

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5863058号
(P5863058)

(45) 発行日 平成28年2月16日(2016.2.16)

(24) 登録日 平成28年1月8日(2016.1.8)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 105C
A61P 31/00 (2006.01)	C07D 471/04 C S P
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 31/00
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 35/00
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 37/06

請求項の数 8 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-510600 (P2013-510600)
(86) (22) 出願日	平成23年5月17日(2011.5.17)
(65) 公表番号	特表2013-526559 (P2013-526559A)
(43) 公表日	平成25年6月24日(2013.6.24)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2011/057985
(87) 國際公開番号	W02011/144622
(87) 國際公開日	平成23年11月24日(2011.11.24)
審査請求日	平成26年5月19日(2014.5.19)
(31) 優先権主張番号	10163019.2
(32) 優先日	平成22年5月17日(2010.5.17)
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁(EP)

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

最終頁に続く

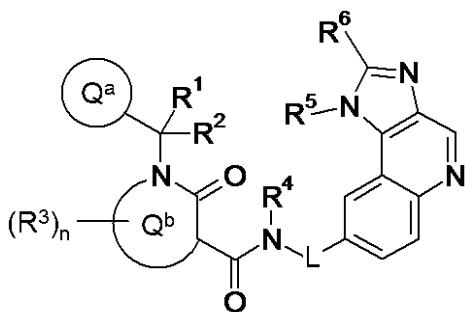
(54) 【発明の名称】 1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



10

(1)

の化合物。

[式中、

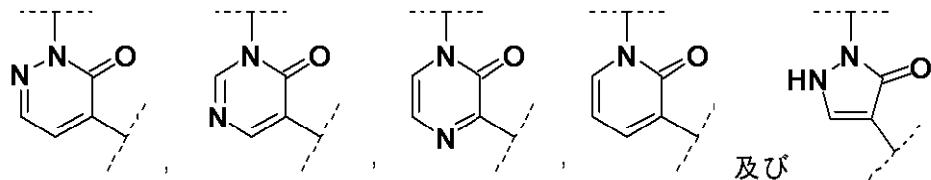
Q^aは、C₅₋₆シクロアルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール及び5-7員複素環の中から選ばれた環系であり、上記環系Q^aはハロゲン及びC₁₋₄アルキルの中から選ばれた1個以上の同じ又は異なる置換基を有してもよく、

20

R¹は水素を表し、
R²は、水素、C₁₋₄アルキル、HO-C₁₋₄アルキレン- 及びH₂N-C₁₋₄アルキレン- の中から選ばれ、

環系Q^bは下記の環系の中から選ばれ、

【化2】



10

Q^b-1Q^b-2Q^b-3Q^b-4Q^b-5

夫々のR³は独立にハロゲン、C₁₋₄アルキル、-OC₁₋₄アルキル、HO-C₁₋₄アルキレン、C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキレン、-NH(C₂₋₄アルキレン-NH₂)、-NH[C₂₋₄アルキレン-NH(C₁₋₄アルキル)] 及び-NH[C₂₋₄アルキレン-N(C₁₋₄アルキル)₂] の中から選ばれ、

nはQ^bが環系Q^b-4に相当する場合には数0、1、2又は3を表し、

夫々のnはQ^bが環系Q^b-1、Q^b-2、Q^b-3又はQ^b-5の一つに相当する場合には独立に数0、1又は2を表し、

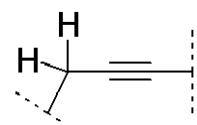
基R³は夫々の場合において環系Q^b-1～Q^b-5中の水素を置換し、

R⁴は水素又はC₁₋₄アルキルを表し、

Lは下記の基を表し、

20

【化3】



かつ、基-CH₂-は基-NR⁴-に結合し、

R⁵はR^{a1}及びR^{b1}の中から選ばれ、

R^{a1}が水素、又は、1個以上の同じ又は異なるR^{b1}及び/又はR^{c1}により置換されてもよいC₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル及び3-14員複素環の中から選ばれた基を表し、

30

夫々のR^{b1}は独立に-OR^{c1}及び-NR^{c1}R^{c1}の中から選ばれ、かつ

夫々のR^{c1}は独立に水素、C₁₋₆アルキル及びC₆₋₁₀アリールの中から選ばれ、

R⁶は水素、C₁₋₆アルキル、HO-C₁₋₄アルキレン-、C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキレン-、C₁₋₆アルキル-O、フェニル、C₁₋₆ハロアルキル、H₂N-C₁₋₄アルキレン-、(C₁₋₄アルキル)NH-C₁₋₄アルキレン- 及び(C₁₋₄アルキル)₂N-C₁₋₄アルキレン-の中から選ばれ、

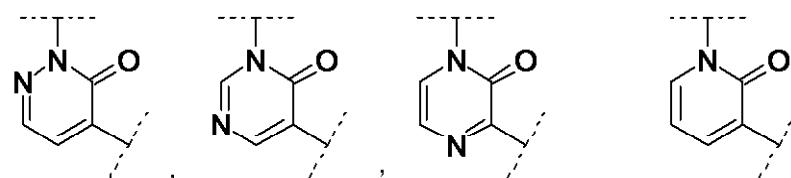
これらの化合物(1)はまたそれらの互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーもしくはこれらの混合物の形態で、又は全ての上記形態の夫々の塩として存在してもよい】

【請求項2】

40

環系Q^bが下記の環系の中から選ばれ、

【化4】

Q^b-1Q^b-2Q^b-3

及び

Q^b-4

かつ、nが値0を有する、請求項1記載の化合物。

50

【請求項 3】

R^4 が水素又はメチルを表す、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

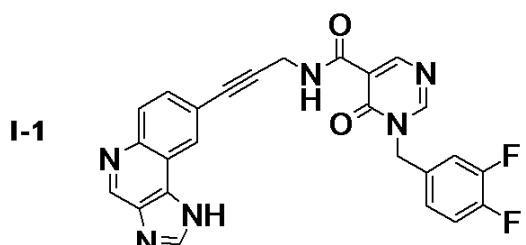
【請求項 4】

R^6 が水素及び $C_{1\sim 6}$ アルキルの中から選ばれる、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

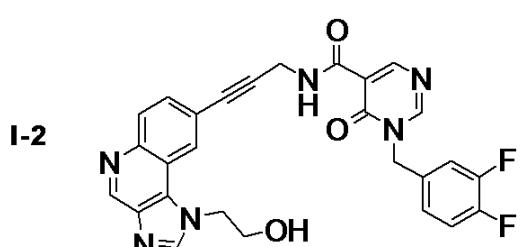
【請求項 5】

下記から選ばれる化合物：

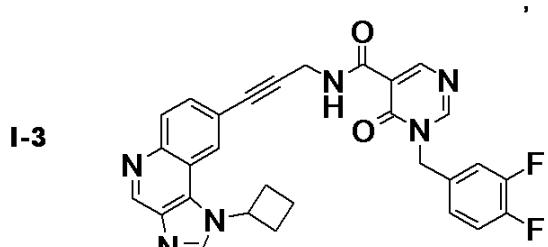
【化 5】



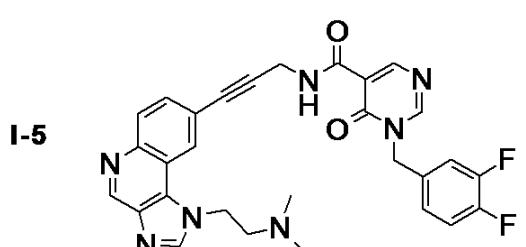
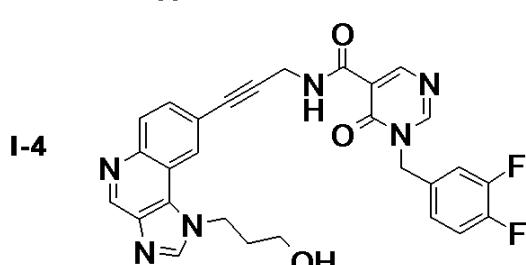
10



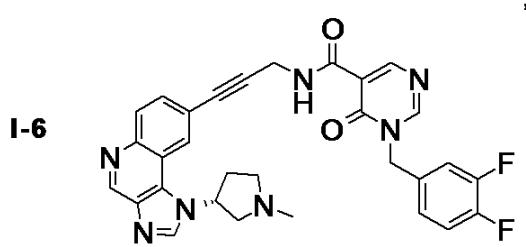
20



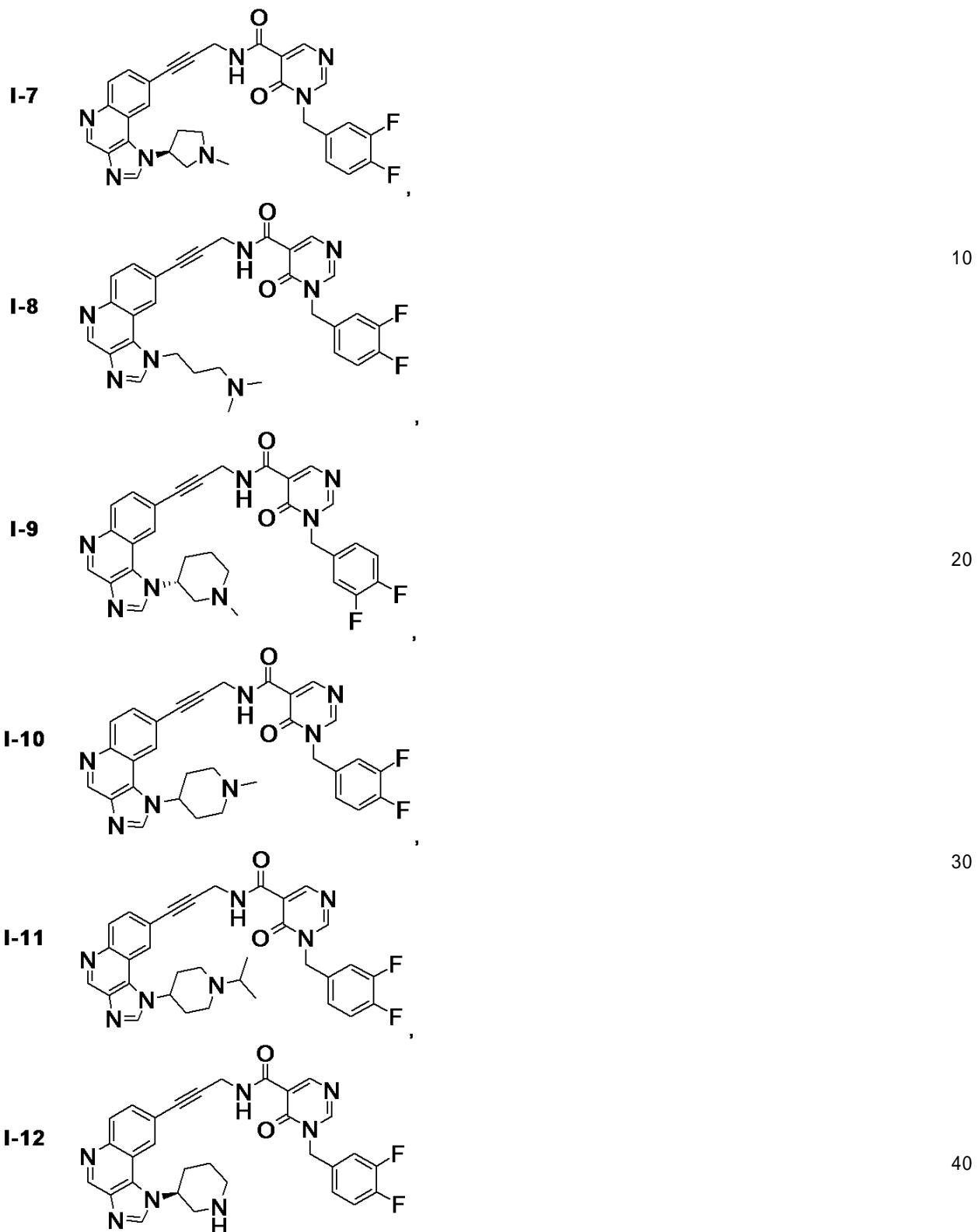
30

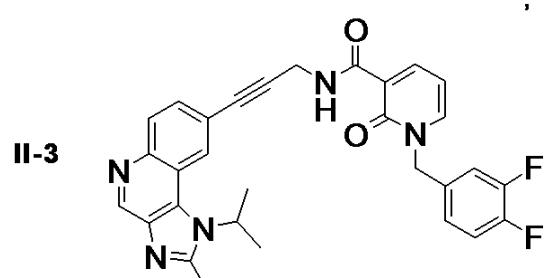
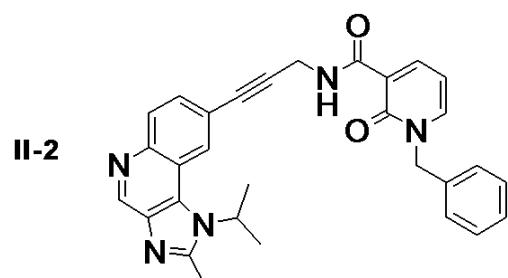
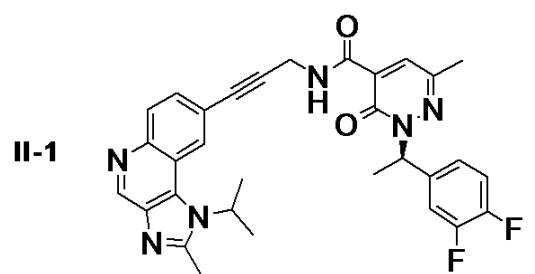
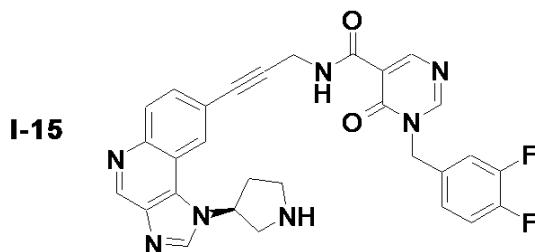
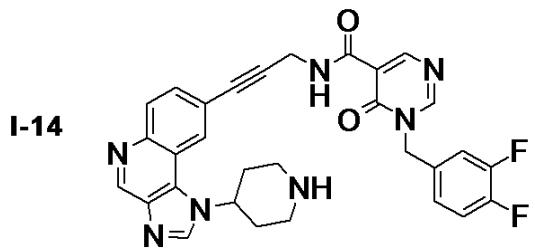
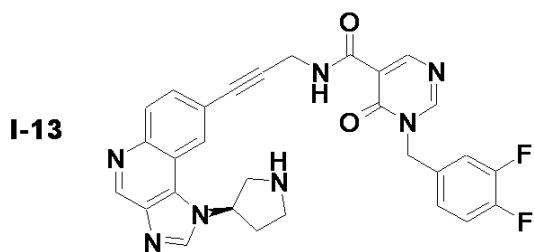


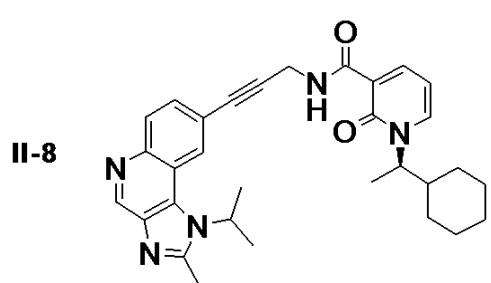
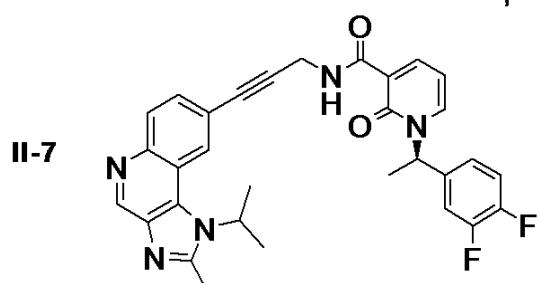
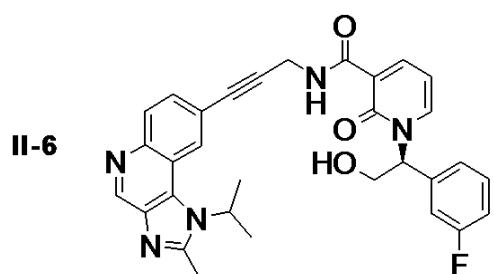
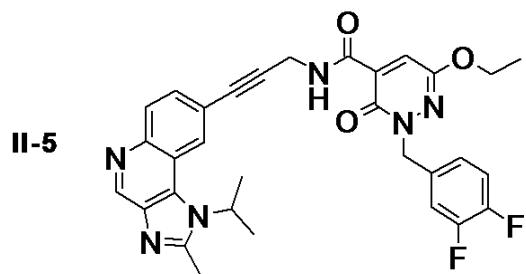
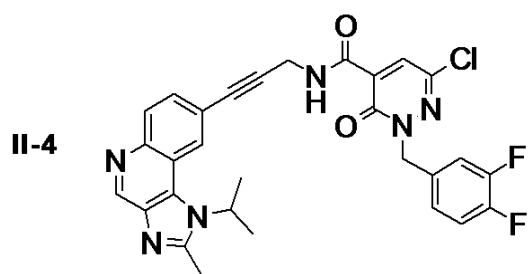
40



50





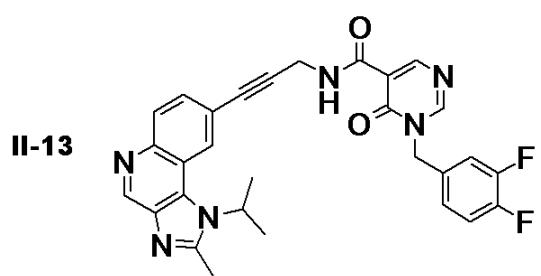
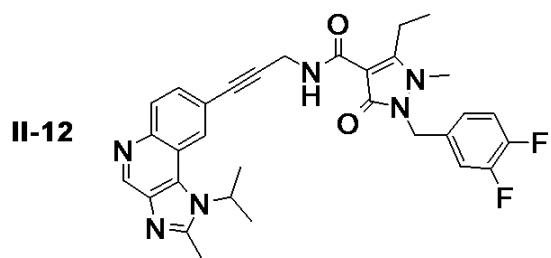
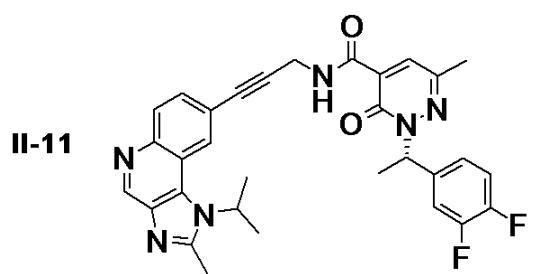
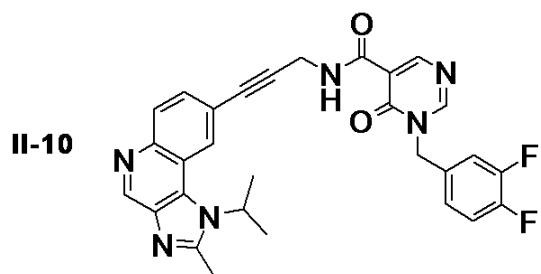
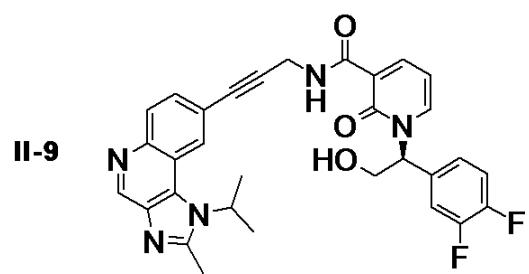


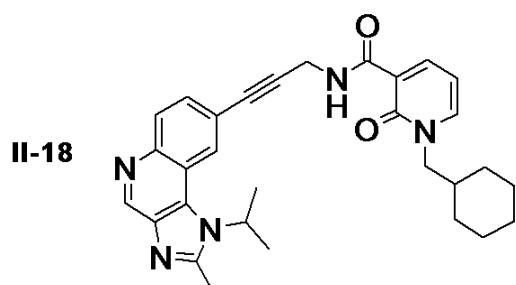
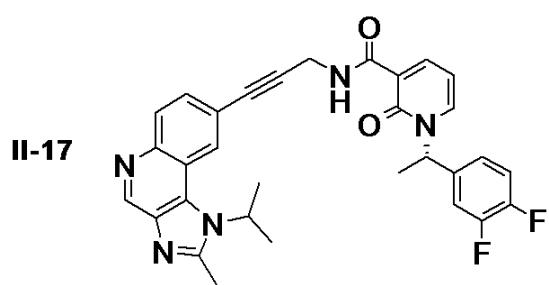
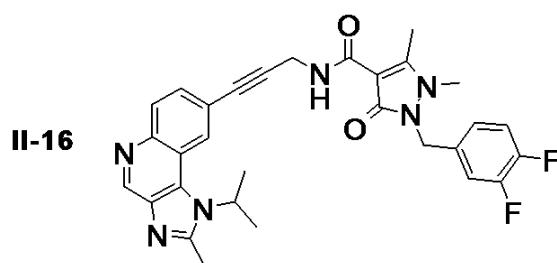
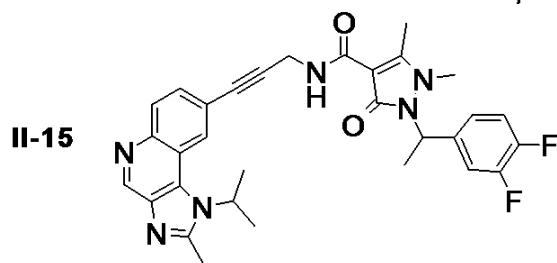
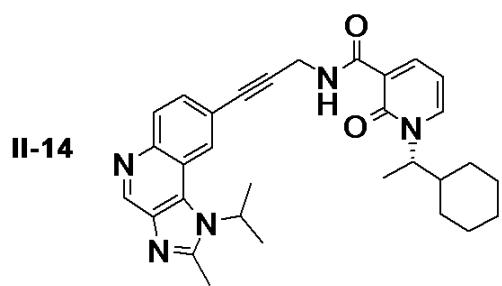
10

20

30

40



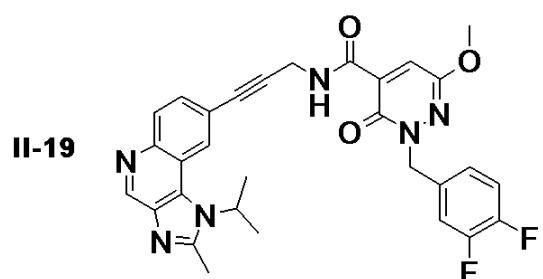


10

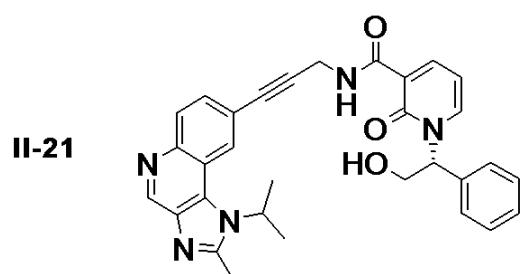
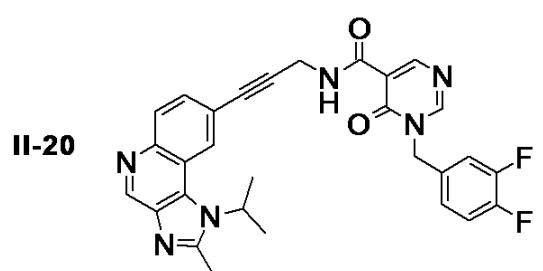
20

30

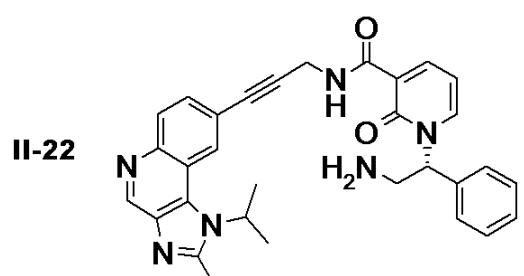
40



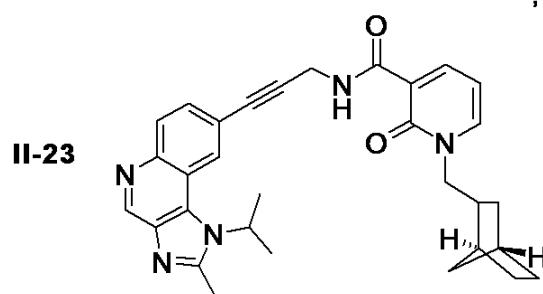
10



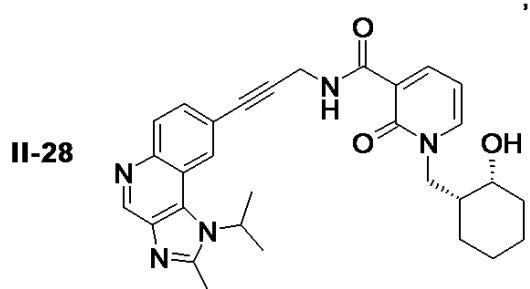
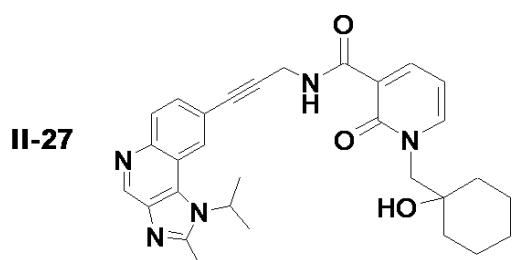
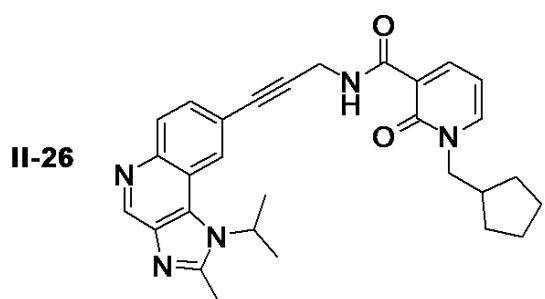
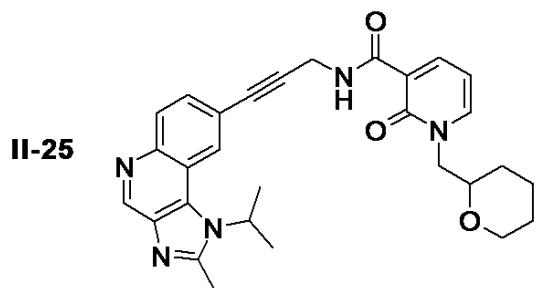
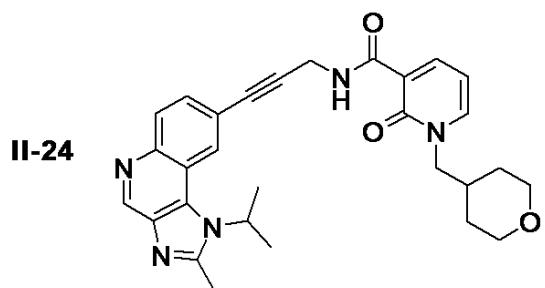
20



30



40

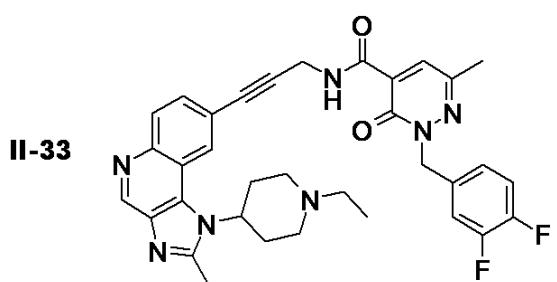
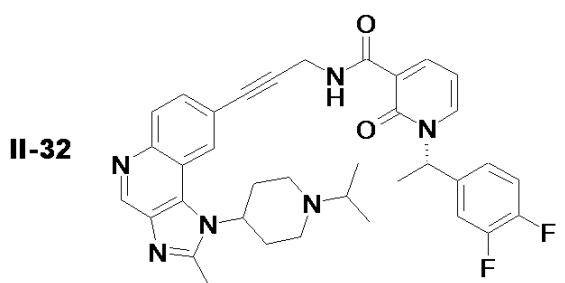
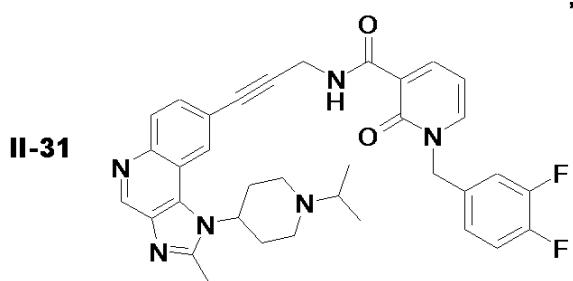
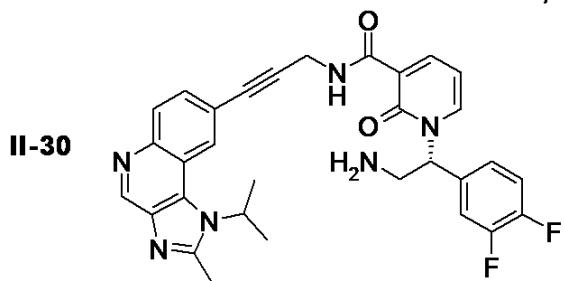
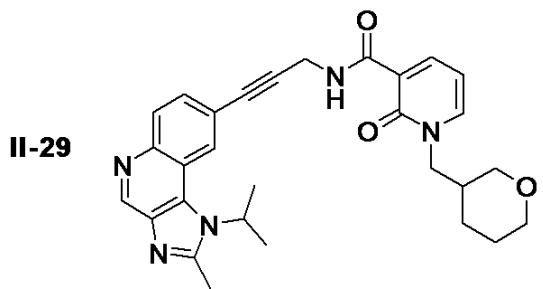


10

20

30

40

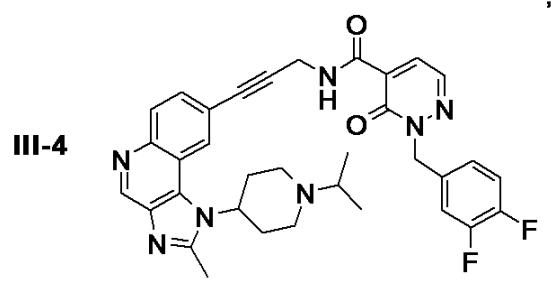
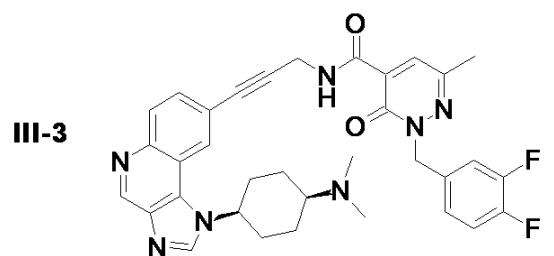
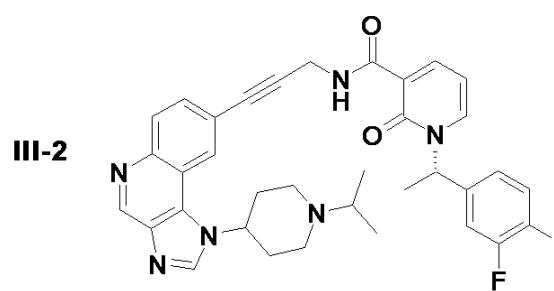
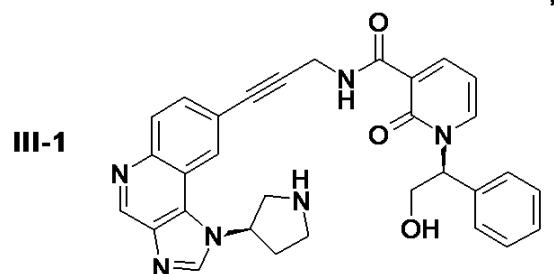
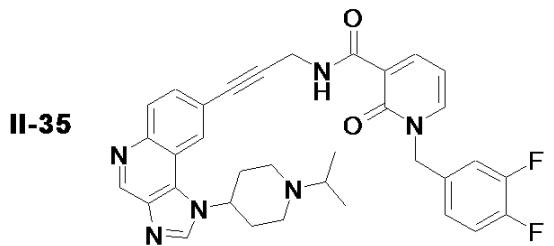
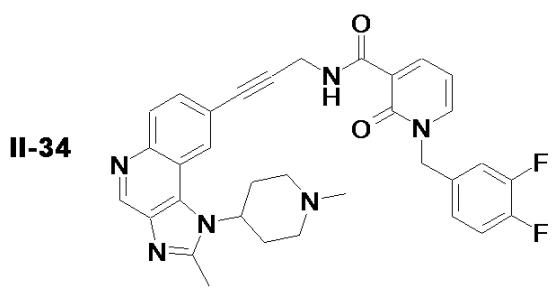


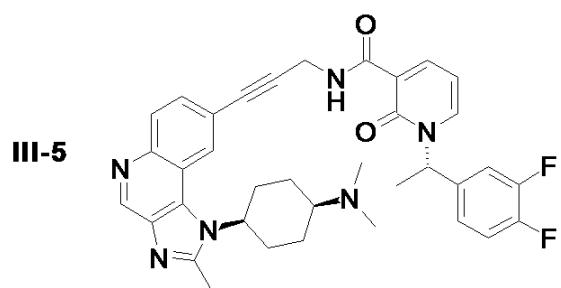
10

20

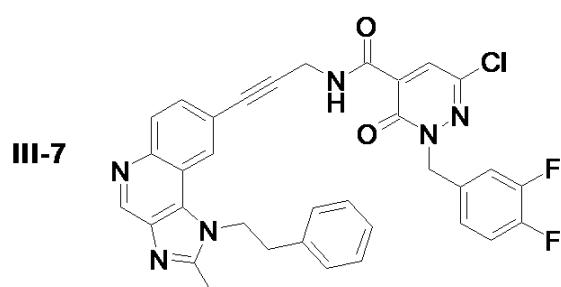
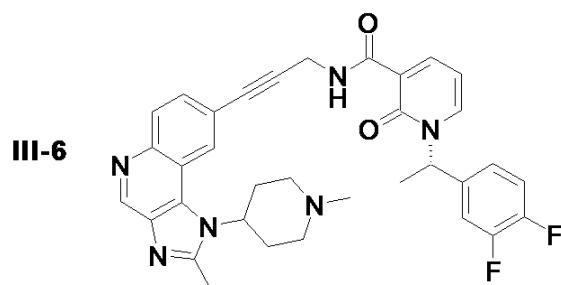
30

40

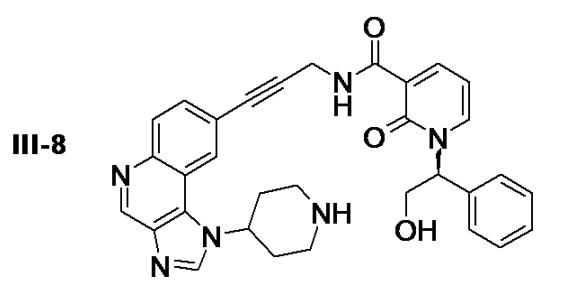




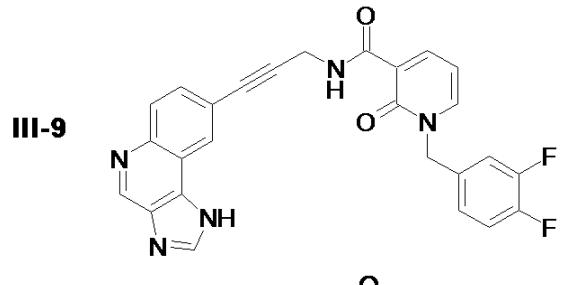
10



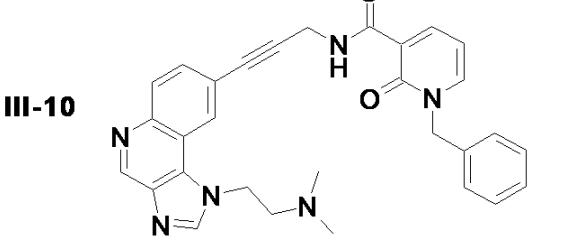
20

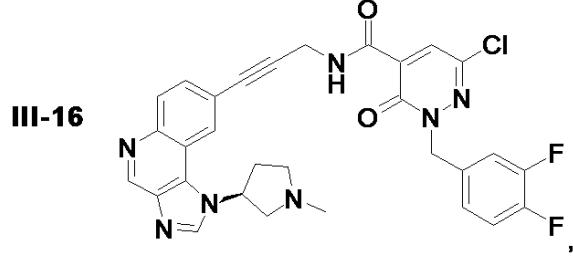
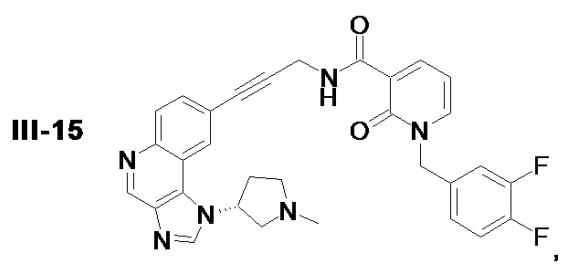
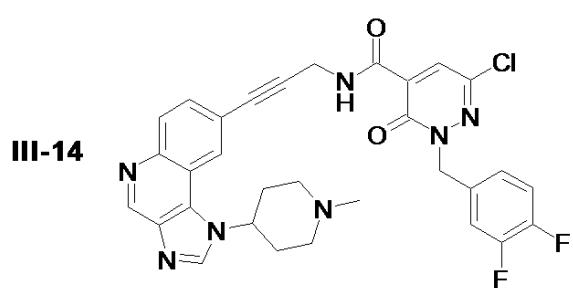
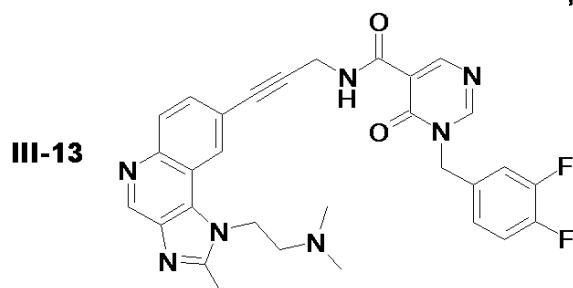
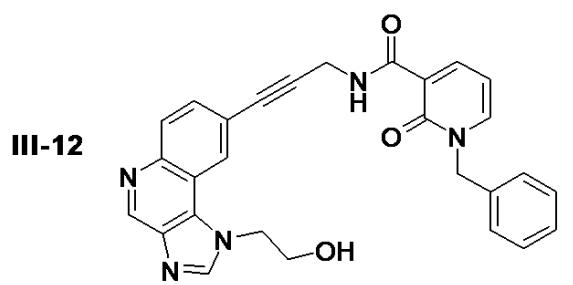
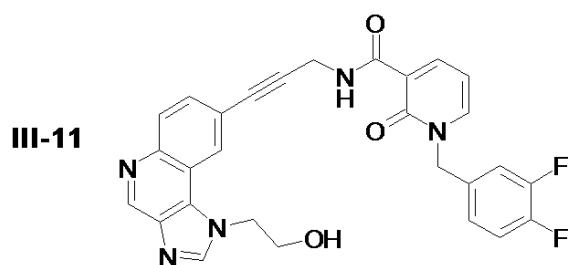


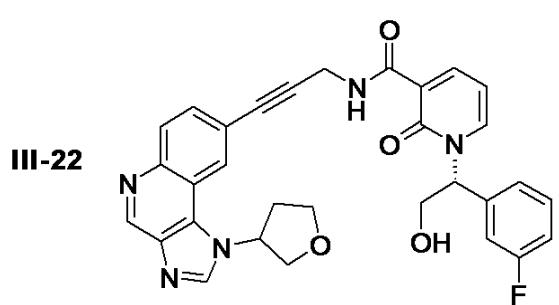
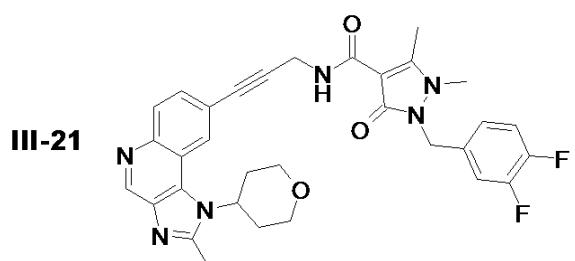
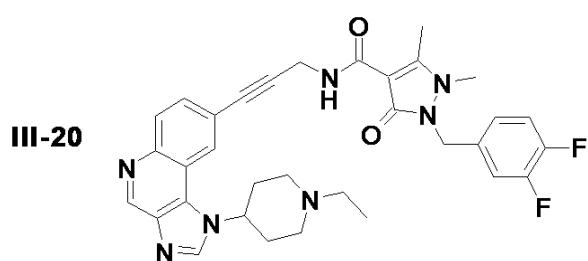
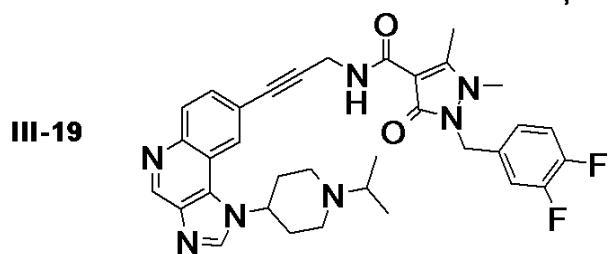
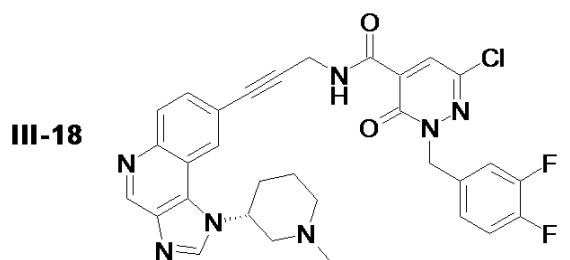
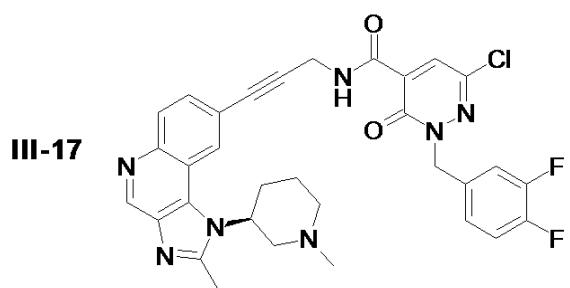
30

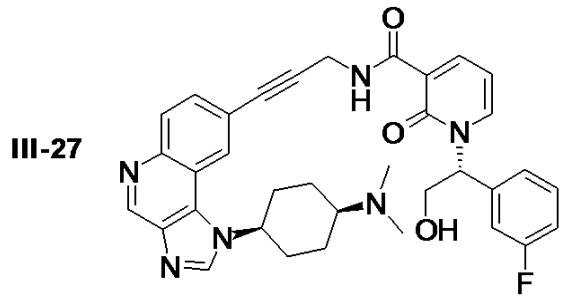
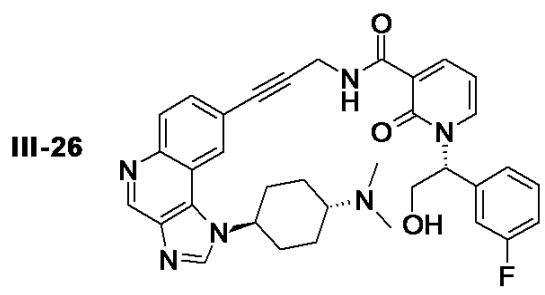
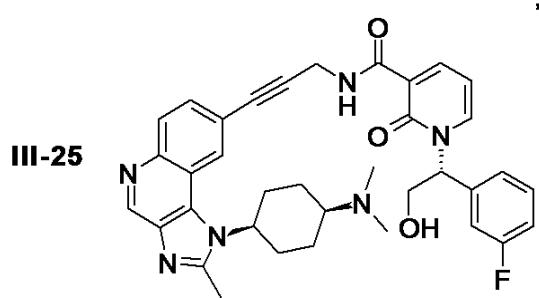
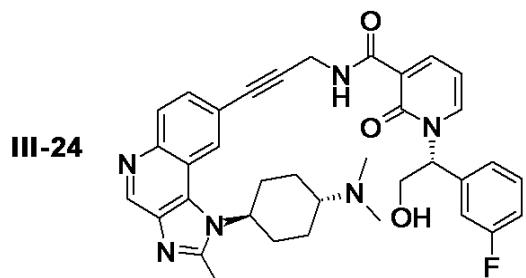
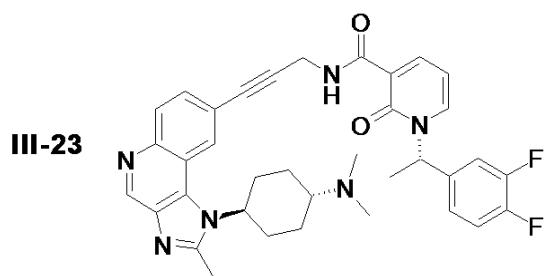


40







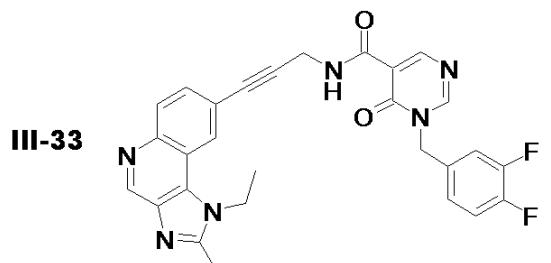
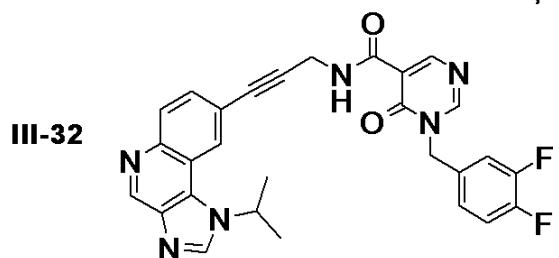
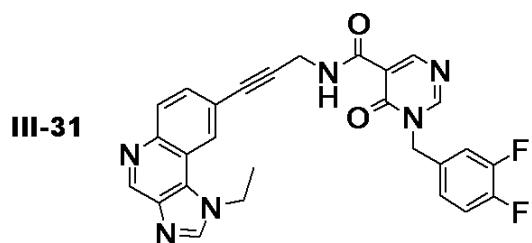
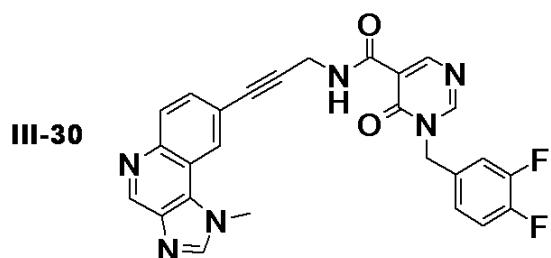
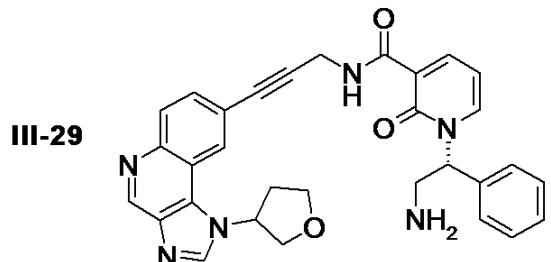
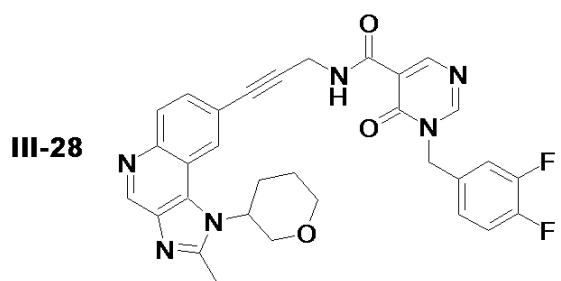


10

20

30

40

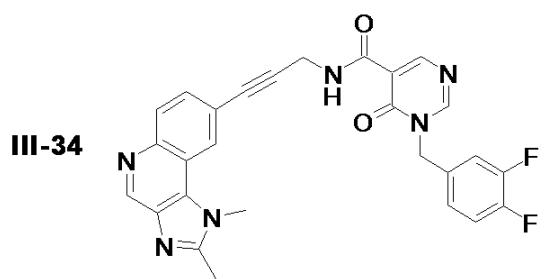


10

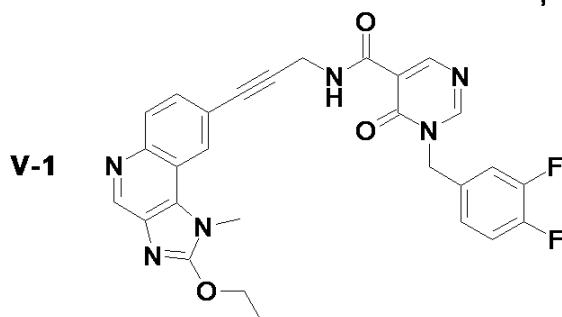
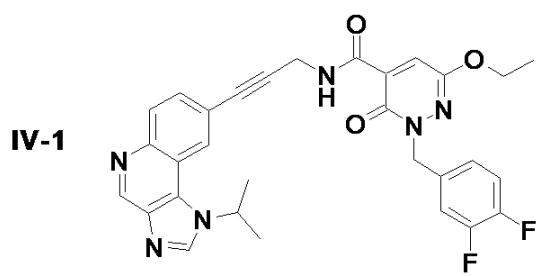
20

30

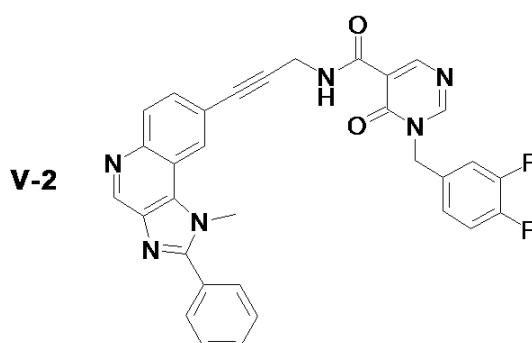
40



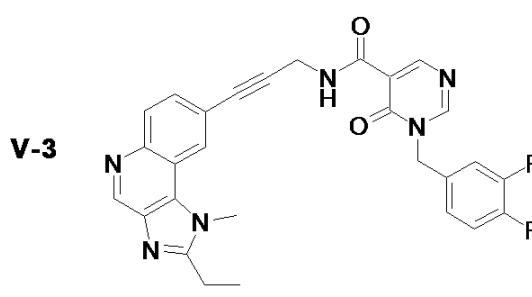
10



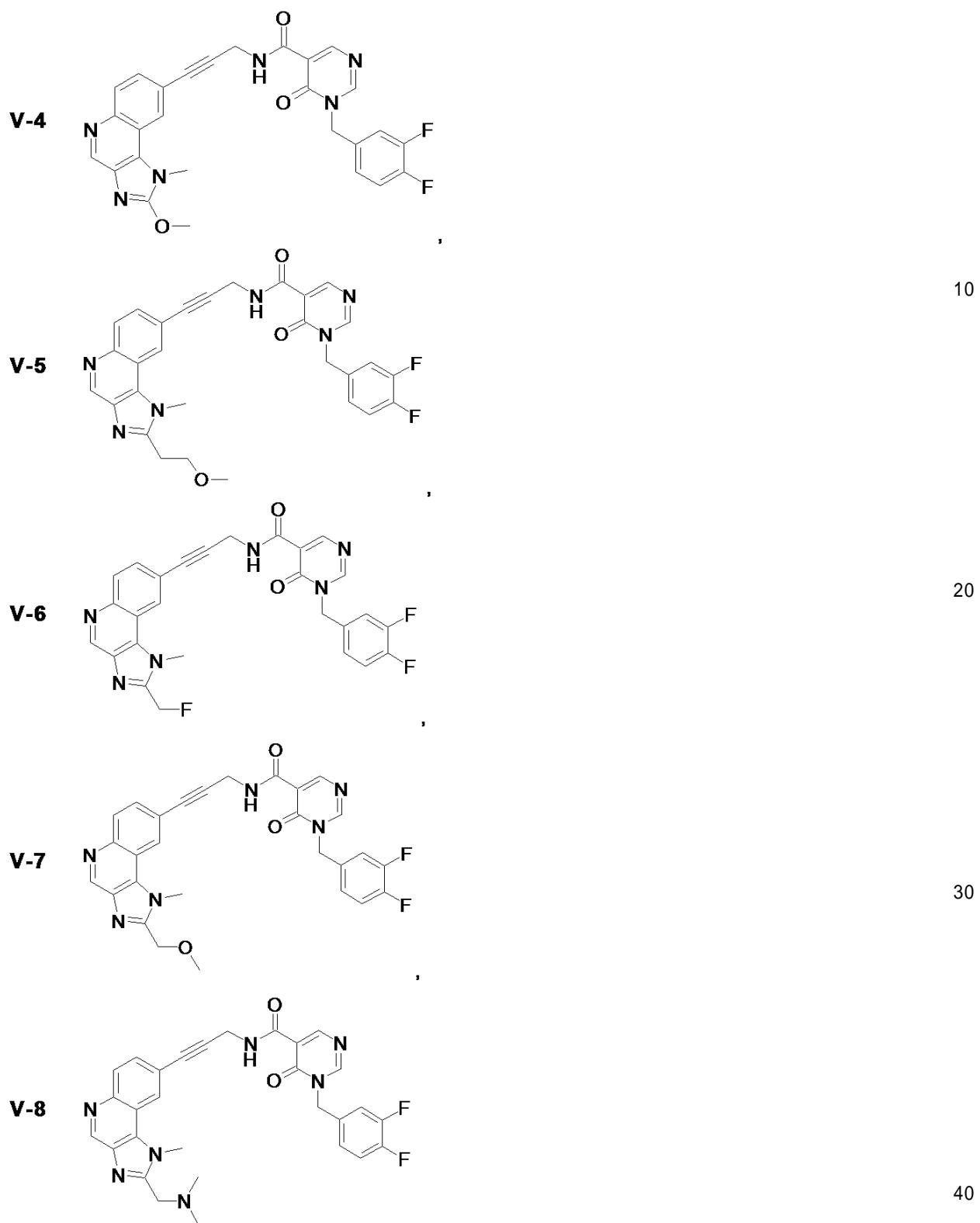
20

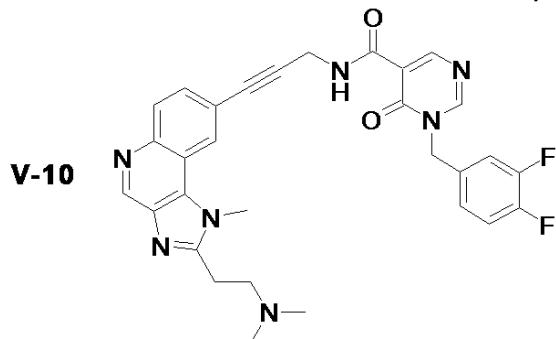
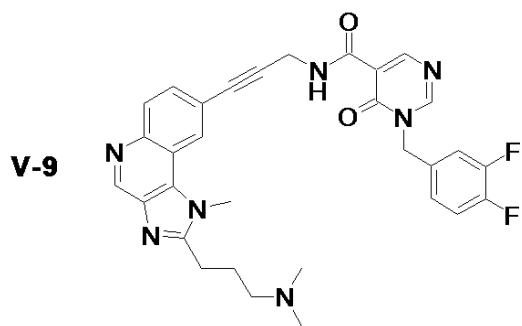


30

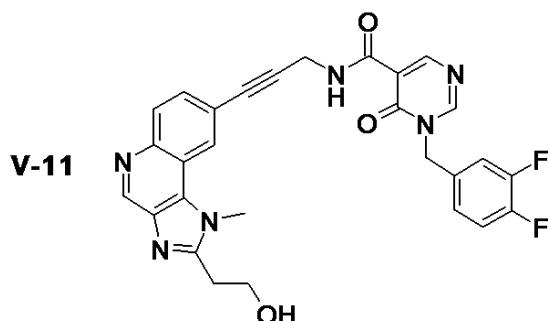


40





及び



又はこれらの医薬上許される塩。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 の 1 項記載の一般式 (1) の一種以上の化合物又はこれらの医薬上許される塩を活性物質として含む、医薬製剤。

【請求項 7】

請求項 1 から 5 の 1 項記載の一般式 (1) の化合物又はこれらの医薬上許される塩の一種、及び式 (1) とは異なる少なくとも一種のその他の細胞増殖抑制性活性物質又は細胞傷害性活性物質を含むことを特徴とする医薬製剤。

【請求項 8】

癌、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び / 又は予防における使用のための請求項 6 又は 7 記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般式 (1)

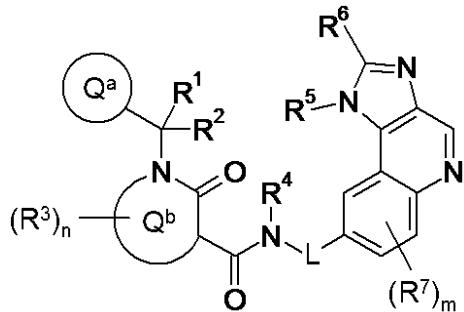
10

20

30

40

【化1】



10

(1)

【0002】

(式中、基R¹～R⁷、Q^a、Q^b、L、m及びnは特許請求の範囲及び明細書に示された意味を有する)

の新規1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(これらは過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に適している)、このような化合物を含む医薬製剤及び薬物としてのそれらの使用に関する。本発明の化合物はセリン/スレオニンキナーゼPDK 1に対する抑制効果を示す。

【背景技術】

20

【0003】

キナーゼインヒビターとしての1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンがWO 2003/097641、WO 2005/054237及びWO 2005/054238に記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の予防及び/又は治療に使用し得る新規化合物を示すことである。本発明の化合物はPDK 1に対する強力な抑制効果及び腫瘍細胞、例えば、前立腺癌細胞に対する高い効力を特徴とし、これはPDK 1を抑制することにより媒介される。その抑制効果及び細胞効力だけでなく、これらの化合物は良好な溶解性並びにその他のシグナル及び細胞サイクルキナーゼに関する良好な選択性を有する。

30

主要な腫瘍指示におけるPI3K-PDK1-AKT経路とその頻繁な異常(PTEN損失、PI3K突然変異)の重要性が多くの科学刊行物(例えば、Samuelsら著2004; Science; 304: 554; Samuels及びVelculescu著2004; Cell Cycle 3; 17-19; Samuelsら著2005; Cancer Cell; 7: 561-573)に記載されている。

PDK1変化(突然変異、CN獲得)がその他の経路変化から分離されて稀に見られ、その結果、この標的の重要性はそれが頻繁に変化される経路で中枢のシグナリング節として作用するという事実から発展する。

活性PI3Kはホスファチジルイノシトール(4,5)-ビスホスフェート(PtdIns(4,5)P2)のような第二メッセンジャーをPtdIns(3,4,5)P3に、又はPtdIns(4)PをPtdIns(3,4,)P2にリン酸化する。このようなPI3K産物がそれらのPH-ドメイン(これらがPI3キナーゼ産物を結合する)によりAKTキナーゼ及びPDK1キナーゼを原形質膜に動員し、PDK1がAKTのThr308をリン酸化することを可能にし、それによりその酵素を活性化する。付加的なAKT活性化及び/又はAKT-基質選択に重要な第二工程がSer473におけるAKTの疎水性モチーフをリン酸化するmTOR/リクター/SIN1複合体により媒介される。活性化されたAKTが幾つかのその他のタンパク質(これらは細胞増殖、成長及び生存に関係する)をレギュレートする。

40

AKTの他に、PDK1はその他の基質、例えば、p70S6K、p90RSK、PKCs及びSGK(これらはまた細胞増殖及び細胞生存をレギュレートするのにかかわる)を細胞質中に位置させる。これらのキナーゼの活性化はin vitroでホスファチジルイノシトールに依存せず、PDK1-P

50

H-ドメインがノック-イン突然変異 (McManusら著2004, EMBO J. 23, 2071-2082) により破壊された細胞中で適当に機能する。PDK1マウス突然変異体についての総説につき、またBayscas著 2008; Cell Cycle 7; 2978-2982) を参照のこと。

結論すると、PDK1基質 (AKT, p90RSK) は二つの重要な癌シグナリング経路のクロスロードで作用する。

PDK1キナーゼの強力かつ選択性的なインヒビターが癌患者で腫瘍増殖を抑制し、再発を遅延し、又は更には目的の腫瘍応答 (即ち、完全又は部分的な腫瘍収縮) を誘発すると予想される。

【課題を解決するための手段】

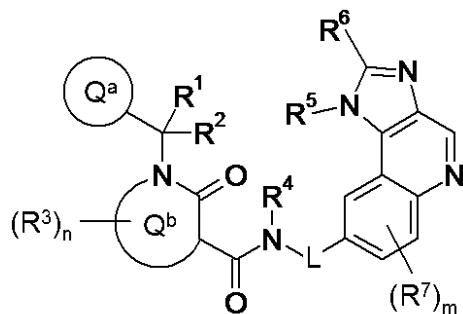
【0005】

驚くことに、一般式 (1) (式中、基R¹~R⁷、Q^a、Q^b、L、m及びnは以下に記述されるとおりに定義される) の化合物は細胞の増殖を制御するのに関係する特定のシグナル酵素のインヒビターとして作用することがわかった。こうして、本発明の化合物は、例えば、これらのシグナル酵素の活性と関連し、過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に使用し得る。

それ故、本発明は一般式 (1) の化合物に関する。

【0006】

【化2】



(1)

【0007】

式中、

(A0)

Q^aはC₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5-12員ヘテロアリール及び3-14員複素環の中から選ばれた環系 (必要により1個以上の同じ又は異なるR^a及び/又はR^bにより置換されていてもよい) であり、

(B0)

R¹及びR²は独立に水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、-NH₂、-CN、-NHC₁₋₄アルキル、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-OH、-OC₁₋₄アルキル、HO-C₁₋₄アルキレン-、C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキレン-、H₂N-C₁₋₄アルキレン-、-O-C₁₋₄ハロアルキル、(C₁₋₄アルキル)NH-C₁₋₄アルキレン-及び(C₁₋₄アルキル)₂N-C₁₋₄アルキレン-の中から選ばれ、上記基中で挙げられたアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルキレンは必要により1個以上の同じ又は異なるハロゲン原子により置換されていてもよく、

(C0)

環系Q^bは下記の環系の中から選ばれ、

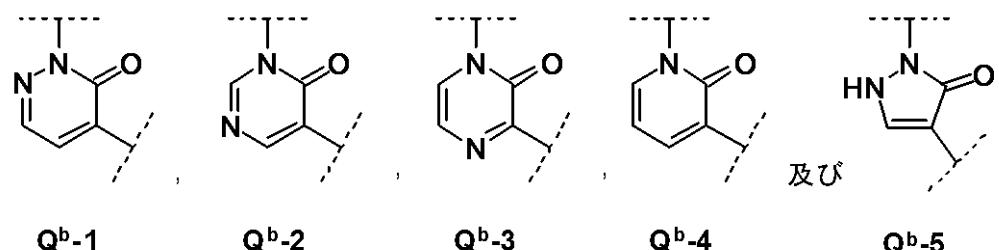
10

20

30

40

【化3】



【0008】

夫々のR³は独立にハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、-NH₂、-CN、-NHC₁₋₄アルキル、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-OH、-O-C₁₋₄アルキル、HO-C₁₋₄アルキレン-、HO-C₂₋₄アルキレン-O、C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキレン-、C₁₋₄ハロアルキル-O-C₁₋₄アルキレン-、H₂N-C₁₋₄アルキレン-、C₁₋₄アルキル-O-C₂₋₄アルキレン-O-、(C₁₋₄アルキル)NH-C₁₋₄アルキレン-、(C₁₋₄アルキル)₂N-C₁₋₄アルキレン-、-OC₁₋₄ハロアルキル、H₂N-C₂₋₄アルキレン-O-、-NH(C₂₋₄アルキレン-NH₂)、-NH[C₂₋₄アルキレン-NH(C₁₋₄アルキル)]、-NH[C₂₋₄アルキレン-N(C₁₋₄アルキル)₂]、(C₁₋₄アルキル)₂N-C₂₋₄アルキレン-O-、(C₁₋₄ハロアルキル)₂N-C₂₋₄アルキレン-O-、(C₁₋₄ハロアルキル)NH-C₂₋₄アルキレン-O- 及び(C₁₋₄アルキル)NH-C₂₋₄アルキレン-O- の中から選ばれ、

10

n はQ^bが環系Q^b-4に相当する場合には数0、1、2又は3を表し、

夫々のnはQ^bが環系Q^b-1、Q^b-2、Q^b-3又はQ^b-5の一つに相当する場合には独立に数0、1又は2を表し、

環系Q^b-1～Q^b-5中の基R³は夫々の場合に水素を置換し、

(D0)

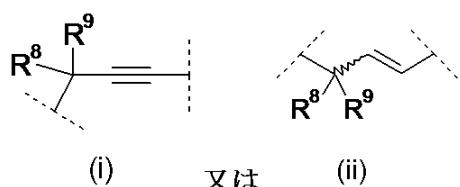
R⁴は水素又はC₁₋₄アルキルを表し、

(E0)

L は下記の基を表し、

【0009】

【化4】



【0010】

式中、

基-CR⁸R⁹- は基-NR⁴- に結合し、(ii)の場合にはシス配置及びトランス配置の両方が二重結合に対して存在してもよく、かつ

R⁸及びR⁹は独立に水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル及びC₁₋₄ハロアルキルの中から選ばれ、

30

(F0)

R⁵はR^a及びR^bの中から選ばれ、

(G0)

R⁶はR^a及びR^bの中から選ばれ、

(H0)

夫々のR⁷は独立にR^a及びR^bの中から選ばれ、

m は数0、1又は2を表し、

夫々のR^aは独立に水素又はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5-12員ヘテロアリール及び3-14員複素環の中から選ばれ

40

50

た基（必要により 1 個以上の同じ又は異なる R^b 及び / 又は R^c により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^b は独立に -OR^c、 -NR^cR^c、 ハロゲン、 -CN、 -NO₂、 -C(O)R^c、 -C(O)OR^c、 -C(O)NR^cR^c、 -S(O)₂R^c、 -S(O)₂NR^cR^c、 -NHC(O)R^c 及び -N(C₁₋₄ アルキル)C(O)R^c だけでなく、 2 値の置換基=0（その後者は非芳香族環系中でのみ置換基であってもよい）の中から選ばれ、

【 0 0 1 1 】

夫々の R^c は独立に水素又は C₁₋₆ アルキル、 C₂₋₆ アルケニル、 C₂₋₆ アルキニル、 C₃₋₁₀ シクロアルキル、 C₆₋₁₀ アリール、 5-12 員ヘテロアリール及び 3-14 員複素環の中から選ばれた基（必要により 1 個以上の同じ又は異なる R^d 及び / 又は R^e により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^d は独立に -OR^e、 -NR^eR^e、 ハロゲン、 -CN、 -NO₂、 -C(O)R^e、 -C(O)OR^e、 -C(O)NR^eR^e、 -S(O)₂R^e、 -S(O)₂NR^eR^e、 -NHC(O)R^e 及び -N(C₁₋₄ アルキル)C(O)R^e だけでなく、 2 値の置換基=0（その後者は非芳香族環系中でのみ置換基であってもよい）の中から選ばれ、

夫々の R^e は独立に水素又は C₁₋₆ アルキル、 C₂₋₆ アルケニル、 C₂₋₆ アルキニル、 C₃₋₁₀ シクロアルキル、 C₆₋₁₀ アリール、 5-12 員ヘテロアリール及び 3-14 員複素環の中から選ばれた基（必要により 1 個以上の同じ又は異なる R^f 及び / 又は R^g により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^f は独立に -OR^g、 -NR^gR^g、 ハロゲン、 -CN、 -NO₂、 -C(O)R^g、 -C(O)OR^g、 -C(O)NR^gR^g、 -S(O)₂R^g、 -S(O)₂NR^gR^g、 -NHC(O)R^g 及び -N(C₁₋₄ アルキル)C(O)R^g だけでなく、 2 値の置換基=0（その後者は非芳香族環系中でのみ置換基であってもよい）の中から選ばれ、 かつ

夫々の R^g は独立に水素、 C₁₋₆ アルキル、 C₂₋₆ アルケニル、 C₂₋₆ アルキニル、 C₃₋₁₀ シクロアルキル、 C₆₋₁₀ アリール、 5-12 員ヘテロアリール及び 3-14 員複素環の中から選ばれ、

これらの化合物（1）はまた必要によりそれらの互変異性体、 ラセミ体、 鏡像体、 ジアステレオマーもしくはこれらの混合物の形態で、 又は全ての上記形態の夫々の塩として存在してもよい。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 2 】

一局面(A1)において、 本発明は

Q^a が C₅₋₆ シクロアルキル、 フェニル、 5-6 員ヘテロアリール及び 5-7 員複素環の中から選ばれた環系（必要により 1 個以上の同じ又は異なる R^a 及び / 又は R^b により置換されていてもよい）であり、 かつ

R^a 及び R^b が先に定義されたとおりである、 化合物（1）に関する。

別の局面(A2)において、 本発明は

Q^a が フェニル及び 5-6 員ヘテロアリールの中から選ばれた環系（必要により 1 個以上の同じ又は異なる R^a 及び / 又は R^b により置換されていてもよい）であり、 かつ

R^a 及び R^b が先に定義されたとおりである、 化合物（1）に関する。

その他の局面(A3)(A4)において、 本発明は

環系 Q^a が必要によりハロゲン及び C₁₋₄ アルキルの中から選ばれた 1 個以上の同じ又は異なる置換基を有してもよい、 構造局面(A1)及び(A2)を有する化合物に関する。

別の局面(A5)において、 本発明は

Q^a が フェニル、 3-フルオロフェニル、 4-フルオロフェニル、 3,4,5-トリフルオロフェニル、 3,5-ジフルオロフェニル及び 3,4-ジフルオロフェニルの中から選ばれる、 化合物（1）に関する。

別の局面(A6)において、 本発明は

Q^a が 3,4-ジフルオロフェニルを表す、 化合物（1）に関する。

別の局面(B1)において、 本発明は

R¹ 及び R² が互いに独立に水素、 C₁₋₄ アルキル、 C₂₋₄ アルキニル、 -CN、 HO-C₁₋₄ アルキ

10

20

30

40

50

レン-、 H_2N-C_{1-4} アルキレン-、 $(C_{1-4}$ アルキル)NH- C_{1-4} アルキレン-、 $(C_{1-4}$ ハロアルキル)NH- C_{1-4} アルキレン-、 $(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ N- C_{1-4} アルキレン-及び $(C_{1-4}$ ハロアルキル) $_2$ N- C_{1-4} アルキレン-の中から選ばれる、化合物(1)に関する。

【0013】

別の局面(B2)において、本発明は

R^1 及び R^2 が互いに独立に水素、 C_{1-4} アルキル、 H_2N-C_{1-4} アルキレン-及び $HO-C_{1-4}$ アルキレン-の中から選ばれる、化合物(1)に関する。

別の局面(B3)において、本発明は

R^1 及び R^2 が互いに独立に水素、メチル、アミノメチル及びヒドロキシメチルの中から選ばれる、化合物(1)に関する。

10

その他の局面(B4)(B5)(B6)において、本発明は

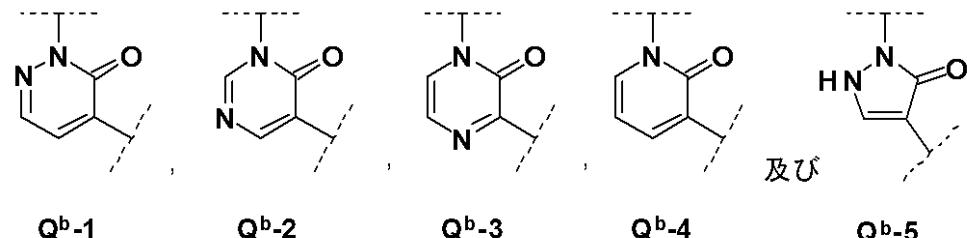
R^1 が水素を表す、構造局面(B1)、(B2)及び(B3)を有する化合物に関する。

別の局面(C1)において、本発明は

環系 Q^b が下記の中から選ばれ、

【0014】

【化5】



20

【0015】

夫々の R^3 が独立にハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 $HO-C_{1-4}$ アルキレン-、 C_{1-4} アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-NH(C_{2-4}$ アルキレン- $NH_2)$ 、 $-NH[C_{2-4}$ アルキレン- $NH(C_{1-4}$ アルキル)]及び $-NH[C_{2-4}$ アルキレン- $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ の中から選ばれ、

Q^b が環系 Q^b-4 に相当する場合には n が数0、1、2又は3を表し、また Q^b が環系 Q^b-1 、 Q^b-2 、 Q^b-3 又は Q^b-5 の一つに相当する場合には夫々の n が独立に数0、1又は2を表し、環系 Q^b-1 ～ Q^b-5 中の基 R^3 が夫々の場合に水素を置換する、化合物(1)に関する。

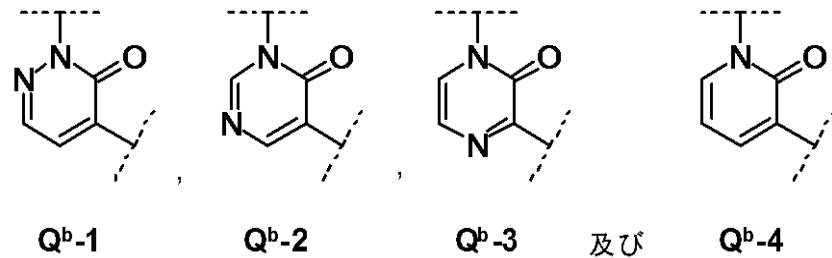
30

別の局面(C2)において、本発明は

環系 Q^b が下記の中から選ばれ、

【0016】

【化6】



40

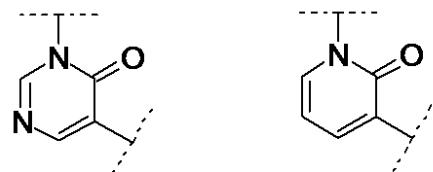
【0017】

かつ、 n が値0を有する、化合物(1)に関する。

別の局面(C3)において、本発明は

環系 Q^b が下記の中から選ばれ、

【化7】

Q^b-2 及び Q^b-4

【0018】

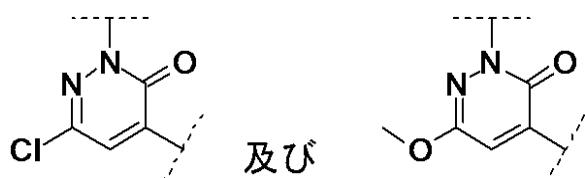
10

かつ、nが値0を有する、化合物(1)に関する。

別の局面(C4)において、本発明は

環系Q^bがn個の置換基R³と一緒に下記の中から選ばれる、化合物(1)に関する。

【化8】



【0019】

20

別の局面(D1)において、本発明は

R⁴が水素又はメチルを表す、化合物(1)に関する。

別の局面(D2)において、本発明は

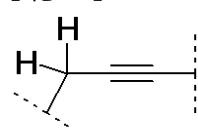
R⁴が水素を表す、化合物(1)に関する。

別の局面(E1)において、本発明は

Lが下記の基を表し、

【0020】

【化9】



30

【0021】

かつ、基-CH₂-が基-NR⁴-に結合する、化合物(1)に関する。

別の局面(F1)において、本発明は

R⁵がR^{a1}及びR^{b1}の中から選ばれ、

R^{a1}が水素又はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5-12員ヘテロアリール及び3-14員複素環の中から選ばれた基(必要により1個以上の同じ又は異なるR^{b1}及び/又はR^{c1}により置換されていてもよい)を表し、

夫々のR^{b1}が独立に-OR^{c1}、-NR^{c1}R^{c1}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{c1}、-C(O)OR^{c1}、-C(O)NR^{c1}R^{c1}、-S(O)₂R^{c1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{c1}、-NHC(O)R^{c1}及び-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c1}だけでなく、2価の置換基=0(その後者は非芳香族環系中でのみ置換基であってもよい)の中から選ばれ、

夫々のR^{c1}が独立に水素又はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5-12員ヘテロアリール及び3-14員複素環の中から選ばれた基(必要により1個以上の同じ又は異なるR^{d1}及び/又はR^{e1}により置換されていてもよい)を表し、

夫々のR^{d1}が独立に-OR^{e1}、-NR^{e1}R^{e1}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{e1}、-C(O)OR^{e1}

40

50

、 $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$ 、 $-S(O)_2R^{e1}$ 、 $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$ 、 $-NHC(O)R^{e1}$ 及び $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^e$
1 だけでなく、2価の置換基=0(その後者は非芳香族環系中でのみ置換基であってもよい
1)の中から選ばれ、

夫々の R^{e1} が独立に水素又は $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 C_{3-10}
シクロアルキル、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、5-12員ヘテロアリール及び3-14員複素環の中から選ば
れた基(必要により1個以上の同じ又は異なる R^{f1} 及び/又は R^{g1} により置換されていて
もよい)を表し、

夫々の R^{f1} が独立に $-OR^{g1}$ 、 $-NR^{g1}R^{g1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{g1}$ 、 $-C(O)OR^{g1}$
1 、 $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$ 、 $-S(O)_2R^{g1}$ 、 $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$ 、 $-NHC(O)R^{g1}$ 及び $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^g$
1 だけでなく、2価の置換基=0(その後者は非芳香族環系中でのみ置換基であってもよい
1)の中から選ばれ、かつ

夫々の R^{g1} が独立に水素、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 C_{3-10} シ
クロアルキル、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、5-12員ヘテロアリール及び3-14員複素環の中から選ばれ
る、化合物(1)に関する。

【0022】

別の局面(F2)において、本発明は

R^5 が R^{a1} 及び R^{b1} の中から選ばれ、

R^{a1} が水素又は $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 C_{3-10} シクロアルキ
ル、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、5-12員ヘテロアリール及び3-14員複素環の中から選ばれた基(必要
により1個以上の同じ又は異なる R^{b1} 及び/又は R^{c1} により置換されていてもよい)を表
し、

夫々の R^{b1} が独立に $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$
、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{c1}$ 及び $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c1}$
1 だけでなく、2価の置換基=0(その後者は非芳香族環系中でのみ置換基であってもよい
1)の中から選ばれ、かつ

夫々の R^{c1} が独立に水素、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 C_{3-10} シ
クロアルキル、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、5-12員ヘテロアリール及び3-14員複素環の中から選ばれ
る、化合物(1)に関する。

別の局面(F3)において、本発明は

R^5 が R^{a1} 及び R^{b1} の中から選ばれ、

R^{a1} が水素又は $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 C_{3-10} シクロアルキル及び3-14員複素環の中から選ばれ
た基(必要により1個以上の同じ又は異なる R^{b1} 及び/又は R^{c1} により置換されていても
よい)を表し、

夫々の R^{b1} が独立に $-OR^{c1}$ 及び $-NR^{c1}R^{c1}$ の中から選ばれ、かつ

夫々の R^{c1} が独立に水素、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 及び $C_{6-10}\text{アリール}$ の中から選ばれる、化合物
(1)に関する。

【0023】

別の局面(F4)において、本発明は

R^5 が水素、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $HO-C_{1-4}\text{アルキレン-}$ 、 $C_{4-6}\text{シクロアルキル}$ 、 $H_2N-C_{1-4}\text{アル}$
キレン-、 $(C_{1-4}\text{アルキル})NH-C_{1-4}\text{アルキレン-}$ 、 $(C_{1-4}\text{アルキル})_2N-C_{1-4}\text{アルキレン-}$ 、
ピペリジニル、 $N-(C_{1-4}\text{アルキル})-\text{ピペリジニル}$ 、ピロリジニル、 $N-(C_{1-4}\text{アルキル})-\text{ピロ}$
リジニル、フェニル- $C_{1-4}\text{アルキレン-}$ 、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフリル
の中から選ばれ、上記 $C_{4-6}\text{シクロアルキル}$ が必要により $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 又は $-N$
($C_{1-4}\text{アルキル})_2$ の中から選ばれた置換基により置換されていてもよい、化合物(1)に
関する。

別の局面(F5)において、本発明は

R^5 が水素、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、
シクロブチル、 N,N -ジメチルアミノエチル、 N,N -ジメチルアミノプロピル、 N -メチルピペ
リジニル、 N -イソプロピルピペリジニル、 N -エチルピペリジニル、 N -メチルピロリジニル
、ピペリジニル、ピロリジニル、 N,N -ジメチルアミノシクロヘキシル、フェニルエチル、

10

20

30

40

50

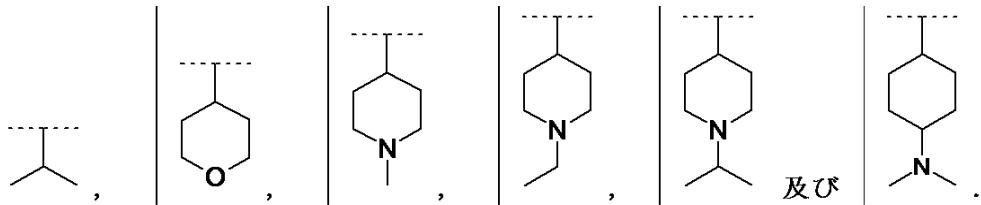
テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフリルの中から選ばれる、化合物 (1) に関する。

別の局面(F6)において、本発明は

R^5 が下記の中から選ばれる、化合物 (1) に関する。

【0024】

【化10】



10

【0025】

別の局面(G1)において、本発明は

R^6 が水素、 C_{1-6} アルキル、 $HO-C_{1-4}$ アルキレン-、 C_{1-4} アルキル-0- C_{1-4} アルキレン-、 C_{1-6} アルキル-0、フェニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 H_2N-C_{1-4} アルキレン-、 $(C_{1-4}$ アルキル) $NH-C_{1-4}$ アルキレン- 及び $(C_{1-4}$ アルキル) $_2N-C_{1-4}$ アルキレン- の中から選ばれる、化合物 (1) に関する。

別の局面(G2)において、本発明は

R^6 が水素及び C_{1-6} アルキルの中から選ばれる、化合物 (1) に関する。

20

別の局面(G3)において、本発明は

R^6 が水素及びメチルの中から選ばれる、化合物 (1) に関する。

別の局面(H1)において、本発明は

m が値0を有する、化合物 (1) に関する。

全ての上記構造局面A1～A6、B1～B6、C1～C4、D1及びD2、E1、F1～F6、G1～G3並びにH1は夫々、局面A0、B0、C0、D0、E0、F0、G0及びH0の好ましい実施態様である。本発明の化合物 (1) の異なる分子部分に関する構造局面A0～A6、B0～B6、C0～C4、D0～D2、E0及びE1、F0～F6、G0～G3並びにH0及びH1は好ましい化合物 (1) を得るよう組み合わせABCDEF GHにおいて所望されるように互いに交換されてもよい。夫々の組み合わせABCDEFGHは本発明の化合物AOB0C0D0E0F0G0H0の個々の実施態様又は一般量を表し、特定する。この組み合わせにより特定される夫々の個々の実施態様又は部分量がまた明らかに含まれ、本発明の主題である。

30

本発明の好ましい実施態様において、化合物 (1) が下記の化合物から選ばれる。

【0026】

【表1】

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロブ(prop)-2-インイル(ynyl)]-6-オキソピリミジン-5-カルボキサミド;

1-[(1R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N-[3-[2-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロブ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

1-[(1S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロブ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2,3-ジメチル-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロブ-2-インイル]-5-オキソピラゾール-4-カルボキサミド;

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-[3-[2-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロブ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

1-[(1R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N-[3-[1-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-2-メチルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロブ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

1-[(1R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロブ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

1-[(1R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N-[3-[1-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-2-メチルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロブ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

2-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-6-メトキシ-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロブ-2-インイル]-3-オキソピリダジン-4-カルボキサミド;

6-クロロ-2-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-[3-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロブ-2-インイル]-3-オキソピリダジン-4-カルボキサミド;

1-[[[(1S,4R)-3-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル]メチル]-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロブ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

10

20

30

40

1-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロプ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

2-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-[3-[1-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロプ-2-インイル]-6-メチル-3-オキソピリダジン-4-カルボキサミド;

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-[3-[1-(1-エチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロプ-2-インイル]-2,3-ジメチル-5-オキソピラゾール-4-カルボキサミド;

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-オキソ-N-[3-[1-(1-プロパン-2-イルピペリジン-4-イル)イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロプ-2-インイル]ピリジン-3-カルボキサミド;

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-[3-[1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロプ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-[3-[2-メチル-1-(1-プロパン-2-イルピペリジン-4-イル)イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロプ-2-インイル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[1-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロプ-2-インイル]-1-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[1-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-2-メチルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]プロプ-2-インイル]-1-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-2-オキソピリジン-3-カルボキサミド;

2-[(1S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-6-メチル-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロプ-2-インイル]-3-オキソピリダジン-4-カルボキサミド;

2-[(1S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]-6-メチル-N-[3-(2-メチル-1-プロパン-2-イルイミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)プロプ-2-インイル]-3-オキソピリダジン-4-カルボキサミド.

【 0 0 2 7 】

更に、本発明は一般式(1)の化合物の水和物、溶媒和物、多形、代謝産物、誘導体及びプロドラッグに関する。

別の局面において、本発明は薬物としての一般式(1)の化合物又はこれらの医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は癌、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び/又は予防における使用のための一般式(1)の化合物又はこれらの医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は癌の治療及び/又は予防における使用のための一般式(1)の化合物又はこれらの医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は胸、前立腺又は卵巣の癌腫、非小細胞気管支癌腫(NSCLC)

10

20

30

40

50

、メラノーマ及び慢性リンパ性白血病(CLL)の治療及び/又は予防における使用のための一般式(1)の化合物又はこれらの医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は治療有効量の一般式(1)の化合物又はこれらの医薬上許される塩の一種をヒトに投与することを含む癌の治療及び/又は予防方法に関する。

別の局面において、本発明は必要により通常の賦形剤及び/又は担体と組み合わせて、一般式(1)の一種以上の化合物又はこれらの医薬上許される塩を活性物質として含む、医薬製剤に関する。

別の局面において、本発明は一般式(1)の化合物又はこれらの医薬上許される塩の一種、及び式(1)とは異なる少なくとも一種のその他の細胞増殖抑制性活性物質又は細胞傷害性活性物質を含むことを特徴とする医薬製剤に関する。

10

【0028】

定義

ここで特別に定義されない用語は全開示及び全体としての状況に鑑みて当業者に明らかである意味を有する。

本明細書に使用されるように、特にことわらない限り、下記の定義が適用される。

接頭辞 C_{x-y} (x 及び y は夫々自然数($x < y$)を表す)の使用は、直接関連して特定され、述べられる鎖もしくは環構造又は全体としての鎖と環構造の組み合わせが、 y の最大また x の最小の炭素原子からなってもよいことを示す。

1個以上のヘテロ原子を含む基(ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル)中の員の数の指示は全ての環員もしくは鎖員又は全ての環員と鎖員の合計の合計原子数に関する。

20

アルキルは1価の飽和炭化水素鎖を表し、これは直鎖(非分岐)形態及び分岐形態の両方で存在してもよい。アルキルが置換されている場合、その置換は全ての水素を有する炭素原子の位置で、夫々の場合に一置換又は多置換により、互いに独立に起こってもよい。

“ C_{1-5} -アルキル”という用語は、例えば、 H_3C 、 H_3C-CH_2 、 $H_3C-CH_2-CH_2$ 、 $H_3C-CH(CH_3)$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$ 及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$ を含む。

アルキルの更なる例はメチル(Me; $-CH_3C$)、エチル(Et; $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n -プロピル; n -Pr; $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i -Pr; イソプロピル; $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n -ブチル; n -Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(イソ-ブチル; i -Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(sec-ブチル; sec-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル(tert-ブチル; t -Bu; $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n -ペンチル; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル(イソ-ペンチル; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,2-ジメチル-1-プロピル(ネオ-ペンチル; $-CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシリ(n -ヘキシリ; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシリ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシリ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、2,2-ジメチル-1-ブチル($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3,3-ジメチル-1-ブチル($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ペンチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ペンチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘプチル(n -ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシリ、3-メチル-1-ヘキシリ、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル(n -オクチル)、1-ノニル(n -ノニル)、1-デシル(n -デシル)等である。

30

40

50

【0029】

用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシリ、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、全ての異性体形態が含まれる。

アルキルについての上記定義はまたアルキルが別の基、例えば、 C_{x-y} -アルキルアミノ又は C_{x-y} -アルキルオキシの一部である場合に適用される。

アルキレンという用語はまたアルキルから誘導し得る。アルキレンはアルキルと違って、2価の基であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価がアルキル中の水素原子を除去することにより生じられる。相当する基は、例えば、-CH₃及び-CH₂、-CH₂CH₃及び-CH₂CH₂又は>CHCH₃等である。

“ C_{1-4} -アルキレン”という用語は、例えば、-(CH₂)-、-(CH₂-CH₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂)-、-(C(CH₃)₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CHCH(CH₃)₂)-及び-C(CH₃)(CH₂C_{H₃})-を含む。

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

一般用語プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロピレンは1-メチルエチレンを含み、またブチレンは1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン及び1,2-ジメチルエチレンを含む。

アルキレンについての上記定義はまたアルキレンが別の基、例えば、HO-C_{x-y}-アルキレンアミノ又はH₂N-C_{x-y}-アルキレンオキシの一部である場合に適用される。

【0030】

アルキルと違って、アルケニルは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C二重結合により一緒に結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキルの中で、隣接炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて第二の結合を形成する場合、相当するアルケニルが形成される。

アルケニルの例はビニル(エテニル)、プロブ-1-エンイル(enイル)、アリル(プロブ-2-エンイル)、イソプロペニル、ブト(but)-1-エンイル、ブト-2-エンイル、ブト-3-エンイル、2-メチル-プロブ-2-エンイル、2-メチル-プロブ-1-エンイル、1-メチル-プロブ-2-エンイル、1-メチル-プロブ-1-エンイル、1-メチリデンプロピル、ペント(pent)-1-エンイル、ペント-2-エンイル、ペント-3-エンイル、ペント-4-エンイル、3-メチル-ブト-3-エンイル、3-メチル-ブト-2-エンイル、3-メチル-ブト-1-エンイル、ヘキサ(hex)-1-エンイル、ヘキサ-2-エンイル、ヘキサ-3-エンイル、ヘキサ-4-エンイル、ヘキサ-5-エンイル、2,3-ジメチル-ブト-3-エンイル、2,3-ジメチル-ブト-2-エンイル、2-メチリデン-3-メチルブチル、2,3-ジメチル-ブト-1-エンイル、ヘキサ-1,3-ジエンイル、ヘキサ-1,4-ジエンイル、ペンタ-1,4-ジエンイル、ペンタ-1,3-ジエンイル、ブタ-1,3-ジエンイル、2,3-ジメチルブタ-1,3-ジエン等である。

【0031】

一般用語プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロペニルはプロブ-1-エンイル及びプロブ-2-エンイルを含み、ブテニルはブト-1-エンイル、ブト-2-エンイル、ブト-3-エンイル、1-メチル-プロブ-1-エンイル、1-メチル-プロブ-2-エンイル等を含む。

10

20

30

40

50

アルケニルは必要により二重結合に関してシスもしくはトランス又はEもしくはZ配向で存在してもよい。

アルケニルについての上記定義はまたアルケニルが別の基、例えば、 C_{x-y} -アルケニルアミノ又は C_{x-y} -アルケニルオキシの一部である場合にも適用される。

アルキレンと違って、アルケニレンは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C二重結合により一緒に結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキレン中で、隣接炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて第二の結合を形成する場合、相当するアルケニレンが形成される。

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

【0032】

一般用語プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等は、更に定義しなくとも、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロペニレンは1-メチルエテニレンを含み、またブテニレンは1-メチルプロペニレン、2-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン及び1,2-ジメチルエテニレンを含む。

アルケニレンは必要により二重結合に関してシスもしくはトランス又はEもしくはZ配向で存在してもよい。

アルケニレンについての上記定義はまたアルケニレンが別の基、例えば、 $HO-C_{x-y}$ -アルケニレンアミノ又は H_2N-C_{x-y} -アルケニレンオキシの一部である場合にも適用される。

アルキルと違って、アルキニルは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C三重結合により一緒に結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキル中で、夫々の場合に隣接炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて二つの更なる結合を形成する場合、相当するアルキニルが形成される。

アルキニルの例はエチニル、プロブ-1-インイル、プロブ-2-インイル、ブト-1-インイル、ブト-2-インイル、ブト-3-インイル、1-メチル-プロブ-2-インイル、ペント-1-インイル、ペント-2-インイル、ペント-3-インイル、ペント-4-インイル、3-メチル-ブト-1-インイル、ヘキサ-1-インイル、ヘキサ-2-インイル、ヘキサ-3-インイル、ヘキサ-4-インイル、ヘキサ-5-インイル等である。

一般用語プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等は、更に定義しなくとも、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロピニルはプロブ-1-インイル及びプロブ-2-インイルを含み、ブチニルはブト-1-インイル、ブト-2-インイル、ブト-3-インイル、1-メチル-プロブ-1-インイル、1-メチル-プロブ-2-インイル等を含む。

炭化水素鎖が少なくとも1個の二重結合そしてまた少なくとも1個の三重結合の両方を有する場合、定義によればそれはアルキニルサブグループに属する。

アルキニルについての上記定義はまたアルキニルが別の基、例えば、 C_{x-y} -アルキニルアミノ又は C_{x-y} -アルキニルオキシの一部である場合にも適用される。

【0033】

アルキレンと違って、アルキニレンは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C三重結合により一緒に結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキレン中で、夫々の場合に隣接炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて二つの更なる結合を形成する場合、相当するアルキニレンが形成される。

アルキニレンの例はエチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1,1-ジメチルプロピニレン、2,2-ジメチルプロピニレン、1,2-ジメチルプロブニレン、

10

20

30

40

50

1,3-ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン等である。

一般用語プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロピニレンは1-メチルエチニレンを含み、またブチニレンは1-メチルプロピニレン、2-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン及び1,2-ジメチルエチニレンを含む。

アルキニレンについての上記定義はまたアルキニレンが別の基、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}-$ アルキニレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}-$ アルキニレンオキシの一部である場合にも適用される。

ヘテロ原子は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子を意味する。

【0034】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は既に定義されたアルキル（アルケニル、アルキニル）から炭化水素鎖の1個以上の水素原子を互いに独立にハロゲン原子（これは同じであってもよく、又は異なってもよい）により置換することにより誘導される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）が更に置換される場合、置換は全ての水素含有炭素原子の位置で、互いに独立に、夫々の場合に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。

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

既に定義されたハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から、用語ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）がまた誘導される。ハロアルキレン（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、ハロアルキルと違って、2価の基であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価が水素原子をハロアルキルから除去することにより形成される。

相当する基は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 及び $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 及び $-\text{CHFCHF}-$ 又は $>\text{CFCH}_2\text{F}$ 等である。

上記定義はまた相当するハロゲン基が別の基の一部である場合にも適用される。

ハロゲンはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及び/又はヨウ素原子に関する。

シクロアルキルはサブグループ単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環から構成される。これらの系は飽和されている。二環式炭化水素環中で、二つの環はそれらが少なくとも二つの炭素原子を一緒に有するように一緒に結合される。スピロ炭化水素環中で、1個の炭素原子（スピロ原子）が二つの環に一緒に属する。シクロアルキルが置換されている場合、置換は全ての水素を有する炭素原子の位置で、夫々の場合に互いに独立に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。シクロアルキルそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

【0035】

シクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビシクロ[4.4.0]デシル（デカヒドロナフタレン）、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビシクロ[4.1.0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビシクロ-[3.1.1]ヘプチル（ピナニル）、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチル等である。

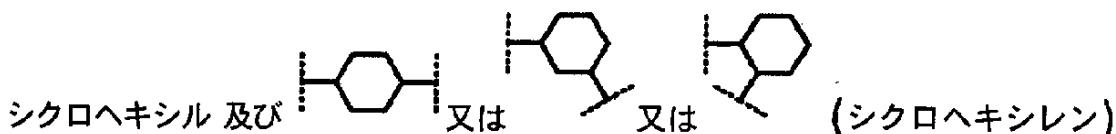
シクロアルキルについての上記定義はまたシクロアルキルが別の基、例えば、 $\text{C}_{x-y}-$ シクロアルキルアミノ又は $\text{C}_{x-y}-$ シクロアルキルオキシの一部である場合にも適用される。

シクロアルキルの自由原子価が飽和される場合には、脂環式基が得られる。

シクロアルキレンという用語は、こうして、既に定義されたシクロアルキルから誘導し得る。シクロアルキレンは、シクロアルキルと違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価が水素原子をシクロアルキルから除去することにより得られる。相当する基は、例えば、下記の基である。

【0036】

【化11】



【0037】

シクロアルキレンについての上記定義はまたシクロアルキレンが別の基、例えば、 HO-C_{x-y} -シクロアルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -シクロアルキレンオキシの一部である場合にも適用される。 10

シクロアルケニルはまたサブグループ単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環から構成される。しかしながら、これらの系は不飽和であり、即ち、少なくとも一つのC-C二重結合があるが、芳香族系ではない。先に定義されたシクロアルキル中で、隣接環状炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて第二の結合を形成する場合、相当するシクロアルケニルが得られる。シクロアルケニルが置換されている場合、置換は全ての水素を有する炭素原子の位置で、夫々の場合に互いに独立に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。シクロアルケニルそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

シクロアルケニルの例はシクロプロプ-1-エンイル、シクロプロプ-2-エンイル、シクロブト-1-エンイル、シクロブト-2-エンイル、シクロペント-1-エンイル、シクロペント-2-エンイル、シクロペント-3-エンイル、シクロヘキサ-1-エンイル、シクロヘキサ-2-エンイル、シクロヘキサ-3-エンイル、シクロヘプト-1-エンイル、シクロヘプト-2-エンイル、シクロヘプト-3-エンイル、シクロヘプト-4-エンイル、シクロブタ-1,3-ジエンイル、シクロペンタ-1,4-ジエンイル、シクロペンタ-1,3-ジエンイル、シクロペンタ-2,4-ジエンイル、シクロヘキサ-1,3-ジエンイル、シクロヘキサ-1,5-ジエンイル、シクロヘキサ-2,4-ジエンイル、シクロヘキサ-1,4-ジエンイル、シクロヘキサ-2,5-ジエンイル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエンイル(ノルボルナ-2,5-ジエンイル)、ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エンイル(ノルボルネニル)、スピロ[4.5]デカ(dec)-2-エン等である。 20

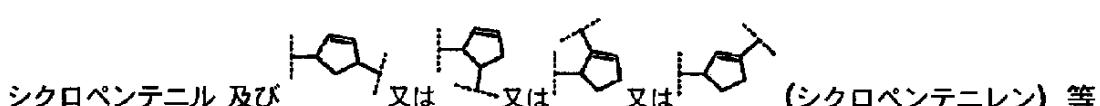
シクロアルケニルについての上記定義はまたシクロアルケニルが別の基、例えば、 C_{x-y} -シクロアルケニルアミノ又は C_{x-y} -シクロアルケニルオキシの一部である場合にも適用される。 30

シクロアルケニルの自由原子価が飽和される場合には、不飽和脂環式基が得られる。

シクロアルケニレンという用語は、こうして、既に定義されたシクロアルケニルから誘導し得る。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルと違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価が水素原子をシクロアルケニルから除去することにより得られる。相当する基は、例えば、下記の基である。

【0038】

【化12】



【0039】

シクロアルケニレンについての上記定義はまたシクロアルケニレンが別の基、例えば、 HO-C_{x-y} -シクロアルケニレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -シクロアルケニレンオキシの一部である場合にも適用される。

アリールは少なくとも一つの芳香族炭素環を含む単環式基、二環式基又は三環式基を表

10

20

30

40

50

す。それは 6 個の炭素原子を有する単環式基（フェニル）又は 9 個もしくは 10 個の炭素原子を有する二環式基（二つの 6 員環又は一つの 6 員環と 5 員環）を表すことが好ましく、第二の環はまた芳香族であってもよく、又は、しかしながら、また飽和もしくは部分飽和であってもよい。アリールが置換されている場合、その置換は夫々の場合に、全ての水素を有する炭素原子の位置で、互いに独立に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。アリールそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

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

アリールの上記定義はまたアリールが別の基、例えば、アリールアミノ又はアリールオキシの一部である場合にも適用される。

アリールの自由原子価が飽和される場合、芳香族基が得られる。

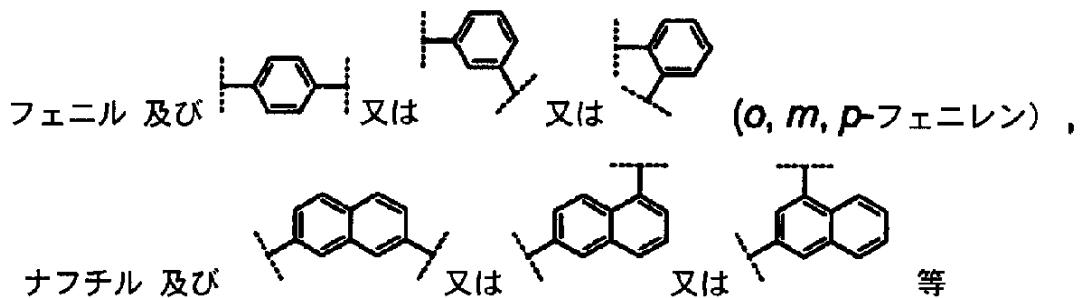
アリーレンという用語がまた先に定義されたアリールから誘導し得る。アリーレンは、アリールと違って、2 値であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価は水素原子をアリールから除去することにより形成される。相当する基は、例えば、下記の基である。

【0040】

【化13】

10

20



30

【0041】

アリーレンについての上記定義はまたアリーレンが別の基、例えば、HO-アリーレンアミノ又はH₂N-アリーレンオキシの一部である場合にも適用される。

複素環は炭化水素環中で 1 個以上の基-CH₂-を互いに独立に基-0-、-S-もしくは-NH-により置換することにより、又は 1 個以上の基=CH-を基=N-により置換することにより先に定義されたシクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールから誘導される環系を表し、この場合、合計で 5 個以下のヘテロ原子が存在してもよく、少なくとも 1 個の炭素原子が 2 個の酸素原子の間または 2 個の硫黄原子の間又は 1 個の酸素原子と 1 個の硫黄原子の間に存在してもよく、また全体としての環が化学安定性を有する必要がある。ヘテロ原子は必要により全ての可能な酸化段階で同時に存在してもよい（硫黄 シュルホキシド-SO₂-、スルホン-SO₃-；窒素 N-オキサイド）。複素環中に、ヘテロ芳香族環がなく、即ち、ヘテロ原子が芳香族系の一部ではない。

40

ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからの誘導体化の直接の結果は複素環がサブグループ単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環及びスピロヘテロ環から構成されることであり、これらは飽和形態又は不飽和形態で存在してもよい。不飽和は当該環系中に少なくとも一つの二重結合があることを意味するが、ヘテロ芳香族系は形成されない。二環式ヘテロ環では、二つの環はそれらが共有して少なくとも 2 個の（ヘテロ）原子を有するように一緒に結合される。スピロヘテロ環では、1 個の炭素原子（スピロ原子）が二つの環に一緒に属する。複素環が置換されている場合、置換は全ての水素を有する炭素原子及び/窒素原子の位置で、互いに独立に、夫々の場合に一置換又は多

50

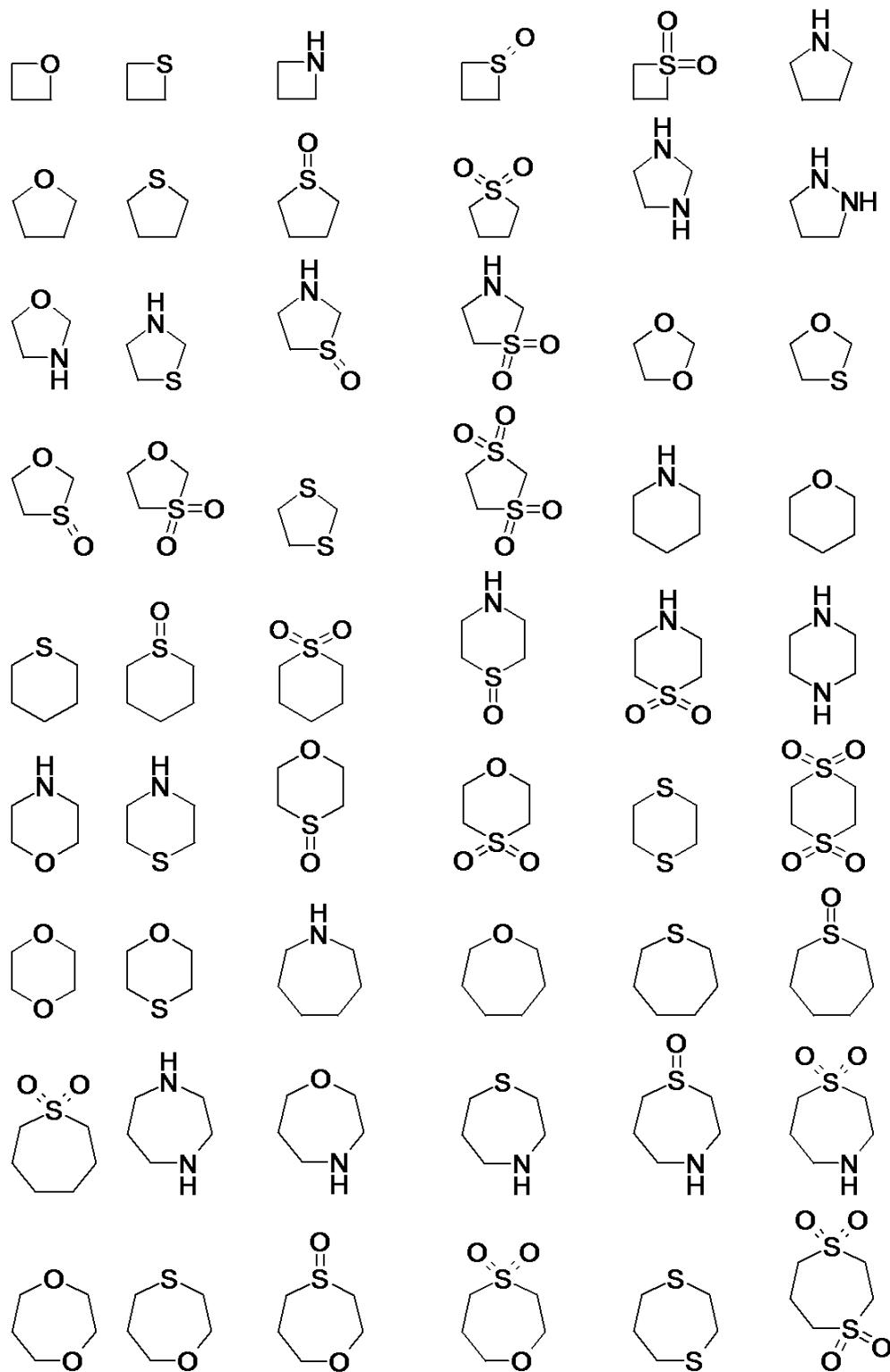
置換の形態で起こってもよい。複素環それ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

複素環の例はテトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサンニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキサイド、チオモルホリニル-S,S-ジオキサイド、1,3-ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル-S,S-ジオキサイド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロ-ピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル-S-オキサイド、テトラヒドロチエニル-S,S-ジオキサイド、ホモチオモルホリニル-S-オキサイド、2,3-ジヒドロアゼト、2H-ピロリル、4H-ピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ[5.1.0]オクチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3.8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル、3.8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3.9-ジアザ-ビシクロ[4.2.1]ノニル、2.6-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デシル、1-オキサ-3.8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル、2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプチル、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノニル、2,6-ジアザ-スピロ[3.4]オクチル、3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデシル、2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル等である。

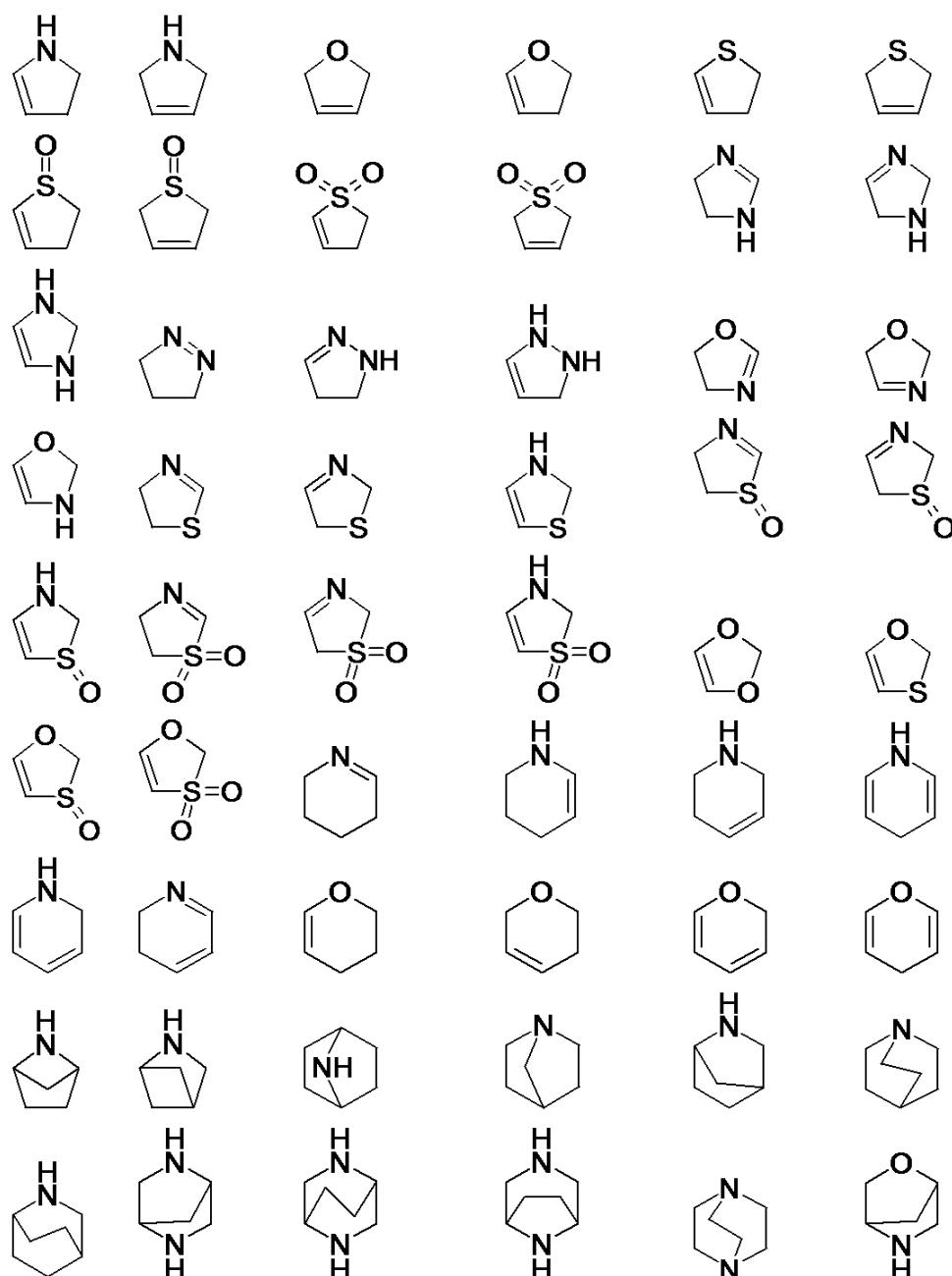
更なる例は以下に示される構造であり、これらは夫々の水素を有する原子を介して結合されてもよい（水素について交換される）。

【0042】

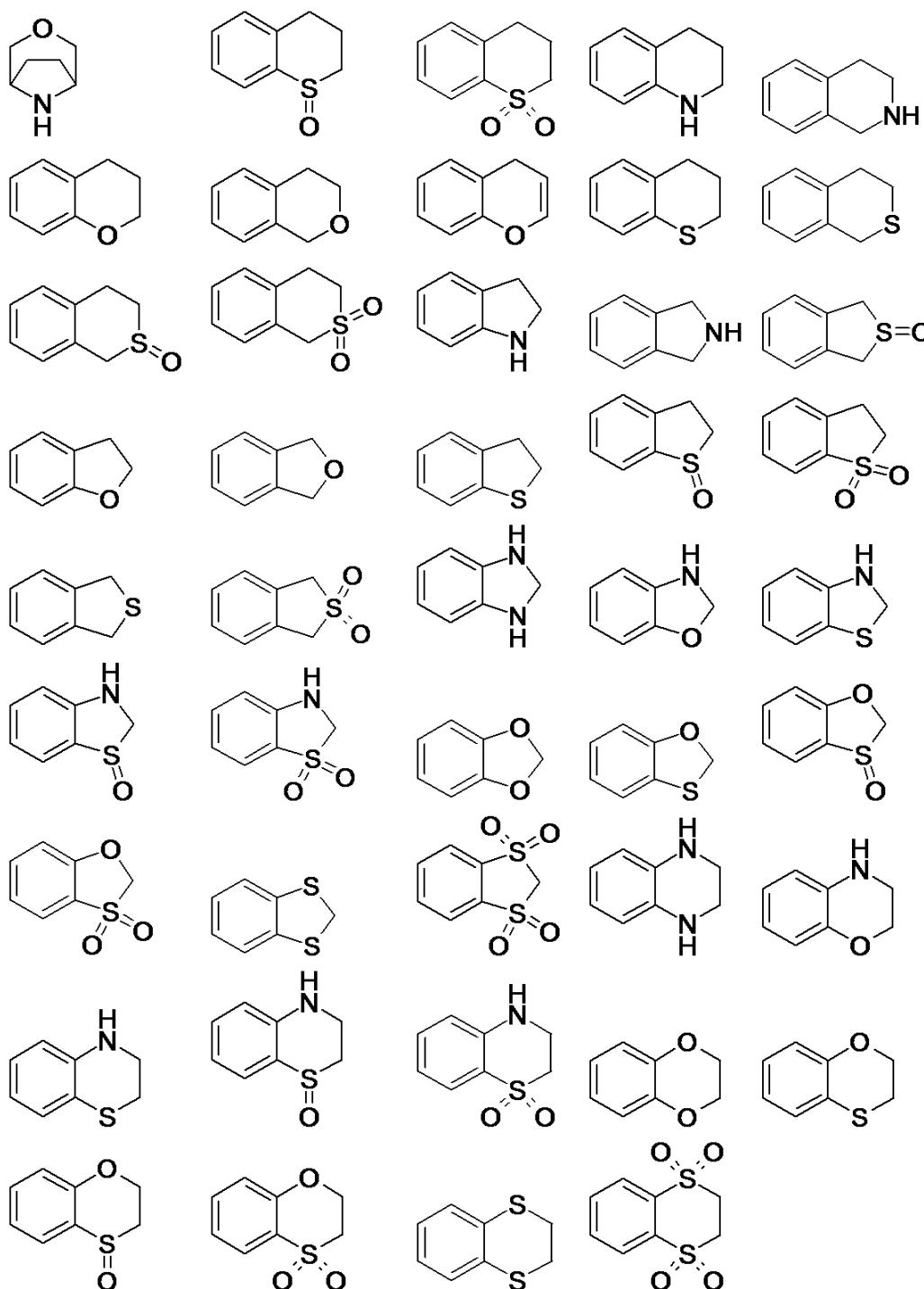
【化 1 4】



【 0 0 4 3 】



【 0 0 4 4 】



【0045】

40

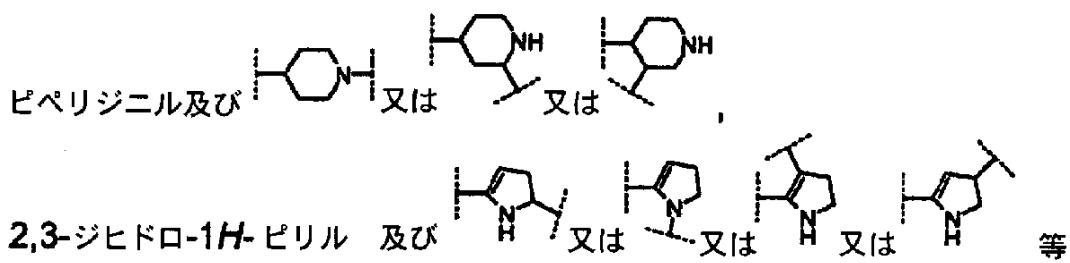
複素環についての上記定義はまた複素環が別の基、例えば、複素環アミノ又は複素環オキシの一部である場合にも適用される。

複素環の自由原子が飽和される場合には、複素環基が得られる。

ヘテロシリレンという用語はまた先に定義された複素環から誘導される。ヘテロシリレンは、複素環と違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価が水素原子を複素環から除去することにより得られる。相当する基は、例えば、下記の基である。

【0046】

【化15】



10

【0047】

ヘテロシクリレンの上記定義はまたヘテロシクリレンが別の基、例えば、HO-ヘテロシクリレンアミノ又はH₂N-ヘテロシクリレンオキシの一部である場合にも適用される。

ヘテロアリールは単環式ヘテロ芳香族環又は少なくとも一つのヘテロ芳香族環を含む多環式環を表し、これらは、相当するアリール又はシクロアルキル（シクロアルケニル）と比較して、1個以上の炭素原子に代えて、互いに独立に窒素、硫黄及び酸素の中から選ばれた、1個以上の同じ又は異なるヘテロ原子を含み、得られる基は化学的に安定である必要がある。ヘテロアリールの存在についての前提条件はヘテロ原子及びヘテロ芳香族系である。ヘテロアリールが置換されている場合、その置換は夫々の場合に、全ての水素を有する炭素原子及び/又は窒素原子の位置で、互いに独立に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。ヘテロアリールそれ自体は環系のあらゆる好適な位置（炭素及び窒素の両方）を介して分子に置換基として結合されてもよい。

20

ヘテロアリールの例はフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル-N-オキサイド、ピロリル-N-オキサイド、ピリミジニル-N-オキサイド、ピリダジニル-N-オキサイド、ピラジニル-N-オキサイド、イミダゾリル-N-オキサイド、イソオキサゾリル-N-オキサイド、オキサゾリル-N-オキサイド、チアゾリル-N-オキサイド、オキサジアゾリル-N-オキサイド、チアジアゾリル-N-オキサイド、トリアゾリル-N-オキサイド、テトラゾリル-N-オキサイド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、ブリニル、ブテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル-N-オキサイド、インドリル-N-オキサイド、イソキノリル-N-オキサイド、キナゾリニル-N-オキサイド、キノキサリニル-N-オキサイド、フタラジニル-N-オキサイド、インドリジニル-N-オキサイド、インダゾリル-N-オキサイド、ベンゾチアゾリル-N-オキサイド、ベンゾイミダゾリル-N-オキサイド等である。

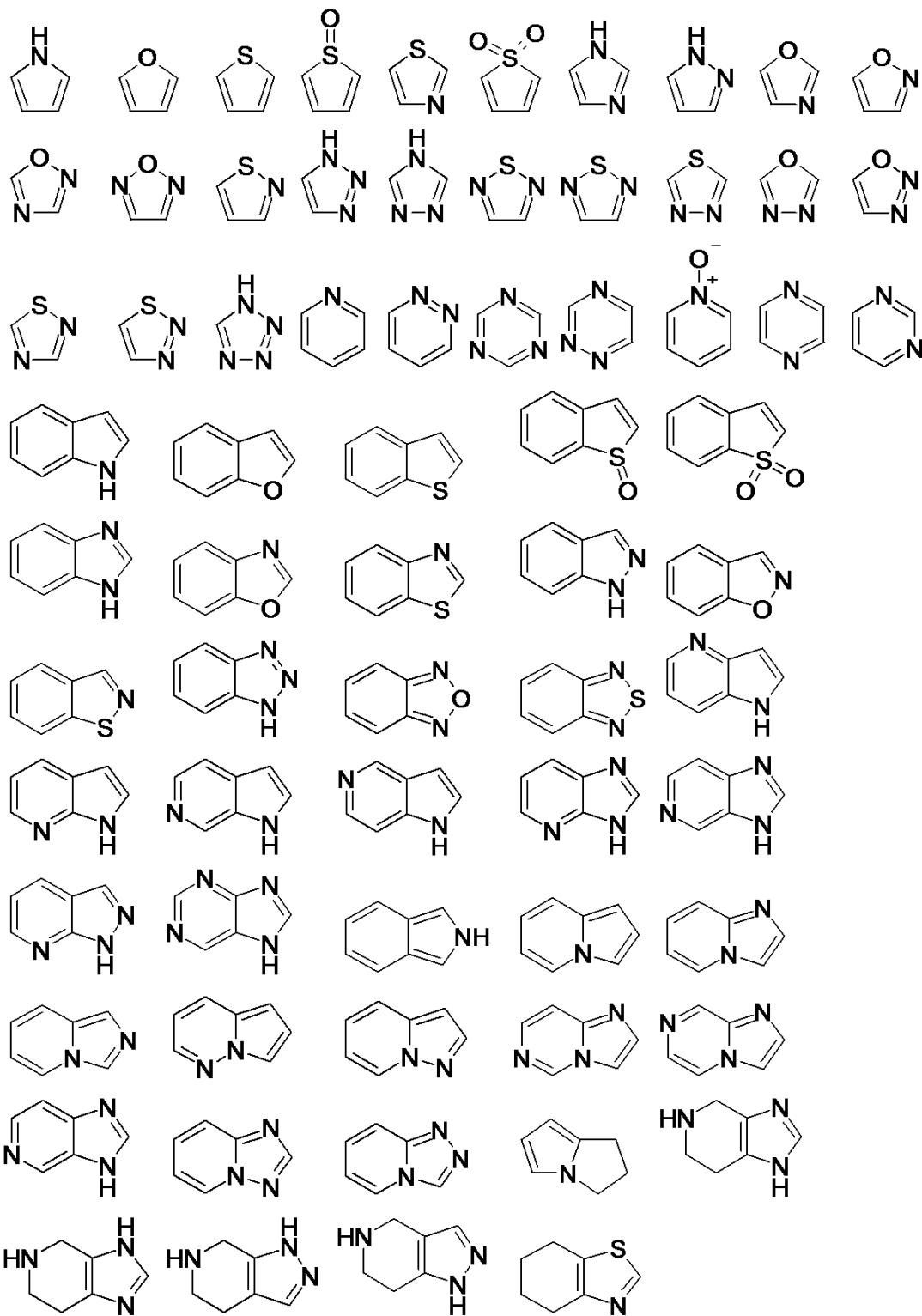
30

更なる例は以下に示される構造であり、これらは夫々の水素を有する原子を介して結合されてもよい（水素について交換される）。

40

【0048】

【化16】



【0049】

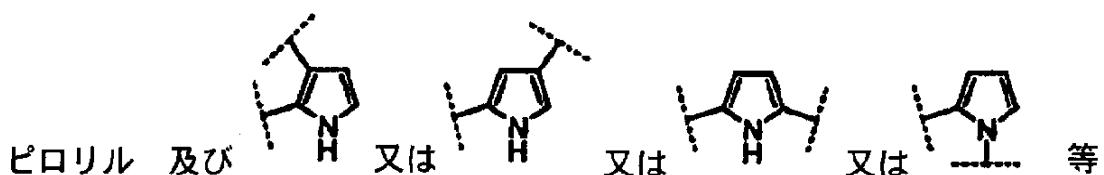
ヘテロアリールの上記定義はまたヘテロアリールが別の基、例えば、ヘテロアリールアミノ又はヘテロアリールオキシの一部である場合にも適用される。

ヘテロアリールの自由原子価が飽和される場合、ヘテロ芳香族基が得られる。

それ故、ヘテロアリーレンという用語は先に定義されたヘテロアリールから誘導し得る。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールと違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価は水素原子をヘテロアリールから除去することにより得られる。相当する基は、例えば、下記の基である。

【0050】

【化17】



【0051】

10

ヘテロアリーレンの上記定義はまたヘテロアリーレンが別の基、例えば、HO-ヘテロアリーレンアミノ又はH₂N-ヘテロアリーレンオキシの一部である場合にも適用される。

上記された2価の基（アルキレン、アルケニレン、アルキニレン等）はまた複合基（例えば、H₂N-C_{1.4}アルキレン- 又はHO-C_{1.4}アルキレン-）の一部であってもよい。この場合、原子価の一つが結合される基（ここでは、-NH₂、-OH）により飽和され、その結果、この方法で書かれたこの種の複合基は全てについて1価の置換基のみである。

“置換されている”という用語は考慮下の原子に直接結合されている水素原子が別の原子又は原子の別の基（置換基）により置換されることを意味する。出発条件（水素原子の数）に応じて、一置換又は多置換が一つの原子の位置で起こってもよい。特別な置換基による置換は置換基及び置換される原子の許される原子価が互いに合致し、その置換が安定な化合物（即ち、例えば、転位、環化又は脱離により自然に変換されない化合物）をもたらす場合にのみ可能である。

20

2価の置換基、例えば、=S、=NR、=NOR、=NNRR、=NN(R)C(O)NRR、=N₂等のみが炭素原子の位置にある置換基であってもよく、2価の置換基=Oがまた硫黄の置換基であってもよい。一般に、置換が環系でのみ2価の置換基により起こってもよく、二つのジェミナル水素原子、即ち、置換前に飽和される同じ炭素原子に結合されている水素原子による交換を必要とする。それ故、2価の置換基による置換は環系の基-CH₂-又は硫黄原子の位置でのみ可能である。

【0052】

30

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：特にことわらない限り、明細書又は特許請求の範囲に示される構造式又は化学名は相当する化合物それ自体を表すが、また互変異性体、立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、鏡像体、ジアステレオマー、E/Z異性体等）、ラセミ体、所望の組み合わせの別々の鏡像体の混合物、ジアステレオマーの混合物、前記形態の混合物（このような形態が存在する場合）だけでなく、これらの塩、特に医薬上許される塩を含む。本発明の化合物及び塩は溶媒和された形態（例えば、医薬上許される溶媒、例えば、水、エタノール等による）又は溶媒和されていない形態で存在してもよい。一般に、本発明の目的のために、溶媒和された形態、例えば、水和物が溶媒和されていない形態と等しい価値のものと見なされるべきである。

塩：“医薬上許される”という用語は一般に認められている医療上の意見に従って、ヒト及び/又は動物の組織と連係しての使用に好適であり、過度の毒性、刺激もしくは免疫応答を有さず、もしくは生じず、又はその他の問題もしくは合併症をもたらさず、即ち、許されるリスク/利益比に総合的に合致する化合物、物質、組成物及び/又は製剤を表すために本明細書に使用される。

40

“医薬上許される塩”という用語は親化合物が酸又は塩基の添加により変性されている開示された化学化合物の誘導体に関する。医薬上許される塩の例として、塩基性官能基、例えば、アミンに関する鉛酸又は有機酸の塩、酸官能基、例えば、カルボン酸のアルカリ金属塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。これらの塩として、特に酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシレート、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物/臭化水素酸塩、エデト酸Ca/エデト酸塩、カンシラート、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシラート、エタンジスルホン酸塩、エストレート、

50

エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルスニレート、ヘキシリレゾルシネート、ヒドラバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオネート、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシレート、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナプシレート、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオダイド、アンモニウム塩、ベンザシン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン及びプロカインが挙げられる。その他の医薬上許される塩が金属、例えば、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のカチオンで生成されてもよい（また、*Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. ら著, *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19を参照のこと）。

【0053】

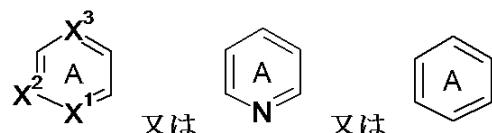
本発明の医薬上許される塩は塩基性又は酸性官能基を有する親化合物から出発して、通常の化学方法により調製されてもよい。一般に、このような塩はこれらの化合物の遊離酸又は塩基形態を水又は有機溶媒、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル（又はこれらの混合物）中で充分な量の相当する塩基又は酸と反応させることにより合成されてもよい。

上記塩以外の酸の塩（これらは、例えば、化合物を反応混合物から精製又は単離するのに有益である）（例えば、トリフルオロ酢酸塩）がまた本発明の一部と見なされるべきである。

例えば、下記の如き表示において、

【0054】

【化18】

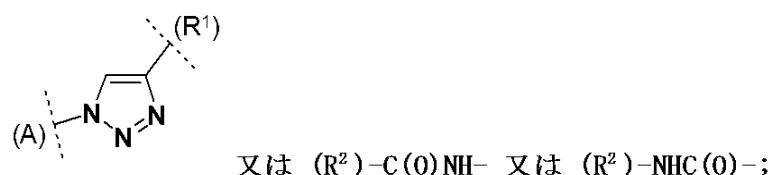


【0055】

文字Aは、例えば、他の環への当該環の結合を示すことを一層容易にするために環表示の機能を有する。

どの隣接の基をそれらがどの原子価で結合するのかを決めることが重要である2価の基について、相当する結合パートナーが、明瞭化の目的に必要な場合に、下記の表示のように、括弧中に示される。

【化19】



【0056】

基又は置換基は相当する基の表示（例えば、R^a、R^b等）を有する幾つかの別の基/置換基の中から頻繁に選ばれる。このような基が異なる分子部分において本発明の化合物を特定するのに繰り返し使用される場合、種々の使用が完全に互いに独立と見なされるべきであることが常に留意される必要がある。

本発明の目的のための治療有効量は病気の症候をなくし、又はこれらの症候を予防もしくは軽減することができ、或いは治療される患者の生存を延長する物質の量を意味する。

略号のリスト

【0057】

10

20

30

40

50

【表2】

aa	アミノ酸
Ac	アセチル
ATP	アデノシントリホスフェート
Boc	tert.-ブチルオキシカルボニル
BSA	ウシ血清アルブミン
Bu	ブチル
d	目
TLC	薄層クロマトグラフィー
DCC	ジシクロヘキシカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIC	ジイソプロピルカルボジイミド
DIPEA	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (ヒューニッヒ塩基)
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N4- エチルカルボジイミド塩酸塩
ESI	電子噴霧イオン化
Et	エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'- テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェ ート
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
ヒューニッヒ 塩基	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン
i	イソ
cat.	触媒
conc.	濃
LC	液体クロマトグラフィー
sln.	溶液
Me	メチル
MeOH	メタノール

10

20

30

40

min	分	
MPLC	中間圧力液体クロマトグラフィー	
MS	質量分析法	
MW	マイクロウェーブ	
NMP	N-メチルピロリドン	
PBS	食塩加リン酸緩衝液	
Pd-DPPF	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	10
PDK1	ホスホイノシチド依存キナーゼ1	
Ph	フェニル	
PI3K	ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ	
PKT	タンパク質キナーゼB	
Pr	プロピル	
R _f (R _f)	保持係数	
RP	逆相	
RT	周囲温度	
s	秒	20
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
TEA	トリエチルアミン	
tert.	ターシャリー	
Tf	トリフレート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMS	トリメチルシリル	
Tos	トシリ	30
t _{Ret.}	保持時間 (HPLC)	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン	
UV	紫外線	

【0058】

本発明の特徴及び利点が下記の詳細な実施例(これらは本発明の基礎を例として示すが、その範囲を限定しない)から明らかになるであろう。

【実施例】

【0059】

本発明の化合物の調製

一般

特にことわらない限り、化学実験室で普通に使用される方法を使用して、全ての反応を商業上得られる装置中で行なう。空気及び/又は湿気に敏感である出発物質を保護ガスの下で貯蔵し、それらを用いる相当する反応及び操作を保護ガス(窒素又はアルゴン)の下で行なう。

Autonom ソフトウェア(Beilstein)を使用して、化合物をBeilstein 規則に従って命名する。化合物が構造式及びその命名法の両方により表示される場合、不一致の場合には、構造式が優先する。

マイクロウェーブ反応を、好ましくは攪拌しながら、シールされた容器（好ましくは2、5又は20mL）中でバイオテージ製イニシエーター／反応器中又はCEM製エクスプローラー中で行なう。

クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィーをメルク製のガラス上の既製TLCシリカゲル60プレート（蛍光指示薬F-254を含む）上で行なう。

本発明の実施例化合物の分取高圧クロマトグラフィー（HPLC）をウォーターズ製カラム（名称：サンファイア－C18, 5 μm , 30 x 100 mm 部品番号186002572; X-Bridge C18, 5 μm , 30 x 100 mm 部品番号186002982）を使用して行なう。

H_2O /アセトニトリル又は $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ の異なる勾配を使用して化合物を溶離し、この場合、
0.1 % HCOOH を水に添加する（酸条件）。塩基性条件下のクロマトグラフィーのために、
 H_2O /アセトニトリル勾配をまた使用し、水を下記のレシピに従って塩基性にする：炭酸水素アンモニウム溶液（1 Lの H_2O に対し158 g）5 mL及びアンモニア（MeOH中7M）2 mLに H_2O を1Lまで補給する。

本発明の実施例化合物の順相分取高圧クロマトグラフィー（HPLC）をマチャエリイ&ナゲル製カラム（名称：ヌクレオシル, 50-7, 40 x 250 mm）及びVDSoptilab製カラム（名称：クロマシル100 NH_2 , 10 μm , 50 x 250 mm）を用いて行なう。DCM/MeOH (0.1% の NH_3 をそのMeOHに添加する) の異なる勾配を使用して化合物を溶離する。

中間体化合物の分析HPLC（反応監視）をアギレント製カラム、ウォーターズ製カラム及びPhenomenex 製カラムを用いて行なう。その分析装置はまた夫々の場合に質量検出器を備えている。

HPLC質量分析法 / UV分析法

本発明の実施例化合物を特性決定するための保持時間/MS- ESI^+ をアギレント製HPLC-MS装置（質量検出器を備えた高性能液体クロマトグラフィー）を使用して得る。注入ピークで溶離する化合物に保持時間 $t_{\text{Ret.}} = 0.00$ を与える。

【0060】

HPLC-方法

分取

分取HPLC1:

HPLC: 333 及び334 ポンプ

カラム: ウォーターズ X-Bridge C18, 5 μm , 30 x 100 mm 部品番号. 186002982

溶離剤: A: 10 mM NH_4HCO_3 、 H_2O 中； B: アセトニトリル（HPLC 等級）

検出: UV/Vis-155

流量: 50 mL/分

勾配: 0.00 分: 5 % B

3.00 - 15.00 分: 可変(個々の方法を参照のこと)

15.00 - 17.00 分: 100 % B

分取HPLC2:

HPLC: 333 及び334 ポンプ

カラム: ウォーターズ・サンファイア－C18, 5 μm , 30 x 100 mm 部品番号186002572

溶離剤: A: $\text{H}_2\text{O} + 0.2\% \text{HCOOH}$; B: アセトニトリル（HPLC 等級）+ 0.2 % HCOOH

検出: UV/Vis-155

流量: 50 mL/分

勾配: 0.00 分: 5 % B

3.00 - 15.00 分: 可変(個々の方法を参照のこと)

15.00 - 17.00 分: 100 % B

【0061】

分析

LCMSBAS1:

HPLC: アギレント 1100 シリーズ

10

20

30

40

50

MS: アギレント LC/MSD SL

カラム: Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 μ m, 2 x 20 mm, 部品番号00M-4439-B0-CE

溶離剤: A: 5 mM NH₄HCO₃/20 mM NH₃、H₂O中; B: アセトニトリル (HPLC 等級)

検出: MS: ポジチブ方式及びネガチブ方式

質量範囲: 120 - 700 m/z

流量: 1.00 mL/分

カラム温度: 40

勾配: 0.00 分: 5 % B

0.00 - 2.50 分: 5 % 95 % B

2.50 - 2.80 分: 95 % B

2.81 - 3.10 分: 95 % 5 % B

10

FECB4/FECBM2:

HPLC: アギレント 1100 シリーズ

MS: アギレント LC/MSD SL

カラム: アギレント・ゾルバックス Extend C18, 3.5 μ m, 2.1 x 50 mm, 部品番号735700-902

溶離剤: A: 5 mM NH₄HCO₃/20 mM NH₃、H₂O中; B: アセトニトリル (HPLC 等級)

検出: MS: ポジチブ方式及びネガチブ方式

質量範囲: 105 - 1200 m/z

流量: 1.20 mL/分

20

カラム温度: 35

勾配: 0.01 分: 5 % B

0.01 - 1.25 分: 5 % 95 % B

1.25 - 2.00 分: 95 % B

2.00 - 2.01 分: 95 % 5 % B

【 0 0 6 2 】

FECS:

HPLC: アギレント 1100 シリーズ

MS: アギレント LC/MSD SL

カラム: アギレント・ゾルバックスSB-C8, 3.5 μ m, 2.1 x 50 mm, 部品番号871700-906

30

溶離剤: A: H₂O + 0.2 % HCOOH; B: アセトニトリル (HPLC 等級) + 0.2 % HCOOH

検出: MS: ポジチブ方式及びネガチブ方式

質量範囲: 105 - 1200 m/z

流量: 1.20 mL/分

カラム温度: 35

勾配: 0.01 分: 5 % B

0.01 - 1.25 分: 5 % 95 % B

1.25 - 2.00 分: 95 % B

2.00 - 2.01 分: 95 % 5 % B

【 0 0 6 3 】

40

1_FEC

HPLC: アギレント 1100 シリーズ

MS: 1200 シリーズ LC/MSD (API-ES + 3000V, 四極子, G6140A)

カラム: アギレント・ゾルバックス SB C8, 3.5 μ m, 80, 2.1 x 50 mm, 部品番号: 871700-906

溶離剤: A: 水 + 0.1 % HCOOH; B: アセトニトリル (HPLC 等級) + 0.1 % HCOOH

検出: MS: ポジチブ方式

質量範囲: 120 - 750 m/z

流量: 1.10 mL/分

カラム温度: 45

50

勾配:0.0 - 1.75 分 15 % 95 % B
 1.75 - 1.9 分 95 % B
 1.9 - 1.92 分 95 % 15 % B
 1.92 - 2.1 分 15 % B

1_BAS_MeOH_POS

HPLC:アギレント 1100 シリーズ

MS:1100 シリーズ LC/MSD SL (MM-ES+APCI, + 3000V, 四極子, G1956B)

カラム:ウォーターズ X-Bridge C18, 3.5 μ m, 135, 2.1 x 30 mm, 部品番号: 186003 020

溶離剤:A: 5 mM NH₄HCO₃/20 mM NH₃ (pH = 9.5); B: MeOH (HPLC 等級)

10

検出:MS:ポジチブ

質量範囲:120 - 750 m/z

流量:1.00 mL/分

カラム温度: 40

勾配:0.0 - 1.0 分 20 % 95 % B
 1.0 - 2.0 分 95 % B
 2.0 - 2.1 分 95 % 20 % B
 2.1 - 2.3 分 20 % B

【 0 0 6 4 】

AFEC

20

HPLC:アギレント 1100/1200 シリーズ

MS:アギレント 1100 LC/MSD SL

カラム:ウォーターズ・サンファイア-C18, 5 μ m, 2.1 x 50 mm

溶離剤:A: H₂O + 0.1 % HCOOH; B: アセトニトリル

検出:MS:ポジチブ方式及びネガチブ方式

質量範囲:100 - 1200 m/z

流量:1.00 mL/分

カラム温度: 35

勾配:0.01 分: 5 % B
 0.01 - 1.50分: 5 % 100 % B
 1.50 - 2.10 分: 100 % B
 2.10 - 2.20 分: 100 % 5 % B

30

FECS2

HPLC:アギレント 1100/1200 シリーズ

MS:アギレント 1100 LC/MSD SL

カラム:サンファイア-C18, 5 μ m, 2.1 x 50 mm

溶離剤:A: H₂O + 0.2 % HCOOH; B: MeOH

検出:ESI

質量範囲: 100 - 1200 m/z

流量:1.20 mL/分

40

カラム温度: 35

勾配:0.01 分: 5 % B
 0.01 - 1.50 分: 5 % 100 % B
 1.50 - 2.00 分: 100 % B

【 0 0 6 5 】

FECB6

HPLC:アギレント 1100/1200 シリーズ

MS:アギレント 1100 LC/MSD SL

カラム:ウォーターズ X-Bridge C18, 5 μ m, 2.1 x 50 mm

溶離剤:A: H₂O + 5 mM NH₄HCO₃, 19 mM NH₃; B: MeOH

50

検出:ESI

質量範囲:100 - 1200 m/z

流量:1.20 mL/分

カラム温度: 35

勾配:0.01 分: 5 % B

0.01 - 1.24 分: 5 % 100 % B

1.24 - 2.10 分: 100 % B

FSUN

HPLC:アギレント 1100/1200 シリーズ

MS:アギレント 1100 LC/MSD SL

10

カラム:ウォーターズ・サンファイア-, 3.5 μ m, 2.1 x 50 mm

溶離剤:A: H₂O + 0.2 % HCOOH; B: CH₃CN

検出:ESI

質量範囲:100 - 1200 m/z

流量:1.20 mL/分

カラム温度: 35

勾配:0.01 分: 5 % B

0.01 - 1.50 分: 5 % 95 % B

1.50 - 2.00 分: 100 % B

【0066】

20

FSUN2

HPLC:アギレント 1100/1200 シリーズ

MS:アギレント 1100 LC/MSD SL

カラム:ウォーターズ・サンファイア-, 5.0 μ m, 2.1 x 50 mm

溶離剤:A: H₂O + 0.2 % HCOOH; B: CH₃CN

検出:ESI

質量範囲:100 - 1200 m/z

流量:1.20 mL/分

カラム温度: 35

勾配:0.01 分: 5 % B

30

0.01 - 1.50 分: 5 % 95 % B

1.50 - 2.00 分: 100 % B

【0067】

本発明の化合物を以下に記載される合成の方法（この場合、一般式の置換基は先に示された意味を有する）により調製する。これらの方法は本発明の例示と意図され、その主題及び特許請求された化合物の範囲をこれらの実施例に限定するものではない。出発化合物の調製が記載されていない場合、それらは商業上得られ、又は既知の化合物もしくは本明細書に記載された方法と同様にして調製されてもよい。文献に記載された物質は公表された合成の方法に従って調製される。

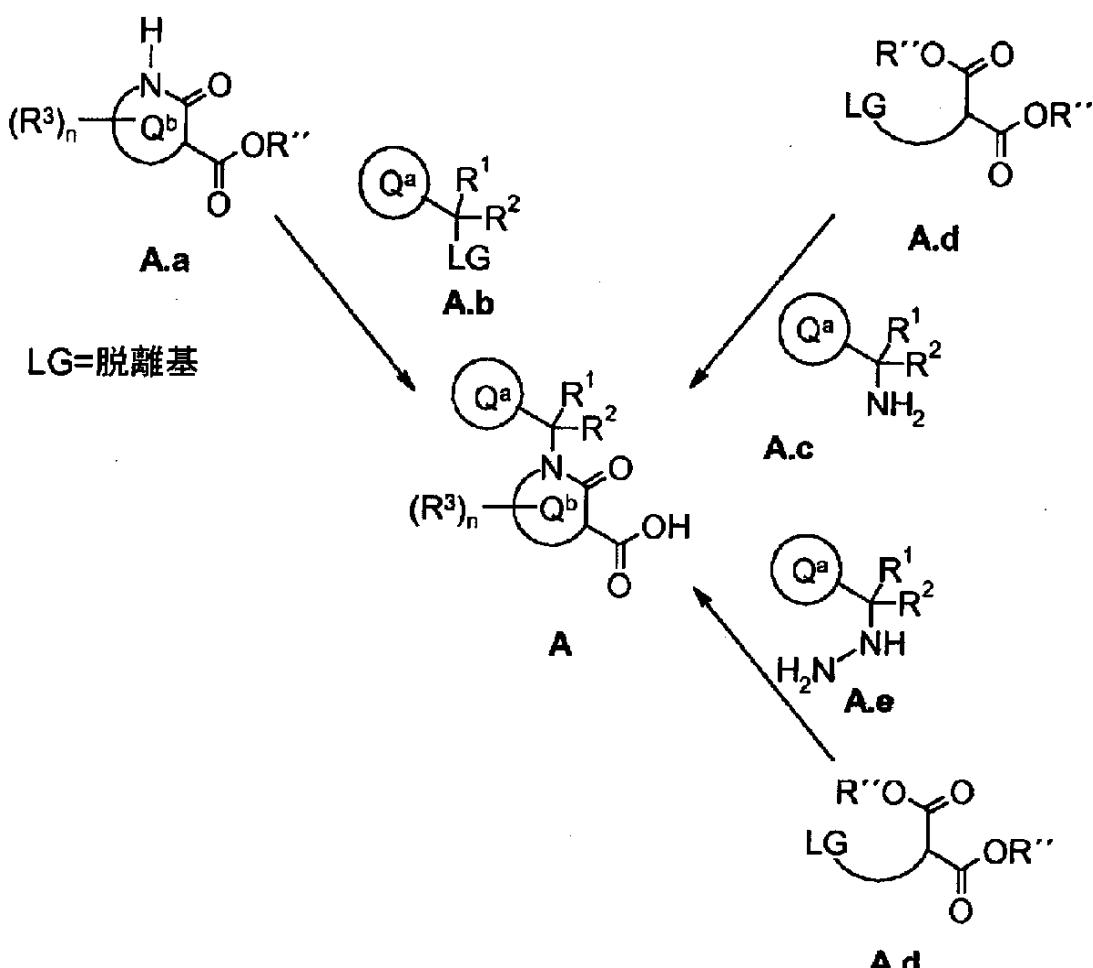
a)遊離環状カルボン酸 Aの合成

40

反応スキーム A

【0068】

【化20】



【0069】

窒素含有複素環カルボン酸 A の合成方法は環Q^b中の環の窒素の数及び位置に依存する。エステルA.a から出発して、基Q^a-CR¹R²- を成分A.b（これは電子吸引脱離基LG、例えば、ハロゲン、トリフレート又はメシレートにより活性化される）における求核置換によりとり込んでもよい。A.a が必要によりこの目的のために塩基の添加により脱プロトン化されてもよい。

ピリダジノン環系 (Q^b = ピリダジノン) をピルビン酸誘導体から出発して合成し、これらをシアノアセトヒドラジドと環化する。そのニトリルをその後にケン化して相当するカルボン酸を得(Helv. Chim. Acta, 1954, 37, 1467)、その後にエステル化して所望のピリダジノンカルボン酸エステル A.aを得る。これを求核置換でA.b と反応させ、続いてケン化して所望のカルボン酸 Aを生成する。

ピリミジノン環系 (Q^b = ピリミジノン) をアミジンによるマロン酸ジエステル誘導体の環化により合成する。得られたピリミジノンカルボン酸エステルA.a を求核置換でA.b と反応させ、続いてケン化して所望のカルボン酸 Aを得る (WO 2010/007114, WO 2010/007116)。

ピリジノン環系 (Q^b = ピリジノン) をマロン酸ジエステル誘導体A.d から出発して合成する。使用した誘導体はジ-及びトリ-求電子試薬であり、これらはアミンA.c と反応させられる場合に環化する (WO 2010/007114, WO 2010/007116)。

ピラジノン環系 (Q^b = ピラジノン) をグリオキサル誘導体及びアミノマロンアミドから出発して合成する。最初に全ての相当するアミノ-ピラジンカルボキサミドを得、これ

らをケン化してカルボン酸を生成する。ジアゾ化によるアミンの加水分解及びカルボン酸のエステル化後に、所望のピラジノン環系A.aを得る (J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 2472-4)。これを求核置換でA.bと反応させ、次いでケン化して所望のカルボン酸Aを生成する。

【0070】

ピラゾロン環系 (Q^b = ピラゾロン) をマロン酸ジエステル誘導体A.d (これらはヒドラジンと環化する) から出発して得る。基LGは真の意味では脱離基ではないが、求電子基、特にカルボニルであり、これにヒドラジンが付加する。

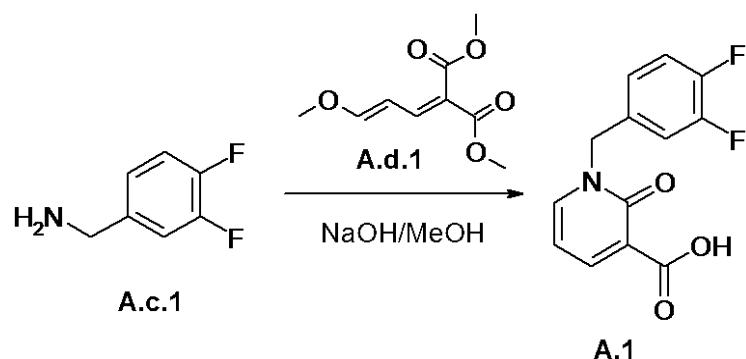
上記された合成の方法を使用して、環状カルボン酸エステル A.a又はA.bもしくはA.cとの反応後のそれらの前駆体A.dから出発して、最初にカルボン酸エステルA*を得る。これらを夫々ケン化して遊離酸Aを生成する。基-COOR'において、このケン化を容易かつ穏やかにする基R'を有することが可能である。このような基として、特にメチル、エチル、tert-ブチル及びベンジルエステルが挙げられ、その他が当業者に彼らの専門家知識から知られている。

必要とされる遊離体A.b、A.c及びA.eだけでなく、A.a及びA.dが市販されており、文献に既に記載されており、又は公表された方法と同様にして調製し得る。

A.1の合成方法

【0071】

【化21】



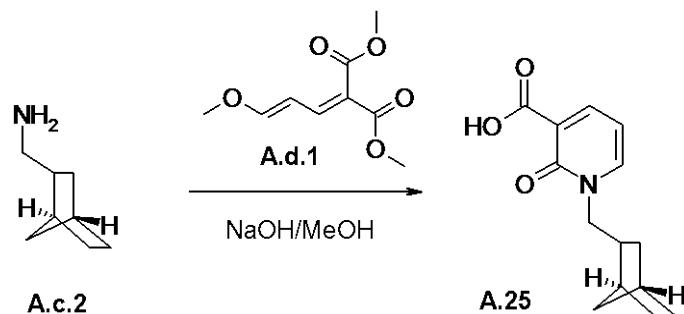
【0072】

マロン酸ジエステル誘導体 A.d.1 (5.00 g, 25.0 ミリモル) を2-ブタノール 40 mLに吸収させ、5℃に冷却し、アミン A.c.1 (3.00 mL, 25.1 ミリモル) (これは2-ブタノール 10 mLに吸収されていた) と混合する。その反応混合物を20℃で1時間攪拌し、2-ブタノール更に150 mLで希釈し、48時間にわたって100℃に加熱する。次いでその反応混合物を2N水酸化ナトリウム水溶液50 mL及び2Nメタノール性水酸化ナトリウム溶液50 mLと合わせ、20℃で2時間攪拌する。その反応混合物をHCl (50 mL, 1 N) で酸性にし、DCM (3 x 50 mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除き、A.1 (6.08 g, 90%; $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 266$; $t_{\text{Ret.}} = 0.00$ 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

A.25の合成方法

【0073】

【化22】



50

【0074】

マロン酸ジエステル誘導体 A.d.1 (115 mg, 0.55 ミリモル) をMeOH (1 mL) に吸収させ、アミン A.c.2 (69 mg, 0.55 ミリモル) 及びDIPEA (0.3 mL) と合わせ、130 °C で 2 時間攪拌する。次いでその反応混合物を2N水酸化ナトリウム水溶液5 mL及び2Nメタノール性水酸化ナトリウム5 mLと合わせ、20 °C で24時間攪拌する。その反応混合物をHCl (5 mL, 1 N) で酸性にし、DCM (3 x 50 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除き、A.25 (119 mg, 87%; (MS(M+H)⁺ = 248; t_{Ret.} = 1.051分; 方法 1_FEC) を得る。

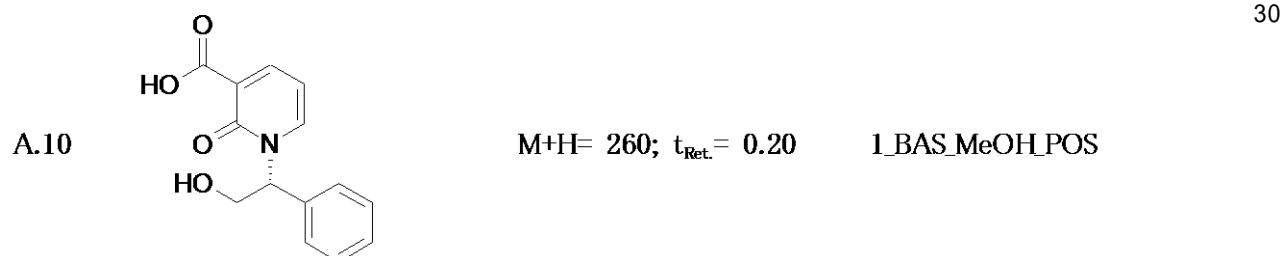
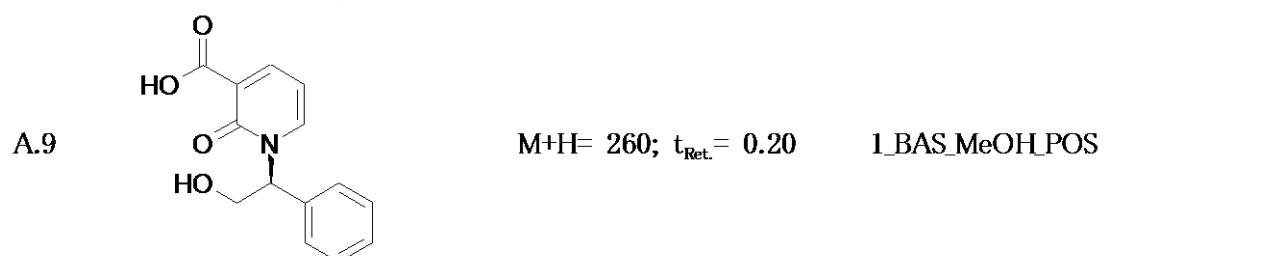
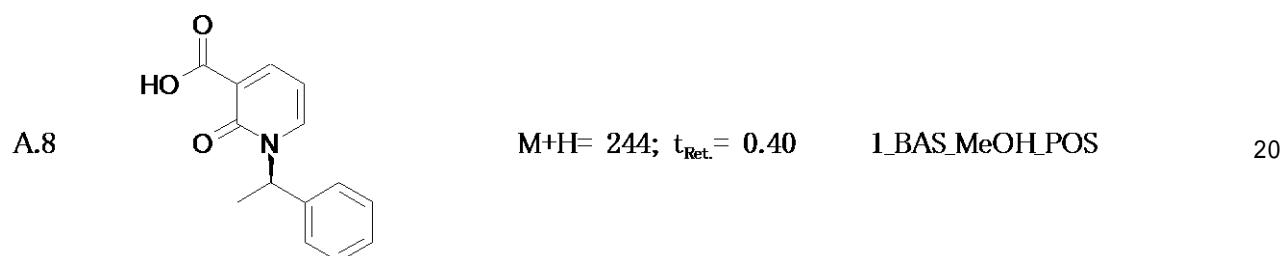
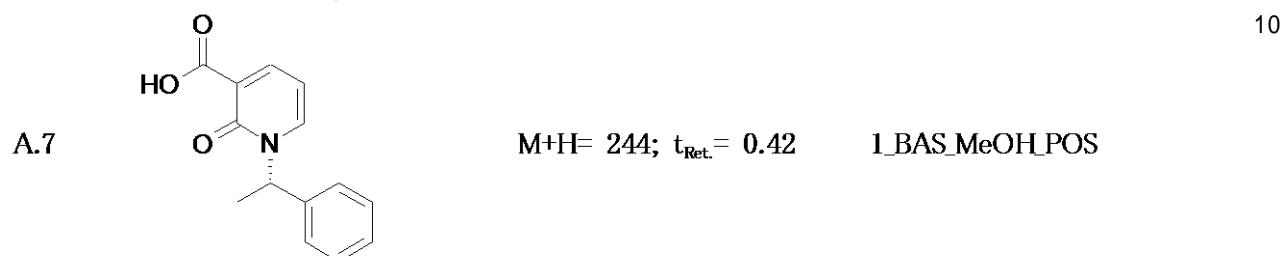
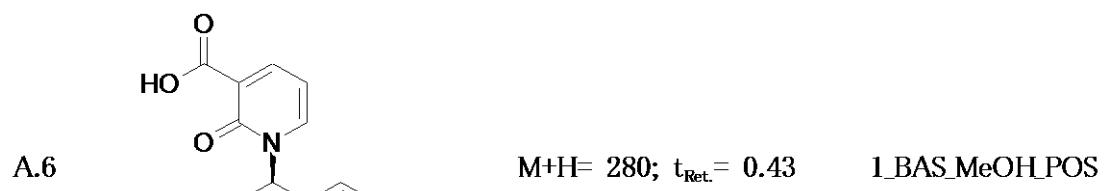
化合物A.2 - A.31 をA.1 又はA.25と同様にして調製する (表1):

【0075】

【表3】

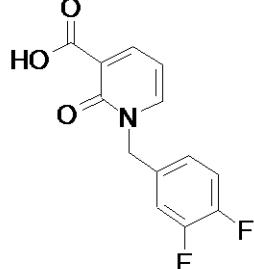
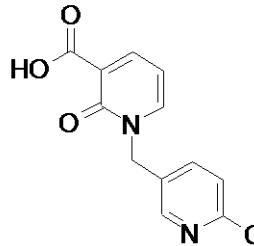
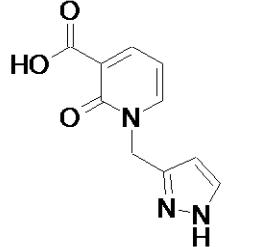
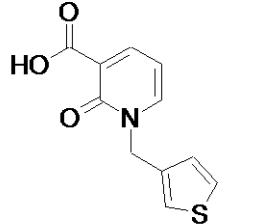
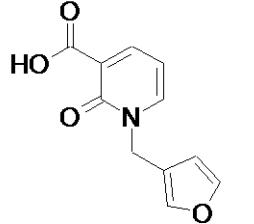
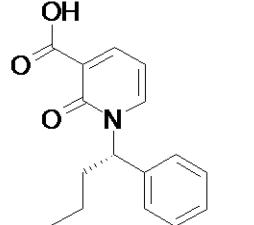
#	構造	MS (M±H) [±] ; t _{Ret.} HPLC [分]	HPLC 方法	10
A.1		M+H= 266; t _{Ret.} = 0.00	LCMSBAS1	
A.2		M-H= 228; t _{Ret.} = 0.00	LCMSBAS1	20
A.3		M-H= 246; t _{Ret.} = 0.00	LCMSBAS1	30
A.4		M-H= 246; t _{Ret.} = 0.00	LCMSBAS1	
A.5		M-H= 278; t _{Ret.} = 0.50	LCMSBAS1	40

【 0 0 7 6 】



【 0 0 7 7 】

A.11		$M+H= 278; t_{Ret.}= 0.00$	LCMSBAS1
A.12		$M+H= 296; t_{Ret.}= 0.00$	LCMSBAS1
A.13		$M+H= 296; t_{Ret.}= 0.00$	LCMSBAS1
A.14		$M+H= 274; t_{Ret.}= 0.27$	1_BAS_MeOH_POS
A.15		$M+H= 280; t_{Ret.}= 0.48$	1_BAS_MeOH_POS
A.16		$M+H= 274; t_{Ret.}= 0.24$	1_BAS_MeOH_POS

A.17		$M+H= 266; t_{Ret.}= 0.00$	LCMSBAS1
A.18		$M+H= 265; t_{Ret.}= 1.66$	FECS
A.19		$M+H= 220; t_{Ret.}= 0.10$	1_BAS_MeOH_POS
A.20		$M-H= 234; t_{Ret.}= 0.00$	LCMSBAS1
A.21		$M-H= 218; t_{Ret.}= 0.00$	LCMSBAS1
A.22		$M-H= 272; t_{Ret.}= 0.71$	1_BAS_MeOH_POS

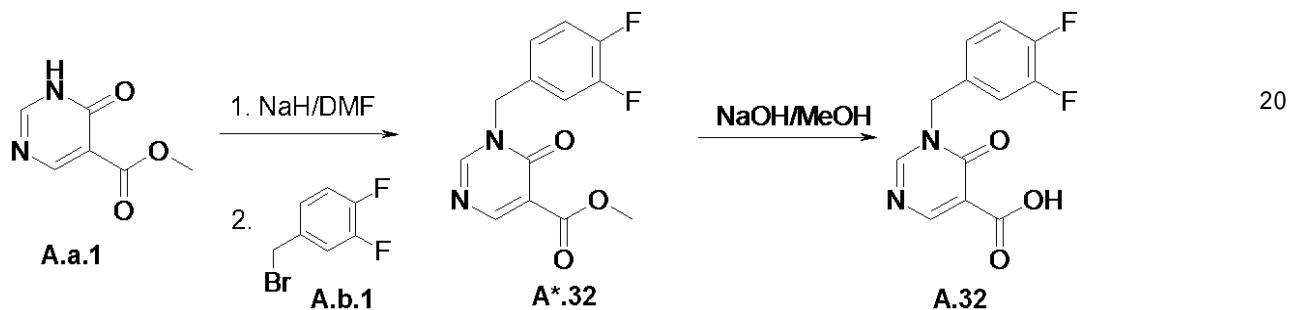
A.23		$M+H= 278; t_{Ret.}= 0.50$	LCMSBAS1	
A.24		$M+H= 244; t_{Ret.}= 0.42$	1_BAS_MeOH_POS	10
A.25		$M+H= 248; t_{Ret.}= 1.051$	1_FEC	
A.26		$M+H= 238; t_{Ret.}= 0.495$	1_FEC	20
A.27		$M+H= 238; t_{Ret.}= 0.50$	1_FEC	30
A.28		$M+H= 222; t_{Ret.}= 0.91$	1_FEC	
A.29		$M+H= 252; t_{Ret.}= 0.692$	1_FEC	40

A.30		$M+H= 252$; $t_{Ret}= 0.657$	1_FEC	
A.31		$M+H= 238$; $t_{Ret}= 0.544$	1_FEC	10

【0081】

A.32の合成方法

【化23】



【0082】

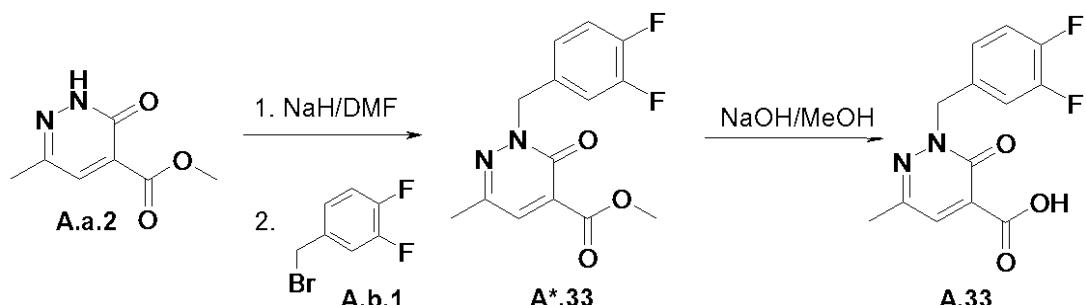
水素化ナトリウム (60 %; 1.40 g, 36.0 ミリモル) をDMF (70 mL)に入れ、カルボン酸エステル A.a.1 (5.00 g, 32.0 ミリモル) を添加し、その混合物を20 で45分間攪拌する。次いで臭化ベンジル A.b.1 (4.10 mL, 32.0 ミリモル) を計量して入れ、その混合物を20 で更に3時間攪拌する。その反応混合物をHCl (50 mL, 1 N) 及びDCM (50 mL) と合わせ、有機相を分離し、再度HCl (2 x 30 mL) で抽出する。次いで有機相を乾燥させ、溶媒を真空中で除き、カルボン酸エステル A*.32 (10.0 g, 89 %; HPLC-MS: $MS(M+H)^+= 281$; $t_{Ret.} = 1.57$ 分; 方法 FEC3)を得る。

カルボン酸エステル A*.32 (1.9 g, 5.6 ミリモル) をMeOH (7.3 mL)に吸収させ、NaOH (6.2 mL, 1 M)と合わせる。20 で16時間後に、その混合物を水で希釈し、DCM で抽出する。有機相を捨て、水相を酸性にし、DCM で抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除き、遊離カルボン酸 A.32 (694 mg, 47 %; HPLC-MS: $MS(M+H)^+= 267$; $t_{Ret.} = 0.29$ 分; 方法 FECB4)を得る。

A.33の合成方法

【0083】

【化24】



【0084】

40

50

水素化ナトリウム (60 %; 105 mg, 2.60 ミリモル) をDMF (1.50 mL)に入れ、カルボン酸エステル A.a.2 (400 mg, 2.40 ミリモル) と合わせ、20 で45分間攪拌する。次いで臭化ベンジルA.b.1 (0.31 mL, 2.4 ミリモル) を計量して入れ、その混合物を20 で更に48時間攪拌する。その反応混合物をHCl (50 mL, 1 N)及びDCM (50 mL) と合わせ、有機相を分離し、再度HCl (2 x 30 mL) で抽出する。次いで有機相を乾燥させ、溶媒を真空で除き、カルボン酸 エステル A*.33 (487 mg, 69 %; HPLC-MS: $MS(M+H)^+ = 295$; $t_{Ret.} = 2.09$ 分; 方法 AFEC) を得る。

カルボン酸エステル A*.33 (487 mg, 1.71 ミリモル) をMeOH (4.0 mL)に吸収させ、NaOH (2.0 mL, 1 N)と合わせる。20 で2 時間後に、その混合物を水で希釈し、DCM で抽出する。有機相を捨て、水相を酸性にし、DCM で抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除き、遊離カルボン酸 A.33 (HPLC-MS: $MS(M-H)^- = 279$; $t_{Ret.} = 0.00$ 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。
10

化合物 A.34 - A.40 を化合物 A.32 又はA.33と同様にして調製し、必要によりケン化の前にキラルクロマトグラフィーにかけてもよい (表2):

【 0 0 8 5 】

【表 4】

#	構造	MS ($M \pm H$) $^{\pm}$ $t_{Ret.}$ HPLC [分]	HPLC 方法
A.32		$M+H = 267$; $t_{Ret.} = 0.29$	FECB4
A.33		$M+H = 279$; $t_{Ret.} = 0.00$	LCMSBASI
A.34		$M+H = 265$; $t_{Ret.} = 0.40$	LCMSBASI
A.35 *		$M+H = 263$; $t_{Ret.} = 0.42$	LCMSBASI
A.36 *		$M+H = 263$; $t_{Ret.} = 0.42$	LCMSBASI
A.37 *		$M+H = 277$; $t_{Ret.} = 0.50$	LCMSBASI

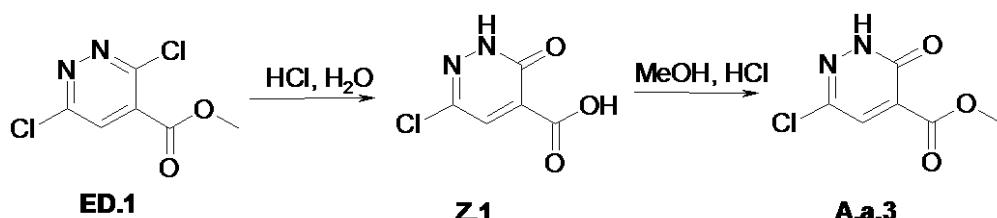
A.38 *		M+H= 277; t _{Ret.} = 0.50	LCMSBAS1	
A.39 *		M+H= 270; t _{Ret.} = 0.48	LCMSBAS1	10
A.40 *		M+H= 270; t _{Ret.} = 0.48	LCMSBAS1	

20

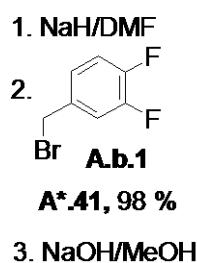
【 0 0 8 6 】

* ギルソンHPLC装置、キラルカラム（ダイセル・キラルパックIC, 250 x 20 mm).
溶離剤: 35 % n-ヘプタン, 65 % DCM/EtOH/ジエチルアミン (2000:100:2.6)

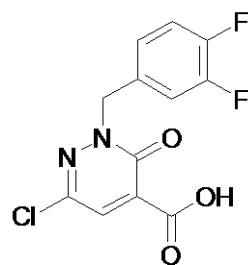
A.41の合成方法
【化25】



30



3. NaOH/MeOH

**A.41**

40

【 0 0 8 7 】

カルボン酸エステル ED.1 (2.00 g, 10.4 ミリモル) をジオキサン (9.0 mL) に入れ、HC

50

I (10.4 mL, 1 M) と合わせ、90 °C で20時間攪拌する。次いでその反応混合物を 0 °C に冷却し、沈澱を濾過し、水洗し、ピリダジノン酸Z.1 (955 mg, 53 %; HPLC-MS: MS(M-H)⁻ = 173; $t_{R_{el}}$ = 0.00 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

ピリダジノン酸Z.1 (955 mg, 5.4 ミリモル) をMeOH (6.0 mL) に入れ、HCl (6.0 mL, ジオキサン中4M) と合わせ、50 °C で20時間攪拌する。その反応混合物をH₂O 及びDCM と合わせ、有機相を分離し、H₂O (2 × 10 mL) で抽出する。次いで有機相をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除き、カルボン酸エステル A.a.3 (890 mg, 86 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 189; t_{Ret} = 1.47分; 方法 AFEC)を得る。

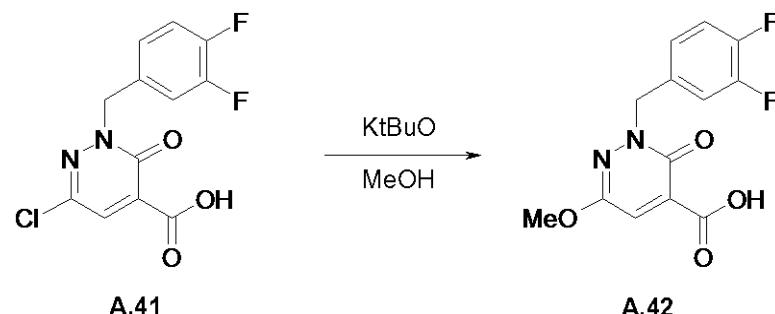
水素化ナトリウム (60 %; 93 mg, 2.3 ミリモル) をDMF (1.5 mL)に入れ、カルボン酸エステル A.a.3 (397 mg, 2.10 ミリモル) と合わせ、20 ℃で45分間攪拌する。次いで臭化ベンジルA.b.1 (0.27 mL, 2.1 ミリモル) を計量して入れ、その混合物を20 ℃で更に2時間攪拌する。その反応混合物をHCl (5 mL, 1 N) 及びDCM (5 mL)と合わせ、有機相を分離し、再度HCl (2 x 5 mL)で抽出する。次いで有機相をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除き、カルボン酸エステル A*.41 (922 mg, 98 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 315; t_{Ret} = 2.2 分; 方法 AFEC)を得る。

カルボン酸エステル A*.41 (470 mg, 1.00 ミリモル) を MeOH (3.0 mL) に吸収させ、1 N NaOH (1.3 mL) と合わせる。20 で 5 時間後に、その混合物を水で希釈し、DCM で抽出する。有機相を捨て、水相を HCl (5 mL, 1 M) で酸性にし、DCM (3 x 5 mL) で抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を真空で除き、遊離カルボン酸 A.41 (149 mg, 48 %; HPLC-MS: $MS(M-H)^{-} = 299$; $t_{R,et} = 0.76$ 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

A. 42の合成方法

[0 0 8 8]

【化 2 6】



(0 0 8 9)

カルボン酸 A.41 (4.00 g, 13.0 ミリモル) を MeOH (40 mL) に入れ、KtBuO (30 %, 3.80 g, 32.0 ミリモル) と合わせ、12分間にわたって 160 ℃ に加熱する。その反応混合物を HCl (20 mL, 1 N) 及び DCM (30 mL) と合わせ、有機相を分離し、HCl (2 x 20 mL, 1 N) で抽出する。次いで有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除き、カルボン酸 A.42 (3.62 g, 94 %; HPLC-MS: MS(M-H)⁻ = 295; t_{Re t} = 1.00 分; 方法 1_FEC) を得る。化合物 A.43 及び A.44 を化合物 A.42 と同様にして調製する(表3):

(0 0 9 0)

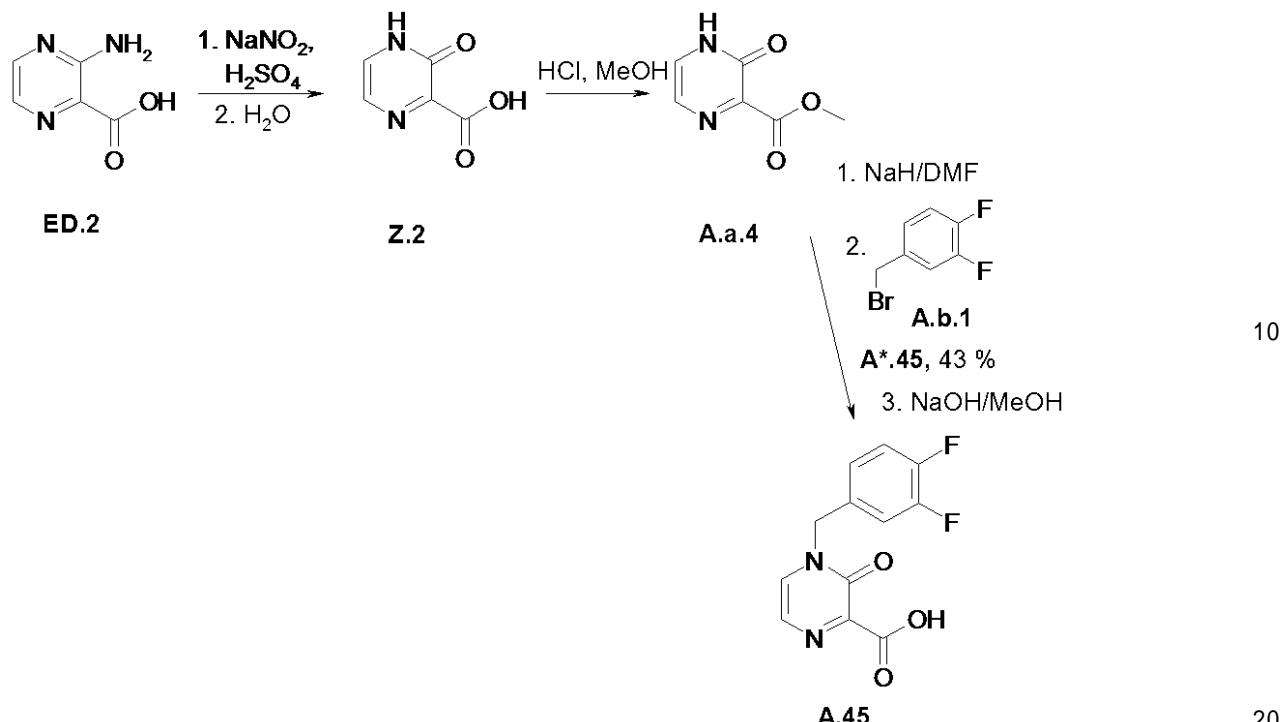
【表 5】

#	構造	MS ($M \pm H$) $^\pm$ $t_{Ret.}$ HPLC [分]	HPLC 方法
A.41		$M-H = 299$; $t_{Ret.} = 0.76$	LCMSBAS1
A.42		$M-H = 295$; $t_{Ret.} = 1.00$	1_FEC
A.43		$M+H = 311$; $t_{Ret.} = 1.14$	LCMSBAS1
A.44		$M+H = 335$; $t_{Ret.} = 1.32$	LCMSBAS1

【0091】

A.45の合成方法

【化27】



【0092】

カルボン酸 ED.2 (300 mg, 2.20 ミリモル) を濃 H_2SO_4 (1.3 mL) に入れ、0 に冷却し、濃 H_2SO_4 (1.6 mL) 中の $NaNO_2$ (149 mg, 2.20 ミリモル) の混合物を滴下して添加し、その混合物を1時間攪拌する。次いでその反応混合物を激しく攪拌しながら氷-水混合物に滴下して添加し、生成した沈澱を濾過し、ピラジノン酸Z.2 (200 mg, 66 %; MS(M-H)⁻ = 139; $t_{Ret.}$ = 0.00 分; 方法 LCMSBAS1) を得る。

ピラジノン酸Z.2 (200 mg, 1.4 ミリモル) をMeOH (10 mL) に入れ、HCl (0.1 mL, ジオキサン中4M) と合わせ、20 で12時間攪拌する。次いで溶媒を除去し、カルボン酸エステル A.a.4 (212 mg, 96 %; HPLC-MS: MS(M-H)⁻ = 153; $t_{Ret.}$ = 0.00分; 方法 LCMSBAS1) を得る。

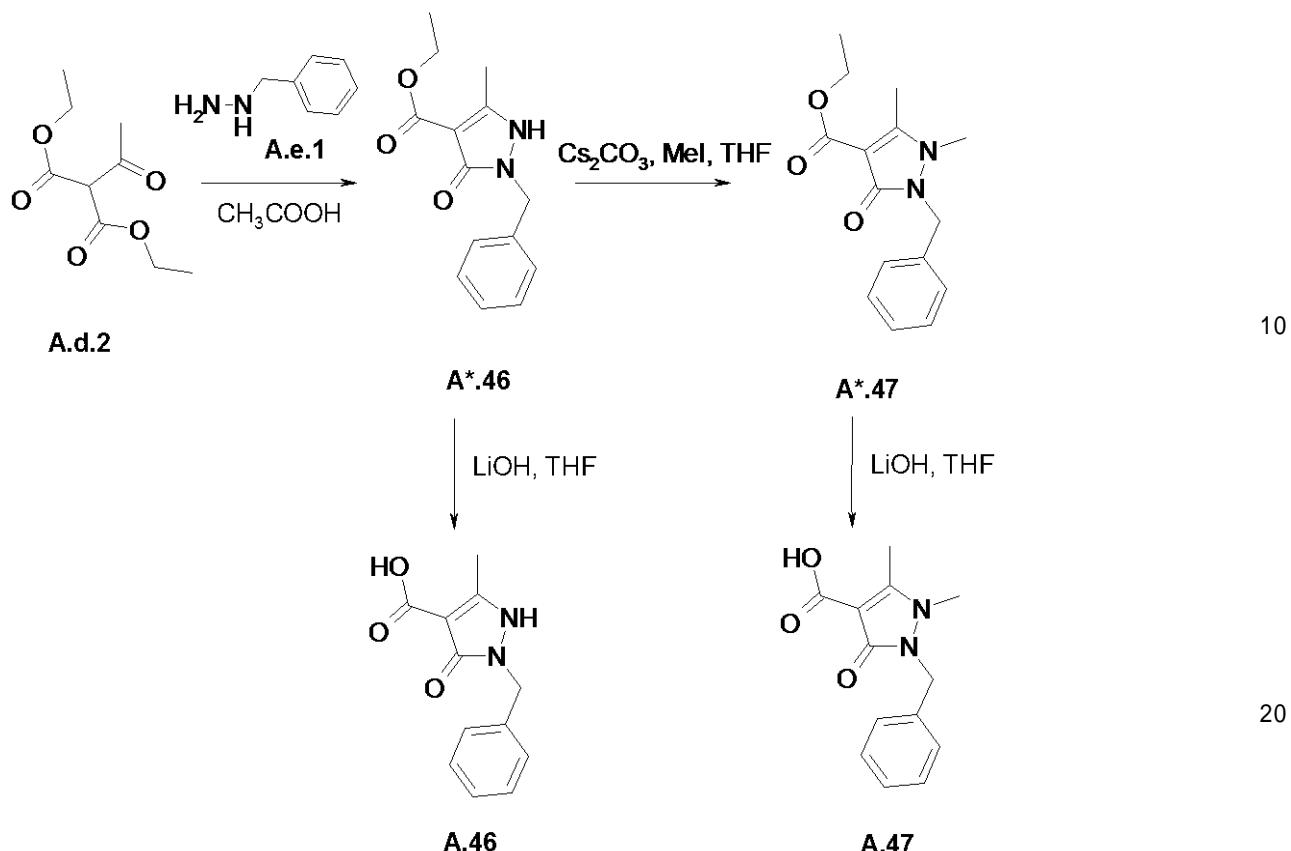
水素化ナトリウム (60 %; 61 mg, 1.5 ミリモル) をDMF (1.2 mL) に入れ、カルボン酸エステル A.a.4 (212 mg, 1.4 ミリモル) と合わせ、20 で45分間攪拌する。次いで臭化ベンジルA.b.1 (0.18 mL, 1.4 ミリモル) を計量して入れ、その混合物を20 で更に24時間攪拌する。その反応混合物をHCl (5 mL, 1 M) 及びDCM (5 mL) と合わせ、有機相を分離し、HCl (2 x 5 mL, 1 N) で抽出する。次いで有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除き、カルボン酸エステル A*.45 (166 mg, 43 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 281; $t_{Ret.}$ = 1.63分; 方法 FECS) を得る。

カルボン酸エステル A*.45 (166 mg, 0.60 ミリモル) をMeOH (4.0 mL) に吸収させ、NaOH (0.71 mL, 1 M) と合わせる。20 で5時間後に、その混合物を水で希釈し、DCM で抽出する。有機相を捨て、水相をHCl (5 mL, 1 M) で酸性にし、DCM で抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除き、遊離カルボン酸 A.45 (150 mg, 95 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 267; $t_{Ret.}$ = 1.59 分; 方法 FECS) を得る。

A.46及びA.47の合成方法

【0093】

【化28】



【0094】

アセチルジエチルマロネートA.d.2 (100 mg 0.49 ミリモル) を濃酢酸 (0.5 mL) に入れ、ベンジルヒドラジンA.e.1 (97 mg, 0.49 ミリモル) と合わせる。その混合物を95度3時間攪拌する。次いで溶媒を除去し、カルボン酸エステル A*.46 (45 mg, 35 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 261; t_{Ret.} = 0.39 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

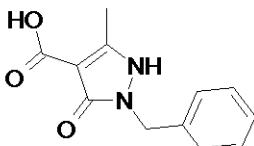
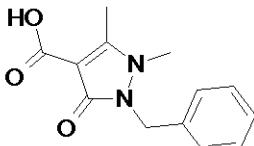
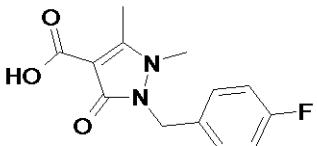
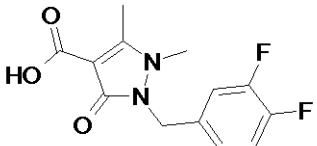
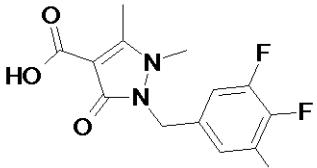
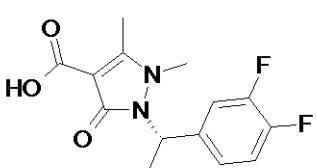
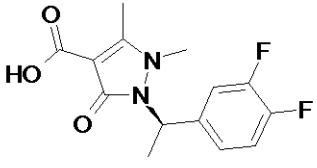
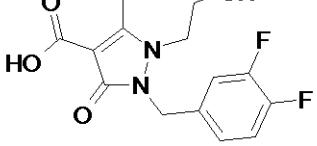
カルボン酸エステル A*.46 (22 mg, 0.09 ミリモル) をTHF (0.3 mL) に入れ、Cs₂CO₃ (30 mg, 0.09 ミリモル) と合わせる。20度で15分後に、MeI (5 μL, 0.09 ミリモル) を添加し、その混合物を20度で更に16時間攪拌する。溶媒の除去後に、カルボン酸エステル A*.47 (15 mg, 65 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 275; t_{Ret.} = 1.24 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

カルボン酸エステル A*.47 (35 mg, 0.13 ミリモル) をTHF (0.6 mL) に入れ、NaOH (0.5 mL, 1 N) と合わせ、50度で4時間攪拌する。その反応混合物をHCl (3 mL, 1 N) 及びDCMと合わせ、有機相を分離し、HCl (2 × 5 mL, 1 N) で抽出し、乾燥させ、溶媒を真空で除き、カルボン酸 A.47 (31 mg, 99 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 247; t_{Ret.} = 1.59 分; 方法 FSUN)を得る。

化合物 A.48 - A.53 を化合物A.47と同様にして調製し、必要によりケン化の前にキラルクロマトグラフィーにかけてもよい (表4):

【0095】

【表 6】

#	構造	MS ($M+H$) ⁺ ; $t_{Ret.}$ HPLC [分]	HPLC 方法	
A.46		n.a.	-	
A.47		$M+H= 247$; $t_{Ret.}= 1.59$	FSUN	10
A.48		$M+H= 265$; $t_{Ret.}= 1.77$	FECS2	
A.49		$M+H= 283$; $t_{Ret.}= 0.39$	LCMSBAS1	20
A.50		$M+H= 301$; $t_{Ret.}= 0.39$	LCMSBAS1	
A.51 *		$M+H= 297$; $t_{Ret.}= 0.40$	LCMSBAS1	30
A.52 *		$M+H= 297$; $t_{Ret.}= 0.40$	LCMSBAS1	
A.53		$M+H= 313$; $t_{Ret.}= 0.56$	1_FEC	40

【0096】

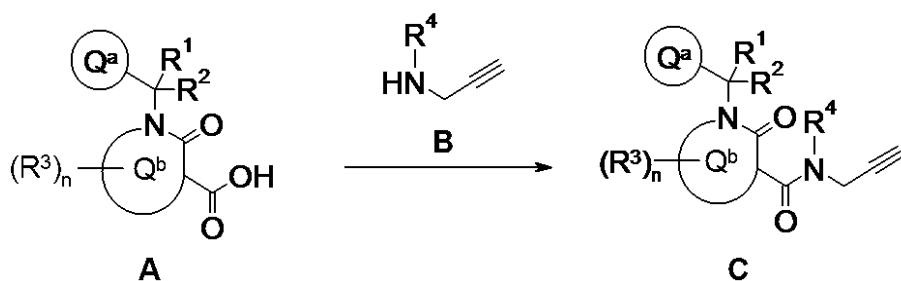
*ギルソンHPLC装置、キラルカラム（ダイセル・キラルパックIC, 250 x 20 mm）。

溶離剤: 35 % n-ヘプタン, 65 % DCM/EtOH/ジエチルアミン (2000:100:2.6)

b) プロパルギルアミドCの合成

反応スキーム B

【化29】

 $R^8 = R^9 = H$ 

【0097】

必要とされるアミドCを、プロパルギルアミンBをカルボン酸Aとカップリングすることにより合成する。そのアミドカップリングをカップリング試薬、例えば、DCC、DIC、TBTU、HATU、EDC等、又は相当する酸クロリドの生成により補助する。

上記反応スキームに使用される合成成分は必要により普通の保護基（使用される場合）を備えていてもよい。それ故、追加の中間工程がこれらの保護基を除くために必要とされるかもしれない。

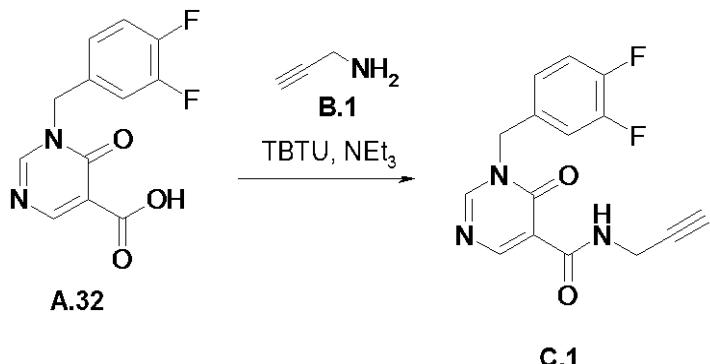
上記反応スキームに示され、記載される反応方法の実現可能性に関して、WO 2008/005457が参考にされる。その引用された明細書では、ピリジノンカルボン酸Aが種々の方法でアミド化される。

20

C.1 の合成方法

【0098】

【化30】



【0099】

カルボン酸 A.32 (1.00 g, 3.75 ミリモル) をDCM (10 mL) に入れ、TBTU (1.73 g, 5.36 ミリモル)、プロパルギルアミン B.1 (0.29 mL, 4.10 ミリモル) 及び NEt_3 (1.3 mL, 9.5 ミリモル) と合わせ、20 ℃で12時間攪拌する。その反応混合物を水及びDCMと合わせ、有機相を分離し、水で2回抽出する。次いで有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除き、粗生成物をクロマトグラフィー (12分で90:10 から60:40 までの H_2O/CH_3CN) により精製し、カルボン酸アミド C.1 (940 mg, 83 %; HPLC-MS: $MS(M+H)^+ = 304$; $t_{Ret.} = 1.45$ 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

40

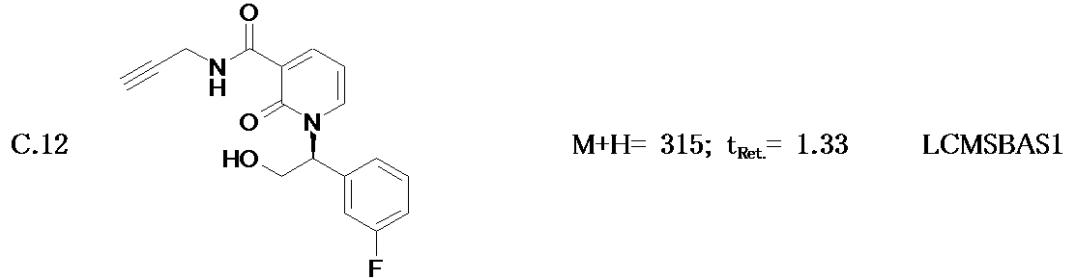
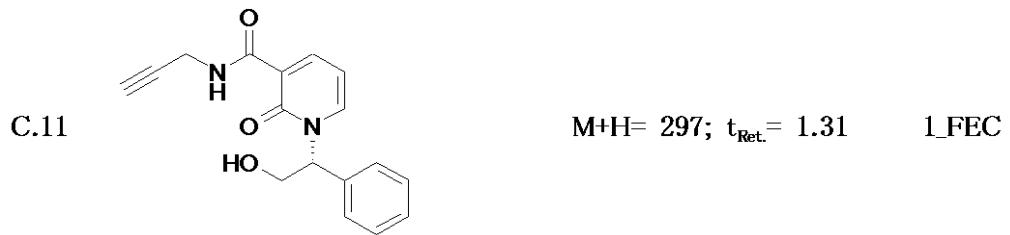
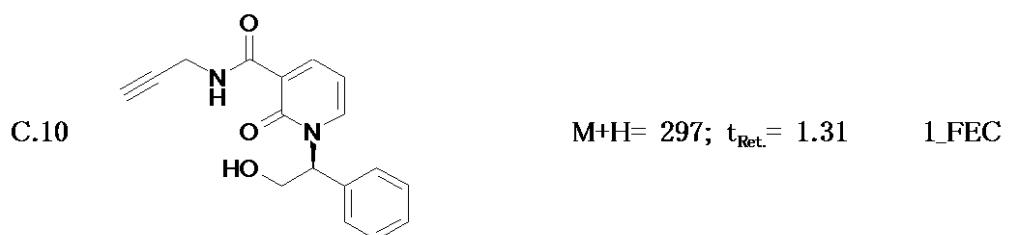
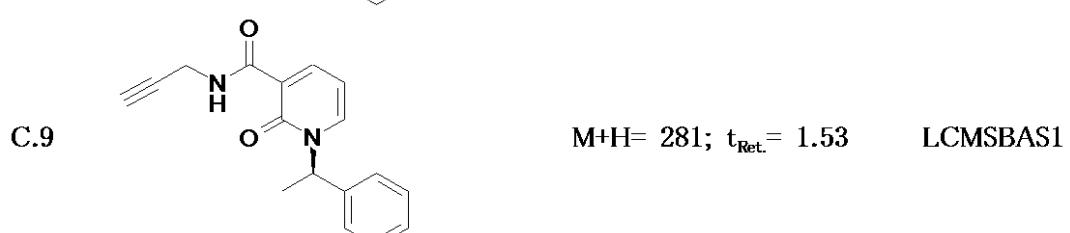
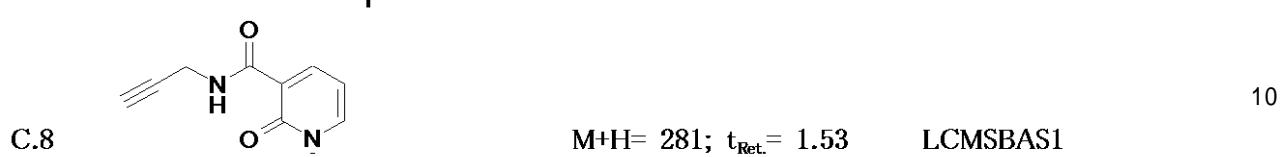
プロパルギルアミド C.2 - C.40をプロパルギルアミド C.1 と同様にして調製する(表5)。

【0100】

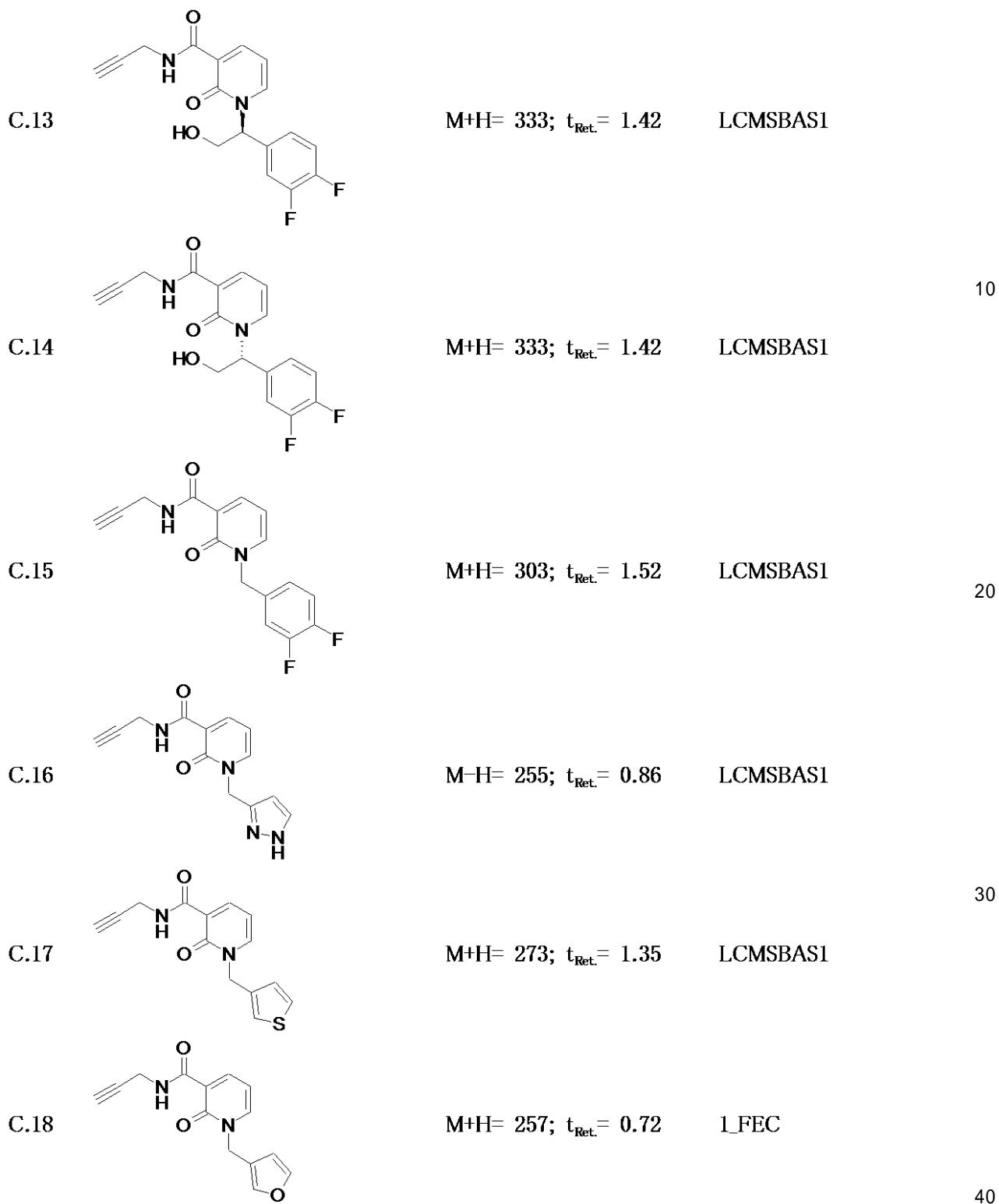
【表7】

#	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [分]	HPLC 方法
C.1		M+H= 304; t _{Ret.} = 1.45	LCMSBAS1
C.2		M+H= 267; t _{Ret.} = 1.43	LCMSBAS1
C.3		M+H= 285; t _{Ret.} = 1.42	LCMSBAS1
C.4		M+H= 285; t _{Ret.} = 1.45	LCMSBAS1
C.5		M+H= 303; t _{Ret.} = 1.53	LCMSBAS1
C.6		M+H= 317; t _{Ret.} = 1.66	LCMSBAS1

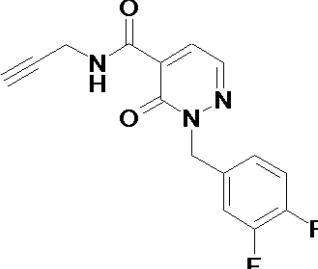
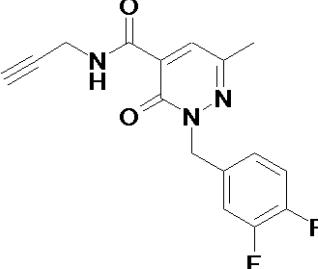
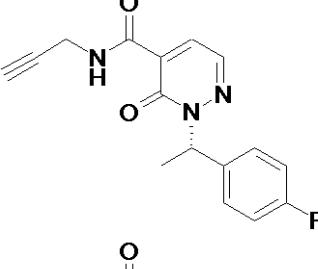
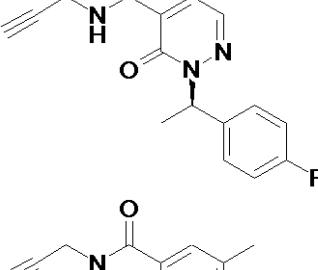
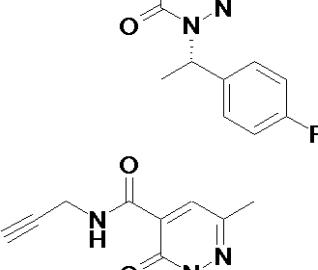
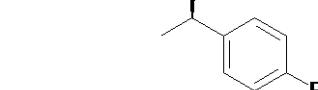
【 0 1 0 1 】



【 0 1 0 2 】



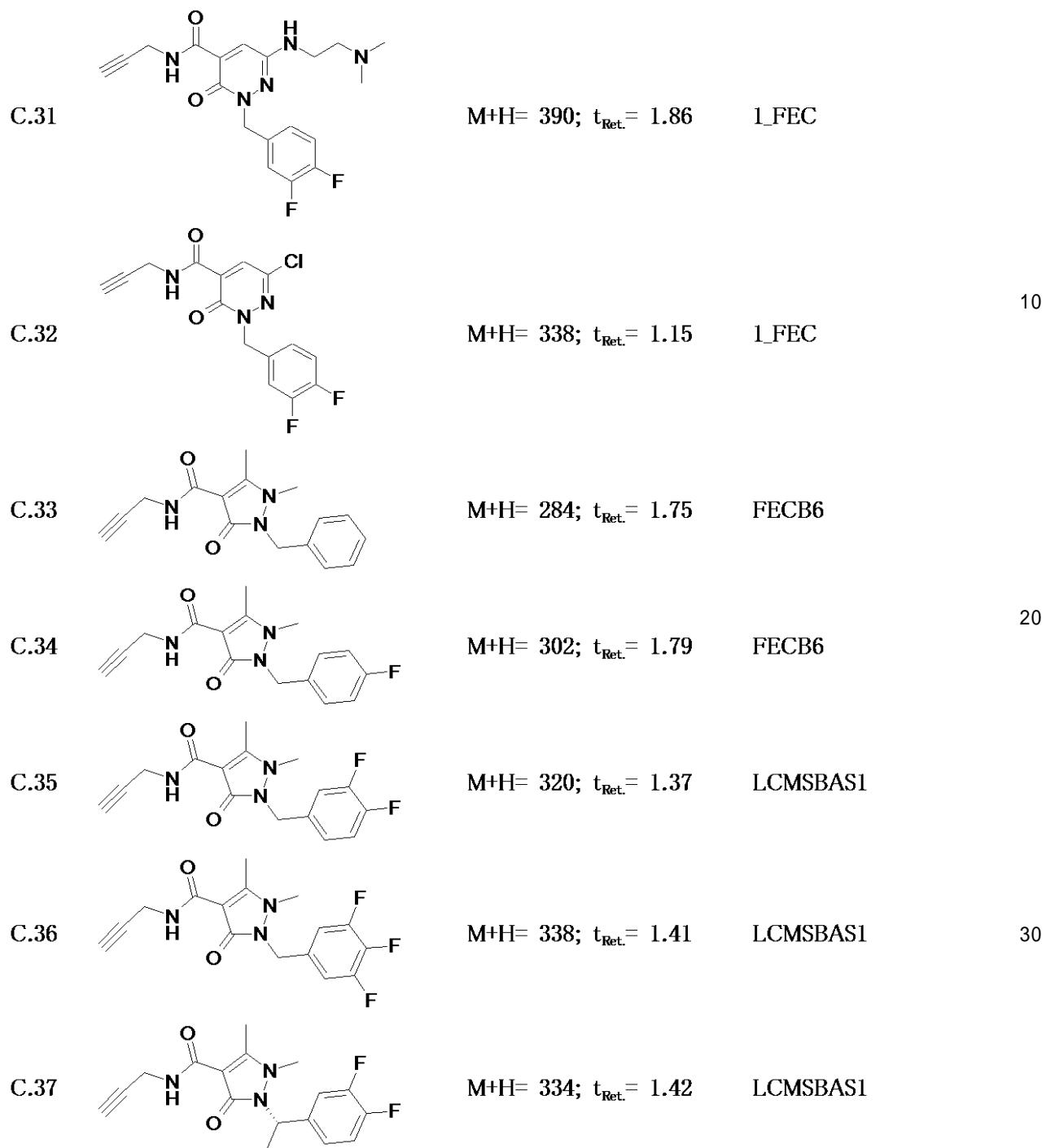
【 0 1 0 3 】

C.19		$M+H= 304$; $t_{Ret.}= 1.66$	LCMSBAS1	10
C.20		$M+H= 318$; $t_{Ret.}= 1.73$	LCMSBAS1	20
C.21		$M+H= 300$; $t_{Ret.}= 1.68$	LCMSBAS1	20
C.22		$M+H= 300$; $t_{Ret.}= 1.68$	LCMSBAS1	30
C.23		$M+H= 314$; $t_{Ret.}= 1.75$	LCMSBAS1	30
C.24		$M+H= 314$; $t_{Ret.}= 1.75$	LCMSBAS1	40

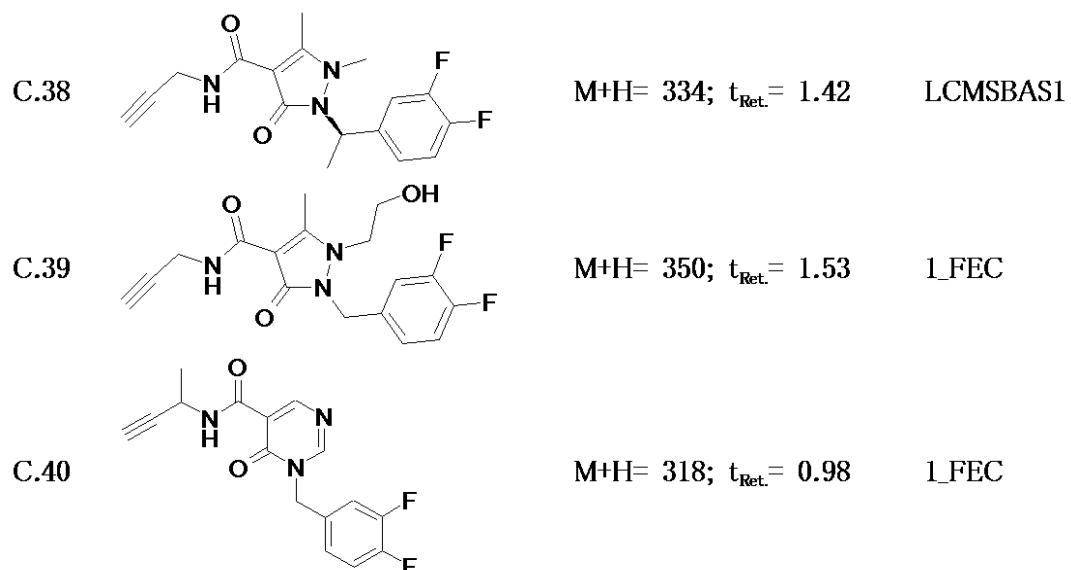
【 0 1 0 4 】

C.25		$M+H= 307$; $t_{\text{Ret.}}= 1.62$	LCMSBAS1	
C.26		$M+H= 307$; $t_{\text{Ret.}}= 1.62$	LCMSBAS1	10
C.27		$M+H= 334$; $t_{\text{Ret.}}= 1.62$	LCMSBAS1	
C.28		$M+H= 348$; $t_{\text{Ret.}}= 1.93$	LCMSBAS1	20
C.29		$M+H= 372$; $t_{\text{Ret.}}= 1.80$	LCMSBAS1	30
C.30		$M+H= 334$; $t_{\text{Ret.}}= 1.88$	LCMSBAS1	40

【 0 1 0 5 】

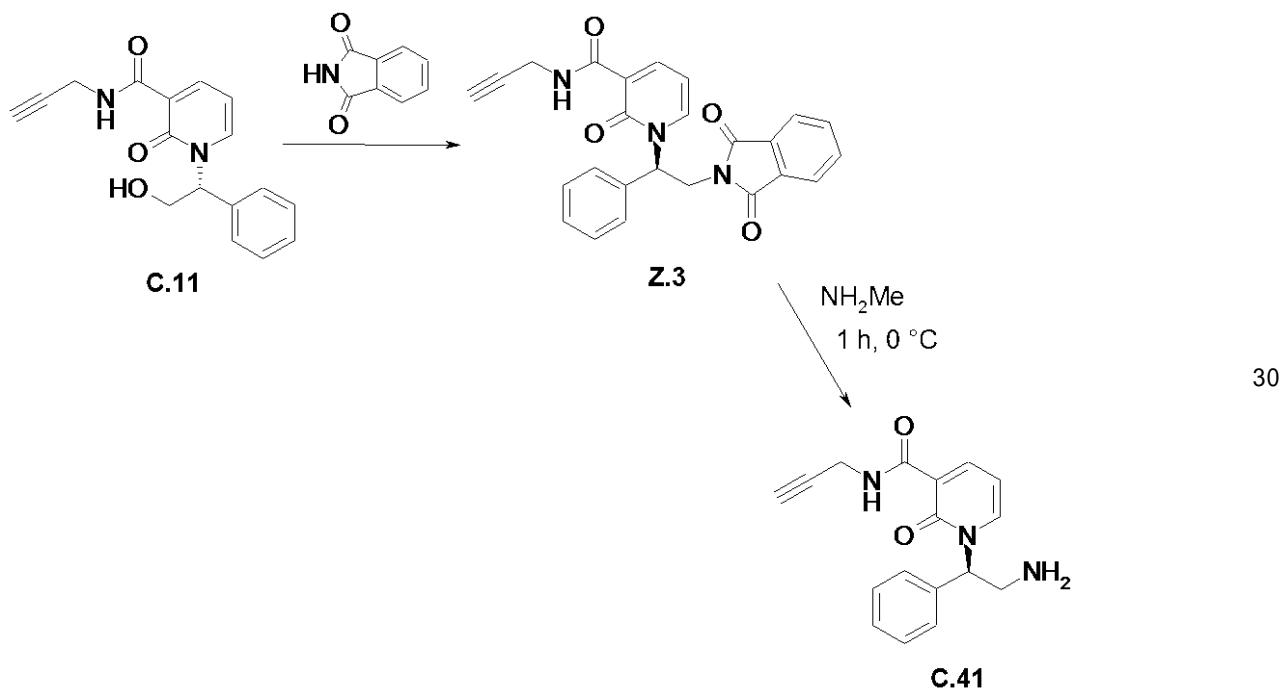


【 0 1 0 6 】



10

【0107】
C.41の合成方法
【化31】



20

30

【0108】

プロパルギルアミド C.11 (400 mg, 1.4 ミリモル)、フタルイミド (260 mg, 1.8 ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (498 mg, 1.9 ミリモル) をTHF (5 mL) に入れ、0 に冷却する。次いでTHF (10 mL) 中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (406 mg, 1.9 ミリモル) を1時間にわたって滴下して添加し、その反応混合物を20 で15時間攪拌し、溶媒を除き、中間体生成物Z.3 (574 mg, 100 %; HPLC-MS: $MS(M+H)^+ = 426$; $t_{Ret.} = 1.08$ 分; 方法 1_FEC) を更に処理しないで次の工程で反応させる。

Z.3 (2.15 g, 5.1 ミリモル) をEtOH (1mL) に入れ、メチルアミン (EtOH中, 33質量%, 2.4 g, 25.3 ミリモル) と合わせ、70 で6時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をDCM (30 mL) に吸収させ、1時間にわたって0 に冷却し、得られる残渣を濾過し、DCM (10 mL) で洗浄する。濾液をDMSO (3 mL) で希釈し、蒸発させ、分取HPLC (ACN/水, 变性剤としてのHCOOH) により精製し、生成物C.41 (745 mg, 50 %; HPLC-MS: $MS(M+H)^+ = 296$; $t_{Ret.} = 1.08$ 分; 方法 1_FEC) を得る。

40

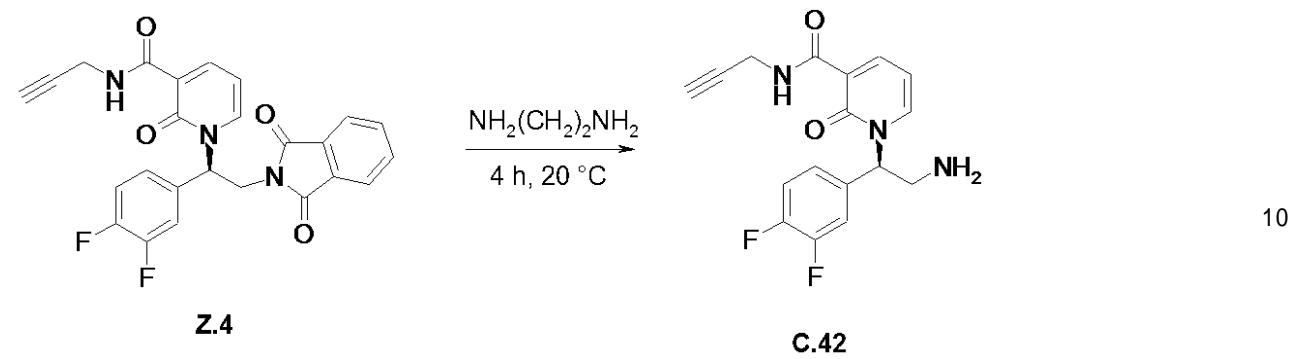
50

$t_{\text{Ret.}} = 0.41$ 分；方法 1_FEC) を得る。

C.42の合成方法

【0109】

【化32】



【0110】

中間体化合物 Z.4 (HPLC-MS: $MS(M+H)^+ = 462$; $t_{\text{Ret.}} = 1.13$ 分；方法 1_FEC) を Z.3 と同様にして C.14 から調製する (上記を参照のこと)。

Z.4 (1.05 g, 2.23 ミリモル) を MeOH (15 mL) に吸収させ、エチレンジアミン (1 mL) と合わせ、20 で 4 時間攪拌する。溶媒を除き、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、次いで DCM/MeOH = 9:1) により精製し、生成物 C.42 (565 mg, 76 %; HPLC-MS: $M+H^+ = 332$; $t_{\text{Ret.}} = 1.37$ 分；方法 LCMSBAS1) を得る。

プロパルギルアミド C.41 及び C.42 (表6)

【0111】

【表8】

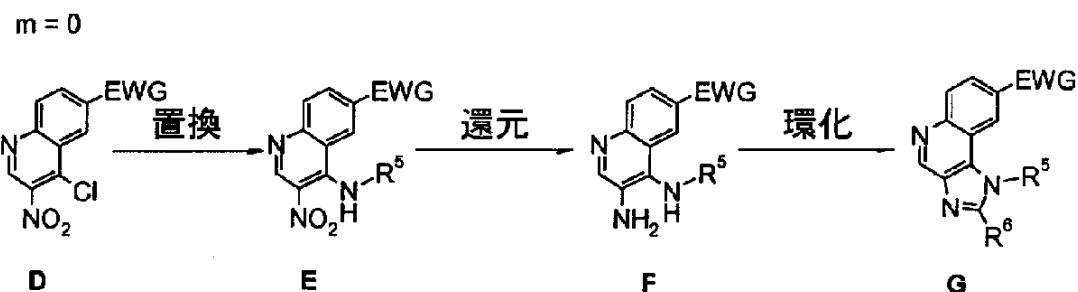
#	構造	MS ($M+H^+$); $t_{\text{Ret.}}$ HPLC [分]	HPLC 方法	
C.41		$M+H^+ = 296$; $t_{\text{Ret.}} = 0.41$	1_FEC	30
C.42		$M+H^+ = 332$; $t_{\text{Ret.}} = 1.37$	LCMSBAS1	

【0112】

c)活性化イミダゾ[4,5-c]キノリン Gの合成

反応スキーム C

【化33】



【0113】

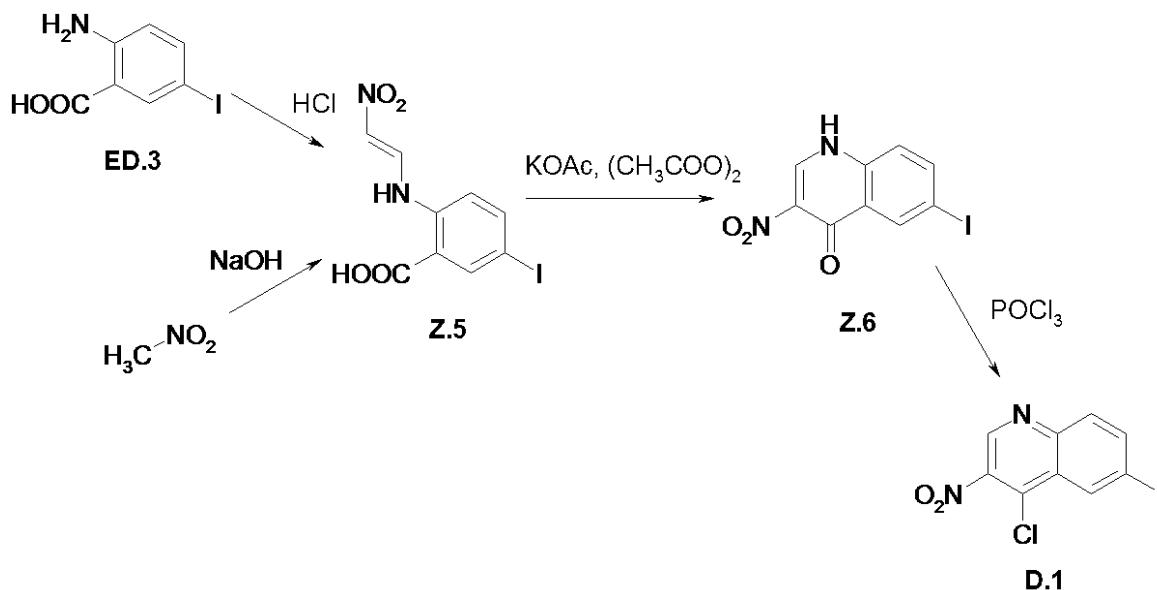
イミダゾ[4,5-c]キノリン系を4-クロロ-3-ニトロ-キノリン（これらはその6位で脱離基EWG、例えば、ハロゲン、トリフレート又はメシレートにより活性化されている）から出発して合成する。4-クロロ-6-ヨード-3-ニトロ-キノリン（D.1）又は6-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-キノリン（D.2）を使用することが好ましい。

第一工程で、基R⁵を相当するアミンR⁵-NH₂を経由して求核置換によりとり込み、中間体Eを得る。次いでニトロ基を還元してジアミンFを生成し、この場合、酸、例えば、HCl又は酢酸と合わされた鉄、亜鉛又はスズを還元剤として使用する。芳香族ニトロ化合物を還元するその他の方法が当業者に充分に公知である。その合成の最終工程で、環化をオルトカーボネート、オルトカルボン酸エステル、酸クロリド又はアルデヒドを用いて行なう。

4-クロロ-6-ヨード-3-ニトロ-キノリンD.1の合成方法

【0114】

【化34】



【0115】

アントラニル酸ED.3 (5.06 g, 19.2 ミリモル) を濃HCl (7.0 mL) 中で12時間にわたって20℃で攪拌する。第二の丸底フラスコ中で、ニトロメタン(2.56 g, 42.0 ミリモル)を氷 (6.0 g, 333 ミリモル) とNaOH (2.53 g, 63.4 ミリモル) の混合物に滴下して添加し、その混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで1時間にわたって20℃に加熱し、次いで氷/HCl混合物 (5 g/7 mL) に注ぎ、アニリン-HCl混合物と合わせる。その反応混合物を20℃で12時間攪拌し、沈澱を濾過し、H₂Oで洗浄し、乾燥させる。

その沈澱 (Z.5) を無水酢酸 (35 mL) に吸収させ、KOAc (2.19 g, 22.3 ミリモル) と合

10

20

30

40

50

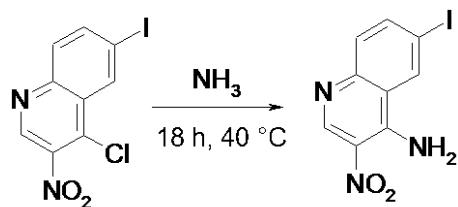
わせ、2時間にわたって120℃に加熱する。溶媒を除去し、残渣を冰酢酸及びH₂Oで洗浄し、乾燥させる。

残渣 (Z.6) を POCl_3 (20 mL, 209 ミリモル) に吸収させ、40分間にわたって120 ℃に加熱する。その反応混合物を1/3まで蒸発させ、氷水に注ぎ、 H_2O で洗浄し、乾燥させ、4-クロロ-6-ヨード-3-ニトロ-キノリン D.1 (4.0 g, 95 %) を得る。

6-ヨード-3-ニトロ-キノリン-4-イルアミン E.1の合成方法

【 0 1 1 6 】

【化 3 5】



D.1

E.1

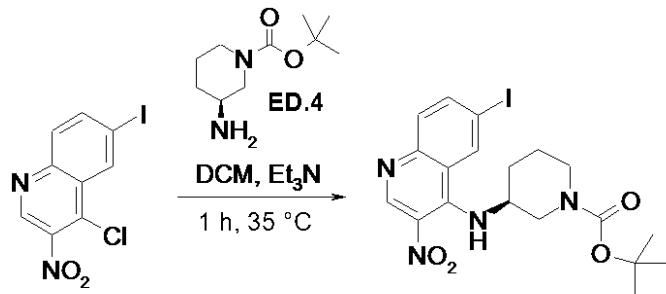
【 0 1 1 7 】

キノリン D.1 (4.0 g, 12.0 ミリモル) をDCM (20 mL) に入れ、0 ℃ に冷却し、MeOH中のアンモニア (6 mL, 42.0 ミリモル) と合わせ、その反応混合物を20 ℃ に加熱し、40 ℃ で18時間攪拌する。その反応混合物を蒸発、乾燥させ、DCM (10 mL) 中で懸濁させ、濾過し、沈澱を水 (5 mL) で洗浄し、真空で乾燥させ、生成物E.1 (3.7 g, 97 %; HPLC-MS: M⁺ S(M+H)⁺ = 316; t_{Re t.} = 0.695 分; 方法 1_FEC) を得る。

tert-ブチル (S)-3-(6-ヨード-3-ニトロ-キノリン-4-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボキシレート - E.24の合成方法

【 0 1 1 8 】

【化 3 6】



D.1

E.24

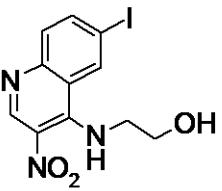
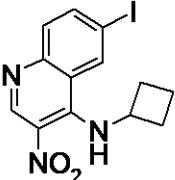
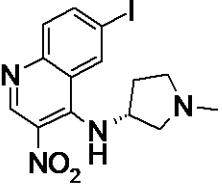
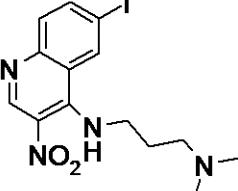
【 0 1 1 9 】

キノリン D.1 (1.5 g, 4.5 ミリモル) 及び tert-ブチル (S)-3-アミノ-ピペリジン-1-カルボキシレート - ED.4 (988 mg, 4.9 ミリモル) を DCM (5 mL) に吸収させ、Et₃N (620 μL, 4.5 ミリモル) と合わせ、35 °C で 1 時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を MeOH (10 mL)、水 (10 mL) 及び飽和 K₂CO₃ 溶液 (2 mL) に吸収させ、沈澱を濾過し、水 (5 mL) 及び MeOH (5 mL) で洗浄し、凍結乾燥し、生成物 E.24 (2.1 g, 92 %; HPLC-MS: MS (M+H)⁺ = 499; t_{Ret.} = 1.212 分; 方法 1_FEC) を得る。

他のニトロキノリンE.2 - E.30をニトロキノリン E.1又はE.24と同様にして調製する（表7）。

【 0 1 2 0 】

【表9】

#	構造	MS (M+H) ⁺	t _{ret} HPLC [分] HPLC 方法
E.1		316	0.695 1_FEC
E.2		360	0.622 1_FEC
E.3		370	1.252 1_FEC
E.4		374	0.649 1_FEC
E.5		387	0.399 1_FEC
E.6		399	0.494 1_FEC
E.7		399	0.474 1_FEC
E.8		401	0.431 1_FEC

【0121】

E.9		413	1.062 1_BAS_MeOH_POS	
E.10		413	0.465 1_FEC	10
E.11		441	0.592 1_FEC	
E.12		358	1.171 1_FEC	20
E.13		441	0.695 1_FEC	
E.14		360	0.617 1_FEC	30
E.15		427	0.793 1_BAS	
E.16		386	0.989 1_FEC	40

【 0 1 2 2 】

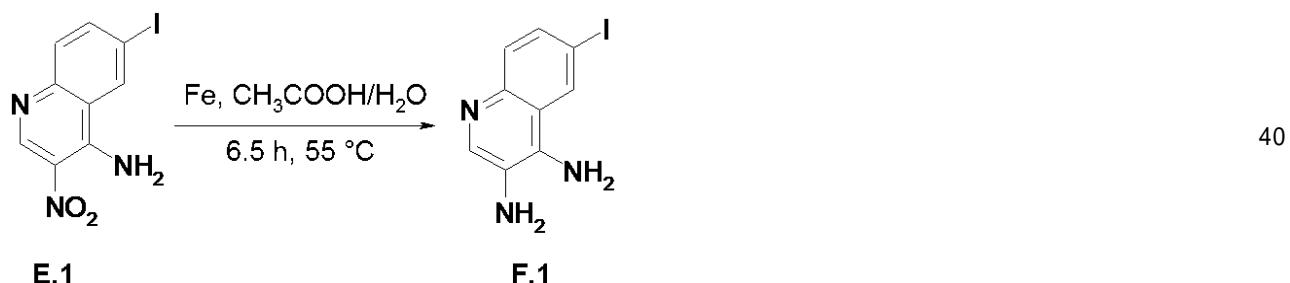
E.17		441	0.695 1_FEC	
E.18		413	0.466 1_FEC	10
E.19		420	1.319 1_FEC	
E.20		387	0.442 1_FEC	20
E.21		413	1.037 1_BAS_MeOH_POS	
E.22		400	1.043 1_FEC	30
E.23		400	1.119 1_FEC	
E.24		499	1.212 1_FEC	40

E.25		485	1.328 1_FEC	
E.26		379	0.307 1_FEC	10
E.27		485	1.301 1_FEC	
E.28		330	0.737 1_FEC	20
E.29		344	0.891 1_FEC	
E.30		441	0.695 1_FEC	30

【 0 1 2 4 】

6-ヨード-キノリン-3,4-ジアミン F.1の合成方法

【化37】



【 0 1 2 5 】

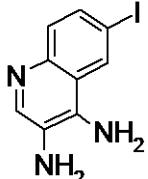
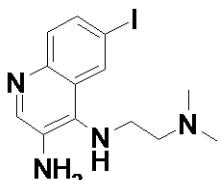
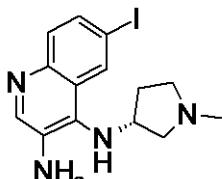
ニトロキノリン E.1 (3.7 g, 11.7 ミリモル) 及び鉄(3.4 g, 60.1 ミリモル) を冰酢酸 (3 mL) と水 (15 mL) の混合物に吸収させ、55 で6.5 時間攪拌する。その反応混合物をアルカリ性 (pH < 12) にし、沈澱をセライトにより濾過し、全フィルターを D CM/MeOH 1:1 (600 mL) 中で懸濁させ、濾過し、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。固体を水 (20 mL) 中で懸濁させ、濾過し、生成物 F.1 (3.24 g, 97 %; HPLC-M 50

S: $MS(M+H)^+ = 286$; $t_{Ret.} = 0.311$ 分; 方法 1_FEC) を得る。

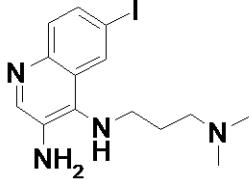
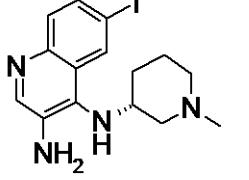
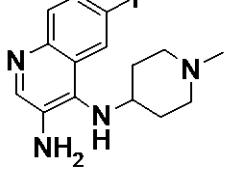
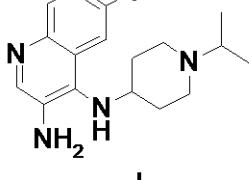
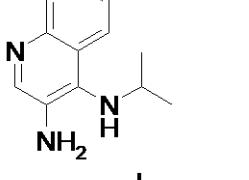
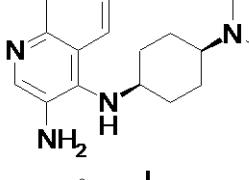
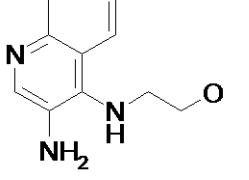
ジアミノキノリンF.2 - F.30を化合物 F.1と同様にして調製する (表8)。

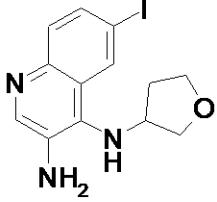
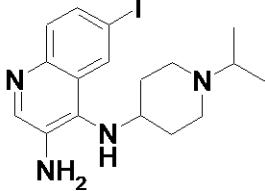
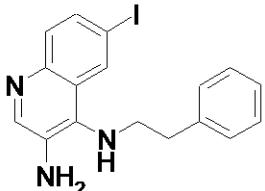
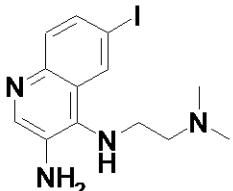
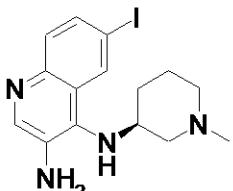
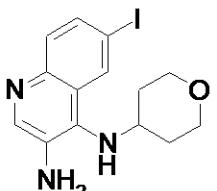
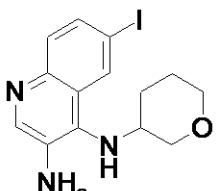
【0 1 2 6】

【表10】

#	構造	MS (M+H) ⁺	t _{Ret.} HPLC [分]	HPLC 方法	
F.1		286	0.311	1_FEC	10
F.2		330	0.423	1_FEC	
F.3		340	0.690	1_FEC	20
F.4		344	0.349	1_FEC	
F.5		357	0.126	1_FEC	30
F.6		369	0.129	1_FEC	
F.7		369	0.897	1_BAS_MeOH_POS	40

【0 1 2 7】

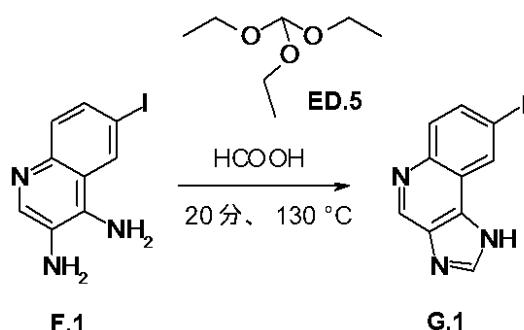
F.8		371	0.127 1_FEC	
F.9		383	0.982 1_BAS_MeOH_POS	10
F.10		383	0.126 1_FEC	
F.11		411	0.968 1_BAS_MeOH_POS	20
F.12		328	0.970 1_BAS_MeOH_POS	
F.13		411	0.626 1_BAS	30
F.14		330	0.337 1_FEC	
F.15		397	0.618 1_BAS	40

F.16		356	0.583 1_BAS	
F.17		411	0.626 1_BAS	10
F.18		383	0.125 1_FEC	
F.19		390	0.901 1_FEC	20
F.20		357	0.127 1_FEC	
F.21		383	0.939 1_BAS_MeOH_POS	30
F.22		370	0.606 1_BAS	
F.23		370	0.656 1_BAS	40

F.24		469	0.896 1_FEC	
F.25		455	0.198 1_FEC	10
F.26		479	1.430 1_FEC	
F.27		455	0.800 1_FEC	20
F.28		330	0.701 1_FEC	
F.29		344	0.958 1_FEC	30
F.30		411	0.626 1_BAS	

【 0 1 3 0 】
8-ヨード-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン G.1の合成方法

【化38】



F.1

G.1

10

【0131】

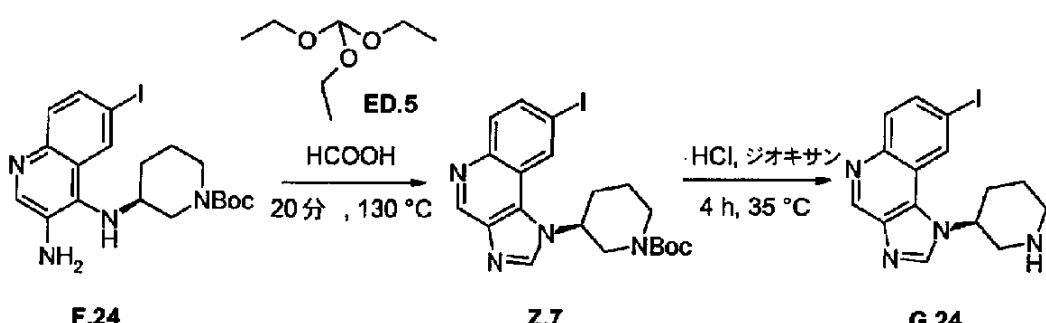
ジアミノキノリン F.1 (800 mg, 2.8 ミリモル) をギ酸 (500 mg) に吸収させ、トリエチルオルトホルメートED.5 (3.0 g, 20.2 ミリモル) と合わせ、130 で20分間攪拌する。その反応混合物を蒸発、乾燥させ、残渣をアンモニア (10 mL, MeOH中4M) に吸収させ、再度蒸発、乾燥させ、生成物G.1 (610 mg, 74 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 296; t_{Ret.} = 0.444分; 方法 1_FEC) を得る。

8-ヨード-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンG.24の合成方法

【0132】

【化39】

20



F.24

Z.7

G.24

30

【0133】

ジアミノキノリン F.24 (1.0 g, 2.1 ミリモル) をギ酸 (200 mg) に吸収させ、トリエチルオルトホルメートED.5 (2.0 g, 13.5 ミリモル) と混合し、130 で20分間攪拌する。その反応混合物を蒸発、乾燥させ、残渣をCH₃CN (10 mL) に吸収させ、アンモニア (2 mL, 30 %) と合わせ、凍結乾燥し、中間体生成物Z.7 (1.0 g, 98 %) を得る。

中間体生成物Z.7 (1.0 g, 2.1 ミリモル) をジオキサン (5 mL) に吸収させ、HCl (4.2 mL, 16.8 ミリモル, ジオキサン中4M) と合わせ、35 で4時間攪拌する。溶媒を除き、生成物G.24 (1.0 g, 100 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 379; t_{Ret.} = 0.345 分; 方法 1_FEC) を得る。

その他のイミダゾ[4,5-c]キノリンG.2 - G.29を化合物 G.1又はG.24と同様にして調製する (表9)。

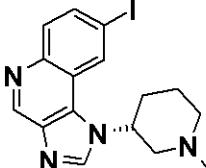
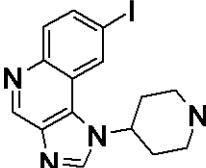
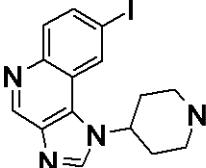
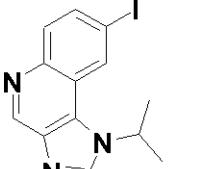
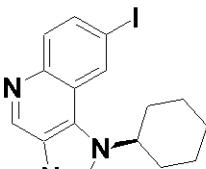
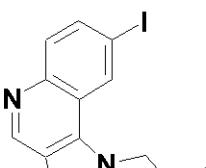
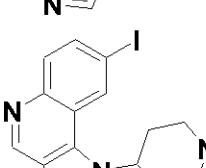
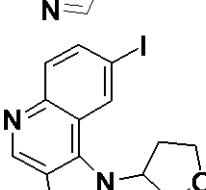
【0134】

40

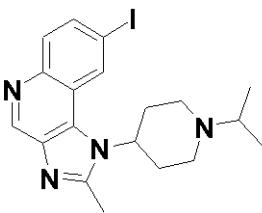
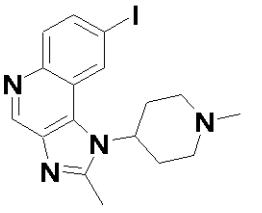
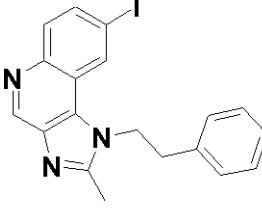
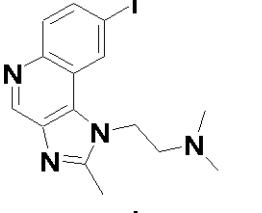
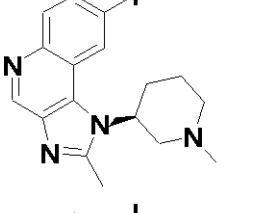
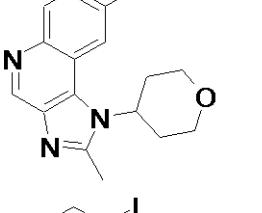
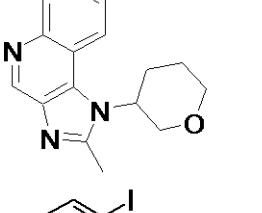
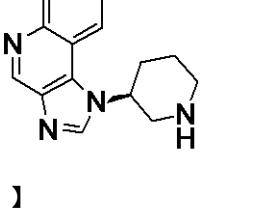
【表 1 1】

#	構造	MS (M+H) ⁺	t _{Ret.} HPLC [分] HPLC 方法
G.1		296	0.444 1_FEC
G.2		340	0.428 1_FEC
G.3		350	1.167 1_FEC
G.4		354	0.483 1_FEC
G.5		367	0.304 1_FEC
G.6		379	0.273 1_FEC
G.7		379	0.138 1_FEC
G.8		381	0.136 1_FEC

【0 1 3 5】

G.9		393	0.901 1_BAS_MeOH_POS	10
G.10		393	0.317 1_FEC	
G.11		421	1.009 1_BAS_MeOH_POS	
G.12		338	0.886 1_BAS_MeOH_POS	20
G.13		421	0.426 1_FEC	
G.14		340	0.688 1_FEC	30
G.15		407	0.658 1_BAS	
G.16		366	0.822 1_FEC	40

【 0 1 3 6 】

G.17		435	1.008 1_BAS_MeOH_POS	
G.18		407	0.357 1_FEC	10
G.19		414	1.281 1_FEC	
G.20		381	0.238 1_FEC	20
G.21		407	0.964 1_BAS_MeOH_POS	
G.22		394	0.976 1_FEC	30
G.23		394	1.095 1_FEC	
G.24		379	0.345 1_FEC	40

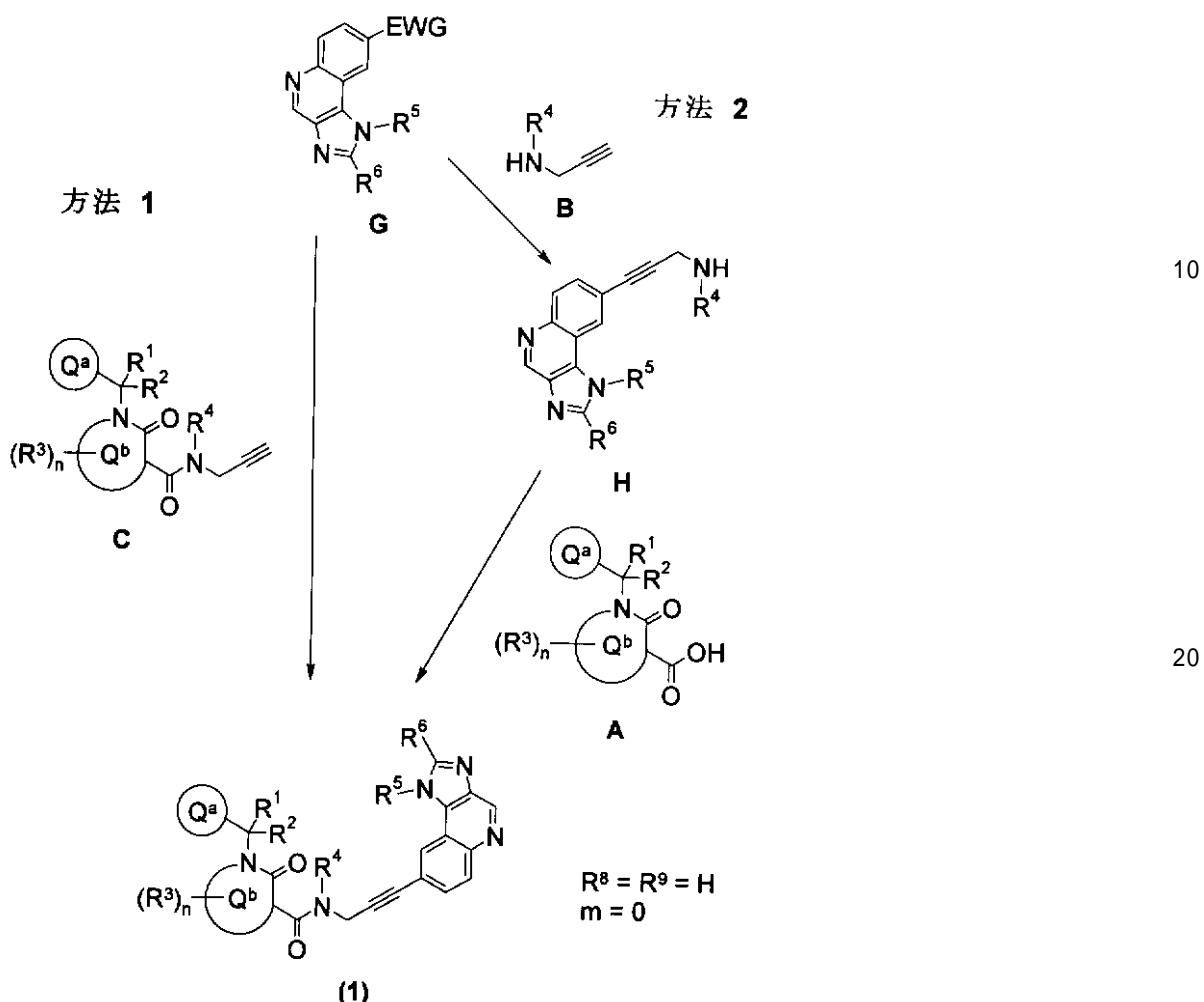
G.25		365	0.317 1_FEC	
G.26		499	1.425 1_FEC	10
G.27		365	0.280 1_FEC	
G.28		352	1.78 LCMSBAS1	20
G.29		421	0.426 1_FEC	

【 0 1 3 8 】

d)活性化イミダゾ[4,5-c]キノリン Gを経由しての本発明の化合物(1)の合成
反応スキーム D

30

【化 4 0】



【0139】

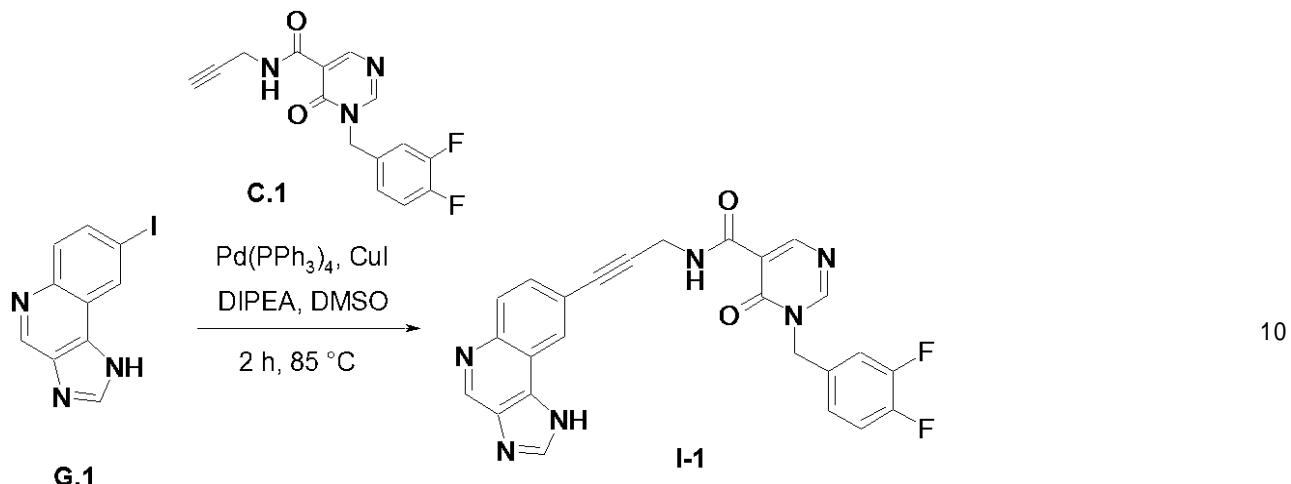
活性化イミダゾ[4,5-c]キノリン G から出発して、本発明の化合物 (1)を二つの合成経路により得てもよい。方法 1によれば、イミダゾ[4,5-c]キノリン Gをソノガシラ反応でプロパルギルアミド Cと直接反応させる。また、その反応を方法 2に従って 2 工程で行なってもよく、最初にプロパルギルアミン Bと反応させて化合物 Hを生成し、続いて複素環カルボン酸 Aとのアミドカップリングを行なう。アミドカップリングでは、好適な活性化試薬、例えば、HATU、TBTU、CDI、DCC、DIC、EDC 等を使用してもよい。

方法 1を使用する本発明の化合物 (1)の合成：

1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)-プロブ-2-インイル]-アミド (I-1)の合成方法

【0140】

【化41】



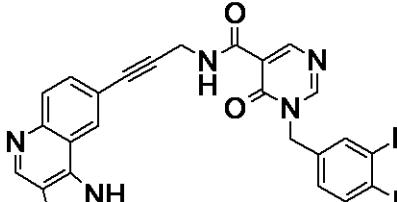
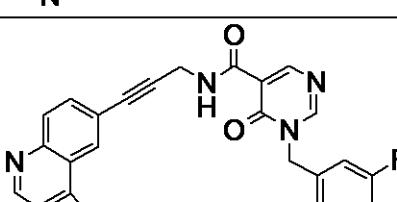
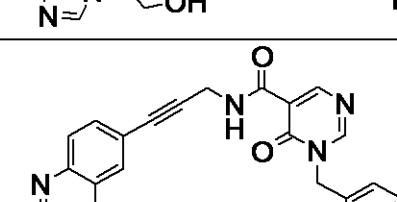
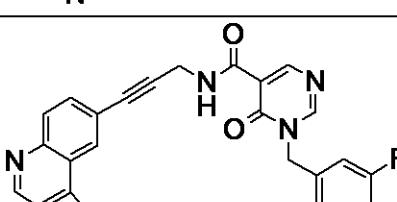
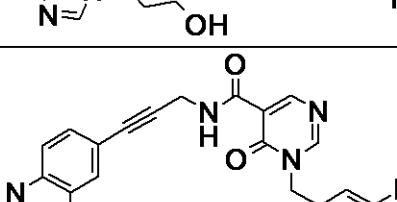
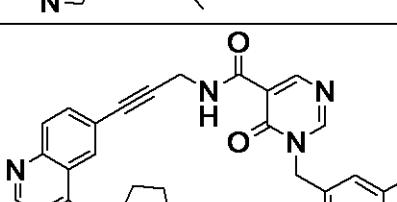
【0141】

8-ヨード-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン G.1 (70.0 mg, 0.20 ミリモル)、プロパルギルアミド C.1 (63.4 mg, 0.20 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (2.2 mg, 2.0 μ モル, 10 モル%)、ヨウ化銅 (I) (1.0 mg, 10 μ モル, 5 モル%) 及びDIPEA (123 mg, 1.0 ミリモル) をDMSO (700 μ L) に吸収させ、アルゴン雰囲気下で85 で2 時間攪拌する。その反応混合物を分取HPLC-MS (アセトニトリル/水, 变性剤としてのHCOOH) により精製し、I-1 (54 mg, 60 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 471; $t_{\text{Ret.}} = 1.34$ 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

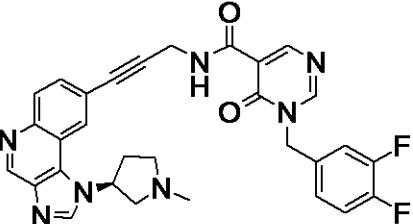
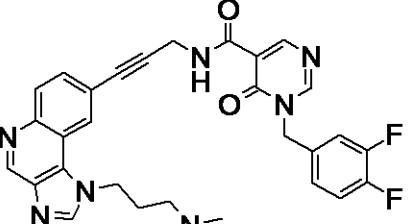
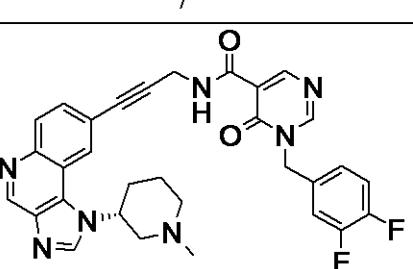
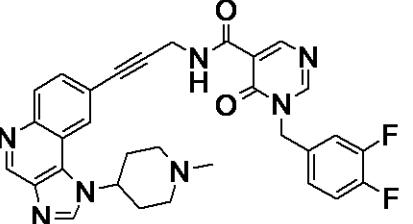
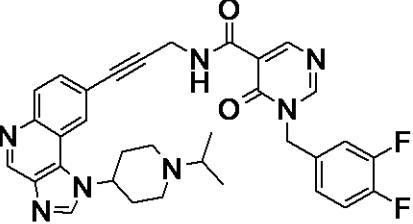
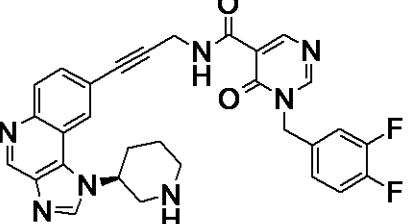
本発明の実施例化合物 I-2 - I-15、II-1 - II-35及びIII-1 - III-34 を実施例化合物化合物 I-1と同様にして調製する (表10)。

【0142】

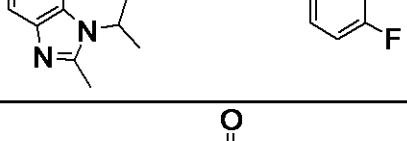
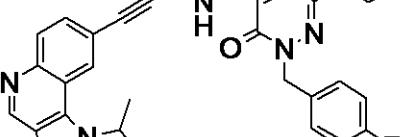
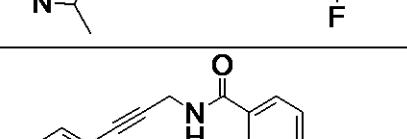
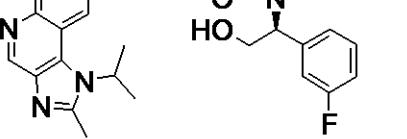
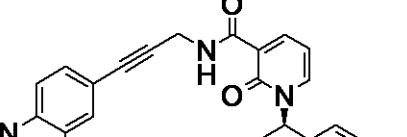
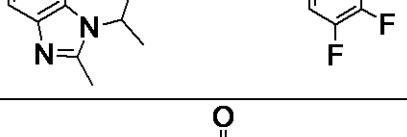
【表 1 2】

#	構造	MS (M+H) ⁺	t _{Ret.} HPLC [分] HPLC 方法
I-1		471	1.34 LCMSBAS1
I-2		515	1.48 LCMSBAS1
I-3		525	1.75 LCMSBAS1
I-4		529	1.50 LCMSBAS1
I-5		542	1.62 LCMSBAS1
I-6		554	1.66 LCMSBAS1

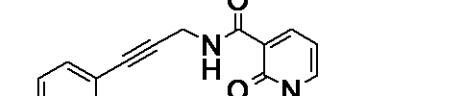
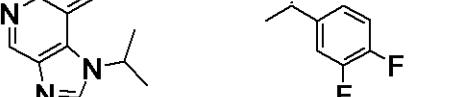
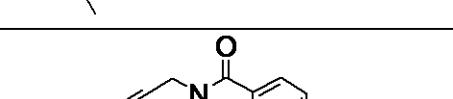
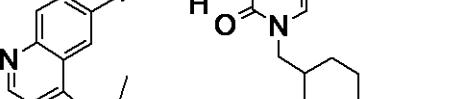
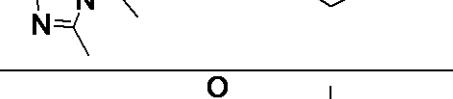
【0143】

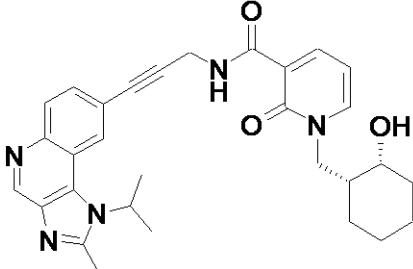
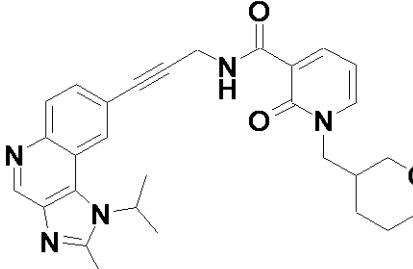
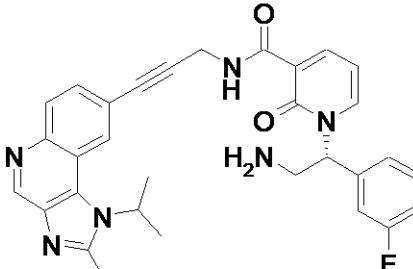
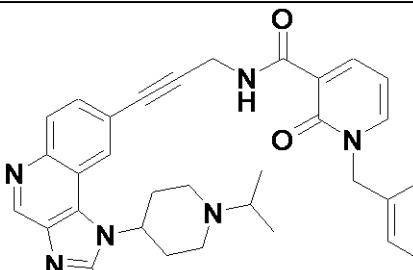
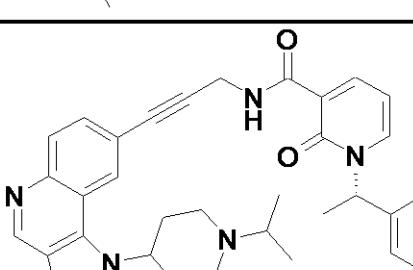
I-7		554	1.66 LCMSBAS1	
I-8		556	1.66 LCMSBAS1	10
I-9		568	1.71 LCMSBAS1	20
I-10		568	1.62 LCMSBAS1	
I-11		596	1.76 LCMSBAS1	30
I-12		554	1.58 LCMSBAS1	40

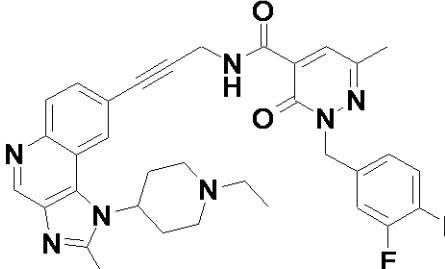
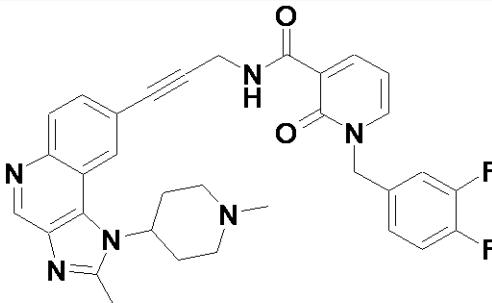
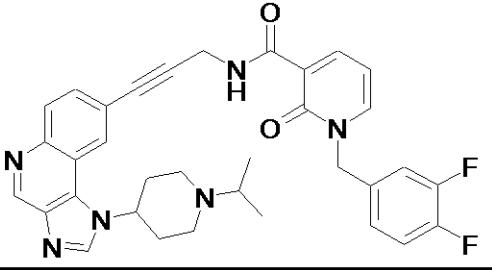
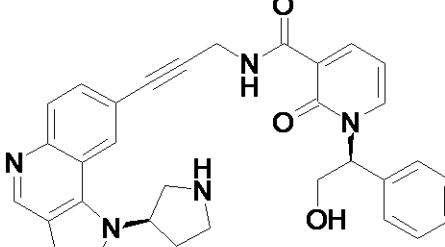
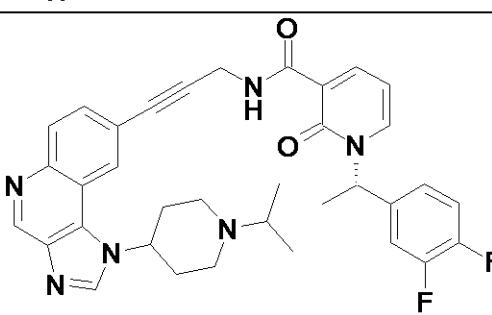
I-13		540	1.55 LCMSBAS1
I-14		554	1.54 LCMSBAS1
I-15		540	1.32 LCMSBAS1
II-1		555	2.07 LCMSBAS1
II-2		490	1.76 LCMSBAS1
II-3		526	1.80 LCMSBAS1

II-4		561	2.04 LCMSBAS1
II-5		571	2.11 LCMSBAS1
II-6		538	1.67 LCMSBAS1
II-7		540	1.87 LCMSBAS1
II-8		510	2.15 LCMSBAS1
II-9		556	1.68 LCMSBAS1

II-10		527	2.72 LCMSBAS1
II-11		555	2.07 LCMSBAS1
II-12		557	1.76 LCMSBAS1
II-13		527	1.78 LCMSBAS1
II-14		510	2.03 LCMSBAS1
II-15		557	1.75 LCMSBAS1

II-16		543	1.38 LCMSBAS1
II-17		540	1.87 LCMSBAS1
II-18		496	1.95 LCMSBAS1
II-19		557	1.99 LCMSBAS1
II-20		527	1.72 LCMSBAS1
II-21		520	1.67 LCMSBAS1

II-28		512	1.75 LCMSBAS1	10
II-29		498	1.60 LCMSBAS1	20
II-30		555	1.67 LCMSBAS1	20
II-31		609	1.89 LCMSBAS1	30
II-32		623	1.90 LCMSBAS1	40

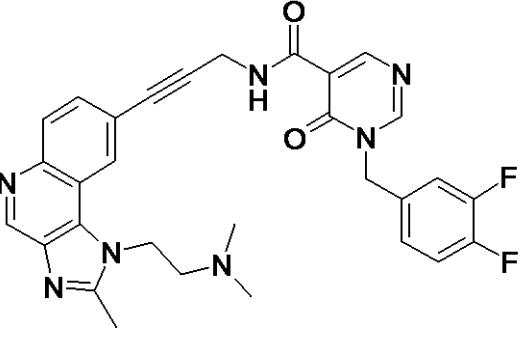
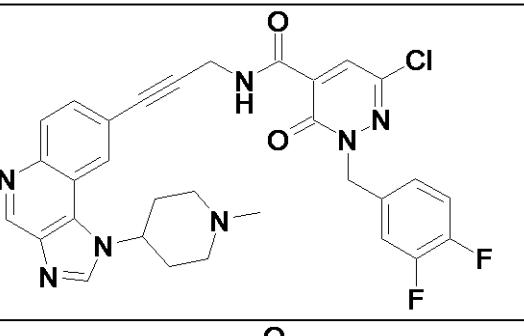
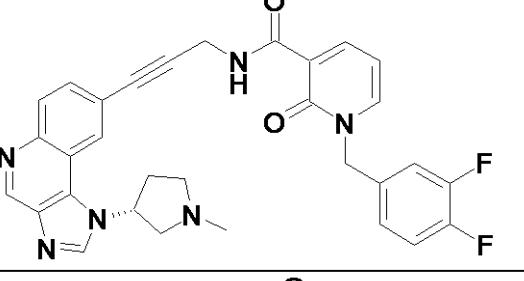
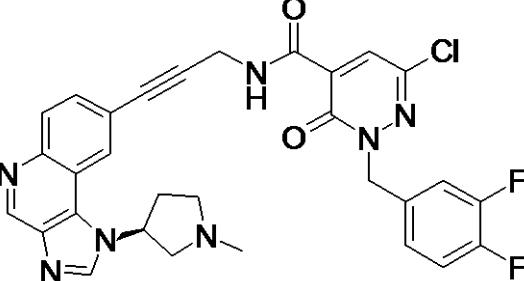
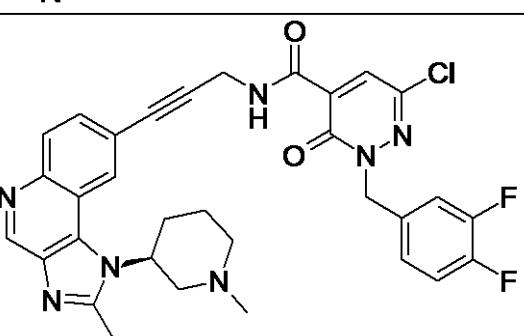
II-33		638	2.25 LCMSBAS1	10
II-34		581	1.73 LCMSBAS1	
II-35		595	1.82 LCMSBAS1	20
III-1		533	1.44 LCMSBAS1	30
III-2		609	1.93 LCMSBAS1	

【 0 1 5 1 】

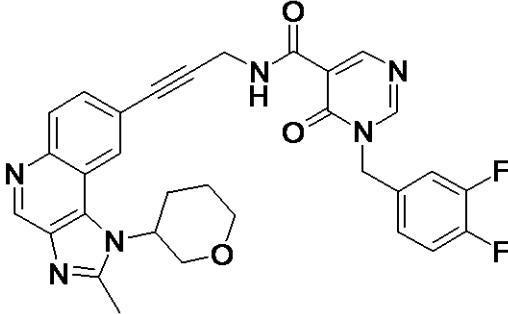
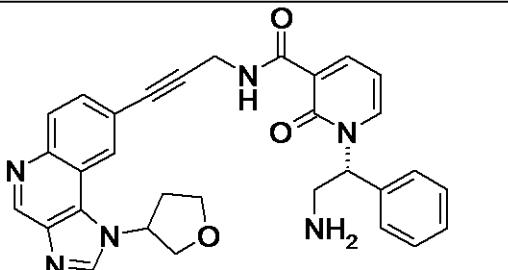
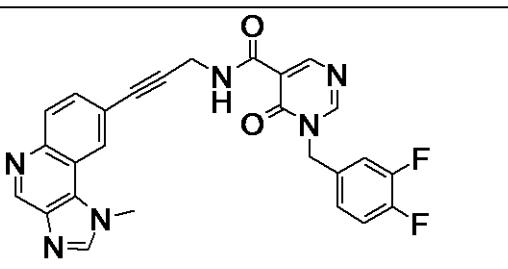
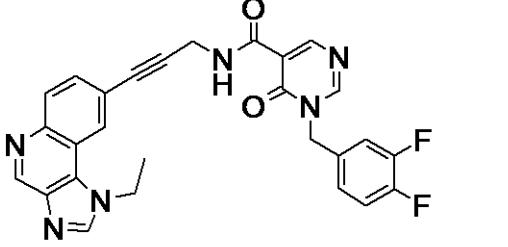
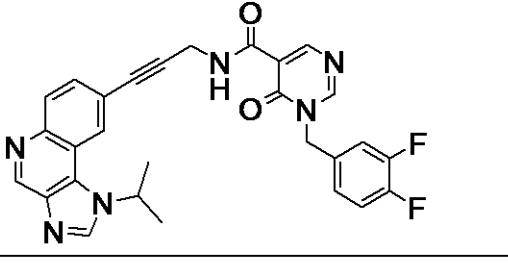
III-3		610	2.06 LCMSBAS1	10
III-4		610	2.06 LCMSBAS1	20
III-5		623	2.13 LCMSBAS1	30
III-6		595	1.82 LCMSBAS1	40
III-7		625	1.78 LCMSBAS1	

【 0 1 5 2 】

III-8		547	1.48 LCMSBAS1	
III-9		468	1.42 LCMSBAS1	10
III-10		505	1.64 LCMSBAS1	20
III-11		514	1.55 LCMSBAS1	30
III-12		478	1.49 LCMSBAS1	40

III-13		556	1.64 LCMSBAS1	10
III-14		604	1.92 LCMSBAS1	
III-15		553	1.74 LCMSBAS1	20
III-16		588	1.97 LCMSBAS1	30
III-17		614	1.91 LCMSBAS1	40

【 0 1 5 6 】

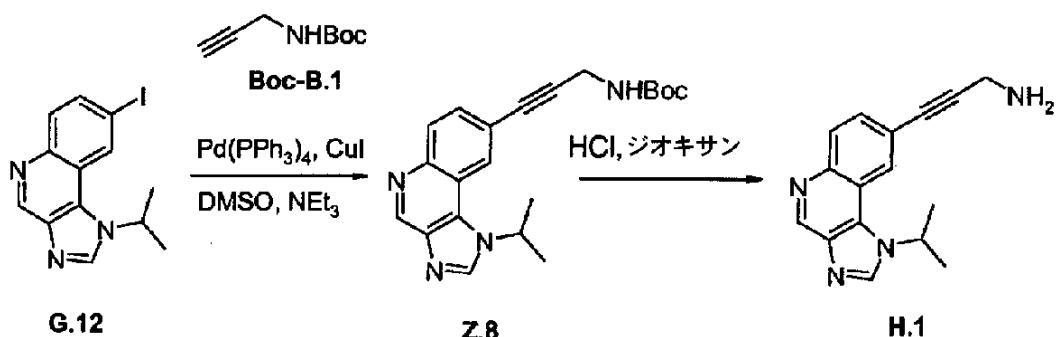
III-28		569	1.70 LCMSBAS1	10
III-29		533	1.48 LCMSBAS1	
III-30		485	1.55 LCMSBAS1	20
III-31		499	1.62 LCMSBAS1	30
III-32		513	1.68 LCMSBAS1	

【 0 1 5 8 】

方法 2 を使用する本発明の化合物 (1) の合成：

3-(1-イソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)-プロピ-2-インイルアミン H.1 の合成方法

【化 4 2】



【 0 1 5 9 】

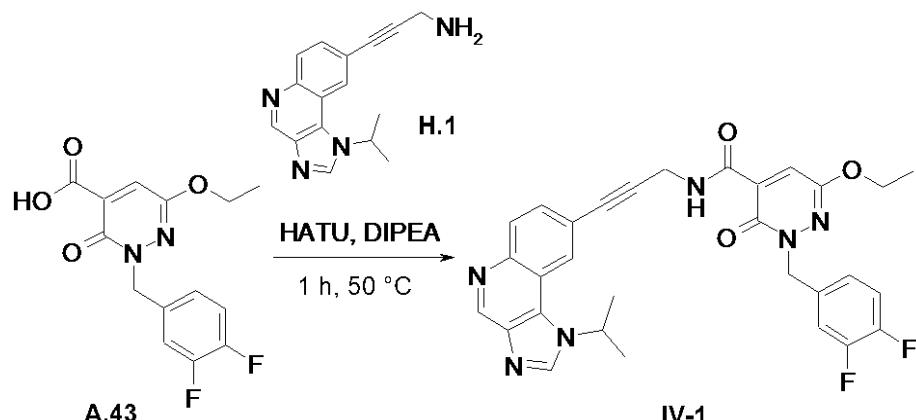
8-ヨード-1-イソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン G.12 (1.9 g, 5.5 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (192 mg, 0.2 ミリモル, 10モル%)及びヨウ化銅(I) (21 mg, 0.1 ミリモル, 5 モル%)をDMSO (15 mL)に吸収させ、DIPEA (4.5 mL, 27.7 ミリモル) 及びN-Boc-プロパルギルアミン Boc-B.1 (1.1 g, 6.7 ミリモル) と合わせ、20 °C で22時間攪拌する。その反応混合物を分取HPLC/MS (塩基性変性剤) により精製し、中間体生成物Z.8 (1.62 g, 80 %)を得る。

中間体生成物Z.8 (1.62 g, 4.5 ミリモル) をジオキサン (5 mL) に吸収させ、HCl (15 mL, 60 ミリモル, ジオキサン中) と合わせ、20 °C で30分間攪拌する。沈澱を濾過し、ジオキサン (20 mL) 及びジエチルエーテル (3 x 75 mL) で洗浄し、乾燥させ、生成物H.1 (1.45 g, 54 %) を得る。

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-エトキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [3-(1-イソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)-プロピ-2-インイル]-アミド IV-1の合成方法

【 0 1 6 0 】

【化43】



【0161】

カルボン酸 A.43 (55 mg, 0.16 ミリモル) をDMSO (500 μ L) に入れ、DIPEA (89 μ L, 0.5 ミリモル) 及びHATU (91 mg, 0.24 ミリモル) と合わせ、20 で10分間攪拌する。次いでアミン H.1 (95 mg, 0.16 ミリモル) を添加し、その反応混合物を1時間にわたって50 に加熱する。その反応混合物を分取HPLC/MS (塩基性変性剤) により精製し、生成物 IV-1 (15 mg, 17 %; HPLC-MS: $MS(M+H)^+ = 557$; $t_{Ret.} = 2.07$ 分; 方法 LCMSBAS1) を得る (表11)。

【0162】

【表13】

#	構造	$MS(M+H)^+$	$t_{Ret.}$ HPLC [分] HPLC 方法
IV-1		557	2.07 LCMSBAS1

【0163】

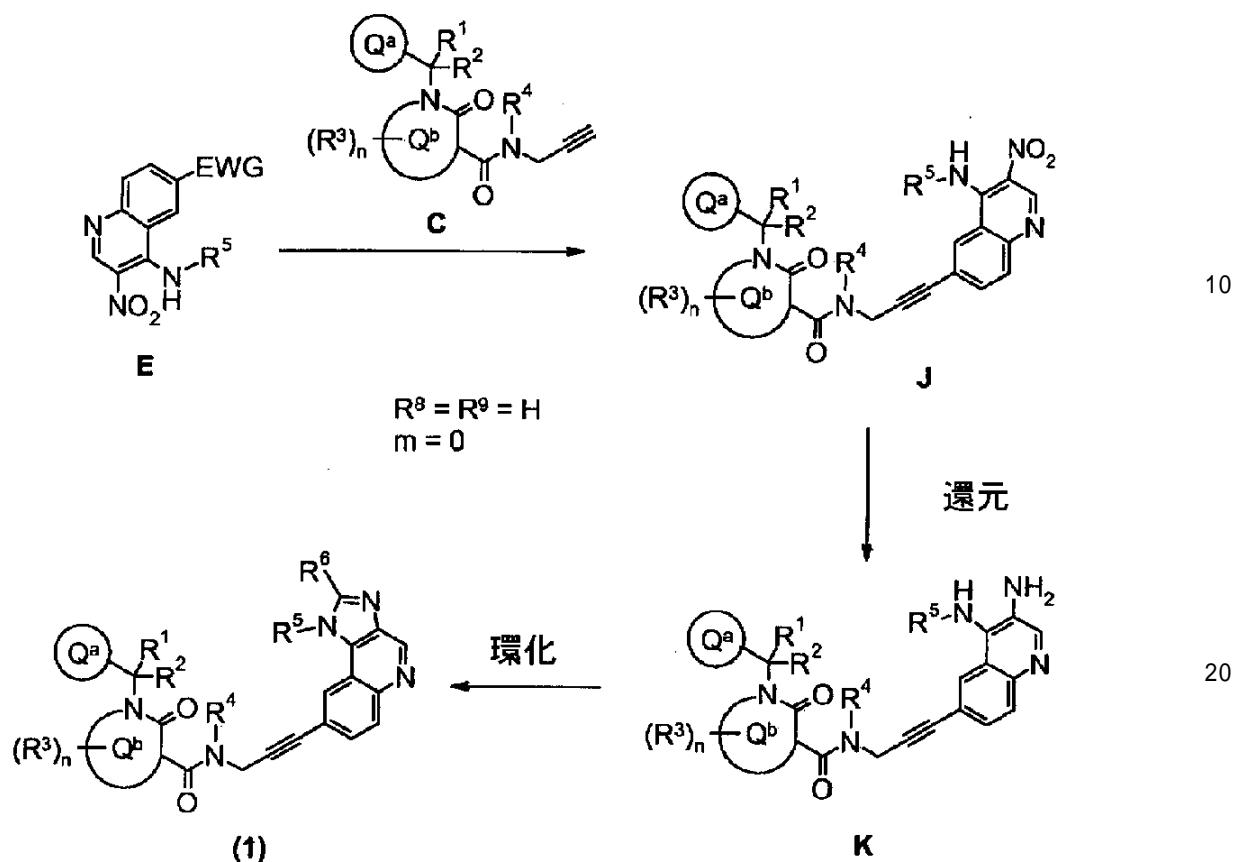
e)活性化イミダゾ[4,5-c]キノリン Gを経由しての本発明の化合物 (1)の合成
反応スキーム E

10

20

30

【化44】



【0164】

反応スキーム Dによる操作とは別に、本発明の化合物 (1)をまた活性化ニトロキノリン Eから出発して合成の別法により調製してもよい(反応スキーム E)。第一工程で、ニトロキノリン Eをソノガシラ反応でプロパルギルアミド Cとカップリングし、得られた中間体 J を還元してジアミン Kを生成し、次いで環化を完結して (Gを生成するための、例えば、オルトカーボネート、オルトカルボン酸エステル、酸クロリド又はアルデヒドとの中間体 Fの反応と同様にして) 最終化合物 (1)を生成する。

中間体 J の合成方法

ソノガシラ反応を先に記載された実施例化合物 I-1の合成の条件と同様にして相当する成分 E 及び C を用いて行なう(表12)。

【0165】

【表 1 4】

#	構造	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} HPLC [分] HPLC 方法
J.1		505	0.988 1_FEC
J.2		519	1.126 1_FEC
J.3		533	1.224 1_FEC

【 0 1 6 6 】

還元された中間体 K (ジアミン) の合成方法

中間体 J の還元を先に記載された E.1 から F.1 への還元の条件と同様にして行なう (表 30-13)。

【表 15】

#	構造	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} HPLC [分] HPLC 方法
K.1		475	0.761 1_FEC 10
K.2		489	0.843 1_FEC
K.3		503	0.794 1_FEC 20

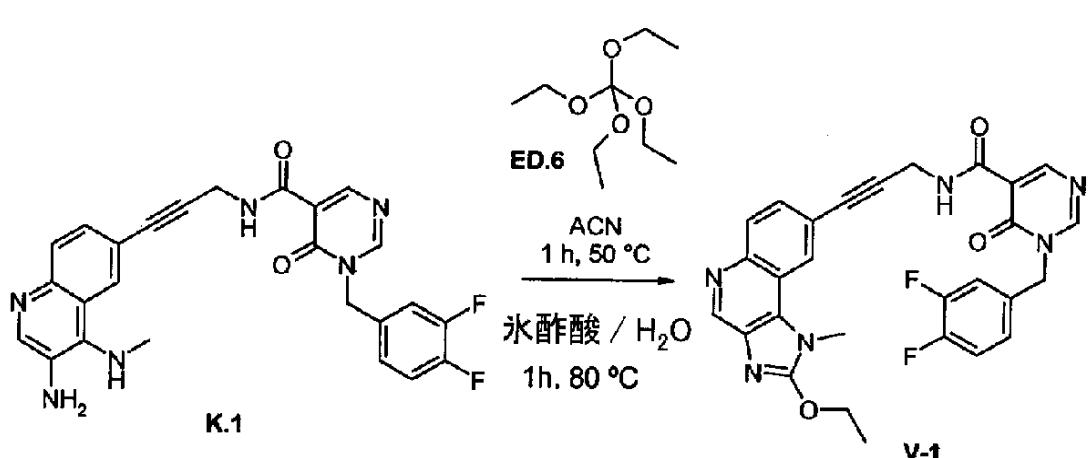
【0167】

環化別法1:

1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(2-エトキシ-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)-プロピ-2-インイル]-アミド (V-1)の合成方法

【化45】

30



40

【0168】

ジアミン K.1 (50 mg, 0.1 ミリモル) をアセトニトリル (1 mL) に入れ、テトラエチルオルトカーボネートED.6 (235 mg, 1.1 ミリモル) と合わせ、50 で 1 時間攪拌する

50

。その反応混合物を氷酢酸 (1 mL) 及び水 (0.5 mL) と合わせ、80 で 1 時間攪拌し、溶媒を除き、残渣を分取HPLC (ACN/水, 变性剤としてのHCOOH) により精製し、実施例化合物 V-1 (59 mg, 72 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 529; t_{Ret.} = 1.76 分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

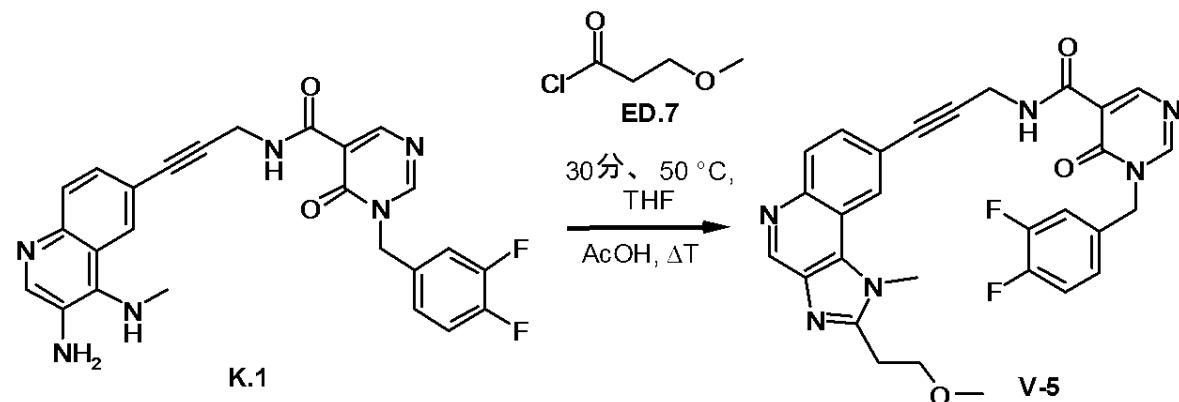
実施例化合物 V-2 - V.4 を化合物 V-1と同様にして合成する (表14)。

環化別法2:

1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸 {3-[2-(2-メトキシ-エチル)-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]-プロブ-2-インイル}-アミド (V-5) の合成方法

【0169】

【化46】



【0170】

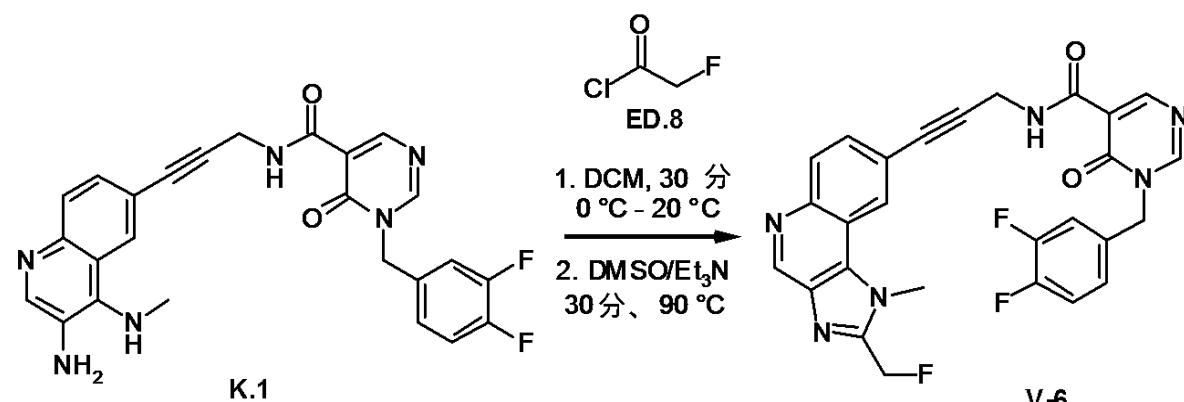
ジアミン K.1 (50 mg, 0.10 ミリモル) をTHF (1 mL) に入れ、THF (1 mL) 中の3-メトキシプロピオン酸クロリドED.7 (16 mg, 0.14 ミリモル) と合わせ、その反応混合物を50 で30分間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を氷酢酸 (1 mL) に吸収させ、90 で 1 時間攪拌する。次いでその反応混合物を酢酸エチル (2 mL) と合わせ、マイクロウェーブ反応器中で130 で10分間そして145 で15分間加熱し、次いで分取HPLC/MS (MeOH/水, 变性剤としてのNH₃/NH₄HCO₃) により精製し、実施例化合物 V-5 (12 mg, 20 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 543; t_{Ret.} = 1.65 分; 方法 LCMSBAS1)を得る (表14)。

環化別法3:

1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(2-フルオロメチル-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)-プロブ-2-インイル]-アミド (V-6) の合成方法

【0171】

【化47】



【0172】

ジアミン K.1 (55 mg, 0.1 ミリモル) をDCM (1 mL) に入れ、トリエチルアミン (18 mg, 0.2 ミリモル) と混合し、0 に冷却する。DCM (1 mL) 中のフルオロアセチルク

10

20

30

40

50

ロリドED.8 (18 mg, 0.2 ミリモル) を1分以内に滴下して添加し、その反応混合物を20に加熱し、20で30分間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をDMSO (1 mL) 及びトリエチルアミン (24 mg, 0.2 ミリモル) に吸収させ、90で30分間加熱する。その反応混合物を分取HPLC/MS (MeOH/水, 变性剤としてのNH₃/NH₄HCO₃)により直接精製し、実施例化合物V-6 (11 mg, 18 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 517; t_{Ret.} = 1.65分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

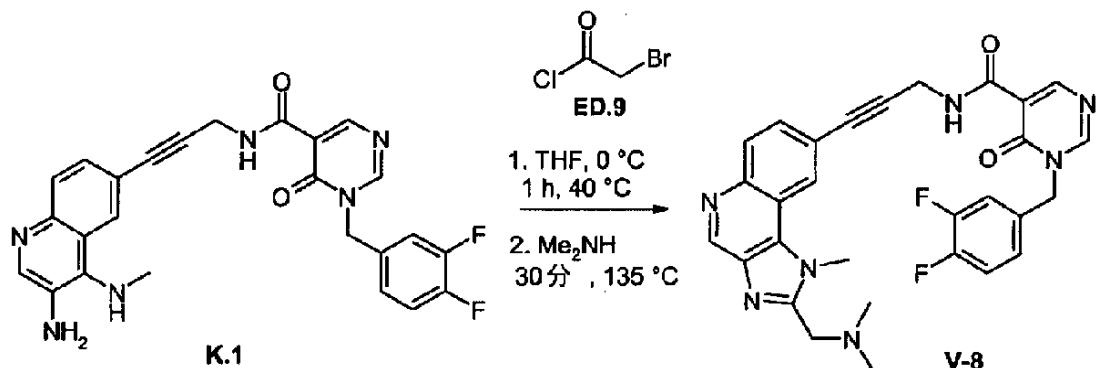
実施例化合物V-7をV-6と同様にして合成する(表14)。

環化別法4:

1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(2-ジメチルアミノメチル-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル)-プロピ-2-インイル]-アミド (V-8)の合成方法

【0173】

【化48】



【0174】

ジアミンK.1 (60 mg, 0.1 ミリモル) をTHF (1 mL)に入れ、0に冷却し、THF (1 mL)中のブロモアセチルクロリドED.9 (23.9 mg, 0.2 ミリモル)と合わせ、20に加熱し、40で1時間攪拌する。次いでその反応混合物をジメチルアミン (3 mL, THF中6.0ミリモル)と合わせ、マイクロウェーブ反応器中で135で30分間攪拌する。溶媒を除き、残渣を分取HPLC/MS (ACN/水, 变性剤としてのHCOOH)により精製し、実施例化合物V-8 (10 mg, 15 %; HPLC-MS: MS(M+H)⁺ = 542; t_{Ret.} = 1.60分; 方法 LCMSBAS1)を得る。

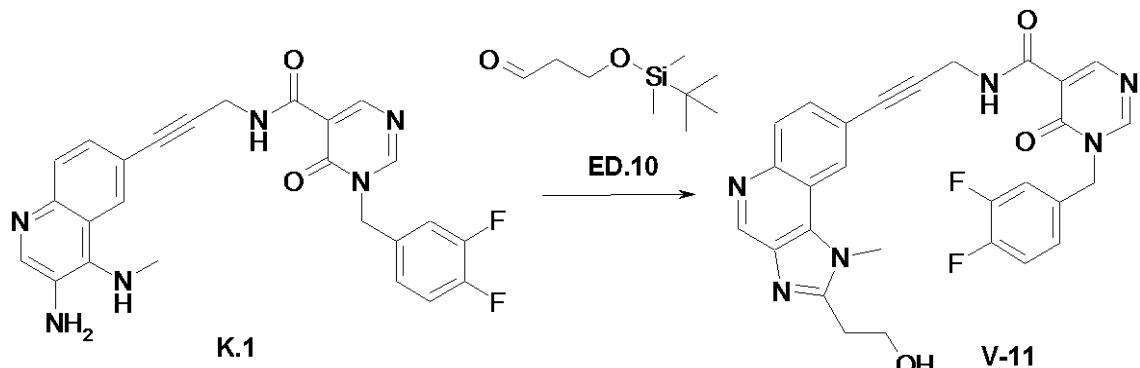
実施例化合物V-9及びV-10をV-8と同様にして合成する(表14)。

環化別法5:

1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸 {3-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-8-イル]-プロピ-2-インイル}-アミド (V-11)の合成方法

【0175】

【化49】



【0176】

10

20

30

40

50

ジアミン K.1 (70 mg, 0.2 ミリモル) 及び3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-プロパノール ED.10 (18 mg, 0.1 ミリモル) をDMF (2 mL) 中で20 で1 時間そして50 で1 時間攪拌する。更にED.10 (15 mg, 0.1 ミリモル) 及び冰酢酸 (30 μ L) を添加し、その混合物を50 で18 時間攪拌する。その反応混合物を冰酢酸 (1 mL) 及び水 (500 μ L) と合わせ、65 で2 時間攪拌し、溶媒を除き、残渣を分取HPLC/MS (ACN/水, 变性剤としてのHCOOH) により精製し、実施例化合物 V-11 (27 mg, 35 %; HPLC-MS: MS($M+H$)⁺ = 527; $t_{Ret.} = 1.51$ 分; 方法 LCMSBAS1)を得る (表14)。

表14

【0177】

【表16】

10

#	構造	MS ($M+H$) ⁺	$t_{Ret.}$ HPLC [分] HPLC 方法
V-1		529	1.76 LCMSBAS1
V-2		561	1.83 LCMSBAS1
V-3		513	1.66 LCMSBAS1
V-4		515	1.68 LCMSBAS1

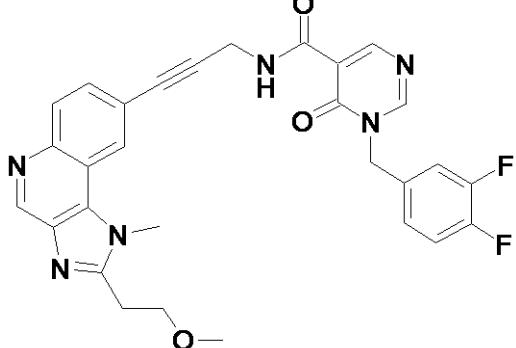
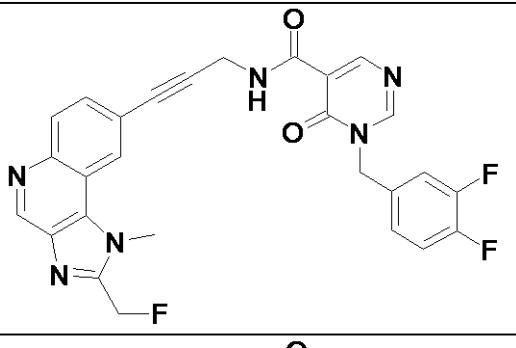
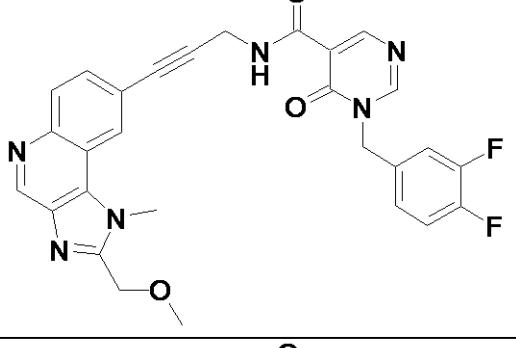
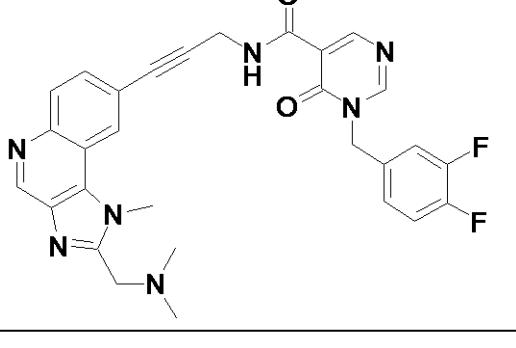
20

30

40

50

【 0 1 7 8 】

V-5		543	1.65
			LCMSBAS1
			10
V-6		517	1.65
			LCMSBAS1
			20
V-7		529	1.63
			LCMSBAS1
			20
V-8		542	1.60
			LCMSBAS1
			30

【 0 1 7 9 】

40

V-9		570	1.73 LCMSBAS1	10
V-10		556	1.65 LCMSBAS1	
V-11		527	1.51 LCMSBAS1	20

【 0 1 8 0 】

下記の実施例は本発明の化合物の生物学的活性を記載するが、本発明をこれらの実施例に限定しない。

一般式(1)の化合物は治療分野におけるそれらの多くの可能な適用を特徴とする。特定のシグナル酵素の抑制、特に培養されたヒト腫瘍細胞の増殖だけでなく、その他の細胞、例えば、内皮細胞の増殖についての抑制効果が関係している、これらの適用が特に挙げられるべきである。

シグナル伝達経路を抑制するキナーゼPDK1についての本発明の化合物の活性を組換え調製されたタンパク質による *in vitro* キナーゼアッセイで測定する。

PDK1 キナーゼアッセイ

N末端でHis₆に結合された組換えヒトPDK1 酵素(aa 52-556)をバキュロウイルス感染昆虫細胞から分離する。精製酵素を、例えば、スコットランドにあるDundee大学から得てもよい。下記の成分を96ウェル丸底皿(Greiner bio-one社, No. 650101)のウェル中で含ませる：

1. APT 緩衝液 (50 mM Tris/Cl pH 7.5、0.05% -メルカプトエタノール、10 mM 酢酸Mg、0.0166% トウイーン20、3.33%DMSO)中の種々の濃度(例えば、10 μMで始まって、1:5の段階で希釈された)の試験すべき化合物15 μL

2. 15 μL のHis₆-PDK1 (aa 52-556) 3.33 ng/ウェル) 及び英國ノッチンガムにあるPfizer Pharmaceuticals Limitedにより合成されたPDKtide (KTFCGTPEYLAPEVRRE PRILSEEEQEMFRDFDY IADWC) ; 最終濃度25 μM) ; His₆-PDK1 及びPDKtide はアッセイ緩衝液(50 mM tris pH 7

40

50

.5、0.05% -メルカプトエタノール、10 mM 酢酸Mg)中で一緒に希釈される; PDKtideはこの混合物中で83.3 μ M 溶液として存在する。これらの30 μ l を室温で30分間にわたってルーチンでインキュベートする。

3.20 μ L ATP 溶液(0.5 μ Ci/ウェルのガンマ-P33-ATPを含む25 μ M ATP)。トウイーン20の最終濃度は0.005%である。

その反応をATP 溶液の添加により開始し、その混合物を周囲温度で90分間インキュベートする。その反応の開始時に、皿を穩やかに振とうする。その反応を50 μ L/ウェルの500 mM リン酸 (H_3PO_4) の添加により停止し、周囲温度で約20分間インキュベートする。沈殿を回収によりフィルターブレート (96-ウェル・ミクロタイター・フィルターブレート: UniFilter GF/C; Perkin Elmer社; No. 6005174)に移し、次いで50 mM H_3PO_4 で6回洗浄し、60°で乾燥させる。次いでブレートをシールテープとくっつけ、25 μ L/ウェルのシンチレーション溶液 (Microscint 0; Perkin Elmer社; No. 6013611) を添加し、ワラック・ベータカウンターを使用して沈殿したP33の量を測定する。Graphpad Prism ソフトウェアを使用して測定データを評価する。

表15は上記アッセイを使用して測定された実施例化合物のIC₅₀値を示す。

表15

【0181】

【表17】

#	PDK1 IC ₅₀ [nM]	
I-1	1	20
I-2	4	
I-3	4	
I-4	2	
I-5	50	
I-6	26	
I-7	18	
I-8	16	
I-9	10	
I-10	2	30
I-11	11	
I-12	9	
I-13	16	
I-14	8	
I-15	28	
II-1	2	
II-2	8	
II-3	2	
II-4	5	40
II-5	4	
II-6	1	
II-7	55	
II-8	507	
II-9	2	

【0182】

II-10	2	
II-11	70	
II-12	5	
II-13	2	
II-14	34	
II-15	5	
II-16	5	
II-17	1	
II-18	14	10
II-19	1	
II-20	2	
II-21	2	
II-22	16	
II-23	15	
II-24	590	
II-25	1015	
II-26	27	
II-27	1096	20
II-28	221	
II-29	202	
II-30	2	
II-31	8	
II-32	3	
II-33	13	
II-34	6	
II-35	7	
III-1	18	30
III-2	2	
III-3	15	
III-4	21	
III-5	1	
III-6	2	
III-7	7	
III-8	2007	
III-9	4	
III-10	277	
III-11	18	40
III-12	68	
III-13	53	
III-14	1	
III-15	20	

【 0 1 8 3 】

III-16	11	
III-17	111	
III-18	787	
III-19	45	
III-20	32	
III-21	5	
III-22	7	
III-23	1	
III-24	3	10
III-25	4	
III-26	1	
III-27	3	
III-28	2	
III-29	681	
III-30	5	
III-31	1	
III-32	2	
III-33	2	20
III-34	8	
IV-1	5	
V-1	33	
V-2	72	
V-3	8	
V-4	18	
V-5	24	
V-6	19	
V-7	41	
V-8	79	30
V-9	6	
V-10	22	
V-11	14	

【 0 1 8 4 】

本発明の化合物の抗増殖活性を培養されたヒト腫瘍細胞についての増殖試験及び／又は例えば、PC-3腫瘍細胞についての細胞サイクル分析で測定する。

培養ヒト腫瘍細胞(PC-3)についての増殖の抑制

前立腺癌腫瘍細胞系PC-3(アメリカン・タイプ・コレクション(ATCC)から得られた)についての増殖を測定するために、細胞をHam's F12K(ギブコ)及び10%ウシ胎児血清(ギブコ)中で培養し、対数増殖期中に回収する。次いでPC-3細胞をウェル当たり2000の細胞の密度で96ウェルプレート(コスター)に入れ、インキュベーター中で一夜インキュベートし(37かつ5%のCO₂で)、夫々のプレートで16ウェルを対照として使用する[DMSO溶液のみを添加した細胞を含む8ウェル(還元されたアラマーブルーの30-50%の最大値を生じるべきである)、培地のみを含む4個のウェル(培地対照、酸化されたアラマーブルー試薬の添加後に、バックグラウンドシグナルが得られる)及び4個のウェル(この場合、再度培地のみが添加される(還元されたアラマーブルー試薬の添加後に、それが最大値として作用する))]。活性物質を種々の濃度(DMSOに溶解; DMSO最終濃度: 0.2%)で細胞に加える(夫々の場合に2回反復又は3回反復測定として)。5日間

のインキュベーション後に、アラマーブルー試薬(Serotec) 20 μlを夫々のウェルに添加し、細胞を更に5-7 時間インキュベートする。対照として、20 μlの還元されたアラマーブルー試薬を4 ウェルの夫々に添加する(30分間オートクレーブ処理されるアラマーブルー試薬)。インキュベーション後に、個々のウェル中のアラマーブルー試薬の色の変化を SpectraMax Photometer (Molecular Devices) (励起530 nm、発光590 nm、5 秒の測定時間)中で測定する。反応したアラマーブルー試薬の量が細胞の代謝活性に相当する。相対的細胞活性を対照(インヒビターを含まないPC-3細胞)に対して計算し、細胞活性を50%抑制する活性物質濃度 (EC₅₀)を誘導する。これらの値を2回又は3回の個々の測定の平均から計算する。

本発明の化合物の多くは細胞内のシグナル伝達経路(これらはそれらの発達中のこれらのシグナル経路に依存するようになった細胞中で、主として、専らではなく、細胞生存に重要である)と干渉することにより増殖の抑制を生じる。 10

本発明の化合物(1)は一般にこの種の細胞アッセイで良好な活性、例えば、10 μモル/L未満、しばしば5 μモル/L未満のPC-3増殖試験におけるEC₅₀値を示す。

【 0 1 8 5 】

バイオマーカー抑制

本発明の物質はPDK1-基質の細胞の抑制をもたらす。後者の例はホスホ-Thr308/AKT、ホスホ-Ser221,227/RSK、又はp70S6キナーゼのリン酸化部位(Thr229)である。抑制効果を測定するために、細胞を、例えば、2 時間にわたって物質で処理し、溶解し、ウェスタンプロット及び/又はこの種のリンタンパク質のためのBioPlex分析により分析する。上記リン酸化部位に対する商業上得られるリン特異性抗体を使用する。 20

PC-3又はその他のシグナル経路突然変異細胞系中で、一般に5 μモル/L未満、しばしば0.5 μモル/L未満のEC₅₀値が、担体対照と較べて、相当する全タンパク質への標準化後にこれらのリン酸化部位で本発明の化合物で得られる。

本発明の一般式(1)の化合物、それらの互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステロマー、これらの混合物及び全ての上記形態の塩は、それらの生物学的性質に基づいて、過度又は異常な細胞増殖或いはホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3K)-PDK1-AKTシグナル経路の異常な活性化を特徴とする疾患を治療するのに適している。

このような疾患として、例えば、ウイルス感染症(例えば、HIV及びカポージ肉腫)；炎症性疾患及び自己免疫疾患(例えば、大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、腎炎及び創傷治癒)；細菌、菌類及び/又は寄生虫感染症；白血病、リンパ腫及び充実性腫瘍(例えば、癌腫及び肉腫)；皮膚疾患(例えば、乾癬)；細胞(例えば、纖維芽細胞、肝細胞、骨及び骨髄細胞、軟骨細胞もしくは平滑筋細胞又は上皮細胞(例えば、子宮内膜過形成)の数の増大を特徴とする過形成に基づく疾患；骨疾患及び心血管疾患(例えば、再狭窄及び肥大)が挙げられる。それらはまた増殖している細胞(例えば、毛髪細胞、腸細胞、血液細胞及び始原細胞)を放射線、UV措置及び/又は細胞増殖抑制措置により生じられるDNA損傷から保護するのに適している。 30

【 0 1 8 6 】

例えば、下記の癌が本発明の化合物で治療し得るが、これらに限定されない：脳腫瘍、例えば、聴神経鞘腫、星状細胞腫、例えば、毛様細胞性星状細胞腫、原線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性星状膠腫、未分化星状細胞腫及びグリア芽細胞腫、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍、例えば、プロラクチノーマ(prolactinoma)、HGH(ヒト成長ホルモン)産生腫瘍及びACTH産生腫瘍(副腎皮質刺激ホルモン)、頭蓋咽頭腫、髓芽細胞腫、髓膜腫及び乏突起膠腫；神経腫瘍、例えば、栄養神経系の腫瘍、例えば、交感神経芽細胞腫、神経節神経腫、パラガンギオーマ(クロム親和性細胞腫、クロム親和性腫瘍)及び頸動脈小体腫瘍、末梢神経系の腫瘍、例えば、切断神経腫、神経纖維腫、ノイリノーマ(神経鞘腫、シュワン鞘腫)及び悪性シュワン鞘腫だけでなく、中枢神経系の腫瘍、例えば、脳の腫瘍及び骨髄腫瘍；腸癌、例えば、直腸の癌腫、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸の癌腫、小腸及び十二指腸の腫瘍；眼瞼腫瘍、例えば、基底細胞腫又は基底細胞癌；膵臓癌又は膵臓の癌腫；膀胱癌又は膀胱の癌腫；肺癌(気管支癌)、例えば、小 40

細胞気管支癌（燕麦細胞癌）及び非小細胞気管支癌(NSCLC)、例えば、扁平上皮癌、腺癌及び大細胞気管支癌；胸部の癌、例えば、乳癌、例えば、浸潤性腺管癌、膠様癌、小葉侵食癌、管状癌、腺のう癌及び乳頭状癌；非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、バーキットリンパ腫、低悪性非ホジキンリンパ腫(NHL)及び菌状息肉症；子宮癌もしくは子宮内膜癌又は子宮体癌；CUP症候群（未知の原発性の癌）；卵巣癌又は卵巣癌腫、例えば、粘液性、子宮内膜の、又はしう液性の癌；胆囊癌；胆管癌、例えば、クラトスキン(Klatskin)腫瘍；精巣癌、例えば、精上皮腫及び非精上皮腫；リンパ腫（リンパ肉腫）、例えば、悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、慢性リンパ性白血病、白血性細網内症、免疫細胞腫、プラスマ細胞腫（多発性ミエローマ）、免疫芽細胞腫、バーキットリンパ腫、T-ゾーン菌状息肉腫、大細胞退生リンパ芽細胞腫及びリンパ芽細胞腫；喉頭癌、例えば、声帯の腫瘍、声門上、声門及び声門下の咽頭腫瘍；骨の癌、例えば、骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液纖維腫、骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーリング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性形成異常、若年性骨のう胞及び動脈瘤の骨のう胞；頭部及び首の腫瘍、例えば、唇、舌、口の床、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭及び中耳の腫瘍；肝臓癌、例えば、肝細胞癌(HCC)；白血病、例えば、急性白血病、例えば、急性リンパ性／リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)；慢性白血病、例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)；胃癌、例えば、乳頭状腺癌、管状腺癌及び粘液性腺癌、印環細胞癌腫、扁平腺癌、小細胞癌及び未分化癌腫；メラノーマ、例えば、表在性、結節性、悪性のほくろ性の、また末端性ほくろ性のメラノーマ；腎臓癌、例えば、腎臓細胞癌もしくは副腎腫又はグラービッツ腫瘍；食道癌又は食道の癌腫；陰茎癌；前立腺癌；咽頭癌又は咽頭の癌腫、例えば、鼻咽頭癌、中咽頭癌及び下咽頭癌；網膜芽細胞腫、例えば、脛癌又は脛癌腫；扁平上皮癌、腺癌、*in situ*癌腫、悪性メラノーマ及び肉腫；甲状腺癌、例えば、乳頭状、のう胞状また延髄の甲状腺癌だけでなく、退生癌腫；棘細胞癌、類表皮癌及び皮膚の扁平上皮癌；胸腺腫、尿道の癌及び外陰部の癌。
10
20
20

【0187】

新規化合物は、必要によりまた放射線治療又はその他の“技術水準”の化合物、例えば、細胞増殖抑制性物質もしくは細胞傷害性物質、細胞増殖インヒビター、坑脈管形成物質、ステロイド又は抗体と組み合わせて、上記疾患の予防、短期治療又は長期治療に使用し得る。
30

一般式(1)の化合物は、それら自体で、又は本発明のその他の活性物質と組み合わせて、必要によりまたその他の薬理学的活性物質と組み合わせて使用し得る。

本発明の化合物と組み合わせて投与し得る化学治療薬として、ホルモン、ホルモン類似体及び坑ホルモン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、メゲストロールアセテート、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、シプロテロンアセテート、フィナステリド、ブセレリンアセテート、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマターゼインヒビター（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン）、LHRHアゴニスト及びアンタゴニスト（例えば、ゴセレリンアセテート、ルプロリド）、成長因子（成長因子、例えば、“血小板由来成長因子”及び“肝細胞成長因子”）のインヒビター（インヒビターは、例えば、“成長因子”抗体、“成長因子受容体”抗体及びチロシンキナーゼインヒビター、例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラバチニブ及びトラスツズマブである）；坑代謝産物（例えば、坑葉酸塩、例えば、メトトレキセート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例えば、5-フルオロウラシル、カベシタビン及びゲムシタビン、プリン及びアデノシン類似体、例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビン及びペントスタチン、シタラビン、フルダラビン）；坑腫瘍抗生物質（例えば、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン及びイダルビシン、マイトマイシンC、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン）；白金誘導体（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤
40
50

(例えば、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イフォスファミド、テモゾロミド、ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン及びロムスチン、チオテパ)、抗有糸分裂剤(例えば、ビンカアルカロイド、例えば、ビンプラスチン、ビンデシン、ビノレルビン及びビンクリスチン；並びにタキサン、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル)；トボイソメラーゼイシンヒビター(例えば、エピポドフィロトキシン、例えば、エトポシド及びエトポフォス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)及び種々の化学治療薬、例えば、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナト、フィルグラスチン、インターフェロンアルファ、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロネート及びポルフィマーが挙げられるが、これらに限定されない。 10

【0188】

その他の可能な組み合わせパートナーは2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシシチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4、3-アレチン、131-I-TM-601、3C PA、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロンB、A 105972、A 2041 97、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アバジクオン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、ビリコダールジシトレート、BCX-1777、ブレオシン、BLP-25、BM S-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW 2992、BI BF1120、ブレオマイシン酸、ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、プリオスタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブスルファン、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCell、カルシトリオール、カネルチニブ、カンフォスファミド、カペシタビン、カルボキシフタラトプラチン、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/R0-4987655、クロロトリアニセン、シレンギチド、シクロスボリン、CDA-II、CDC-394、CKD-602、 20

【0189】

クロファラビン、コルチシン、コムブレタスタチンA4、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3クリプトフィシン52、CTP-37、CP-461、CV-247、シアノモルホリノドキソルビシン、シタラビン、D 24851、デシタビン、デオキソルビシン、デオキシルビシン、デオキシホルマイシン、デプシペプチド、デスオキシエポチロンB、デキサメタゾン、デクストラゾキサネット、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、E7010、E-6201、エダトレキサット、エドトレオチド、エファプロキシラール、エフロルニチン、EKB-569、EKB-509、エルサミトルシン、エポチロンB、エプラツズマブ、ER-86526、エルロチニブ、ET-18-0CH3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エキサテカン、エキサテカンメシレート、エキセメスタン、エキシスリンド、フェンレチニド、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFIRI、ホルメスタン、ガラルビシン、ガリウムマルトレート、ゲフィニチブ、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフォスファミド、GCS-100、G17DTイムノーゲン、GMK、GPX-100、GSK-5126766、GSK-11 20212、GW2016、グラニセトロン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリングトニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、ヒドロキシプロゲステロンカブロエート、イバンドロネート、イブリツモマブ、イダトレキセート、イデネストロール、IDN-5109、IMC-1C 11、イムノール、インジスラム、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターロイキン-2、イオナファルニブ、イプロプラチニン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン-B、イソフラボン、イソトレチノイン、イキサベピロン、JRX-2、JSF-154、J-107088、共役エストロゲン、カハリドF、ケトコナゾール、KW-2170、 40

【0190】

ロバプラチニン、レフルノミド、レノグラスチン、ロイプロリド、ロイポレリン、レキシド 50

ロナム、LGD-1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、LU 223651、ルルトテカン、マフォスファミド、マリマstatt、メクロロエタミン、メチルテストステロン、メチルブレドニソロン、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、ミトマイシン、ミボブリン、MK-2206、ML N518、モテキサフィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロネート、ネオバスタット、リメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N-アセチルシスティン、06-ベンジルグアニン、オメプラゾール、オンコファージ、オルミプラチニン、オルタタキセル、オキサントラゾール、エストロゲン、パツビロン、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PEG-パクリタキセル、PEP-005、P-04、PK C412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリックス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、PG-TXL、PG2、PLX-4032/R0-5185426、PT-100、ピコプラチニン、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピキサントロン、フェノキソジオール0、PKI166、プレビトレキセド、ブリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、ブレドニゾン、ブレドニソロン、キナメド、キヌプリスチニン、RAF-265、ラモセトロン、ランピルナーゼ、RDEA-119/BAY 869766、レベッカマイシン類似体、レビミド、RG-7167、リゾキシン、rh u-MAb、リセドロネート、リツキシマブ、ロフェコキシブ、Ro-31-7453、R0-5126766、RP R 109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R-フルビプロフェン、S-9788、サバルビシン、SA HA、サルグラモスチム、サトラプラチニン、SB 408075、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチニン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチニン、スクアラミン、スペラニロヒドロキサム酸、ステント、T 900607、T 138067、TAS-103、タセジナリン、タラポルフィン、タリキタール、タキソテレ、タキソブレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオネート、テスミリフェン、テトラプラチニン、テトロドトキシン、テザシタビン、サリドマイド、テラルクス、テラルビシン、チメクタシン、チアゾフリニン、チピファミブ、チラバザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン、トラベクテジン、トランスマジD-107、トランスレチニン酸、トラスズツマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリメトレキセート、TLK-286TXD 258、ウロシジン、バルルビシン、バタラニブ、ビンクリスチニン、ビンフルニン、ビルリジン、WX-UK1、ベクチビクス、キセロダ、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ゾレドロナート及びゾスキダールである。

【0191】

好適な製剤として、例えば、錠剤、カプセル、座薬、溶液、特に注射用の溶液(s.c.、i.v.、i.m.)及び注入用の溶液、エリキシル剤、エマルション又は分散可能な粉末が挙げられる。一種以上の医薬上活性な化合物の含量は全体としての組成物の0.1~90質量%、好ましくは0.5~50質量%の範囲、即ち、以下に明記される用量範囲を得るのに充分である量であるべきである。明記された用量は、必要により、1日に数回与えられてもよい。

好適な錠剤は、例えば、一種以上の活性物質を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸、バインダー、例えば、澱粉又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク及び/又は放出を遅延するための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層を含んでもよい。

従って、被覆錠剤は錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤被覆に通常使用される物質、例えば、コリドン又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することにより調製されてもよい。遅延放出を得、又は不適合性を防止するために、コアはまた幾つかの層からなってもよい。同様に、錠剤被覆物はおそらく錠剤について上記された賦形剤を使用して、遅延放出を得るために幾つかの層からなってもよい。

本発明の活性物質又はこれらの組み合わせを含むシロップ又はエリキシル剤は更に甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖及び風味増強剤、例えば、

風味料、例えば、バニリン又はオレンジエキスを含んでもよい。それらはまた懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキサイドの縮合生成物、又は防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

【0192】

注射溶液及び注入溶液は必要により乳化剤及び/又は分散剤を使用して、通常の方法で、例えば、等張剤、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート、又は安定剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩を添加して調製され、例えば、水を希釈剤として使用する場合、有機溶媒が必要により可溶化剤又は溶解助剤として使用され、注射バイアルもしくはアンプル又は注入びんに移されてもよい。

10

一種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることにより調製し得る。

好適な座薬は、例えば、この目的に用意された担体、例えば、中性脂肪もしくはポリエチレングリコール又はそれらの誘導体と混合することにより製造し得る。

使用し得る賦形剤として、例えば、水、医薬上許される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一官能性又は多官能性アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散されたケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、使用済み亜硫酸塩液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン）及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

20

製剤は通常の方法により、好ましくは経口経路もしくは経皮経路、特に好ましくは経口経路により投与される。経口投与について、錠剤は、勿論、上記担体とは別に、種々の添加剤、例えば、澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチン等と一緒に添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを含んでもよい。更に、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクが錠剤形成プロセスに同時に使用されてもよい。水性懸濁液の場合、活性物質が上記賦形剤に加えて種々の風味増強剤又は着色剤と合わされてもよい。

30

非経口使用のために、好適な液体担体とともに活性物質の溶液が使用されてもよい。

静脈内使用のための用量は時間当り1-1000mg、好ましくは時間当り5-500mgである。

しかしながら、体重、投与の経路、薬物に対する個体の応答、その製剤の性質及び薬物が投与される時間又は間隔に応じて、明記された量から逸脱することが時々必要であるかもしれない。こうして、或る場合には、先に示された最小用量より少ない量を使用することが充分であるかもしれない、一方、その他の場合には上限が超えられる必要があるかもしれない。多量を投与する場合、それらをその日にわたって引き延ばされる幾つかの一層少ない用量に分けることが推奨されるかもしれない。

下記の製剤実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

【0193】

40

医薬製剤の実施例

A) 錠剤	錠剤当り
式(1)の活性物質	100mg
ラクトース	140mg
トウモロコシ澱粉	240mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	500mg

微粉碎された活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉の一部を一緒に混合する。その混合物を篩分け、次いで水中ポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒

50

し、乾燥させる。顆粒、残りのトウモロコシ澱粉及びステアリン酸マグネシウムを篩分け、一緒に混合する。その混合物を圧縮して好適な形状及びサイズの錠剤を製造する。

<u>B) 錠剤</u>	<u>錠剤当り</u>	
式(1)の活性物質	80mg	
ラクトース	55mg	
トウモロコシ澱粉	190mg	
微結晶性セルロース	35mg	
ポリビニルピロリドン	15mg	
ナトリウムカルボキシメチル澱粉	23mg	
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>	10
	400mg	

微粉碎された活性化合物、トウモロコシ澱粉の一部、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、その混合物を篩分け、残りのトウモロコシ澱粉及び水で処理して顆粒を生成し、これを乾燥させ、篩分ける。ナトリウムカルボキシメチル澱粉及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、その混合物を圧縮して好適なサイズの錠剤を形成する。

【0194】

<u>C) アンプル溶液</u>		
式(1)の活性物質	50mg	
塩化ナトリウム	50mg	20
注射用の水	5ml	

活性物質を水にそれ自体のpH又は必要によりpH5.5～6.5で溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張性にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除き、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでこれらを滅菌し、溶融によりシールする。アンプルは活性物質5mg、25mg及び50mgを含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 105
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
	A 6 1 K 31/501

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 マコーネル ダリル

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 エンゲルハルト ハラルト

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 コフィンク クリスティアン

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
 3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特表2009-542684 (JP, A)

国際公開第2010/007114 (WO, A1)

国際公開第2010/007116 (WO, A1)

国際公開第2005/054238 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 471/04
 A 61 K 31/4745
 A 61 K 31/501
 A 61 K 31/506
 A 61 K 45/00
 A 61 P 29/00
 A 61 P 31/00
 A 61 P 35/00
 A 61 P 37/06
 A 61 P 43/00

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)