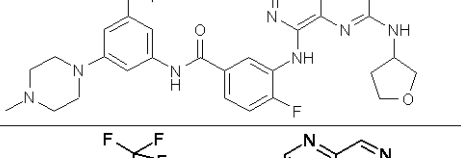
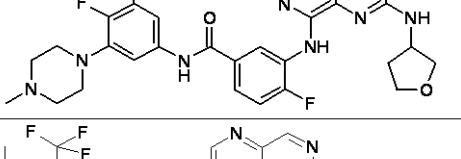
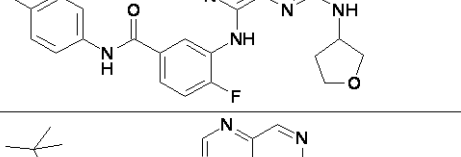
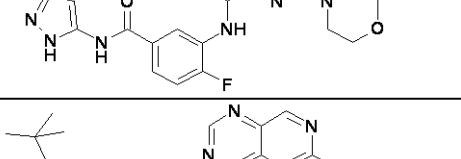
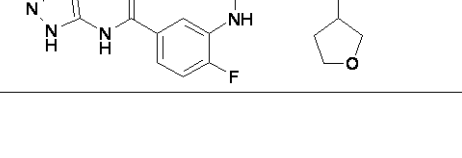
【 0 2 1 4 】

III-377		2.36	506
III-378		2.14	535
III-379		2.17	549
III-380		1.54	440
III-381		2.02	493
III-382		2.20	612
III-383		2.20	513
III-384		1.73	506

10

20

30

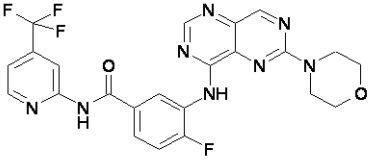
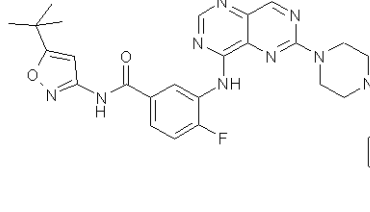
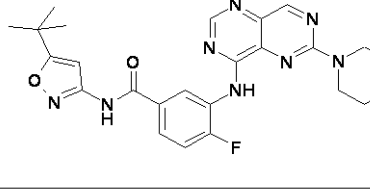
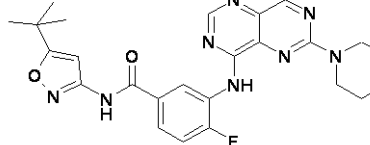
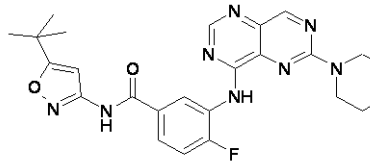
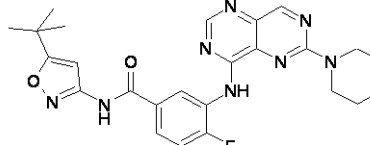
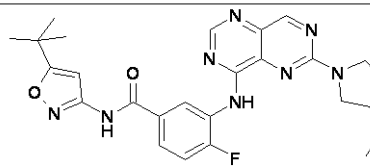
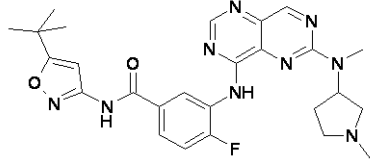
III-385		2.04	630
III-386		1.81	513
III-387		1.65	506
III-388		1.86	612
III-389		1.93	630
III-390		1.86	544
III-391		1.73	492
III-392		1.63	492

10

20

30

【 0 2 1 6 】

III-393		2.02	515
III-394		2.27	603
III-395		1.96	550
III-396		2.15	534
III-397		2.18	546
III-398		2.03	520
III-399		1.96	520
III-400		2.15	520

10

20

30

III-401		2.02	534
III-402		1.97	601
III-403		2.14	585
III-404		2.17	597
III-405		2.04	571
III-406		2.06	521
III-407		2.60	652
III-408		2.58	664
III-409		2.49	582

10

20

30

40

III-410		1.83	526
III-411		2.28	542
III-412		2.24	491
III-413		2.66	650
III-414		2.26	612
III-415		2.80	638
III-416		2.64	608

10

20

30

40

III-417		2.25	620
III-418		2.20	598
III-419		2.48	650
III-420		2.45	599
III-421		2.00	559
III-422		2.45	585
III-423		2.25	567

10

20

30

40

【 0 2 2 0 】

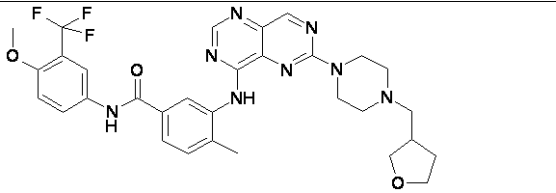
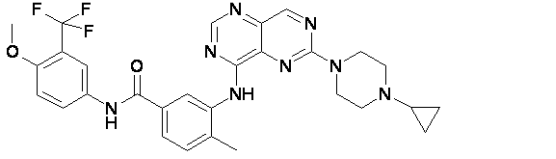
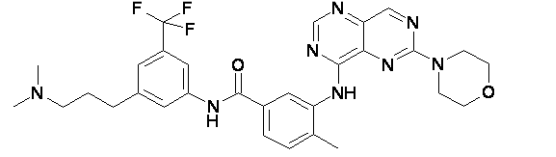
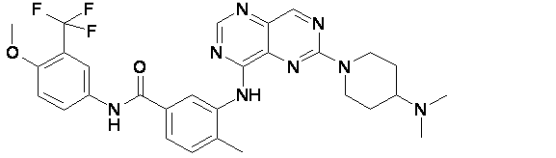
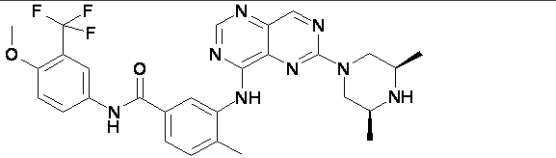
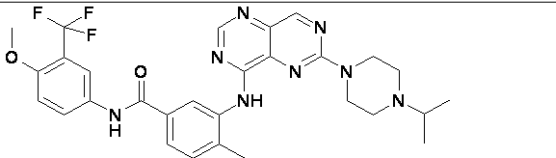
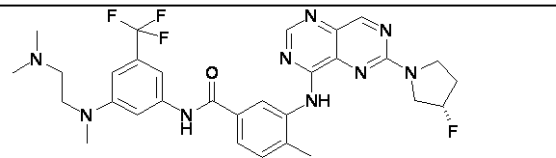
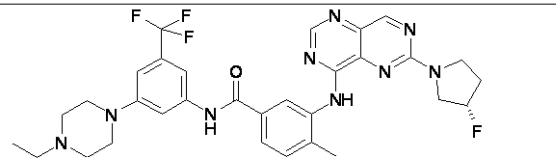
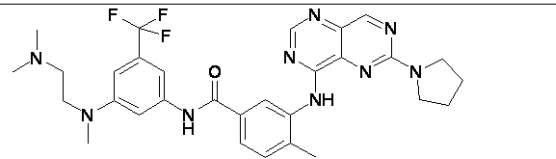
III-424		2.29	679
III-425		1.96	545
III-426		2.18	568
III-427		2.20	597
III-428		2.50	518
III-429		2.18	522
III-430		2.28	529
III-431		1.85	565

10

20

30

【 0 2 2 1 】

III-432		2.04	623
III-433		2.13	579
III-434		2.03	595
III-435		2.01	581
III-436		1.91	567
III-437		2.10	581
III-438		2.38	612
III-439		2.37	624
III-440		2.49	594

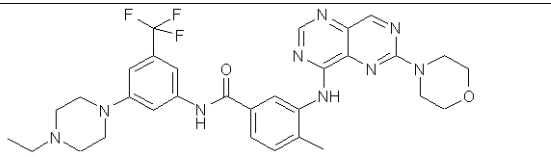
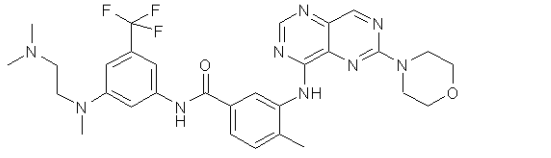
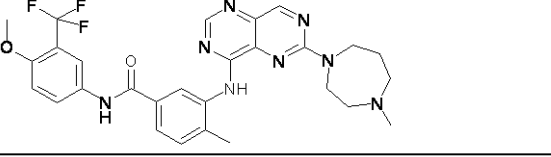
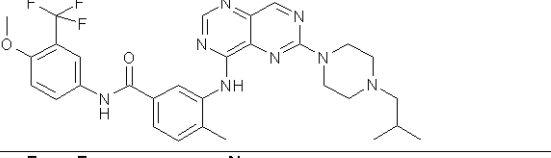
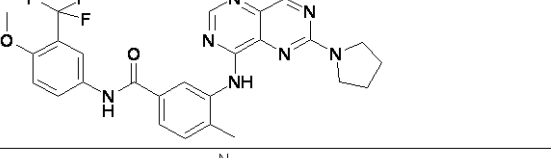
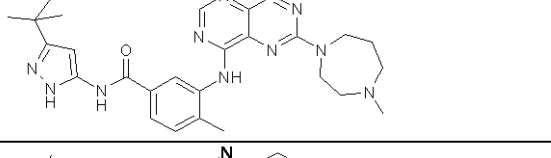
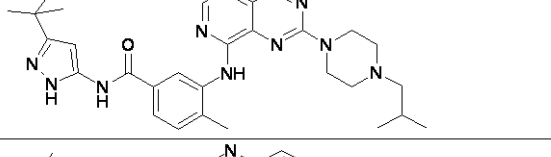
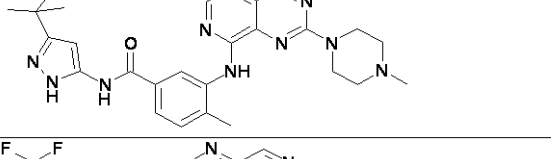
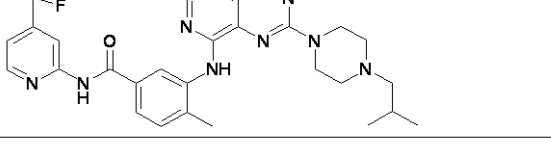
10

20

30

40

【 0 2 2 2 】

III-441		2.29	622
III-442		2.33	610
III-443		2.24	567
III-444		2.68	595
III-445		2.38	524
III-446		1.98	515
III-447		2.42	543
III-448		1.93	501
III-449		2.72	566

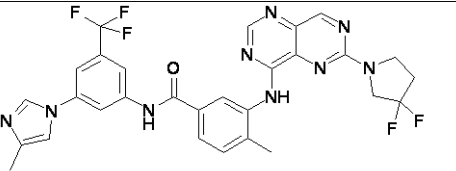
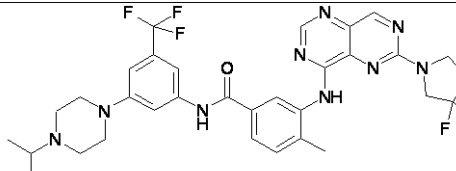
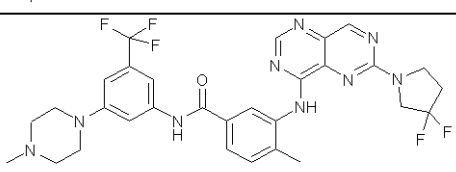
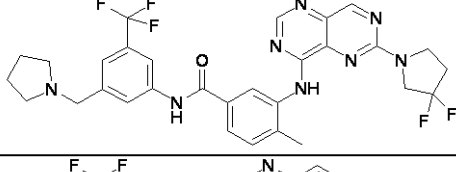
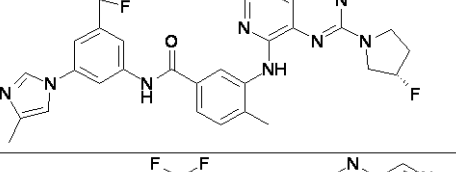
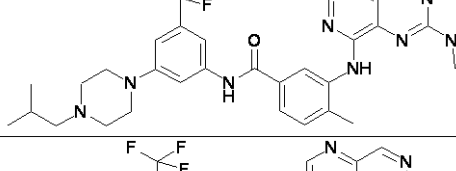
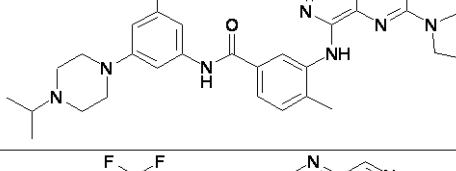
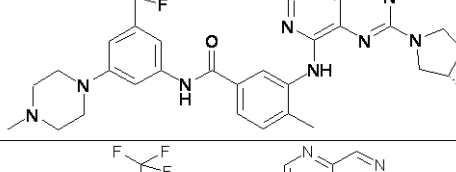
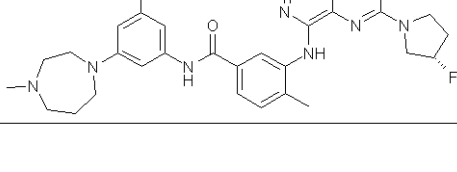
10

20

30

【 0 2 2 3 】

40

III-450		2.34	610
III-451		2.54	656
III-452		2.36	628
III-453		2.53	613
III-454		2.26	592
III-455		2.76	652
III-456		2.40	638
III-457		2.30	610
III-458		2.33	624

10

20

30

40

【 0 2 2 4 】

III-459		2.46	595
III-460		2.69	650
III-461		2.41	636
III-462		2.21	608
III-463		2.25	622
III-464		2.49	542
III-465		2.10	504
III-466		2.54	530
III-467		2.35	512

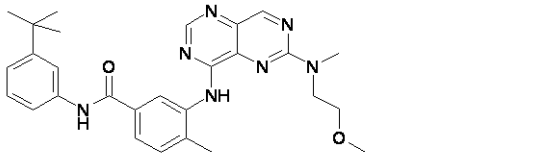
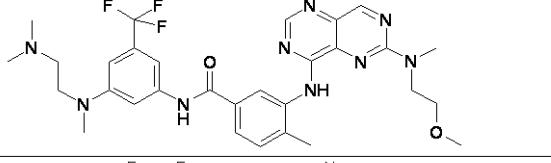
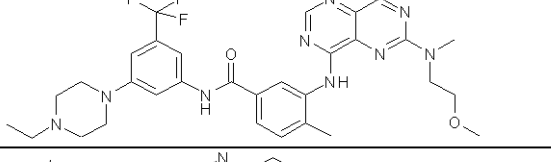
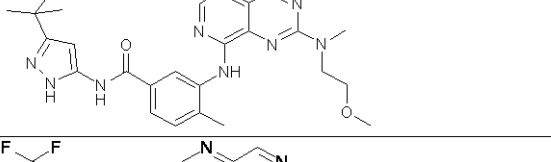
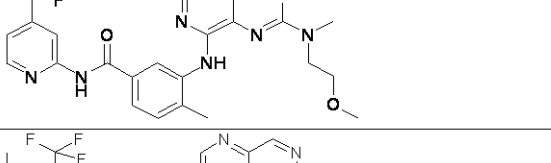
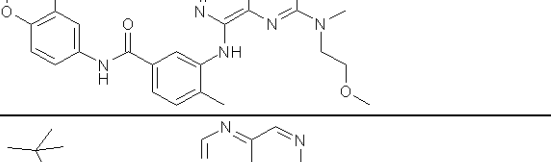
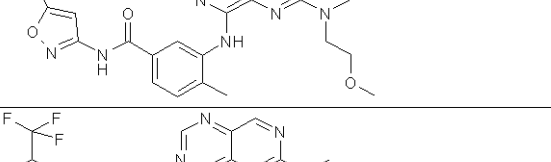
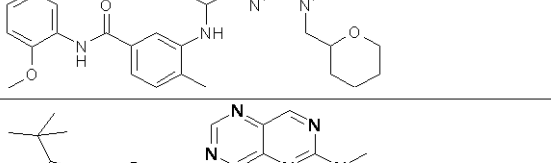
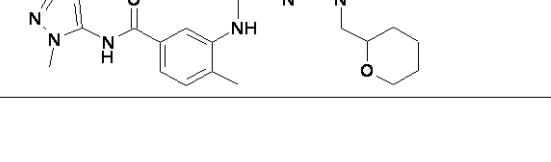
10

20

30

40

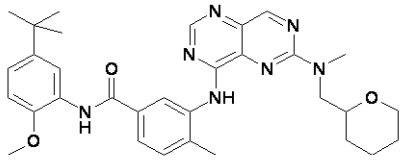
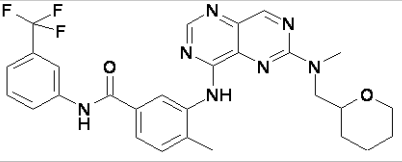
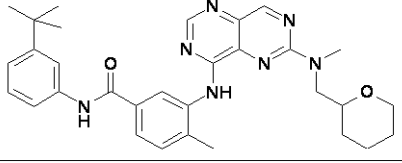
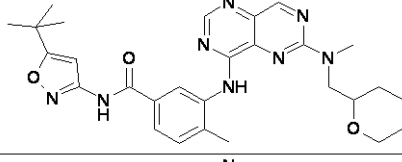
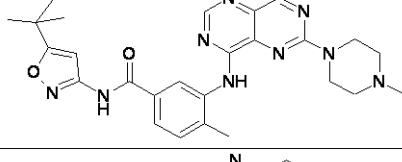
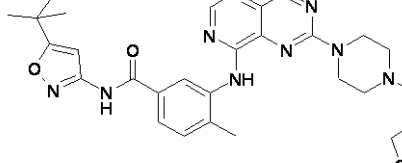
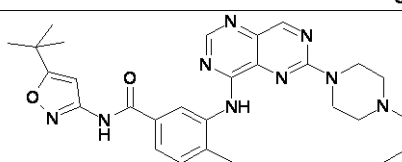
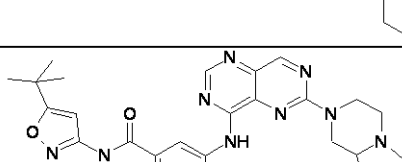
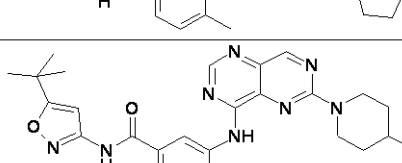
【 0 2 2 5 】

III-468		2.39	500
III-469		2.40	612
III-470		2.37	624
III-471		2.04	490
III-472		2.24	513
III-473		2.31	542
III-474		2.27	491
III-475		2.70	582
III-476		2.23	544

10

20

30

III-477		2.83	570
III-478		2.48	552
III-479		2.65	540
III-480		2.45	531
III-481		2.38	599
III-482		2.28	572
III-483		2.39	599
III-484		2.27	528
III-485		2.49	570

10

20

30

40

【 0 2 2 7 】

III-486		2.16	585
III-487		2.03	475
III-488		1.99	600
III-489		1.80	572
III-490		2.09	556
III-491		1.92	516
III-492		2.04	530
III-493		2.05	528

10

20

30

【 0 2 2 8 】

#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
III-494		2.34	544
III-495		1.91	530
III-496		1.85	516
III-497		1.75	514
III-498		2.04	732
III-499		2.21	488
III-500		2.54	484

10

20

30

【 0 2 2 9 】

III-501		2.26	683
III-502		2.16	647
III-503		2.28	626
III-504		2.13	502
III-505		1.87	678
III-506		2.17	626
III-507		2.07	590
III-508		2.04	490

10

20

30

【 0 2 3 0 】

III-509		2.47	736
III-510		2.41	621
III-511		2.35	628
III-512		2.13	508
III-513		1.99	502
III-514		2.36	612
III-515		1.95	488
III-516		2.18	489

10

20

30

40

【 0 2 3 1 】

III-517		2.16	546
III-518		2.30	598
III-519		2.42	497
III-520		2.32	495
III-521		2.36	509
III-522		2.38	531
III-523		2.09	623
III-524		1.99	622
III-525		1.97	595

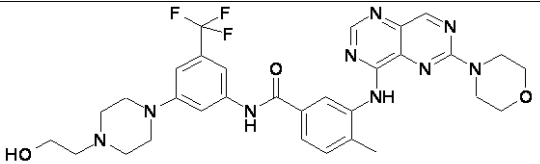
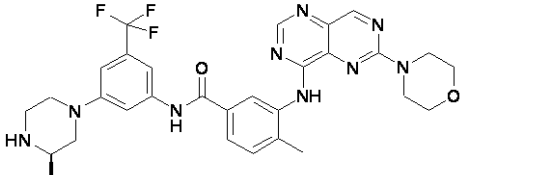
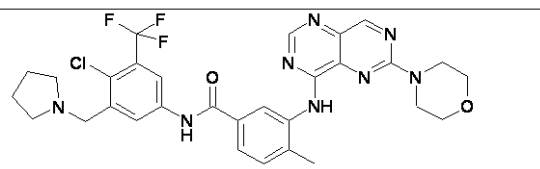
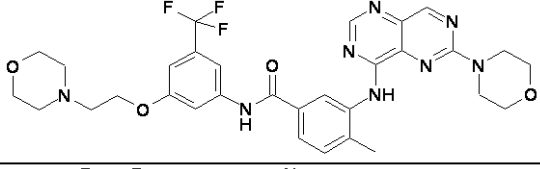
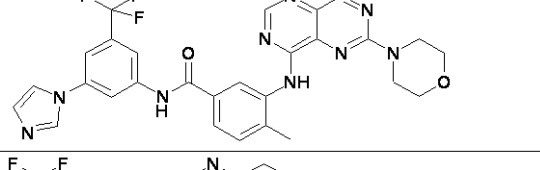
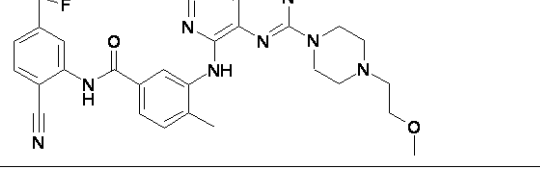
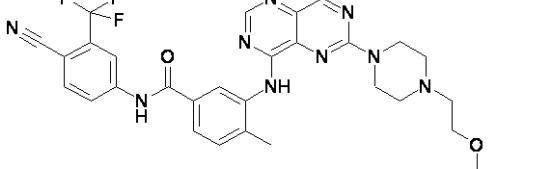
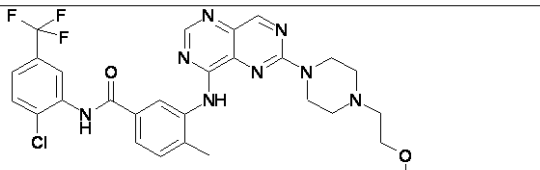
10

20

30

40

【 0 2 3 2 】

III-526		1.80	638
III-527		1.86	608
III-528		2.26	627/629
III-529		1.92	639
III-530		1.86	576
III-531		1.89	592
III-532		1.96	592
III-533		2.11	601/603

10

20

30

III-534		2.08	652
III-535		2.01	597
III-536		1.99	585
III-537		1.89	634
III-538		2.18	633
III-539		2.28	623
III-540		2.13	611
III-541		2.38	625

10

20

30

40

【 0 2 3 4 】

III-542		2.21	613
III-543		2.11	568
III-544		1.92	568
III-545		2.17	568
III-546		1.91	554
III-547		2.15	526
III-548		2.00	554
III-549		1.86	535
III-550		2.14	568

10

20

30

40

【 0 2 3 5 】

III-551		2.00	554
III-552		1.84	652
III-553		2.24	650
III-554		2.20	650
III-555		2.12	593
III-556		2.27	621
III-557		1.98	636
III-558		1.93	623

10

20

30

40

【 0 2 3 6 】

III-559		2.11	651
III-560		2.20	607
III-561		2.02	567
III-562		2.22	654
III-563		1.98	571
III-564		2.07	571
III-565*		1.88	447
III-566*		2.37	473
III-567*		2.31	581

10

20

30

40

【 0 2 3 7 】

III-568*	Chemical structure III-568* consists of a central benzamide core. The benzamide ring has a trifluoromethyl group (-CF ₃) at the 3-position and a methyl group (-CH ₃) at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a 2-methoxy-6-methylquinazolin-4(1H)-one ring system.	2.15	455
III-569*	Chemical structure III-569* is similar to III-568* but features a methoxy group (-OCH ₃) at the 2-position of the benzamide ring.	2.11	485
III-570*	Chemical structure III-570* is similar to III-568* but features a tert-butyl group (-C(CH ₃) ₃) at the 2-position of the benzamide ring.	2.25	443
III-571*	Chemical structure III-571* is similar to III-568* but features a dimethylamino group (-N(CH ₃) ₂) at the 2-position of the benzamide ring.	2.19	555
III-572*	Chemical structure III-572* is similar to III-568* but features a piperidine ring attached to the 2-position of the benzamide ring.	2.28	538
III-573*	Chemical structure III-573* is similar to III-568* but features a piperazine ring attached to the 2-position of the benzamide ring.	2.59	595
III-574*	Chemical structure III-574* is similar to III-568* but features a piperazine ring attached to the 2-position of the benzamide ring, with a methyl group on one of the nitrogen atoms.	2.21	567
III-575*	Chemical structure III-575* is similar to III-568* but features a 4-tert-butyl-5H-imidazole ring attached to the 2-position of the benzamide ring.	1.85	433
III-576*	Chemical structure III-576* is similar to III-568* but features a piperazine ring attached to the 2-position of the benzamide ring, with a methyl group on one of the nitrogen atoms.	2.11	553
III-577*	Chemical structure III-577* is similar to III-568* but features a 4-tert-butyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-imidazole ring attached to the 2-position of the benzamide ring.	2.07	434

10

20

30

40

III-578*		2.08	456
III-579*		2.24	485
III-580		2.21	503
III-581		2.08	503
III-582		2.10	560
III-583		2.23	505
III-584		2.20	554
III-585		2.12	554
III-586		2.12	611

10

20

30

40

【 0 2 3 9 】

III-587		2.29	556
III-588**		1.98	516
III-589**		2.01	530
III-590**		1.96	518
III-591**		2.02	503
III-592		1.81	571
III-593		1.83	622
III-594		1.94	560

10

20

30

【 0 2 4 0 】

III-595		1.66	526
III-596		2.01	585
III-597		2.05	595
III-598		1.93	504
III-599		2.17	595
III-600		2.18	569
III-601		2.14	604
III-602		1.86	571

10

20

30

40

III-603		2.04	542
III-604		2.10	580
III-605		1.66	483
III-606		2.00	568
III-607		2.15	642
III-608		2.23	629

10

20

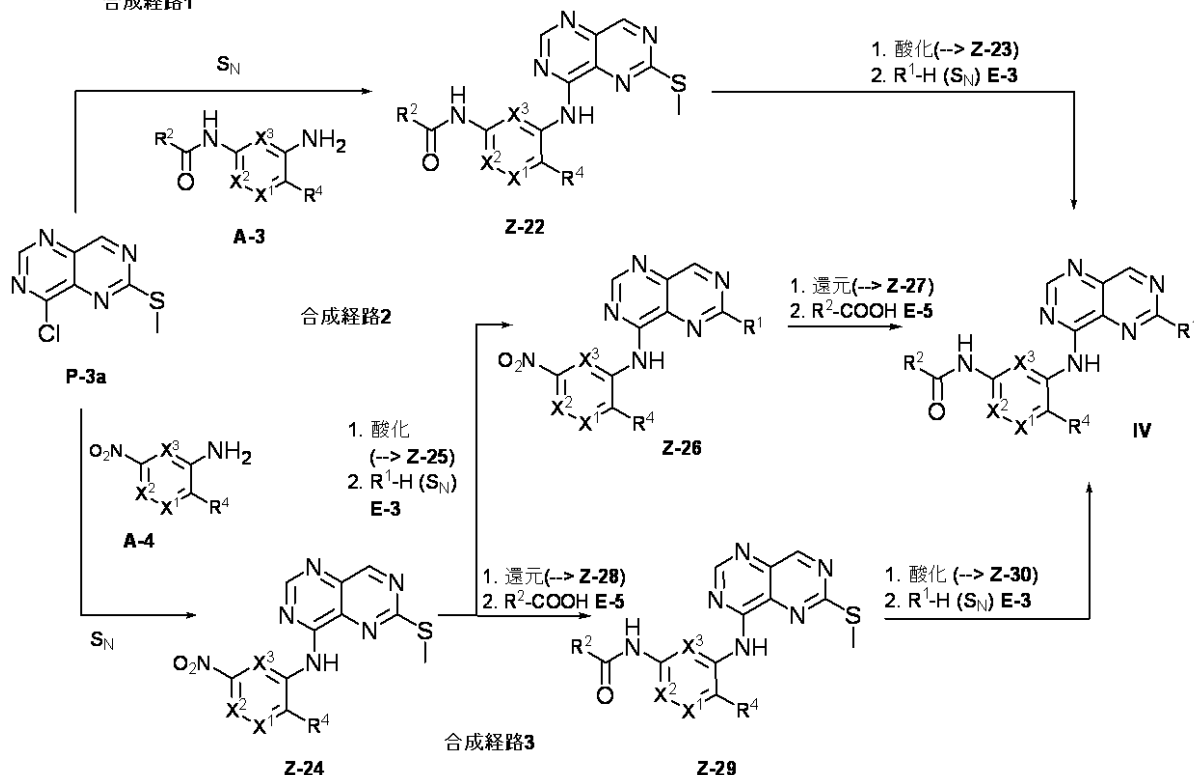
30

* アミン (E - 3) の代わりに N a O M e を使用

** アニリン A - 1 の代わりにフェノールを使用

【 0 2 4 2 】

【化55】
反応スキームD
合成経路1



10

20

タイプIVの例の化合物：

例の化合物IVは、中央の(ヘテロ)芳香族6員環および基R²の間の逆アミド結合によってタイプIIIのそれらと異なる(反応スキームD)。これらの化合物は、遊離体成分E-4およびE-5(A-3の合成については、反応スキームBを参照されたい)またはA-4(E-1およびE-2またはA-2と比較。反応スキームAおよびCを参照されたい)において反応性がそれに応じて逆転されていることを除いて、使用される方法に関して、化合物IIIと同じように得られる。

30

【0243】

タイプIVの化合物については、例えば、下記の2つの合成経路が可能である。P-3aから出発して、8位を、好ましく高温にて塩基性触媒条件下で、アニリン成分A-3またはA-4で置換する。

【0244】

A-3(合成経路1)の使用に関して、反応スキームCに関する記載を参照されたい(中間化合物Z-12を介した合成経路1)(メチルスルファニル基の酸化的活性化の後のE-3による最終置換;成分A-3の合成に関しては、反応スキームBにおける記載を参照されたい)。

A-4が使用されるとき(合成経路2および3)、第一に中央のフェニルまたはヘテロアリアル環および後者のリンカーL²のリンカーフラグメント(ニトロ アミノ)の前駆体のみが組み込まれる。中間化合物Z-24では、メチルスルファニル基の酸化/活性化のどちらか一方を行い、次いでそれを成分E-3で置換し、最後に還元後に、基R²を導入する(成分E-5を介して)(合成経路2)か、または第一に還元およびE-5とのアミドカップリングを行い、次いで酸化的活性化の後にE-3による求核置換を行う(合成経路3)という別の可能性がある。

40

【0245】

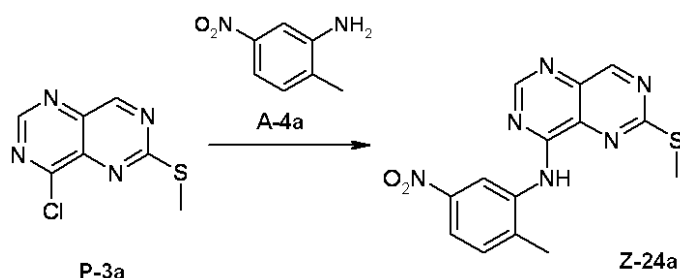
本発明による化合物IVの両方の基R¹および基R²は、他の反応段階(図示せず)において修飾され、本発明によるさらなる化合物IVを得ることができる。これらの反応段階は、置換、アルキル化、アシル化または付加の反応であり得る。

50

a) Z-24aを合成するための方法:

【0246】

【化56】



10

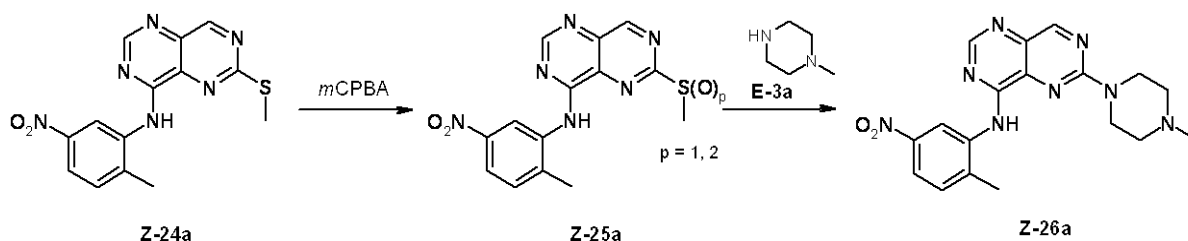
8 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン P - 3 a (3 g、14.11 mmol) および ニトロアニリン A - 4 a (2.21 g、14.53 mmol) をジオキサン (25 mL) および DIPEA (3.393 mL、18.34 mmol) に入れ、撹拌しながら一晩還流させる。後処理のために、反応混合物を蒸発させ、残渣を MeOH に懸濁させ、形成された沈殿物を濾過し、乾燥させ、Z-24a (HPLC - MS : $t_{Ret.} = 2.05 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 329$) を得る。

Z-24aを合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z-24 は、成分 A-4 を P-3 a と反応させることによって得る。

b) Z-26aを合成するための方法:

【0247】

【化57】



20

Z-24a (5 g、14.47 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、RT で mCPBA (3.24 g、14.47 mmol) と合わせ、RT で 2 h 撹拌する。反応混合物を濾過し、濾液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液で 3 回洗浄する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、Z-25a を得る。Z-25a を、さらに精製せずさらに直接反応させる (スルホキシド / スルホンの含量、概ね 85%) 。

30

【0248】

スルホキシド / スルホン Z-25a (85%、1 g、2.47 mmol) および N - メチルピペラジン E - 3 a (4.381 mL、3.95 mmol) を、ジオキサン (6 mL) に入れる。TEA (718 μL 、4.94 mmol) をこの懸濁液に滴下で添加し、次いでそれを 60 に加熱し、1 h 撹拌する。後処理のために、混合物を蒸発させ、残渣を iPrOH / 水と共に懸濁させ、濾過し、乾燥させる。沈殿物は、DCM / MeOH (9 : 1) による NP 上のクロマトグラフィーによって精製し、Z-26a (HPLC - MS : $t_{Ret.} = 1.96 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 381$) を得る。

40

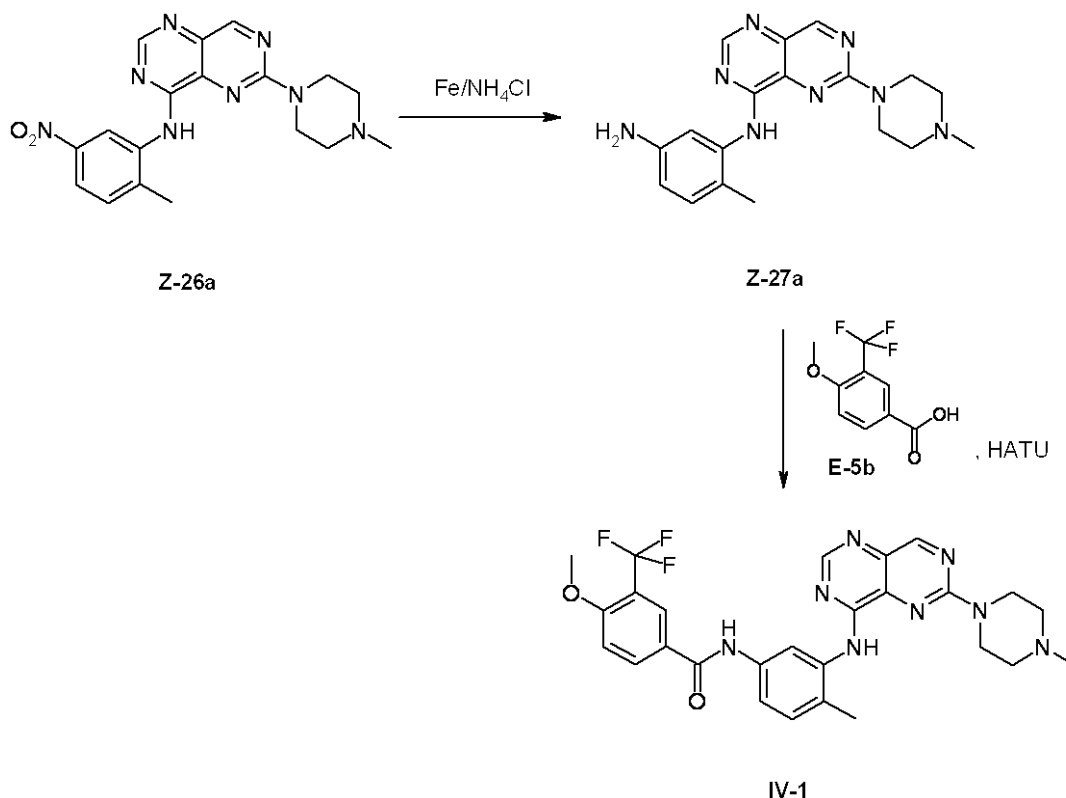
【0249】

Z-26aを合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z-26 は、成分 Z-24 の酸化およびアミン E-3 との反応によって得られる。さらなる中間化合物 Z-26 は、アルコール E-3 (それらのアルコキシドの形態) と、例えば、ナトリウムメトキシドと反応させることによって得る。

c) 例の化合物 IV-1を合成するための方法:

【0250】

【化58】



10

20

ニトロ化合物 Z - 26 a (490 mg、1.29 mmol) を EtOH (10 mL) に溶解し、水 (10 mL) 中の塩化アンモニウム (34 mg、0.64 mmol) と合わせ、60 に加熱する。この温度で鉄粉 (719 mg、12.88 mmol) をバッチ式で加え、混合物を 60 でさらに 1.5 h 攪拌する。冷却後、シリカゲルを通してそれを濾過し、DCM / MeOH で洗浄し、ロータリーエポレーターを使用して得られた濾液を乾燥させ、Z - 27 a (HPLC - MS : $t_{\text{Ret.}} = 1.64 \text{ min}$; MS (M + H) $^+ = 351$) を得る。

30

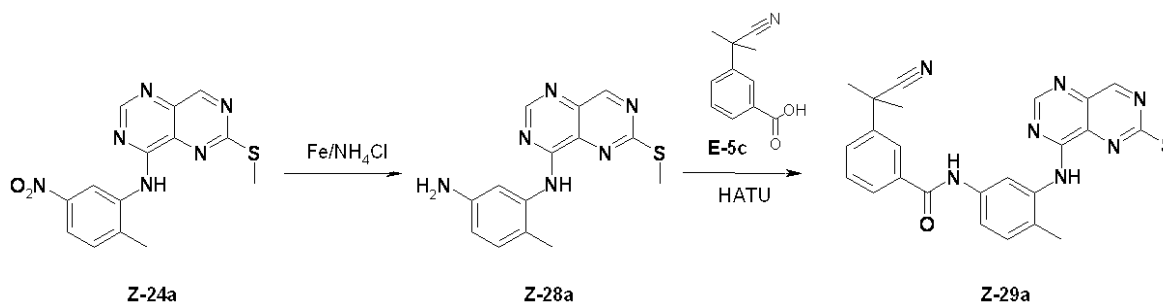
【0251】

4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチル安息香酸 E - 5 b (62 mg、0.29 mmol) を NMP (750 μL) に溶解し、DIPEA (166 μL 、1.03 mmol) および HATU (147 mg、0.39 mmol) と合わせる。1 h 後、アニリン Z - 27 a (90 mg、0.26 mmol) を加え、混合物を RT で攪拌する。反応混合物を分取 HPLC によって精製し、例の化合物 IV - 1 (HPLC - MS : $t_{\text{Ret.}} = 2.17 \text{ min}$; MS (M + H) $^+ = 553$) を得る。

d) Z - 29 a を合成するための方法 :

【0252】

【化59】



40

ニトロ化合物 Z - 24 a (2.96 g、9.02 mmol) をジオキサン (100 mL) に溶解し、水 (100 mL) 中の塩化アンモニウム (241 mg、4.51 mmol) と合わせ、70 に加熱する。この温度で鉄粉 (5.04 g、90.2 mmol) をバツ

50

チ式で加え、混合物を70℃でさらに5h撹拌する。冷却後、シリカゲルを通してそれを濾過し、DCM/MeOHで洗浄し、ロータリーエバポレーターを使用して得られた濾液を乾燥させ、Z-28a (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 1.70 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 299$) を得る。

【0253】

安息香酸E-5c (1g, 5.29mmol)をNMP (10mL)に溶解し、DIEA (3.415mL, 21.14mmol)およびHATU (3.02g, 7.93mmol)と合わせる。1h後、アニリンZ-28a (1.58g, 5.29mmol)を加え、混合物をRTで撹拌する。反応混合物を水と混合する。形成された沈殿物を濾過し、水で繰り返し洗浄し、次いで乾燥させ、Z-29a (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 2.16 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 470$) を得る。

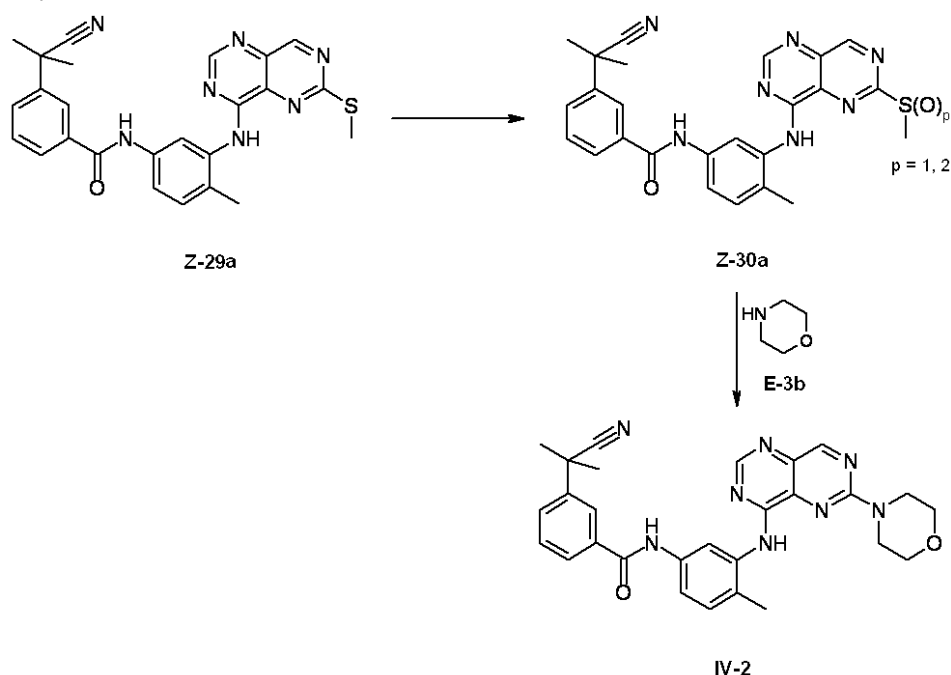
【0254】

Z-29aを合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物Z-29は、成分Z-24の還元および酸E-5との反応によって得る。

e) 例の化合物IV-2を合成するための方法:

【0255】

【化60】



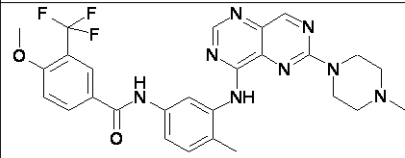
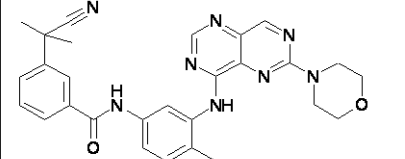
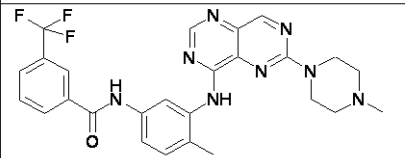
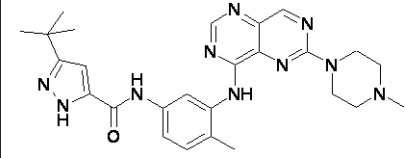
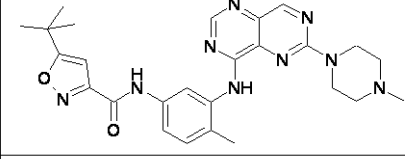
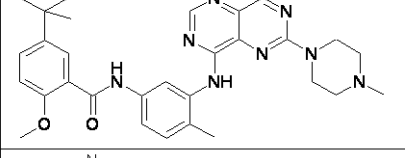
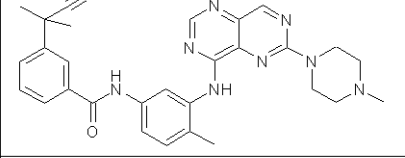
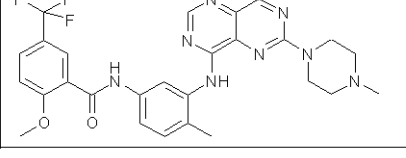
Z-29a (1.91g, 4.07mmol)をDCM (40mL)に懸濁させ、0℃でmCPBA (950mg, 4.23mmol)と合わせ、RTで2h撹拌する。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で2回洗浄する。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、Z-30aを得る。

【0256】

スルホキシド/スルホンZ-30a (1.39g, 2.86mmol)をジオキサン (10mL)に入れ、TEA (1.607mL, 11.45mmol)と混合する。モルホリンE-3b (250μL, 2.86mmol)をこの懸濁液に滴下で添加し、それを60℃に加熱し、4h撹拌する。後処理のために、混合物を蒸発させ、残渣をDMFで溶解し、分取HPLCによって精製し、例の化合物IV-2 (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 2.09 \text{ min}$; $MS (M+H)^+ = 509$) を得る。

【0257】

方法a)からc) (合成経路2)またはa)、d)およびe) (合成経路3)、ならびに示した合成経路1と同じように、IV-1およびIV-2に加え、本発明による下記の化合物IV-3からIV-68をまた調製する(表4)。

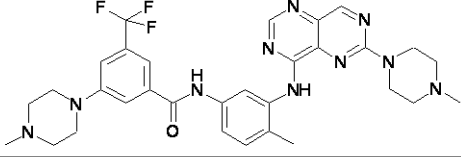
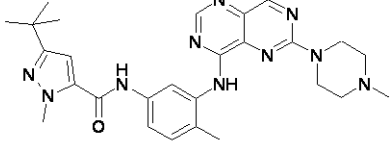
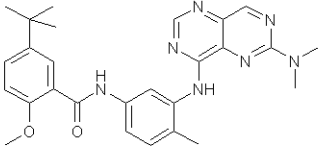
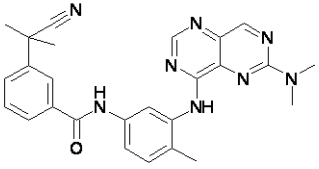
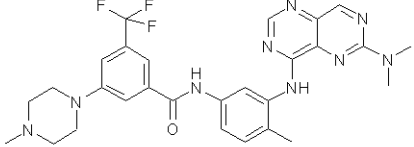
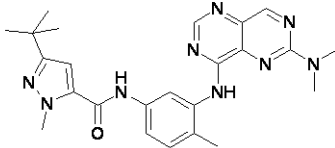
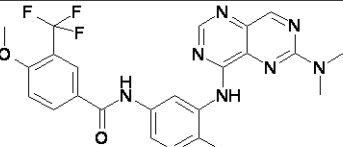
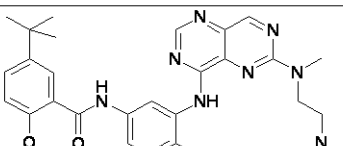
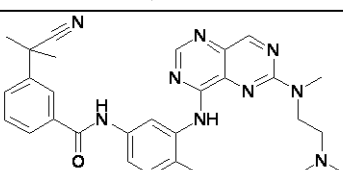
#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
IV-1		2.17	553
IV-2		2.09	509
IV-3		2.17	523
IV-4		1.99	501
IV-5		2.22	502
IV-6		2.40	541
IV-7		2.04	522
IV-8		2.24	553

10

20

30

【 0 2 5 9 】

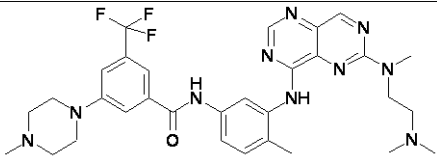
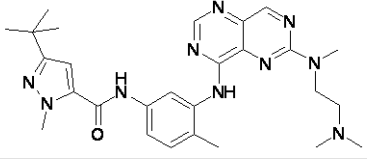
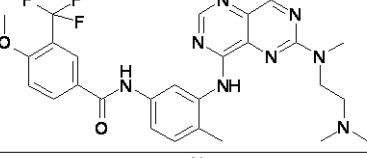
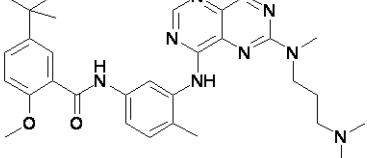
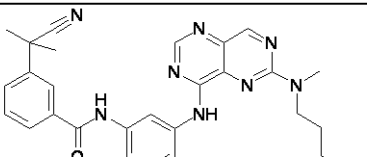
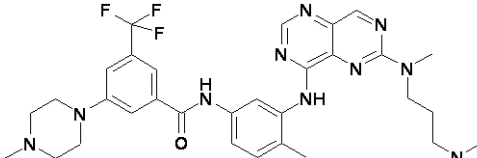
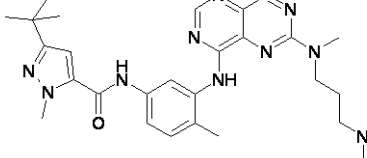
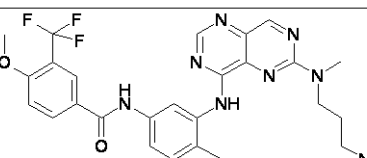
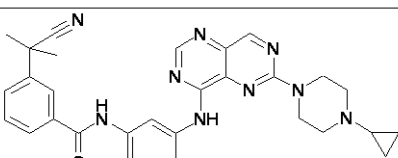
IV-9		2.16	621
IV-10		2.13	515
IV-11		2.58	486
IV-12		2.19	467
IV-13		2.30	566
IV-14		2.30	460
IV-15		2.31	498
IV-16		2.51	543
IV-17		2.15	524

10

20

30

40

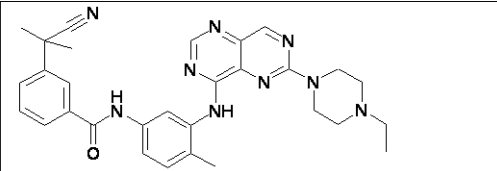
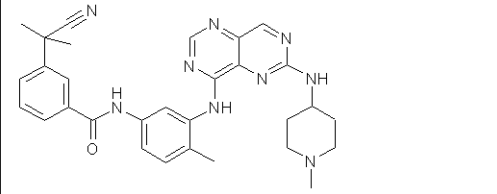
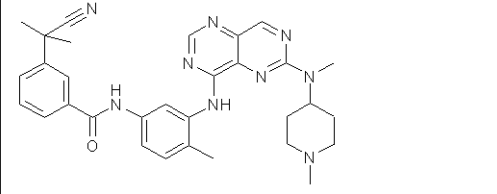
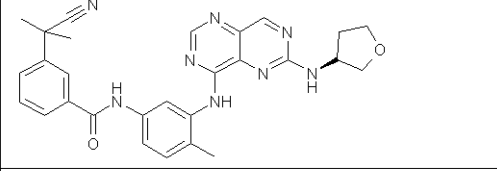
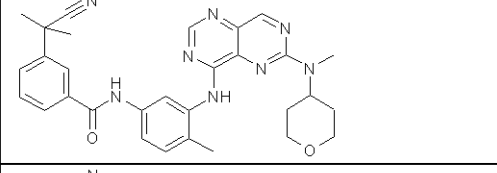
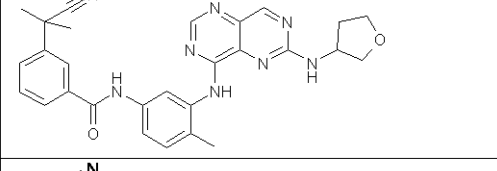
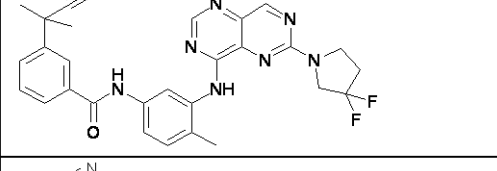
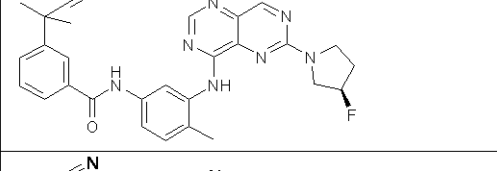
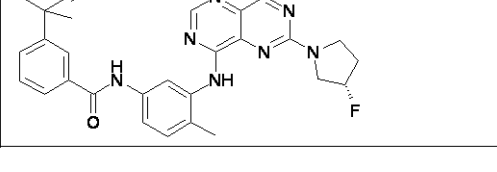
IV-18		2.24	623
IV-19		2.23	517
IV-20		2.25	555
IV-21		2.54	557
IV-22		2.16	538
IV-23		2.28	637
IV-24		2.27	531
IV-25		2.28	569
IV-26		2.29	548

10

20

30

40

IV-27		2.14	536
IV-28		2.05	536
IV-29		2.16	550
IV-30		1.98	509
IV-31		2.20	537
IV-32		1.99	509
IV-33		2.26	529
IV-34		2.18	511
IV-35		2.19	511

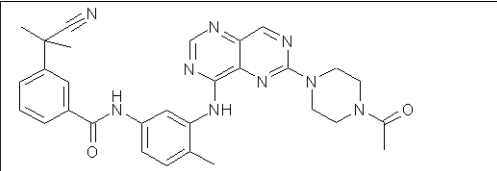
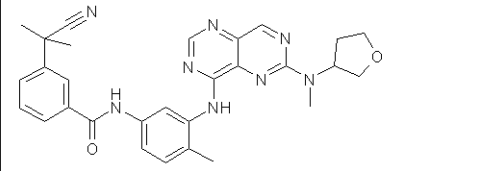
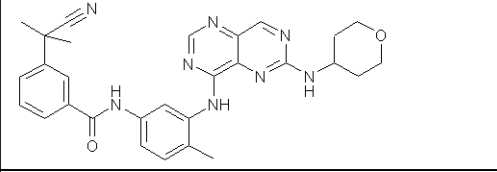
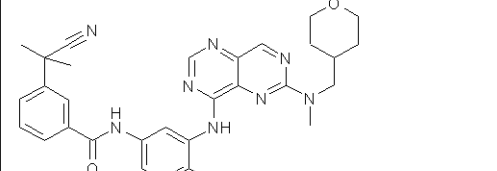
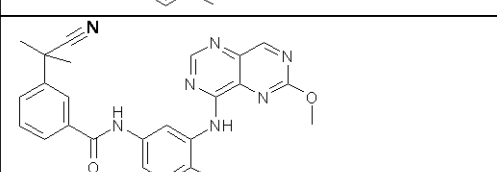
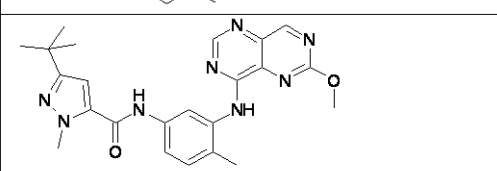
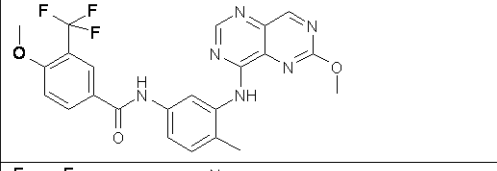
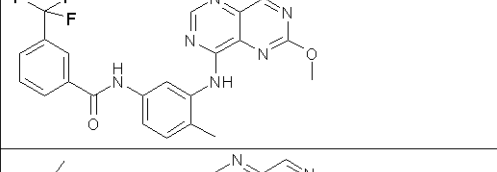
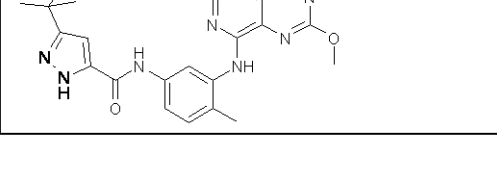
10

20

30

40

【 0 2 6 2 】

IV-36		1.93	550
IV-37		2.13	523
IV-38		2.03	523
IV-39		2.40	551
IV-40*		1.99	454
IV-41*		2.08	447
IV-42*		2.12	485
IV-43*		2.11	455
IV-44*		1.92	433

10

20

30

40

【 0 2 6 3 】

IV-45*		2.18	485
IV-46*		2.11	553
IV-47*		2.06	535
IV-48*		2.17	434
IV-49*		2.28	447
IV-50*		2.23	489
IV-51*		2.11	456
IV-52*		1.99	454
IV-53**		0.0	497

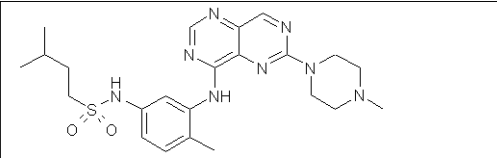
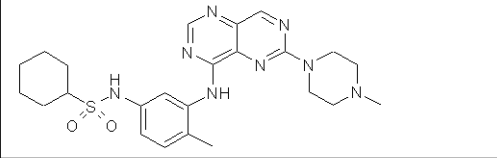
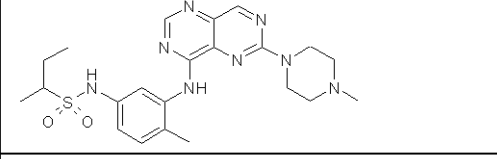
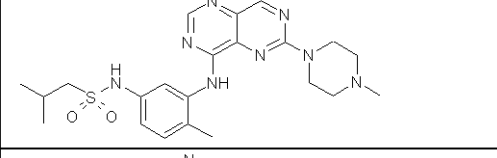
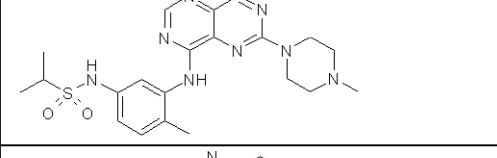
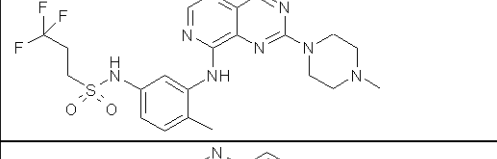
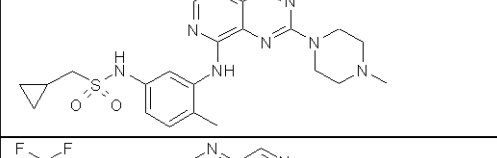
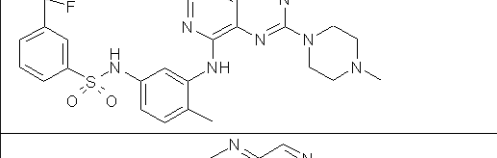
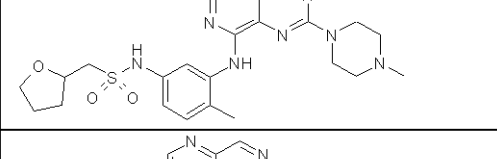
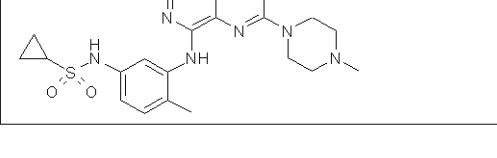
10

20

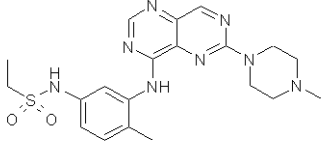
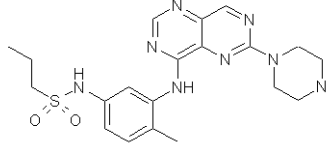
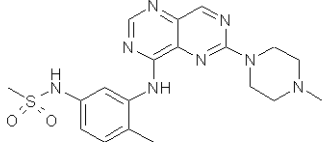
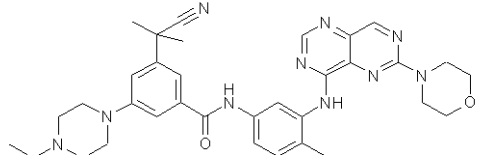
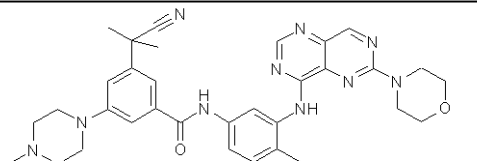
30

40

【 0 2 6 4 】

IV-54**		1.78	485	
IV-55**		1.86	497	
IV-56**		1.72	471	10
IV-57**		1.59	471	
IV-58**		1.56	457	20
IV-59**		1.43	511	
IV-60**		1.60	469	
IV-61**		1.49	559	30
IV-62**		1.39	499	
IV-63**		1.49	455	40

【 0 2 6 5 】

IV-64**		1.44	443
IV-65**		1.58	457
IV-66**		1.29	429
IV-67		1.96	621
IV-68		1.87	607

10

20

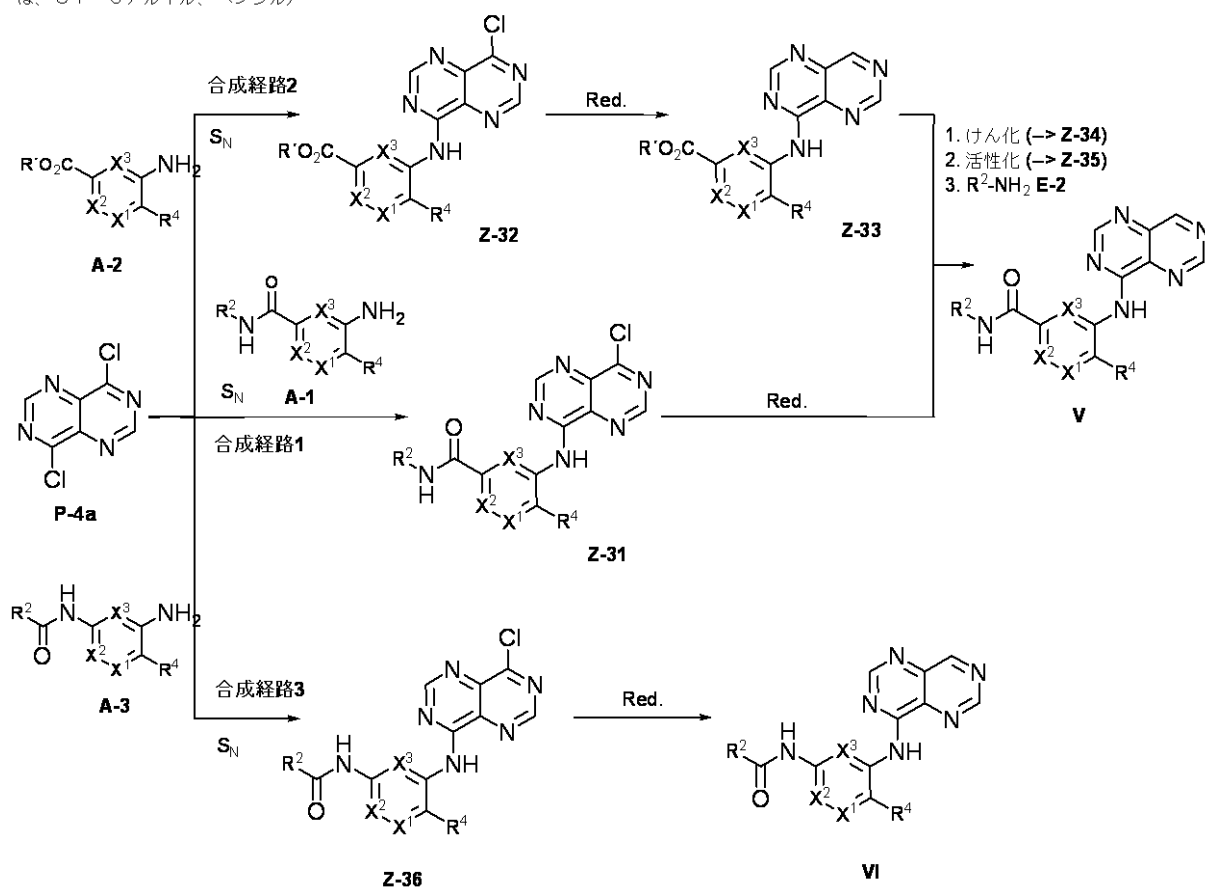
* アミン (E - 3) の代わりに NaOMe を使用

** カルボン酸 E - 5 の代わりにスルホン酸を中間体 Z - 27 にカップリングすることによ

り
【 0 2 6 6 】

【化 6 1】

(R' = 一般のカルボキシル保護基、例えば、C1-6アルキル、ベンジル)



10

20

反応スキーム E

タイプ V および V I の例の化合物

タイプ V および V I の化合物は、8 位において一置換されているピリミドピリミジンである (反応スキーム E)。

【0267】

4, 8 - ジクロロ - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン P - 4 a から出発して、1 個の塩素原子を、アニリン成分 A - 1 (合成経路 1)、A - 2 (合成経路 2) または A - 3 (合成経路 3) で求核的に置換し、さらに他の塩素原子を還元的に除去する。

【0268】

中間化合物 Z - 3 1 または Z - 3 2 得るための A - 1 または A - 2 による置換は、反応スキーム A または C (中間化合物 Z - 2、Z - 3、Z - 1 2 または Z - 1 4 を得るための反応) において例示したステップに相当する態様で行う。例の化合物 V は、Z - 3 1 (還元) から直接得ることができる一方、Z - 3 2 から出発する合成のために、還元に加えて、けん化およびアミン E - 2 とのアミドカップリングがまた必要である。

【0269】

アニリン A - 3 を使用することによって、中間化合物 Z - 3 6 の還元後、逆アミド結合を有する例の化合物 V I が得られる (A - 1 または A - 3 の合成に関しては、反応スキーム A または B についての記載を参照されたい)

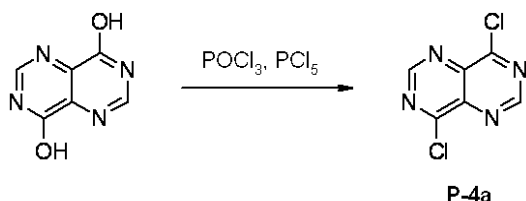
a) P - 4 a を合成するための方法:

【0270】

30

40

【化62】

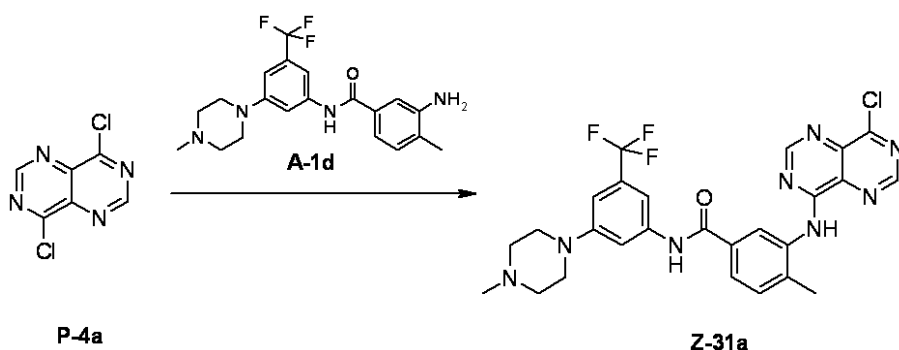


4,8-ジヒドロキシピリミドピリミジン(2.0g、12mmol)を取り出す。オキシ塩化リン(7.0mL、76mmol)および塩化カリウム(2.6g、35mmol)を加える。最後に、五塩化リン(6.2g、30mmol)をバッチ式で加える。反応混合物を130℃で1.5d、およびRTで1.5d撹拌する。過剰なPOCl₃を蒸留し、残渣を水と混合し、DCMで数回抽出する。合わせた有機相をMgSO₄と混合し、シリカゲルを通して濾過し、DCMで洗浄する。濾液を約15mLにゆっくりと蒸発させる。形成された沈殿物を吸引濾過し、P-4a(HPLC-MS:MS(M+H)⁺=200/202/204)を得る。

b) Z-31aを合成するための方法:

【0271】

【化63】



4,8-ジクロロピリミドピリミジンP-4a(100mg、0.50mmol)をTHF(2mL)に入れ、その間氷で冷却する。アニリンA-1d(195mg、0.50mmol)およびDIPEA(0.1mL、0.58mmol)を加える。反応混合物を一晩RTに解凍し、撹拌する。後処理のために、それを少量のアセトニトリルと混合する。沈殿物を濾過し、乾燥させ、Z-31aを得る。

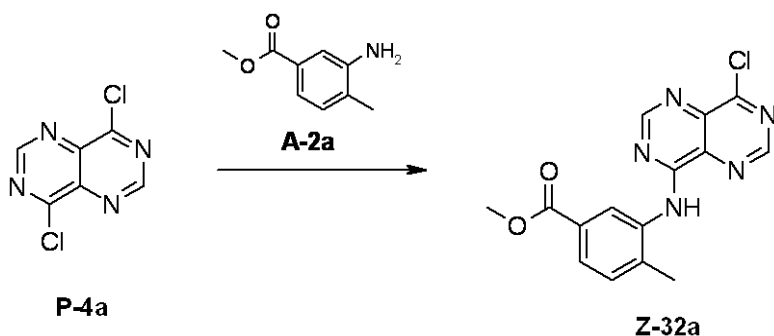
【0272】

Z-31aを合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物Z-31は、成分A-1をP-4aと反応させることによって得る。

c) Z-32aを合成するための方法:

【0273】

【化64】



4,8-ジクロロピリミドピリミジンP-4a(1.0g、4.98mmol)をTHF(20mL)に入れ、氷バス中で冷却する。アニリンA-2a(840mg、4.98mmol)をバッチ式に加える。反応混合物をDIPEA(940μL、5.49mmol)

1) と合わせ、一晩 RT に解凍し、攪拌する。後処理のために、混合物を蒸発乾固し、アセトニトリルに溶解し、5 min 間超音波バス中で処理する。沈殿物を濾過し、水およびアセトニトリルの混合物 (1 : 1) で洗浄し、乾燥させ、Z - 32 a (HPLC - MS : $t_{Ret.} = 1.83 \text{ min}$; MS (M + H)⁺ = 330) を得る。

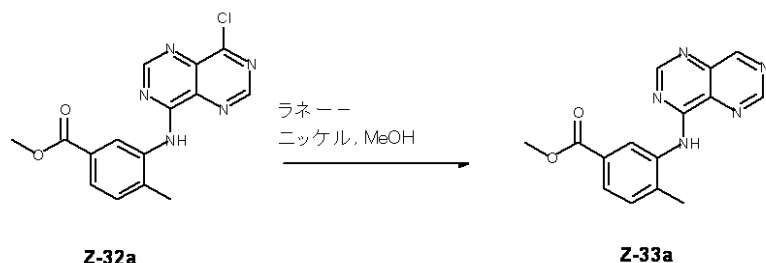
【0274】

Z - 32 a を合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z - 32 は、成分 A - 2 を P - 4 a と反応させることによって得る。

d) Z - 33 a を合成するための方法 :

【0275】

【化65】



10

Z - 32 a (1.25 g, 3.79 mmol) を MeOH (130 mL) に懸濁させ、ラネーニッケルと合わせ、2 パールで一晩水素化する。反応混合物を触媒から濾過し、蒸発乾固し、Z - 33 a (HPLC - MS : $t_{Ret.} = 1.58 \text{ min}$; MS (M + H)⁺ = 296) を得て、それをさらに後処理することなくさらに反応させる (純度、概ね 80%) 。

20

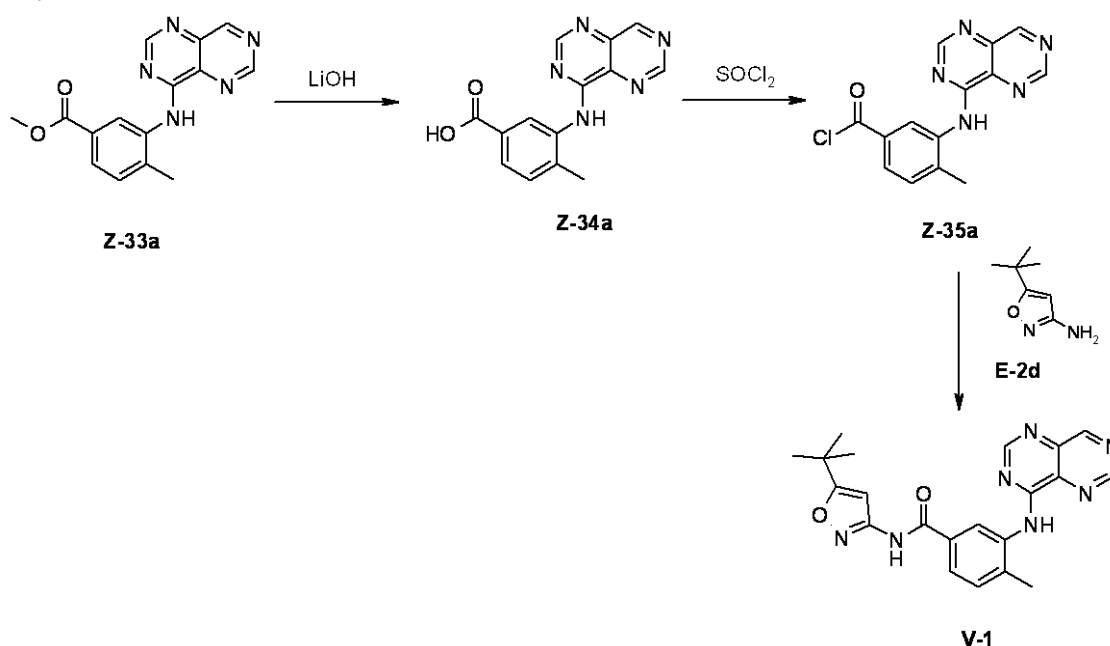
【0276】

Z - 33 a を合成するための方法と同じように、さらなる中間化合物 Z - 33 は、中間化合物 Z - 32 の還元によって得る。

e) 例の化合物 V - 1 を合成するための方法 :

【0277】

【化66】



30

40

エステル Z - 33 a (80%、817 mg、2.21 mmol) を、メタノール性 LiOH 溶液 (270 mg、35 mL の MeOH 中の 11.05 mmol の LiOH) と合わせる。反応混合物を 60 で一晩攪拌する。後処理のために、混合物を 15 mL の水で希釈し、DCM で 1 回抽出する。水相を 2 N の HCl 溶液で酸性 pH に調節し、EE で 5 回

50

抽出する。合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で 1 回抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、Z-34a (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 0.11 \text{ min}$; MS (M+H)⁺ = 282) を得る。

【0278】

安息香酸 Z-34a (462 mg、1.64 mmol) を塩化チオニル (10 mL、134 mmol) に懸濁させる。反応混合物を 1 h 還流させ、60 で一晚撹拌する。過剰な塩化チオニルを除去し、残りをトルエンで共沸的に 1 回乾燥させる。酸塩化物 Z-35a を再び直接使用する。

【0279】

3-アミノ-5-tert-ブチルイソキサゾール E-2d (58 mg、0.40 mmol) を DCM (4 mL) に入れ、ピリジン (200 μ L、2.47 mmol) と合わせ、氷バス中で冷却する。次いで、酸塩化物 Z-35a (120 mg、0.40 mmol) の DCM (3 mL) 溶液を加える。反応混合物を RT で 1 h 撹拌する。後処理のために、混合物を水で希釈し、DCM を除去し、DMF と共に溶液中に入れ、RP-MPLC (7% ~ 90% アセトニトリル) によってクロマトグラフィーにかける。V-1 の生成物含有画分 (HPLC-MS: $t_{Ret.} = 1.94 \text{ min}$; MS (M+H)⁺ = 404) を 2 N の HCl 溶液と混合し、冷凍乾燥させる。

方法 a) および c) から e) (合成経路 2) または示した合成経路 1 と同じように、V-1 に加えて、本発明による下記の化合物 V-2 から V-10 を調製する (表 5)。

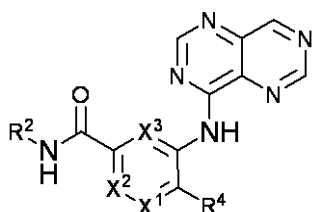
【0280】

タイプ VI の化合物は、示した合成経路 3 によって合成する。

【0281】

【表 5】

表 5

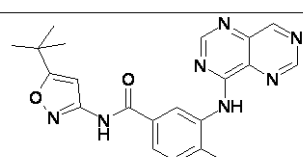
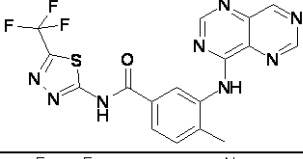
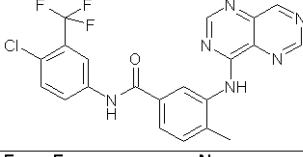
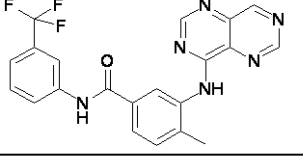
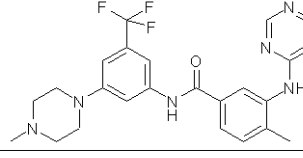
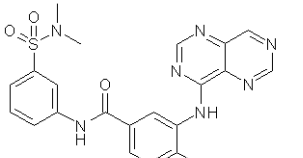
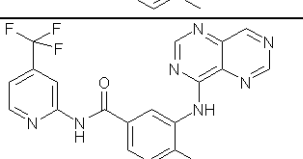
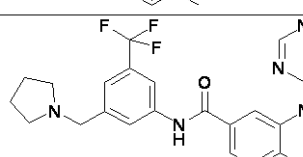
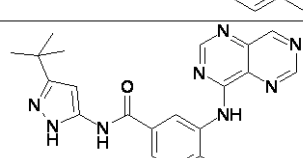
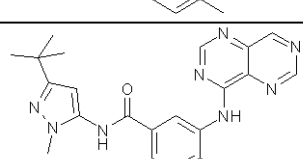


例の化合物 V-1 から V-10

10

20

30

#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
V-1		1.94	404
V-2		1.37	433
V-3		2.17	459
V-4		2.04	425
V-5		2.01	523
V-6		1.78	464
V-7		1.96	426
V-8		1.25	508
V-9		1.04	403
V-10		1.07	417

10

20

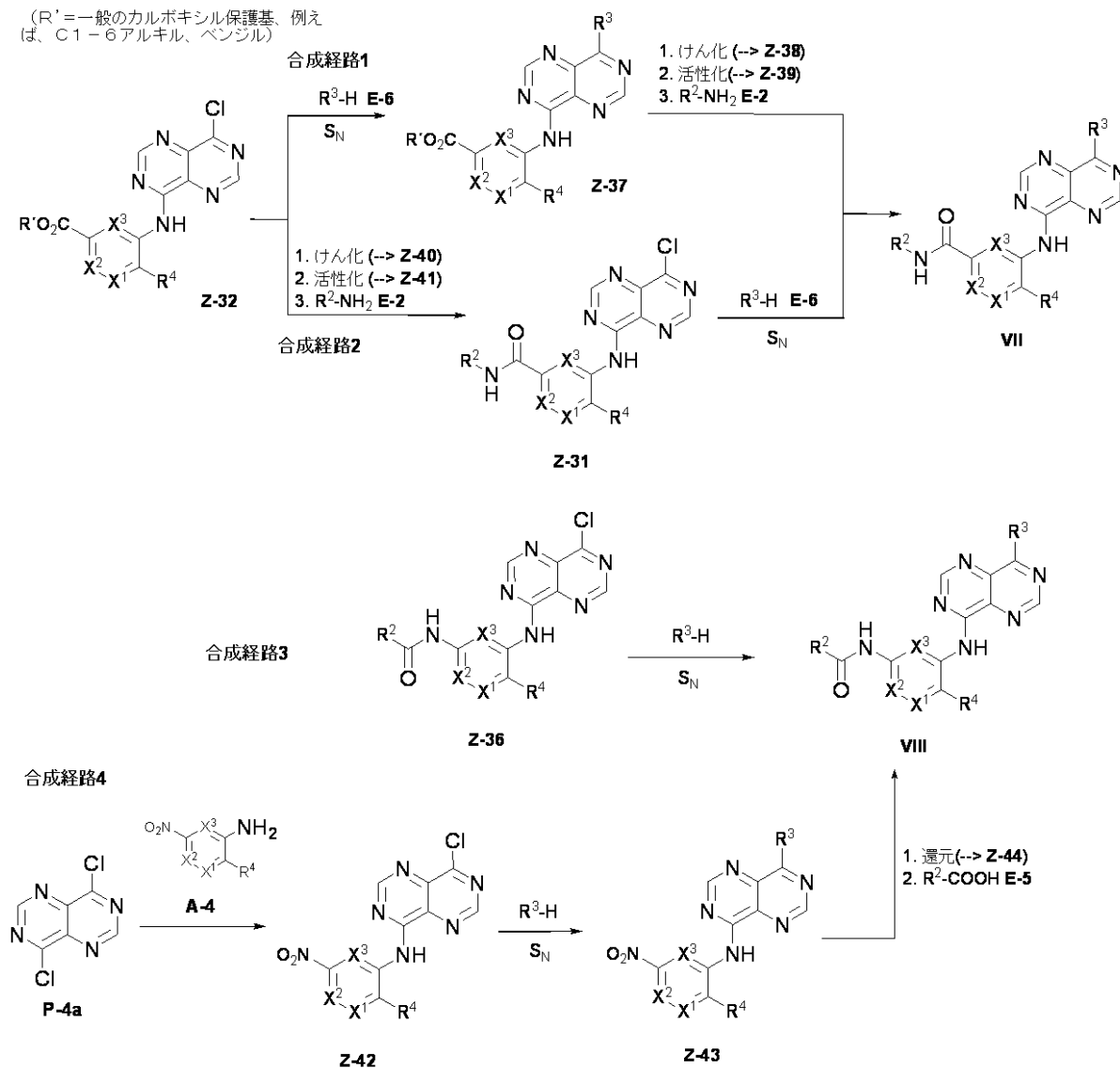
30

40

【化67】

反応スキームF

(R¹ = 一般のカルボキシル保護基、例えば、C1-6アルキル、ベンジル)



【0283】

タイプVIIおよびVIIの例の化合物：

タイプVIIおよびVIIの化合物は、4位および8位において二置換されているピリミドピリミジンである（反応スキームF）。

【0284】

4, 8 - ジクロロ - ピリミド [5 , 4 - d] ピリミジン P - 4 a （合成経路4 Z - 37）または中間化合物 Z - 31、Z - 32 もしくは Z - 36 から出発して（反応スキームEによるP - 4 aからのそれらの合成を参照されたい）、4位における塩素原子を、R³ - H（アンモニア、メチルアミンまたは水 / 水酸化物）で置換する。反応スキームFによる他の反応段階は、既に記載したものに相当する。

a) VII - 1を合成するための方法：

【0285】

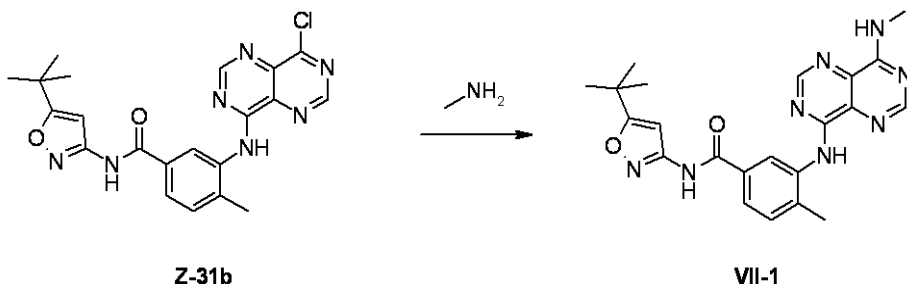
10

20

30

40

【化 6 8】

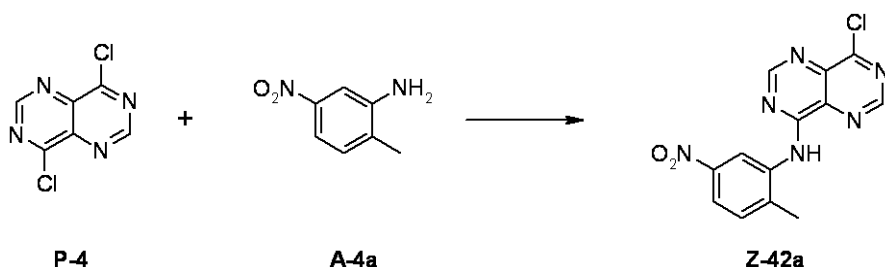


物質 Z - 3 1 b (3 4 %、1 4 1 . 0 m g、0 . 1 0 9 m m o l) をメチルアミン (T H F 中 2 M、1 m L) と混合する。反応混合物を R T で 2 0 m i n 間攪拌する。後処理のために、それを蒸発させ、残渣を D M S O で溶解し、分取 H P L C によって精製し、例の化合物 V I I - 1 (H P L C - M S : $t_{Ret.} = 1 . 8 5 m i n$; M S (M + H) ⁺ = 4 3 3) を得る。

b) Z - 4 2 a を合成するための方法 :

【 0 2 8 6】

【化 6 9】

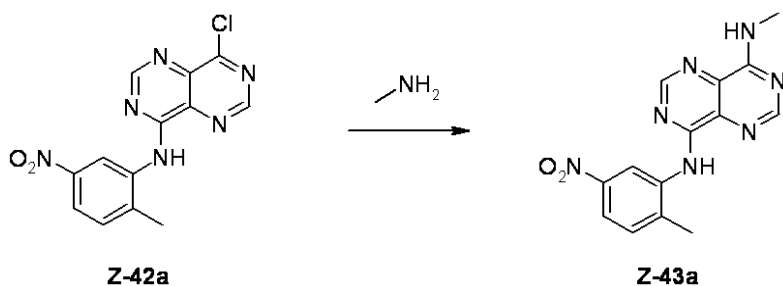


4 , 8 - ジクロロピリミドピリミジン P - 4 (2 . 0 g、9 . 9 5 m m o l) をジオキサン (4 0 m L) に入れ、氷バス中で冷却する。アニリン A - 4 a (1 . 5 1 4 g、9 . 9 5 m m o l) を 2 0 m L のジオキサンに溶解し、4 , 8 - ジクロロピリミドピリミジン溶液に滴下で添加する。次いで、リン酸水素二カリウム三水和物 (3 M、6 . 6 3 3 m L、1 9 . 8 9 m m o l) を加える。反応混合物を R T に加熱し、6 5 ° で一晩攪拌する。後処理のために、混合物を冷却し、蒸発させる。残渣を D C M に溶解し、水で 3 回洗浄する。有機相を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、Z - 4 2 a (H P L C - M S : $t_{Ret.} = 1 . 8 1 m i n$; M S (M + H) ⁺ = 3 1 7) を得る。

c) Z - 4 3 a を合成するための方法 :

【 0 2 8 7】

【化 7 0】



物質 Z - 4 2 a (1 0 0 m g、0 . 3 2 m m o l) をメチルアミン (T H F 中 2 M、2 m L) と混合する。反応混合物を R T で 3 0 m i n 間攪拌する。形成された沈殿物を濾過し、少量の T H F で洗浄し、真空中で乾燥させ、Z - 4 3 a (H P L C - M S : $t_{Ret.} = 1 . 6 8 m i n$; M S (M + H) ⁺ = 3 1 2) を得る。

d) V I I I - 1 を合成するための方法 :

【 0 2 8 8】

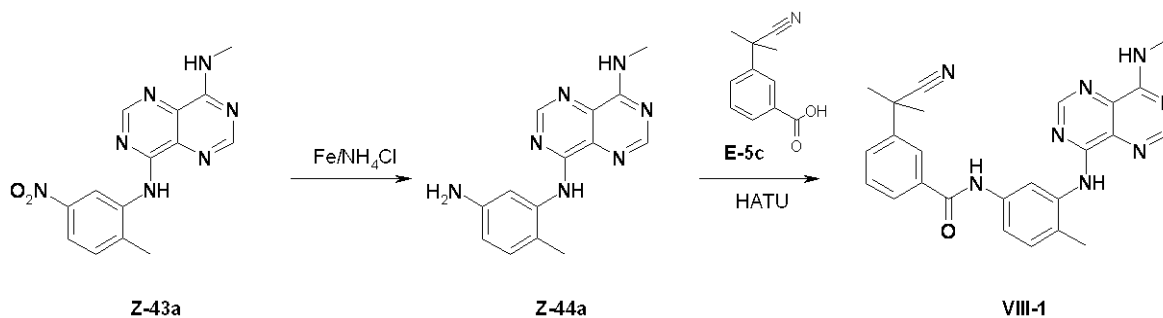
10

20

30

40

【化 7 1】



10

ニトロ化合物 Z - 43 a (80 mg、0.26 mmol) を EtOH (2 mL) に溶解し、水 (2 mL) 中の塩化アンモニウム (7 mg、0.13 mmol) と混合し、75 に加熱する。この温度で鉄粉 (72 mg、1.29 mmol) をバッチ式で加え、混合物を 75 でさらに 1 時間攪拌する。冷却後、シリカゲルを通してそれを濾過し、DCM / MeOH (9 : 1) で洗浄し、ロータリーエポレーターを使用して得られた濾液を乾燥させ、Z - 44 a (HPLC - MS : $t_{Ret.} = 1.25 \text{ min}$; MS (M + H) $^+ = 282$) を得る。

【 0 2 8 9 】

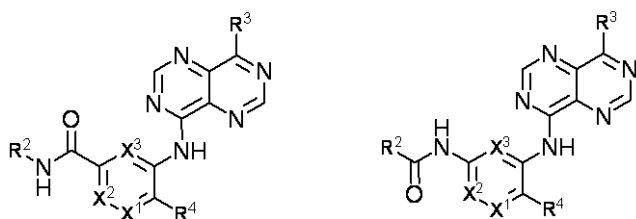
安息香酸 E - 5 c (40 mg、0.21 mmol) を DCM (1 mL) に溶解し、DIPEA (109 μ L、0.63 mmol) および HATU (88 mg、0.23 mmol) と混合する。15 min 後、アニリン Z - 44 a (60 mg、0.21 mmol) を加え、混合物を RT で攪拌する。後処理のために、混合物を蒸発させ、残渣を DMSO で溶解し、分取 HPLC によって精製し、例の化合物 VIII - 1 (HPLC - MS : $t_{Ret.} = 1.78 \text{ min}$; MS (M + H) $^+ = 453$) を得る。

20

【 0 2 9 0 】

【表 6】

表 6



30

例の化合物 VII-1

例の化合物 VIII-1から VIII-3

#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺
VII-1		1.85	433
VIII-1		1.78	453
VIII-2		1.74	425
VIII-3		1.88	439

10

20

【0291】

反応スキーム A ~ F および例の化合物の全てのタイプ (I ~ VII) についてのさらなる情報:

本発明による化合物 (1) を合成するために、重要な遊離体 E - 1、E - 2、E - 3、E - 4、E - 5、A - 2 および A - 4 が特に必要である。これらの出発化合物は、数多くの方法で得てもよい。かなりの数のこのような合成成分が市販されており、または当業者は常法を使用して調製し得る。さらに、これらの成分およびそれらの調製は従来技術から公知であり、または従来技術で公知の方法と同じように通常に行うことができ、またはこれらに展開し得る。これらには特に、下記の公開資料において公開された方法が含まれる。

30

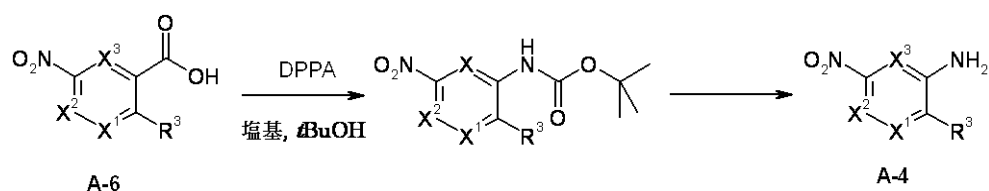
WO 2004 / 050642、WO 2005 / 056535、WO 2005 / 090333、WO 2005 / 115991、US 2006 / 100204、WO 2008 / 003770、WO 2005 / 023761、WO 2008 / 021388、WO 2007 / 075896、WO 2007 / 056016、WO 2008 / 089034、WO 2009 / 003999 および WO 2009 / 003998。

40

遊離体 A - 4 について、クルチウス分解によって芳香族ニトロ酸 A - 6 からそれらを得る代替の可能性がまたある。

【0292】

【化72】



50

- C (O) N H - および - N H C (O) - と異なる組み込まれたリンカーユニット L² について、必要とされる合成成分は、通常に変換し得る。したがって、例えば、カルボン酸の代わりに、スルホン酸を使用して、相当するスルホンアミドを合成し得る。尿素リンカーは、カルボニルピス求電子剤 (例えば、C D I、トリホスゲン) を介してイソシアネートをアミンまたは2個のアミンの化合物と反応させることによって得られる。

【0293】

下記の例は、本発明をこれらの例に限定することなく、本発明による化合物の生物活性を記載する。

【0294】

一般式(1)の化合物は、治療分野におけるそれらの多くの可能な用途によって特徴付けられる。特定のシグナル酵素の阻害、特に、培養したヒト腫瘍細胞の増殖に対する、また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関与する、それらの用途について特に言及すべきである。

10

【0295】

キナーゼ試験 B - R A F (V 6 0 0 E)

希釈系列において、10 μL の被検物質溶液を、マルチウェルプレートに入れる。希釈系列は、一般に 2 μM ~ 0.119 nM または 0.017 nM の濃度範囲が包含されるように選択する。必要に応じて、2 μM の当初の濃度を、50 μM、10 μM または 0.4 μM または 0.2857 μM に変化させ、さらなる希釈をそれに依りて行う。DMSO の最終濃度は 5% である。10 μL の B - R a f (V 6 0 0 E) - キナーゼ溶液をピペット

20

で入れ (20 mM のトリス - H C l (p H 7 . 5)、0.1 mM の E D T A、0.1 mM の E G T A、0.286 mM のオルトパナジン酸ナトリウム、10% グリセロール、1 mg / mL のウシ血清アルブミン、1 mM のジチオスレイトール中に 0.5 ng の B - R a f (V 6 0 0 E) - キナーゼを含有)、混合物を RT で 24 h 振盪しながらインキュベートする。20 μL の A T P 溶液 [最終濃度 : 250 μM の A T P、30 mM のトリス - H C l (p H 7 . 5)、0.02% B r i j、0.2 mM のオルトパナジン酸ナトリウム、10 mM の酢酸マグネシウム、0.1 mM の E G T A、ホスファターゼカクテル (S i g m a、# P 2 8 5 0、メーカーの推奨により希釈)、0.1 mM の E G T A] および 10 μL の M E K 1 溶液 [50 ng のピオチン化 M E K 1 (例えば、E Z - 連結スルホ - N H S - L C - ピオチン試薬、P i e r c e、# 2 1 3 3 5 によって、標準的手順によって精

30

製した M E K 1 から調製) を含有] を添加することによってキナーゼ反応を開始させ、常に振盪しながら RT で 60 min 間行う。12 μL の E D T A 溶液 (100 mM) を加えることによって反応を停止させ、インキュベーションをさらに 5 min 間続ける。ストレプトアビジンをコーティングしたプレート (例えば、S t r e p t a w e l l H i g h B o n d、R o c h e、# 1 1 9 8 9 6 8 5 0 0 1) に 55 μL の反応溶液を移し、ピオチン化 M E K 1 をプレートに結合させるために RT で 1 h 穏やかに振盪する。液体を除去した後、プレートを 200 μL の 1 x P B S および 100 μL の一次抗体およびユウロピウム標識二次抗体の溶液 [抗ホスホ - M E K (S e r 2 1 7 / 2 2 1)、C e l l S i g n a l i n g、# 9 1 2 1 および E u - N 1 標識ヤギ - 抗ウサギ抗体、P e r k i n E l m e r、# A D 0 1 0 5] で 5 回洗浄し、一次抗体を D e l f i a アッセイ緩衝液 (P e r k i n E l m e r、# 1 2 4 4 - 1 1 1) で 1 : 2 0 0 0 に希釈し、二次抗体を 0.4 ~ 0.5 μg / mL に希釈する。RT で 1 h 振盪した後、溶液を流して捨て、200 μL の D e l f i a 洗浄緩衝液 (P e r k i n E l m e r、# 4 0 1 0 - 0 0 1 0 / # 1 2 4 4 - 1 1 4) で 5 回洗浄する。200 μL の増強溶液 (P e r k i n E l m e r、# 4 0 0 1 - 0 0 1 0 / # 1 2 4 4 - 1 0 5) を加えた後、混合物を RT で 10 min 間振盪し、次いでプログラム「D e l f i a T i m e R e s o l v e d F l u o r e s c e n c e (ユウロピウム)」を使用して W a l l a c V i c t o r 中で測定する。I C₅₀ 値は、ソフトウェアプログラム (G r a p h P a d P r i z m) を使用してこれらの投与量活性曲線から得る。

40

50

【0296】

表 7 は、上記の B - R A F - キナーゼ試験を使用した本発明による化合物について決定した IC_{50} 値を示す。

【 0 2 9 7 】

【 表 7 】

表 7

#	IC_{50} [nM]	#	IC_{50} [nM]	#	IC_{50} [nM]	
I-1	26	I-55	<1	II-13	7	10
I-2	9	I-56	<1	II-14	4	
I-3	9	I-57	<1	II-15	40	
I-4	7	I-58	1	II-16	45	
I-5	5	I-59	1	II-17	13	
I-6	68	I-60	<1	II-18	9	
I-7	3	I-61	<1	II-19	9	
I-8	2	I-62	2	III-1	2	
I-9	3	I-63	1	III-2	<1	
I-10	1	I-64	<1	III-3	118	
I-11	1	I-65	<1	III-4	2	
I-12	2	I-66	<1	III-5	2	20
I-13	4	I-67	3	III-6	7	
I-14	3	I-68	<1	III-7	1	
I-15	1	I-69	2	III-8	3	
I-16	1	I-70	3	III-9	7	
I-17	1	I-71	7	III-10	6	
I-18	3	I-72	12	III-11	4	
I-19	57	I-73	2	III-12	2	
I-20	50	I-74	3	III-13	9	
I-21	22	I-75	54	III-14	3	
I-22	13	I-76	1	III-15	5	
I-23	14	I-77	2	III-16	2	
I-24	9	I-78	8	III-17	3	
I-25	3	I-79	19	III-18	4	30
I-26	70	I-80	2	III-19	1	
I-27	83	I-81	3	III-20	3	
I-28	13	I-82	676	III-21	3	
I-29	15	I-83	2203	III-22	6	
I-30	35	I-84	11	III-23	7	
I-31	58	I-85	7	III-24	5	
I-32	14	I-86	4	III-25	2	
I-33	12	I-87	9	III-26	24	
I-34	2	I-88	10	III-27	8	
I-35	2	II-1	26	III-28	3	
I-36	4	II-2	41	III-29	2	
I-37	4	II-3	50	III-30	2	40
I-38	6	II-4	81	III-31	<1	
I-39	5	II-5	50	III-32	1	
I-40	3	II-6	96	III-33	1	
I-41	5	II-7	15	III-34	2	
I-42	9	II-8	2	III-35	5	
I-43	4	II-9	24	III-36	3	
I-52	55	II-10	25	III-37	4	
I-53	21	II-11	20	III-38	5	
I-54	5	II-12	7	III-39	2	

【 0 2 9 8 】

#	IC ₅₀ [nM]	#	IC ₅₀ [nM]	#	IC ₅₀ [nM]	
III-40	2	III-88	5	III-136	3	
III-41	1	III-89	4	III-137	3	
III-42	64	III-90	5	III-138	<1	
III-43	972	III-91	1	III-139	3	
III-44	>2000	III-92	1	III-140	5	
III-45	283	III-93	1	III-141	2	
III-46	451	III-94	6	III-142	3	
III-47	95	III-95	2	III-143	2	
III-48	>1000	III-96	2	III-144	<1	10
III-49	587	III-97	4	III-145	2	
III-50	5	III-98	2	III-146	<1	
III-51	381	III-99	5	III-147	1	
III-52	2231	III-100	4	III-148	1	
III-53	318	III-101	1	III-149	<1	
III-54	543	III-102	4	III-150	2	
III-55	>150	III-103	2	III-151	1	
III-56	1989	III-104	1	III-152	<1	
III-57	1827	III-105	3	III-153	<1	
III-58	88	III-106	2	III-154	4	
III-59	835	III-107	1	III-155	2	
III-60	230	III-108	<1	III-156	<1	20
III-61	2242	III-109	2	III-157	3	
III-62	546	III-110	1	III-158	7	
III-63	13	III-111	<1	III-159	5	
III-64	>1000	III-112	2	III-160	3	
III-65	4171	III-113	2	III-161	6	
III-66	1139	III-114	2	III-162	<1	
III-67	5	III-115	2	III-163	9	
III-68	8	III-116	<1	III-164	2	
III-69	6	III-117	2	III-165	<1	
III-70	4	III-118	2	III-166	4	
III-71	3	III-119	3	III-167	5	
III-72	4	III-120	3	III-168	<1	30
III-73	4	III-121	2	III-169	1	
III-74	1	III-122	2	III-170	<1	
III-75	1	III-123	<1	III-171	3	
III-76	11	III-124	3	III-172	2	
III-77	2	III-125	4	III-173	1	
III-78	2	III-126	<1	III-174	2	
III-79	1	III-127	3	III-175	<1	
III-80	6	III-128	3	III-176	4	
III-81	2	III-129	2	III-177	4	
III-82	20	III-130	3	III-178	2	
III-83	8	III-131	2	III-179	>7000	
III-84	2	III-132	<1	III-180	3	40
III-85	7	III-133	<1	III-181	17	
III-86	<1	III-134	2	III-182	245	
III-87	3	III-135	4	III-183	>15000	

#	IC ₅₀ [nM]	#	IC ₅₀ [nM]	#	IC ₅₀ [nM]
III-184	2880	III-232	4	III-280	10000
III-185	>15000	III-233	571	III-281	5
III-186	26	III-234	15	III-282	1400
III-187	>2000	III-235	2	III-283	3
III-188	104	III-236	1124	III-284	3
III-189	>15000	III-237	2	III-285	274
III-190	1535	III-238	87	III-286	3
III-191	>15000	III-239	6	III-287	1
III-192	2	III-240	4	III-288	2
III-193	>15000	III-241	48	III-289	13
III-194	>2000	III-242	19	III-290	1
III-195	59	III-243	<1	III-291	21
III-196	16	III-244	<1	III-292	36
III-197	>15000	III-245	460	III-293	7
III-198	11	III-246	29	III-294	1
III-199	23	III-247	1	III-295	17
III-200	971	III-248	2	III-296	198
III-201	>10000	III-249	10	III-297	1
III-202	>2000	III-250	40	III-298	1
III-203	>10000	III-251	19	III-299	5
III-204	4	III-252	8	III-300	4
III-205	>2000	III-253	269	III-301	<1
III-206	2	III-254	2000	III-302	115
III-207	11	III-255	23	III-303	7
III-208	>2000	III-256	15000	III-304	<1
III-209	162	III-257	61	III-305	2
III-210	>2000	III-258	15000	III-306	4
III-211	4	III-259	505	III-307	114
III-212	>15000	III-260	2000	III-308	47
III-213	3	III-261	<1	III-309	4
III-214	56	III-262	9	III-310	50
III-215	>10000	III-263	15	III-311	2
III-216	3	III-264	2600	III-312	27
III-217	2	III-265	4	III-313	200
III-218	293	III-266	1	III-314	9
III-219	8	III-267	836	III-315	<1
III-220	5	III-268	120	III-316	3
III-221	171	III-269	33	III-317	14
III-222	<1	III-270	20	III-318	2
III-223	15	III-271	10	III-319	1
III-224	<1	III-272	2	III-320	2
III-225	2	III-273	31	III-321	<1
III-226	101	III-274	3	III-322	1
III-227	41	III-275	2	III-323	11
III-228	5	III-276	6	III-324	55
III-229	1	III-277	23	III-325	1400
III-230	6	III-278	88	III-326	292
III-231	29	III-279	6	III-327	56

10

20

30

40

#	IC ₅₀ [nM]	#	IC ₅₀ [nM]	#	IC ₅₀ [nM]
III-328	442	III-378	8	III-426	<1
III-329	17	III-379	6	III-427	2
III-330	6	III-380	1400	III-428	<1
III-331	10	III-381	3	III-429	2
III-332	4	III-382	<1	III-430	7
III-333	56	III-383	4	III-431	3
III-334	10	III-384	2	III-432	6
III-335	8	III-385	2	III-433	7
III-336	140	III-386	1	III-435	1
III-337	2	III-387	2	III-436	2
III-338	41	III-388	<1	III-437	2
III-339	1	III-389	<1	III-438	6
III-340	4	III-390	<1	III-439	4
III-341	<1	III-391	1	III-440	272
III-342	2121	III-392	3	III-441	2
III-343	2	III-393	1	III-442	1
III-344	7	III-394	1	III-443	1
III-345	1	III-395	4	III-444	4
III-346	7000	III-396	3	III-445	2
III-347	1	III-397	4	III-446	6
III-348	<1	III-398	1	III-447	13
III-349	<1	III-399	2	III-448	8
III-350	<1	III-400	4	III-449	3
III-351	<1	III-401	3	III-450	3
III-353	<1	III-402	2	III-454	4
III-354	20	III-403	3	III-455	8
III-355	<1	III-404	6	III-456	3
III-356	<1	III-405	5	III-457	4
III-357	<1	III-406	3	III-458	1
III-358	1	III-407	10	III-459	2
III-359	2	III-408	25	III-460	4
III-360	3	III-409	9	III-461	2
III-361	2	III-410	1	III-462	1
III-362	3	III-411	3	III-463	2
III-363	<1	III-412	5	III-465	2
III-364	<1	III-413	<1	III-467	2
III-365	1	III-414	7	III-468	<1
III-366	6	III-415	3	III-469	<1
III-367	2	III-416	1	III-470	2
III-368	14	III-417	<1	III-471	4
III-369	2	III-418	2	III-472	2
III-370	1	III-419	1	III-473	1
III-372	5	III-420	1	III-474	1
III-373	8	III-421	12	III-476	17
III-374	2000	III-422	5	III-480	4
III-375	2000	III-423	<1	III-481	1
III-376	7	III-424	6	III-482	4
III-377	4	III-425	7	III-483	1

10

20

30

40

#	IC ₅₀ [nM]	#	IC ₅₀ [nM]	#	IC ₅₀ [nM]	
III-484	3	III-533	6	III-587	65	
III-485	3	III-534	106	III-591	1	
III-486	4	III-535	4	III-592	<1	
III-487	13	III-536	1	III-593	1	
III-488	6	III-537	12	III-594	1	
III-489	1	III-538	10	III-595	1	
III-490	2	III-539	2	III-596	2	
III-491	2	III-540	5	III-597	5	
III-492	2	III-541	15	III-598	<1	10
III-493	5	III-542	12	III-599	1	
III-494	4	III-543	3	III-600	3	
III-495	2	III-544	1	III-601	6	
III-496	2	III-545	2	III-602	9	
III-497	2	III-546	4	III-603	1	
III-499	3	III-547	<1	III-604	3	
III-500	<1	III-548	3	III-605	6	
III-501	25	III-549	8	III-606	3	
III-502	8	III-550	4	III-607	1	
III-503	1	III-551	1	III-608	7	
III-504	2	III-552	17	IV-1	13	
III-505	49	III-553	2	IV-2	<1	20
III-506	4	III-554	3	IV-3	12	
III-507	1	III-555	18	IV-4	44	
III-508	3	III-556	7	IV-5	129	
III-509	5	III-557	4	IV-7	1	
III-510	<1	III-558	23	IV-10	221	
III-511	4	III-559	14	IV-12	1	
III-512	2	III-560	7	IV-13	3	
III-513	1	III-561	9	IV-15	3	
III-514	1	III-562	1	IV-18	9	
III-515	<1	III-563	2	IV-22	2	
III-516	<1	III-564	1	IV-23	4	
III-517	3	III-565	11	IV-24	72	30
III-518	2	III-567	2	IV-26	2	
III-519	<1	III-568	1	IV-27	1	
III-520	2	III-569	2	IV-28	1	
III-521	2	III-570	<1	IV-29	1	
III-522	3	III-571	2	IV-30	<1	
III-523	1	III-572	1	IV-31	5	
III-524	3	III-575	3	IV-32	1	
III-525	3	III-577	2	IV-33	2	
III-526	4	III-580	28	IV-34	2	
III-527	<1	III-581	33	IV-35	2	
III-528	2	III-582	74	IV-36	4	
III-529	3	III-583	32	IV-37	1	40
III-530	582	III-584	18	IV-38	2	
III-531	13	III-585	27	IV-39	4	
III-532	2	III-586	193	IV-40	2	

#	IC ₅₀ [nM]	
IV-42	13	
IV-46	3	
IV-50	59	
IV-53	10000	
IV-54	10000	
IV-55	10000	
IV-56	10000	
IV-57	10000	10
IV-58	49	
IV-59	2000	
IV-60	2000	
IV-61	10000	
IV-62	2000	
IV-63	595	
IV-64	521	
IV-65	2000	
IV-66	10000	
IV-67	2	
IV-68	3	
V-1	2	20
V-8	4	
V-9	5	
V-10	14	
VII-1	1	
VIII-1	<1	
VIII-2	30	
VIII-3	13	

【0303】

培養したヒト黒色腫細胞の増殖の阻害の測定 (SK-MEL-28、B-RAF^{V600E}変異)

培養したヒト腫瘍細胞の増殖を測定するために、黒色腫細胞系SK-MEL-28の細胞 [アメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC)] を、10%ウシ胎仔血清、2%炭酸水素ナトリウム、1mMのピルビン酸ナトリウム、1%非必須アミノ酸 (例えば、Cambrexから、#BE13-114E) および2mMのグルタミンを補充したMEM培地中で培養する。SK-MEL28細胞を、補充したMEM培地 (上記を参照されたい) 中でウェル毎に2500個の細胞の密度で96ウェル平底皿に入れ、インキュベーター (37°Cおよび5%CO₂) 中で一晩インキュベートする。50μM~3.2nMの濃度範囲が包含されるように、活性物質を異なる濃度で細胞に加える。必要に応じて、50μMの当初の濃度を10μMまたは2μMに変化させ、それに合わせて (0.6nMまたは0.12nMに) さらなる希釈を行う。さらに72hのインキュベーション期間後、20μLのAlamarBlue試薬 (Serotec Ltd.、#BUF012B) を各ウェルに加え、細胞をさらに3~6h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) で決定する。EC₅₀値は、ソフトウェアプログラム (GraphPadPrizm) を使用して計算する。

【0304】

培養したヒト黒色腫細胞の増殖の阻害の測定 (A375、B-RAF^{V600E}変異)

培養したヒト腫瘍細胞の増殖を測定するために、黒色腫細胞系A375の細胞 [アメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC)] を、10%ウシ胎仔血清および2%炭酸水素ナトリウムを補充したDMEM培地中で培養する。被検物質を、SK-MEL28細胞 (上記

を参照されたい) について記載した手順によって A 3 7 5 細胞で試験するが、ウェル毎に 5 0 0 0 個の細胞でそれらを播種する。

【0305】

タイプ I から V I I I の例の化合物の大部分 (表 1 ~ 6) は、細胞の A 3 7 5 および S K - M E L - 2 8 増殖試験において良好から非常に良好な活性、すなわち 5 μ M 未満、一般に 1 μ M 未満の E C₅₀ 値を示す。

【0306】

活性物質は、B - R A F 変異を有さない細胞系に対して有意により低い抗増殖性効果を有し、すなわち E C₅₀ 値は一般に、B - R A F 変異細胞系の E C₅₀ 値より 1 0 倍高いことに特徴付けられる。

活性物質の細胞の選択性は、ホスホ - E R K 低下の E C₅₀ 値が、B - R A F 変異細胞系における抗増殖性作用の E C₅₀ 値と相関するという事実によって示される。

【0307】

培養したヒト黒色腫細胞におけるホスホ - E R K シグナルの低下の測定 (S K - M E L - 2 8、B - R A F^{V600E}変異)

培養したヒト腫瘍細胞のホスホ - E R K シグナルにおける低下を測定するために、黒色腫細胞系 S K - M E L - 2 8 の細胞 [アメリカ培養細胞系統保存機関 (A T C C)] を、1 0 % ウシ胎仔血清、2 % 炭酸水素ナトリウム、1 m M のピルビン酸ナトリウム、1 % 非必須アミノ酸 (例えば、C a m b r e x から、# B E 1 3 - 1 1 4 E) および 2 m M のグルタミンを補充した M E M 培地中で培養する。S K - M E L 2 8 細胞を、補充した M E M 培地 (上記を参照されたい) 中でウェル毎に 7 5 0 0 個の細胞の密度で 9 6 ウェル平底皿に入れ、インキュベーター (3 7 °C および 5 % C O₂) 中で一晩インキュベートする。

1 0 μ M ~ 2 . 4 n M の濃度範囲が包含されるように、活性物質を異なる濃度で細胞に加える。必要に応じて、1 0 μ M の当初の濃度を 5 0 μ M または 2 . 5 μ M に変化させ、それに応じて (1 2 . 2 n M または 0 . 6 n M まで) さらなる希釈を行う。さらに 2 h のインキュベーション期間後に、細胞を 4 % ホルムアルデヒドで固定し、P B S 中の 0 . 1 % T r i t o n X - 1 0 0 で透過性を与える。非特異的抗体結合は、T B S - 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低下させる。リン酸化 E R K を、マウスモノクローナル抗 - ニリン酸化 E R K 1 / 2 抗体 (S i g m a から、# M 8 1 5 9) によって検出する。P B S 中の 0 . 1 % T w e e n 2 0 による洗浄ステップの後に、二次抗体 (D A K O からのペルオキシダーゼカップリングポリクローナルウサギ抗マウス I g G、# P 0 1 6 1) によって、結合した一次抗体を検出する。さらなる洗浄ステップの後に、基質 (B e n d e r M e d S y s t e m s から T M B ペルオキシダーゼ基質溶液、# B M S 4 0 6) を加える。1 M のリン酸で数分後に色反応を止める。M o l e c u l a r D e v i c e s から S p e c t r a m a x P l u s リーダーで 4 5 0 n m にて色を測定する。E C₅₀ 値を、ソフトウェアプログラム (G r a p h P a d P r i z m) 使用して計算する。

【0308】

本発明の物質は、B - R A F - キナーゼ阻害剤である。D N A 染色、それに続く F A C S または C e l l o m i c s A r r a y S c a n 分析によって示すことができるように、本発明による化合物によって達成される増殖の阻害は、とりわけ D N A 合成期への移行を防止することによって実現される。処理された細胞は、細胞周期の G 1 期において停止する。

【0309】

適宜に、本発明による化合物をまた、他の腫瘍細胞で試験する。例えば、これらの化合物は、結腸癌系、例えば、C o l o 2 0 5 に有効であり、これおよび他の適応症において使用し得る。これは、異なるタイプの腫瘍の治療のための本発明による化合物の有用性を示す。

それらの生物学的特性に基づいて、本発明によれる一般式 (1) の化合物、それらの互変異性体、ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物、および全て

10

20

30

40

50

の上記の形態の塩は、過剰または異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患の治療に適している。

【0310】

このような疾患には、例えば、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、真菌および/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、癌腫および肉腫）、皮膚疾患（例えば、乾癬）；細胞の数の増加に特徴付けられる過形成に基づく疾患（例えば、線維芽細胞、肝細胞、骨および骨髄細胞、軟骨組織または平滑筋細胞または上皮細胞（例えば、子宮内膜増殖症））；骨疾患および心血管疾患（例えば、再狭窄および肥大）が含まれる。それらはまた、放射線、UV処理および/または細胞分裂抑制性処理によってもたらされる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）を保護するのに適している。

10

【0311】

例えば、下記の癌は、これだけに限定されないが、本発明による化合物によって治療し得る。脳腫瘍（例えば、聴神経鞘腫、星状細胞腫（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神経膠芽腫など）、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍（プロラクチノーマ、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膠腫など）；神経腫瘍（新生物）、例えば、植物性神経系の腫瘍（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（切断神経腫、神経線維腫、ニューリノーマ（神経鞘腫、シュワン細胞腫）および悪性神経鞘腫など）、ならびに中枢神経系の腫瘍（脳および骨髄腫瘍など）など；腸癌（例えば、直腸、結腸、肛門、小腸および十二指腸の癌腫など）；まぶたの腫瘍（基底細胞腫または基底細胞癌など）；膵癌または膵臓の癌腫；膀胱癌または膀胱の癌腫；肺癌（気管支癌）、例えば、小細胞気管支癌（燕麦細胞癌）ならびに非小細胞気管支癌（扁平上皮癌、腺癌および大細胞気管支癌など）など；乳癌、例えば、乳房の癌腫（浸潤性乳管癌、膠様癌、浸潤性小葉癌、管状癌、腺様嚢胞癌および乳頭状癌など）など；非ホジキンリンパ腫（NH_L）（例えば、パーキットリンパ腫、低悪性度非ホジキンリンパ腫（NH_L）および菌状息肉腫など）；子宮癌または子宮内膜癌または子宮体癌；CUP症候群（原発不明癌）；卵巣癌または卵巣の癌腫（粘液性癌、子宮内膜癌もしくは漿液性癌など）；胆嚢癌；胆管癌（例えば、クラツキン腫瘍など）；睾丸癌（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（NH_L）（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、パーキットリンパ腫、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）など；喉頭癌（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）；骨癌（例えば、骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、骨腫、類骨骨腫、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）；肝臓癌（例えば、肝細胞の癌腫または肝細胞癌（HCC）など）；白血病（例えば、急性白血病（急性リンパ性白血病/リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）など）；慢性白血病（慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）など）など）；胃癌または胃の癌腫（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）；黒色腫（例えば、表在拡大型、結節型、悪性黒子型および末端黒子型の黒色腫など）；腎臓癌（例えば、腎細胞癌または腎細胞腫またはグラウイツ腫瘍など）；食道癌または食道の癌腫；陰茎癌；前立腺癌；咽喉癌または咽喉の癌腫（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌および下咽頭癌など）；網膜芽細胞腫（例えば、腔癌または腔の癌腫など）；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、乳頭様甲状腺癌、濾胞性甲状腺

20

30

40

50

癌および甲状腺腫瘍様癌など)、ならびに未分化癌;皮膚の棘細胞癌、類表皮癌および扁平上皮癌;胸腺腫、尿道癌および外陰部癌。

【0312】

新規な化合物は、上記の疾患の予防、短期または長期の治療のために使用し得る(また、放射線療法または他の「現況技術」の化合物(例えば、細胞分裂抑制性もしくは細胞毒性物質、細胞増殖阻害剤、血管形成阻害物質、ステロイドまたは抗体など)と組み合わせてもよい)。

【0313】

一般式(1)の化合物は、それ自体で、または本発明による他の活性物質との組合せ(また、他の薬理的活性物質と組み合わせてもよい)において使用し得る。

10

【0314】

本発明による化合物と組み合わせ投与し得る化学療法剤には、これだけに限定されないが、ホルモン、ホルモン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、エキセメスタン、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、ロイプロリド)、増殖因子の阻害剤(例えば、「血小板由来増殖因子」および「肝細胞増殖因子」などの増殖因子(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、葉酸代謝拮抗剤(メソトレキセート、ラルチトレキセドなど)、ピリミジン類似体(5-フルオロウラシル、カペシタピンおよびゲムシタピンなど)、プリンおよびアデノシン類似体(メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリピンおよびベントスタチン、シタラビン、フルダラビンなど));抗腫瘍抗生物質(例えば、アントラサイクリン(ドキソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシンおよびイダルピシンなど)、マイトマイシン-C、プレオマイシン、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、クロラムブシル、ブーサルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロマイド、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、ビンカルカロイド(例えば、ビンブラスチン、ビンデシン、ピノレルピンおよびピンクリスチンなど);ならびにタキサン(パクリタキセル、ドセタキセルなど));トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エポドフィロトキシン(例えば、エトポシドおよびエトポホスなど)、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)、ならびに様々な化学療法剤(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、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。

20

30

40

【0315】

適切な調製品には、例えば、錠剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤(特に、注射(s.c.、i.v.、i.m.))および注入のための溶液剤)、エリキシル剤、乳剤または分散性散剤が含まれる。医薬活性化合物の含量は、全体として組成物の0.1~90質量%、好ましくは0.5~50質量%の範囲、すなわち下記で特定した投与量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。特定した用量は、必要に応じて1日数度与えてもよい。

【0316】

適切な錠剤は、例えば、活性物質を、公知の添加剤、例えば、不活性な賦形剤(炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはラクトースなど)、崩壊剤(トウモロコシデンプンまたはアルギン酸など)、結合剤(デンプンまたはゼラチンなど)、滑沢剤(ステアリン酸

50

マグネシウムまたはタルクなど)、および/あるいは放出を遅延するための薬剤(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って得ることができる。錠剤はまた、いくつかの層を含み得る。

【0317】

コーティング錠剤は、錠剤と同じように生成したコアを、錠剤コーティングのために通常使用される物質(例えば、コリドンまたはセラック、アラビアゴム、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ってそれに応じて調製し得る。遅延放出を達成するために、または不適合性を防止するために、コアはまた、いくつかの層からなることができる。同様に、錠剤コーティングは、いくつかの層からなり、錠剤について上述の添加剤を場合により使用して遅延放出を達成し得る。

10

【0318】

本発明による活性物質またはこれらの組合せを含有するシロップ剤またはエリキシル剤は、甘味剤(サッカリン、シクラメート、グリセロールまたは糖など)、および香味増強剤、例えば、香味料(バニリンまたはオレンジ抽出物など)をさらに含有し得る。それらはまた、懸濁アジュバントまたは増粘剤(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、脂肪アルコールと酸化エチレンとの縮合生成物など)、あるいは保存剤(p-ヒドロキシ安息香酸など)を含有し得る。

【0319】

注射および注入のための溶液剤は、例えば、等張剤、保存剤(p-ヒドロキシ安息香酸)、または安定剤(エチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩など)(乳化剤および/または分散剤を使用してもよい)を加えて通常の方法で調製され、一方水が賦形剤として使用される場合、例えば有機溶剤を溶媒和剤または溶解助剤として使用して、注射バイアルまたはアンプルまたは注入ボトル中に移してもよい。

20

【0320】

1種また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(ラクトースまたはソルビトールなど)と混合し、それらをゼラチンカプセル中に詰めることによって調製し得る。

適切な坐剤は、例えば、この目的のために提供される担体(中性脂肪もしくはポリエチレングリコールまたはその誘導体など)と混合することによって作製し得る。

使用し得る添加剤には、例えば、水、薬学的に許容される有機溶剤(パラフィン(例えば、石油留分)、植物油(例えば、落花生油またはゴマ油)、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)など)、担体(例えば、天然鉱物粉末(例えば、カオリン、クレイ、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末(例えば、高度に分散したケイ酸およびシリケート)など)、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)、ならびに滑沢剤(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)が含まれる。

30

【0321】

調製品は、好ましくは経口または経皮経路によって、最も好ましくは経口経路によって、通常の方法によって投与される。経口投与のために、錠剤は当然ながら、上記の担体を別にすれば、様々な添加物(デンプン、好ましくはパレイショデンプン、ゼラチンなど)と一緒に、添加物(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)を含有し得る。さらに、滑沢剤(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、打錠処理のために同時に使用し得る。水性懸濁剤の場合、活性物質は、上記の添加剤に加えて、様々な香味増強剤または着色剤と合わせ得る。

40

非経口使用のために、適切な液体担体を有する活性物質の溶液剤を使用し得る。

静脈内使用のための投与量は、1時間当たり1~1000mgであり、好ましくは1時間当たり5~500mgである。

しかし、体重、投与経路、薬物に対する個々の反応、その製剤の性質、および薬物が投与される時間またはインターバルによって、特定した量から逸脱することがときには必要

50

であり得る。したがって、ある場合には、上記で示した最小限の用量未満を使用することで十分なことがあり得、一方他の場合には、上限を超えなければならないことがあり得る。多量を投与するとき、それらを1日に分散して、いくつかのより少ない用量に分割することを勧めてもよい。

【0322】

以下の製剤の例は、その範囲を制限することなく本発明を例示する。

医薬製剤の例

【0323】

【表8】

A) 錠剤	1錠当たり
式(1)による活性物質	100 mg
ラクトース	140 mg
トウモロコシデンプン	240 mg
ポリビニルピロリドン	15 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	500 mg

10

微粉碎した活性物質、ラクトース、およびトウモロコシデンプンのいくらかを一緒に混合する。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、練り、湿式造粒し、乾燥させる。顆粒、残りのトウモロコシデンプン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。混合物を圧縮し、適切な形状およびサイズの錠剤を生成する。

20

【0324】

【表9】

B) 錠剤	1錠当たり
式(1)による活性物質	80 mg
ラクトース	55 mg
トウモロコシデンプン	190 mg
微結晶性セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン	15 mg
ナトリウム-カルボキシメチルデンプン	23 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	400 mg

30

微粉碎した活性物質、トウモロコシデンプンのいくらか、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、混合物をふるいにかけて、残りのトウモロコシデンプンおよび水と共に処理し、粒質物を形成し、それを乾燥させ、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、混合物を圧縮し、適切なサイズの錠剤を形成させる。

40

【0325】

【表 1 0】

C) アンプル溶液

式 (1) による活性物質	50 mg
塩化ナトリウム	50 mg
注入のための水	5 mL

【 0 3 2 6】

活性物質をそれ自体の pH (または pH 5.5 ~ 6.5 でもよい) で水に溶解し、塩化ナトリウムを加え、それを等張性とする。得られた溶液から発熱物質を濾過し、濾液を無菌条件下にてアンプルに移し、次いでそれを無菌化し、溶解によって密封する。アンプルは、5 mg、25 mg および 50 mg の活性物質を含有する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/061656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96/07657 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 14 March 1996 (1996-03-14) cited in the application claims 1-12	1-28
Y	WO 97/32882 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 12 September 1997 (1997-09-12) cited in the application claims 1-11	1-28
Y	WO 97/32880 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 12 September 1997 (1997-09-12) cited in the application claims 1-12	1-28
Y	EP 0 837 063 A1 (PFIZER INC.) 22 April 1998 (1998-04-22) claims 1-15	1-28
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 October 2009		Date of mailing of the international search report 15/10/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herz, Claus

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/061656

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 029 853 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 23 August 2000 (2000-08-23) claims 1-25	1-28
Y	WO 96/40142 A1 (PFIZER INC.) 19 December 1996 (1996-12-19) claims 1-25	1-28
Y	WO 98/02437 A1 (GLAXO GROUP LTD.) 22 January 1998 (1998-01-22) claims 1-35	1-28
Y	WO 95/19774 A1 (WARNER-LAMBERT CO.) 27 July 1995 (1995-07-27) claims 1-81	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/061656

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9607657	A1	14-03-1996	AT 179420 T 15-05-1999
			AU 688972 B2 19-03-1998
			AU 3521895 A 27-03-1996
			BG 62969 B1 29-12-2000
			BG 101289 A 29-08-1997
			CN 1157619 A 20-08-1997
			CZ 9700691 A3 15-10-1997
			DK 779888 T3 25-10-1999
			EE 9700211 A 15-04-1998
			EP 0779888 A1 25-06-1997
			ES 2133800 T3 16-09-1999
			FI 970968 A 06-05-1997
			GR 3030589 T3 29-10-1999
			HK 1000837 A1 03-11-2000
			HU 77744 A2 28-07-1998
			JP 10505078 T 19-05-1998
			JP 3184533 B2 09-07-2001
			NO 971038 A 06-05-1997
			NZ 292909 A 24-09-1998
			PL 319042 A1 21-07-1997
			RO 120342 B1 30-12-2005
			SK 30297 A3 08-10-1997
			TW 414798 B 11-12-2000
			US 5707989 A 13-01-1998
WO 9732882	A1	12-09-1997	AU 712072 B2 28-10-1999
			AU 1925297 A 22-09-1997
			BG 102790 A 30-09-1999
			BR 9708004 A 27-07-1999
			CA 2248316 A1 12-09-1997
			CN 1212696 A 31-03-1999
			CO 4650044 A1 03-09-1998
			CZ 9802816 A3 17-02-1999
			DE 19608653 A1 11-09-1997
			EE 9800289 A 15-02-1999
			EP 0885227 A1 23-12-1998
			HU 9901750 A2 28-09-1999
			JP 2000506153 T 23-05-2000
			NO 984081 A 04-09-1998
			NZ 331382 A 30-08-1999
			PL 328776 A1 15-02-1999
			SK 120498 A3 13-04-1999
			TR 9801753 T2 21-12-1998
			US 5977102 A 02-11-1999
			ZA 9701886 A 07-09-1998
WO 9732880	A1	12-09-1997	AT 252101 T 15-11-2003
			AU 730376 B2 08-03-2001
			AU 2094597 A 22-09-1997
			BG 63163 B1 31-05-2001
			BG 102789 A 30-09-1999
			BR 9707839 A 27-07-1999
			CA 2248720 A1 12-09-1997
			CN 1212694 A 31-03-1999
			CO 4650043 A1 03-09-1998
			CZ 9802815 A3 17-02-1999
			DE 19608588 A1 11-09-1997
			EE 9800278 A 15-02-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/061656

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9732880	A1	EP 0888351 A1	07-01-1999
		HK 1018450 A1	13-07-2001
		HU 9902049 A2	28-10-1999
		JP 2000506151 T	23-05-2000
		NO 984082 A	04-09-1998
		NZ 331545 A	27-03-2000
		PL 328719 A1	15-02-1999
		RU 2195461 C2	27-12-2002
		SK 120898 A3	11-02-1999
		TR 9801755 T2	21-12-1998
		TW 454008 B	11-09-2001
		US 5821240 A	13-10-1998
		UY 24474 A1	29-09-2000
ZA 9701887 A	07-09-1998		
EP 0837063	A1	22-04-1998	BR 9705088 A 20-07-1999 CA 2218945 A1 17-04-1998 JP 3457164 B2 14-10-2003 JP 10152477 A 09-06-1998
EP 1029853	A1	23-08-2000	AT 260263 T 15-03-2004 BR 9906013 A 05-09-2000 CA 2290918 A1 27-07-2000 DE 69915027 D1 01-04-2004 DE 69915027 T2 09-12-2004 DK 1029853 T3 24-05-2004 ES 2214820 T3 16-09-2004 JP 3270834 B2 02-04-2002 JP 2000309577 A 07-11-2000 MX PA00000174 A 30-06-2005 PT 1029853 E 31-05-2004
WO 9640142	A1	19-12-1996	AP 637 A 08-04-1998 AR 002746 A1 29-04-1998 AT 247469 T 15-09-2003 AU 5479196 A 19-12-1996 BR 9602695 A 06-10-1998 CA 2223081 A1 19-12-1996 CN 1141298 A 29-01-1997 CO 4440628 A1 07-05-1997 CZ 9601641 A3 11-12-1996 DE 69531558 D1 25-09-2003 DE 69531558 T2 18-03-2004 DK 0831829 T3 15-12-2003 EP 0831829 A1 01-04-1998 ES 2203642 T3 16-04-2004 FI 974443 A 05-12-1997 HR 960269 A2 31-08-1997 HU 9601559 A2 28-02-1997 JP 10508875 T 02-09-1998 JP 3290666 B2 10-06-2002 MA 26409 A1 20-12-2004 NO 962386 A 09-12-1996 NZ 286755 A 25-03-1998 OA 10460 A 28-03-2002 PL 314641 A1 09-12-1996 PT 831829 E 31-12-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/061656

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		RU 2136683 C1	10-09-1999
WO 9640142	A1	SG 45483 A1	16-01-1998
		SI 9600184 A	30-04-1997
		SK 72996 A3	09-04-1997
		TR 961053 A2	21-12-1996
		ZA 9604725 A	08-12-1997
WO 9802437	A1	22-01-1998	
		AT 231148 T	15-02-2003
		AU 3693697 A	09-02-1998
		BR 9710362 A	17-08-1999
		CA 2260058 A1	22-01-1998
		CN 1230185 A	29-09-1999
		CZ 9900087 A3	16-06-1999
		DE 69718472 D1	20-02-2003
		DE 69718472 T2	06-11-2003
		EP 0912572 A1	06-05-1999
		ES 2191187 T3	01-09-2003
		ID 19430 A	09-07-1998
		IS 4936 A	29-12-1998
		JP 2000515136 T	14-11-2000
		KR 20000023813 A	25-04-2000
		NO 990123 A	13-01-1999
		PL 331154 A1	21-06-1999
		TR 9900048 T2	21-04-1999
		US 6207669 B1	27-03-2001
WO 9519774	A1	27-07-1995	
		AU 686334 B2	05-02-1998
		AU 1731495 A	08-08-1995
		BG 63245 B1	31-07-2001
		BG 100614 A	31-03-1997
		CA 2177372 A1	27-07-1995
		CN 1493291 A	05-05-2004
		CN 1139383 A	01-01-1997
		CZ 9601970 A3	17-09-1997
		EP 0742717 A1	20-11-1996
		FI 962856 A	25-09-1996
		FI 20040648 A	07-05-2004
		FI 20040649 A	07-05-2004
		HR 950034 A2	31-10-1997
		HU 74589 A2	28-01-1997
		IL 112249 A	25-11-2001
		JP 9508127 T	19-08-1997
		MD 960217 A	30-04-1998
		NO 963094 A	24-07-1996
		NZ 281011 A	01-02-2002
		PL 315633 A1	25-11-1996
		RO 117257 B1	28-12-2001
		SK 89496 A3	08-10-1997
		TJ 381 B	16-04-2004
		US 6084095 A	04-07-2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
	A 6 1 K 31/541	

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

(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 100154988

弁理士 小林 真知

(72) 発明者 マントウリディス アンドレアス

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 ピンガー 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
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 ダーマン ゲオルク

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 ピンガー 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
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 エットマイヤー ペーター

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 ピンガー 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
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 クライン クリスティアン

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 ピンガー 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
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 シュトイアー 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 ピンガー 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
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 ヴァイツェネッガー イレーネ

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 ピンガー 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
ツェーデー パテント内

(72) 発明者 ツァーン シュテファン カール

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 ピンガー 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
ツェーデー パテント内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF01 GG04 HH01 HH02 HH04
4C072 MM01 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 CB10 MA01 MA04 NA14 ZB08 ZB11 ZB26 ZB32