

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5634609号
(P5634609)

(45) 発行日 平成26年12月3日 (2014. 12. 3)

(24) 登録日 平成26年10月24日 (2014. 10. 24)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 471/04 1 O 1

C O 7 D 471/14 (2006. 01)

C O 7 D 471/14 1 O 2

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

C O 7 D 471/14 C S P

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

請求項の数 15 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-528507 (P2013-528507)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月15日 (2011. 9. 15)
 (65) 公表番号 特表2013-537204 (P2013-537204A)
 (43) 公表日 平成25年9月30日 (2013. 9. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2011/079684
 (87) 国際公開番号 W02012/034526
 (87) 国際公開日 平成24年3月22日 (2012. 3. 22)
 審査請求日 平成25年4月22日 (2013. 4. 22)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2010/076996
 (32) 優先日 平成22年9月16日 (2010. 9. 16)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 512278054
 ハチソン メディファーマ リミテッド
 中華人民共和国 201203 シャンハ
 イ, ゼットジェイ. ハイテク パーク,
 カイルン ロード 720, ビルディング
 4
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

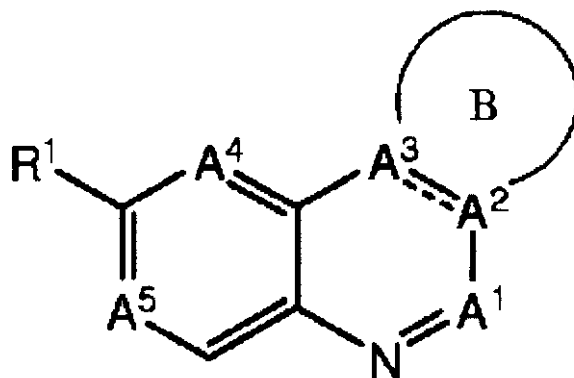
(54) 【発明の名称】 縮合ヘテロアリアルおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩：

【化 4 3】



(1)

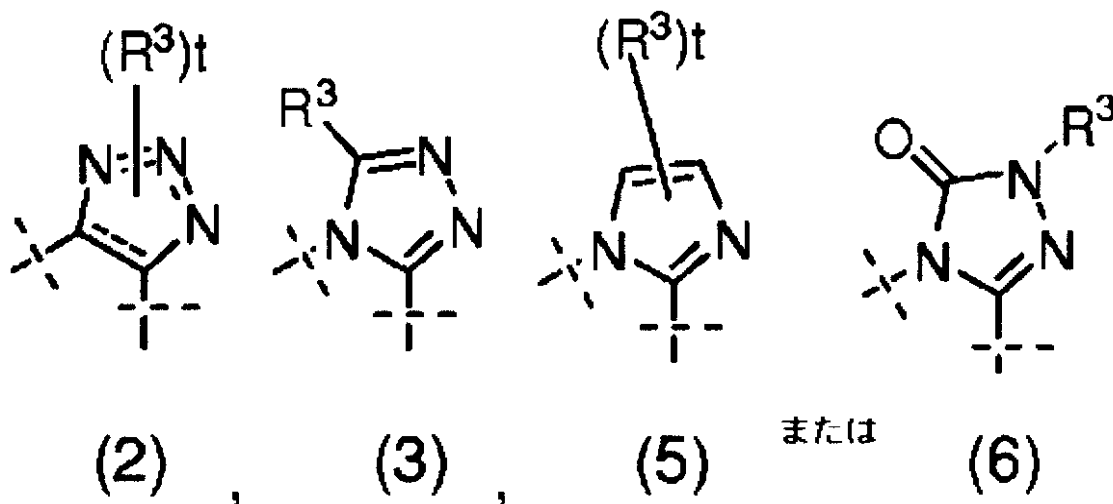
[式中、

A^1 は、CHであり、

A^4 および A^5 は独立に、 CR^2 または Nであり、

A^2 および A^3 はB環と一緒にあって、5員のヘテロアリールまたは複素環であり、
前記5員のヘテロアリールまたは複素環は、

【化44】



[式中、

t は、1、2または3であり、

R^3 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_3 \sim C_9$ 員のシクロアルキル、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されていてよいが、

但し、 A^4 は CR^2 である場合、 A^2 および A^3 はB環と一緒にあって、構造(3)、(5)または(6)から選択される]

から選択され、

【化45】

は、単結合または二重結合であり、

R^1 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-N$

$R^c C(O) R^a$ 、 $-NR^c S(O)_n R^e$ 、 $-NR^c S(O)_n NR^f R^g$ 、 $-NR^c C(O) OR^b$ 、 $-NR^c C(O) NR^d R^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_n R^e$ 、 $-S(O)_n NR^c R^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているヘテロアリールであり、

R^2 は独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、 $-C(O) R^a$ 、 $-C(O) OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) NR^c R^d$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-NR^c C(O) R^a$ 、 $-NR^c S(O)_n R^e$ 、 $-NR^c S(O)_n NR^f R^g$ 、 $-NR^c C(O) OR^b$ 、 $-NR^c C(O) NR^d R^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O) R^a$ 、 $-OC(O) NR^c R^d$ 、 $-S(O)_n R^e$ 、 $-S(O)_n NR^c R^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、

10

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O) R^a$ 、 $-C(O) OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) NR^c R^d$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-NR^c C(O) R^a$ 、 $-NR^c S(O)_n R^e$ 、 $-NR^c S(O)_n NR^f R^g$ 、 $-NR^c C(O) OR^b$ 、 $-NR^c C(O) NR^d R^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_n R^e$ 、 $-S(O)_n NR^c R^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているよく、

20

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から選択されるか、または R^a と R^c 、および／もしくは R^c と R^d 、および／もしくは R^c と R^e 、および／もしくは R^c と R^f 、および／もしくは R^d と R^e 、および／もしくは R^g と R^f は、それらが結合している原子と一緒にあって、3員～10員の場合によって置換されている複素環を形成しており、

30

出現する毎に、 n は独立に、0、1または2であり；

前記ヘテロアリールはそれぞれ、N、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有し、残りの環原子は炭素である5員から7員の芳香族単環式環；N、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、かつ少なくとも1個の環が芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する8員から12員の二環式環；またはN、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、かつ少なくとも1個の環が芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する11員から14員の三環式環を指し；

前記複素環は、酸素、イオウおよび窒素から独立に選択される1～3個のヘテロ原子に加えて、少なくとも2個の炭素原子を含有する4員から12員の単環式、二環式または三環式の飽和または部分不飽和環を指す。]

40

【請求項2】

前記 R^3 が、H、OH、CN、 NO_2 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim C_9$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O) R^a$ 、 $-C(O) OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) NR^c R^d$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-NR^c C(O) R^a$ 、 $-NR^c S(O)_n R^e$ 、 $-NR^c S(O)_n NR^f R^g$ 、 $-NR^c C(O) OR^b$ 、 $-NR^c C(O) NR^d R^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_n R^e$ 、 $-S(O)_n NR^c R^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているよく、

50

$_n\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 OR^b 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される 1 個または複数の基によって場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A⁵ が N または CH である、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

A⁵ が CH である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

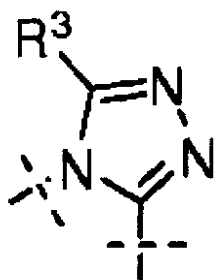
【請求項 5】

A⁴ が CH である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

A² および A³ が B 環と一緒にあって、

【化 4 6】



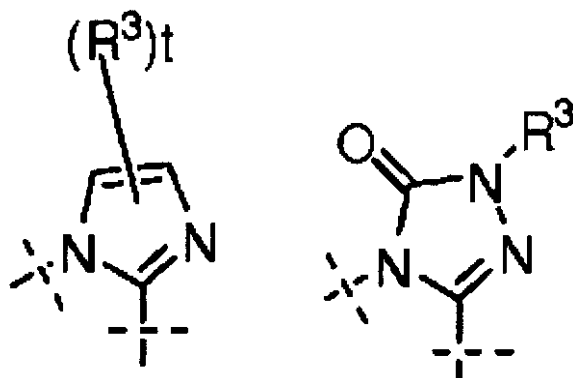
(3)

である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

A² および A³ が B 環と一緒にあって、

【化 4 7】



(5)

または

(6)

から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

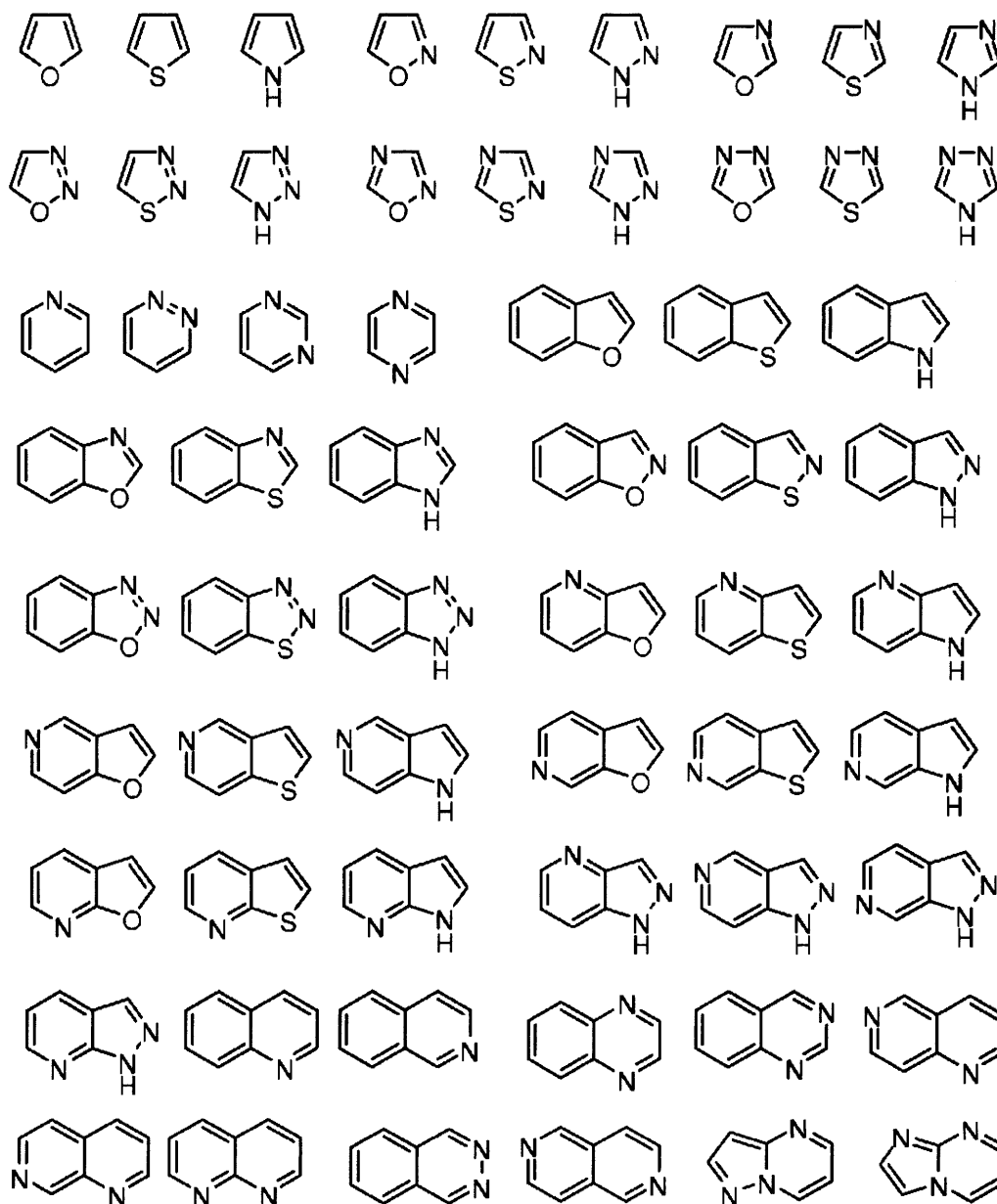
【請求項 8】

A⁴ が N である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ が、次の構造

【化 50】



から選択されるヘテロアリールであり、

前記構造がそれぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、複素環、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ およびハロから独立に選択される 1 個または複数の基によって場合によって置換されており、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR$

10

20

30

40

50

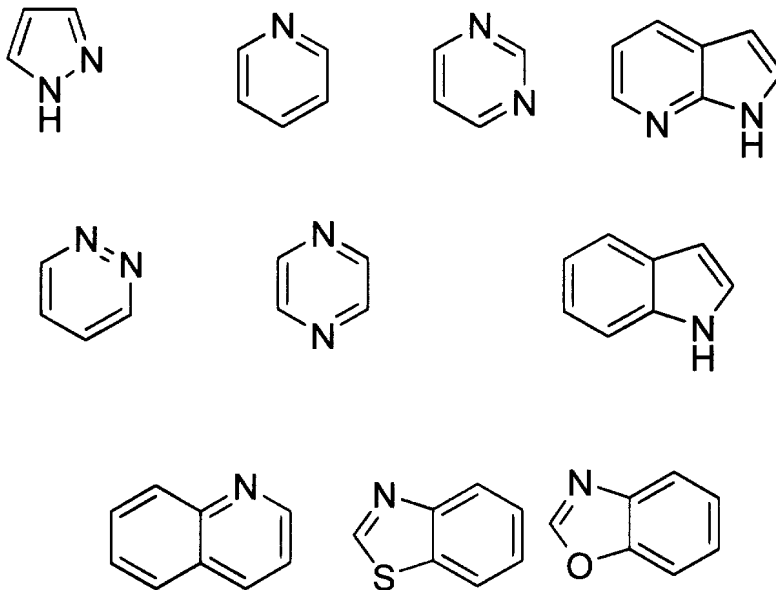
b 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 OR^b 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されており、

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、さらに、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g 中の前記アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、ハロおよびアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されている、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 が、

【化51】



から選択されるヘテロアリールであり、

前記構造がそれぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、複素環、オキソ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^c\text{R}^d$ およびハロから独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されており、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}$

(O)_nR^e、-NR^cS(O)_nNR^fR^g、-NR^cC(O)OR^b、-NR^cC(O)NR^dR^e、-NO₂、OR^b、-S(O)_nR^e、-S(O)_nNR^cR^d、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されており、

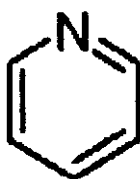
ここで、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^fおよびR^gはそれぞれ独立に、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、さらに、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^fおよびR^g中の前記アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、ハロおよびアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されている、請求項9に記載の化合物。

10

【請求項11】

R¹が、

【化52】



20

であり、それが、

-アルキル、アルケニル、アルキニル（それぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、-OH、オキソ、-C(O)R^a、-C(O)OR^b、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^cC(O)R^a、-NR^cS(O)_nR^e、-NR^cS(O)_nNR^fR^g、-NR^cC(O)OR^b、-NR^cC(O)NR^dR^e、-NO₂、OR^b、-S(O)_nR^e、-S(O)_nNR^cR^d、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されている）、

30

-C(O)NR^cR^d、

-NR^cR^d、

-OR^b、

-ハロ、

-シアノ、

-NR^cS(O)_nR^e

から独立に選択される1個または複数の基で場合によって置換されており、

ここで、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^fおよびR^gはそれぞれ独立に、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^fおよびR^g中の前記アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、ハロおよびアルキルから独立に選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されている、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

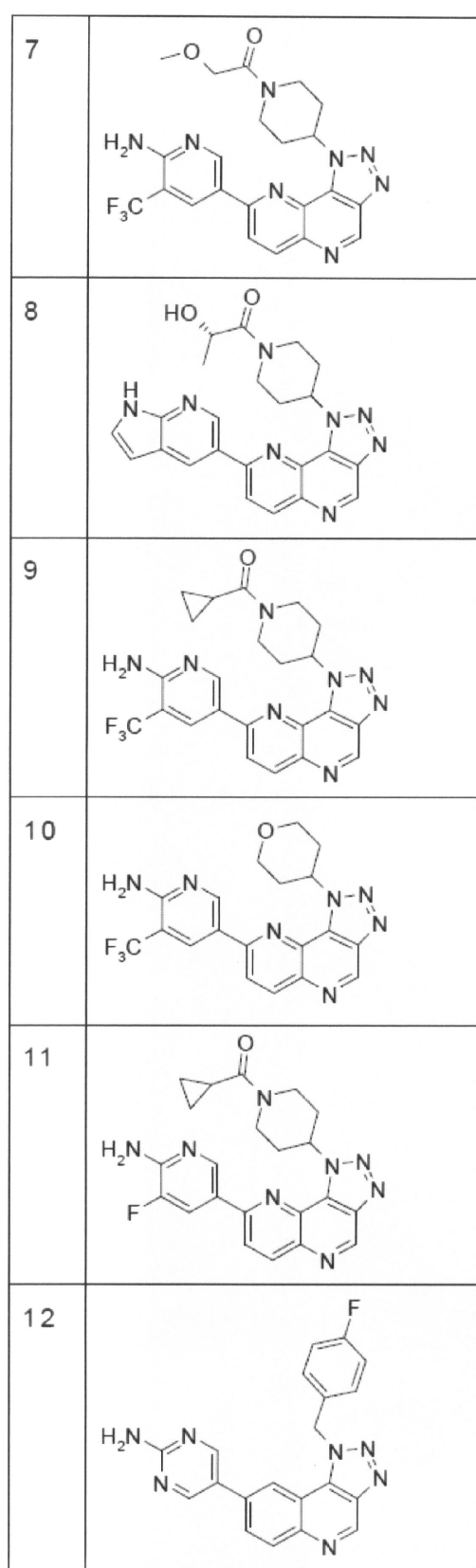
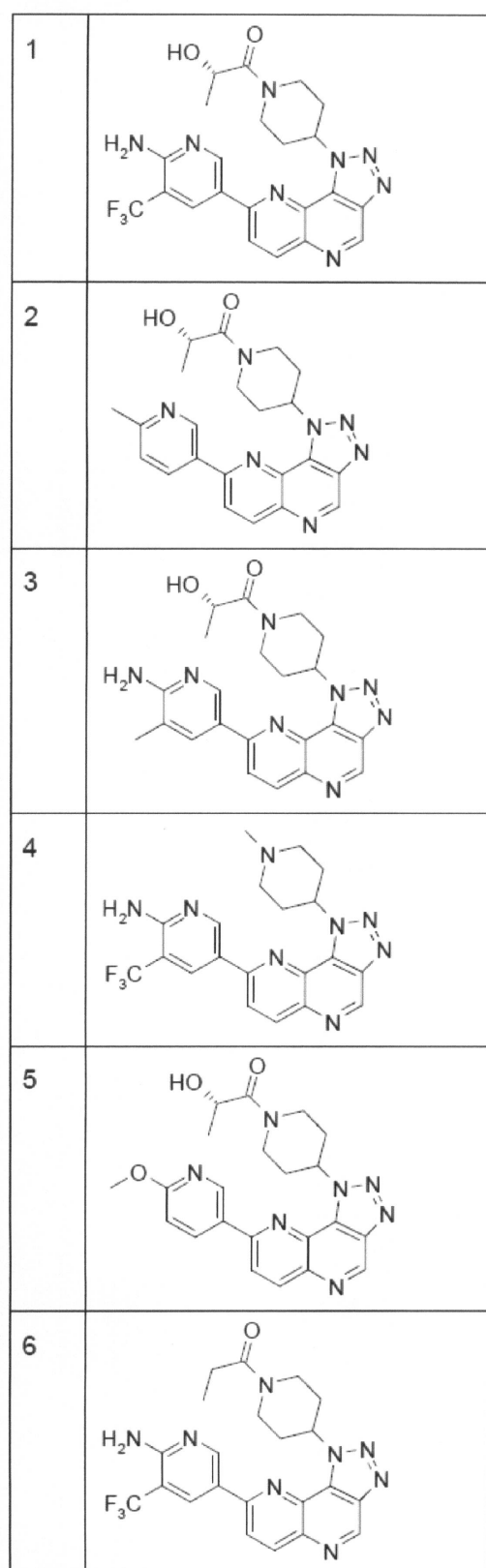
40

【請求項12】

下記化合物1～87、147～150、152、154～158、161～165、167～176、179～182から選択される化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩。

50

【化 5 3 - 1】



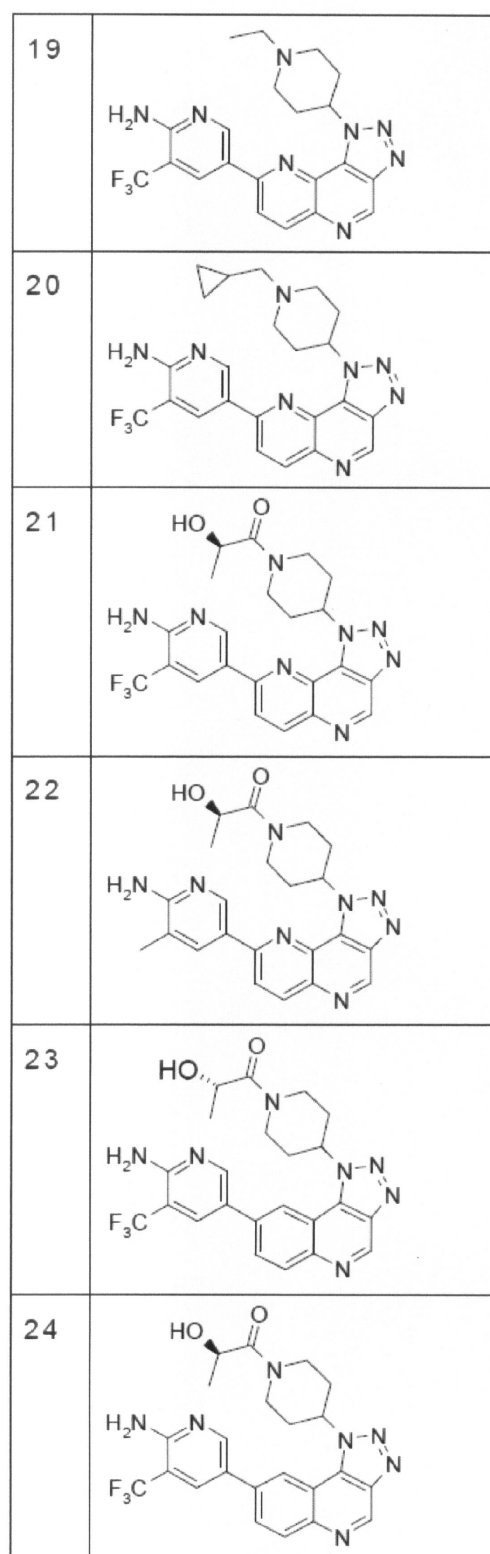
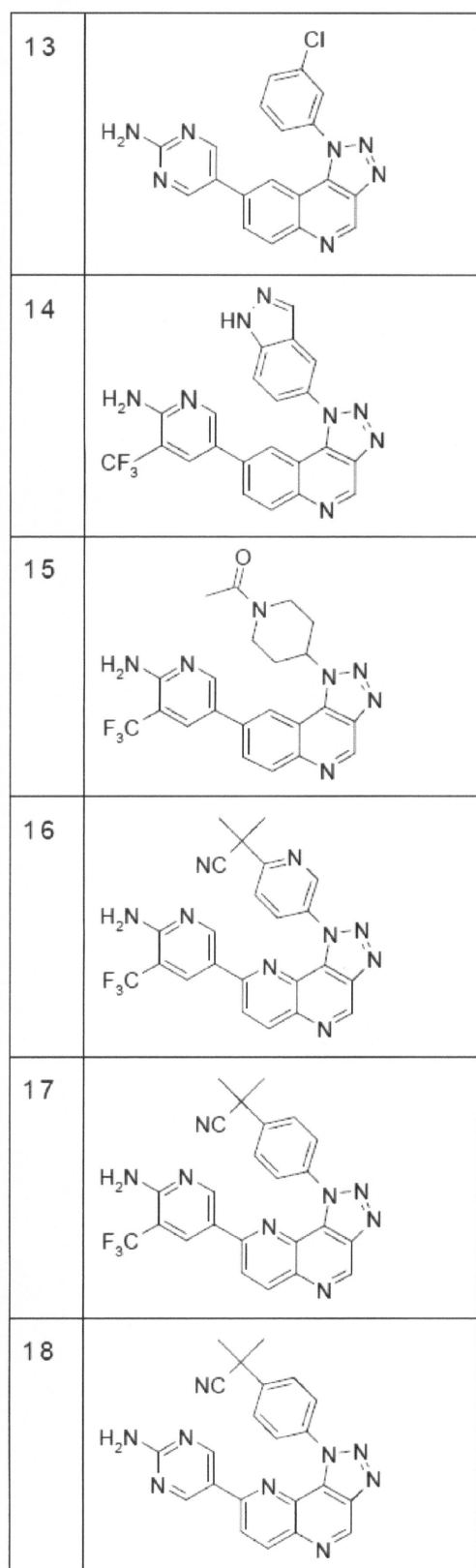
10

20

30

40

【化 5 3 - 2】



10

20

30

40

【化 5 3 - 3】

25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

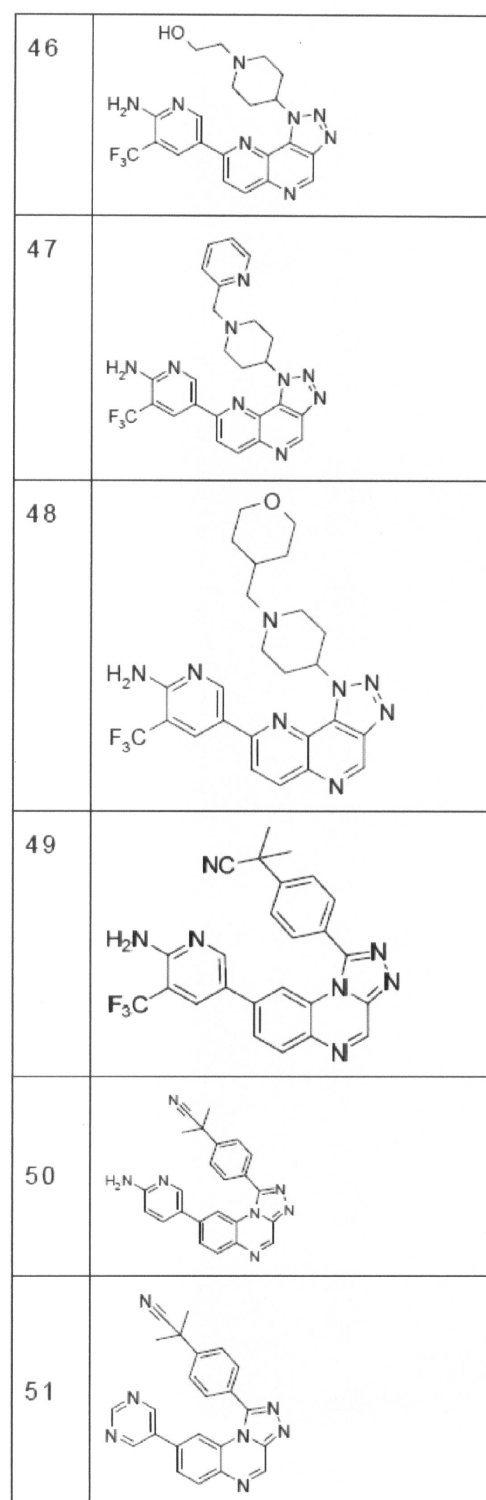
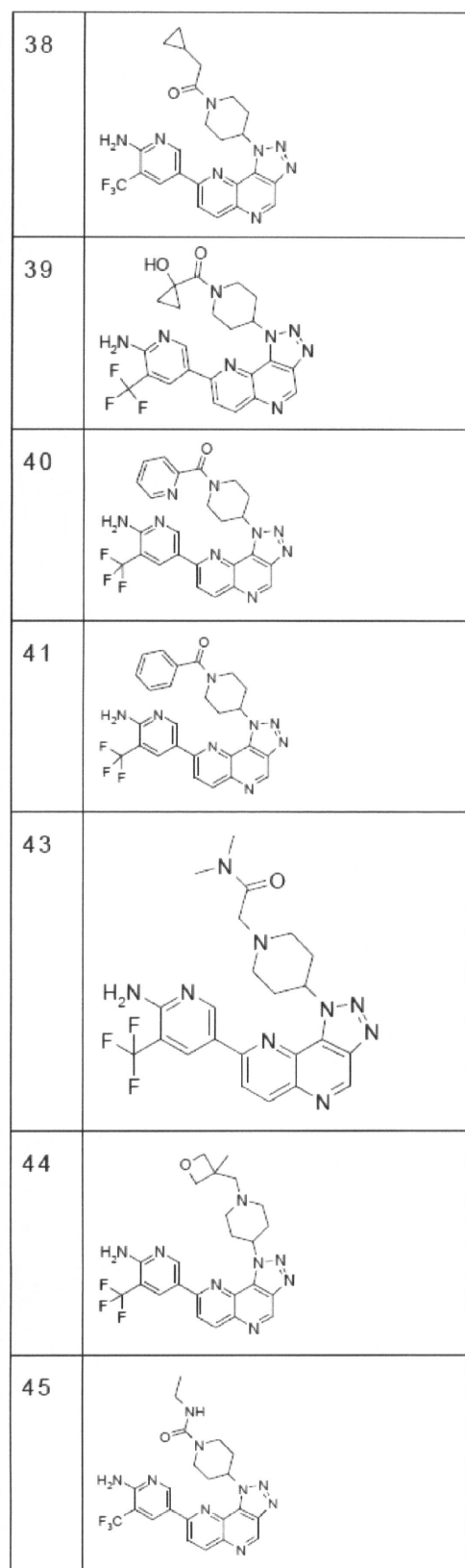
10

20

30

40

【化 5 3 - 4】



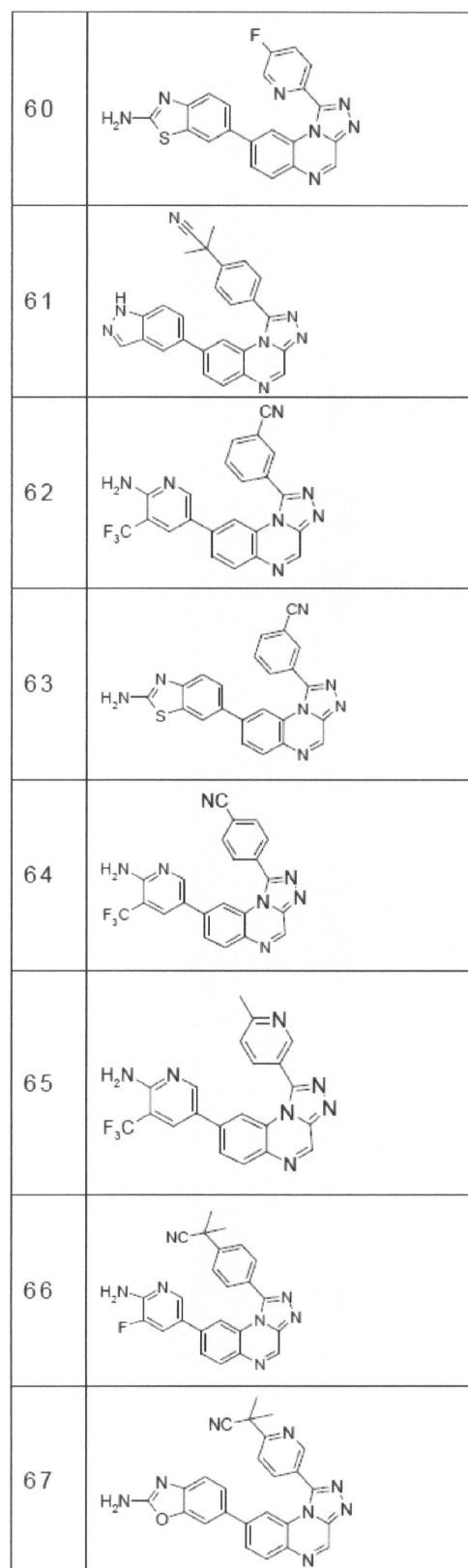
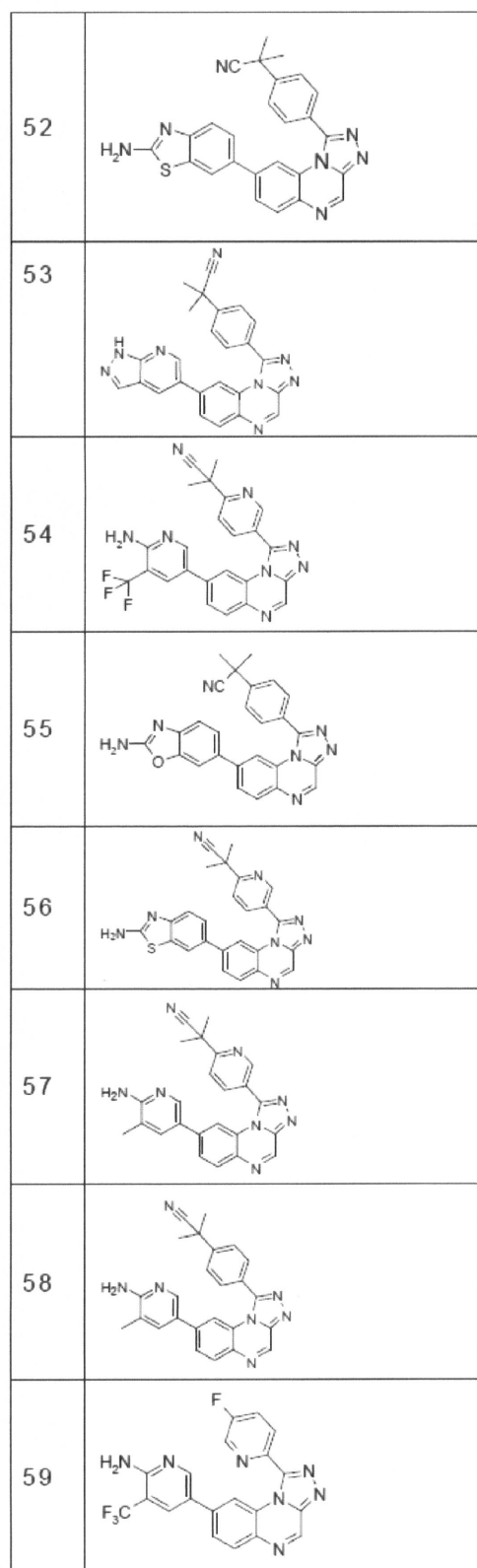
10

20

30

40

【化 5 3 - 5】



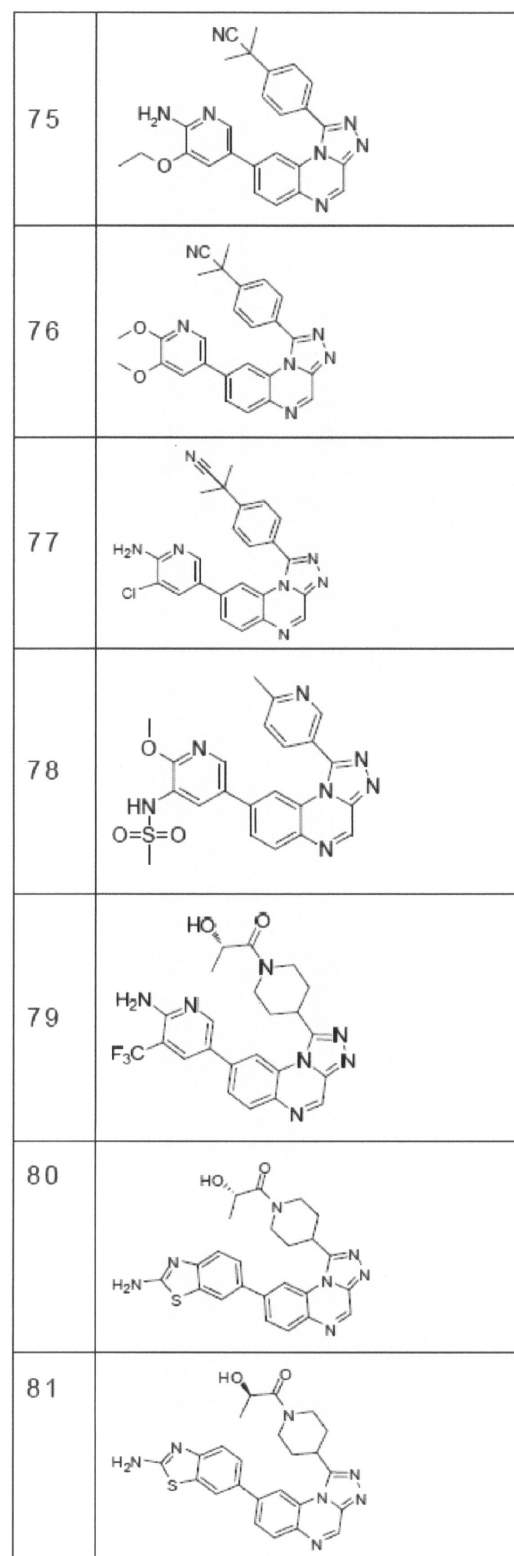
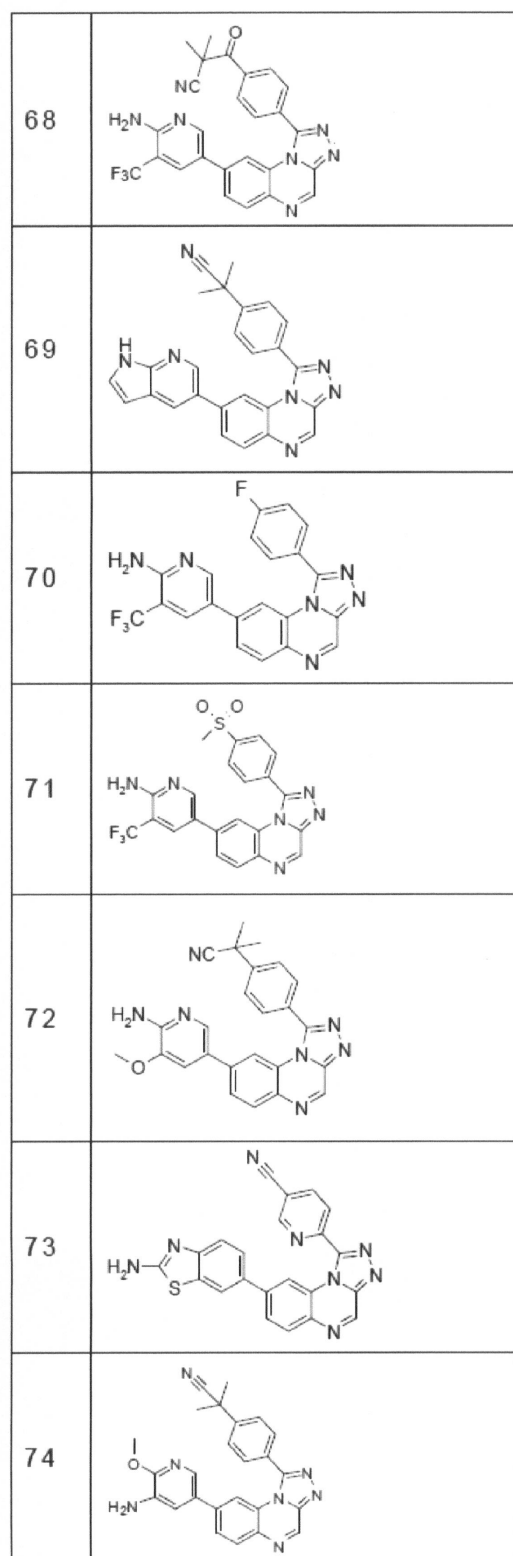
10

20

30

40

【化 5 3 - 6】



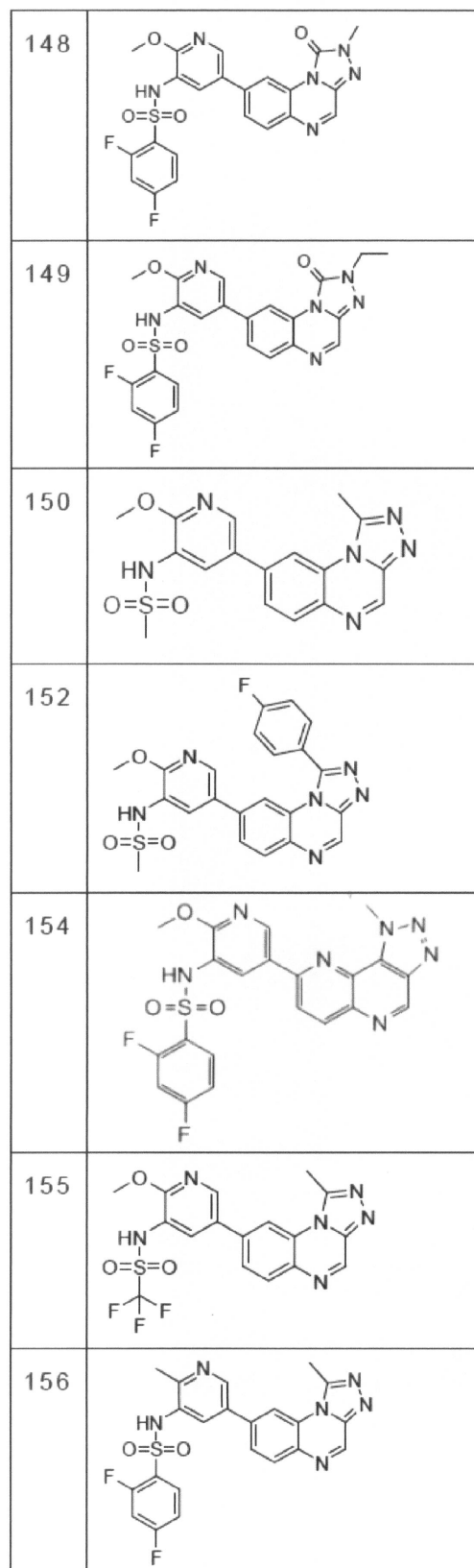
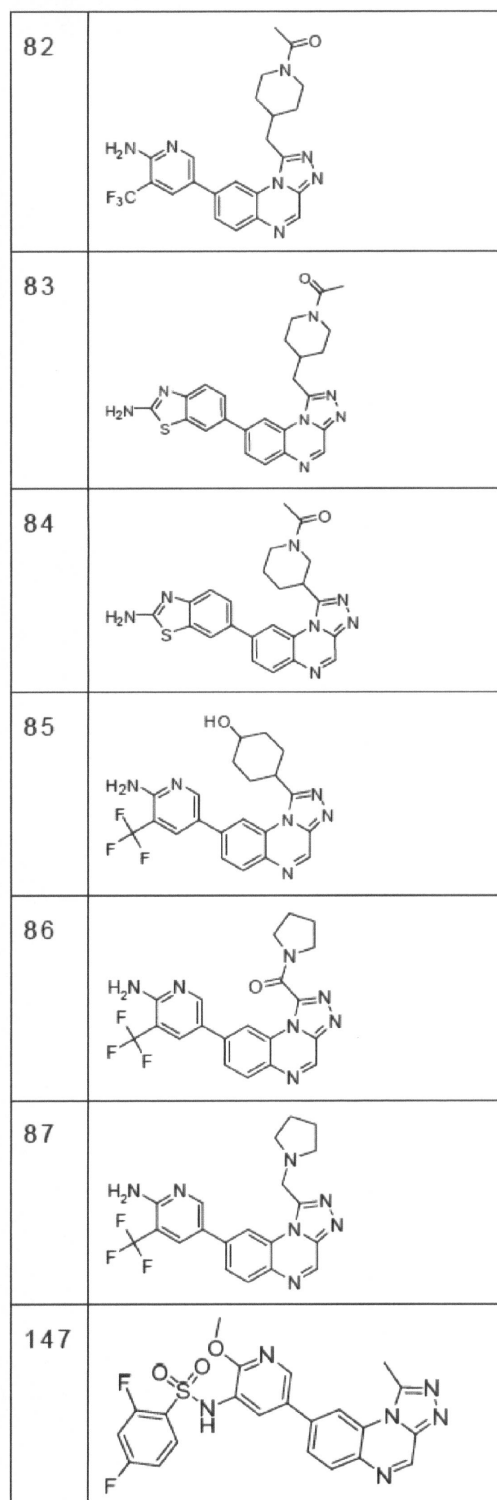
10

20

30

40

【化 5 3 - 7】



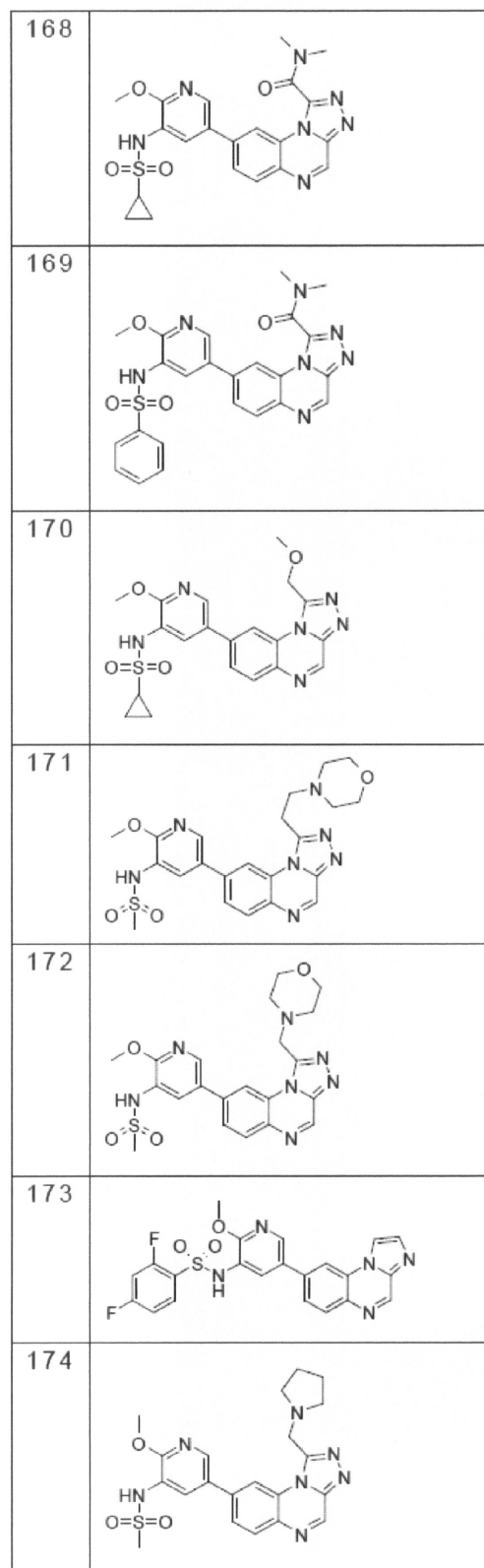
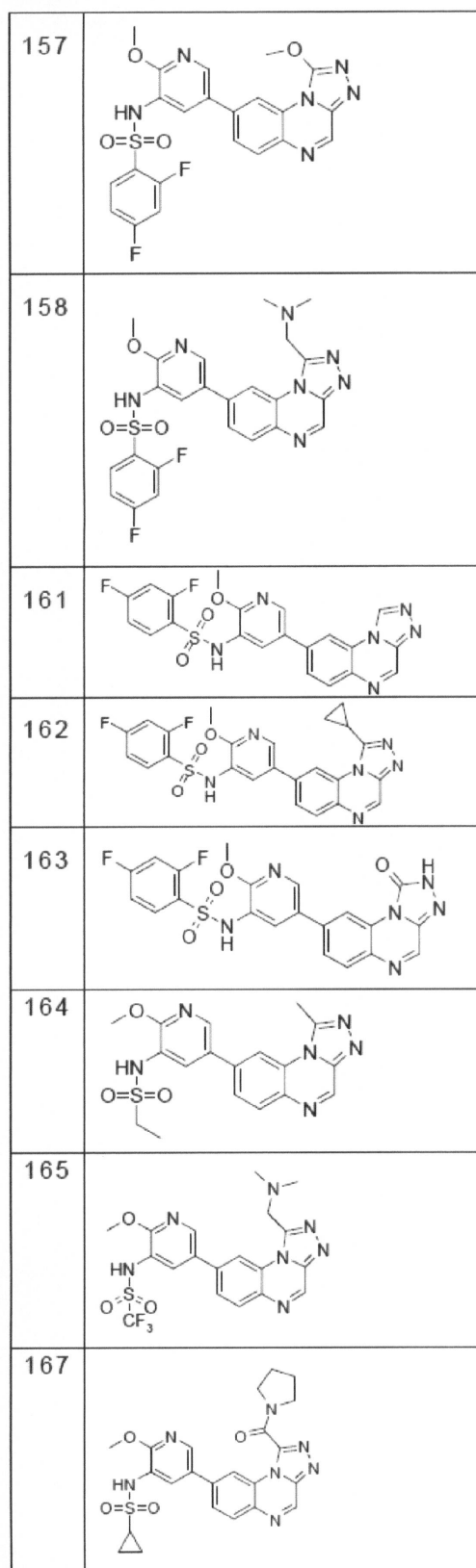
10

20

30

40

【化 5 3 - 8】



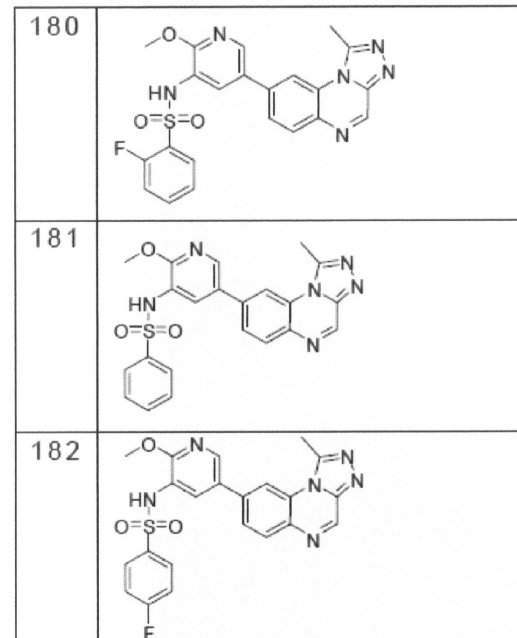
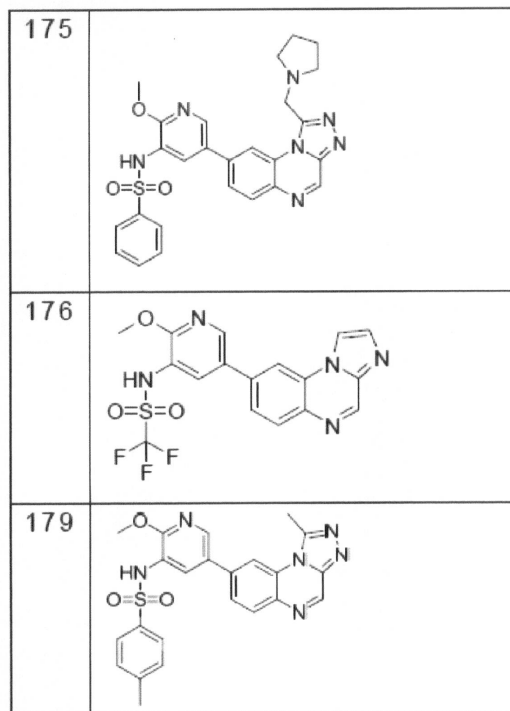
10

20

30

40

【化 5 3 - 9】



10

20

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

P I 3 K および／または m T O R の活性を阻害するための医薬品の製造における、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩の使用。

30

【請求項 1 5】

癌を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は縮合ヘテロアリアルおよびその使用に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (P I 3 - キナーゼまたは P I 3 K) は、細胞の成長、増殖、分化、運動性、生存および細胞内輸送などの、細胞機能に関与し得る、さらには癌に関与する可能性がある酵素のファミリーである。

【0 0 0 3】

P I 3 K ファミリーには、構造的および機能的特徴によって定義され、クラス I ~ I V と名付けられている 4 種の別個のクラスが包含され得る。最も完全に特性決定されているクラスは、クラス I - P I 3 K であろう。クラス I は、3 つのクラス I α アイソフォーム - P I 3 K α、P I 3 K β および P I 3 K δ を含む。P I 3 K α は、ヒト癌および悪性病

50

変に大いに関係しているようである。P I 3 K α は、ヒト癌において過剰発現され得る。

【0004】

哺乳動物のラパマイシン標的 (mTOR) は、P I 3 Kファミリーの下流キナーゼである。mTORの阻害は、P I 3 Kの活性を阻害し得る。したがって、P I 3 K/mTOR経路は、新たな制癌薬を発見するために利用することができる。

【発明の概要】

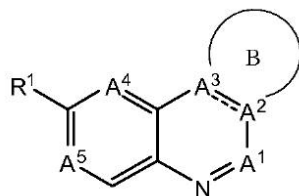
【0005】

少なくとも1種の式1の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩を提供する：

【0006】

10

【化1】



(1)

[式中、

20

A¹ は、NまたはCHであり、

A⁴ および A⁵ は独立に、NまたはCR²であり、

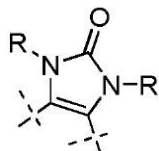
A² および A³ はB環と一緒にあって、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロアリールまたは複素環であり、前記5員のヘテロアリールまたは複素環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、オキソ、-C(O)R^a、-C(O)OR^b、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^cC(O)R^a、-NR^cS(O)_nR^e、-NR^cS(O)_nNR^fR^g、-NR^cC(O)OR^b、-NR^cC(O)NR^dR^e、-NO₂、-OR^b、-S(O)_nR^e、-S(O)_nNR^cR^d、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているが、

30

但し、A² および A³ はB環と一緒にあって、

【0007】

【化2】



ではなく、

【0008】

40

【化3】

は、単結合または二重結合であり、

R¹ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、オキソ、-C(O)R^a、-C(O)OR^b、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^cC(O)R^a、-NR^cS(O)_nR^e、-NR^cS(O)_nNR^fR^g、-NR^cC(O)OR^b、-NR^cC(O)NR^dR^e、-NO₂、-OR^b、-S(O)_nR^e、-S(O)_nNR^cR^d、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているヘテロアリールで

50

あり、

R および R^2 は独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されていてよく、

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から選択されるか、または R^a と R^c 、および／もしくは R^c と R^d 、および／もしくは R^c と R^e 、および／もしくは R^c と R^f 、および／もしくは R^d と R^e 、および／もしくは R^g と R^f は、それらが結合している原子（複数可）と一緒にあって、3員～10員の場合によって置換されている複素環を形成しており、

出現する毎に、n は独立に、0、1 または 2 であり、

ここで、上記の場合によって置換されている基はそれぞれ、非置換であってよい、または $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、オキソ、アリール、複素環、ヘテロアリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキルフェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル- OH 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル- $O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル- NH_2 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキルフェニル})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキルフェニル})$ 、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)O$ シクロアルキル、 $-C(O)O$ アリール、 $-C(O)O$ ヘテロアリール、 $-C(O)O$ 複素環、 $-CON(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONR'R''$ （ここで、 R' および R'' は、それらが結合しているNと一緒にあって、複素環を形成している）、 $-CON$ （シクロアルキル）（シクロアルキル）、 $-CON$ （複素環）（複素環）、 $-CONH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH$ （シクロアルキル）、 $-CONH$ （複素環）、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)$ （シクロアルキル）、 $-NHC(O)$ （複素環）、 $-NHC(O)$ （フェニル）などの $-NHC(O)$ （アリール）、 $-NHC(O)$ （ヘテロアリール）、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(O)$ （シクロアルキル）、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(O)$ （複素環）、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(O)$ （フェニル）などの $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(O)$ （アリール）、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(O)$ （ヘテロアリール）、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)$ （シクロアルキル）、 $-C(O)$ （複素環）、 $-C(O)$ フェニルなどの $-C(O)$ （アリール）、 $-C(O)$ （ヘテロアリール）、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ ハロアルキ

10

20

30

40

50

ル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC(O)$ (シクロアルキル)、 $-OC(O)$ (複素環)、 $-OC(O)$ (ヘテロアリール)、 $-OC(O)$ フェニルなどの $OC(O)$ (アリール)、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2$ (シクロアルキル)、 $-SO_2$ (複素環)、 SO_2 (フェニル) などの $-SO_2$ (アリール)、 $-SO_2$ (ヘテロアリール)、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR'R''$ (ここで、 R' および R'' は、それらが結合している N と一緒になって、複素環を形成している)、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2NH$ (シクロアルキル)、 $-SO_2NH$ (複素環)、 $-SO_2NH$ (フェニル) などの $-SO_2NH$ (アリール)、 $-SO_2NH$ (ヘテロアリール)、 $-NHSO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $NHSO_2$ (シクロアルキル)、 $NHSO_2$ (複素環)、 $-NHSO_2$ (フェニル) などの $NHSO_2$ (アリール)、 $NHSO_2$ (ヘテロアリール) および $-NHSO_2(C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) から独立に選択される 1 個または複数、例えば 1 個、2 個または 3 個の置換基で独立に置換されていてよく、ここで、アルキル、フェニル、アリール、シクロアルキル、複素環およびヘテロアリールはそれぞれ、 $-OH$ 、ハロ、シクロアルキル、複素環、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OH$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CON(C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4$ アルキル) および $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $C(O)(C_1 \sim C_4$ アルキル) から独立に選択される 1 個または複数の基によって場合によって置換されている]。

10

20

【0009】

また、本明細書に記載されている少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0010】

また、PI3K および／または mTOR の活性を阻害する方法を提供するが、その方法は、酵素を、有効量の明細書に記載されている少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩と接触させることを含む。

【0011】

また、PI3K および／または mTOR の阻害に応答する癌を治療する方法を提供し、その方法は、癌の治療を必要とする対象に、有効量の明細書に記載されている少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

30

【0012】

また、PI3K および／または mTOR の活性を阻害するための医薬品の製造における、明細書に記載されている少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩の使用を提供する。

【0013】

また、癌を治療するための医薬品の製造における、明細書に記載されている少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩の使用を提供する。

40

【発明を実施するための形態】

【0014】

本明細書で使用される場合、次の単語、語句および記号は一般に、それらが使用されている文脈で別段に示されていない限り、下記の意味を有することが意図されている。次の略語および用語は、全体を通して示されている意味を有する。

【0015】

2 つの文字または記号の間にあるのではないダッシュ (「-」) は、置換基についての結合点を示すために使用されている。例えば、 $-CONH_2$ は、炭素原子を介して結合し

50

ている。

【0016】

本明細書において「アルキル」という用語は、1～18個の炭素原子、例えば1～12個の炭素原子、さらに例えば1～6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐炭化水素を指す。アルキル基の例には、これらに限られないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチルおよび*t*-ブチルが包含される。「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子、例えば1～4個の炭素原子を含有する直鎖または分岐炭化水素を指す。

【0017】

本明細書において「アルコキシ」という用語は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどの、酸素橋を介して示されている数の炭素原子が結合している直鎖または分岐アルキル基を意味する。アルコキシ基は通常、酸素橋を介して結合している1から6個の炭素原子を有する。「低級アルコキシ」は、そのアルキル部分が1～4個の炭素原子を含有する直鎖または分岐アルコキシを指す。

10

【0018】

本明細書において「アルケニル」という用語は、1個または複数のC=C二重結合および2～10の炭素原子、例えば2～6の炭素原子を含有する直鎖または分岐炭化水素を指す。アルケニル基の例には、これらに限られないが、ビニル、2-プロペニルおよび2-ブテニルが包含される。

20

【0019】

本明細書において「アルキニル」という用語は、1個または複数のC≡C三重結合および2～10の炭素原子、例えば2～6の炭素原子を含有する直鎖または分岐炭化水素を指す。アルキニル基の例には、これらに限られないが、エチニル、2-プロピニルおよび2-ブチニルが包含される。

【0020】

「シクロアルキル」という用語は、3から12個、例えば3から8個の炭素原子を有する飽和および部分不飽和の環式炭化水素基を指す。シクロアルキル基の例には、これらに限られないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが包含される。環は、飽和であっても、1個または複数の二重結合（即ち、部分的に不飽和）を有していてもよいが、本明細書で定義されるとおり、完全には共役しておらず、かつ芳香族ではないと考えられる。

30

【0021】

「アリール」には：

5員および6員の炭素環式芳香環、例えばフェニル；

少なくとも1個の環が炭素環および芳香環である二環式環系、例えばナフタレン、インダンおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン；ならびに

少なくとも1個の環が炭素環および芳香環である三環式環系、例えばフルオレンが包含される。

40

【0022】

例えばアリールには、N、OおよびSから選択される0個または1個以上のヘテロ原子を含有する5員から7員のシクロアルキルまたは複素環に縮合しているが、但し、炭素環式芳香環が複素環と縮合している場合には、結合点は炭素環式芳香環にあり、炭素環式芳香環がシクロアルキルと縮合している場合には、結合点は炭素環式芳香環またはシクロアルキルにあってよいことを条件とする5員および6員の炭素環式芳香環が包含される。置換ベンゼン誘導体から形成され、かつ環原子に自由原子価を有する二価ラジカルは、置換フェニレンラジカルと称される。その名称が「-イル」で終わっている一価多環式炭化水素ラジカルに由来し、自由原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を除去することに

50

よる二価ラジカルは、対応する一価ラジカルの名称に「ーイデン」を加えることによって名付けられ、例えば、2個の結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと称される。しかしながら、アリールは、下記で別に定義されるヘテロアリールを包含しないか、またはそれと何ら重複しない。したがって、1個または複数の炭素環式芳香環が複素環式芳香環に縮合している場合、生じる環系は本明細書で定義されるとおり、ヘテロアリールであって、アリールではない。

【0023】

「ハロ」という用語には、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードが包含され、「ハロゲン」という用語には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が包含される。

【0024】

「ヘテロアリール」という用語は、

N、OおよびSから選択される1個または複数、例えば1から4個または、一部の実施形態では、1から3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子は炭素である5員から7員の芳香族単環式環；

N、OおよびSから選択される1個または複数、例えば1から4個または、一部の実施形態では1から3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、かつ少なくとも1個の環が芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する8員から12員の二環式環；ならびに

N、OおよびSから選択される1個または複数、例えば1から4個または、一部の実施形態では1から3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、かつ少なくとも1個の環が芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する11員から14員の三環式環を指す。

【0025】

例えばヘテロアリールには、5員から7員のシクロアルキル環に縮合している5員から7員の複素環式芳香環が包含される。環の一方のみが1個または複数のヘテロ原子を含有するそのような縮合二環式ヘテロアリール環系では、結合点は、ヘテロ芳香環またはシクロアルキル環にあってよい。

【0026】

ヘテロアリール基中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、それらのヘテロ原子は、互いに隣接していない。一部の実施形態では、ヘテロアリール基中のSおよびO原子の総数は2以下である。一部の実施形態では、芳香族複素環中のSおよびO原子の総数は、1以下である。

【0027】

ヘテロアリール基の例には、これらに限られないが、（優先順位1位が割り当てられた結合位置からナンバリングした場合に）、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルなど）、ピラジニル、2, 4-ピリミジニル、3, 5-ピリミジニル、2, 4-イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インドリニル、ピリジジニル、トリアゾリル、キノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル（1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イルなど）、ピラゾロピリジニル（1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イルなど）、ベンゾオキサゾリル（ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルなど）、ベンゾチアゾリル（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルなど）、インダゾリル（1H-インダゾール-5-イルなど）および5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンが包含される。

【0028】

その名称が「ーイル」で終わっている一価ヘテロアリールラジカルに由来し、自由原子価を有する原子から1個の水素原子を除去することによる二価ラジカルは、対応する一価ラジカルの名称に「ーイデン」を加えることによって名付けられ、例えば、2個の結合点を有するピリジル基は、ピリジリデンである。ヘテロアリールは、上記で定義されたとおりのアリールを包含しないか、またはそれと重複しない。

10

20

30

40

50

【0029】

置換ヘテロアリアルはまた、ピリジニルN-オキシドなどの、1個または複数のオキシド(=O)置換基で置換されている環系を包含する。

【0030】

「複素環(heterocycleまたはheterocyclic ring)」とは、酸素、イオウおよび窒素から独立に選択される1~3個のヘテロ原子に加えて、少なくとも2個の炭素原子を含有する4員から12員の単環式、二環式または三環式の飽和または部分不飽和環を意味する。

「複素環」はまた、5員、6員および／または7員のシクロアルキル、炭素環式芳香環またはヘテロ芳香環と縮合しているN、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する5員から7員の複素環を指す。但し、複素環が炭素環式芳香環またはヘテロ芳香環と縮合している場合には、結合点は複素環にあり、複素環がシクロアルキルと縮合している場合には、結合点はシクロアルキルまたは複素環にあることができる。「複素環」はまた、N、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する脂肪族スピロ環を指す。但し、結合点は複素環にある。環は、飽和であるか、または1個または複数の二重結合(即ち、部分的に不飽和)を有してよい。複素環は、オキシソによって置換されていてよい。結合点は、複素環中の炭素またはヘテロ原子であってよい。複素環は、本明細書で定義されるとおりのヘテロアリアルではない。

10

【0031】

適切な複素環には、例えば(優先順位1位が割り当てられた結合点からナンバリングした場合に)、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2,4-イミダゾリジニル、2,3-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2,5-ピペラジニル、ピラニル、2-モルホリニルおよび3-モルホリニルが包含される。置換複素環にはまた、ピペリジニルN-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキシソ-1-チオモルホリニルおよび1,1-ジオキシソ-1-チオモルホリニルなど、1個または複数のオキシソ部分で置換されている環系が包含される。

20

【0032】

「場合による」または「場合によって」とは、続いて記載される事象または状況が生じて、または生じなくてもよく、その記載が、その事象または状況が生じる場合と、生じない場合とを包含することを意味している。例えば、「場合によって置換されているアルキル」は、下記で定義されているとおりの「アルキル」および「置換アルキル」の両方を包含する。1個または複数の置換基を含有する任意の基に関して、そのような基は、立体的に実現不可能で、合成的に実行不可能で、かつ／または本質的に不安定である何らかの置換または置換パターンを組み込むことが意図されたものではないことは、当業者であれば理解するであろう。

30

【0033】

「置換されている」という用語は、本明細書で使用される場合、指定された原子または基の上の任意の1個または複数の水素原子が、示された群から選択されるもので置き換えられているが、但し、その指定された原子の通常の原子価を超えないことを条件とすることを意味する。置換基がオキシ(即ち、=O)である場合、原子上の2個の水素原子が置き換えられている。置換基および／または変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合にのみ許される。安定な化合物または安定な構造は、反応混合物からの単離および少なくとも実質的な有用性を有する薬剤としての後続の製剤化を耐え抜くのに十分に丈夫である化合物を示すことが意図されている。別段に規定されていない限り、置換基は、コア構造に向かって名付けられている。例えば、(シクロアルキル)アルキルが可能な置換基として列挙されている場合、この置換基のコア構造との結合点は、アルキル部分にあることを理解すべきである。

40

【0034】

一部の実施形態では、「1個または複数の基で置換されている」とは、指定された原子または基の上の2個の水素原子が、示された置換基の群から選択された2個の置換基で独立に置き換えられていることを指す。一部の実施形態では、「1個または複数の基で置換

50

されている」とは、指定された原子または基の上の3個の水素原子が、示された置換基の群から選択された3個の置換基で独立に置き換えられていることを指す。一部の実施形態では、「1個または複数の基で置換されている」とは、指定された原子または基の上の4個の水素原子が、示された置換基の群から選択された4個の置換基で独立に置き換えられていることを指す。

【0035】

ルーチン実験によって当業者が製造することができる限り、本明細書に記載されている化合物には、これらに限られないが可能な場合には、鏡像異性体およびジアステレオ異性体、ラセミ化合物を包含する鏡像異性体の混合物、ジアステレオ異性体の混合物およびそれらの他の混合物などのその光学異性体が包含される。それらの状況において、単一の鏡像異性体またはジアステレオ異性体、即ち、光学的に活性な形態は、不斉合成によってか、またはラセミ化合物またはジアステレオ異性体の混合物を分割することによって得ることができる。ラセミ化合物またはジアステレオ異性体の混合物の分割は、可能な場合には、例えば、分割剤の存在下での結晶化または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを使用するクロマトグラフィーなどの慣用の方法によって達成することができる。加えて、そのような化合物には、炭素-炭素二重結合を有する化合物のZ型およびE型（またはシス型およびトランス型）が包含される。本明細書に記載されている化合物が様々な互変異性型で存在する場合、「化合物」という用語は、過度の実験を行うことなく製造することができる限り、その化合物の全ての互変異性型を包含することが意図されている。そのような化合物にはまた、過度の実験を行うことなく当業者が製造することができる限り、多形体およびクラスレートを含む結晶形が包含される。同様に、「塩」という用語は、ルーチン実験により当業者が製造することができる限り、その化合物の塩の全ての異性体、ラセミ化合物、他の混合物、Z型およびE型、互変異性型および結晶形を包含することが意図されている。

【0036】

「薬学的に許容される塩」には、これらに限られないが、塩酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩および同様の塩などの無機酸との塩；ならびにリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、酢酸塩、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （式中、nは0～4である）を有する塩などのアルカン酸塩および同様の塩などの有機酸との塩が包含される。同様に、薬学的に許容されるカチオンには、これらに限られないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムが包含される。

【0037】

加えて、本明細書に記載されている化合物が、酸付加塩として得られる場合、酸塩の溶液を塩基性にすることによって、遊離塩基を得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、塩基化合物から酸付加塩を調製するための慣用の手順に従って、その遊離塩基を適切な有機溶媒に溶かし、かつその溶液を酸で処理することによって、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩を生じさせることができる。当業者であれば、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために、過度の実験を行うことなく、使用することができる様々な合成方法が分かるであろう。

【0038】

「水和物」などの「溶媒和物」は、溶媒および化合物の相互作用によって形成される。「化合物」という用語は、ルーチン実験によって当業者が製造することができる限り、水和物を包含する化合物の溶媒和物を包含することが意図されている。同様に、「塩」には、ルーチン実験によって当業者が製造することができる限り、水和物などの塩の溶媒和物が包含される。適切な溶媒和物は、ルーチン実験によって当業者が製造することができる限り、一水和物および半水和物を包含する水和物などの薬学的に許容される溶媒和物である。

【0039】

「キレート」は、化合物が金属イオンに2つ（またはそれ以上）の点で配位することによって形成される。「化合物」という用語は、化合物のキレートを包含することが意図されている。同様に「塩」には、塩のキレートが包含される。

【0040】

「非共有結合複合体」は、化合物および他の分子の相互作用によって形成され、その際、共有結合は、化合物と分子との間で形成されていない。例えば、錯化は、ファンデルワールス相互作用、水素結合および静電相互作用（イオン結合とも称される）を介して生じ得る。そのような非共有結合複合体は、「化合物」という用語に包含される。

【0041】

「水素結合」という用語は、電気陰性原子（水素結合アクセプターとしても知られている）と、第2の相対的に電気陰性の原子に結合している水素原子（水素結合ドナーとしても知られている）との間での会合の形態を指す。適切な水素結合ドナーおよびアクセプターは、医薬品化学において十分に理解されている（G. C. PimentelおよびA. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. TaylorおよびO. Kennard, *Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals*, *Accounts of Chemical Research*, 17, 320~326頁(1984)）。

【0042】

本明細書で使用される場合、「基」、「ラジカル」または「断片」という用語は、同意語であり、分子の結合または他の断片に結合し得る分子の官能基または断片を示すことが意図されている。

【0043】

「活性剤」という用語は、生物学的活性を有する化学物質を示すために使用されている。一部の実施形態では、「活性剤」は、薬学的有用性を有する化学物質である。

【0044】

「治療すること」、「治療する」もしくは「治療」または「緩和」は、癌、癌の症状または癌に対する素因を治すか、治癒させるか、緩和させるか、軽減させるか、変化させるか、取り除くか、改善するか、改良するか、またはそれに影響を与える目的で、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩を、癌を有するか、または癌の症状を有するか、または癌に対する素因を有する対象に投与することを指す。

【0045】

「有効量」という用語は、疾患または障害を対象において上記で定義されたとおりに「治療」するのに有効な本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩の量を指す。癌の場合には、有効量は、上記の「治療すること」、「治療する」、「治療」および「緩和」の定義において記載されたとおりに対象において観察可能または測定可能な何らかの変化をもたらし得る。例えば、有効量は、癌または腫瘍細胞の数を減らすか；腫瘍サイズを小さくするか；例えば、軟部組織および骨への腫瘍の拡散を包含する周辺臓器への腫瘍細胞の浸潤を阻害または停止させるか；腫瘍転移を阻害および停止させるか；腫瘍増殖を阻害および停止させるか；癌に関連する1種または複数の症状をある程度軽減させるか、罹患率および死亡率を低下させるか；生活の質を改善することができるか；またはそのような効果の組合せであり得る。有効量は、PI3K/mTOR活性の阻害に応答し得る疾患の症状を低下させるのに十分な量であってよい。癌療法では、*in vivo*での効力を例えば、生存期間、無増悪期間（TTP）、応答率（RR）、応答期間および／または生活の質を評価することによって測定することができる。有効量は、当業者であれば分かるとおり、投与経路、添加剤の使用および他の薬剤との同時使用に応じて変動し得る。

【0046】

「阻害」という用語は、生物学的活性またはプロセスの基線活性の低下を示す。「PI3Kおよび／またはmTOR活性の阻害」は、少なくとも1種の化合物および／または少

10

20

30

40

50

なくとも1種の薬学的に許容されるその塩の不在下でのP I 3 Kおよび／またはm T O Rの活性に対する、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩の存在に対する直接的または間接的な応答としてのP I 3 Kおよび／またはm T O Rの活性の低下を指す。活性の低下は、セオりに縛られず、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩とP I 3 Kおよび／またはm T O Rとの直接的な相互作用によるか、または本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩と1種または複数の、P I 3 Kおよび／またはm T O R活性に次いで影響を及ぼす他の因子との相互作用によってよい。例えば、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩の存在は、P I 3 Kおよび／またはm T O Rに直接結合することによってか、他の因子にP I 3 Kおよび／またはm T O R活性を（直接的に、または間接的に）低下させるか、または細胞または生体中に存在するP I 3 Kおよび／またはm T O Rの量を（直接的に、または間接的に）低下させることによって、少なくとも1種のキナーゼ活性を低下させ得る。

10

【0047】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細を下記に記載する。

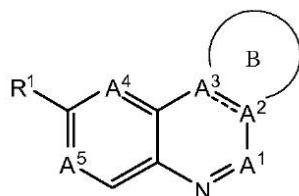
【0048】

少なくとも1種の式1の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩を本明細書では提供する：

20

【0049】

【化4】



(1)

30

[式中、

A¹ は、NまたはCHであり、

A⁴ および A⁵ は独立に、NまたはCR²であり、

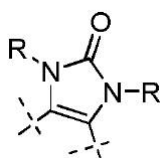
A² および A³ はB環と一緒にあって、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロアリアルまたは複素環であり、前記5員のヘテロアリアルまたは複素環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリアルおよび複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているが、

40

但し、A² および A³ はB環と一緒にあって、

【0050】

【化5】



ではなく、

50

【0051】

【化6】

は、単結合または二重結合であり、

R^1 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているヘテロアリールで

10

あり、
 R および R^2 は独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているよく、

20

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から選択されるか、または R^a と R^c 、および／もしくは R^c と R^d 、および／もしくは R^c と R^e 、および／もしくは R^c と R^f 、および／もしくは R^d と R^e 、および／もしくは R^g と R^f は、それらが結合している原子（複数可）と一緒にあって、3員～10員の場合によって置換されている複素環を形成しており、

30

出現する毎に、 n は独立に、0、1または2であり、

ここで、上記の場合によって置換されている基はそれぞれ、非置換であってよい、または $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、オキソ、アリール、複素環、ヘテロアリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキルフェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル- OH 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル- $O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル- NH_2 、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキルフェニル)、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)O$ シクロアルキル、 $-C(O)O$ アリール、 $-C(O)O$ ヘテロアリール、 $-C(O)O$ 複素環、 $-CON(C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CONR'R''$ （ここで、 R' および R'' は、それらが結合しているNと一緒にあって、複素環を形成している）、 $-CON$ (シクロアルキル) (シクロアルキル)、 $-CON$ (複素環) (複

40

50

素環)、 $-\text{CONH}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{複素環})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{複素環})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{フェニル})$ などの $-\text{NHC}(\text{O})(\text{アリール})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(\text{O})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(\text{O})(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(\text{O})(\text{複素環})$ 、 $-\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(\text{O})(\text{フェニル})$ などの $-\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(\text{O})(\text{アリール})$ 、 $\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(\text{O})(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{複素環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{フェニル}$ などの $-\text{C}(\text{O})(\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})C_1 \sim C_4 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{複素環})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{フェニル}$ などの $\text{OC}(\text{O})(\text{アリール})$ 、 $-\text{SO}_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{複素環})$ 、 $\text{SO}_2(\text{フェニル})$ などの $-\text{SO}_2(\text{アリール})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{SO}_2(C_1 \sim C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (ここで、 R' および R'' は、それらが結合しているNと一緒にあって、複素環を形成している)、 $-\text{SO}_2\text{NH}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{複素環})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{フェニル})$ などの $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{アリール})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2(\text{シクロアルキル})$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2(\text{複素環})$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{フェニル})$ などの $\text{NH}\text{SO}_2(\text{アリール})$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2(\text{ヘテロアリール})$ および $-\text{NH}\text{SO}_2(C_1 \sim C_4 \text{ ハロアルキル})$ から独立に選択される1個または複数、例えば1個、2個または3個の置換基で独立に置換されていてよく、ここで、アルキル、フェニル、アリール、シクロアルキル、複素環およびヘテロアリールはそれぞれ、 $-\text{OH}$ 、ハロ、シクロアルキル、複素環、 $C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_4 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-\text{O}-\text{C}_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim C_4 \text{ ハロアルキル}$ 、シアノ、ニトロ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{CON}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CONH}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および $-\text{N}(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})C(\text{O})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されている]。

【0052】

一部の実施形態では、 A^2 および A^3 はB環と一緒にあって、N、OおよびSから選択される1から3個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロアリールまたは複素環である。一部の実施形態では、 A^2 および A^3 はB環と一緒にあって、1から3個の窒素ヘテロ原子を含有する5員のヘテロアリールまたは複素環である。

【0053】

一部の実施形態では、 A^2 および A^3 はB環と一緒にあって、構造(2)～(6)から選択され得る。

【0054】

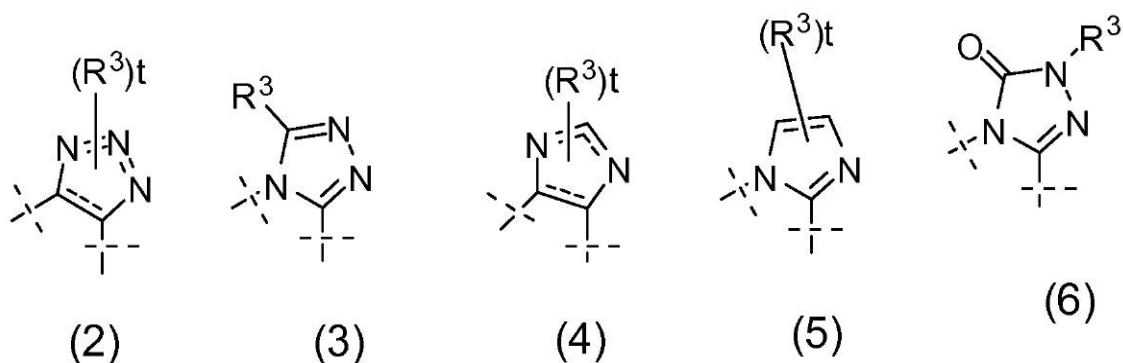
10

20

30

40

【化 7】



10

〔式中、

t は、1、2 または 3 であり、

R^3 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_3 \sim C_9$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、

20

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される 1 個または複数の基によって場合によって置換されていてよく、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g は、上記で定義されたとおりであるが、

30

但し、構造 (4) である場合、 A^2 および A^3 は B 環と一緒にあって、 A^4 は CR^2 ではなく、ここで、 R^2 は上記で定義されたとおりである〕。

【0055】

例えば、 R^3 は独立に、H、OH、CN、 NO_2 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_3 \sim C_9$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される 1 個または複数の基によって場合によって置換されていてよい；

40

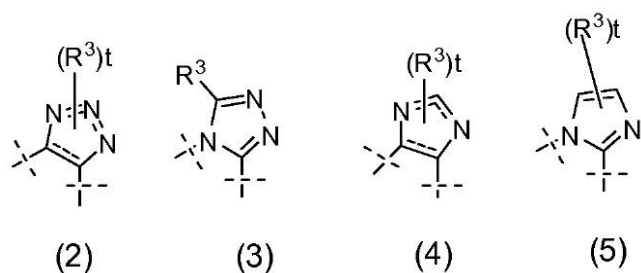
【0056】

一部の実施形態では、 A^2 および A^3 は B 環と一緒にあって、次の構造 (2) ~ (5) から選択される

50

【0057】

【化8】



10

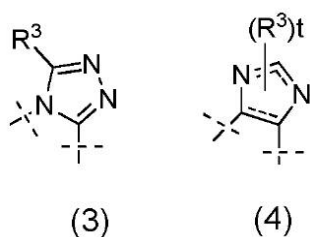
[式中、 R^3 および t は、上記で定義されたとおりである]。

【0058】

一部の実施形態では、 A^2 および A^3 はB環と一緒にあって、構造(3)～(4)から選択される

【0059】

【化9】



20

[式中、 R^3 および t は、上記で定義されたとおりである]。

【0060】

一部の実施形態では、 A^4 は、NまたはCHである。

【0061】

一部の実施形態では、 A^5 は、NまたはCHである。

【0062】

一部の実施形態では、 A_1 、 A_4 および A_5 は、CHである。

30

【0063】

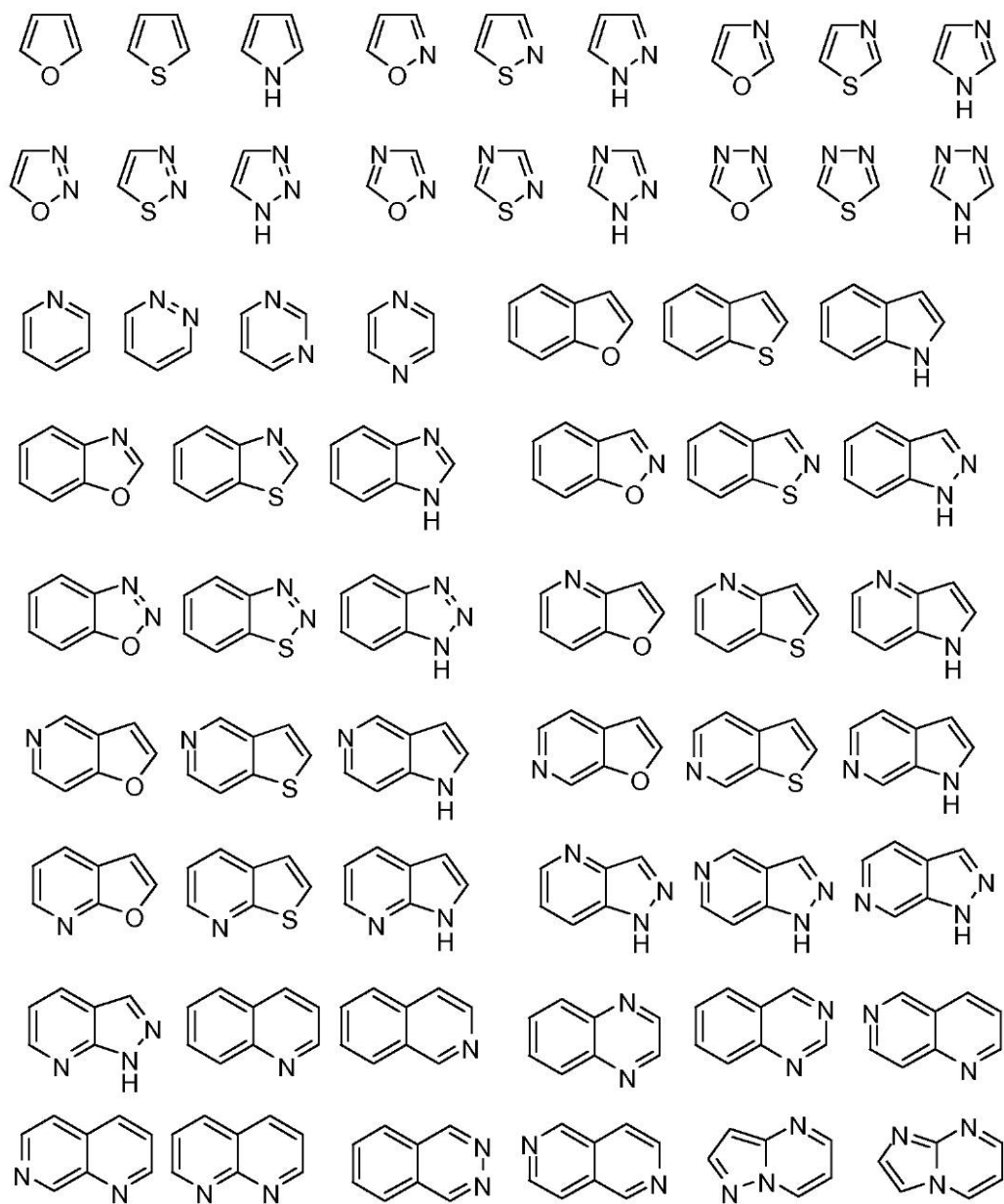
一部の実施形態では、 A_1 および A_5 はCHであり、 A_4 はNである。

【0064】

一部の実施形態では、 R^1 は、次の構造

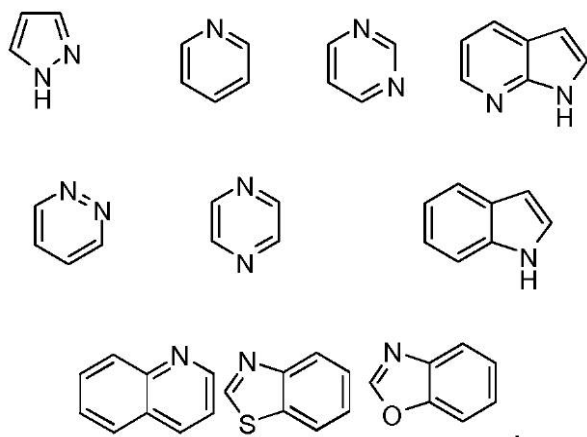
【0065】

【化 1 0】

から選択されるヘテロアリアルであり、例えば、 R^1 は、

【0 0 6 6】

【化 1 1】



から選択されるヘテロアリアルであり、

前記構造はそれぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、複素環、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ およびハロから独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されており、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されていてよく、

10

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g 中の前記アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、ハロおよびアルキルから独立に選択される1個または複数、例えば1個または2個または3個の置換基によって場合によって置換されている。

20

【0067】

一部の実施形態では、 R^1 は、

【0068】

【化12】



30

であり、

これは、

—アルキル、アルケニルおよびアルキニル（それぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される基によって場合によって置換されていてよい）、

40

$-C(O)NR^cR^d$ 、

$-NR^cR^d$ 、

$-OR^b$ 、

—ハロ、

—シアノ、

$-NR^cS(O)_nR^e$

から独立に選択される1個または複数の基で場合によって置換されており、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、例えば、

50

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g 中の前記アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、ハロおよびアルキルから独立に選択される 1 個または複数、例えば 1 個または 2 個または 3 個の置換基によって場合によって置換されている。

【0069】

また、本明細書に記載されている化合物 1 から 184 から選択される少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩を提供する。

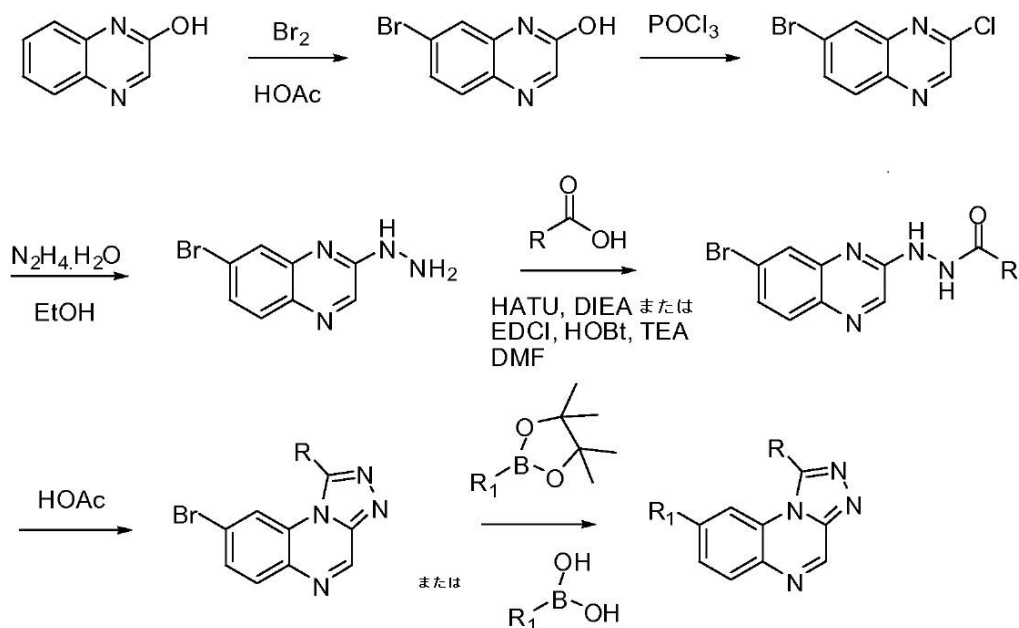
【0070】

本明細書に記載されている化合物および／または薬学的に許容されるその塩は市販の出発物質から、この特許出願における開示と合わせて当技術分野でよく知られている方法によって合成することができる。次のスキームは、本明細書に開示されている化合物のうちの大部分を調製する方法を説明している。

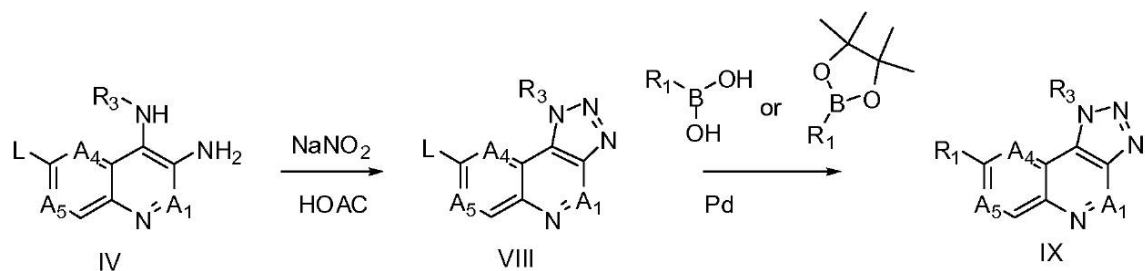
【0071】

【化 13】

スキーム I



スキーム II



10

20

30

40

50

【0072】

こうして得られた化合物を、その末端部分でさらに修飾すると、所望の化合物を得ることができる。合成による化学的変換は例えば、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers(1989)；T.W. GreeneおよびP.G.M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley and Sons(1999)；L. FieserおよびM. Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons(1994)；およびL. Paquette編、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons(1995)およびその後続の版に記載されている。

【0073】

使用する前に、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩を、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、結晶化または他の適切な方法によって精製することができる。

10

【0074】

また、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む組成物を提供する。

【0075】

本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩を含む組成物は、経口で、非経口で、吸入噴霧によって、または埋め込まれたりザーバーを介してなどの様々な知られている方法で投与することができる。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液包内、胸骨内、クモ膜下、病変内および頭蓋内注射または点滴技術が含まれる。

20

【0076】

経口組成物は、これらに限られないが、錠剤、カプセル剤、乳剤ならびに水性懸濁剤、分散剤および液剤を包含する任意の経口で許容される剤形であってよい。錠剤のために一般に使用される担体には、ラクトースおよびコーンスターチが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、錠剤に典型的に加えられる。カプセル剤形態での経口投与では、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁剤または乳剤を経口で投与する場合、活性成分を、乳化剤または懸濁化剤と組み合わせられた油性相に懸濁または溶解させることができる。所望の場合には、ある種の甘味剤、香味剤または着色剤を加えることができる。

30

【0077】

無菌の注射用組成物（例えば水性または油性懸濁剤）は、当技術分野で知られている技術に従って、適切な分散剤または湿潤剤（例えばTween 80など）および懸濁化剤を使用して、製剤化することができる。無菌の注射用製剤はまた、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射用液剤または懸濁剤、例えば1，3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用することができる薬学的に許容されるビヒクルおよび溶媒には、マンニトール、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油を慣用的に、溶媒または懸濁媒（例えば合成モノグリセリドまたはジグリセリド）として使用する。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油と同様に、特にそのポリオキシエチル化された変形で、注射の製剤において有用である。これらの油性液剤または懸濁剤はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤またはカルボキシメチルセルロースまたは同様の分散剤を含有することもできる。

40

【0078】

吸入組成物は、医薬製剤の分野でよく知られている技術に従って調製することができ、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボンおよび／または当分野で知られている他の可溶化剤または分散剤を使用して、生理食塩水中の液剤として調製することができる。

50

【0079】

局所組成物は、オイル剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤などの形態で製剤化することができる。組成物のための適切な担体には、植物性油または鉱油、白色ワセリン（白色軟質パラフィン）、分岐鎖脂肪またはオイル、動物脂肪および高分子量アルコール（C12超）が包含される。一部の実施形態では、薬学的に許容される担体は、活性成分が可溶性であるものである。乳化剤、安定剤、湿潤剤および抗酸化剤、ならびに所望の場合には色または香りを付与する薬剤も含ませてもよい。加えて、経皮透過促進剤を、それらの局所製剤において使用することができる。そのような促進剤の例は、米国特許第3,989,816号および第4,444,762号において見出すことができる。

【0080】

クリーム剤は、少量の扁桃油などのオイルに溶かされた状態の活性成分が混合されている鉱油、自己乳化性蜜蝋および水の混合物から製剤化することができる。そのようなクリーム剤の例は、水約40部、蜜蝋約20部、鉱油約40部および扁桃油約1部を包含するものである。扁桃油などの植物油中の活性成分の溶液を温かい軟質パラフィンと混合し、混合物を冷却することによって、軟膏剤を製剤化することができる。そのような軟膏剤の例は、扁桃油約30重量%および白色軟質パラフィン約70重量%を包含するものである。

【0081】

薬学的に許容される担体は、組成物の活性成分と相容性であり（かつ一部の実施形態では、活性成分を安定化させることができ）、かつ治療される対象に有害ではない担体を指す。例えば、シクロデキストリンなどの可溶化剤（本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩と共に特異的で、より可溶性の複合体を形成する）を、活性成分を送達するための医薬添加剤として利用することができる。他の担体の例には、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムおよびD&C Yellow #10などの顔料が包含される。

【0082】

適切な*in vitro*アッセイを使用して、PI3Kおよび／またはmTORの活性を阻害する際の、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩の効力を予め評定することができる。本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩をさらに*in vivo*アッセイによって、癌を治療する際の効力に関して試験することができる。例えば、本明細書に記載されている化合物および／または薬学的に許容されるその塩を、癌を有する動物（例えばマウスモデル）に投与することができ、その治療効果を評価することができる。そのような試験のうちの1つまたは複数におけるプラスの結果は、科学的知識の蓄積を増やすのに十分であり、したがって、試験された化合物および／または塩の実際的な有用性を証明するのに十分である。結果に基づき、ヒトなどの動物のための適切な投薬量範囲および投与経路もまた決定することができる。

【0083】

また、PI3Kおよび／またはmTORの活性を阻害する方法を提供する。その方法は、酵素を、PI3Kおよび／またはmTORの活性を阻害するのに有効な量の本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩と接触させることを含む。

【0084】

本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩を使用して、例えば癌を有する対象において有益な治療または予防効果を達成することができる。本明細書で使用される場合、「癌」という用語は、制御されない、または調節不全の細胞増殖、細胞分化の低下、周囲組織を侵襲する不適切な能力および／または異所性部位で新たな増殖を確立する能力によって特徴付けられる細胞障害を指す。「癌」という用語には、これらに限られないが、充実性腫瘍および血液由来腫瘍が

10

20

30

40

50

包含される。「癌」という用語には、皮膚、組織、臓器、骨、軟骨、血液および血管の疾患が包含される。「癌」という用語にはさらに、原発性および転移性の癌が包含される。

【0085】

充実性腫瘍の非限定的な例には、膵臓癌；膀胱癌；結腸直腸癌；転移性乳癌を包含する乳癌；アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性前立腺癌を包含する前立腺癌；例えば転移性腎細胞癌を包含する腎臓癌；肝細胞癌；例えば非小細胞肺癌（NSCLC）、細気管支肺胞上皮癌（BAC）および肺の腺癌を包含する肺癌；例えば進行性上皮性癌または原発性腹膜癌を包含する卵巣癌；子宮頸癌；胃癌；食道癌；例えば頭頸部の扁平上皮細胞癌を包含する頭頸部癌；例えば悪性黒色腫を包含する皮膚癌；転移性神経内分泌腫瘍を包含する神経内分泌癌；例えば神経膠腫、未分化乏突起神経膠腫、成人多形性神経膠芽細胞腫および成人未分化星状細胞腫を包含する脳腫瘍；骨癌；軟部組織肉腫；ならびに甲状腺癌が包含される。例えば、それらの充実性腫瘍には、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌および卵巣癌が包含される。

10

【0086】

血液悪性疾患の非限定的な例には、急性骨髄性白血病（AML）；移行期CMLおよびCMLの急性転化期（CML-BP）を包含する慢性骨髄性白血病（CML）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；慢性リンパ球性白血病（CLL）；ホジキン病（HD）；濾胞性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫を包含する非ホジキンリンパ腫（NHL）；B細胞リンパ腫；T細胞リンパ腫；多発性骨髄腫（MM）；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）、（芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）および移行期のRAEB（RAEB-T）を包含する骨髄異形成症候群（MDS）；ならびに骨髄増殖性症候群が包含される。

20

【0087】

一部の実施形態では、治療される癌の例には、これらに限られないが、肺癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、膵臓癌、結腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌、腎臓癌、肝臓癌、脳癌、骨癌および白血病が包含される。

【0088】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩を、他の治療薬と共に投与する。一部の実施形態では、他の治療薬は、治療される疾患または状態を有する患者に通常投与されるものである。本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩は、他の治療薬と共に単一の剤形で、または別々の剤形として投与することができる。別々の剤形として投与する場合には、他の治療薬を、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩を投与する前に、それと同時に、またはその後に投与することができる。

30

【0089】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容される塩を、抗腫瘍薬と共に投与する。本明細書で 사용되는場合、「抗腫瘍薬」という用語は、癌を治療することを目的として、癌を有する対象に投与される任意の薬剤を指す。抗腫瘍薬の非限定的な例には：放射線療法；免疫療法；DNA損傷性化学療法薬；および細胞複製を中断させる化学療法薬が包含される。

40

【0090】

DNA損傷性化学療法薬の非限定的な例には、トポイソメラーゼI阻害薬（例えばイリノテカン、トポテカン、カンプトテシンおよびその類似体または代謝産物ならびにドキソルビシン）；トポイソメラーゼII阻害薬（例えばエトポシド、テニポシドおよびダウノルビシン）；アルキル化薬（例えばメルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イフォスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシンCおよびシクロフォスファミド）；DNAインターカレーター（例えばシスプラチン、オキサリプラチンおよびカルボプラチン）；ブレオマイシンなどのDNAインターカレーターおよびフリーラジカル発生剤；なら

50

びにヌクレオシド模倣薬（例えば5-フルオロウラシル、カペシチビン（capecitabine）、ゲムシタビン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよびヒドロキシ尿素）が包含される。

【0091】

細胞複製を中断させる化学療法薬には：パクリタキセル、ドセタキセルおよび関連類似体；ビンクリスチン、ビンブラスチンおよび関連類似体；サリドマイドおよび関連類似体（例えばCC-5013およびCC-4047）；タンパク質チロシンキナーゼ阻害薬（例えばメシル酸イマチニブおよびゲフィチニブ）；プロテアソーム阻害薬（例えばボルテゾミブ）；IカッパBキナーゼの阻害薬を包含するNF-カッパB阻害薬；癌において過剰発現されるタンパク質に結合して、細胞複製をダウンレギュレートする抗体（例えばトラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブおよびベバシズマブ）；ならびに癌においてアップレギュレートされるか、過剰発現されるか、または活性化されることが知られていて、その阻害によって細胞複製がダウンレギュレートされる、他のタンパク質または酵素の阻害薬が包含される。

【0092】

下記の実施例は、純粋に例示であることが意図されており、限定的であると決してみなされるべきではない。使用されている数値（例えば量、温度など）に関して、確度を保証する努力は成されているが、多少の実験誤差および偏差を考慮すべきである。別段に示されていない限り、部は重量部であり、温度は摂氏温度であり、圧力は大気圧または大気圧付近である。MSデータは全て、agilent 6120および／またはagilent 1100によって検査した。¹H NMRスペクトルは、Varian 400 MHz NMR分光計上で、溶媒としてCDCl₃またはDMSO-d₆を、かつ内部標準としてテトラメチルシラン（TMS）を使用して記録した。化学シフト（δ）を、内部TMSから低磁場にppmで表し、J値をHzで示した。中間体を除いて、本開示で使用する全ての試薬は市販されている。試薬を除く全ての化合物は、Chemdraw 10によって命名した。

【0093】

次の実施例では、下記の略語を使用する：

AcOH	酢酸	
DCM	ジクロロメタン	30
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMF-DMA	1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DTT	ジチオスレイトール	
EtOAc	酢酸エチル	
h	時間	
ISCO	フラッシュクロマトグラフィー	
mL	ミリリットル（複数可）	
min	分（複数可）	
Py	ピリジン	40
THF	テトラヒドロフラン	
HATU	2-（（1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム	
DIEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DCM	ジクロロメタン	
EA	酢酸エチル	
PE	石油エーテル	
Pd(dppf)Cl ₂	1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン錯体	
PTLC	分取薄層クロマトグラフィー	50

HEPES 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸

EGTA エチレングリコール四酢酸)

CHAPS 3-[(3-コラミドプロピル)-ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート

TEA トリエチルアミン

TLC 薄層クロマトグラフィー

【0094】

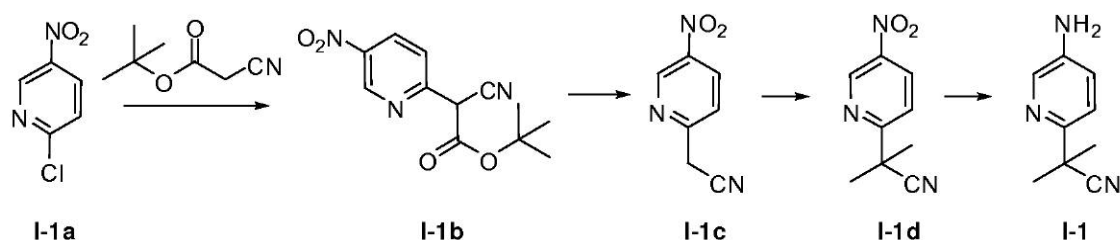
中間体1

2-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル

10

【0095】

【化14】



2-クロロ-5-ニトロピリジン (10 g、63 mmol) の THF (150 mL) 中の溶液に、室温で、 K_2CO_3 (17.4 g、126 mmol) および 2-シアノ酢酸 tert-ブチル (10.7 g、76 mmol) を加えた。反応混合物を加熱還流し、一晩攪拌した。次いで、固体を濾別し、濾液を濃縮して、中間体 I-1b (16.6 g) を得た。 m/z 208 ($M+H$)⁺。

20

【0096】

粗生成物である tert-ブチル 2-シアノ-2-(5-ニトロピリジン-2-イル)アセテート (I-1b、12 g、47 mmol) を HCl/EtOH (v/v 1:5) 100 mL に溶かし、80℃で4時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、 H_2O で希釈し、EtOAc (4×40 mL) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=3:1) によって精製して、2-(5-ニトロピリジン-2-イル)アセトニトリル (I-1c) を固体 (7.7 g、収率42.0%) として得た。

30

【0097】

2-(5-ニトロピリジン-2-イル)アセトニトリル (I-1c、8 g、46 mmol) および K_2CO_3 (18 g、110 mmol) の CH_3CN (200 mL) 中混合物に、ヨードメタン (7.5 mL、120 mmol) を室温で滴加した。反応混合物を40℃で一晩攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=5:1) によって精製して、2-メチル-2-(5-ニトロピリジン-2-イル)プロパンニトリル (I-1d) (4.2 g、収率48%) を得た。 m/z 192 ($M+H$)⁺。

40

【0098】

2-メチル-2-(5-ニトロピリジン-2-イル)プロパンニトリル (I-1d、2 g、10.4 mmol) および $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (9.3 g、41.6 mmol) の EtOAc (10 mL) 中混合物を還流で4時間攪拌した。室温に冷却した後に、2 M の NaOH 水溶液 (80 mL) を加えて、pH を 8~9 に調節し、固体を濾別し、濾液を酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、2-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル (I-1) (1.7 g、収率65.3%) を得た。

【0099】

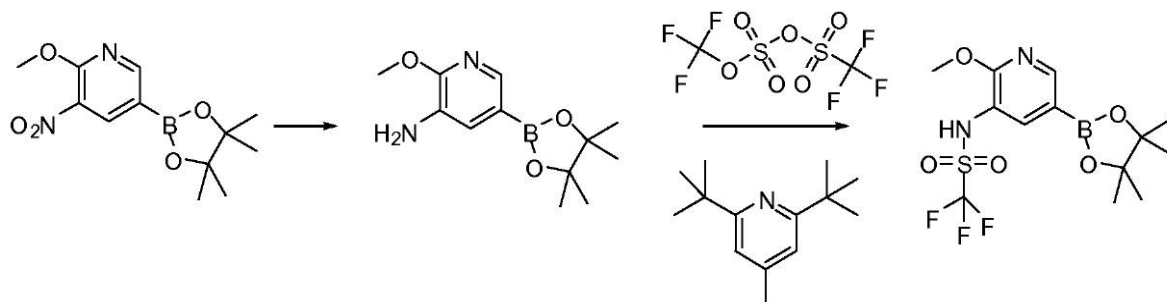
中間体2

50

1, 1, 1-トリフルオロ-N-(2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【0100】

【化15】



10

2-メトキシ-3-ニトロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (300 mg, 1.1 mmol) およびラネ-Ni (10 mg) の MeOH (10 mL) 中の混合物を H_2 に曝露し、2時間撹拌した。濾過の後に、濾液を濃縮して、表題化合物を白色の固体 (261 mg) として得た。収率：95.0%。

【0101】

20

2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-アミン (100 mg, 0.4 mmol) および 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン (115 mg, 0.56 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (147 mg, 0.52 mmol) を $-20^\circ C$ で滴加し、混合物をこの温度で2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をさらに精製することなく、次のステップで使用した (141 mg)。収率：92.0%。

【0102】

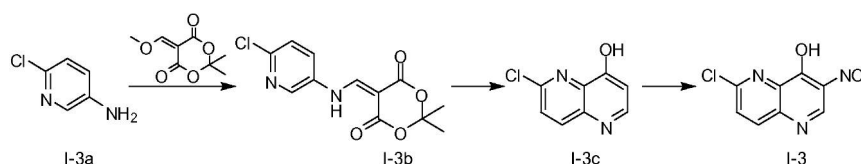
中間体3

6-クロロ-3-ニトロ-1, 5-ナフチリジン-4-オール

30

【0103】

【化16】



6-クロロピリジン-3-アミン (5.0 g, 38.8 mmol) および 5-(メトキシメチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (7.2 g, 38.8 mmol) の *i*-PrOH (60 mL) 中混合物を還流で2時間撹拌し、溶媒を除去して、5-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンを固体として収率91% (10.0 g) で得た。 m/z 283 ($M+H$)⁺

40

【0104】

$200^\circ C$ において加熱されたダウサムA (200 mL) に 5-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (3.5 g, 12.4 mmol) を加え、次いでさらに5分間撹拌した。室温に冷却した後に、PEを加えた。沈澱物を収集し、真空中で乾燥させて、6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-4-オールをオフホワイト色の固体として収率42% (0.94 g) として得た。 m/z 183 ($M+H$)⁺

50

【0105】

6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-4-オール (1.45 g, 8 mmol) を氷冷濃 H_2SO_4 (15 mL) に加え、続いて、 KNO_3 (1.62 g, 16 mmol) を 0°C で徐々に加えた。混合物を 100°C に1時間加熱し、次いで氷水に注いだ。沈澱物を収集し、真空中で乾燥させて、6-クロロ-3-ニトロ-1, 5-ナフチリジン-4-オールを固体として収率90% (1.97 g) で得た。

【0106】

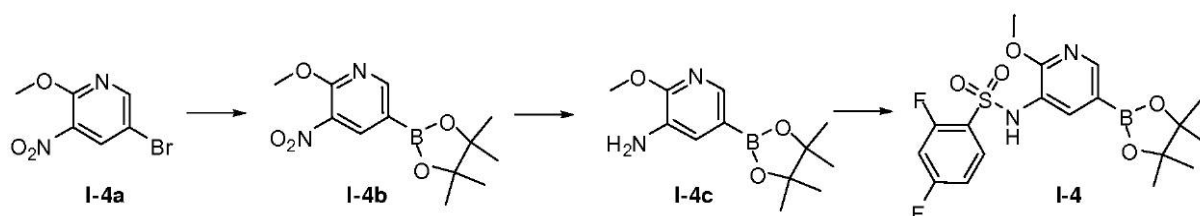
中間体4

2, 4-ジフルオロ-N-(2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

【0107】

【化17】



5-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロピリジン (5 g, 21.5 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (6.6 g, 25.8 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500 mg) および酢酸カリウム (6.3 g, 64.5 mmol) の無水1, 4-ジオキサン (200 mL) 中混合物を2時間還流させた。次いで、溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって、石油エーテル： EtOAc = 10 : 1を溶離剤として使用して精製して、2-メトキシ-3-ニトロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを収率81% (5 g) で得た。 m/z 281 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

【0108】

2-メトキシ-3-ニトロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (500 mg, 1.79 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、ラネーNi (50 mg) を加えた。反応混合物を室温、 H_2 下で2時間攪拌した。次いで、固体を濾別し、溶媒を除去して、2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-アミンを収率89% (400 mg) で得た。 m/z 251 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

【0109】

2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-アミン (400 mg, 1.6 mmol) のピリジン (5 mL) 中溶液に、2, 4-ジフルオロベンゼンスルホンクロリド (407 mg, 1.9 mmol) を徐々に加え、反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を真空蒸発させ、残渣をブライン (5 mL) で処理し、 EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル： EtOAc = 5 : 1を溶離剤として使用して精製して、所望の生成物である2, 4-ジフルオロ-N-(2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドを白色の固体として収率59% (400 mg) で得た。 m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

【0110】

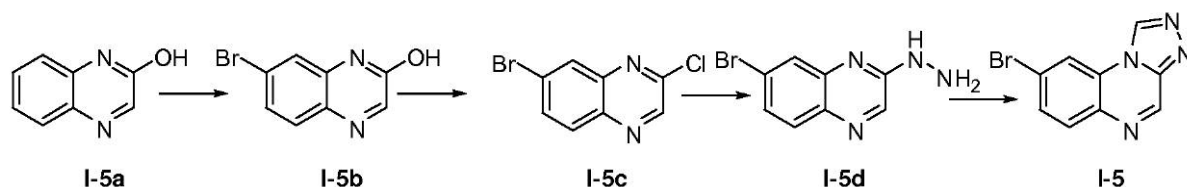
中間体5

8-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン

【0111】

50

【化 1 8】



臭素 (0.895 mL、15.5 mmol) を、キノキサリン-2-オール (1.5 g、10.3 mmol) の HOAc (15 mL) 中溶液に加え、混合物を室温で 6 時間攪拌し、沈澱物を収集し、エチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、7-ブロモキノキサリン-2-オールを固体として収率 90% (2 g) で得た。

【0112】

7-ブロモキノキサリン-2-オール (2 g、8.88 mmol) のニートな (neat) オキシ塩化リン (7 mL) 中懸濁液に、DMF (2 滴) を加えた。混合物を 100°C に 3 時間加熱した。次いで、これを室温に冷却した。オキシ塩化リンを真空下で除去し、残渣を EtOAc に溶かし、攪拌しながら氷水に滴下した。混合物を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。次いで、有機層を濃縮して、7-ブロモ-2-クロロキノキサリンを固体として収率 93% (2 g) で得た。

【0113】

7-ブロモ-2-クロロキノキサリン (2 g、8.2 mmol) のエタノール (20 mL) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (85%、4.5 mL、32.8 mmol) を加えた。混合物を 78°C に 2 時間加熱した。室温に冷却した後に、沈澱物を濾過によって収集して、7-ブロモ-2-ヒドラジニルキノキサリンを白色の固体として収率 87% (1.7 g) で得た。

【0114】

7-ブロモ-2-ヒドラジニルキノキサリン (200 mg、0.83 mmol) のオルトギ酸トリエチル (3 mL) 中溶液を 100°C に 4 時間加熱し；室温に冷却した後に、混合物をエチルエーテルで希釈し、沈澱物を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、表題生成物である 8-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンを黄色の固体として収率 87% (180 mg) で得た。m/z 251 (M+H)⁺。

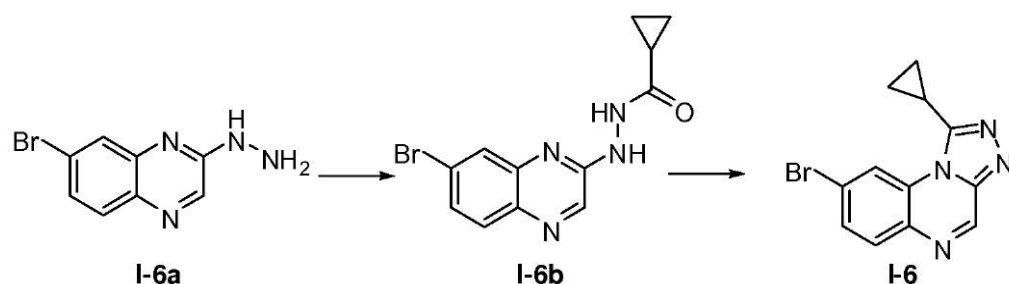
【0115】

中間体 6

8-ブロモ-1-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン

【0116】

【化 1 9】



7-ブロモ-2-ヒドラジニルキノキサリン (200 mg、0.83 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、HATU (380 mg、1 mmol)、DIPEA (0.205 mL、1 mmol) およびシクロプロパンカルボン酸 (71 mg、0.83 mmol) を加えた。室温で 5 時間攪拌した後に、混合物を EtOAc で希釈した。有機層を水で 3 回洗浄し、次いで濃縮して、N'-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)シクロプロパンカルボヒドラジドを黄色の固体として得て、これをそのまま、次のステップで使用した

。 m/z 309 ($M+H$)⁺。

【0117】

粗生成物である N'-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)シクロプロパンカルボヒドラジドを HOAc (5 mL) に溶かし、次いで、100℃に一晩加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題生成物である 8-ブロモ-1-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンを黄色の固体として全体収率 42% (100 mg) で得た。 m/z 291 ($M+H$)⁺。

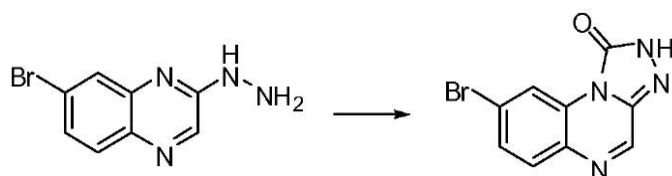
【0118】

中間体 7

8-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-1 (2H)-オン 10

【0119】

【化20】



7-ブロモ-2-ヒドラジニルキノキサリン (200 mg、0.83 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (0.175 mL、1.2 mmol) を加え、次いで、ジホスゲン (0.055 mL、0.46 mmol) のジクロロメタン中の溶液を 0℃で攪拌しながら、窒素雰囲気下で滴加した。室温で5時間攪拌した後に、溶媒を真空下で除去し、残渣を水で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題生成物である 8-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-1 (2H)-オンを黄色の固体として収率 82% (180 mg) で得た。 m/z 265 ($M+H$)⁺。

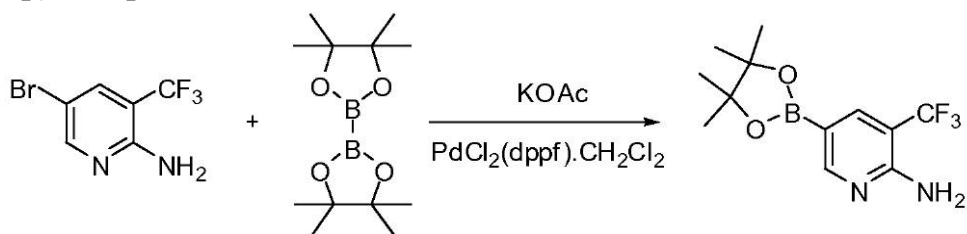
【0120】

中間体 8

5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン 30

【0121】

【化21】



5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (4 g、16.60 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (5.90 g、23.24 mmol)、KOAc (4.07 g、41.5 mmol) および PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.678 g、0.830 mmol) のジオキサン (60 mL) 中のオレンジ色の懸濁液を N₂ 下で 10 時間、110℃に加熱した。真空下で濃縮して溶媒を除去した後に、シリカゲルカラムを使用して、PE/EtOAc を溶離剤として用いて、粗生成物を精製して、純粋な生成物を淡黄色の固体 (4.5 g、収率 94%) として得た。MS (m/z): 289 ($M+H$)⁺。

【実施例 1】

【0122】

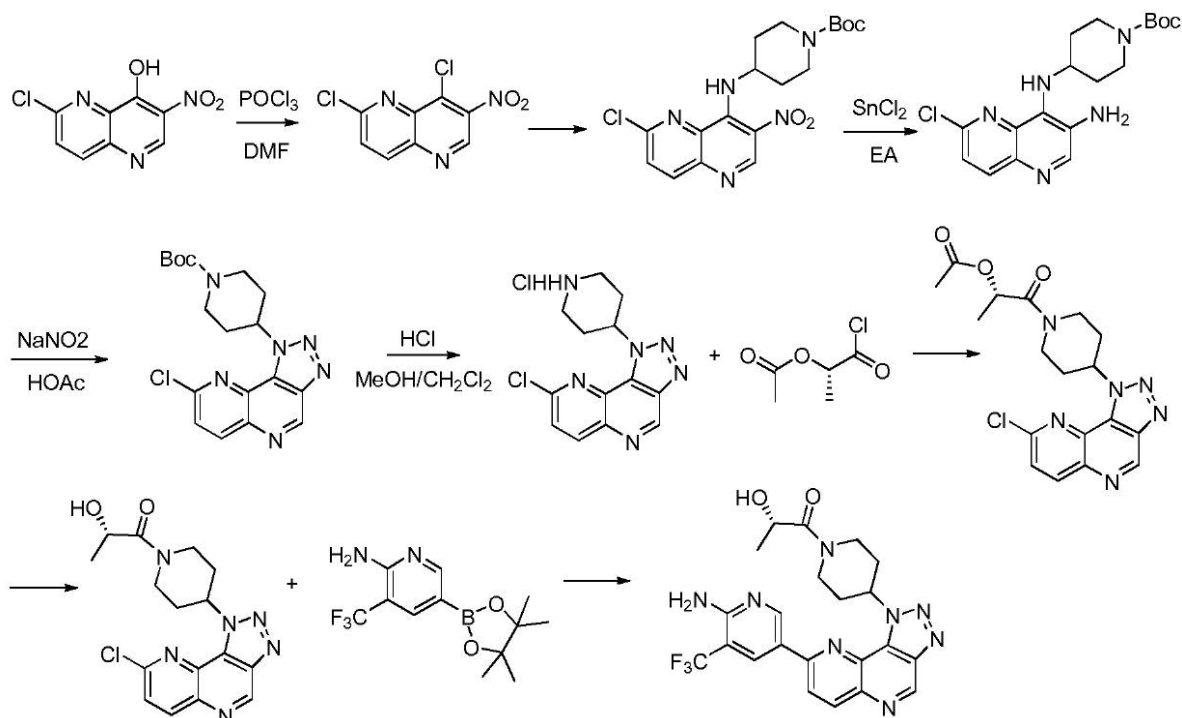
化合物 1 ～ 20 の合成

化合物 1

(S)-1-(4-(8-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

【0123】

【化22】



10

20

6-クロロ-3-ニトロ-1,5-ナフチリジン-4-オール (5 g、22.1 mmol) の DMF 15 mL 中の懸濁液に、オキシ塩化リン (2.7 mL、28.8 mmol) の無水 DMF (10 mL) 中溶液を3分かけて加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を砕いた氷に注いだ。生じた沈澱物を濾過によって収集し、H₂Oで洗浄し、真空中で乾燥させて、2,8-ジクロロ-7-ニトロ-1,5-ナフチリジン

30

【0124】

2,8-ジクロロ-7-ニトロ-1,5-ナフチリジン (4 g、16.4 mmol)、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4 g、19.7 mmol) およびトリエチルアミン (3.5 mL) の DMF (15 mL) 中混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (250 mL) に注いだ。沈澱物を濾過によって収集し、H₂Oで洗浄し、真空中で乾燥させて、tert-ブチル 4-(6-クロロ-3-ニトロ-1,5-ナフチリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【0125】

tert-ブチル 4-(6-クロロ-3-ニトロ-1,5-ナフチリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (6.43 g、15.7 mmol) の EtOAc (250 mL) 中溶液に、SnCl₂ · 2H₂O (18 g、78.8 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、飽和 NaHCO₃ を加えて、pH = 8 に調整した。固体を濾別した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって、EtOAc : PE を溶離剤として使用して、粗生成物を精製して、tert-ブチル 4-(3-アミノ-6-クロロ-1,5-ナフチリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシ

50

78 (M+H)⁺。

【0126】

tert-ブチル4-(3-アミノ-6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-4-イルミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.5 g、6.6 mmol) の酢酸 (8 mL) 中溶液に、NaNO₂ (460 mg、6.6 mmol) を0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後に、飽和重炭酸ナトリウムおよび氷水を加えた。生じた混合物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって、EtOAc:PEを溶離剤として使用して、粗生成物を精製して、tert-ブチル4-(8-クロロ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の固体として収率73.8% (1.9 g) で得た。MS (m/z): 388.8 (M+H)⁺。

10

【0127】

tert-ブチル4-(8-クロロ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (4 g) のCH₂Cl₂/MeOH中溶液を濃HCl 3 mLで処理した。次いで、生じた溶液を濃縮して、8-クロロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジンヒドロクロリドを黄色の固体 (3.81 g、収率100%) として得た。MS (m/z): 289 (M+H)⁺。

【0128】

8-クロロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジンヒドロクロリド (1 g、3.08 mmol) のCH₂Cl₂ 10 mL中溶液に、(S)-1-クロロ-1-オキソプロパン-2-イルアセテート (1.4 g、9.23 mmol) およびEt₃N (2.2 mL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後に、これを水 (10 mL) でクエンチした。生じた混合物をCH₂Cl₂ (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、(S)-1-(4-(8-クロロ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート (1.2 g) を得た。MS (m/z): 403 (M+H)⁺。

20

30

【0129】

(S)-1-(4-(8-クロロ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート (1.2 g、2.97 mmol) のTHF (30 mL) およびMeOH (30 mL) 混合物中の溶液に、LiOH (650 mg、14.9 mmol) を滴加した。混合物を室温で3時間攪拌した。真空中で濃縮した後に、残渣を水で希釈し、2NのHClを用いて、pHを7に調整した。生じた混合物を濃縮し、沈澱物を濾過によって収集し、H₂Oで洗浄し、真空中で乾燥させて、(S)-1-(4-(8-クロロ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オンを黄色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく、次のステップで使用した (918 mg、収率85.4%)。MS (m/z): 361 (M+H)⁺。

40

【0130】

(S)-1-(4-(8-クロロ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン (150 mg、0.42 mmol) のジオキサン 20 mLおよびH₂O 2 mLの混合物中溶液に、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (120 mg、0.42 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20 mg、0.02 mmol) およびNa₂CO₃ (100 mg、0.84 mmol) を加えた。生じた混合物をN₂でパージし、10

50

0℃で一晩攪拌し、次いで、シリカゲル上でMeOH/H₂Oを溶離剤として使用して、生じた混合物を精製して、化合物1を黄色の固体(59.1mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.23 - 6.02 (m, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 1H), 4.75 - 4.50 (m, 2H), 4.46 - 4.27 (m, 1H), 3.00 - 2.79 (m, 1H), 2.39 - 1.90 (m, 3H), 1.36 - 1.16 (m, 6H). MS (m/z): 487(M+H)⁺.

【0131】

化合物1の手順に従って、当業者であれば分かり得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物2～20を調製した。

【0132】

【表 1 - 1】

化合物	構造	LC/MS	NMR
2		418(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.61 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 6.09 - 5.90 (m, 1H), 5.19 - 4.96 (m, 1H), 4.75 - 4.42 (m, 2H), 4.42 - 4.17 (m, 1H), 3.11 - 2.91 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.42 (m, 4H), 1.23 (m, 3H).
3		433(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.52 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 6.13 - 5.96 (m, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 1H), 4.72 - 4.25 (m, 3H), 3.14 (m, 5H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.16 (m, 7H), 1.23 (m, 4H).
4		429(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 9.53 (s, 1H), 9.18 - 9.14 (m, 1H), 8.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.31 - 6.03 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.76 (m, 3H), 2.68 (m, 4H).
5		434(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 9.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.22 - 5.98 (m, 1H), 4.89 - 4.68 (m, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.14 (m, 1H), 2.83 - 2.45 (m, 5H), 1.43 (d, 3H).
6		471(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 9.58 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.31 (m, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.51 (m, 7H), 1.22 (m, 3H).
7		487(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 9.57 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.24 (m, 3H), 3.48 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 1H), 2.53 (m, 5H).

10

20

30

40

【表 1 - 2】

8		443(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.92 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 1.26 (m, 3H).
9		483(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdCl3) δ 9.58 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.32 (m, 3H), 4.88 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.52 (m, 5H), 1.32 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 0.90 (m, 2H).
10		416(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdCl3) δ 9.58 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21 - 5.97 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 2.85 - 2.56 (m, 2H), 2.38 (m, 2H).
11		433(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdCl3) δ 9.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.57 (sm, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.54 (m, 5H), 1.86 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).
12		372(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.55 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3, 1H), 8.27 (d, J = 1.8, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 2.0, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.9, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.6, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.27 (s, 2H).
13		374(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.62 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.29 (d, J = 8.7, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 15.2, 8.0, 2H), 7.82 (d, J = 8.0, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.94 (s, 2H).
14		447(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmsO) δ 13.61 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 3H), 8.18 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.70 (s, 2H).

10

20

30

40

【表 1 - 3】

15		456(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.49 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.7, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.80 (t, <i>J</i> = 10.7, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 13.3, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 13.5, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 11.6, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 4H).
16		476(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.72 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 1.86 (s, 6H).
17		475(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.71 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 1.9, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.9, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.6, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.6, 2H), 6.99 (s, 2H), 1.84 (s, 6H).
18		408(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.69 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H), 7.14 (s, 2H), 1.88 (s, 6H).
19		443(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.58 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.11 (s, 2H), 5.88 - 5.77 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 4H), 2.24 - 2.21 (m, 2H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.1, 3H).
20		469(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.59 (s, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 1.9, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.10 (s, 2H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 3.28 (d, <i>J</i> = 11.3, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 4H), 2.32 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 0.92 - 0.91 (m, 1H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.18 - 0.09 (m, 2H).

【実施例 2】

【0133】

化合物 21 ~ 29 の合成

化合物 21

(R) - 1 - (4 - (8 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 -
イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン - 1 -

10

20

30

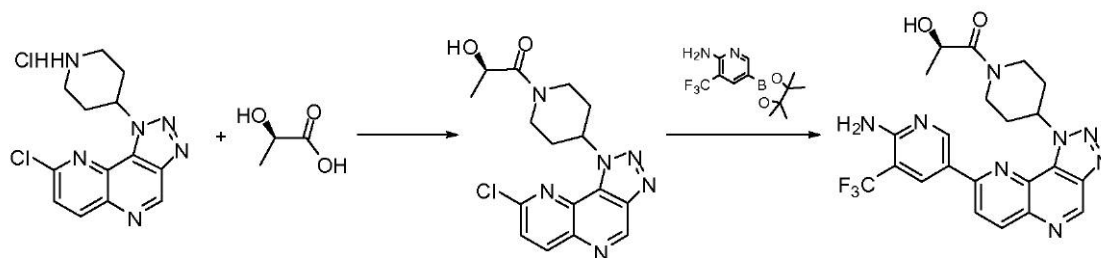
40

50

イル) ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

【0134】

【化23】



10

8-クロロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジンヒドロクロリド(600mg、1.85mmol)のDMF(15mL)中溶液に、(R)-2-ヒドロキシプロパン酸(540mg、1.85mmol)、HATU(850mg、2.21mmol)およびDIEA(0.8mL、3.70mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。HPLC-MSによって示されたとおり、反応が完了しなかったので、さらに3当量のHATUおよび2当量のDIEAを加えた。混合物をさらに30分間攪拌し、次いで水で希釈した。生じた混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得て、これを経て、シリカゲルクロマトグラフィーによってEtOAc:PEを溶離剤として使用して精製して、(R)-1-(4-(8-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オンを黄色の固体(136mg、収率20.4%)として得た。MS(m/z):361(M+H)⁺。

20

【0135】

化合物21を合成するための次のステップは、化合物1を合成するために使用された対応するステップと同様であった。

【0136】

化合物21: 固体、31.0mg。¹H NMR(400 MHz, dmsO) δ 9.59(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.63(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.53(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 6.09(m, 1H), 5.02(m, 1H), 4.74 - 4.27(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.44 - 1.90(m, 3H), 1.27 - 1.21(m, 4H)。MS(m/z): 487(M+H)⁺。

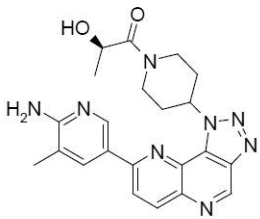
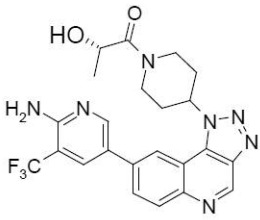
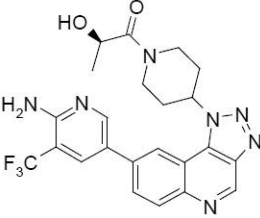
30

【0137】

化合物21の手順に従って、当業者であれば分かり得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物22~29を調製した。

【0138】

【表 2 - 1】

化合物	構造	LC/MS	NMR
22		433(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.53 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 6.02 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.17 (m, 5H), 1.97 (m, 1H), 1.23 (m, 3H).
23		486(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.52 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.7, 1H), 8.22 (d, J = 6.4, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.10 - 4.91 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.12 (d, J = 12.4, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.22 (s, 3H).
24		486(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2, 1H), 7.40 (s, 3H), 7.27 (t, J = 7.6, 2H), 7.16 (d, J = 7.4, 1H), 7.04 (d, J = 7.2, 1H), 6.97 (t, J = 8.0, 1H), 6.35 - 6.13 (m, 1H), 5.34 - 5.10 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.3, 3H).
25		473(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.62 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.17 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.07 (m, 4H).

10

20

30

40

【表 2 - 2】

26		501(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ 9.59 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.97 - 4.88 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.62 (m, 6H).	10
27		500(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.62 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.19 - 6.05 (m, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.47-2.43 (mz, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.49 (s, 6H).	20
28		469(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.22 - 5.99 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.37 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.35 - 1.84 (m, 3H).	30
29		415(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.53 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.23 - 6.09 (m, 1H), 6.09 - 5.96 (m, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.16 (m, 6H).	40

【実施例 3】

【0139】

化合物 30 ~ 42 の合成

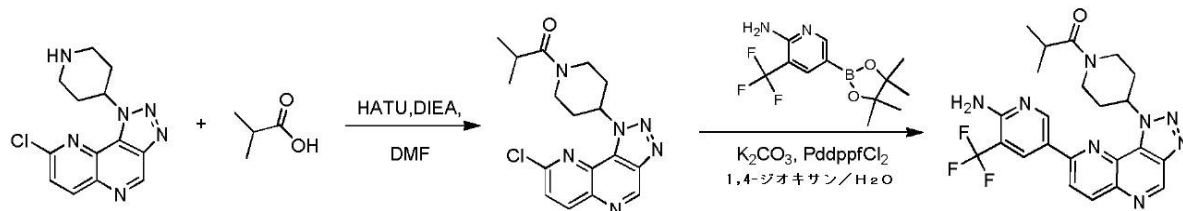
化合物 30

1 - (4 - (8 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) -

1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン:

【0140】

【化24】



10

8-クロロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン (200 mg、0.69 mmol)、イソ酪酸 (67 mg、0.76 mmol)、HATU (315 mg、0.83 mmol) および DIEA (133 mg、1.04 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、水 (10 mL) を加え、沈澱物を収集し、真空中で乾燥させて、1-(4-(8-クロロ-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オンを固体 (200 mg) として得た。

【0141】

1-(4-(8-クロロ-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (60 mg、0.17 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-アミン (53 mg、0.18 mmol)、 K_2CO_3 (70 mg、0.51 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (6 mg) のジオキサン/H₂O (3:1、4 mL) 中混合物を攪拌し、160℃で0.5時間マイクロ波処理した。溶媒を除去し、残渣をISCO (MeOH/H₂O=20%~80%) によって精製して、1-(4-(8-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オンを白色の固体 (46 mg) として得た。¹HNMR (400 MHz, dmsO) δ 9.61 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.17 - 6.01 (m, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 1H), 1.07 (s, 6H). MS (m/z): 485(M+H)⁺.

30

【0142】

化合物30の手順に従って、当業者であれば分かり得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物31~42を調製した。

【0143】

【表 3 - 1】

化合物	構造	LC/MS	NMR
31		435(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.59 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 12.7, 1.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.15 - 5.91 (m, 1H), 4.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
32		415(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.61 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.09-5.96 (m, 1H), 3.43 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 4H).
33		508(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.63 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.21-6.12 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 4H).
34		500(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.61 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.74 - 8.61 (m, 2H), 8.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.18-6.07 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 32.3, 20.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H).
35		485(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.51 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.58-8.45 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.38 (s, 4H), 2.05 (s, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.17 (s, 2H), 0.89 (s, 3H).

10

20

30

【表 3 - 2】

36		540(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ 9.58 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.66 (d, J = 9.0, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.8, 1H), 6.20 - 6.08 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.30 (m, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.80 (m, 2H).
37		499(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.53 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.54 (m, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.43 - 1.92 (m, 7H), 1.50 (s, 2H), 1.25 (m, 3H), 0.87 (s, 3H).
38		497(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.39 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.34 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.14 (m, 7H), 1.04 (m, 1H), 0.84 (m, 1H), 0.32 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).
39		499(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.62 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
40		520(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.62 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.9, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 3H), 8.56 (d, J = 8.9, 1H), 7.97 (td, J = 7.7, 1.7, 1H), 7.69 (d, J = 7.8, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.21 - 6.18 (m, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 3H).
41		519(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.61 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.1, 1H), 8.65 (t, J = 5.5, 2H), 8.54 (d, J = 8.9, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 5H), 7.10 (s, 2H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 4.95 - 4.57 (m, 1H), 4.01 - 3.74 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 1H).
42		437(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.00 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.8, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.9, 1H), 7.98 (d, J = 8.4, 1H), 7.88 (d, J = 8.9, 1H), 6.92 (d, J = 25.9, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.83 (s, 6H).

【0144】

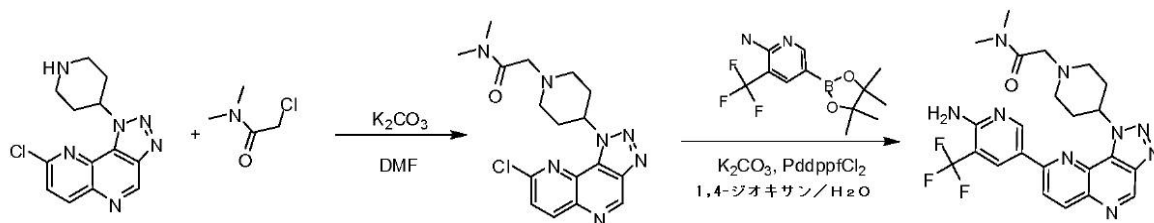
化合物43～47の合成

化合物43

2-(4-(8-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド

【0145】

【化25】



10

8-クロロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン(100mg、0.35mmol)、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(46mg、0.38mmol)および K_2CO_3 (97mg、1.04mmol)のDMF(5mL)中混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、粗製の2-(4-(8-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミドを得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

20

【0146】

上記の生成物5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(109mg、0.38mmol)、 K_2CO_3 (145mg、1.05mmol)およびPd(dppf)Cl₂(10mg)のジオキサン/H₂O(3:1、4mL)中の混合物を攪拌し、160℃で0.5時間マイクロ波処理した。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーによって精製して、化合物43を淡黄色の固体(50mg)として得た。¹HNMR(400MHz, dmso-d₆)

30

δ 9.60 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 16.5, 5.4 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.97 - 5.77 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 4H). MS (m/z): 500(M+H)⁺.

【0147】

化合物43の手順に従って、当業者であれば分り得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物44～47を調製した。

【0148】

【表 4】

化合物	構造	LC/MS	NMR
44		499(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.60 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.0, 1H), 8.71 (d, J = 2.1, 1H), 8.64 (d, J = 8.9, 1H), 8.55 (d, J = 8.9, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.7, 2H), 4.25 (d, J = 5.7, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 8H), 1.38 (s, 3H).
45		486(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.57 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.1, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.9, 1H), 8.51 (d, J = 8.9, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.66 (t, J = 5.4, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.23 (d, J = 14.0, 2H), 2.93 (t, J = 12.2, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.1, 3H).
46		459(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 9.73 - 9.68 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.60 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 1.31 (m, 4H).
47		505(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.57 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.7, 1H), 8.51 (d, J = 9.2, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 5.94 - 5.81 (m, 1H), 3.71 (s 2H), 3.13 (m, 2H), 2.35 (s 6H).

【実施例 5】

【0149】

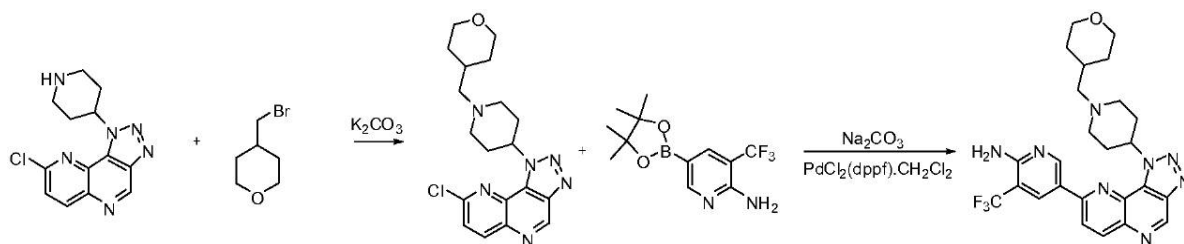
化合物 48 の合成

化合物 48

5 - (1 - (1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン - 8 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

【0150】

【化 26】



N₂ 下で、8 - クロロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] [1, 5] ナフチリジン (130 mg、0.450 mmol)、4 - (ブROMOMETHYL) テトラヒドロ - 2H - ピラン (97 mg、0.540 mmol) および K₂CO₃ (124 mg、0.900 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 中の白色

の懸濁液を4時間加熱還流した。室温に冷却した後に、混合物をEtOAc 20 mLで希釈した。次いで、混合物をブフナー漏斗で濾過し、有機相を収集し、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく、次のステップで使用した(35 mg)。MS (m/z): 387 (M+H)⁺。

【0151】

N₂下で、8-クロロ-1-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c][1,5]ナフチリジン(35 mg、0.090 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(26.1 mg、0.090 mmol)、Na₂CO₃(19.18 mg、0.181 mmol)およびPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(3.69 mg、4.52 μmol)のジオキサン(20 mL)およびH₂O(2 mL)の混合物中のオレンジ色の懸濁液を10分間攪拌し、その後、生じた混合物を120℃に2時間加熱した。真空中で濃縮した後に、ISCOによって12 g シリカゲル(PE/EtOAc)を用いて、生じた残渣を精製して、生成物を淡黄色の粉末(10 mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.53 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.1, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.9, 1H), 8.51 (d, J = 8.9, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.99 - 5.80 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.22 - 3.08 (m, 4H), 2.41 - 2.15 (m, 10H), 1.73-1.58(m,2H). MS (m/z): 513 (M+H)⁺.

【実施例6】

【0152】

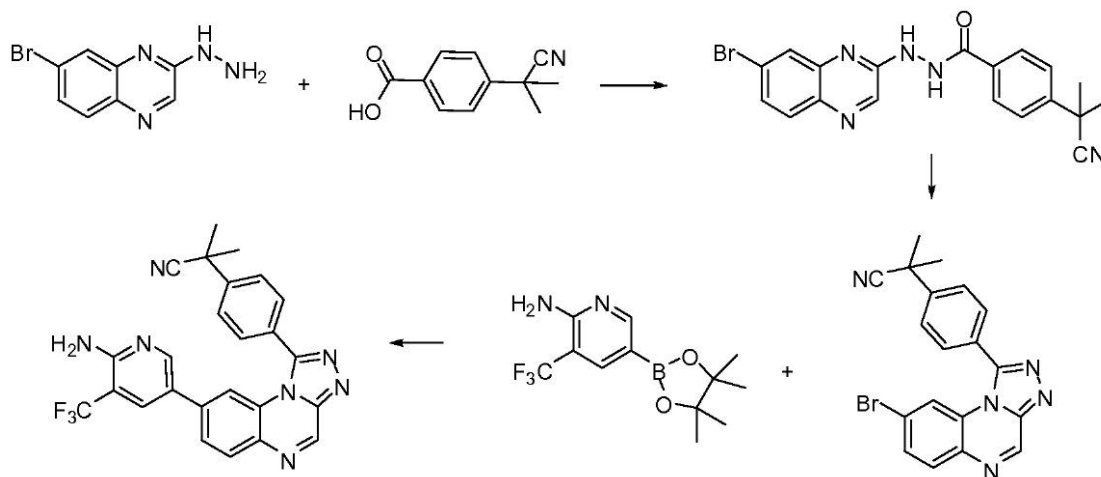
化合物49～78の合成

化合物49

2-(4-(8-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル

【0153】

【化27】



7-ブロモ-2-ヒドラジニルキノキサリン(1.5 g、0.063 mol)および4-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(1.1 g、0.063 mol)のDMF(5 mL)中溶液に、HATU(2.4 g、0.063 mol)およびDIEA(1.2 g、0.095 mol)を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を水(5 mL)で希釈し、固体をフィルター上に収集して、N'-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)ベンゾヒドラジドを黄色の固体(2.2 g、収率85.0%)として得た。MS (m/z): 412 (M+H)⁺。

【0154】

N'-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)-4-(2-シアノプロパン-2-イル)

ベンゾヒドラジド (2.2 g、0.054 mol) の AcOH 3 mL 中溶液を 100 °C で一晩攪拌した。室温に冷却した後に、反応混合物を水 (5 mL) で希釈した。固体をフィルター上に収集し、飽和 NaHCO₃ (5 mL) で洗浄して、2-(4-(8-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-1-イル) フェニル) -2-メチルプロパンニトリルを黄色の固体 (1.8 g、収率 85.0 %) として得た。MS (m/z) : 392 (M+H)⁺。

【0155】

2-(4-(8-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-1-イル) フェニル) -2-メチルプロパンニトリル (80 mg、0.21 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-アミン (59 mg、0.21 mmol) および K₂CO₃ (87 mg、0.63 mmol) の、ジオキサン (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (3 mg) を加えた。反応混合物を 150 °C で 30 分間マイクロ波処理した。室温に冷却した後に、混合物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、化合物 49 を黄色の固体 (52 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.3, 2H), 7.83 (d, J = 8.4, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.5, 1H), 6.77 (s, 2H), 1.77 (s, 6H). MS (m/z): 474 (M+H)⁺。

【0156】

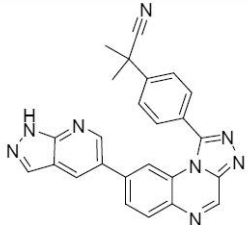
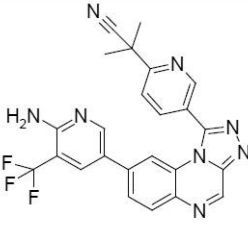
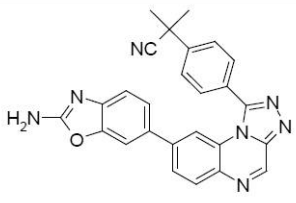
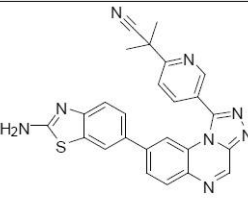
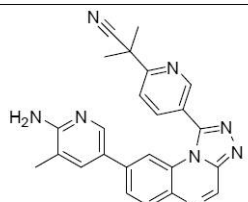
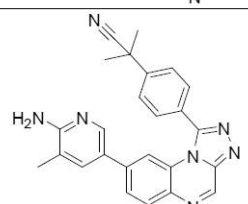
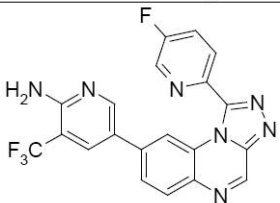
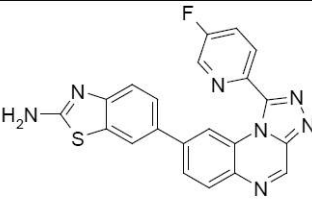
化合物 49 の手順に従って、当業者であれば分かり得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物 50 ~ 78 を調製した。

【0157】

【表 5-1】

化合物	構造	LC/MS	NMR
50		406(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 5H), 7.74 (d, J = 1.8, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.55 (d, J = 1.8, 1H), 7.27 (d, J = 8.4, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 1.81 (s, 6H).
51		392(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.51 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.27 (d, J = 8.4, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 7.92 (dd, J = 11.7, 2.9, 5H), 7.49 (d, J = 1.8, 1H), 1.84 (s, 6H).
52		462(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 5H), 7.74 (d, J = 1.8, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.55 (d, J = 1.8, 1H), 7.27 (d, J = 8.4, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 1.81 (s, 6H).

【表 5 - 2】

53		431(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 13.81 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.79 (s, 6H).
54		475(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.47 (s, 1H), 9.09 (dd, J = 2.3, 0.8, 1H), 8.50 (dd, J = 8.2, 2.3, 1H), 8.35 (d, J = 2.2, 1H), 8.19 (d, J = 8.5, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 0.8, 1H), 7.71 (d, J = 2.2, 1H), 7.55 (d, J = 1.9, 1H), 6.83 (s, 2H), 1.82 (s, 6H).
55		446(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 1.7, 1H), 7.90 (q, J = 8.5, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.48 (d, J = 1.6, 1H), 7.38 (d, J = 1.3, 1H), 7.12 (d, J = 8.1, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.5, 1H), 1.82 (s, 6H).
56		463(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.43 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 8.2, 2.2, 1H), 8.16 (d, J = 8.5, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.76 (d, J = 1.9, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.53 (d, J = 1.8, 1H), 7.30 (d, J = 8.4, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 1.83 (s, 6H).
57		421(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.39 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 8.2, 2.3, 1H), 8.11 (d, J = 8.5, 1H), 8.00 (d, J = 8.2, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, J = 1.8, 1H), 7.23 (d, J = 1.7, 1H), 6.08 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (s, 6H).
58		420(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 6H), 7.47 (d, J = 1.8, 1H), 7.20 (d, J = 1.7, 1H), 6.05 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.81 (s, 6H).
59		426(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.51 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.8, 1H), 8.58 (d, J = 2.1, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.5, 1H), 8.05 (d, J = 1.8, 1H), 7.84 (d, J = 2.2, 1H), 6.93 (s, 2H).
60		414(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.50 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.8, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 3H), 8.08 (dd, J = 8.5, 1.9, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.46 (d, J = 2.4, 2H).

10

20

30

40

【表 5 - 3】

61		430(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 13.18 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.5, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 1.9, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.9, 1H), 7.54 (d, J = 8.7, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 1.6, 1H), 1.79 (s, 6H).
62		432(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.5, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 1.8, 1H), 7.94 (t, J = 7.8, 1H), 7.60 (d, J = 2.1, 1H), 7.42 (d, J = 1.8, 1H), 6.88 (s, 2H).
63		420(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.42 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 3H), 7.95 (s, 2H), 7.69 (d, J = 8.1, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.1, 1H), 7.21 (s, 1H).
64		432(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.45 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2, 1H), 8.21 (d, J = 1.8, 1H), 8.19 (d, J = 3.0, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.9, 1H), 8.12 (d, J = 1.9, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 1.9, 1H), 7.56 (d, J = 2.2, 1H), 7.46 (d, J = 1.9, 1H), 6.87 (s, 2H).
65		422(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.40 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.21 (d, J = 8.1, 1H), 8.14 (d, J = 8.4, 1H), 8.02 (d, J = 7.9, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).
66		424(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5, 1H), 7.94 (d, J = 8.8, 1H), 7.89 (d, J = 1.8, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (d, J = 12.5, 1H), 6.57 (s, 2H), 1.81 (s, 6H).
67		447(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.51 (s, 1H), 9.18 (d, J = 1.6, 1H), 8.51 (dd, J = 8.2, 2.2, 1H), 8.23 (d, J = 8.5, 1H), 8.08 (d, J = 8.3, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 19.9, 1.6, 2H), 7.23 (d, J = 8.1, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.6, 1H), 1.92 (s, 6H).
68		502(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.1, 2H), 8.15 (d, J = 2.8, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.5, 2H), 7.99 (d, J = 1.9, 1H), 7.97 (d, J = 2.0, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 1.94 (s, 6H).

10

20

30

40

【表 5 - 4】

69		430(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 11.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 6H), 7.53 (d, <i>J</i> = 12.8, 2H), 6.46 (s, 1H), 1.80 (s, 6H).
70		425(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.34 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.2, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.9, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 12.2, 5.4, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 6.76 (s, 2H).
71		485(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.46 (s, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 7.1, 5.0, 3H), 8.23 - 8.16 (m, 3H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.9, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.2, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).
72		436(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 3H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.5, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.9, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.82 (s, 6H).
73		421(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.49 (d, <i>J</i> = 7.3, 2H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 4.8, 3.2, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 3H).
74		436(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.42 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 4H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.9, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.9, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.85 (s, 6H).

10

20

30

40

【表 5 - 5】

75		450(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.35 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 3H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 14.5, 1.9, 2H), 7.03 (d, J = 2.0, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.01 (q, J = 6.5, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.35 (t, J = 6.9, 3H).
76		451(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.41 (d, J = 1.5, 1H), 8.15 (d, J = 8.5, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.8, 1H), 7.88 (q, J = 8.4, 4H), 7.45 (dd, J = 15.9, 1.9, 2H), 7.36 (d, J = 2.0, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.80 (s, 6H).
77		440(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 6H), 7.50 (d, J = 2.2, 1H), 7.45 (d, J = 1.8, 1H), 6.62 (s, 2H), 1.81 (s, 6H).
78		462(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.43 (s, 1H), 8.89-8.84 (m, 1H), 8.22-8.17 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

【実施例 7】

【0158】

化合物 79 ~ 87 の合成

化合物 79

(S)-1-(4-(8-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン

【0159】

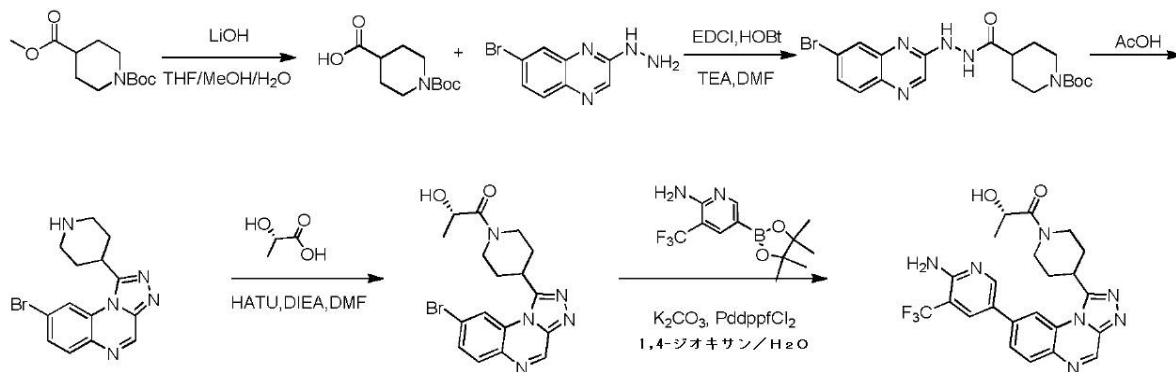
10

20

30

40

【化 28】



10

1-tert-ブチル4-メチルピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (4.84 g、20 mmol) および LiOH (2.52 g、60 mmol) の THF (90 mL) / MeOH (90 mL) / H₂O (30 mL) 中混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、溶媒を除去し、2 N の HCl を使用することによって、残渣の pH を 2 に調整した。生じた混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (4.6 g、収率 100.0%) を得た。

【0160】

7-ブロモ-2-ヒドラジニルキノキサリン (3 g、12.55 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (3.16 g、13.81 mmol)、EDCI (2.89 g、15.06 mmol)、HOBT (2.03 g、15.06 mmol) および TEA (1.9 g、18.83 mmol) の DMF (100 mL) 中混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮して、tert-ブチル4-(2-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを淡黄色の固体 (3.5 g、収率 62%) として得た。

20

【0161】

tert-ブチル4-(2-(7-ブロモキノキサリン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (900 mg、2.0 mmol) の AcOH (10 mL) 中混合物を一晩還流させた。次いで、溶媒を除去し、残渣を ISCO (MeOH/H₂O = 20% ~ 90%) によって精製して、8-ブロモ-1-(ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリンを淡黄色の固体 (550 mg、収率 83.0%) として得た。MS (m/z): 332 (M+H)⁺。

30

【0162】

8-ブロモ-1-(ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン (250 mg、0.75 mmol)、(S)-2-ヒドロキシプロパン酸 (75 mg、0.83 mmol)、HATU (346 mg、0.90 mmol) および DIEA (116 mg、0.90 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を室温で 6 時間撹拌した。次いで、溶媒を除去し、残渣を ISCO (MeOH/H₂O = 20% ~ 90%) によって精製して、(S)-1-(4-(8-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オンを淡黄色の固体 (200 mg、収率 66.0%) として得た。MS (m/z): 404 (M+H)⁺。

40

【0163】

(S)-1-(4-(8-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン (65 mg、0.16 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (51 mg、

50

0.18 mmol)、 K_2CO_3 (67 mg、0.48 mmol) および Pd(dppf) Cl_2 (5 mg) のジオキサン/ H_2O (3:1、4 mL) 中混合物を 150 °C で 0.5 時間マイクロ波処理した。次いで、溶媒を除去し、残渣を ISCO (MeOH/ H_2O = 20%~80%) によって精製して、化合物 72 を黄色の固体 (30 mg) として得た。¹HNMR (400 MHz, dmsO) δ 9.28 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.91 (dd, J = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 17.8, 11.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 15.6, 14.5 Hz, 2H), 1.97 (dd, J = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 1.25-1.15 (m, 3H). MS (m/z): 486 (M+H)⁺.

10

【0164】

化合物 79 の手順に従って、当業者であれば分り得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物 80 から 87 を調製した。

【0165】

【表 6 - 1】

化合物	構造	LC/MS	NMR
80		474(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.27 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 18.5, 12.3 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 24.2, 18.1 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 26.5, 14.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.00 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 3H).
81		474(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.27 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.76 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.25-4.11 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.04-1.94 (dd, J = 33.4, 10.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
82		470(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.26 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.33 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.78 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H).
83		458(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.26 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.40 (dt, J = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H).
84		444(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.26 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 8.05-8.78 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.84 (d, J = 21.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 1H).

10

20

30

40

【表 6 - 2】

85		429(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.03-2.93 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H).
86		428(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.45 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.92(m, 2H).
87		414(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 9.23 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.47 (m 2H), 4.38 (m 2H), 2.73 (m, 4H), 1.88 (m, 4H).

【実施例 8】

【0166】

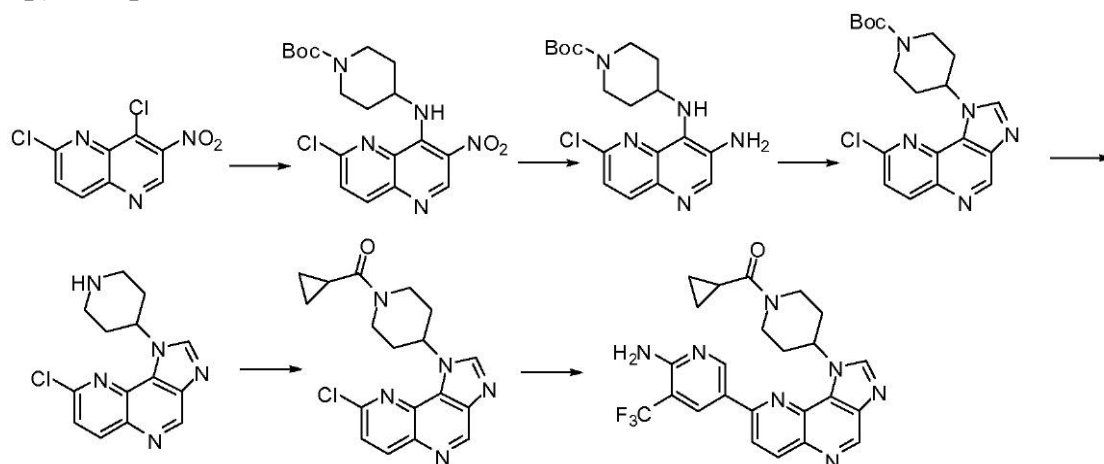
化合物 88 ~ 118 の合成

化合物 88

(4-(8-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン

【0167】

【化 29】



2, 8-ジクロロ-7-ニトロ-1, 5-ナフチリジン (3. 55 g、14. 55 mmol) および K₂CO₃ (6. 02 g、43. 65 mmol) の DMF (8 mL) 中混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、氷水 (約 20 mL) に注いだ。沈澱物を収集し、水で 3 回洗浄し、真空中で乾燥させて、tert-ブチル 4-(6-クロロ-3-ニトロ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (carboxylate) を黄色の固体 (5. 22 g、収率 88%) として得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。MS (m/z) : 409 (M+H)⁺。

【0168】

tert-ブチル4-(6-クロロ-3-ニトロ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(600mg、1.47mmol)およびSnCl₂・H₂O(996mg、4.41mmol)の酢酸エチル(20mL)中混合物を室温で2時間攪拌し、次いで5%のNaOH溶液を用いて、アルカリ性にした。混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル4-(3-アミノ-6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の固体(499mg、収率90%)として得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。MS (m/z): 378 (M+H)⁺。

10

【0169】

tert-ブチル4-(3-アミノ-6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.53mmol)、オルトギ酸トリエチル(94mg、0.64mmol)およびPyHCl(6mg、0.053mmol)のトルエン(5mL)中混合物を3.5時間還流させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をHClのMeOH中の溶液(6N、3mL)に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(20mL)に溶かした。生じた溶液を飽和NaHCO₃(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、8-クロロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 5]ナフサイリジン(naphthayridine)を黄色の固体(110mg、収率72%)として得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

20

【0170】

8-クロロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 5]ナフサイリジン(110mg、0.382mmol)およびEt₃N(106μL、0.764mmol)のTHF(15mL)中の溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド(38μL、0.420mmol)を加えたが、その間、氷水浴で冷却した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(20mL)に溶かした。生じた溶液を飽和NaHCO₃(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(4-(8-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン(100mg、収率73%)として得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。MS (m/z): 356 (M+H)⁺。

30

【0171】

(4-(8-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン(100mg、0.281mmol)、PdCl₂(dppf)₂(12mg、0.014mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(97mg、0.337mmol)および2NのK₂CO₃溶液(1mL)のジオキサン(4mL)中の混合物を150℃で30分間マイクロ波処理した。溶媒を除去し、残渣をISCO(MeOH/H₂O 0%~100%)によって精製して、化合物88を黄色がかった固体(70mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.20 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.9, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.0, 1H), 8.49 (d, J = 8.9, 1H), 8.32 (d, J = 8.9, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.98 - 5.92 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 4H). MS (m/z): 482 (M+H)⁺。

40

【0172】

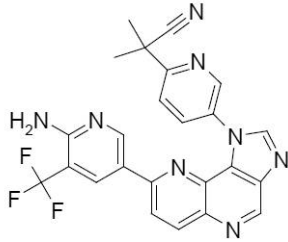
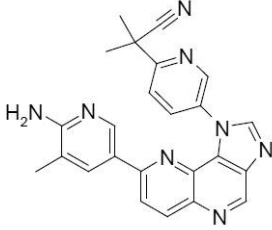
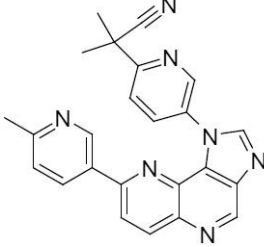
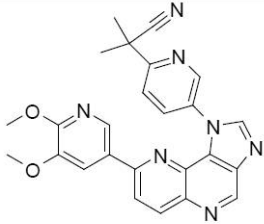
化合物88の手順に従って、当業者であれば分り得るであろう対応する中間体および

50

ボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物 89～118 を調製した。

【0173】

【表 7-1】

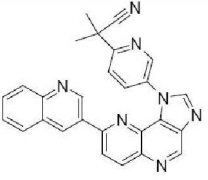
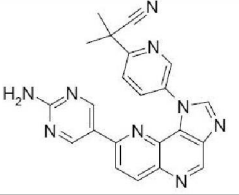
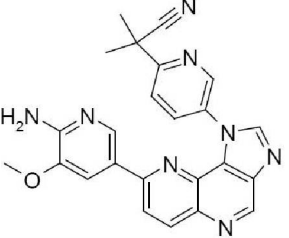
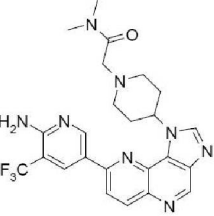
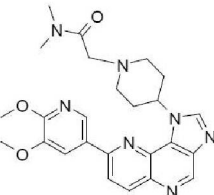
化合物	構造	LC/MS	NMR
89		475(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.38 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 1.85 (s, 6H).
90		421(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49-8.43 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (s, 6H).
91		406(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.41 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).
92		452(M+H) ⁺	¹ HNMR (400 MHz, dmso) δ 9.40 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 2H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.90 (s, 6H).

10

20

30

【表 7 - 2】

93		442(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.45 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 3H), 7.82 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.93 (s, 6H).
94		408(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.36 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 1.91 (s, 6H).
95		437(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.34 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.86 (s, 6H).
96		470(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 9.37 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 - 5.98 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.32 - 1.31 (m, 3H).
97		541(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.31 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.9, 1H), 8.44 (d, J = 8.9, 1H), 7.11 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.63 (m, 3H), 3.51 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 5H).
98		499(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.31 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.9, 1H), 8.43 (d, J = 8.9, 1H), 7.11 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.40 - 2.18 (m, 7H).
99		476(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 9.36 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 6.06 - 5.77 (m, 1H), 4.10 (d, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 4H).

10

20

30

40

【表 7 - 3】

100		430(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 9.35 (s, 1H), 9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.91 - 5.71 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.26 (m, 2H).
101		485(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.21 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.8, 1H), 8.34 (d, J = 8.8, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.02 (m, 3H).
102		456(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.25 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.7, 1H), 8.37 (d, J = 8.9, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (m, 2H).
103		492(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.26 (s, 1H), 9.14 (d, J = 1.9, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1, 1H), 8.55 (d, J = 8.9, 1H), 8.37 (d, J = 8.9, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.84 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 2H).
104		474(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.44 - 9.29 (m, 1H), 8.71 (dd, J = 7.7, 5.4, 2H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 8.32 (d, J = 8.9, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.9, 2H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 1.83 (s, 6H).
105		498(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.25 (d, J = 5.7, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 - 8.76 (m, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.8, 1H), 8.37 (d, J = 8.9, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.77 - 5.73 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.4, 2H), 4.24 (d, J = 5.6, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 6H), 1.37 (s, 3H).
106		415(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.27 (d, J = 12.4, 1H), 9.20 (d, J = 10.7, 1H), 8.79 (d, J = 12.4, 1H), 8.66 (d, J = 10.7, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 8.39 (t, J = 10.6, 1H), 7.06 (d, J = 11.0, 2H), 5.97 - 5.93 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 4H).

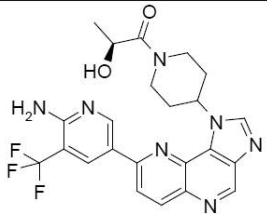
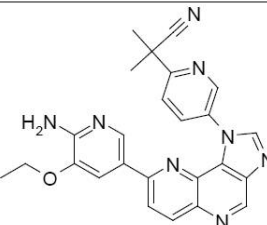
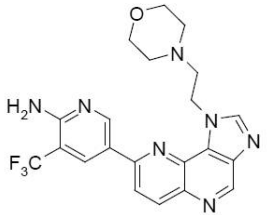
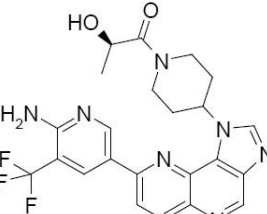
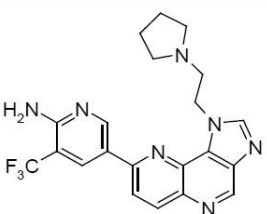
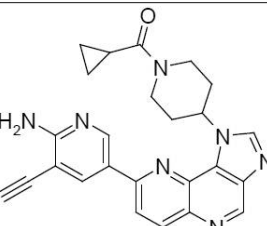
10

20

30

40

【表 7 - 4】

107		486(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.25 (d, J = 4.2, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 8.5, 3.5, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.00 - 5.95 (m, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 1H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 2.82 - 2.79 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 2H), 2.17 - 1.98 (m, 2H), 1.27 - 1.25 (m, 3H).
108		451(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
109		444(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.19 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.7, 3H), 8.31 (d, J = 7.7, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.01 (d, J = 6.2, 2H), 3.41 (t, J = 7.0, 4H), 2.88 (t, J = 7.0, 2H), 2.39 (m, 4H).
110		486(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.26 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.9, 1H), 8.38 (d, J = 8.9, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.05 - 5.92 (m, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.40 - 2.37 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 3H).
111		428(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.24 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0, 1H), 8.64 (d, J = 2.1, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.9, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.04 (t, J = 6.3, 2H), 3.07 (t, J = 6.3, 3H), 2.51 (d, J = 1.7, 4H), 1.65 (s, 4H).
112		438(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.32 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.85 - 5.77 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 1.96 (m, 4H), 0.81 - 0.72 (m, 4H).

10

20

30

40

【表 7 - 5】

113		417(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.38 (d, J = 1.9, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8, 1H), 8.54 (dd, J = 8.1, 2.3, 1H), 8.42 (d, J = 8.8, 1H), 7.52 (d, J = 7.9, 1H), 5.89 - 5.84 (m, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 1.28 - 1.24 (m, 3H).	10
114		458(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 2H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.20 (tt, J = 13.7, 6.9 Hz, 8H).	
115		472(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.22 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.71 (m, 1H), 3.47 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.13 (m, 5H), 1.67 - 1.57 (m, 2H).	20
116		458(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.22 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.61 - 4.34 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.12 (d, J = 14.3 Hz, 4H), 2.20 (d, J = 7.9 Hz, 6H).	30
117		468(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.30 - 9.09 (m, 2H), 8.84 - 8.44 (m, 4H), 8.37 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 6.27 - 6.09 (m, 1H), 6.07 - 5.90 (m, 1H), 5.81 - 5.62 (m, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 2H).	
118		480(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.26 (d, J = 2.7, 1H), 9.18 (d, J = 2.1, 1H), 8.74 (d, J = 5.9, 1H), 8.64 (d, J = 2.1, 1H), 8.55 (d, J = 8.9, 1H), 8.38 (d, J = 8.9, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.08 - 5.96 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H).	40

【実施例 9】

【0174】

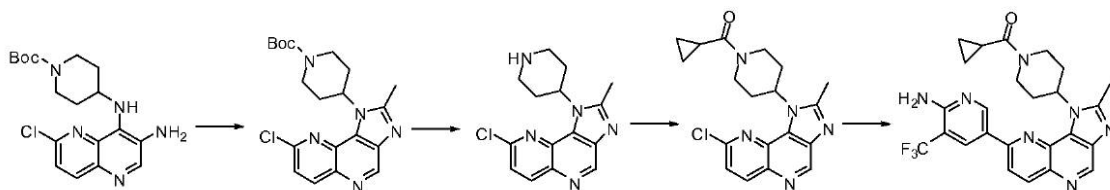
化合物119～146の合成

化合物119

(4-(8-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン

【0175】

【化30】



10

tert-ブチル4-(3アミノ-6-クロロ-1,5-ナフチリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.53mmol)の酢酸(3mL)中の混合物を100℃で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をHClのMeOH中の溶液(6N、3mL)に加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(20mL)に溶かした。生じた溶液を飽和NaHCO₃(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の8-クロロ-2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジンを黄色の固体(110mg、収率68%)として得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

20

【0176】

8-クロロ-2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン(110mg、0.364mmol)およびEt₃N(101μL、0.728mmol)のTHF(15mL)中の溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド(36μL、0.401mmol)を加えたが、その間、氷水浴で冷却した。反応混合物を室温で3時間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(10mL)およびH₂O(10mL)の混合物に溶かした。次いで、生じた溶液をEA(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製の(4-(8-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノンを黄色の固体(105mg、収率80%)として得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。MS(m/z): 370(M+H)⁺。

30

【0177】

粗製の(4-(8-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン(105mg、0.284mmol)、PdCl₂(dppf)₂(12mg、0.014mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(98mg、0.340mmol)および2NのK₂CO₃溶液(1mL)のジオキサン(4mL)中の混合物を150℃で30分間マイクロ波処理した。溶媒を除去し、残渣をISCO(MeOH/H₂O 0%~100%)によって精製して、化合物119を黄色がかった固体(57mg)として得た。¹H NMR(400 MHz, dmsO) δ 9.11(d, J = 6.8, 2H), 8.58(s, 1H), 8.48(d, J = 8.8, 1H), 8.29(d, J = 8.3, 1H), 6.97(s, 2H), 4.67 - 4.58(m, 2H), 4.06(s, 1H), 2.75(m, 5H), 2.11 - 2.04(m, 4H), 0.81(s, 1H), 0.71(m, 4H). MS(m/z): 496(M+H)⁺。

40

【0178】

化合物119の手順に従って、当業者であれば分かり得るであろう対応する中間体およ

50

び硼酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物 120～146 を調製した。

【0179】

【表 8 - 1】

化合物	構造	LC/MS	NMR
120		484(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ 9.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.25 (s, 3H), 5.11 - 4.92 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.78 (m, 5H), 2.45 (m, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.24 (m, 4H).
121		512(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.39 - 9.11 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (t, J = 8.5, 1H), 8.31 (d, J = 8.3, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.82 - 6.36 (m, 1H), 4.39 - 4.37 (m, 2H), 4.26 - 4.23 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 5H), 2.64 - 2.61 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.35 (s, 3H).
122		500(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.14 (d, J = 3.9, 1H), 8.66 - 8.62 (m, 1H), 8.52 (dd, J = 8.8, 3.3, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.36 - 4.93 (m, 1H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.58 - 4.55 (m, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.21 - 1.91 (m, 4H), 1.28 - 1.24 (m, 3H).
123		513(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.19 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.9, 1H), 8.32 (d, J = 8.8, 1H), 7.01 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.83 (m, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
124		555(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.15 (d, J = 22.8, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.0, 1H), 8.31 (d, J = 8.3, 1H), 7.04 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 8H), 3.26 - 3.03 (m, 7H), 2.81 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.02 (m, 2H).
125		539(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.19 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.9, 1H), 8.32 (d, J = 8.9, 1H), 7.01 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.05 - 1.72 (m, 7H).

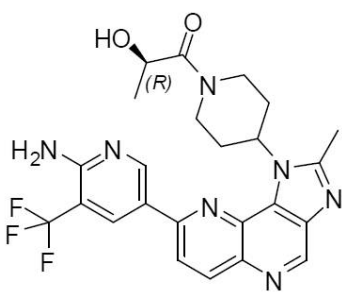
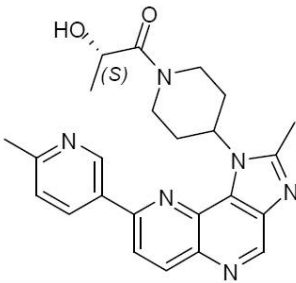
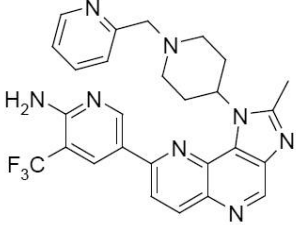
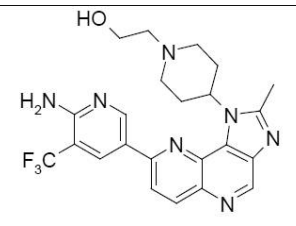
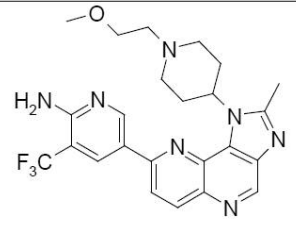
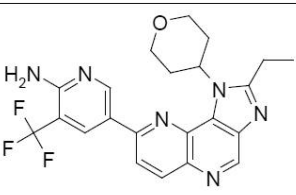
10

20

30

40

【表 8 - 2】

126		500(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.18 - 9.14 (m, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.52 (d, J = 8.8, 1H), 8.34 (d, J = 7.8, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.44 - 4.86 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 4.58 - 4.55 (m, 1H), 4.50 - 4.28 (m, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.28 - 1.23 (m, 3H).	10
127		431(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.32 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.38 (d, J = 6.9, 1H), 7.52 (d, J = 7.7, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 5H), 2.59 - 2.53 (m, 5H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 3H).	
128		519(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.13 (m, 5H).	20
129		472(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 1H), 3.62 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (m, 3H).	30
130		486(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.57 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 10.0 Hz, 3H).	40
131		443(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl 3) δ 9.32 (d, J = 1.4, 1H), 8.64 - 8.48 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 8.8, 1.5, 1H), 7.27 (d, J = 0.9, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.31 (d, J = 8.3, 2H), 3.71 (t, J = 11.6, 2H), 3.17 (d, J = 7.3, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.58 (t, J = 7.4, 3H).	

【表 8 - 3】

132		533(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsd) δ 9.11 (m, 2H), 8.59 (m, 2H), 8.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.36 - 8.22 (m, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.01 (s, 2H), 4.92 - 4.76 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 2.88 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.43 - 1.83 (m, 4H).
133		429(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cd 3 od) δ 9.24 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.17-1.73 (m, 4H)
134		386(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsd-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.02-1.76 (m, 4H)
135		385(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsd-d6) δ 11.81 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.01-1.70 (m, 4H)
136		458(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl 3) δ 9.20 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.1, 1H), 8.50 (d, J = 8.8, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.52 (m, 6H), 2.40 (s, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)
137		512(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl 3) δ 9.23 (s, 1H), 9.02 (d, J = 1.7, 1H), 8.66 (d, J = 1.9, 1H), 8.56 (d, J = 8.8, 1H), 8.01 (d, J = 8.8, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.49 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)
138		506(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsd) δ 9.19 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.65 - 8.48 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.8, 1H), 7.00 (s, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (d, J = 11.2, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 2H).

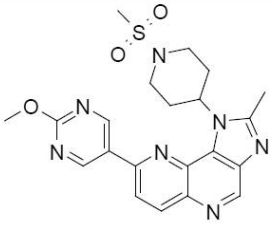
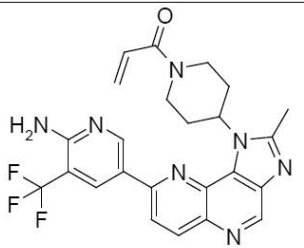
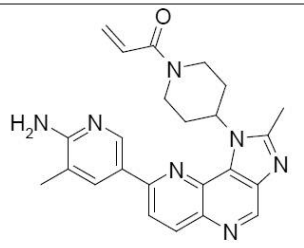
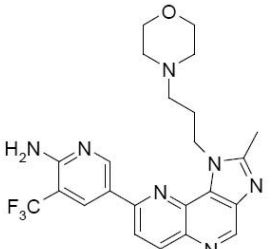
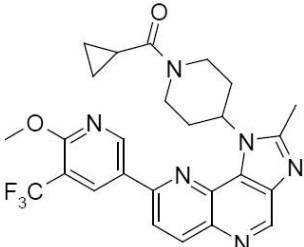
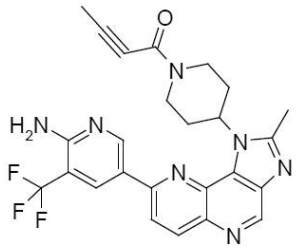
10

20

30

40

【表 8 - 4】

139		454(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.54 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.8, 1H), 8.38 (d, J = 8.8, 1H), 4.92 - 4.56 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (d, J = 11.5, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (d, J = 11.6, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 2.29 - 1.81 (m, 2H).
140		482(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.23 - 9.08 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.8, 1H), 8.33 (d, J = 8.7, 1H), 7.03 - 6.86 (m, 3H), 6.16 (d, J = 16.7, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.78 - 4.75 (m, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 4H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 3H).
141		428(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.9, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 2H), 8.17 - 7.97 (m, 2H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.25 - 6.06 (m, 2H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 3H).
142		472(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 2H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.20 (m, 8H).
143		511(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.25 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.8, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.57 (d, J = 39.0, 2H), 4.06 (s, 4H), 2.76 (s, 5H), 2.01 (s, 4H), 0.79 (d, J = 6.9, 1H), 0.68 (s, 4H).
144		494(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.14 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.8, 1H), 8.33 (d, J = 8.8, 1H), 7.01 (s, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 3H), 2.06 (s, 3H).

10

20

30

40

【表 8 - 5】

145		496(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.13 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8, 1H), 8.32 (d, J = 8.7, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.75 (td, J = 13.4, 6.6, 1H), 6.61 (d, J = 15.2, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.80 - 2.78 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.22 - 2.02 (m, 3H), 1.87 (d, J = 6.7, 3H).
146		498(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 9.48 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.67-8.44 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.30-4.29(d, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.71-3.65 (m, 3H), 2.63 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.68 (m, 4H).

10

【実施例 10】

【0180】

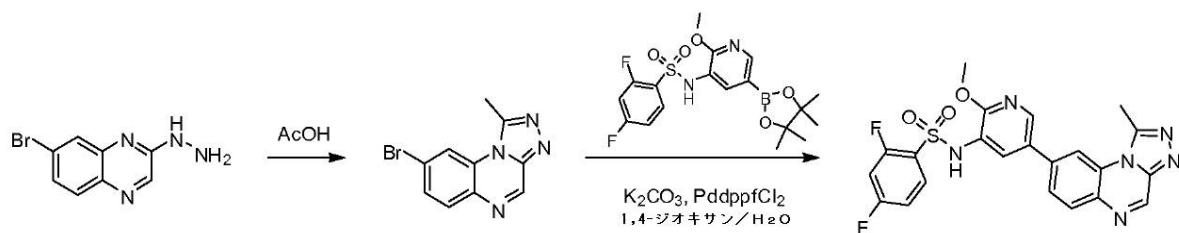
化合物 147 ~ 178 の合成

化合物 147

2, 4-ジフルオロ-N-(2-メトキシ-5-(1-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] キノキサリン-8-イル) ピリジン-3-イル) ベンゼンスルホンアミド

【0181】

【化 31】



30

7-ブロモ-2-ヒドラジニルキノキサリン (200 mg、0.84 mmol) および AcOH (5 mL) の混合物を一晩還流させた。室温に冷却した後に、混合物を水 (10 mL) で処理し；固体をフィルター上に収集し、真空によって乾燥させて、8-ブロモ-1-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] キノキサリンを灰色の固体 (200 mg、収率：91.0%) として得た。

【0182】

8-ブロモ-1-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] キノキサリン (60 mg、0.23 mmol)、2, 4-ジフルオロ-N-(2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル) ベンゼンスルホンアミド (107 mg、0.25 mmol)、K₂CO₃ (95 mg、0.69 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (6 mg) のジオキサン/H₂O (3:1、4 mL) 中の混合物を 160℃で 0.5 時間マイクロ波処理した。次いで、溶媒を除去し、残渣を ISCO (MeOH/H₂O = 20%~80%) によって精製して、化合物 147 を白色の固体 (60 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.7

40

50

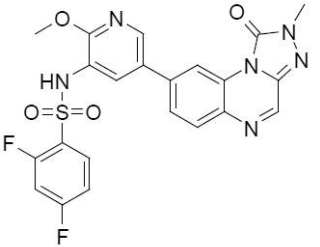
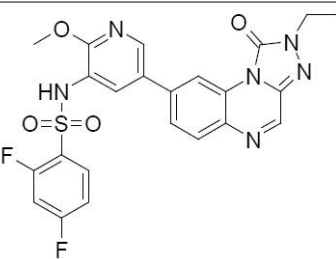
6 (dd, $J = 14.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 14.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 3H). MS (m/z): 483 ($M+H$)⁺.

【0183】

化合物147の手順に従って、当業者であれば分り得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物148～178を調製した。

【0184】

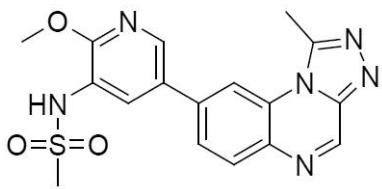
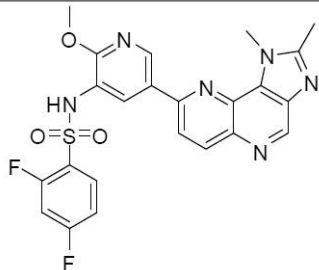
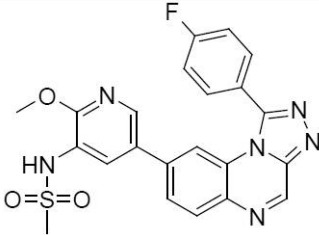
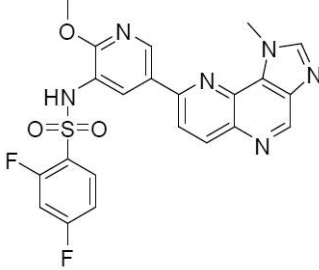
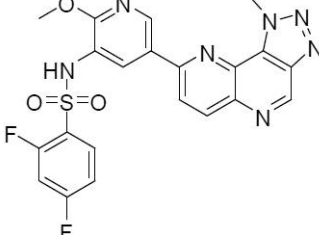
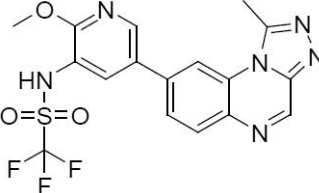
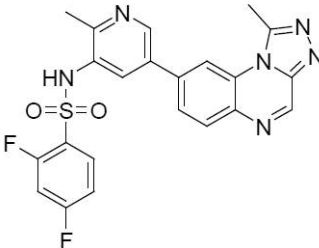
【表9-1】

化合物	構造	LC/MS	NMR
148		499($M+H$) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.39 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.86 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.82 (d, $J = 6.4$, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.4, 1.9$, 1H), 7.51 (t, $J = 8.8$, 1H), 7.21 (t, $J = 8.6$, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).
149		513($M+H$) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.38 (s, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.86 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2.2, 1H), 3.99 (q, $J = 7.2$, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.2$, 3H).

10

20

【表 9 - 2】

150		385(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.30 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.3, 1H), 8.43 (d, J = 1.7, 1H), 8.19 (d, J = 8.4, 1H), 8.07 (d, J = 2.3, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).
151		497(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.5, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.9, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.7, 1H), 7.20 (td, J = 8.6, 2.2, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
152		465(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.45 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4, 1H), 8.03 (d, J = 2.3, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.66 (d, J = 2.3, 1H), 7.62 (d, J = 1.9, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).
153		483(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.41 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.0, 1H), 8.60 - 8.56 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.9, 1H), 7.79 (td, J = 8.6, 6.4, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.21 (td, J = 8.4, 2.1, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).
154		484(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.51 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.1, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 4H), 7.79 (d, J = 7.0, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.73 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).
155		439(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.31 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0, 1H), 8.44 (d, J = 1.7, 1H), 8.18 (dd, J = 11.1, 5.4, 2H), 8.01 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.23 (s, 3H).
156		467(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.6, 1H), 8.19 (d, J = 8.4, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 - 7.76 (m, 3H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

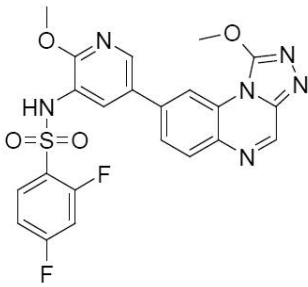
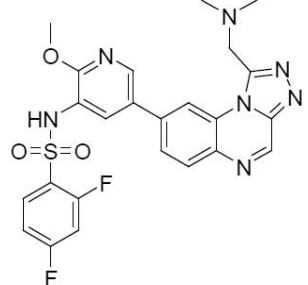
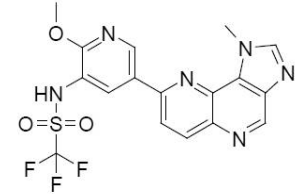
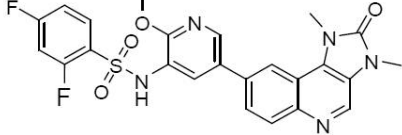
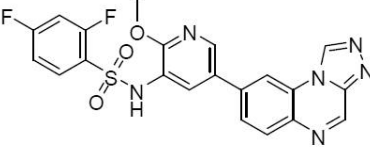
10

20

30

40

【表 9 - 3】

157		499(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.12 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.9, 1H), 8.34 (d, J = 2.1, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4, 1H), 7.94 (d, J = 2.3, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.21 (td, J = 8.2, 2.2, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).
158		526(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.36 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.8, 1H), 8.50 (d, J = 2.3, 1H), 8.18 (d, J = 8.4, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.3, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.77 (td, J = 8.6, 6.4, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.20 (td, J = 8.4, 2.3, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).
159		439(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.37 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.0, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 3H), 8.42 (d, J = 8.9, 1H), 4.50 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).
160		512(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.38 - 10.29 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1, 1H), 8.41 (d, J = 1.6, 1H), 8.10 (d, J = 8.8, 1H), 8.02 (d, J = 2.2, 1H), 7.86 (dd, J = 8.9, 1.8, 1H), 7.76 (dd, J = 14.9, 8.5, 1H), 7.56 (dd, J = 14.3, 5.5, 1H), 7.20 (t, J = 7.3, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (m, 3H), 3.52 (s, 3H).
161		469 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.46 - 10.31 (m, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.9, 1H), 8.59 (d, J = 2.3, 1H), 8.16 (dd, J = 5.4, 3.1, 2H), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.9, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H).
162		509 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 13.11 (s, 1H), 10.60 - 10.24 (m, 1H), 8.83 (d, J = 2.0, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.1, 1H), 7.92 (d, J = 8.4, 1H), 7.87 (d, J = 2.3, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 14.3, 5.4, 1H), 7.20 (td, J = 8.3, 2.0, 1H), 3.68 (s, 3H).

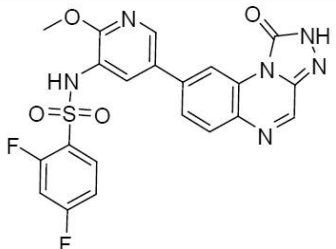
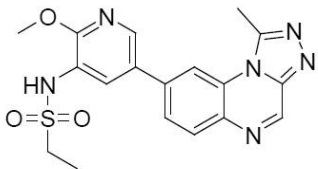
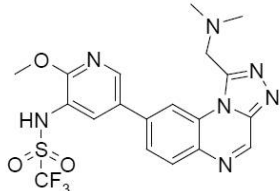
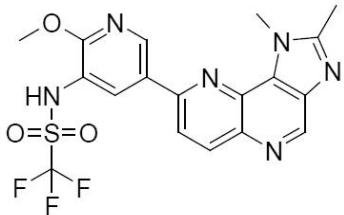
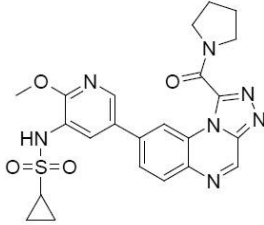
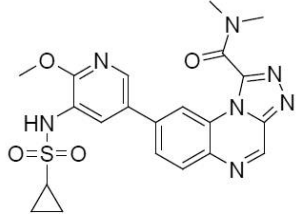
10

20

30

40

【表 9 - 4】

163		485 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.50 - 10.35 (m, 1H), 9.26 (d, J = 4.8, 1H), 8.87 (d, J = 1.8, 1H), 8.51 (d, J = 2.3, 1H), 8.16 (d, J = 8.4, 1H), 8.07 (d, J = 2.4, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.74 (dt, J = 4.1, 1.9, 1H), 7.53 (dd, J = 14.4, 5.3, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.30 (dt, J = 8.0, 2.9, 2H), 1.20 (dt, J = 11.4, 5.6, 3H).	10
164		399 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.44 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4, 1H), 8.06 (d, J = 2.2, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 1.5, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.3, 3H), 1.20 (s, 3H).	20
165		482 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.39 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.5, 3H), 7.95 (d, J = 6.7, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.50 (s, 6H).	30
166		453 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.26 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.1, 1H), 8.60 (d, J = 2.2, 1H), 8.56 (d, J = 8.9, 1H), 8.35 (d, J = 8.9, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).	40
167		494 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.49 (d, J = 9.7, 1H), 8.57 (d, J = 1.8, 1H), 8.45 (d, J = 2.3, 1H), 8.23 (d, J = 8.5, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 1.9, 1H), 8.00 (d, J = 2.3, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.71 (dt, J = 18.0, 6.8, 4H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.03 - 1.79 (m, 5H), 1.03 - 0.92 (m, 4H).	
168		468 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.48 (d, J = 2.7, 1H), 8.42 (d, J = 2.3, 1H), 8.27 (d, J = 1.8, 1H), 8.25 (d, J = 8.5, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.9, 1H), 7.98 (d, J = 2.3, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 1.04 - 0.93 (m, 4H).	

【表 9 - 5】

169		(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.13 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 8.5, 1.8, 1H), 7.95 (d, J = 2.2, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.3, 1H), 7.56 (t, J = 7.4, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).
170		441(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.51 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.52 (t, J = 2.3, 2H), 8.23 (d, J = 8.4, 1H), 8.10 (d, J = 2.3, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 1.06 - 0.91 (m, 4H).
171		484(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.29 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.3, 1H), 8.39 (d, J = 1.6, 1H), 8.17 (d, J = 8.4, 1H), 8.06 (d, J = 2.3, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 1.7, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.48 (m, 4H).
172		470(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.33 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.8, 1H), 8.51 (d, J = 2.3, 1H), 8.17 (d, J = 8.4, 1H), 8.03 (dd, J = 6.9, 2.1, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (s, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.52 (m, 4H).
173		468(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.44 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 - 8.17 (m, 2H), 8.06 - 7.91 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.72 (s, 3H).
174		454(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 9.23 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.74 (m, 4H), 1.88 (m, 4H).

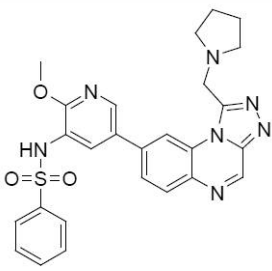
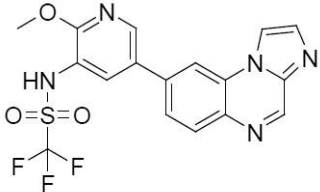
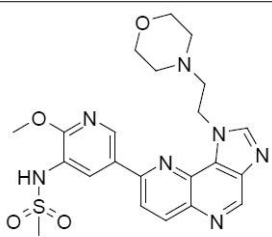
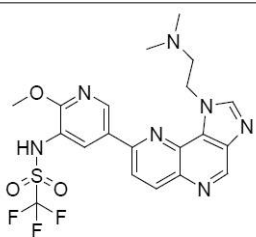
10

20

30

40

【表 9 - 6】

175		516(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 4.45 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 1.83 (m, 4H).
176		424(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.13 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.8, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 2H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).
177		484(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.22 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2, 1H), 8.54 (dd, J = 5.5, 3.3, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.9, 1H), 5.04 (t, J = 5.9, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.45 - 3.42 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.0, 2H), 2.38 (m, 4H).
178		496(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.22 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.9, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.6, 3H), 8.24 (d, J = 8.9, 2H), 5.11 - 5.05 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 - 2.90 (m, 2H), 2.14 (s, 6H).

10

20

【実施例 11】

【0185】

化合物 179 ~ 182 の合成

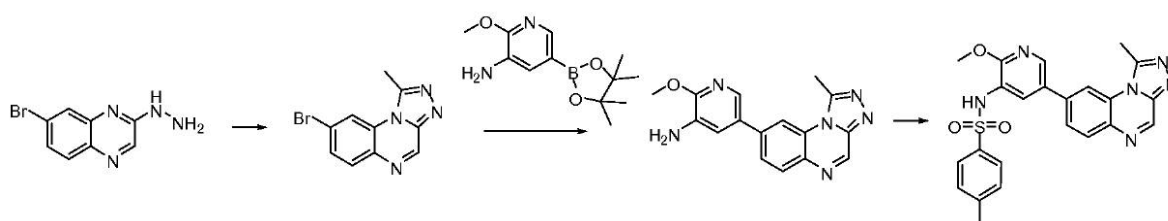
30

化合物 179

N-(2-メトキシ-5-(1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-8-イル)ピリジン-3-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【0186】

【化 32】



40

7-ブロモ-2-ヒドラジニルキノキサリン (1 g、4.18 mmol) の酢酸 (10 mL) 中の混合物を 18 時間還流させた。酢酸の半分を真空下で除去し、残渣を氷水に注いだ。沈澱物をフィルター上に収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗製の 8-ブロモ-1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンを暗赤色の固体 (1 g、収率 90%) として得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。MS (m/z) : 263 (M+H)⁺。

【0187】

粗製の 8-ブロモ-1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン

50

ン (809 mg、3.07 mmol)、PdCl₂(dppf)₂ (132.6 mg、0.153 mmol)、2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-アミン (1 g、4.3 mmol) および K₂CO₃ (1.7 g、12.28 mmol) の DMF (40 mL) および水 (15 mL) 中の混合物を 100 °C で一晩撹拌した。溶媒の半分を除去した。室温に冷却した後に、生じた混合物を氷水に注いだ。沈澱物を収集し、水で 3 回洗浄し、真空中で乾燥させて、粗製の 2-メトキシ-5-(1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-8-イル)ピリジン-3-アミンを灰色の固体 (730 mg、収率 77%) として得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。MS (m/z): 307 (M+H)⁺。

10

【0188】

粗製の 2-メトキシ-5-(1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-8-イル)ピリジン-3-アミン (50 mg、0.163 mmol) のピリジン (2 mL) 中の混合物に、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (31.3 mg、0.164 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで 50 °C で 5 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を P T L C によって精製して、化合物 179 を灰色の固体 (22 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.00 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3, 1H), 8.32 (d, J = 1.8, 1H), 8.15 (d, J = 8.4, 1H), 7.98 (d, J = 2.3, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.8, 2H), 7.35 (d, J = 8.0, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS (m/z): 461 (M+H)⁺。

20

【0189】

化合物 179 の手順に従って、当業者であれば分かり得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物 180 ~ 182 を調製した。

【0190】

【表 10】

化合物	構造	LC/MS	NMR
180		465(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.31 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4, 1H), 8.04 (d, J = 2.2, 1H), 7.93 (d, J = 8.5, 1H), 7.72 (t, J = 7.5, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.6, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).
181		447(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.09 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.3, 1H), 8.34 (d, J = 1.8, 1H), 8.16 (d, J = 8.4, 1H), 8.00 (d, J = 2.3, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).
182		465(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4, 1H), 8.02 (d, J = 2.0, 1H), 7.92 (d, J = 8.5, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 5.1, 2H), 7.40 (t, J = 8.8, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).

30

40

【実施例 12】

50

【0191】

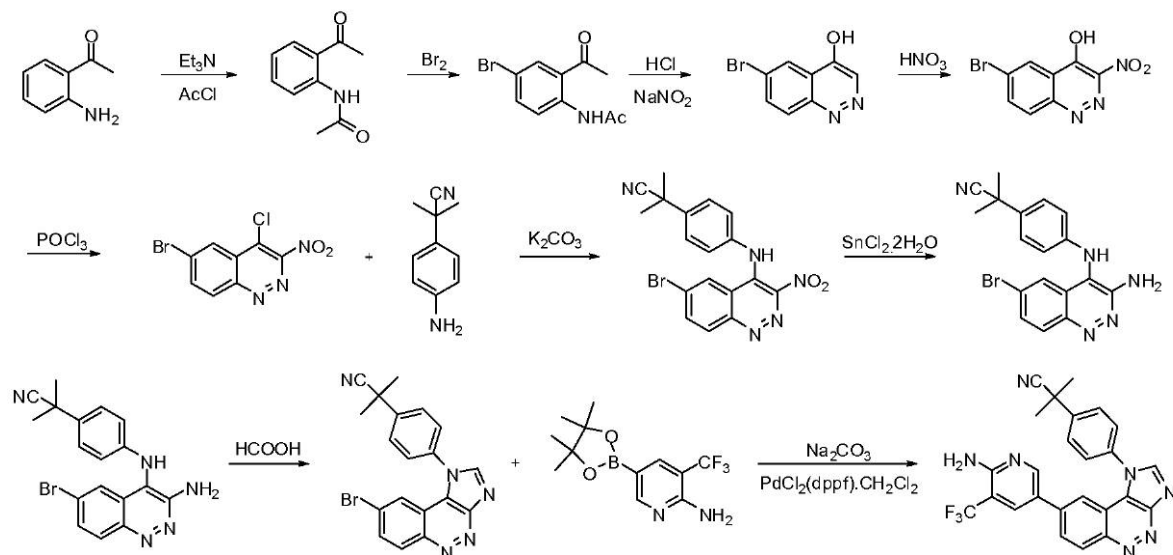
化合物183および184の合成

化合物183

2-(4-(8-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]シンノリン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル

【0192】

【化33】



10

20

1-(2-アミノフェニル)エタノン(25g、185mmol)およびEt₃N(33.4mL、240mmol)のDCM中の白色の懸濁液に0℃で、DCM25mL中のAcCl(15.70mL、222mmol)を滴加した。次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。LC-MSによって監視して反応が完了した後に、反応混合物を0℃に冷却し、次いでH₂O(100mL)でクエンチした。有機相を単離し；水性層をDCMで抽出した。有機相を合わせ、H₂Oおよびブラインで洗浄した。生じた有機相を無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して、粗製のN-(2-アセチルフェニル)アセトアミドを得て、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した(30g、収率92%)。MS(m/z):136(M+H)⁺。

30

【0193】

N₂下で、粗製のN-(2-アセチルフェニル)アセトアミド(28g、158mmol)のAcOH(300mL)中の淡黄色の懸濁液を約5分間攪拌し、Br₂(12.95mL、253mmol)を室温で1時間以内に加えた。次いで、生じた混合物を室温で75分間攪拌した。LC-MSによって監視して反応が完了した後に、反応混合物をH₂O(200mL)でクエンチした。混合物をブフナー漏斗で濾過し、固体をN-(2-アセチル-4-ブロモフェニル)アセトアミド(35g、収率86%)として収集した。MS(m/z):216(M+H)⁺。

40

【0194】

N₂下で、N-(2-アセチル-4-ブロモフェニル)アセトアミド(35g、137mmol)およびHCl(100mL、600mmol)のTHF(400mL)中の混合物を1時間加熱還流した。真空下で濃縮して溶媒を除去した後に、混合物をEtOAc(100mL)で処理した。水性層を濃縮してTHFを除去し、6NのHCl(100mL、600mmol)を室温に加えた。0℃に冷却した後に、生じた混合物をH₂O20mL中のNaNO₂(9.43g、137mmol)で滴下処理した。次いで、反応混合物を室温で15時間攪拌した。次いで、生じた混合物をさらに6時間加熱還流した。混合物を室温に冷却した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の生成物を白色の固体と

50

して得た。粗生成物をさらに精製することなく、そのまま次のステップで使用した (19.5 g、収率 63.4%)。MS (m/z) : 227 (M+H)⁺。

【0195】

N₂ 下で、6-ブロモシンノリン-4-オール (18.5 g、82 mmol) の HNO₃ (90 mL、82 mmol) 中のオレンジ色の溶液を 0℃ に冷却し、H₂SO₄ (30 mL) を加えた。次いで、生じた混合物を 60℃ で 3 時間加熱した。LC-MS によって監視して反応が完了した後に、反応混合物を 0℃ に冷却し、次いで H₂O (20 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (25 mL) で希釈した。一般的な処理手順の後に、粗製の残渣をシリカゲルに加え、PE/EtOAc で溶離して、6-ブロモ-3-ニトロシンノリン-4-オールを淡黄色の固体 (13 g、収率 58.6%) として得た。

10

【0196】

N₂ 下で、6-ブロモ-3-ニトロシンノリン-4-オール (2 g、7.41 mmol) の DMF (10 mL) 中の茶色の溶液を 0℃ に冷却し、POCl₃ (0.897 mL、9.63 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。LC-MS によって監視して反応が完了した後に、反応混合物を 0℃ に冷却し、次いで H₂O (50 mL) でクエンチした。混合物をブフナー漏斗で濾過し、固体を収集した。粗製の 6-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロシンノリンをさらに精製することなく、次のステップで使用した (1.75 g、収率 82%)。MS (m/z) : 290 (M+H)⁺。

【0197】

6-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロシンノリン (1.75 g、6.07 mmol)、2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル (1.069 g、6.67 mmol) および K₂CO₃ (1.677 g、12.13 mmol) の MeCN (2 mL) 中の黄色の懸濁液を 5 分間加熱還流した。処理は一般的な処理手順に従い、シリカゲル上で、PE/EtOAc を溶離剤として用いて粗製物を精製して、2-(4-(6-ブロモ-3-ニトロシンノリン-4-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリルを黄色の固体 (2.5 g、収率 100%) として得た。MS (m/z) : 414 (M+H)⁺。

20

【0198】

N₂ 下で、2-(4-(6-ブロモ-3-ニトロシンノリン-4-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル (2.5 g、6.06 mmol) および SnCl₂ · 2H₂O (5.21 g、24.26 mmol) の EtOAc (50 mL) 中のオレンジ色の溶液を 45℃ で 3 時間加熱した。室温に冷却した後に、飽和 Na₂CO₃ を用いて、混合物の pH を 8 に調整した。混合物をブフナー漏斗で濾過し、濾液を収集し、濃縮して、2-(4-(3-アミノ-6-ブロモシンノリン-4-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル (1.6 g、収率 69%) を得た。MS (m/z) : 384 (M+H)⁺。

30

【0199】

N₂ 下で、2-(4-(3-アミノ-6-ブロモシンノリン-4-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル (250 mg、0.654 mmol) の HCO₂H (3 mL) 中の茶色の溶液を 4 時間加熱還流した。反応混合物を H₂O でクエンチし、次いで濃縮して溶媒を除去した。粗生成物をさらに精製することなく、そのまま次のステップで使用した (250 mg、収率 97%)。MS (m/z) : 394 (M+H)⁺。

40

【0200】

N₂ 下で、2-(4-(8-ブロモ-1H-イミダゾ [4,5-c] シンノリン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル (100 mg、0.255 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (95 mg、0.331 mmol)、Na₂CO₃ (54.0 mg、0.510 mmol) および PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (10.41 mg、0.013 mmol) のジオキササン (20 mL) および H₂O (2 mL) 中のオレンジ色の懸濁液を室温で 10 分間攪拌した。次いで、生じた混合物

50

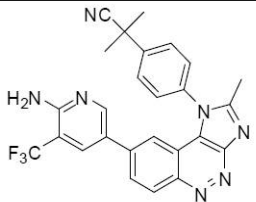
を120℃で2時間加熱した。混合物を真空濃縮し、次いで、クロマトグラフィーによって残渣を精製して、化合物183を淡黄色の粉末(50mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.9, 1H), 8.48 (d, J = 2.0, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 1.9, 1H), 7.95 (d, J = 8.6, 2H), 7.88 (d, J = 8.6, 2H), 7.76 (d, J = 2.1, 1H), 7.52 (d, J = 1.8, 1H), 6.84 (s, 2H), 1.78 (s, 6H). MS (m/z): 474 (M+H)+.

【0201】

化合物183の手順に従って、当業者であれば分かり得るであろう対応する中間体およびボロン酸またはエステルを適切な条件下で使用して、次の化合物184を調製した。

【0202】

【表11】

化合物	構造	LC/MS	NMR
184		488(M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.56 (d, J = 8.9, 1H), 8.33 (d, J = 2.1, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.0, 1H), 7.88 (d, J = 9.3, 4H), 7.69 (d, J = 1.9, 1H), 7.10 (d, J = 1.7, 1H), 6.80 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

【実施例13】

【0203】

PI3Kα Transcreeener ADPアッセイ

蛍光偏光をこのアッセイでは使用した。キナーゼアッセイのための最終条件は、10 μMのATP、0.2 ng/μLのPI3Kαキナーゼ、30 μmol/Lの脂質基質およびアッセイ緩衝液(50 mmol/LのHEPES (pH 7.5)、100 mmol/LのNaCl、1 mmol/LのEGTA、3 mmol/LのMgCl₂、1 mmol/LのDTTおよび0.03%のCHAPSおよび2%のDMSO)である。

【0204】

10% DMSO中の試験化合物5 μLおよびアッセイ緩衝液中0.5 ng/μLのPI3Kキナーゼ(Invitrogen、PV4788)10 μLを96ウェルプレート(Greiner、Cat. 675076)に入れ、次いで75 μmol/LのPIP2(PS Lipid Substrate Invitrogen、PV5100)および25 μmol/LのATPの混合物10 μLを加えることによって、反応を開始する。混合物を室温で60分間インキュベートした後に、transcreeener Kinase Kit試薬-ADP Detection Mix-(Bellbrook Labs)25 μLを加え、反応をさらに1.5時間継続する。終了時に、Tecan Infinite F500で、610 nmの励起および670 nmの発光でプレートを読み取る。

【0205】

平行して、化合物およびPI3KαキナーゼをDMSOおよびアッセイ緩衝液にそれぞれ置き換えることによって、ADPについての標準曲線を得る。この標準曲線アッセイでは、ATPの固定濃度の代わりに、種々の濃度のADP(0~10 μM)およびATP(10~0 μM)(ATP+ADPは10 μMに等しい)を適用する。その他の条件は、上記と同じである。Origin 8.0ソフトウェアを使用して、標準曲線をプロットする。試験化合物によるADP産生の阻害を、標準曲線からのADP濃度に基づき算出する。XLFit 2.0ソフトウェアを使用して、IC50を得る。

【0206】

結果

上記化合物1、2、3、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、

10

20

30

40

50

16、17、18、20、21、22、23、24、25、26、28、29、30、31、33、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、79、80、81、82、83、84、85、87、88、89、90、92、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、142、143、144、145、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184は、PI3K α キナーゼ受容体を $IC_{50} < 100$ nMで阻害した。

10

【実施例14】

【0207】

p-Akt Acumenアッセイ

p-Akt Acumen細胞ベースアッセイを使用して、化合物を試験する。ヒト前立腺癌細胞系PC3(ATCC)を、10%ウシ胎児血清を含むF-12培地中で培養する。p-Akt Acumenアッセイのために、PC3細胞を5000細胞/90 μ Lの密度で、Poly-D-Lysine 96ウェルプレート(BD、356692)に播種する。24時間インキュベートした後に、種々の濃度の試験化合物(10 μ L)を加え、細胞をさらに2時間インキュベートする。予め加温された4%パラホルムアルデヒド100 μ Lを加え、細胞を室温で45分間固定する。パラホルムアルデヒドを除去した後に、0.1%Triton X-100 100 μ Lを加え、細胞を室温でさらに30分間インキュベートする。細胞をPBS 160 μ Lで2回洗浄した後に、ブロッキング緩衝液(PBS中1%のBSA)100 μ Lを加え、細胞を2~3時間インキュベートし続ける。細胞を再度PBS 160 μ Lで洗浄し、0.1%BSA中で1:250に希釈されているSer473-p-Akt(Cell signaling, CAT:4060)30 μ Lで処理し、4℃で一晩インキュベートする。次いで、細胞をPBS 160 μ Lで2回洗浄する。1:1000希釈緩衝液(PBS中0.1%のBSA)中のAlexa Fluor 488ヤギ抗ウサギIgG(Invitrogen, A11034)35 μ Lを加え、反応混合物を暗所で1.5時間インキュベートする。これをPBS 160 μ Lで2回洗浄し、次いで1.5 μ Mのヨウ化プロピジウム(Sigma, P4170)35 μ Lを各ウェルに加えて、反応プレートを37℃、5%CO₂で30分間インキュベートする。最後に、プレートをAcumen eX3(TTP LabTech)に入れ、適切な装置設定でスキャンする。

20

30

【0208】

試験化合物の阻害を、化合物で処理された細胞と処理されなかった細胞との比に基づき算出する。XLfit 2.0ソフトウェアを使用して、 IC_{50} を得る。本発明で具体的に例示された化合物はそれぞれ、PI3K α キナーゼ受容体を $IC_{50} < 1.0$ μ Mで阻害した。

40

【実施例15】

【0209】

mTOR TR-FRETアッセイ

LanthaScreen TR-FRETアッセイを使用して、化合物を試験する。キナーゼ反応を384ウェル黒色プレート(Corning, Cat. 3676)で完了する。キナーゼアッセイのための最終条件は：10 μ mol/LのATP、0.2 ng/ μ LのmTORキナーゼ、0.4 μ mol/LのGFP-4EBP1基質およびアッセイ

50

緩衝液（50 mmol/LのHEPES（pH7.5）、0.01%のTween 20、1 mmol/LのEGTA、10 mmol/LのMnCl₂、2 mmol/LのDTTおよび1% DMSO）である。

【0210】

各ウェルに、4% DMSO中の試験化合物2.5 μLおよびアッセイ緩衝液中で希釈された0.8 ng/μLのmTORキナーゼ（Invitrogen、PV4753）2.5 μLを加える。0.8 μmol/LのGFP-4EBP1基質（Invitrogen、PV4759）および20 μmol/LのATP混合物の混合物5 μLを加えることによって、反応を開始する。混合物を室温で60分間インキュベートする。20 mmol/LのEDTAおよび4 nmol/LのTb-抗p4EBP1 [pThr46]抗体（Invitrogen、PV4755）をTR-FRET希釈緩衝液中に希釈したもの10 μLを加え、さらに1時間インキュベートする。次いで、BioTek Synergy 2 Readerにおいて、340 nmの励起ならびに490 nmおよび528 nmの発光でプレートを読み取る。

10

【0211】

試験化合物の阻害を、528 nm/490 nmの比に基づき算出する。XLfit 2.0ソフトウェアを使用して、試験化合物のIC₅₀を得る。

【0212】

結果：上記化合物1、6、7、9、10、12、14、16、17、21、25、26、30、33、35、42、43、44、45、46、49、50、52、53、55、56、58、63、66、72、75、88、96、98、102、103、105、106、107、119、120、121、122、123、129、131、147、148、149、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、165、166、178、180、181は、mTORをIC₅₀ < 100 nMで阻害した。

20

【実施例16】

【0213】

P-S6 Acumenアッセイ

p-Akt Acumen細胞ベースアッセイを使用して、化合物を試験する。ヒト前立腺癌細胞系PC3（ATCC）を、10%ウシ胎児血清を含むF-12培地中で培養する。p-S6 Acumenアッセイのために、PC3細胞を5000細胞/90 μLの密度で、Poly-D-Lysine 96ウェルプレート（BD、356692）に播種する。24時間インキュベートした後に、種々の濃度の試験化合物10 μLを加え、細胞を2時間インキュベートし、続いて、予め加温された4%パラホルムアルデヒド100 μLを加える。細胞を室温で45分間固定する。パラホルムアルデヒド溶液を除去した後に、0.1% Triton X-100 100 μLを加え、細胞を室温で30分間インキュベートする。細胞をPBS 160 μLで2回洗浄した後に、ブロッキング緩衝液（PBS中1%のBSA）100 μLを加え、細胞をさらに2~3時間インキュベートする。再度、細胞をPBS 160 μLで洗浄し、0.1% BSA中で1:250に希釈されているp-S6抗体（Cell signaling、CAT:4858）30 μLで処理し、4℃で一晩インキュベートする。細胞をPBS 160 μLで2回洗浄した後に、1:1000希釈緩衝液（PBS中0.1%のBSA）中のAlexa Fluor 488ヤギ抗ウサギIgG（Invitrogen、A11034）35 μLを加え、反応混合物を暗所で1.5時間インキュベートする。PBS 160 μLで2回洗浄した後に、1.5 μMのヨウ化プロピジウム（Sigma、P4170）35 μLを各ウェルに加えて、反応プレートを37℃、5% CO₂で30分間インキュベートする。最後に、プレートをAcumen eX3（TTP LabTech）に入れ、適切な装置設定でスキャンする。

30

40

【0214】

試験化合物の阻害を、化合物で処理された細胞と処理されなかった細胞との比に基づき算出する。XLfit 2.0ソフトウェアを使用して、IC₅₀を得る。本発明で具体

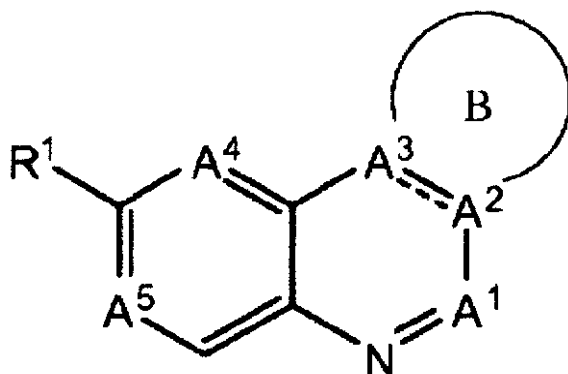
50

的に例示された化合物はそれぞれ、mTORを $IC_{50} < 10.0 \mu M$ で阻害した。
以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

式1の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩：

【化34】



(1)

[式中、

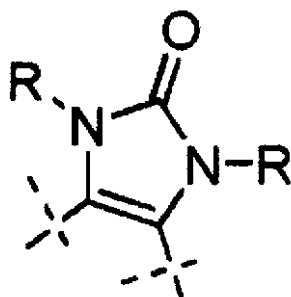
A^1 は、NまたはCHであり、

A^4 および A^5 は独立に、Nまたは CR^2 であり、

A^2 および A^3 はB環と一緒にあって、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロアリアルまたは複素環であり、前記5員のヘテロアリアルまたは複素環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリアルおよび複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されているが、

但し、 A^2 および A^3 はB環と一緒にあって、

【化35】



ではなく、

【化36】

— — —

10

20

30

40

50

は、単結合または二重結合であり、

R^1 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から独立に選択される 1 個または複数の基によって場合によって置換されているヘテロアリールであり、

R および R^2 は独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される 1 個または複数の基によって場合によって置換されている、

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から選択されるか、または

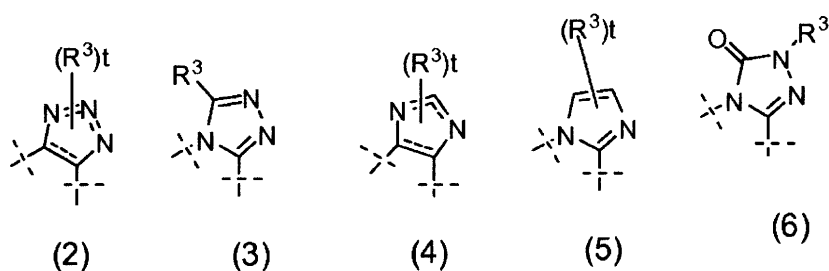
R^a と R^c 、および／もしくは R^c と R^d 、および／もしくは R^c と R^e 、および／もしくは R^c と R^f 、および／もしくは R^d と R^e 、および／もしくは R^g と R^f は、それらが結合している原子と一緒にあって、3 員～10 員の場合によって置換されている複素環を形成しており、

出現する毎に、 n は独立に、0、1 または 2 である]。

[2]

A^2 および A^3 が B 環と一緒にあって、構造 (2) ～ (6) から選択される、前記 [1] に記載の化合物

【化 3 7】



[式中、

t は、1、2 または 3 であり、

R^3 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニ

ル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_3 \sim C_9$ 員のシクロアルキル、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されていよいが、

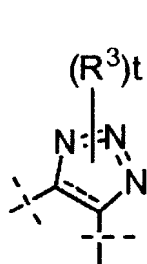
但し、 A^2 および A^3 はB環と一緒にあって構造(4)である場合、 A^4 は CR^2 ではない。

[3]

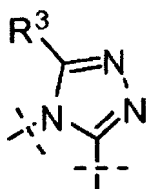
前記 R^3 が、 H 、 OH 、 CN 、 NO_2 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim C_9$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されている、前記[2]に記載の化合物。

[4]

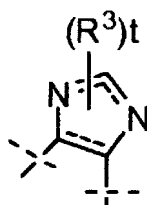
A^2 および A^3 がB環と一緒にあって、次の構造(2)～(5)
【化38】



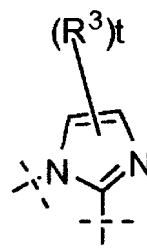
(2)



(3)



(4)



(5)

から選択される、前記[2]および[3]のいずれか一項に記載の化合物。

[5]

A^2 および A^3 がB環と一緒にあって、構造(3)～(4)

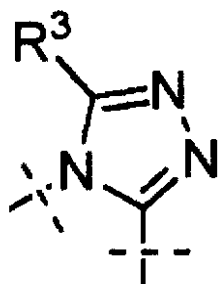
10

20

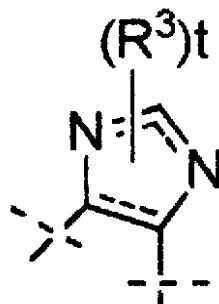
30

40

【化 3 9】



(3)



(4)

10

から選択される、前記[2]から [4] のいずれか一項に記載の化合物。

[6]

A⁴ が N または CH である、前記[1]から [5] のいずれか一項に記載の化合物。

[7]

A⁵ が N または CH である、前記[1]から [6] のいずれか一項に記載の化合物。

20

[8]

A¹、A⁴ および A⁵ が CH である、前記[1]から [7] のいずれか一項に記載の化合物。

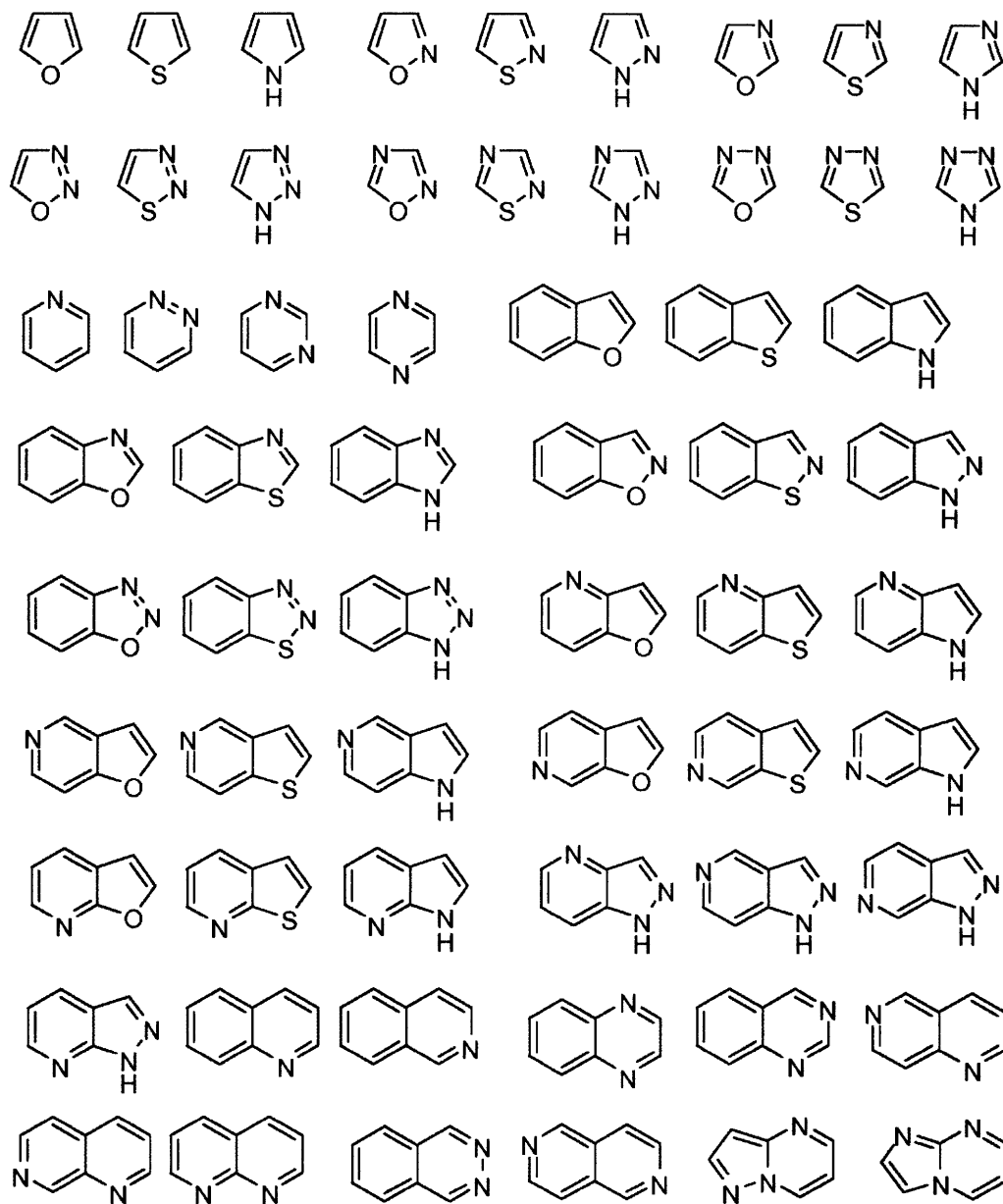
[9]

A¹ および A⁵ が CH であり、A⁴ が N である、前記[1]から [7] のいずれか一項に記載の化合物。

[1 0]

R¹ が、次の構造

【化 4 0】



10

20

30

から選択されるヘテロアリールであり、

前記構造がそれぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、複素環、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ およびハロから独立に選択される1個または複数の基によって場合によって置換されており、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ

40

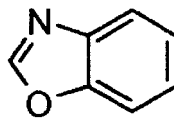
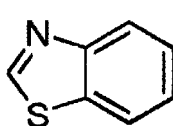
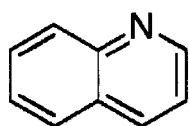
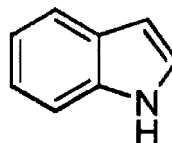
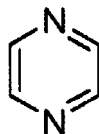
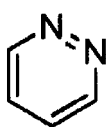
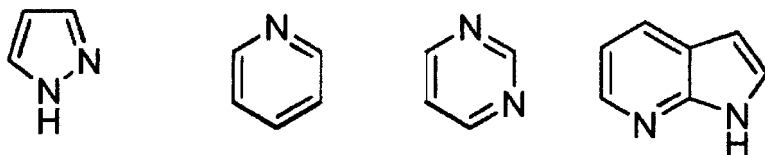
50

、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリー
ルおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される 1 個または複数の基に
よって場合によって置換されており、

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、アル
キル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択
され、さらに、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g 中の前記アルキル、アリ
ール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、ハロおよびアルキルか
ら独立に選択される 1 個または複数の置換基によって場合によって置換されている、前記
[1] から [9] のいずれか一項に記載の化合物。

[11]

R^1 が、
【化 41】



から選択されるヘテロアリールであり、

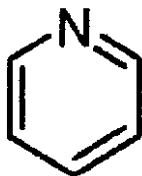
前記構造がそれぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル
、ハロアルキル、ヘテロアリール、複素環、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$
、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)$
 NR^dR^e 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-S$
 $(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ およびハロから独立に選択される 1 個または複数の
基によって場合によって置換されており、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキ
ニル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞ
れ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場
合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によ
って置換されているシクロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cS$
 $(O)_nR^e$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^fR^g$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)$
 NR^dR^e 、 $-NO_2$ 、 OR^b 、 $-S(O)_nR^e$ 、 $-S(O)_nNR^cR^d$ 、ハロ
、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリー
ルおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される 1 個または複数の基に
よって場合によって置換されており、

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、アル
キル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択

され、さらに、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g 中の前記アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、ハロおよびアルキルから独立に選択される 1 個または複数の置換基によって場合によって置換されている、前記 [10] に記載の化合物。

[12]

R^1 が、
【化 42】



10

であり、それが、

—アルキル、アルケニル、アルキニル（それぞれ、場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルケニル、場合によって置換されているアルキニル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているシクロアルキル、—OH、オキソ、—C(O) R^a 、—C(O)OR b 、—CN、—C(O)NR c R d 、—NR c R d 、—NR c C(O) R^a 、—NR c S(O) n R e 、—NR c S(O) n NR f R g 、—NR c C(O)OR b 、—NR c C(O)NR d R e 、—NO₂、OR b 、—S(O) n R e 、—S(O) n NR c R d 、ハロ、場合によって置換されているハロアルキル、場合によって置換されているヘテロアリールおよび場合によって置換されている複素環から独立に選択される 1 個または複数の基によって場合によって置換されている）、

20

—C(O)NR c R d 、
—NR c R d 、
—OR b 、
—ハロ、
—シアノ、
—NR c S(O) n R e

30

から独立に選択される 1 個または複数の基で場合によって置換されており、

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g はそれぞれ独立に、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g 中の前記アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環はそれぞれ、ハロおよびアルキルから独立に選択される 1 個または複数の置換基によって場合によって置換されている、前記 [1] から [11] のいずれか一項に記載の化合物。

[13]

化合物 1 から 184 から選択される化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容される塩。

40

[14]

前記 [1] から [13] のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

[15]

PI3K および／または mTOR の活性を阻害する方法であって、前記酵素を、有効量の前記 [1] から [13] のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物および／または少なくとも 1 種の薬学的に許容されるその塩と接触させることを含む方法。

[16]

PI3K および／または mTOR の阻害に応答する癌を治療する方法であって、それを

50

必要とする対象に、有効量の前記〔1〕から〔13〕のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩を投与することを
含む方法。

〔17〕

PI3Kおよび／またはmTORの活性を阻害するための医薬品の製造における、前記
〔1〕から〔13〕のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物および／または少なく
とも1種の薬学的に許容されるその塩の使用。

〔18〕

癌を治療するための医薬品の製造における、前記〔1〕から〔13〕のいずれか一項に記
載の少なくとも1種の化合物および／または少なくとも1種の薬学的に許容されるその塩
の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)		C 0 7 D 487/04 1 4 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/4985
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		C 0 7 D 471/04 1 0 7 A
		A 6 1 P 35/00
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 スー, ウェイグオ
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ゼットジェイ. ハイテク パーク, カイルン ロード 720, ビルディング 4

(72)発明者 ザン, ウェイハン
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ゼットジェイ. ハイテク パーク, カイルン ロード 720, ビルディング 4

(72)発明者 ヤン, ハイビン
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ゼットジェイ. ハイテク パーク, カイルン ロード 720, ビルディング 4

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2009/155527 (WO, A1)
特表2009-519955 (JP, A)
特表2007-511575 (JP, A)
国際公開第2010/038165 (WO, A1)
特表2007-511576 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
CAPLUS/REGISTRY (STN)