

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5810157号
(P5810157)

(45) 発行日 平成27年11月11日(2015.11.11)

(24) 登録日 平成27年9月18日(2015.9.18)

(51) Int.Cl.

F 1

C 07 D 487/04	(2006.01)	C 07 D 487/04	1 4 2
A 61 K 31/519	(2006.01)	C 07 D 487/04	C S P
A 61 K 31/5377	(2006.01)	A 61 K 31/519	
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 K 31/5377	
A 61 P 17/06	(2006.01)	A 61 P 35/00	

請求項の数 25 (全 112 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-516912 (P2013-516912)
(86) (22) 出願日	平成23年7月8日(2011.7.8)
(65) 公表番号	特表2013-529649 (P2013-529649A)
(43) 公表日	平成25年7月22日(2013.7.22)
(86) 國際出願番号	PCT/AU2011/000858
(87) 國際公開番号	W02012/003544
(87) 國際公開日	平成24年1月12日(2012.1.12)
審査請求日	平成26年7月7日(2014.7.7)
(31) 優先権主張番号	61/362,739
(32) 優先日	平成22年7月9日(2010.7.9)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	508300231 ザ・ウォルター・アンド・エリザ・ホール ・インスティテュート・オブ・メディカル ・リサーチ オーストラリア国・ヴィクトリア・305 2・パークヴィル・ロイヤル・パレード・ 1ジー
(74) 代理人	110001195 特許業務法人深見特許事務所
(72) 発明者	レセン, ギョーム・ローラン オーストラリア、3052 ピクトリア州 、パークビル、ロイヤル・パレード、1・ ジー、ザ・ウォルター・アンド・エリザ・ ホール・インスティテュート・オブ・メディ カル・リサーチ内

最終頁に続く

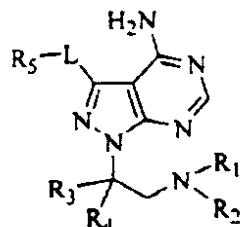
(54) 【発明の名称】プロテインキナーゼ阻害剤および処置の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(I) :

【化 1】



10

一般式(I)

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、-(SO₂)-任意に置換されているアリール、-(SO₂)-任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、およびC(=X)-R₆であり；

R₂は、水素およびC₁-C₃アルキルから選択され；R₃およびR₄は独立して、C₁-C₃アルキルであり；

20

Lは、結合、-O-、-S-、-N(R₉)-、任意に置換されているアルキレン、-N(R₉)C(X')-N(R₉)、(式中、R₉およびR_{9'}の各々は独立して、水素またはC₁-C₄アルキルである)から選択され;

R₅は、任意に置換されているアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリルおよび任意に置換されているシクロアルキルから選択され;

XおよびX'は、O、SおよびNR₇から独立して選択され;

R₆は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されているC₂-C₆アルケニル、任意に置換されているC₂-C₆アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシルおよび、トリハロメチルから選択され; 10

R₇は、水素、シアノ、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているアリール、S(O)₂R₈および、任意に置換されているアミノアシルから選択され;

R₈は、任意に置換されているC₁-C₆アルキルおよび任意に置換されているアリールから選択される。] 20
の化合物またはその塩。

【請求項2】

Lは、結合またはCH₂である、請求項1に記載の一般式(I)の化合物またはその塩。

【請求項3】

Lは結合であり、R₅は、ハロ、水酸基、アシル、C₁-C₈アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルケニルオキシ、アミノ、オキシアシルアミノ、C₁-C₈アルコキシ、アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シアノ、スルファート、ホスファート、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、トリハロメチル、およびトリアルキルシリルから独立して選択される置換基で1または2回置換されているフェニル基である、請求項1または2に記載の一般式(I)の化合物またはその塩。 30

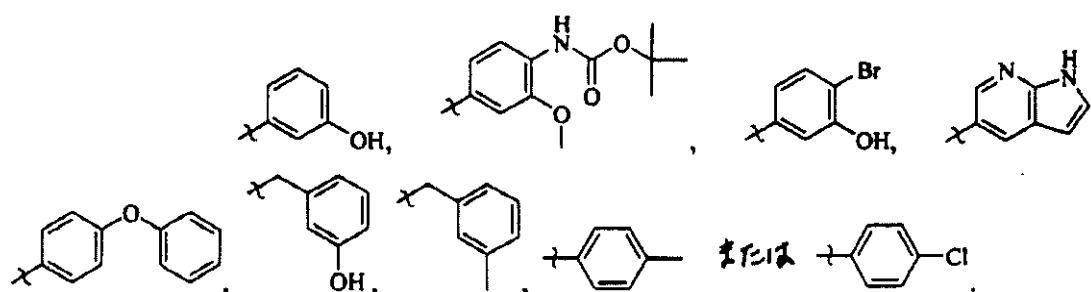
【請求項4】

前記置換基が、C₁-C₄アルキル、ヒドロキシ、オキシアシルアミノ、ヘテロアリール、アリールオキシおよびハロから独立して選択される、請求項3に記載の一般式(I)の化合物またはその塩。

【請求項5】

-LR₅は、

【化2】



から選択される、請求項1に記載の一般式(I)の化合物またはその塩。

【請求項6】

10

20

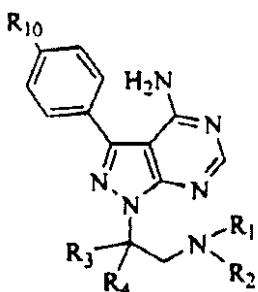
30

40

50

一般式 (I a) :

【化 3】



10

一般式 (Ia)

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、-(SO₂) - 任意に置換されているアリール、-(SO₂) - 任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、およびC(=X)-R₆から選択され；

R₂は、水素およびC₁-C₃アルキルから選択され；

R₃およびR₄は独立して、C₁-C₃アルキルであり；

R₁₀は、水素、ハロ、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルキニル、C₂-C₄アルケニル、アリールアルキル、OR¹（式中、R¹はH、C₁-C₃アルキルまたはアリールである）、COOR²（式中、R²はH、C₁-C₃アルキルまたはアリールである）、ニトロ、シアノ、アミノ、トリハロメチル、チオ、およびチオC₁-C₃アルキルから選択され；

Xは、O、SおよびNR₇から選択され；

R₆は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されているC₂-C₆アルケニル、任意に置換されているC₂-C₆アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシル、およびトリハロメチルから選択され；

R₇は、水素、シアノ、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているアリール、S(O)₂R₈、および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

R₈は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、および任意に置換されているアリールから選択される]

の化合物またはその塩。

【請求項 7】

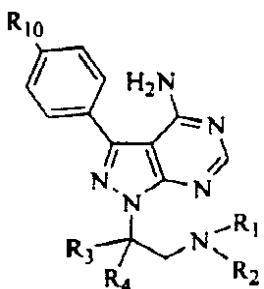
一般式 (I b) :

20

30

40

【化4】



10

一般式 (Ib)

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、-(SO₂) - 任意に置換されているアリール、-(SO₂) - 任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、およびC(=X)-R₆から選択され；

R₂は、水素およびC₁-C₃アルキルから選択され；

R₃およびR₄は独立して、C₁-C₃アルキルであり；

R₁₀は、C₁-C₄アルキルまたはハロであり；

20

Xは、O、SおよびNR₇から選択され；

R₆は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されているC₂-C₆アルケニル、任意に置換されているC₂-C₆アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシル、およびトリハロメチルから選択され；

R₇は、水素、シアノ、アシル、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているアリール、S(O)₂R₈、および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

30

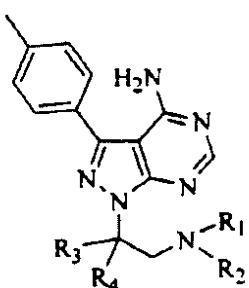
R₈は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、および任意に置換されているアリールから選択される]

の化合物またはその塩。

【請求項8】

一般式 (Ic) :

【化5】



40

一般式 (Ic)

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、-(SO₂) - 任意に置換され

50

ているアリール、- (SO₂) - 任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、およびC (=X) - R₆から選択され；

R₂は、水素およびC₁ - C₃アルキルから選択され；

R₃およびR₄は独立して、C₁ - C₃アルキルであり；

Xは、O、SおよびNR₇から選択され；

R₆は、任意に置換されているC₁ - C₆アルキル、任意に置換されているC₁ - C₆アルコキシ、任意に置換されているC₂ - C₆アルケニル、任意に置換されているC₂ - C₆アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシルおよびトリハロメチルから選択され；

R₇は、水素、シアノ、任意に置換されているC₁ - C₆アルキル、任意に置換されているアリール、S(O)₂R₈、および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

R₈は、任意に置換されているC₁ - C₆アルキル、および任意に置換されているアリールから選択される]

の化合物またはその塩。

10

【請求項9】

R₃およびR₄は、C₁ - C₂アルキルから独立して選択される、請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項10】

R₃およびR₄はメチルである、請求項1～9のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項11】

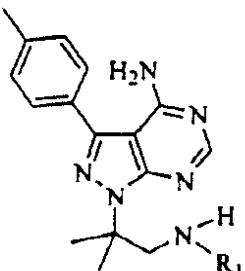
R₂は水素またはメチルである、請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項12】

30

一般式(Ie)：

【化6】



40

一般式(Ie)

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、- (SO₂) - 任意に置換されているアリール、- (SO₂) - 任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、およびC (=X) - R₆から選択され；

Xは、O、SおよびNR₇から選択され；

R₆は、任意に置換されているC₁ - C₆アルキル、任意に置換されているC₁ - C₆アルコキシ、任意に置換されているC₂ - C₆アルケニル、任意に置換されているC₂ -

50

C_6 アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシル、およびトリハロメチルから選択され；

R_7 は、水素、シアノ、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されているアリール、 $S(O)_2R_8$ 、および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

R_8 は、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、および任意に置換されているアリールから選択される] の化合物またはその塩。 10

【請求項 1 3】

R_1 は、

a) 水素；

b) 任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル；

c) $- (SO_2) -$ 任意に置換されているアリールもしくは $- (SO_2) -$ 任意に置換されているヘテロアリール；または

d) $C(=X) - R_6$ [式中、XはO、SおよびNR₇であり、R₆は、任意に置換されているアルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているアリール- C_{1-3} アルキル、任意に置換されているヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、任意に置換されているアリール- C_{1-3} アルコキシ、任意に置換されているヘテロアリール- C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロアルキル、NR'R''(式中、R'は水素もしくは C_{1-3} アルキルであり、R''は水素、任意に置換されているアルキル、もしくは任意に置換されているアリールアシルである)、R₇は、水素、任意に置換されているアリール、もしくは任意に置換されている C_{1-3} アルキルである] 20

から選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

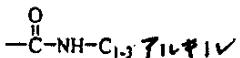
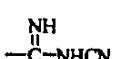
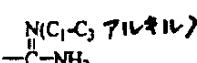
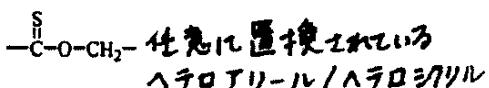
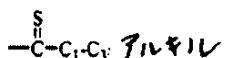
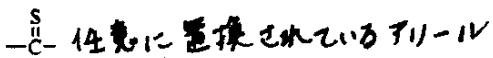
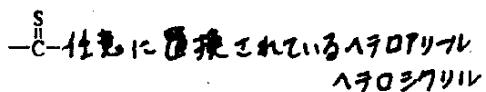
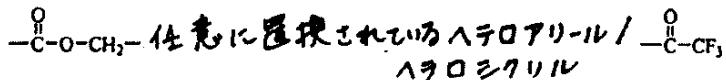
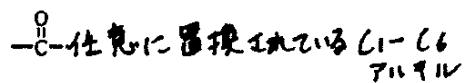
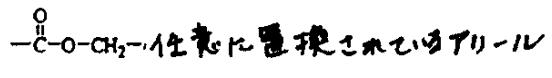
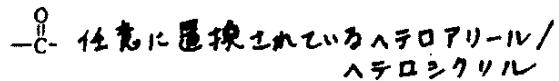
【請求項 1 4】

R_1 は $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 3 に記載の化合物またはその塩。 30

【請求項 1 5】

R_1 は、

【化7】



[式中、ヘテロアリールは、

(i) ピロール、2H-ピロール、フラン、ピラゾール、チオフェン、イソチアゾール、チアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、テトラゾール、イミダゾール、オキサゾール、およびイソオキサゾールから選択される5員ヘテロアリール基；または

(ii) ピリジン、ピリミジン、ピラジン、および1,3,5-トリアジンから選択される6員ヘテロアリール基を表わし、

ヘテロシクリルは、

(i) 1-ピロリン、2-ピロリン、3-ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、2-イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、3-ジオキソラン、チアゾリジン、およびイソオキサゾリジンから選択される5員ヘテロシクリル基；または

(ii) 2H-ピラン、4H-ピラン、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、ピペリジン、1,4-オキサジン、1,4-ジオキシン、ピペラジン、モルホリン、1,4-ジオキサン、1,4-タジン、チオモルホリン、1,4-オキサチアン(oxathane)、1,4-ジチアン(dithane)、1,3,5-トリオキサン、6H-1,2,5-チアジアジン、2H-1,5,2-ジチアジン、および1,3,5-トリチアジンから選択される6員ヘ

10

20

30

40

50

テロシクリル基を表わし、

アリールは、フェニル、ナフチルおよびアントラセニルから選択され；

前記ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール基は、ヒドロキシリル、アシリル、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルケニルオキシ、C₂ - C₆アルキニル、C₂ - C₆アルキニルオキシ、-O-(CH₂)_n-OH、-O-(CH₂)_n-OC₁-C₃アルキル、-(CH₂)_n-アミノ、-(CH₂)_n-ジC₁-C₃アルキルアミノ、-(CH₂)_n-アミノアシリル、-(CH₂)_n-チオ、アリールアルキル、-(CH₂)_n-アリールアルコキシ、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-アリールオキシ、-(CH₂)_n-カルボキシリル、-(CH₂)_n-シクロアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、スルファート、ホスファート、-(CH₂)_n-ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-(CH₂)_n-トリハロメチル、および-(CH₂)_n-トリアルキルシリル(式中、nは0~6の整数である)からなる基によって、1~4回置換されていてもよい】

から選択される、請求項1~12のいずれかに記載の化合物またはその塩。

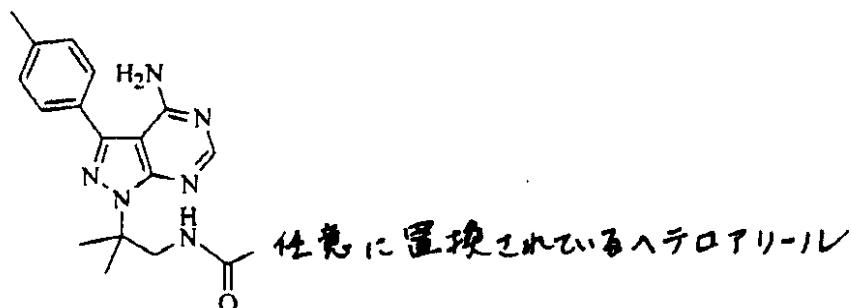
【請求項16】

R₁はC(O)R₆であり、R₆は請求項1に定義されるとおりである、請求項1~15のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項17】

一般式(I f) :

【化8】



の化合物またはその塩。

30

【請求項18】

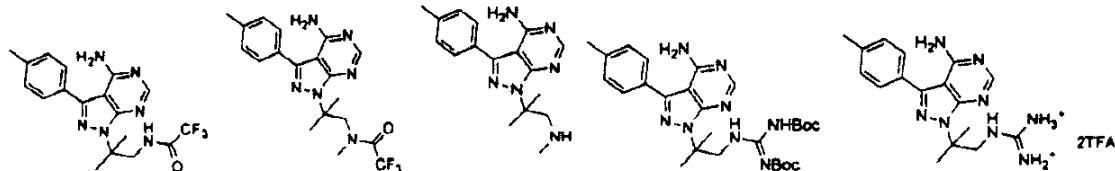
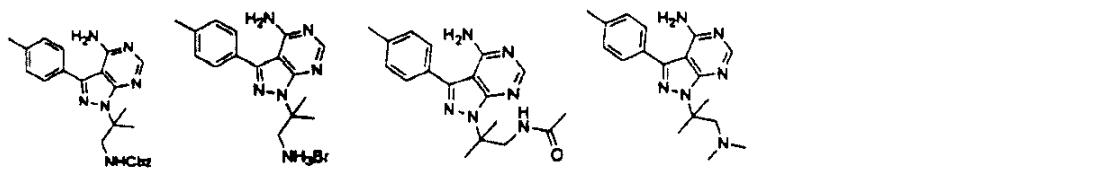
前記任意に置換されているヘテロアリール基は、ピリジルまたはチアゾリルである、請求項17に記載の化合物またはその塩。

【請求項19】

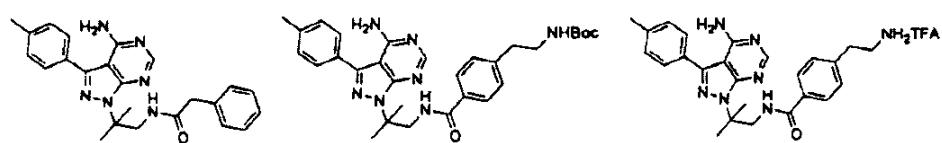
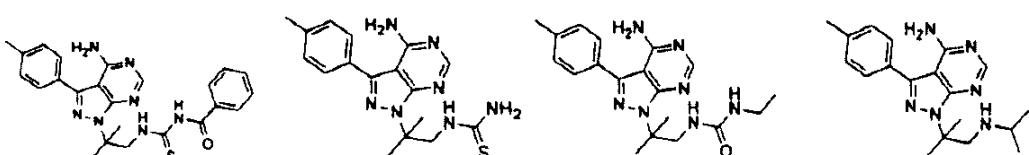
下記:

20

【化9】

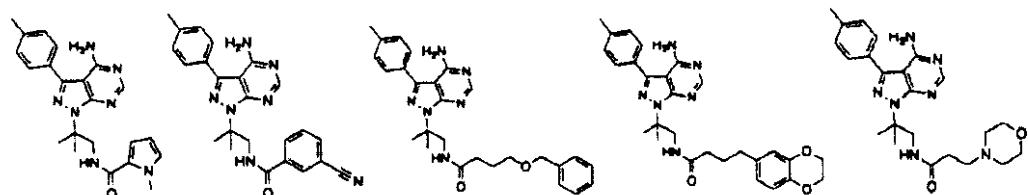
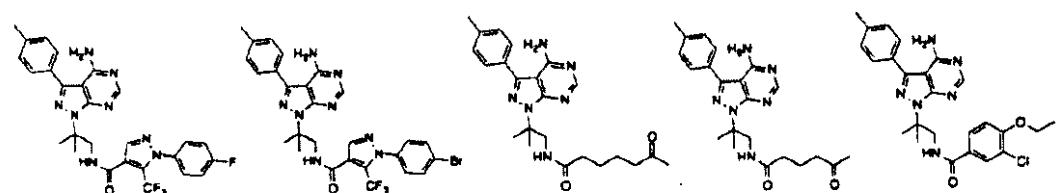
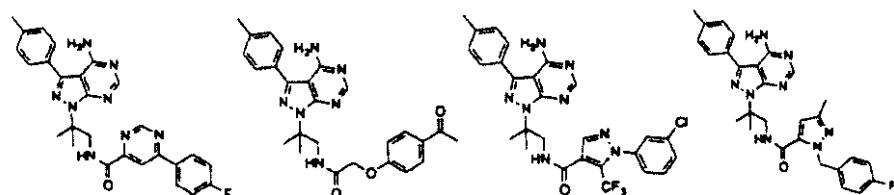
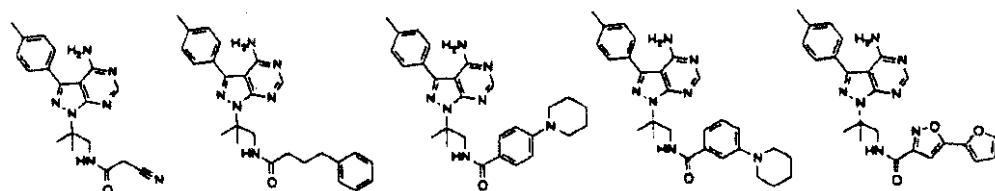
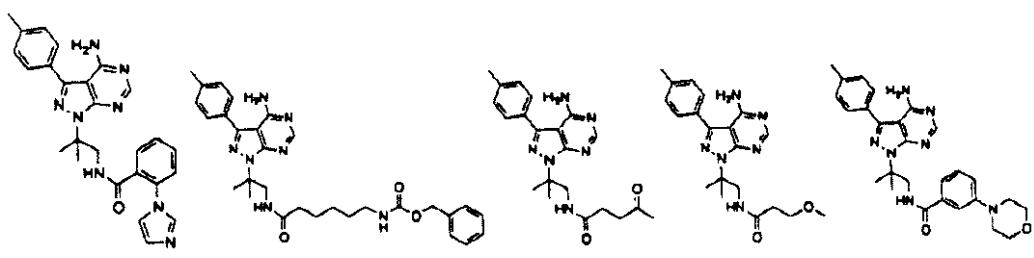
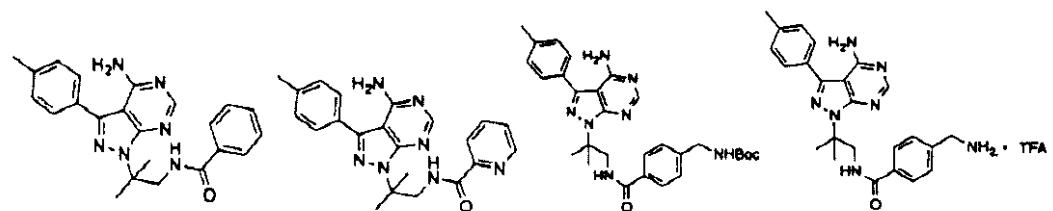


10

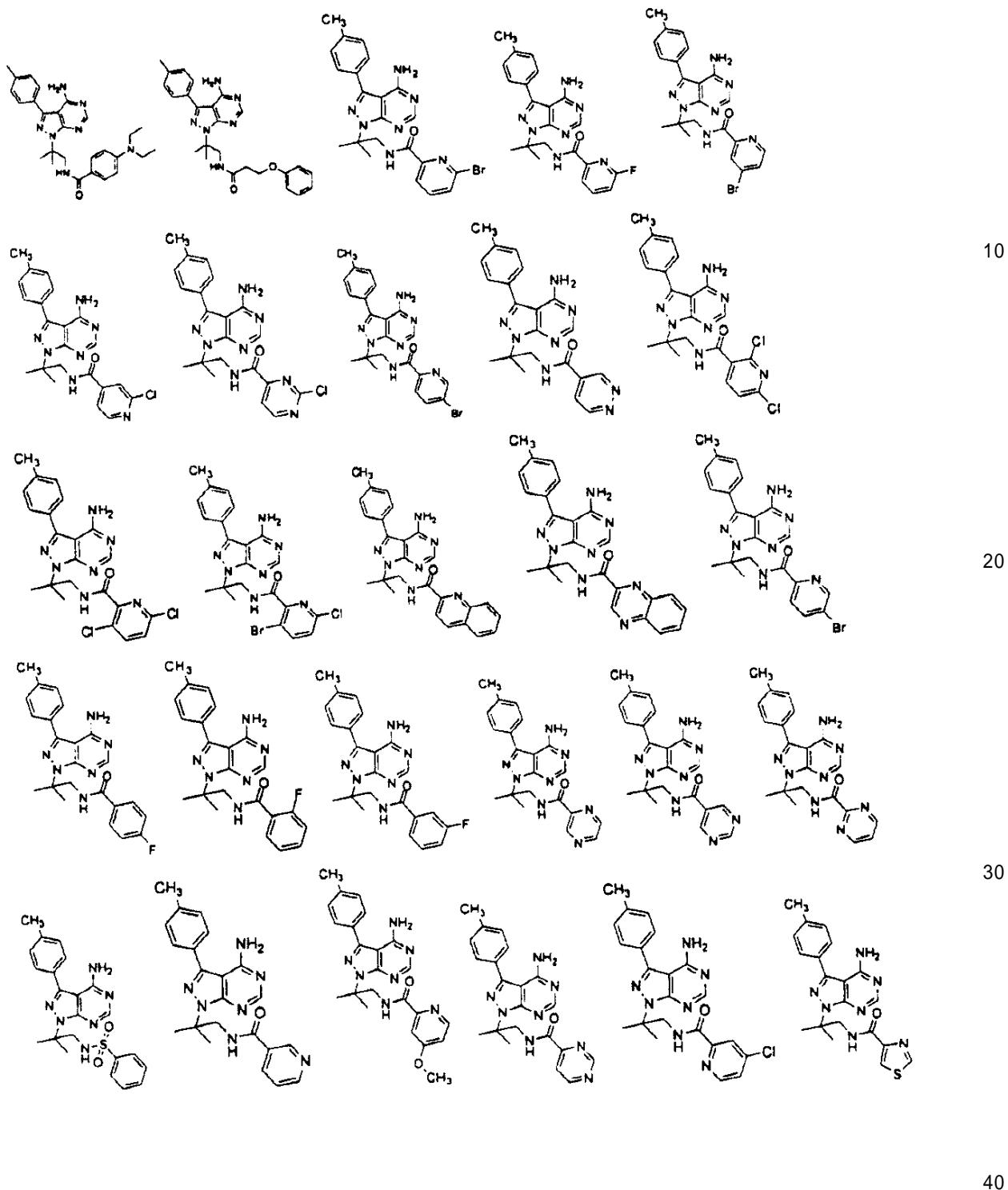


20

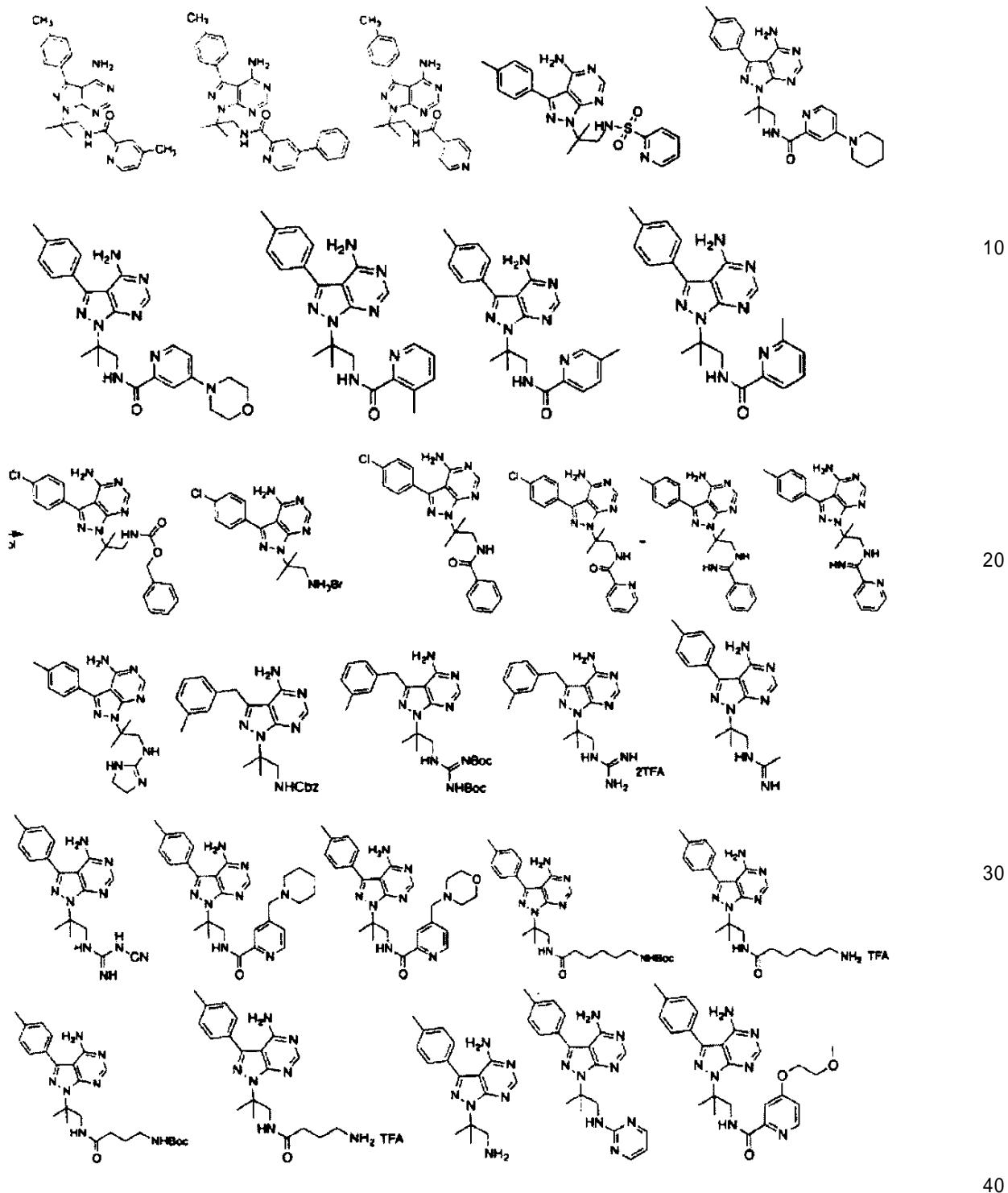
【化 10】



【化 11】



【化 1 2】



のうち 1 つから選択される化合物。

【請求項 2 0】

少なくとも 1 つの医薬上許容されるアジュバント、キャリアまたは希釈剤とともに、請求項 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項 2 1】

細胞過剰増殖を含む、細胞増殖を特徴とする病気または症状の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 2 2】

細胞増殖を特徴とする前記病気または症状は、腫瘍である、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記腫瘍は結腸癌である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記腫瘍は乳癌である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 5】

細胞増殖を特徴とする前記病気または症状は、乾癬、免疫調節（移植片拒絶）、アテローム動脈硬化、関節リウマチ、急性および慢性炎症症状、ならびにクローン病から選択される、請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

10

【0 0 0 1】**発明の分野**

本発明は、一般的に、化合物、ならびにそれらの使用および調製のための方法に関する。特に、本発明は、増殖性疾患を処置する際に用いられ得るピラゾロ[3,4-d]ピリミジン系化合物、治療の方法および医薬の製造におけるこれらの化合物の使用、ならびに、これらの化合物を含有する組成物に関する。

【背景技術】**【0 0 0 2】****発明の背景**

チロシンプロテインキナーゼ (TPKs) は、アデノシン三リン酸の末端リン酸の、タンパク質基質中のチロシン残基への転移を触媒することができる。TPKは、酵素のより大きなプロテインキナーゼクラスのサブグループである。酵素のリン酸化能力は、細胞活性の調節のための情報伝達に重要な機構である。細胞増殖は、TKRsに（少なくともある程度までは）依存すると考えられる。突然変異は、いくつかのTPKsを恒常的活性型にする場合があり、この異常活性は、癌などの増殖性疾患の発症または進行に寄与すると考えられてきた。したがって、細胞の増殖を特徴とする病気および症状の処置に関連して、酵素のTPKサブグループは興味深い標的である。

20

【0 0 0 3】

ここでSFKs (Srcファミリーキナーゼ)と呼ぶ、癌原遺伝子性TPKsのファミリーは、通常正常な細胞のシグナル伝達が破壊された病気の状態としての癌の機構について、研究者により良い理解を与えた。SFKsは、腫瘍発生の間、細胞接着、細胞浸潤、細胞増殖、細胞生存および血管形成において重大な役割を果たすことが認められている。

30

【0 0 0 4】

SFKsは、同様の構造および機能を共有する9つのファミリーメンバーを含む。9つのファミリーメンバーとは、c-Src、Yes、Fyn、Fgr、Lyn、Lck、HckおよびBlkである。これらのSFKsの過剰発現または高活性化は、多くの腫瘍中で認められている。

【0 0 0 5】

SFKsは、EGFRおよびVEGF受容体などのチロシンキナーゼ受容体と相互作用し得る。SFKsは、Ras / ERK / MAPK経路を通じて細胞増殖に影響すると考えられ、STAT分子などの転写因子を介して遺伝子発現を調節し得る。いくつかの他のTPKsのように、SFKは細胞接着および細胞移動にも影響し得る。SFKsは、インテグリン、アクチン、GTPase活性化タンパク質、p130CASおよびパキシリソなどの足場タンパク質、ならびに接着斑キナーゼなどのキナーゼとの相互作用を介して作用すると考えられる。さらに、SFKsは、VEGF、インターロイキン8および線維芽細胞成長因子などの血管新生成因子の遺伝子発現を介して血管形成を調節することも証明されている。

40

【0 0 0 6】

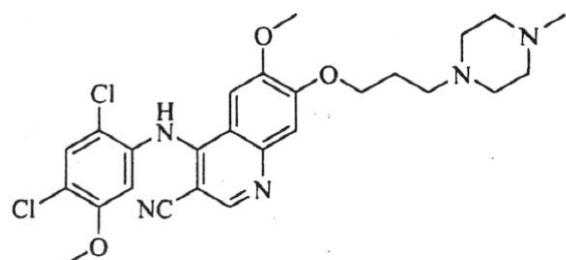
このような認識および、TPKs全般、特にSFKsによって果たされている役割についてのより良い理解により、癌などの過剰増殖性疾患の処置のために小分子SFK阻害剤

50

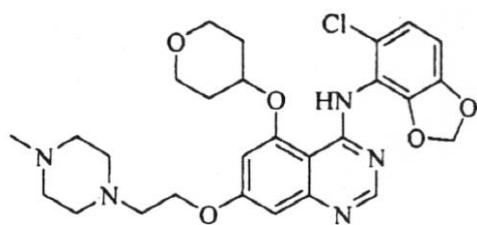
が開発されている。しかしながら、現段階では、多くの有望なSFK阻害剤（たとえば、下に示されるようなボスチニブ（Bosutinib）、AZ0530およびダサチニブ（Desatinib）など）のうち、ダサチニブしか承認されておらず、他のものは現在まだ臨床試験中であるため、（現在認識されている化合物に基づく）何らかの更なる許容可能なSFK阻害剤が市販されるという保証は全くない。

【0007】

【化1】

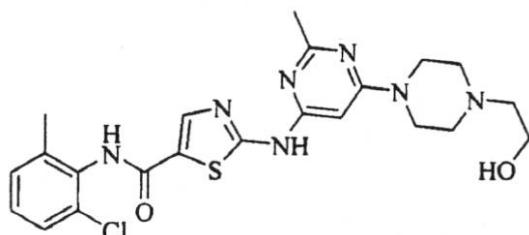


ボスチニブ



AZ0530

10



ダサチニブ

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

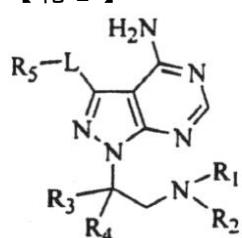
【0008】

一局面では、本発明は、一般式（I）：

【0009】

30

【化2】



一般式(I)

【0010】

40

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、-(SO₂)_n任意に置換されているアリール、-(SO₂)_n任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、およびC(=X)-R₆であり；

R₂は、水素およびC₁-C₃アルキルから選択され；

R₃およびR₄は独立して、C₁-C₃アルキルであり；

Lは、結合、-O-、-S-、-N(R₉)_n、任意に置換されているアルキレン、-N(R₉)C(X')-N(R₉)_n（式中、R₉およびR₉'の各々は独立して、水素またはC₁-C₄アルキルである）から選択され；

50

R_5 は、任意に置換されているアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリルおよび任意に置換されているシクロアルキルから選択され；

X および X' は、O、S および NR_7 から独立して選択され；

R_6 は、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシルおよび、トリハロメチルから選択され；
10

R_7 は、水素、シアノ、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されているアリール、 $S(O)_2R_8$ および、任意に置換されているアミノアシルから選択され；

R_8 は、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルおよび任意に置換されているアリールから選択される。】

の化合物またはその塩を提供する。

【0011】

更なる局面では、本発明は、少なくとも1つの医薬上許容されるアジュvant、キャリアまたは希釈剤とともに、一般式(I)の化合物またはその塩を含有する医薬組成物を提供する。
20

【0012】

更なる局面では、本発明は、有効な量の一般式(I)の化合物またはその塩を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、細胞増殖を特徴とする病気または症状を処置する方法を提供する。

【0013】

また更なる局面では、本発明は、細胞過剰増殖を含む、細胞増殖を特徴とする病気または症状の処置のための医薬の製造における、一般式(I)の化合物またはその塩の使用を提供する。
30

【0014】

より更なる局面では、本発明は、細胞過剰増殖を含む、細胞増殖を特徴とする病気または症状の処置のための、一般式(I)の化合物またはその塩の使用も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

発明の詳細な説明

ここで用いられる「アルキル」という用語は、直鎖または分枝鎖であり、好ましくは1~10個の炭素原子を有し、より好ましくは1~6個の炭素原子を有し、最も好ましくは1~4個の炭素原子を有し得る、一価のアルキル基を指す。該アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチルなどを含む。
40

【0016】

ここで用いられる「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。該アルキレン基の例は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、およびプロピレン異性体(たとえば、-CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-)などを含む。

【0017】

ここで用いられる「アリール」という用語は、好ましくは6~14個の炭素原子を有する、単環(たとえばフェニル)または複数の縮合環(たとえばナフチルまたはアントリル)を有する不飽和芳香族炭素環基を指す。アリール基の例は、フェニル、ナフチルなどを含む。
50

【0018】

「アシル」という用語は、H - C (O) - 基、アルキル - C (O) - 基、シクロアルキル - C (O) - 基、アリール - C (O) - 基、ヘテロアリール - C (O) - 基およびヘテロシクリル - C (O) - 基を指し、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルはここに記載されるとおりである。

【0019】

ここで用いられる「アリールアシル」という用語は、- C (O) アリール基を指し、アリール基は上に記載されるとおりである。

【0020】

ここで用いられる「アルケニル」という用語は、直鎖または分枝鎖であり、好ましくは2~10個の炭素原子、より好ましくは2~6個の炭素原子、最も好ましくは2~4個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも1個、好ましくは1~2個の炭素-炭素二重結合を有し得る、一価のアルケニル基を指す。例は、エテニル(- CH = CH₂)、n-プロペニル(- CH₂ CH = CH₂)、イソ-プロペニル(- C(CH₃) = CH₂)、ブタ-2-エニル(- CH₂ CH = CHCH₃)などを含む。10

【0021】

ここで用いられる「アルキニル」という用語は、直鎖または分枝鎖であり、好ましくは、2~10個の炭素原子、より好ましくは2~6個の炭素原子、最も好ましくは2~4個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも1個、好ましくは1~2個の炭素-炭素三重結合を有し得る、一価のアルキニル基を指す。アルキニル基の例は、エチニル(- C C H)、プロパルギル(- CH₂ C C H)、ペンタ-2-イニル(- CH₂ C C CH₂ - CH₃)などを含む。20

【0022】

ここで用いられる「アミノ」という用語は、- NR^{*} R^{*} 基を指し、各R^{*}は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの各々はここに記載されるとおりである。

【0023】

ここで用いられる「アミノアシル」という用語は、- C (O) NR^{*} R^{*} 基を指し、各R^{*}は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルおよびアリールであり、アルキル、アリールおよびシクロアルキルの各々はここに記載されるとおりである。30

【0024】

「アシルアミノ」は、- NR^{*} C (O) R^{*} 基を指し、各R^{*}は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの各々はここに記載されるとおりであり、好ましくは水素およびC₁-C₄アルキルである。

【0025】

「オキシアシルアミノ」は、- NR^{*} C (O) OR^{*} 基を指し、各R^{*}は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの各々はここに記載されるとおりであり、好ましくは、水素およびC₁-C₄アルキルである。40

【0026】

ここで用いられる「シクロアルキル」という用語は、好ましくは3~8個の炭素原子を取り込んだ、単環または複数の縮合環を有する、環状アルキル基を指す。該シクロアルキル基は、例示的に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロオクチルなどの単環構造および、アダマンタンイル(adamantanyl)などの多環構造を含む。

【0027】

「シクロアルケニル」は、好ましくは4~8個の炭素原子を取り込んだ、単環および、少なくとも1箇所の内部不飽和を有する、環状アルケニル基を指す。好適なシクロアルケ50

ニル基の例は、たとえば、シクロブタ - 2 - エニル、シクロペンタ - 3 - エニル、シクロヘキサ - 4 - エニル、シクロオクタ - 3 - エニルなどを含む。

【 0 0 2 8 】

ここで用いられる「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指す。

【 0 0 2 9 】

「ヘテロアリール」は、環内に、好ましくは2～10個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子とを有する、一価の芳香族炭素環基を指す。最も好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄である。該ヘテロアリール基は、単環（たとえば、ピリジル、ピロリル、イミジダゾリル（imidazolyl）、チエニル、もしくはフラニル）、または複数の縮合環（たとえば、インドリジニルもしくはベンゾチエニル）を有し得る。10

【 0 0 3 0 】

「ヘテロアリールアシリル」は、- C (O) ヘテロアリール基を指し、ヘテロアリールには上に述べる意味が与えられる。

【 0 0 3 1 】

ここで用いられる「ヘテロアリールチオ」は、- S - ヘテロアリール基を指し、ヘテロアリール基は上に記載されるとおりである。

【 0 0 3 2 】

ここで用いられる「ヘテロシクリル」は、環内に、好ましくは1～8個の炭素原子と、窒素、硫黄、酸素、セレニウムまたは亜リン酸から選択される1～4個のヘテロ原子との単環または複数の縮合環を有する一価の飽和または不飽和基を指す。最も好ましいヘテロ原子は、窒素および酸素である。ヘテロシクリル基の例は、モルホリニル、ピペリジニルおよびピペラジニルを含む。20

【 0 0 3 3 】

ここで用いられる「ヘテロシクリルアシリル」は、- C (O) ヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリルには上に述べる意味が与えられる。

【 0 0 3 4 】

本明細書では、「任意に置換されている」という用語は、ある基が、1以上の基でさらに置換または（縮合多環基を形成するように）縮合されていてもいなくてもよいことを意味するとしてみなされる。置換基は、ヒドロキシリル、アシリル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルキニルオキシ、アミノ、アミノアシリル、オキシアシリアルアミノ、チオ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、アリール、アリールオキシ、カルボキシリル、シクロアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、スルファート、ホスファート、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、トリハロメチルおよびトリアルキルシリルから選択されてもよい。30

【 0 0 3 5 】

一実施形態では、Lは- O - 、- S - 、- N (R₉) - 、任意に置換されているアルキレン（好ましくはC₁ - C₃ アルキレン）または- N (R₉) C (X') - N (R₉) - であり、式中、R₉およびR_{9'}の各々は独立して、水素またはC₁ - C₄ アルキルである。40

【 0 0 3 6 】

一実施形態では、Lは結合である。

一実施形態では、Lは結合であり、R₅は、任意に置換されているアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、および任意に置換されているシクロアルキルから選択される。

【 0 0 3 7 】

一実施形態では、Lは結合であり、R₅は任意に置換されているアリールまたは任意に置換されているヘテロアリールである。

【 0 0 3 8 】

10

30

40

50

一実施形態では、Lは結合であり、R₅は任意に置換されているフェニルである。

一実施形態では、Lは結合であり、R₅は、ハロ、ヒドロキシル、アシル、C₁-C₈アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルケニルオキシ、アミノ、オキシアシルアミノ、C₁-C₈アルコキシ、アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シアノ、スルファート、ホスファート、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、トリハロメチル、およびトリアルキルシリルから独立して選択される置換基で1~3回置換されているフェニル基である。

【0039】

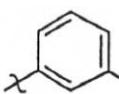
一実施形態では、Lは結合であり、R₅は、ハロ、ヒドロキシル、アシル、C₁-C₈アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルケニルオキシ、アミノ、オキシアシルアミノ、C₁-C₈アルコキシ、アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シアノ、スルファート、ホスファート、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、トリハロメチル、およびトリアルキルシリルから独立して選択される置換基で1または2回置換されているフェニル基である。

【0040】

一実施形態では、Lは結合であり、R₅はヒドロキシルで置換されているフェニル基である。

【0041】

【化3】



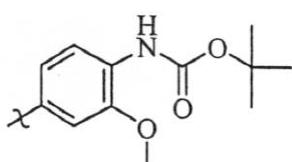
一実施形態では、-LR₅は、である。

【0042】

一実施形態では、Lは結合であり、R₅はC₁-C₄アルコキシおよび-NHC(O)OC₁-C₄アルキルで置換されているフェニル基である。

【0043】

【化4】



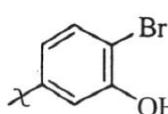
一実施形態では、-LR₅は、である。

【0044】

一実施形態では、Lは結合であり、R₅はハロおよびヒドロキシで置換されているフェニル基である。

【0045】

【化5】



一実施形態では、-LR₅は、である。

【0046】

一実施形態では、Lは結合であり、R₅はヘテロアリール基である。

【0047】

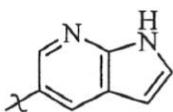
10

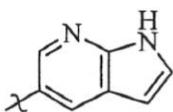
20

30

40

【化6】



一実施形態では、 $-LR_5$ は、である。

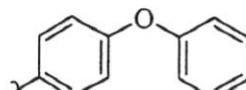
【0048】

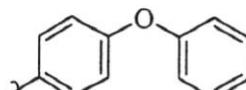
一実施形態では、Lは結合であり、R₅はアリールオキシで置換されているフェニル基である。

【0049】

【化7】

10



一実施形態では、 $-LR_5$ は、である。

【0050】

一実施形態では、Lは-CH₂-であり、R₅は、ハロ、ヒドロキシおよびC₁-C₃アルキルで置換されているフェニル基である。

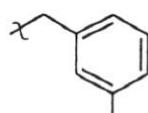
【0051】

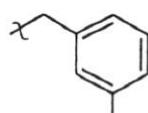
一実施形態では、Lは-CH₂-であり、R₅はヒドロキシで置換されているフェニル基である。

【0052】

20

【化8】



一実施形態では、 $-LR_5$ は、である。

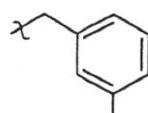
【0053】

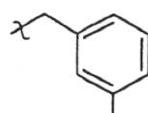
一実施形態では、Lは-CH₂-であり、R₅はC₁-C₃アルキルで置換されているフェニル基である。

【0054】

【化9】

30



一実施形態では、 $-LR_5$ は、である。

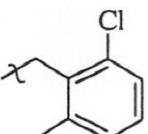
【0055】

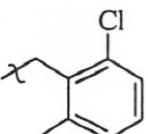
一実施形態では、Lは-CH₂-であり、R₅はクロロおよびC₁-C₄アルキルで置換されているフェニル基である。

【0056】

【化10】

40



一実施形態では、 $-LR_5$ は、である。

【0057】

一実施形態では、 $-LR_5$ はフェニルである。

一実施形態では、Lは結合であり、R₅は、ハロ、ヒドロキシリル、アシリル、C₁-C₈アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルケニルオキシ、アミノ、C₁-C₈アルコキシ、アリール、アリールオキシ、カルボキシリル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シアノ、スルファート、ホスファート、ヘテロシクリル、トリハロメチルおよびトリアルキルシリルから選択される置換基で置換されているフェニル基である。

50

【0058】

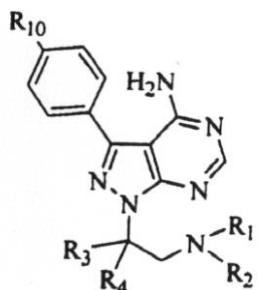
好ましい実施形態では、Lが結合であり、R₅がフェニル基である場合、置換基は、存在する場合、パラ位にある。

【0059】

したがって、更なる局面では、本発明は、一般式(Ia)：

【0060】

【化11】



10

一般式(Ia)

【0061】

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、-(SO₂)、任意に置換されているアリール、-(SO₂)、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、およびC(=X)-R₆から選択され；

20

R₂は、水素およびC₁-C₃アルキルから選択され；

R₃およびR₄は独立して、C₁-C₃アルキルであり；

R₁₀は、水素、ハロ、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルキニル、C₂-C₄アルケニル、アリールアルキル、OR¹(式中、R¹はH、C₁-C₃アルキルまたはアリールである)、COOR²(式中、R²はH、C₁-C₃アルキルまたはアリールである)、ニトロ、シアノ、アミノ、トリハロメチル、チオ、およびチオC₁-C₃アルキルから選択され；

30

Xは、O、SおよびNR₇から選択され；

R₆は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されているC₂-C₆アルケニル、任意に置換されているC₂-C₆アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシル、およびトリハロメチルから選択され；

R₇は、水素、シアノ、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているアリール、S(O)₂R₈、および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

40

R₈は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、および任意に置換されているアリールから選択される]

の化合物またはその塩を提供する。

【0062】

一般式(I)および(Ia)の化合物を参照して、好ましくは、R₁₀はC₁-C₄アルキルまたはハロである。

【0063】

更なる好ましい実施形態では、一般式(I)および(Ia)の化合物を参照して、R₃

50

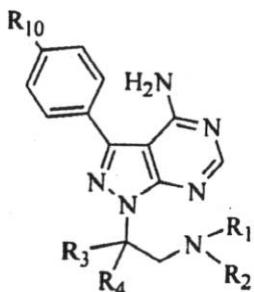
および R_4 は独立して、 $C_1 - C_3$ アルキルであり、 R_{10} は $C_1 - C_4$ アルキルまたはハロである。

【0064】

更なる局面では、本発明は、一般式(Ib)：

【0065】

【化12】



10

一般式(Ib)

【0066】

[式中、 R_1 は、水素、任意に置換されているアルキル、 $- (SO_2) -$ 任意に置換されているアリール、 $- (SO_2) -$ 任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、および $C (= X) - R_6$ から選択され；

20

R_2 は、水素および $C_1 - C_3$ アルキルから選択され；

R_3 および R_4 は独立して、 $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R_{10} は、 $C_1 - C_4$ アルキルまたはハロであり；

X は、O、S および $N R_7$ から選択され；

R_6 は、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシル、およびトリハロメチルから選択され；

30

R_7 は、水素、シアノ、アシル、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換されているアリール、 $S(O)_2 R_8$ 、および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

R_8 は、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、および任意に置換されているアリールから選択される]

の化合物またはその塩を提供する。

40

【0067】

一実施形態では、一般式(Ia)または(Ib)を参照して、 R_{10} はメチルまたはクロロである。

【0068】

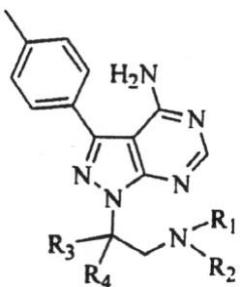
更なる実施形態では、一般式(Ia)または(Ib)を参照して、 R_{10} はメチルである。

【0069】

したがって、更なる局面では、本発明は、一般式(Ic)：

【0070】

【化13】



10

一般式 (Ic)

【0071】

[式中、 R_1 は、水素、任意に置換されているアルキル、- (SO_2) - 任意に置換されているアリール、- (SO_2) - 任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、および $\text{C} (= \text{X}) - \text{R}_6$ から選択され；

R_2 は、水素および $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルから選択され；

R_3 および R_4 は独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルであり；

X は、 O 、 S および NR_7 から選択され；

20

R_6 は、任意に置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、任意に置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、任意に置換されている $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、任意に置換されている $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシルおよびトリハロメチルから選択され；

R_7 は、水素、シアノ、任意に置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、任意に置換されているアリール、 $\text{S(O)}_2\text{R}_8$ 、および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

30

R_8 は、任意に置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、および任意に置換されているアリールから選択される]

の化合物またはその塩を提供する。

【0072】

一実施形態では、一般式 (I)、(Ia)、(Ib) または (Ic) を参照して、 R_3 および R_4 は独立して $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキルから選択される。

【0073】

更なる実施形態では、一般式 (I)、(Ia)、(Ib) または (Ic) を参照して、 R_3 および R_4 はメチルである。

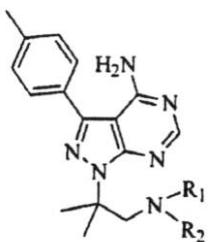
40

【0074】

したがって、更なる局面では、本発明は、一般式 (Id) :

【0075】

【化14】



一般式 (Id)

10

【0076】

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、-(SO₂)、任意に置換されているアリール、-(SO₂)、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリールおよびC(=X)-R₆から選択され；

R₂は、水素およびC₁-C₃アルキルから選択され；

Xは、O、SおよびNR₇から選択され；

R₆は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されているC₂-C₆アルケニル、任意に置換されているC₂-C₆アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシルおよびトリハロメチルから選択され；

R₇は、水素、シアノ、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているアリール、S(O)₂R₈および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

R₈は、任意に置換されているC₁-C₆アルキルおよび任意に置換されているアリールから選択される]

の化合物またはその塩を提供する。

20

30

【0077】

一実施形態では、一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)を参照して、R₂は水素またはメチルである。

【0078】

更なる実施形態では、一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)を参照して、R₂は水素である。

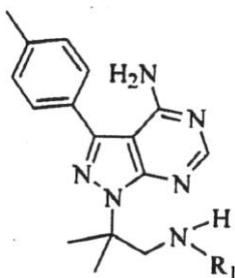
【0079】

したがって、更なる局面では、本発明は、一般式(Ie)：

【0080】

【化15】

40



一般式 (Ie)

50

【0081】

[式中、R₁は、水素、任意に置換されているアルキル、-(SO₂)-任意に置換されているアリール、-(SO₂)-任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、およびC(=X)-R₆から選択され；

Xは、O、SおよびNR₇から選択され；

R₆は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているC₁-C₆アルコキシ、任意に置換されているC₂-C₆アルケニル、任意に置換されているC₂-C₆アルキニル、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているヘテロシクリル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているシクロアルキル、任意に置換されているシクロアルケニル、任意に置換されているアミノ、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているアリールアシル、任意に置換されているヘテロアリールアシル、任意に置換されているヘテロシクリルアシル、任意に置換されているシクロアルキルアシル、およびトリハロメチルから選択され；

R₇は、水素、シアノ、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、任意に置換されているアリール、S(O)₂R₈、および任意に置換されているアミノアシルから選択され；

R₈は、任意に置換されているC₁-C₆アルキル、および任意に置換されているアリールから選択される]

の化合物またはその塩を提供する。

【0082】

更なる実施形態では、一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)を参照して、R₁は、次の好ましい基：

a) 水素；

b) 任意に置換されているC₁-C₆アルキル、より好ましくは、C₁-C₆アルキル；

c) -(SO₂)-任意に置換されているアリールもしくは-(SO₂)-任意に置換されているヘテロアリール；

d) C(=X)-R₆ [式中、XはO、SおよびNR₇であり、R₆は、任意に置換されているアルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているヘテロアリール、任意に置換されているアリール-C₁-₃アルキル、任意に置換されているヘテロアリール-C₁-₃アルキル、任意に置換されているアリール-C₁-₃アルコキシ、任意に置換されているヘテロアリール-C₁-₃アルコキシ、トリフルオロアルキル、NR'R"(式中、R'は水素もしくはC₁-₃アルキルであり、R"は水素、任意に置換されているアルキル、もしくは任意に置換されているアリールアシルである)、R₇は、水素、任意に置換されているアリール、もしくは任意に置換されているC₁-₃アルキルである]

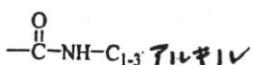
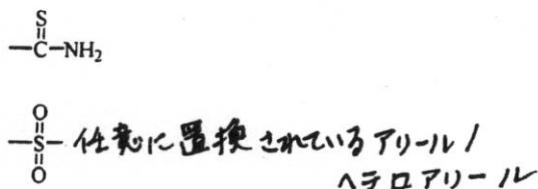
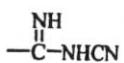
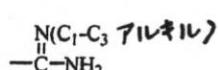
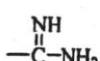
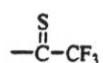
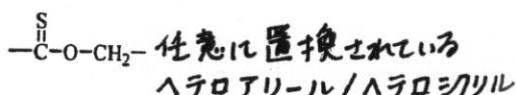
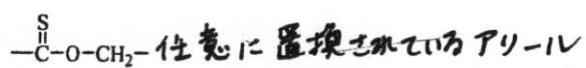
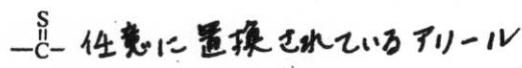
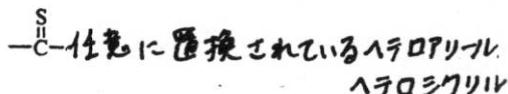
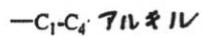
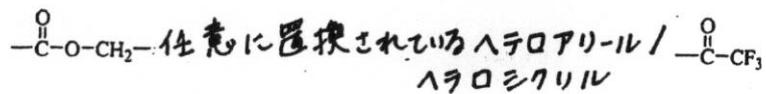
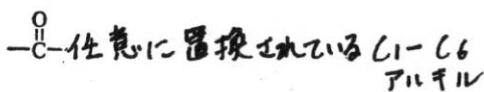
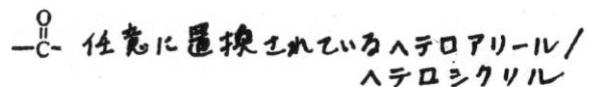
から選択される。

【0083】

また更なる実施形態では、一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)を参照して、R₁は、次の好ましい基：

【0084】

【化16】



【0085】

[式中、ヘテロアリールは、好ましくは、

(i) ピロール、2H-ピロール、フラン、ピラゾール、チオフェン、イソチアゾール、チアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、テトラゾール、イミダゾール、オキサゾール、およびイソオキサゾールから選択される5員ヘテロアリール基；または

(ii) ピリジン、ピリミジン、ピラジン、および1,3,5-トリアジンから選択される6員ヘテロアリール基を表わし、

ヘテロシクリルは、好ましくは、

(i) 1-ピロリン、2-ピロリン、3-ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、2-イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、3-ジオキソラン、チアゾリジン、およびイソオキサゾリジンから選択される5員ヘテロシクリル基；または

(ii) 2H-ピラン、4H-ピラン、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、ピペリジン、1,4-オキサジン、1,4-ジオキシン、ピペラジン、モルホリン、1-4-ジオキサン、1,4-タジン、チオモルホリン、1,4-オキサチアン(oxathane)、1,4-

10

20

30

40

50

- ジチアン (dithane)、1, 3, 5 - トリオキサン、6H - 1, 2, 5 - チアジアジン、2H - 1, 5, 2 - ジチアジン、および1, 3, 5 - トリチアンから選択される6員ヘテロシクリル基を表わし、

好ましくは、アリールは、フェニル、ナフチルおよびアントラセニルから選択され；前記ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール基は、ヒドロキシリル、アシリル、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルケニルオキシ、C₂ - C₆ アルキニル、C₂ - C₆ アルキニルオキシ、-O-(CH₂)_n-OH、-O-(CH₂)_n-OC₁-C₃ アルキル、-(CH₂)_n-アミノ、-(CH₂)_n-ジC₁-C₃ アルキルアミノ、-(CH₂)_n-アミノアシリル、-(CH₂)_n-チオ、アリールアルキル、-(CH₂)_n-アリールアルコキシ、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-アリールオキシ、-(CH₂)_n-カルボキシリル、-(CH₂)_n-シクロアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、スルファート、ホスファート、-(CH₂)_n-ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-(CH₂)_n-トリハロメチル、および-(CH₂)_n-トリアルキルシリル(式中、nは0~6の整数である)からなる基によって、1~4回置換されていてもよい]から選択される。

【0086】

一実施形態では、-C(O)-任意に置換されているC₁-C₆ アルキルは、

-C(O)-(CH₂)_n 置換基

(式中、nは1~6の整数である)を含み、

20

置換基は、

a) -NC(O)O-任意に置換されているフェニル；

b) -C(O)C₁-C₃ アルキル；

c) -OC₁-C₃ アルキル；

d) -O-任意に置換されているフェニル；

e) -任意に置換されているフェニル；

f) -CN；

g) -O-C₁-C₃ アルキレン-任意に置換されているフェニル；および

h) -アミノ

から選択される。

30

【0087】

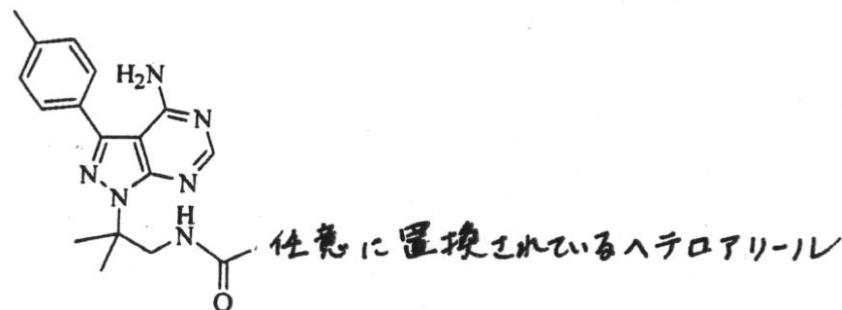
更なる実施形態では、一般式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Ie)を参照して、R₁はC(O)R₆であり、R₆は、上に定義されるとおりである。

【0088】

更なる実施形態では、本発明は、一般式(If)：

【0089】

【化17】



【0090】

50

の化合物を提供する。

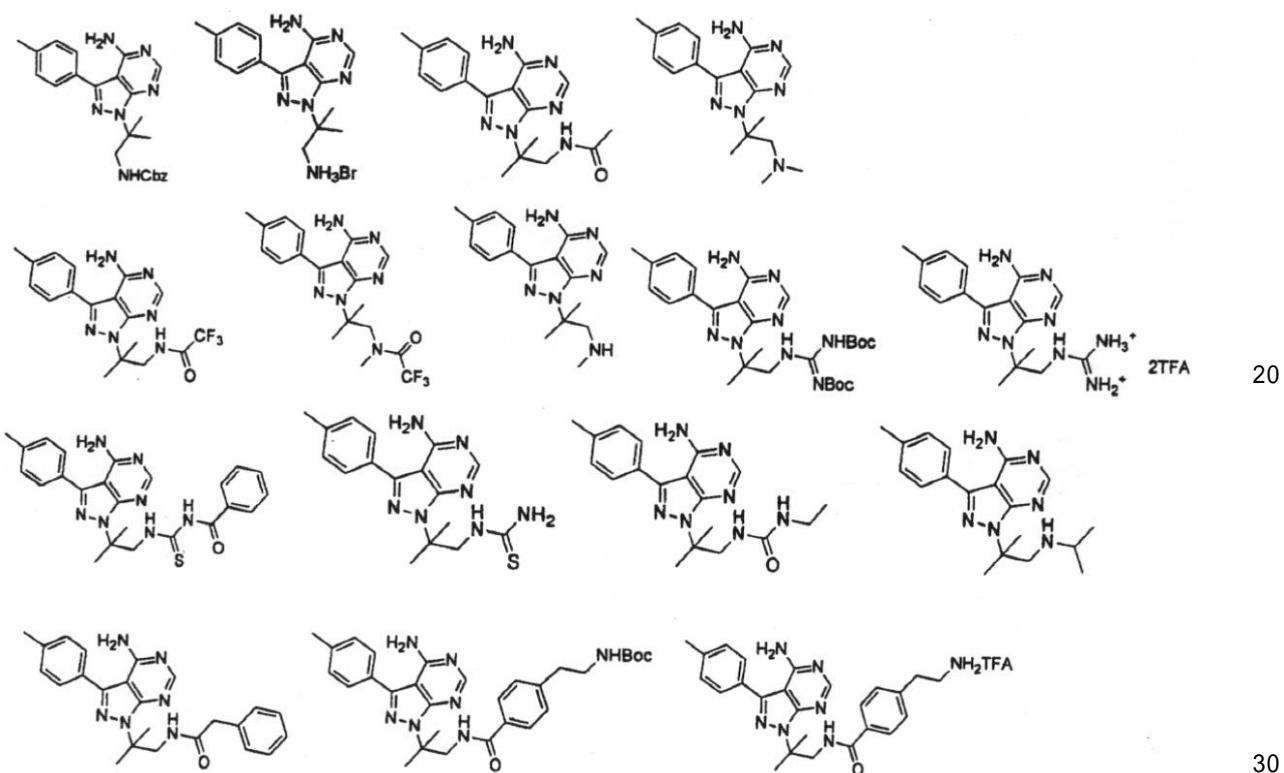
好ましくは、一般式(Ⅰf)の化合物を参照して、任意に置換されているヘテロアリール基は、任意に置換されているピリジルまたは任意に置換されているチアゾリルから選択される。存在する場合、好ましい置換基は、-(CH₂)_n-ヘテロシクリル、任意に置換されているC₁-C₄アルコキシ、および任意に置換されているフェニル(式中、nは0~4の整数である)を含む。

【0091】

本発明の代表的な化合物は、

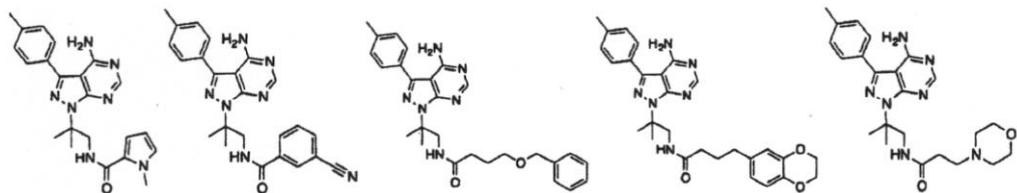
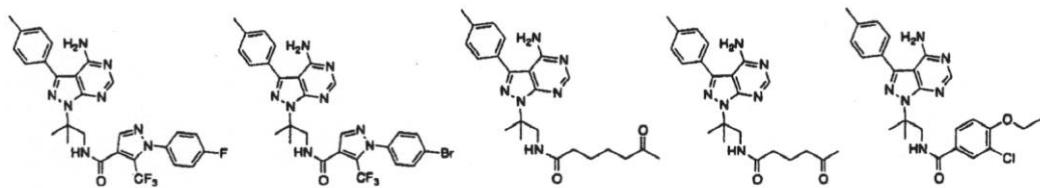
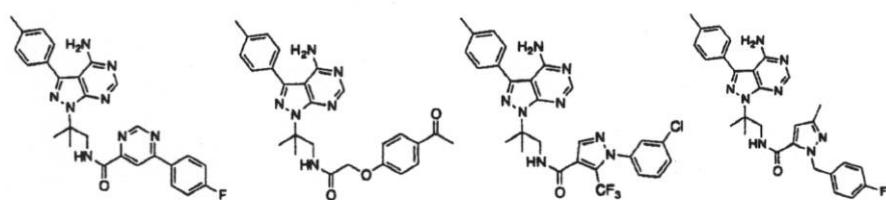
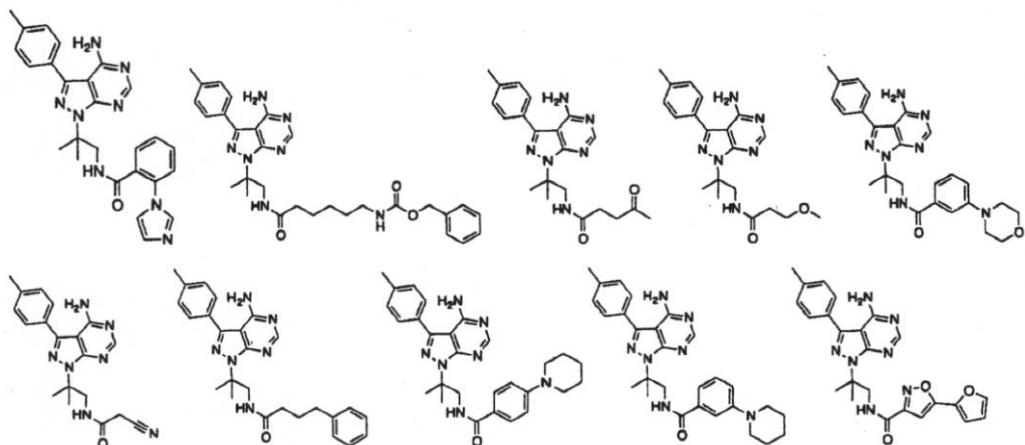
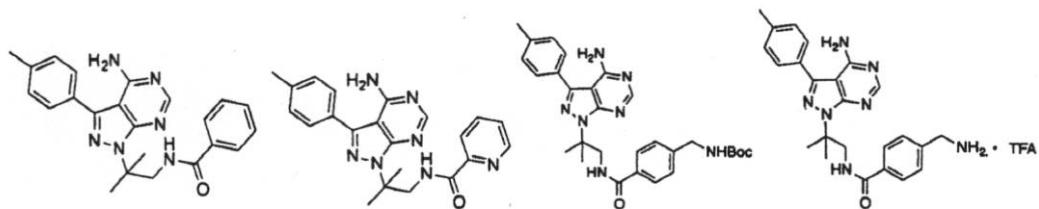
【0092】

【化18】



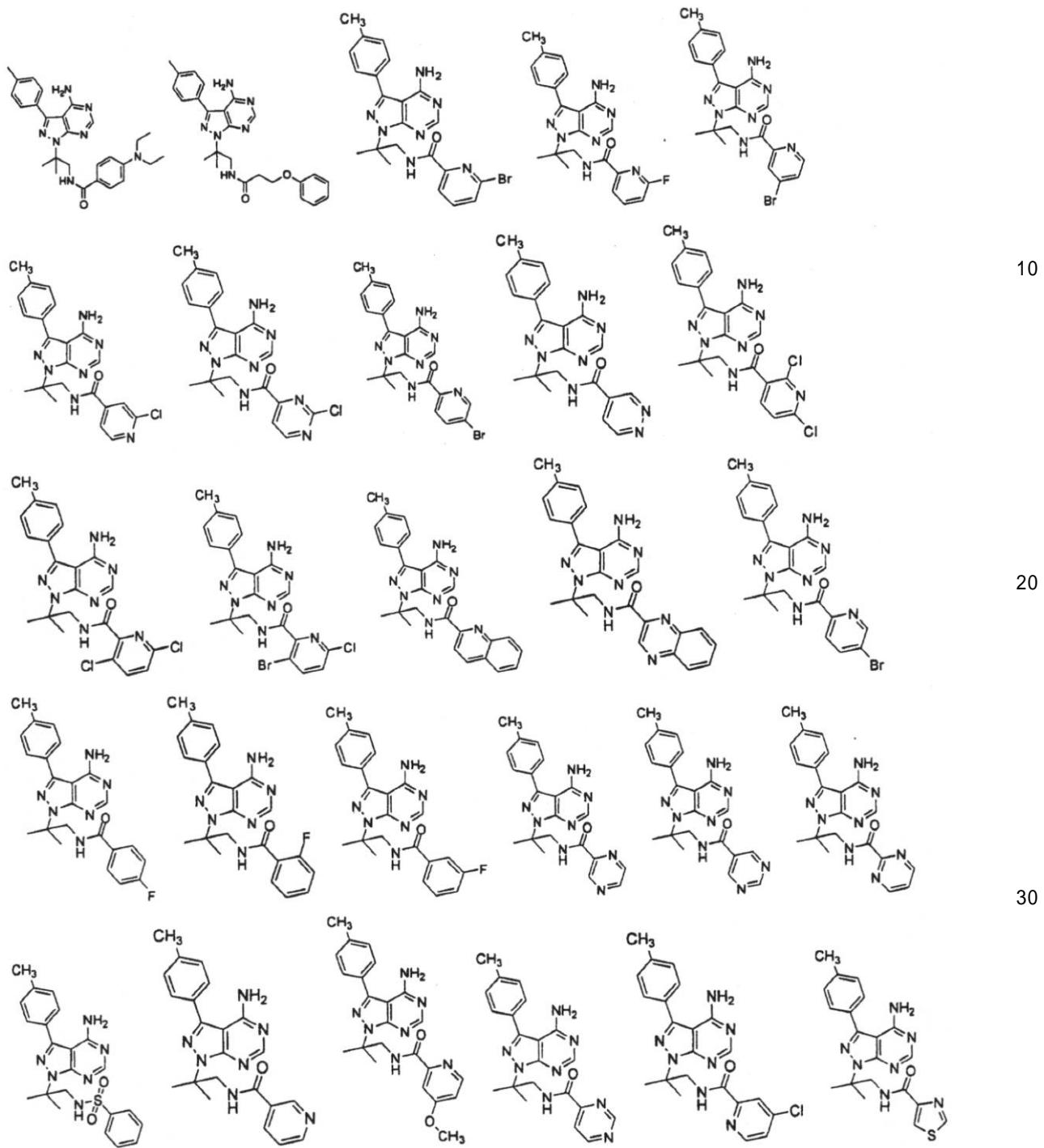
【0093】

【化 19】



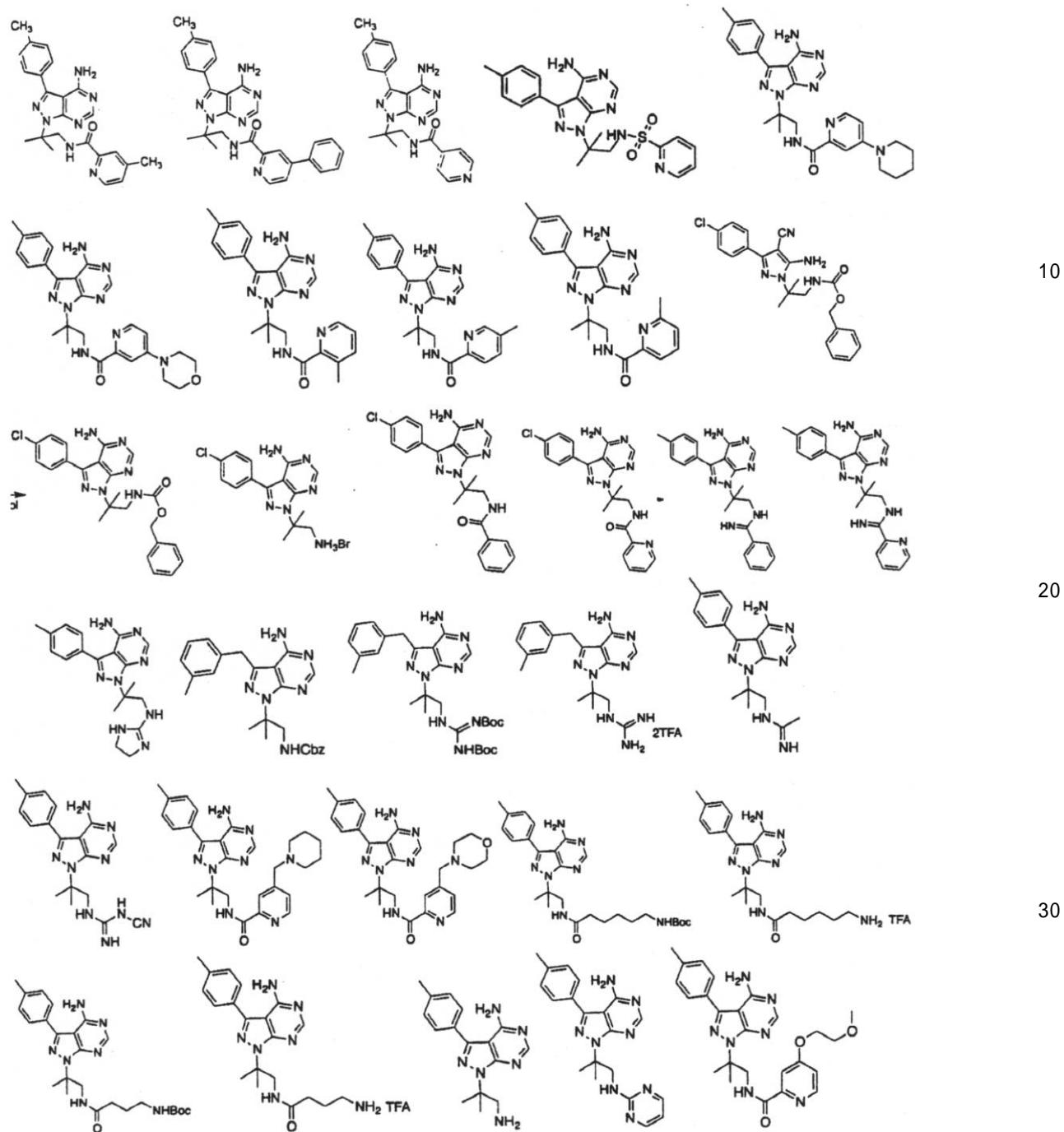
【 0 0 9 4 】

【化 20】



【0095】

【化 21】



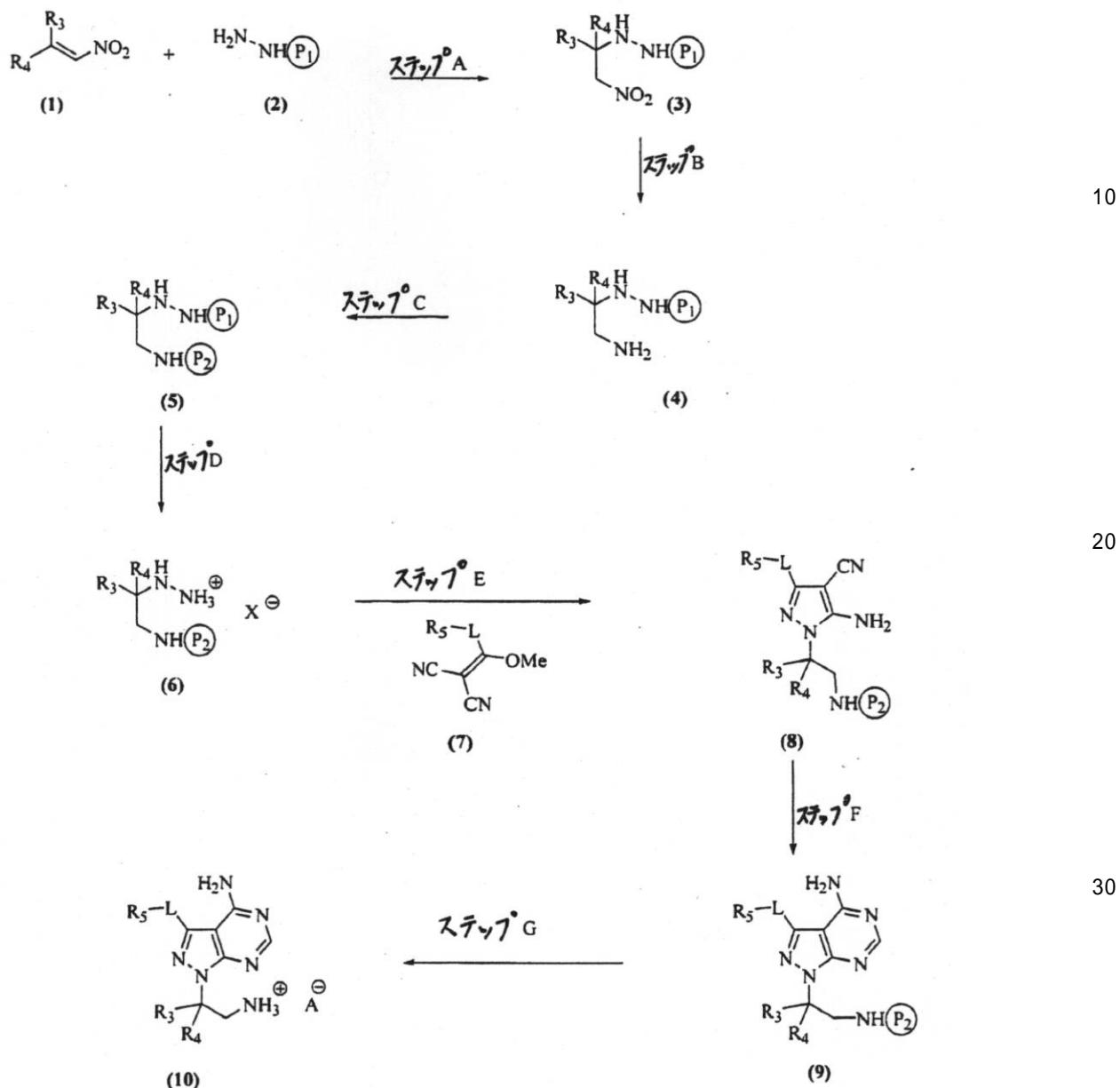
【0096】

を含む。

本発明の化合物は、以下のスキームに描かれる一般的な反応順序により調製され得る。

【0097】

【化22】
スキーム1



(式中、 \textcircled{P}_1 および \textcircled{P}_2 は、窒素保護基を表わし、可変基 R_3 ～ R_5 および L は、上に定義されるとおりである。)

【0098】

スキーム1で概説されるステップの好ましい条件は、次のステップを含む。

ステップA：保護されたカルバゼート(2)への2,2-ジ置換ニトロエテン(1)の添加は、水性溶媒系中で(好ましくは等モル量の)出発物質を混合をすることによって促進され得る。好ましくは、溶媒系は1:1水/アセトニトリルである。好ましくは、反応は室温で行なわれる。反応進行は、層クロマトグラフィー(TLC)[たとえば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10など]によってモニターできる。

【0099】

ステップB：第一級アミン(4)への還元(3)は、 FeCl_3 など、当該技術分野で既知の任意の好適な還元剤、および亜ジチオン酸ナトリウムによって促進され得る。還元

は、触媒としてパラジウム (Pd) またはラネーニッケルを用いた水素添加によって促進され得る。より好ましくは、還元プロセスは、メタノールなどの極性プロトン性溶媒中、ギ酸アンモニウムの存在下で 10% Pd / C によって触媒される。この反応は、好ましくは室温で行なわれ、反応進行は、TLC [たとえば、CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5] によってモニターされ得る。粗反応生成物は、ろ過により触媒から分離され、更なる精製なしに、次のステップで用いられ得る。

【0100】

【数1】

ステップC：第一級アミン基の保護を伴う。^(P1)および^(P2)の好適な窒素保護基は、有機合成の当業者に既知であり、アシル基（たとえば、アセチル、トリフルオロアセチルおよびベンゾイル）、アシルオキシ基（たとえばベンジルエステル）、アリール（たとえばフェニル）、アルキルアリール（たとえばベンジル）などを含む。他の窒素保護基は、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」、第3版、T.W. グリーン (T. W. Greene) およびP. ウツ (P. Wuts)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons) で見つけることができる。好ましい実施形態では、保護基は t-ブチルオキシカルボニル (BOC) である。好ましい実施形態では、保護基は、N-ベンジルオキシカルボニル基 (Cbz) である。保護は、アセトニトリル中のアミン (4) を、トリエチルアミンおよびN- (ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミドと反応させることによって促進され得る。

10

ステップD：(5) の^(P1)基の脱保護を伴い、塩 (6) を調製する。

20

【0101】

ステップE：好ましい実施形態では、ステップDからの反応生成物 (6) は精製されず、2-(メトキシ-任意に置換されているアリール-メチレン)-マロニトリル (7) と (インシトウで (in situ)) 直接反応されて、置換ピラゾール (8) を与える。この環化ステップは、好適な非求核塩基 (ヒューニッヒ塩基 (Hunigs base) またはTEAなど) の使用により促進され得る。反応は、好ましくは高温 (たとえば、50 ~ 70 の間) で行なわれる。

【0102】

30

ステップF：ピラゾール - [3, 4, d] - ピリミジン (9) を調製するための次の環形成ステップは、高温 (たとえば 110 ~ 160) で、(8) と (モル過剰の) ホルムアミドまたは酢酸ホルムアミジン (HN = CH NH₂ · CH₃COOH) とを反応させることによって、促進され得る。反応を完了まで進行させるためには、更なる量の酢酸ホルムアミジンが反応の間に必要となり得る。

【0103】

【数2】

ステップG：当該技術分野で既知の好適な脱保護剤により促進され得る脱保護ステップを伴う。該脱保護剤は、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」、第3版、T.W. グリーン (T. W. Greene) およびP. ウツ (P. Wuts)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons) 中に記述されるものを含む。通常、該脱保護剤は、無機酸および有機酸を含み、したがって、A[⊖] は、無機酸または有機酸を用いて脱保護ステップ中に交換されたアニオンを表わす。したがって、プロセスで使用される脱保護剤に依存して、X[⊖] およびA[⊖] はともに同一でも異なってもよい。好

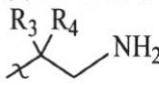
40

ましくは、X[⊖] およびA[⊖] は異なっている。^(P2)が Cbz 基である実施形態に関連して、脱保護剤は HBr 溶液であり得る。この場合、A[⊖] は Br[⊖] (臭化物) として表わされるであろう。

【0104】

【化23】

したがって、一般式(8)、(9)および(10)の化合物には、R₂、より特定的にはR₁中のバリエーションに関連して、一般式(I)の化合物へのより大きな到達

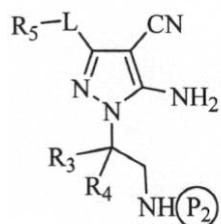
性(accessibility)および集中性(convergency)を与える、基(またはその塩、または保護された形態)が付与されていることから、これらの中間体が本発明の化合物の生産において鍵となる中間体となることが、当業者には理解されるであろう。

10

【0105】

【化24】

したがって、更なる局面では、本発明は、下記一般式(8)：

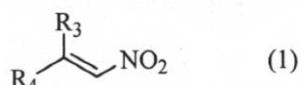


(8)

10

の化合物を調製するためのプロセスであって、

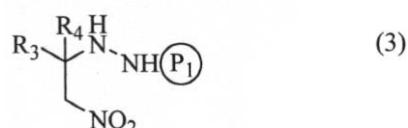
a) 下記一般式(1)：



の化合物と、下記一般式(2)：

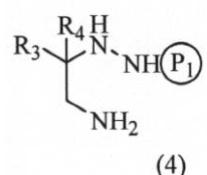


の化合物とを、下記(3)：



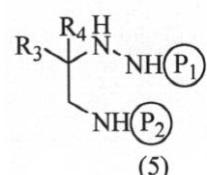
を得るのに十分な時間および条件下で、好適な極性溶媒中で反応させるステップと；

b) (3) を還元して下記(4)：



を得るステップと；

c) (4) の第一級アミンを保護して下記(5)：



を得るステップと；

【0106】

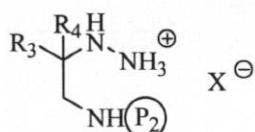
20

30

40

【化25】

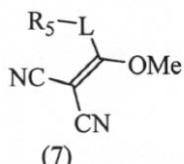
d) (5) を脱保護剤で処理して下記 (6) :



(6)

を得るステップと；

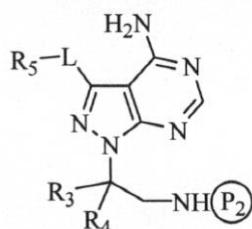
e) (8) を得るのに十分な時間および条件下で、極性溶媒中、非求核塩基の存在下、(6) と下記 (7) :



(7)

と反応させるステップとを含むプロセスを提供する。

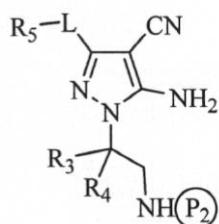
更なる局面において、本発明は、下記一般式 (9) :



(9)

の化合物を調製するためのプロセスであって、

a) (9) を得るのに十分な時間および条件下で、好適な極性溶媒中、下記一般式 (8) :



(8)

とホルムアミドまたは酢酸ホルムアミジンとを反応させるステップを含むプロセスも提供する。

【0107】

一実施形態では、反応は高温で行なわれ、好ましくは 130 ~ 160 の間で行なわれる。

【0108】

更なる実施形態では、反応は、溶媒としてメトキシエタノールを用いて高温で行なわれる。

【0109】

10

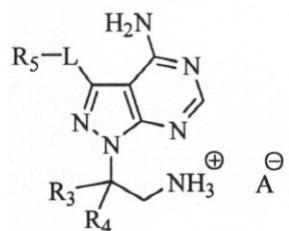
20

30

40

【化26】

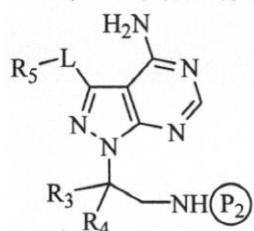
更なる局面では、本発明は、下記一般式(10)：



(10)

の化合物を調製するためのプロセスであって、

a) 下記一般式(9)：



(9)

の化合物を脱保護するステップを含むプロセスを提供する。

【0110】

一実施形態では、脱保護ステップは、一般式(10)の化合物を、好ましくはHBrまたはHClから選択される無機酸、より好ましくはHBrの水溶液である、酸で処理することを伴う。

【0111】

手元の(10)で、たとえば、従来の求核化学を用いて、まず塩(9)を好適な非求核塩基(たとえばヒュニッヒ塩基(Hunigs base)またはTEA)で処理し、次に、所望の求電子基(たとえば、置換された無水物)と反応させることによって、可変のR₁基およびR₂基を有する一般式(I)の化合物を調製してもよい。

【0112】

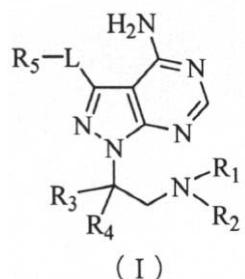
10

20

30

【化27】

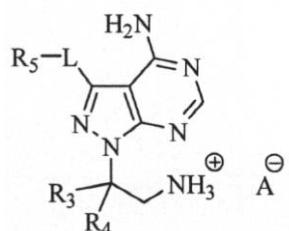
また更なる局面では、本発明は、下記一般式(I)：



10

を調製するためのプロセスであって、

a) 一般式(I)の化合物を形成するのに十分な時間および条件下で、下記一般式(10)：



20

(10)

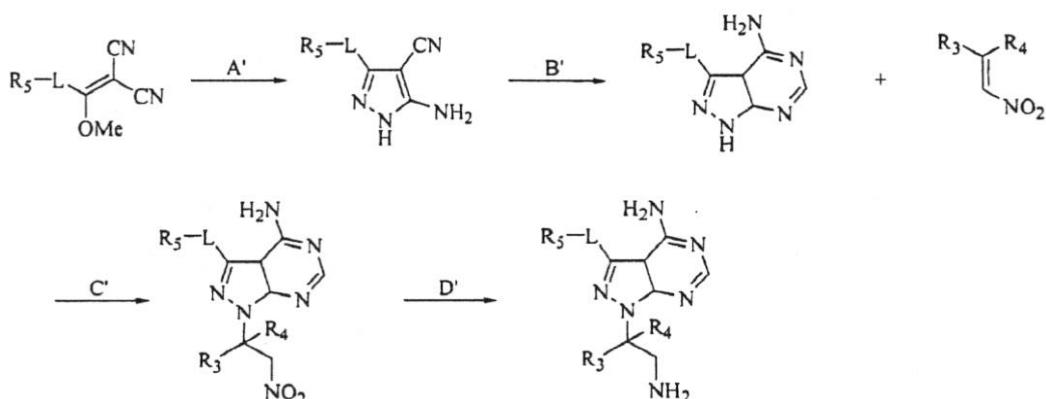
の化合物またはその遊離塩基と好適な基質とを反応させるステップを含むプロセスも提供する。

【0113】

化合物を調製するための他の方法は、次のプロセスステップを含んでもよい。

【0114】

【化28】

スキーム2

30

【0115】

ステップA'：おそらく、還流下にあるEtOH中の塩基の存在下で、ヒドラジンまたはその塩を用いる。

【0116】

ステップB'：出発物質をホルムアミド中でたとえば180°で熱するか、または、120°のエトキシエタノール中で酢酸ホルムアミジンと反応させる。他の典型的なピラゾロピリミジン(pyrazolopyrimidine)の合成方法を用いることもできる。

40

50

【0117】

ステップC'：出発物質および置換されたニトロアルケンを、たとえば、95%のDMF中で48時間攪拌する。

【0118】

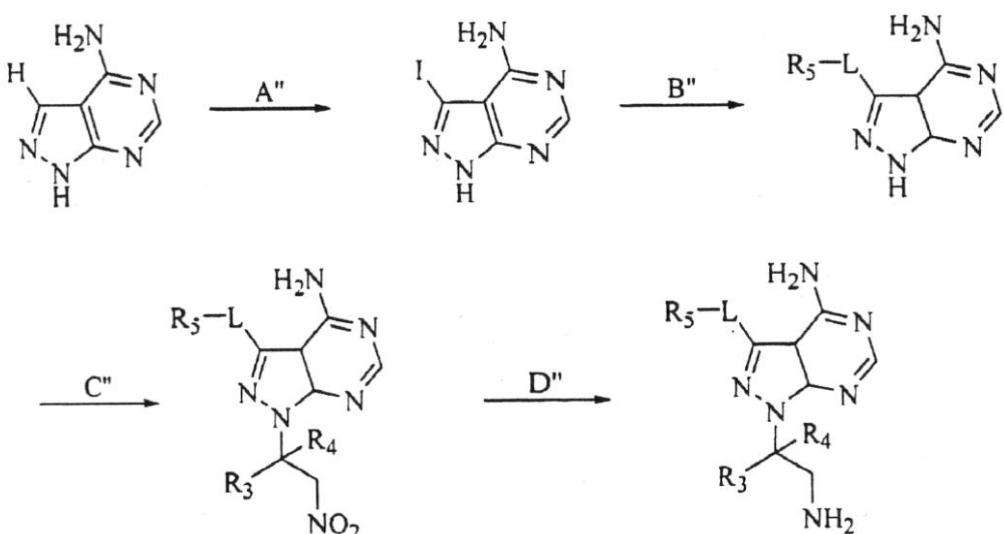
ステップD'：脂肪族ニトロの還元法をここで適用する。この作業には、水素下のMeOH中で、Zn、6M HCl、EtOHまたはPd(OH)₂が用いられる。

【0119】

【化29】

スキーム3

10



20

【0120】

ステップA'':通常のヨウ素化法。方法は、80%のDMF中のN-ヨードスクシンイミドを用いる。

【0121】

ステップB'':鈴木または根岸カップリング反応などの金属で媒介されるカップリング反応をここで適用できる。たとえば、ボロン酸およびPd(PPh₃)₄をマイクロ波リアクタ中で180°のジオキサン中に10分間；または、パラジウム触媒とともに、アリール-もしくはアルキル-トリフルオロホウ酸カリウム塩である。

30

【0122】

ステップC'およびD'：上記ステップC'およびD'に同様。

別のバリエーションは、生成物の置換基を追加、除去または修飾して、本発明の化合物の範囲内にある新たな誘導体を形成することである。このことは、R.C.ラロック著、「総合有機変換：官能基調製の手引き（"Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations"）」、ニューヨーク、VCH出版社、1989年、に記載されるもののように、当該産業で周知である官能基相互変換の標準技術を用いることによって、ここでも達成され得る。

40

【0123】

可能な官能基相互変換の例は、CH₃OH中で、たとえばN_aCNなどの触媒の金属シアン化物とともにまたは無しで、HNRR'を加熱することによる-CO₂CH₃からの-C(O)NRR'；ピリジン中、たとえばClC(O)R'とともに-OHからの-O-C(O)R；イソチオシアノ酸アルキルまたはチオシアノ酸とともに-NHRからの-NR-C(S)NR'R"；クロロギ酸アルキルとともに-NHRからの-NRC(O)OR；たとえばHN=C=OまたはRN=C=Oなどのイソシアネートとの処理による-NHRからの-NRC(O)NR'R"；ピリジン中のClC(O)R'との処理による-NHRからの-NRC(O)R'；アルコール中で加熱することによる、H₃NR⁺O

50

A c' とともに - C (N R ' R ") S R ' ' からの - C (= N R) N R ' R " ; たとえばアセトンなどの不活性溶媒中での R - I とともに - C (S) N R ' R " からの - C (N R ' R ") S R ; H N R ' R " とともに - C (S) N H₂ からの - C (S) N R ' R " (式中、R' または R" は水素でない) ; 無水アルコール中で加熱することによる、N H₂ C N とともに - C (= N R ' R ") - S R からの - C (= N C N) - N R ' R " 、代替的には、E t O H 中で B r C N および N a O E t とともに処理することによる - C (= N H) - N R ' R " からの - C (= N C N) - N R ' R " ; (R S)₂ C = N C N とともに処理することによる、- N H R ' からの - N R - C (= N C N) S R ; ピリジン中で加熱することによる、C I S O₂ R とともに処理することによる - N H R ' からの - N R " S O₂ R ; ローソン (Lawesson) 試薬 [2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 2, 4 - ジチアジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド] とともに処理することによる - N R ' C (O) R からの - N R ' C (S) R ; 無水トリフル酸および塩基とともに - N H R からの - N R S O₂ C F₃ 、N a (Hg) および H C l / E t O H とともに - C H (N H₂) C (O) O R ' からの - C H (N H₂) C H O ; S O C l₂ 、次に C H₂ N₂ 、次に H₂ O / A g₂ O とともに処理することによる - C (O) O H からの - C H₂ C (O) O H ; P h M g X / H X 、次に無水酢酸、次に C r O₃ とともに処理することによる、- C H₂ C (O) O C H₃ からの - C (O) O H ; R" C O₃ H による R C (O) R ' からの R - O C (O) R ' ; N a / R' O H とともに - C (O) O R ' からの - C C H₂ O H ; チュガーエフ反応による - C H₂ C H₂ O H からの - C H C H₂ ; クルチウス反応による - C (O) O H からの - N H₂ ; T s C l / 塩基の次に、H₂ O とともに - C (O) N H O H からの - N H₂ ; デス - マーチンペルヨージナン試薬または C r O₃ / H₂ S O₄ 水溶液 / アセトンを用いることによる - C H C H O H C H R からの - C H C (O) C H R ; C r O₂ C l₂ とともに - C₆ H₅ C H₃ からの - C₆ H₅ C H O ; S n C l₂ / H C l とともに - C N からの - C H O ; P C l₅ とともに - C (O) N H R からの - C N ; N₂ H₄ / K O H とともに - C (O) R からの - C H₂ R ; m C P B A とともに - S R からの - S (O)₂ R 、である。

【0124】

先に述べたように、本発明の好ましい化合物は、チロシンキナーゼ、特に、S r c キナーゼの阻害剤であるため、治療の方法に有用であり得る。本発明の化合物はまた、セリン / トレオニンプロテインキナーゼ、特に、R I P K 2 および M E K 5 を標的とすることも認められた。したがって、これらの化合物は腫瘍を処置するために用いられてもよい。ここで用いられる「腫瘍」という用語は、いかなる悪性癌成長も定義するように広く用いられ、白血病、黒色腫、結腸、肺、卵巣、皮膚、胸、前立腺、C N S および腎臓癌、ならびに他の癌を含んでもよい。

【0125】

S r c キナーゼ阻害活性を有する本発明の化合物は、腫瘍、特に、結腸癌の処置に用いられてもよい。

【0126】

本発明はまた、腫瘍、特に、結腸癌を処置するための医薬の製造における、一般式 (I) 、(I a) 、(I b) 、(I c) 、(I d) 、(I e) または (I f) の化合物の使用も提供する。

【0127】

さらに、有効な量の一般式 (I) 、(I a) 、(I b) 、(I c) 、(I d) 、(I e) または (I f) を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、腫瘍 (特に、結腸癌) の処置の方法も提供される。

【0128】

別の実施形態では、腫瘍は乳癌である。

しかしながら、本発明の化合物は、異常 T P K 活性、より特定的には、セリン / トレオニンプロテインキナーゼおよび / または S r c キナーゼ活性によって発症および / または進行する細胞増殖 (細胞過剰増殖を含む) を特徴とする病気または症状を治療するのに用

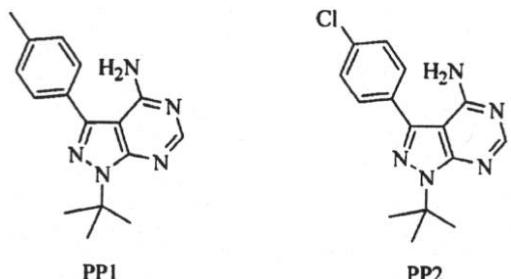
いることができる事が、理解されるであろう。特に、本化合物は、乾癬、免疫調節（移植片拒絶）、アテローム動脈硬化、関節リウマチ、急性および慢性炎症症状、クローニングなどを処置するのにも用いることができる。

【0129】

（米国特許第5,593,997号に開示されるような）既知の関連するピラゾロピリミジンであるPP1およびPP2

【0130】

【化30】



10

【0131】

は、SFKの強力な阻害剤として報告されているが、このキナーゼファミリーのメンバー間の区別がなされていない。それらは、EGFRなどの他のチロシンキナーゼも阻害する。このような活性は治療上有用と思われるであろうが、PP1およびPP2は難溶性であるため、これらの化合物は「薬のようなもの」としては見られない。驚くべきことに、本発明の化合物は、（特に酸性条件下で）改善された溶解性および薬のようなプロファイルを有するとともに、強力な阻害活性を保持することが見出された。

20

【0132】

Srcキナーゼ阻害活性などの生物活性を所有する本発明の化合物は、医薬上許容される添加物とともに、組成物、特に医薬組成物として製剤化することができる。

【0133】

本発明の化合物は、処置に有効な量で対象に投与される。ここで用いられる処置に有効な量とは、所望の効果を少なくとも部分的に実現すること、または、処置している特定の病気もしくは(of)症状（たとえば結腸癌）の発病を遅らせること、または、その進行を阻害すること、または、その発病もしくは進行を完全に停止もしくは覆すことを含むよう意図される。

30

【0134】

ここで用いられる「有効な量」という用語は、所望の投与レジメンに従って投与されるときに所望の治療活性を与える化合物の量に関する。投与は、分、時間、日、週、月もしくは年おきに、または、これらの期間のいずれか一つの間連続的に行われてもよい。好適な用量は、1用量当たり、体重1kg当たり約0.1ng～体重1kg当たり1gの範囲内であってもよい。典型的な用量は、1用量当たり、体重1kg当たり1μg～1gの範囲内であり、たとえば、1用量当たり、体重1kg当たり1mg～1gの範囲内である。一実施形態では、用量は、1用量当たり、体重1kg当たり1mg～500mgの範囲内であってよい。別の実施形態では、用量は、1用量当たり、体重1kg当たり1mg～250mgの範囲内であってよい。さらに別の実施形態では、用量は、1用量当たり、体重1kg当たり1mg～100mgの範囲内であってよく、たとえば、1用量当たり、体重1kg当たり50mg以下であってよい。

40

【0135】

好適な投与量および投与レジメンは、主治医によって決めることができ、処置している特定の症状、該症状の重症度、ならびに、対象の一般的な年齢、健康および体重に依存してもよい。

【0136】

有効成分は、単回投与または一連の投与で投与されればよい。有効成分は単独で投与す

50

ることができるが、組成物として、好ましくは医薬組成物として提示することが好ましい。このような組成物の製剤化は当業者には周知である。組成物は、いかなる好適なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有してもよい。これらは、すべての従来の溶媒、分散媒体、增量剤、固体キャリア、コーティング、殺菌剤および抗菌剤、皮膚浸透剤 (dermal penetration agents)、界面活性剤、等張剤および吸着剤などを含む。本発明の組成物は、他の補足的な生理活性剤を含んでもよいことが理解されるであろう。

【0137】

キャリアは、組成物の他の成分と適合性があり、かつ対象に有害でないという意味で、医薬上「許容され」なければならない。組成物は、経口投与、直腸内投与、鼻腔投与、局所（頬側および舌下を含む）投与、膣投与または非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内を含む）投与に好適なものを含む。組成物は、単位投与形態で簡便に提示され、薬学分野で周知の任意の方法によって調製されればよい。このような方法は、1以上の副成分を構成するキャリアと有効成分とを合わせるステップを含む。一般的に、組成物は、液状キャリアまたは微細に割った固体キャリアまたはその両方と、有効成分とを均一かつ緊密に合わせて、次に、必要に応じて生成物を形付けることによって調製する。

【0138】

経口投与に好適な本発明の組成物は、散剤もしくは顆粒剤として；水性もしくは非水性の液体中の溶液もしくは懸濁液として；または、水中油型乳濁液もしくは油中水型乳濁液として、各々が所定量の有効成分を含有するカプセル剤、サシェ剤または錠剤などの個別単位として提示されてもよい。有効成分は、ボーラス、舐剤またはペーストとして提示されてもよい。

【0139】

錠剤は、任意に1以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られてもよい。圧縮錠剤は、任意に結合剤（たとえば不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（たとえば、グリコール酸ナトリウムデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、表面活性または分散剤などが混合されている、散剤または顆粒剤などの自由流体形態の有効成分を、好適な機械で圧縮することによって調製されてもよい。湿製錠剤は、不活性液状希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を、好適な機械で成形することによって作られてもよい。錠剤は、任意にコーティングまたは割線 (scored) が設けられてもよく、所望の放出プロファイルを与えるように、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロースをさまざまな割合で用いて、その中の有効成分の徐放または制御放出を与えるように製剤化されてもよい。錠剤は、胃以外の腸の部分中に放出を与えるように、腸溶コーティングが任意に設けられてもよい。

【0140】

口内の局所投与に好適な組成物は、通常スクロースおよびアカシアゴムまたはトラガカントゴムである、香味づけた基剤中に有効成分を含有するトローチ (lozenges)；ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアゴムなどの不活性基剤中に有効成分を含有するパステル剤；および好適な液状キャリア中に有効成分を含有する口内洗浄液を含む。

【0141】

皮膚への局所投与に好適な組成物は、任意の好適なキャリアまたは基剤に溶解または懸濁された化合物を含有してもよく、ローション、ゲル、クリーム、ペースト、軟膏剤などの形態であってもよい。好適なキャリアは、鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化蠍、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステル蠍、セテアリルアルコール (cetearyl alcohol)、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を含む。経皮貼付剤も、本発明の化合物を投与するために用いられ得る。

【0142】

直腸内投与用組成物は、たとえば、カカオバター、グリセリン、ゼラチンまたはポリエチレングリコールなどを含有する、好適な基剤を有する坐剤として提示されてもい。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 3 】

腔投与に好適な組成物は、有効成分に加えて、当該技術分野で適切であると知られているキャリアを含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡または噴霧製剤として提示されてもよい。

【 0 1 4 4 】

非経口投与に好適な組成物は、対象とする宿主の血液により組成物を等張性にする酸化防止剤、緩衝剤、殺菌剤および溶質を含有してもよい、水性および非水性等張無菌注射液、ならびに、懸濁化剤および増粘剤を含んでもよい、水性および非水性無菌懸濁液を含む。組成物は、たとえば、アンプルおよびバイアルなどの単位投与または複数回投与封入容器中に提示されてもよく、使用の直前に、たとえば注射用水などの無菌液状キャリアの添加のみを必要とする、フリーズドライされた（凍結乾燥された）状態で保存されてもよい。即席注射液および懸濁液は、先に記載された種類の無菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製されてもよい。10

【 0 1 4 5 】

好ましい単位投与組成物は、有効成分の、ここで上に記載したような日用量または日単位、日副用量 (daily sub-dose) 、またはその適切なフラクションを含有するものである。。

【 0 1 4 6 】

特に上に述べた有効成分に加えて、本発明の組成物は、当該組成物の種類に関して、当該技術分野の従来の他の薬剤を含んでもよく、たとえば、経口投与に好適なものとしては、結合剤、甘味料、増粘剤、香味剤、崩壊剤、コーティング剤、保存剤、滑沢剤および/または遅延剤 (time delay agents) などが含まれることが理解されるべきである。好適な甘味料は、スクロース、ラクトース、グルコース、アスパルテームまたはサッカリンを含む。好適な崩壊剤は、コーンスターク、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、ベントナイト、アルギン酸または寒天を含む。好適な香味剤は、ハッカ油、冬緑油、チェリー、オレンジまたはラズベリー香味を含む。好適なコーティング剤は、アクリル酸および/またはメタクリル酸(*methacrylic acid*)のポリマーまたはコポリマー、および/またはこれらのエステル、蠍類、脂肪族アルコール、ゼイン、セラックまたはグルテンを含む。好適な保存剤は、安息香酸ナトリウム、ビタミン E、-トコフェロール、アスコルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベンまたは亜硫酸水素ナトリウムを含む。好適な滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムまたはタルクを含む。好適な遅延剤は、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンを含む。20

【 0 1 4 7 】

本発明の新規な生物活性化合物は、その医薬上許容される塩として対象に投与されることができる。しかしながら、医薬上許容されない塩は、医薬上許容される塩の調製において中間体として有用であり得るため、これらも本発明の範囲内に該当することが分かるであろう。好適な医薬上許容される塩は、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸および臭化水素酸などの医薬上許容される無機酸の塩、または、酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、乳酸、ムチン酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸 (*salicylic acid*)、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸および吉草酸などの医薬上許容される有機酸の塩を含むが、これらに限定されない。40

【 0 1 4 8 】

塩基塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびアルキルアンモニウムなどの医薬上許容されるカチオンとともに形成されたものを含むが、これらに限定されない。特に、本発明は、たとえば、ナトリウム塩もしくはカリウム塩、または、リン酸基のアルキルエステル（たとえば、メチル、エチル）などの力50

チオン塩を範囲内に含む。

【0149】

塩基性窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなどのハロゲン化低級アルキル；硫酸ジメチルおよび硫酸ジエチルなどの硫酸ジアルキル；ならびにその他などの試薬により、四級化 (quaternised) されてもよい。

【0150】

一般式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) または (If) の化合物のプロドラッグである任意の化合物も本発明の範囲および趣旨内であることが分かるであろう。「プロドラッグ」という用語は、その最も広い意味で用いられ、インビポで本発明の化合物に変換される誘導体を包含する。このような誘導体は当業者には容易に思い浮かぶであろうが、たとえば、遊離水酸基が酢酸エステルもしくはリン酸エステルなどのエステルに変換される化合物、または、遊離アミノ基がアミド（たとえば、-アミノ酸アミド）に変換される化合物を含む。本発明の化合物を、たとえばアシル化などのエステル化する手順は、当該技術分野で周知であり、該手順としては、好適な触媒または塩基の存在下での、無水物でも塩化物でもよい、適切なカルボン酸による化合物の処理を含んでもよい。

10

【0151】

本発明の化合物は、遊離化合物または溶媒和物（たとえば水和物）として結晶形態であつてもよく、いずれの形態も本発明の範囲内であることが意図される。溶媒和の方法は、当該技術分野内で一般的に知られている。

20

【0152】

本発明の化合物は、不斉中心を所有し得るため、1を超える立体異性形態で存在可能であることも認識されるであろう。したがって、本発明は、たとえば、約90%eeより大きく、約95%もしくは97%ee、または99%eeより大きいなど、1以上の不斉中心で実質的に純粋な異性体形態にある化合物、および、そのラセミ混合物を含む混合物にも関する。このような異性体は、たとえばキラルの中間体を用いて不斉合成によって調製され得るか、または、混合物は、たとえばクロマトグラフィーなどの従来の方法もしくは分割剤の使用によって分割され得る。

【0153】

さらに、置換パターンに依存して、本発明の化合物は互変異性を生じることが可能であり得る。したがって、本発明の化合物のすべての可能な互変異性体は、本発明の範囲および趣旨内である。

30

【0154】

腫瘍などの増殖性疾患の様式は、多因子性である。このような疾患の処置では、異なる機構を有する薬を組合わせてよい（すなわち、併用療法）。本発明の化合物は、たとえば、処置を他の化学療法処置または放射線処置と組合わせる、併用療法に特に有用であり得る。

【0155】

たとえば、本発明の化合物を用いて抗腫瘍処置を強化するために、5-FU、オキサリプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、ドセタセル、シスプラチンおよびドキソルビシンを含む、1以上の他の細胞毒性化合物も投与してもよい。併用療法は、AZD-0530（サラカチニブ（Saracatinib））、ダサチニブ（BMS-354825もしくはスプリセル）およびボスチニブ（SKI-0606）などの他のSrcキナーゼ阻害剤、または、AZD6244、U0126、SB202190およびPF-562271などのERK5、MEK5、RIPK5およびFAK（PTK2）の阻害剤などの添加も含んでもよい。

40

【0156】

このような療法の組合せ相手は、ともに投与されても、一方の後に他方が投与されても、1つの組合わせた単位投与または別々の単位投与形態で別々に投与されてもよい。

【0157】

50

当業者は、ここに記載される発明には、具体的に記載されるもの以外のバリエーションおよび変更の余地があることを認識するであろう。本発明は、その趣旨および範囲内にあるすべてのバリエーションおよび変更を含むことが理解されるべきである。本発明はまた、本明細書中で述べられるか示されるステップ、特徴、組成物および化合物のすべてを個々にまたは集合的に含み、かつ、上記ステップまたは特徴の任意の2つ以上の、任意およびすべての組合せも含む。

【0158】

ここで、本発明のある実施例を次の実施例を参照して記載するが、次の実施例は、例証の目的のみで意図され、以上に記載した一般論の範囲を限定することを意図するものではない。

10

【0159】

実施例

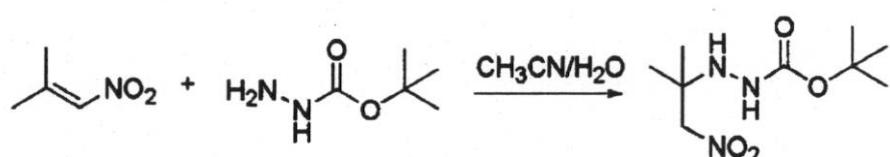
合成例

実施例1

【0160】

【化31】

N'-(1, 1-ジメチル-2-ニトロエチル)-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの調製



1A: カルバジン酸tert-ブチル(2.61g, 19.8mmol)を20mLの1:1水/アセトニトリル中の2,2-ジメチル-1-ニトロエチレン(2g, 19.8mmol)の混合物に加えた。1時間後、TLC(CH₂Cl₂/MeOH 90:10)により、完全な反応が示された。反応を水で希釈した。水相をEtOAcで3回洗浄した。合わせた有機相を水および塩水ですすぎ、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10を用いて、SiO₂上で固体残渣を精製した。白色固体を得た(m=3.6g, 78%)。

20

30

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.26 (s, 6H), 1.49 (s, 9H), 4.43 (s, 2H), 6.12 (br s, 1H). ¹³C NMR (ppm, CDCl₃): δ 23.24, 28.23, 57.91, 81.35, 82.06, 158.20. LCMS (+esi): 256 (M+Na⁺).

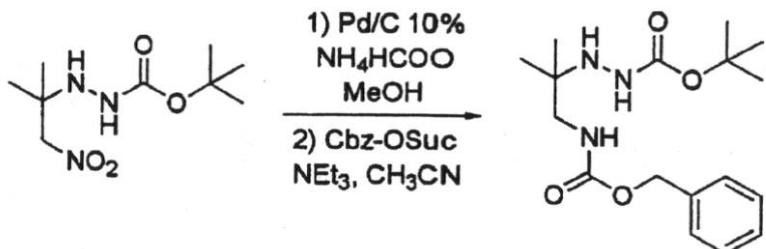
【0161】

1B: N'-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,1-ジメチル-エチル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの調製

【0162】

40

【化32】



Pd/C (10%, 240 mg) を、8 mLの乾燥メタノール中の化合物1A (1 g, 4 mmol) およびギ酸アンモニウム (1.16 g, 18.4 mmol) の混合物に加えた。反応を室温で1時間攪拌した（強い気体発生）後に、TLC (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) によって出発物質の完全な消耗が示された。反応をセライトのパッドを通してろ過し、固体をメタノールですすいだ。ろ液を濃縮した。無色の油を更なる精製なしに、次のステップで用いた。

10

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ

1.16 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 2.78 (s, 2H), 3.03 (br s, 2H + H₂O), 6.6 (br s, 1H). LCMS (+esi): 204.1 (M+H⁺).

アミンを8 mLの無水アセトニトリルに溶解した。トリエチルアミン (0.5 mL, 3.6 mmol) およびN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (8.97 mg, 3.6 mmol) を連続的に加えた。反応を室温で16時間攪拌し、次に濃縮した。残基をEtOAcおよび10%クエン酸中に取った。水層はをEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を10%クエン酸、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。静置の際にゆっくりと結晶化した無色の油が得られた。更なる精製は不要であった（2ステップでm=1.2 g, 90%）。

20

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.01 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 3.04 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 3.51 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.22 (br s, 1H), 7.28-7.32 (m, 5H). ¹³C NMR (ppm, CDCl₃): δ 22.91, 28.25, 46.36, 57.73, 66.67, 81.08, 128.00, 128.06, 128.46, 136.76, 157.23, 157.61.

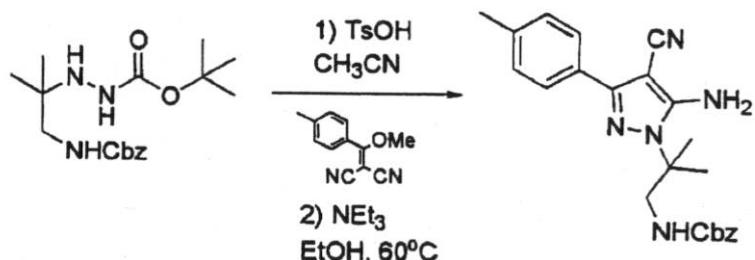
30

【0163】

1C: [2-(5-アミノ-4-シアノ-3-フェニル-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステルの調製

【0164】

【化33】



化合物1B (310 mg, 0.92 mmol) を1mLの乾燥アセトニトリルに溶解した。トス酸 (875 mg, 4.6 mmol) を3mLの乾燥アセトニトリルに溶解した。モレキュラーシーブを両方の溶液に加え、30分間静置した。次に、トス酸の溶液を他方の混合物に加え、反応を室温で3時間攪拌した。その後、反応をろ過して、固体をアセトニトリルおよびCH₂Cl₂で洗浄した。ろ液を濃縮して粘稠な無色の油を与えた。それを2mLのエタノールに溶解した。トリエチルアミン (640 μL, 1.48 mmol) および2-(メトキシ-p-トリルメチレン)-マロノニトリル (182 mg, 0.92 mmol) を連続的に加えた。次に、反応を60°Cで3時間加熱した。冷ました後に、反応を濃縮した。次に、水およびEtOAcを加え、水相をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。100%CH₂Cl₂の次に、CH₂Cl₂/MeOH 99:1を用いて、SiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーによって得られた油状残渣を精製した。一晩でゆっくりと固体化する無色の油を得た (m = 270 mg, 73%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.58 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.77 (d, J = 6.63 Hz, 2H), 4.40 (br s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.59 (br t, J = 5.94 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.74 (d, J = 8.13 Hz, 2H). ¹³C NMR (ppm, CDCl₃): δ 21.35, 24.18, 50.56, 63.17, 66.99, 76.34, 115.22, 126.09, 128.15, 128.22, 128.33, 128.55, 129.42, 136.34, 139.11, 149.13, 151.57, 156.96. LCMS (+esi): 404.3 (M+H⁺).

【0165】

1D: [2-(4-アミノ-3-フェニル-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステルの調製

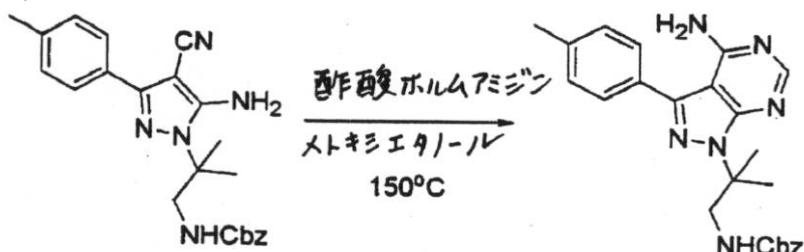
【0166】

10

20

30

【化34】



化合物 1C (100 mg, 0.25 mmol) および酢酸ホルムアミジン (108 mg, 1 mmol) を 0.4 mL のメトキシエタノール中で 150°C で反応させた。酢酸ホルムアミジンをさらに 3 回に分けて 1 時間おきに反応混合物に加えた。その後、水および EtOAc を加えた。水相を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機相を水および塩水で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。得られた粘稠な黄色の油を、まず CH₂Cl₂/MeOH 100:0 ~ 97:3 を用い、次に CH₂Cl₂/EtOAc 70:30 ~ 50:50 を用いた 2 つの連続的なフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ゆっくりと固体化した無色の油を得た (m = 76 mg, 71%)。

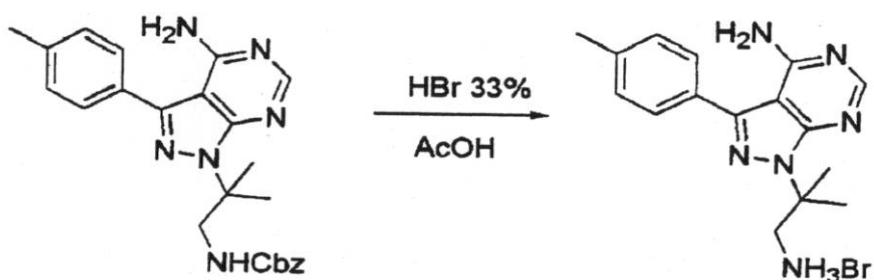
¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.71 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.87 (d, J = 6.63 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.82 (br t, J = 6.33 Hz, 1H), 5.94 (br s, 2H), 7.23-7.28 (m, 7H), 7.45 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H). ¹³C NMR (ppm, CDCl₃): δ 21.34, 25.02, 49.82, 64.24, 66.77, 99.18, 128.12, 128.16, 128.35, 128.51, 129.87, 130.15, 136.58, 139.50, 143.79, 152.50, 153.71, 156.83, 156.86. LCMS (+esi): 431.3 (M+H⁺).

【0167】

1E : 1 - (2 - アミノ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 3 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミンヒドロプロミドの調製

【0168】

【化35】



化合物 1D (85 mg, 0.2 mmol) を氷酢酸中の 1 mL の HBr の 33% 溶液で処理した。反応を室温で 1 時間攪拌した。次に、乾燥エーテルを混合物に加えると、沈殿物が形成された。ろ過によりそれを回収して、Et₂O で完全にすすぎ、乾燥した。50 mg の化合物を 50 mL の水に再溶解し、2 日間フリーズドライした。白色固体を得た。

¹H NMR (ppm, DMSO-d₆): δ 1.73 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.59 (br q, J = 5.67 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.95 (br s, 3H), 8.40 (s, 1H). ¹³C NMR (ppm, DMSO-d₆): δ 20.93, 24.83, 46.51, 61.41, 98.47, 128.33, 128.76, 129.80, 138.82, 144.85, 149.49, 152.83, 154.21. LCMS (+esi): 297 (M-Br).

【0169】

実施例 2

【0170】

10

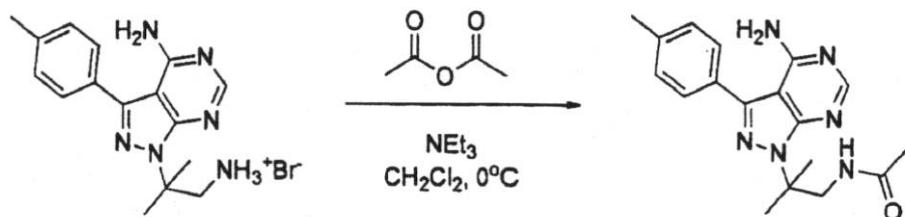
20

30

40

50

【化36】



化合物 1E (50 mg, 0.13 mmol) を 1 mL の乾燥 CH_2Cl_2 に溶解した。溶液を 0°C に冷まして、トリエチルアミン (38 μL, 0.27 mmol) の後に無水酢酸 (13 μL, 0.13 mmol) を加えた。反応を 0°C で 1 時間攪拌した後に、更なるトリエチルアミン (19 μL, 0.132 mmol) および無水酢酸 (3 μL, 0.03 mmol) を加えた。反応を合計 2.5 時間攪拌した。TLC ($90 : 10 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$) により、完全な反応が示された。混合物を CH_2Cl_2 で希釈して、水の上に注いだ。混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。合わせた有機相を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濃縮により予測された化合物が与えられ、更なる精製は必要なかった ($m = 24.5 \text{ mg}$, 56%)。

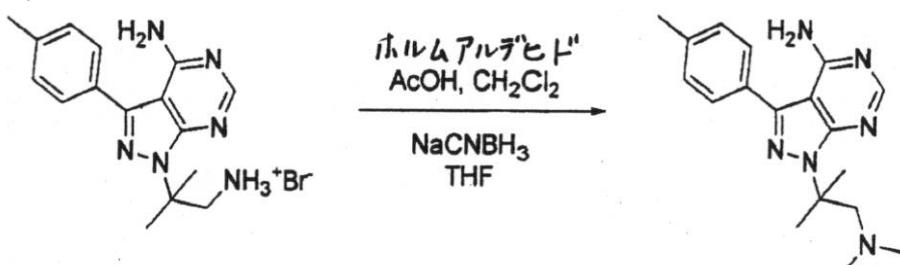
$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): δ 1.77 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.96 (d, $J = 6.36 \text{ Hz}$, 2H), 5.74 (br s, 2H), 7.02 (br s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.07 \text{ Hz}$, 2H), 8.33 (s, 1H). LCMS (+esi): 339.1 ($M + H^+$).

【0171】

実施例 3

【0172】

【化37】



化合物 1E (50 mg, 0.13 mmol) を 275 μL の CH_2Cl_2 に溶解した。酢酸 (55 μL)、37% ホルムアルデヒド (275 μL) および、550 μL の THF 中の NaBH_3CN の 1M 溶液を加えた。反応を 30 分間攪拌した。その後、反応を CH_2Cl_2 で希釈し、水を加えた。水相を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。合わせた有機層を水および (end) 塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{EtOAc}$ (70 : 30 ~ 30 : 70) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製した。白色固体を得た ($m = 22 \text{ mg}$, 51%)。

$^1\text{H NMR}$ (ppm, DMSO-d_6): δ 1.72 (s, 6H), 2.05 (br s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.98 (br s, 2H), 6.7 (br s, 2H), 7.33 (d, $J = 8.34 \text{ Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J = 8.07 \text{ Hz}$, 2H), 8.21 (s, 1H). LCMS (+esi): 325.2 ($M + H^+$).

【0173】

実施例 4

【0174】

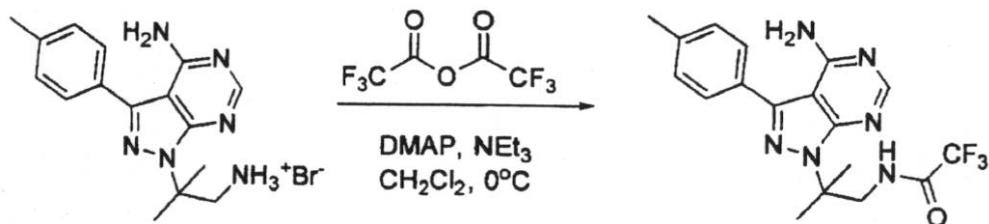
10

20

30

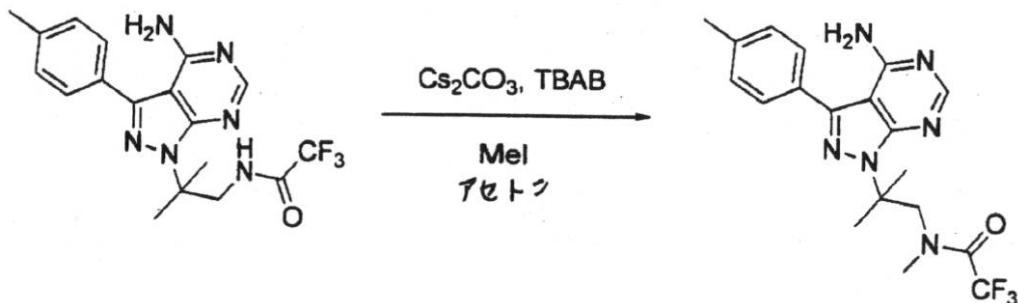
40

【化38】



4 A : 化合物 1 E (50 mg, 0.132 mmol) を窒素下で、1.5 mL の乾燥 CH_2Cl_2 に溶解した。DMAP (1.6 mg, 0.0132 mmol) および、新たに蒸留したトリエチルアミン (40 mg, 55.1 μL , 0.398 mmol) を加えた。溶液を氷浴中で 0°C まで冷却し、攪拌した。別のフラスコ中で、トリフルオロ酢酸無水物 (41.6 mg, 27.5 μL , 0.198 mmol) を 1 mL の CH_2Cl_2 に溶解した。この溶液を第 1 のフラスコに加えて、反応を一晩攪拌した。EtOAc / 石油エーテル (20:80 ~ 40:60) を用いた SiO_2 上のフラッショクロマトグラフィーによって生成物を直接精製した。薄いピンク色固体として生成物を得た ($m = 27 \text{ mg}$ 、52%)。

$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): δ 1.79 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 6.18 \text{ Hz}$, 2H), 5.74 (br s, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 8.33 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (ppm, CDCl_3): δ 21.3, 25.3, 48.6, 63.2, 116.2, 128.1, 130.2, 139.5, 143.7, 153.9, 154.8, 157.0 (q), 158.1. LCMS (+esi): 393.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

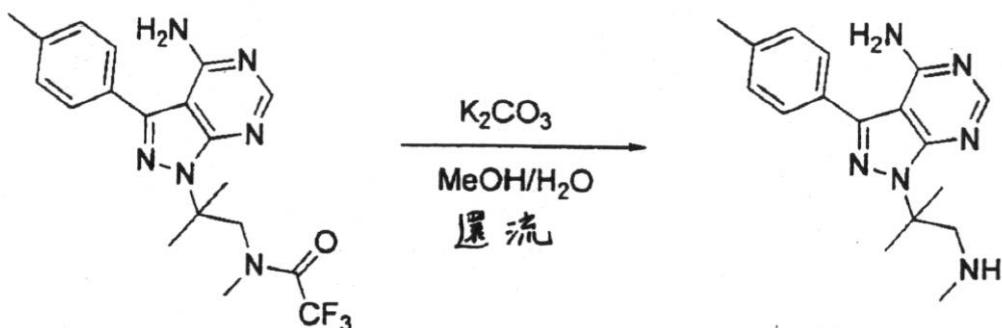


【0175】

【化39】

4B：化合物4A（4.0 mg, 0.102 mmol）、 Cs_2CO_3 （99.7 mg, 0.31 mmol）およびトリアルキルアンモニウムプロミド（3.3 mg, 0.01 mmol）を1 mLのアセトンに溶解した。アセトン溶液中のMeI（22.3 μ L, 0.36 mmol）を加えた。溶液を48時間攪拌した。TLC（EtOAc/石油エーテル50:50）により2つの新たな生成物が示されたが、出発物質は示されなかった。混合物をセライトを通してろ過し、ろ液を濃縮した。EtOAc/石油エーテル20:80を用いて第1の生成物を取り除き（ジメチル化）、次に4.0:6.0を用いたシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、予測された生成物を白色固体として与えた（1.2 mg, 28%）。 10

^1H NMR (ppm, CDCl_3): δ 1.87 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.54 (q, $J^{HF} = 1.64$ Hz, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.66 (br s, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H). ^{13}C NMR (ppm, CDCl_3): δ 21.3, 25.7, 35.6, 56.1, 63.8, 128.3, 130.1, 139.4, 143.5, 153.7, 154.6, 157.39, 158.02. LCMS (+esi): 407.1 ($M+\text{H}^+$).



【0176】

【化40】

4C：化合物4B（15.1 mg, 0.04 mmol）を1.5 mLのメタノール/水（94:6）に溶解し、 K_2CO_3 （26.8 mg, 0.194 mmol）を加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。TLCによって残った出発物質が示されたため、混合物を2時間還流下で加熱した。溶媒を除去し、5 mLの水を加えた。生成物をジクロロメタン（3 × 5 mL）で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、1.2.3 mgの化合物4Cを与えた（82%）。 20

^1H NMR (ppm, CDCl_3): δ 1.83 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 5.52 (br s, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.31 (br s, 1H). ^{13}C NMR (ppm, CDCl_3): δ 21.3, 25.9, 29.7, 36.9, 56.1, 60.9, 63.4, 128.5, 129.9, 130.6, 138.9, 142.8, 154.5, 157.9. LCMS (+esi): 311.1 ($M+\text{H}^+$). 30

【0177】

実施例5

【0178】

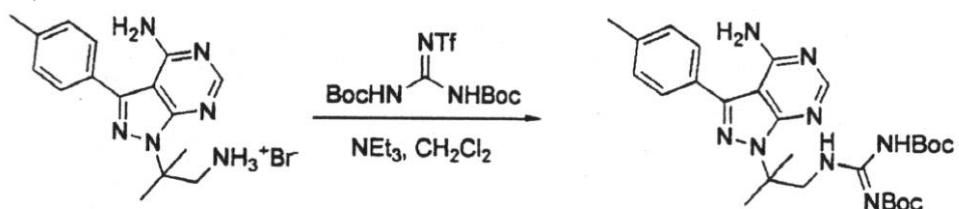
10

20

30

40

【化41】



5 A : 化合物 1 E (50 mg, 0.13 mmol)、N, N-ジ-Boc-N' - トリフリルグアニジン (triflylguanidine) (ファイヒティンガーら (Feichtinger et al.) 、J. Org. Chem., 1998, 63, 8432に従って調製 ; 48.7 mg, 0.120 mmol) およびトリエチルアミン (37 μ L, 0.266 mmol) を乾燥ジクロロメタン (1 mL) に溶解した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。次に、それを CH_2Cl_2 に希釈し、2M 硫酸水素ナトリウム、飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体を与えた。次に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:0 ~ 95:5) を用いて、シリカゲル上で粗生成物を精製した。白色固体を得た ($m = 38.7 \text{ mg}$, 55%).

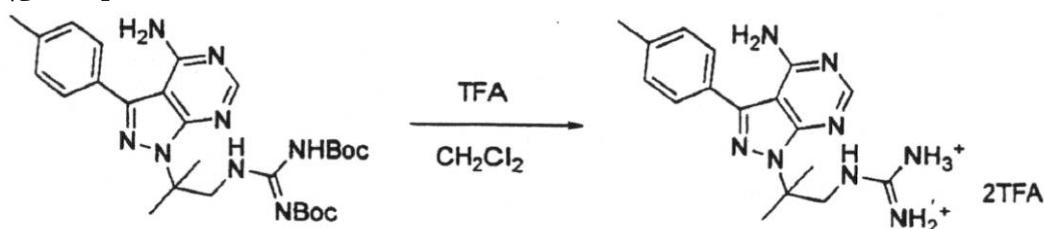
10

^1H
NMR (ppm, CDCl_3): δ 1.47 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.84 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 4.14 (d, $J = 5.81$ Hz, 2H), 5.76 (br s, 2H), 7.30 (d, $J = 7.92$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.92$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.21 (t, $J = 5.81$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (ppm, CDCl_3): δ 21.3, 24.8, 28.1, 28.3, 49.3, 63.0, 79.0, 82.7, 99.8, 128.7, 129.8, 130.5, 138.9, 143.2, 152.8, 154.3, 154.6, 156.7, 158.0, 163.8. LCMS (+esi): 539.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

【0179】

【化42】



30

5 B : 化合物 5 A (38.9 mg, 0.072 mmol) を 1 mL の乾燥 CH_2Cl_2 に溶解し、0°Cで冷却した。次に、TFA (495 μ L, 6.5 mmol) を滴加した。混合物を室温まで温めて、6時間攪拌した。真空中で溶媒を除去して、粘稠な褐色の油を与えた。トルエンを加えて、蒸発させて残存 TFA を除去した。未だ油状の生成物を水／アセトニトリル混合物に溶解し、フリーズドライして、31.6 mg の白色固体を与えた (78%)。

40

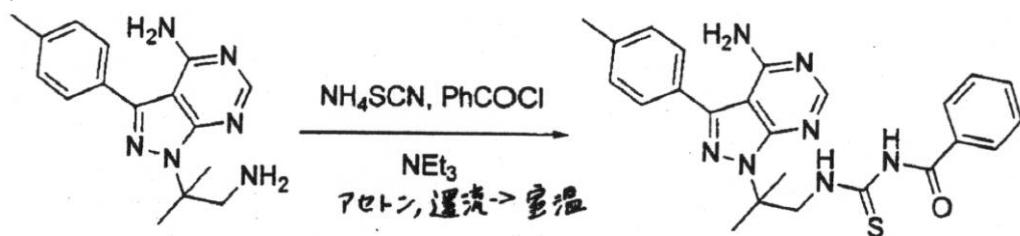
^1H NMR (ppm, MeOD): δ 1.89 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 7.41 (d, $J = 6.24$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 6.90$ Hz, 2H), 8.40 (s, 1H). LCMS (+esi): 339.0 ($\text{M}-2\text{TFA}+\text{H}^+$).

【0180】

実施例 6

【0181】

【化43】

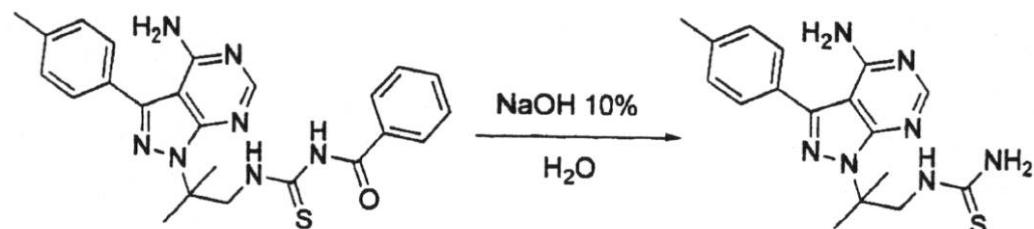


6 A : CH_2Cl_2 中の臭化水素酸塩の懸濁液を飽和 NaHCO_3 水溶液で処理し、 K_2CO_3 で乾燥し、濃縮することによって、化合物 1 E (50 mg , 0.132 mmol) を遊離塩基化した。残渣を 1 mL のアセトンに溶解し、トリエチルアミン ($18.4 \mu\text{L}$, 0.132 mmol) を加えた。別のフラスコでは、 PhCOCl ($21.5 \mu\text{L}$, 0.185 mmol) を 1 mL のアセトン中の NH_4SCN の溶液 (15.1 mg , 0.198 mmol) に滴加した。白色沈殿物を認めた。混合物を還流下で 15 分間攪拌および加熱し、次に、室温まで冷却した。アセトン中の中和された 1 E の溶液を迅速に加えて、室温で 1 時間混合物を攪拌した。次に、混合物を過剰な碎氷中に攪拌しながら注いだ。白色沈殿物が形成され、それをろ別し、水の次に、メタノール:水 ($1:1$) で洗浄した。真空オーブン中で固体を乾燥し、 30 mg の白色粉体 (49%) を与えた。

$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): $\delta 1.92$ (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 4.58 (d, $J = 6.09 \text{ Hz}$, 2H), 5.83 (br s, 2H), 7.36 (d, $J = 7.92 \text{ Hz}$, 2H), 7.50 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.61 (t, $J = 7.53 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.07 \text{ Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J = 7.26 \text{ Hz}$, 2H), 8.35 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

【0182】

【化44】



6 B : 10% NaOH 水溶液 (2 mL) を粗化合物 6 A に加えた。混合物を 90°C で 1 時間攪拌および加熱し、次に、 4M HCl および氷の混合物中に注いだ。 Na_2CO_3 を加えて、 $\text{pH} = 8 \sim 10$ になるまで溶液を塩基化した。生成物をジクロロメタンで抽出した (3回)。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して 12 mg の粗生成物を得た。LCMSにより出発物質および所望の生成物のミックスが示された。粗混合物を分取HPLCによって精製し、 1.5 mg (収率 3%) の予測された化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): $\delta 1.82$ (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 4.35 (br s, 2H), 6.09 (br s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.53 \text{ Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J = 7.89 \text{ Hz}$, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.25 (s, 1H)。LCMS (+esi): $356.0 (\text{M}+\text{H}^+)$.

【0183】

実施例 7

【0184】

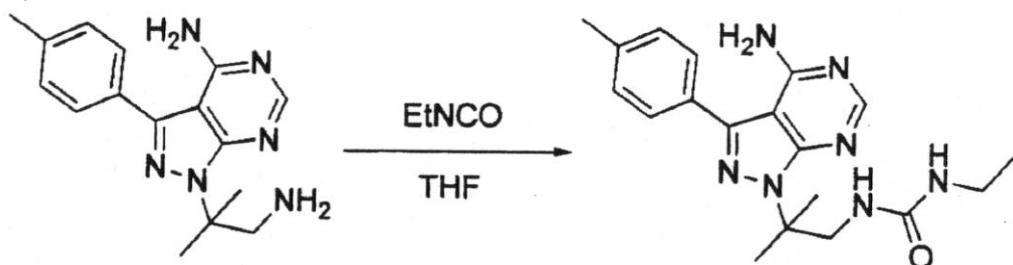
10

20

30

40

【化45】



化合物 1E (1.5 mg, 0.05 mmol) を中和した (CH_2Cl_2 中に懸濁し、飽和 NaHCO_3 水溶液で処理して、 K_2CO_3 で乾燥し、濃縮した)。残渣を 0.6 mL の乾燥 THF に溶解した。エチルイソシアネート (4 μL , 0.05 mmol) を 0°C で加えた。溶液は白濁した。混合物を一晩攪拌し、次に、エーテル (5 mL) で希釈し、1 M HCl 、飽和 NaHCO_3 、次に塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。予測された化合物が有機層中に存在しなかつたため、合わせた水層を CH_2Cl_2 で 2 回抽出し、再び乾燥および濃縮し、1.7–2 mg の白色固体を与えた。この粗生成物を、 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0:100~10:90) を用いてシリカゲル上で精製し、1.2–1.7 mg (69%) の白色固体を得た。

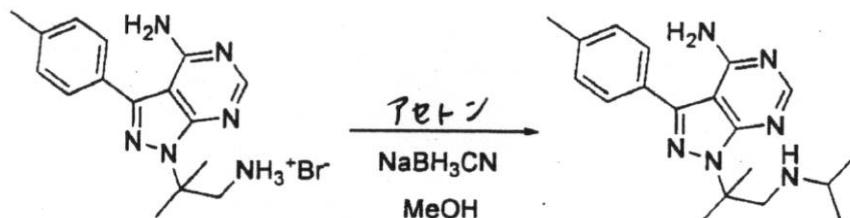
$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): δ 1.09 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.16 (q, $J = 6.96 \text{ Hz}$, 2H), 3.93 (d, $J = 4.38 \text{ Hz}$, 2H), 4.44 (br s, 1H), 5.68 (br s, 2H), 5.81 (br s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.77 \text{ Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J = 7.92 \text{ Hz}$, 2H), 8.30 (s, 1H). LCMS (+esi): 368.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0185】

実施例 8

【0186】

【化46】



化合物 1E (5.0 mg, 0.132 mmol)、アセトン (4.8, 5 μL , 0.66 mol) および NaBH_3CN (3.3 mg, 0.53 mmol) を 1.5 mL のメタノールに溶解した。混合物を室温で 3 日間攪拌した (反応は、TLC, CH_2Cl_2 中の 10% MeOH 、によってモニターした)。溶媒および揮発物を真空中で水中に除去した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。水層を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、3.4 mg の無色の油を与えた。 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0:100~6:94) を用いてシリカゲル上で粗生成物を精製した。白色固体を得た (m = 2.1 mg, 47%)。

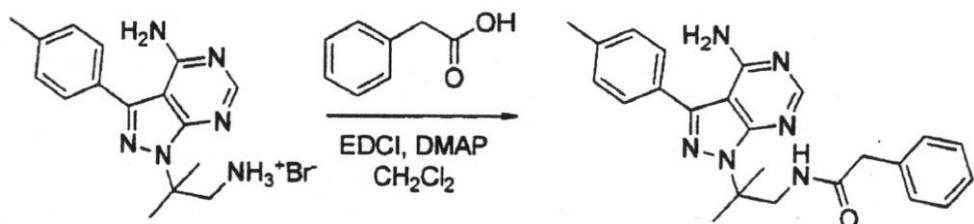
$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): δ 1.01 (d, $J = 6.27 \text{ Hz}$, 6H), 1.82 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.76 (hept, $J = 6.36 \text{ Hz}$, 1H), 3.27 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.32 (d, $J = 8.37 \text{ Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 8.04 \text{ Hz}$, 2H), 8.30 (s, 1H). LCMS (+esi): 338.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0187】

実施例 9

【0188】

【化47】



化合物 1E (50 mg, 0.132 mmol)、DMAP (49 mg, 0.40 mmol)、フェニル酢酸 (20 mg, 0.145 mmol) および EDCI (33 mg, 0.172 mmol) を 2 mL の乾燥 CH_2Cl_2 に溶解した。反応を室温で 3 時間攪拌した。反応を CH_2Cl_2 で希釈し、1 N HCl、飽和 NaHCO_3 、水および塩水で連続的に洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。NMR および LCMS により化合物が純粋であることが示された ($m = 31 \text{ mg}$, 56%)。

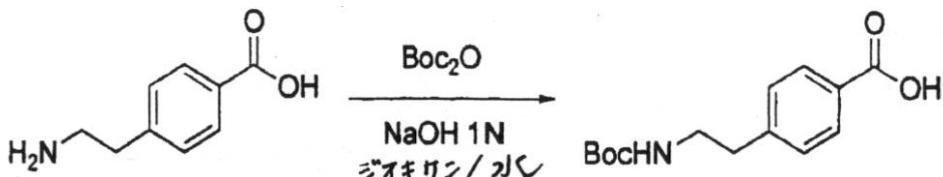
^1H NMR (ppm, CDCl_3): δ 1.71 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.92 (d, $J = 6.42 \text{ Hz}$, 2H), 5.74 (br s, 2H), 6.96 (br t, $J = 6.06 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 (s, 5H), 7.33 (d, $J = 7.92 \text{ Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J = 8.19 \text{ Hz}$, 2H), 8.12 (s, 1H). LCMS (+esi): 415.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0189】

実施例 10

【0190】

【化48】

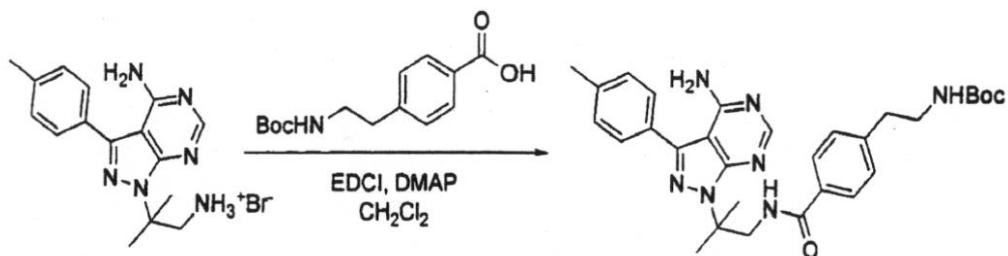


10A : 4-(2-アミノエチル) - 安息香酸 (200 mg, 0.99 mmol) および Boc_2O (260 mg, 1.2 mmol) を 1 mL の 1 M NaOH 水溶液に溶解した。反応を室温で 4 時間攪拌した。この後、酢酸エチルを加え、その後 10% クエン酸水溶液を加えた。白色固体が沈殿した。ろ過によりそれを除去した。次に、ろ液を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:0 ~ 95:5) を用いた SiO₂ 上のフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製した。白色固体を得た ($m = 47 \text{ mg}$, 16%)。

^1H NMR (ppm, CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.74 (t, $J = 7.44 \text{ Hz}$, 2H), 3.14 (quar, $J = 6.78 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (br t, $J = 5.43 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.28 \text{ Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 8.25 \text{ Hz}$, 2H).

【0191】

【化49】

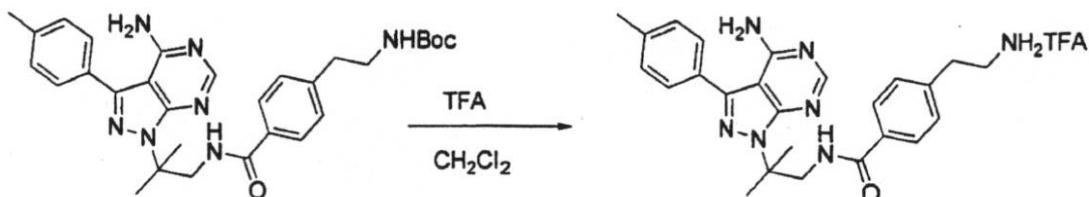


10B：化合物1E（20mg, 0.053mmol）および化合物10Aを用いて、
実施例1Eに記載されるのと同じ手順を用いて化合物10Bを調製した。後処理（work up）後、CH₂Cl₂/MeOH（99:1～98:2）を用いたSiO₂上のフラッショナルクロマトグラフィーによって、得られた粗化合物を精製した。白色固体を得た（m=15mg, 53%）。 10

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.41 (s, 9H), 1.83 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.83 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.37 (br quar, J=6.72 Hz, 2H), 4.12 (d, J=6.12 Hz, 2H), 4.58 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 7.23 (d, J=7.95 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.07 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.01 Hz, 2H), 8.35 (br s, 2H 重複).

【0192】

【化50】



10C：1 mLのCH₂Cl₂に溶解した化合物10B（15mg、0.03mmol）を200μLのTFAで処理した。反応を室温で16時間攪拌した。200μLのTFAを加えて、反応をさらに24時間放置した。TFAをトルエンで共沸させる（3回）ことによって除去し、無色の油を与えた。Et₂Oを添加した際、白色固体が沈殿した。ろ過により固体を回収し、Et₂Oですすぎ、真空オーブンの中で乾燥した。 20 30

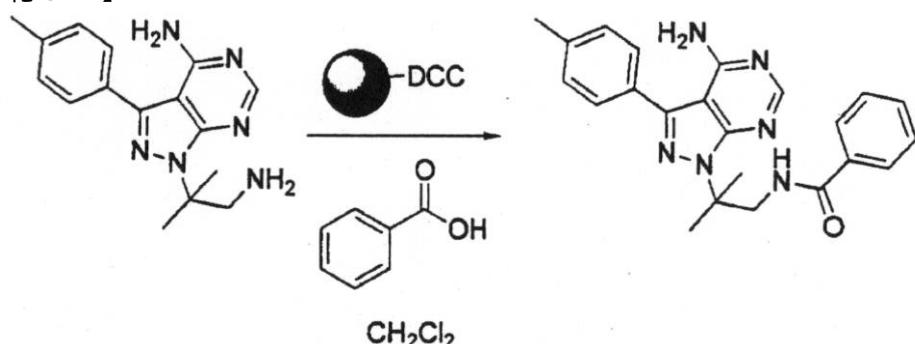
NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.81 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.92 (br s, 2H), 3.07 (br s, 2H), 4.02 (br s, 2H), 7.10 (br s, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.29-7.46 (m, 4H), 7.72 (br s, 2H), 8.6 (br s, 3H). LCMS (+esi): 444.1 (M+H⁺).

【0193】

実施例11

【0194】

【化51】



10

CH_2Cl_2 中の臭化水素塩の懸濁液を飽和 NaHCO_3 水溶液で処理し、 K_2CO_3 で乾燥し、濃縮することによって、実施例 1 E (6.4 mg, 0.17 mmol) からの化合物を中和した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、安息香酸 (2.2 mg, 0.18 mmol) の後に固体担持 DCC (ノバビオケム (Novabiochem) 製、390 mg, 0.51 mmol) を加え、反応を 24 時間旋回シェーカー上に置いた。次に、反応をセライトのパッドを通してろ過した。固体を CH_2Cl_2 ですすいだ。濃縮により、無色の油を与えた ($m = 4.0 \text{ mg}$, 59%).

$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): δ 1.85 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 4.14 (d, $J = 6.18 \text{ Hz}$, 2H), 5.69 (br s, 2H), 7.34-7.48 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.81 (t d, $J = 8.37 \text{ Hz}$, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.39 (br t, 1H). LCMS (+esi): 401.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

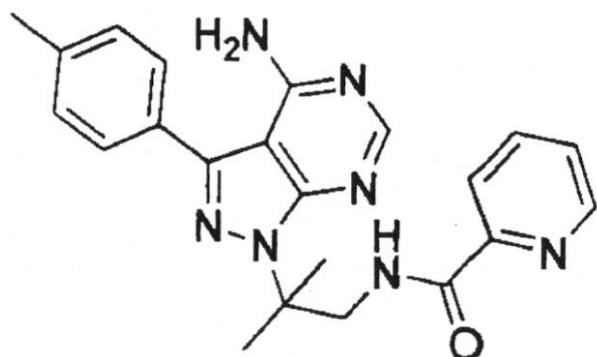
20

【0195】

実施例 1 2

【0196】

【化52】



30

化合物 1-2 : ピコリン酸 (2.2 mg, 0.18 mmol) を用いて、実施例 1 1 からの化合物を調製するのに用いられた手順に従って化合物 1-2 を調製した。得られた灰白色固体を Et_2O とともに粉碎し、ろ過によって回収し、更なる Et_2O ですすいだ。白色粉末を得た (1.5 mg, 22%).

40

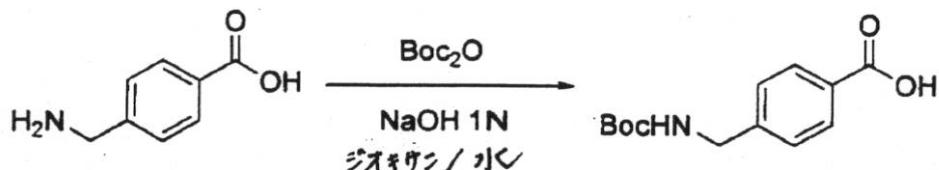
$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): δ 1.87 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 4.20 (d, $J = 6.66 \text{ Hz}$, 2H), 5.75 (br s, 2H), 7.37 (d, $J = 7.68 \text{ Hz}$, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.83 (t d, $J = 7.71, 1.65 \text{ Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J = 7.83 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 9.23 (br t, $J = 6.06 \text{ Hz}$, 1H). LCMS (+esi): 402.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0197】

実施例 1 3

【0198】

【化 5 3】



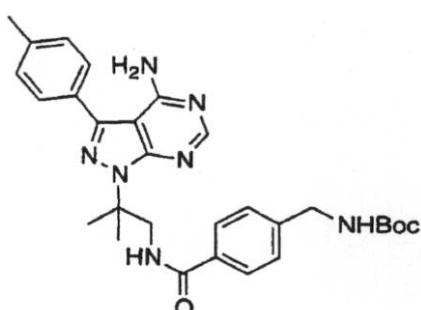
13 A : 4-アミノ-メチル安息香酸 (200 mg , 1.94 mmol) で、実施例 10 Aについて記載した手順に従って化合物 13 Aを調製した。白色固体を得た ($m = 232\text{ mg}$, 52%)。

$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): $\delta 1.47$ (s, 9H), 4.39 (br d, $J = 5.19\text{ Hz}$, 2H), 4.94 (br s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J = 8.31\text{ Hz}$, 2H).

10

【0199】

【化 5 4】



13 B : 13 Aを用いて、実施例 11について記載された手順に従って化合物 13 Bを調製した。白色発泡体として生成物を得た。

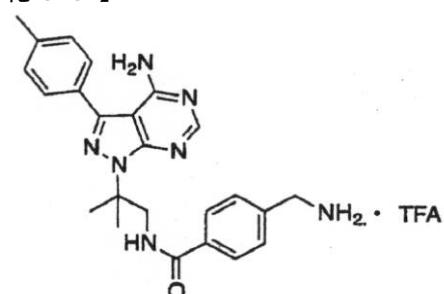
$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): $\delta 1.45$ (s, 9H), 1.84 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.82 (br s, 1H), 4.11 (d, $J = 6.21\text{ Hz}$, 2H), 4.33 (d, $J = 5.82\text{ Hz}$, 2H), 4.95 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.25\text{ Hz}, 8.46\text{ Hz}$, 4H), 7.55 (d, $J = 8.07\text{ Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J = 8.31\text{ Hz}$, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H).

20

30

【0200】

【化 5 5】



40

13 C : 13 BをBOC保護されたアミンとして用い、化合物 10 Cについて記載された手順に従って化合物 13 Cを調製した。

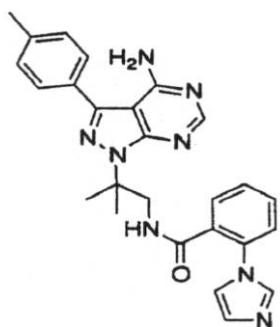
$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): $\delta 1.88$ (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 4.02 (m, 4H), 6.37 (br s, 2H), $7.34 - 7.51$ (m, 8H), 8.13 (br s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 10.41 (br s, 1H). LCMS (+esi): 430.3 ($M+\text{H}^+$).

【0201】

実施例 14

【0202】

【化56】



10

2-(1H-イミダゾール-1-イル) 安息香酸 (6.7 mg, 0.04 mmol) を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物14を調製した。白色固体として、予測された生成物を得た (10.3 mg, 55%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.72 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 6.30 Hz, 2H), 5.68 (br s, 2H), 7.01 (bs, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.44 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.41 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.65 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.62 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H). LCMS (+esi): 467.2 (M+H⁺).

20

【0203】

同様に、対応する酸から次の実施例を調製した。

【0204】

【表1】

実施例	構造	特徴付データ
15		LCMS (+esi): 544.0 ($M+H^+$)
16		LCMS (+esi): 394.9 ($M+H^+$)
17		LCMS (+esi): 382.8 ($M+H^+$)
18		LCMS (+esi): 486.1 ($M+H^+$)
19		LCMS (+esi): 364.2 ($M+H^+$)

10

20

【0205】

【表2】

実施例	構造	特徴付データ
20		LCMS (+esi): 443.3 ($M+H^+$)
21		LCMS (+esi): 484.3 ($M+H^+$)
22		LCMS (+esi): 484.2 ($M+H^+$)
23		LCMS (+esi): 458.1 ($M+H^+$)
24		LCMS (+esi): 497.2 ($M+H^+$)
25		LCMS (+esi): 473.2 ($M+H^+$)
26		LCMS (+esi): 569.3 ($M+H^+$)
27		LCMS (+esi): 513.2 ($M+H^+$)

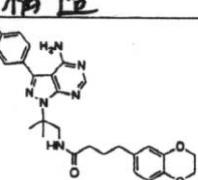
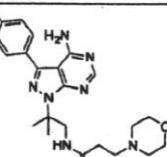
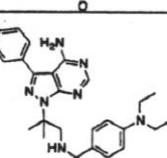
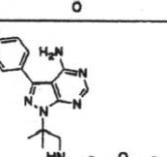
【0206】

【表3】

実施例	構造	特徴付1データ
28		LCMS (+esi): 553.2 ($M+H^+$)
29		LCMS (+esi): 613.2 ($M+H^+$)
30		LCMS (+esi): 423.0 ($M+H^+$)
31		LCMS (+esi): 409.1 ($M+H^+$)
32		LCMS (+esi): 479.2 ($M+H^+$)
33		LCMS (+esi): 404.2 ($M+H^+$)
34		LCMS (+esi): 426.4 ($M+H^+$)
35		LCMS (+esi): 473.2 ($M+H^+$)

【0207】

【表4】

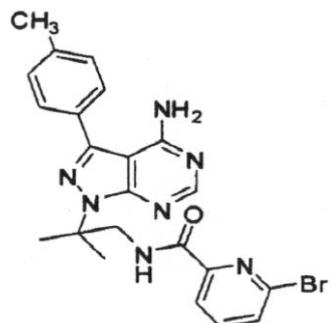
実施例	構造	特徴付けデータ
36		LCMS (+esi): 501.3 (M+H ⁺)
37		LCMS (+esi): 438.1 (M+H ⁺)
38		LCMS (+esi): 472.1 (M+H ⁺)
39		LCMS (+esi): 444.9 (M+H ⁺)

【0208】

実施例40

【0209】

【化57】



6-ブロモピコリン酸（17.9mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物40を調製した（17.9mg, 88.7μmol）。白色固体を得た（3.4mg, 8%）。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.35 (s, 1H), 8.43-8.12 (m, 3H), 7.79-7.22 (m, 5H), 5.61 (br s, 2H), 4.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.78 (s, 6H). LCMS (+esi): 482.0 (M+H⁺), 熔点 = 6.96分

【0210】

実施例41

【0211】

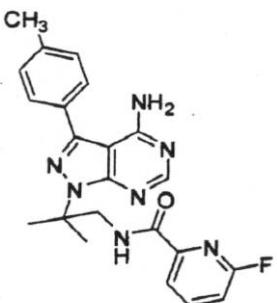
10

20

30

40

【化58】



6-フルオロピコリン酸（12.5mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物41を調製した。クリーム状固体を得た（19.9mg, 54%）。 10

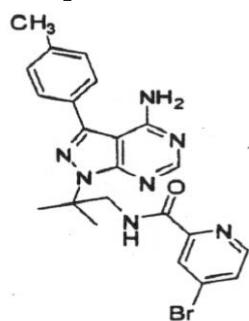
¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.27 (s, 1H), 8.38-7.06 (m, 8H), 5.82 (br s, 2H), 4.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.89 (s, 6H). LCMS (+esi): 420.1 (M+H⁺), 室温 = 6.71分

【0212】

実施例42

【0213】

【化59】



4-ブロモピコリン酸（17.9mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って実施例42を調製した。暗色クリーム状固体を得た（18.6mg, 43%）。 20 30

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.02 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 3H), 7.68-7.36 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.75 (s, 6H). LCMS (+esi): 482.0 (M+H⁺), 室温 = 7.05分

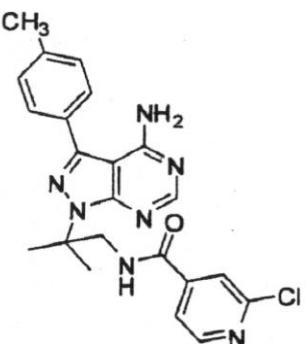
【0214】

実施例43

【0215】

40

【化60】



10

2-クロロイソニコチン酸（12.7 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物4-3を調製した。黄色固体を得た（27.5 mg, 75%）。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.03 (s, 1H), 8.50-8.39 (m, 3H), 7.76-7.27 (m, 5H), 5.89 (s, 2H), 4.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.83 (s, 6H). LCMS (+esi): 436.1 (M+H⁺), 室温=6.36分

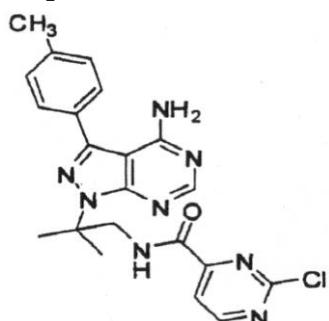
【0216】

実施例4-4

20

【0217】

【化61】



30

2-クロロピリミジン-4-カルボン酸（14.1 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物4-4を調製した。クリーム状固体を得た（18.4 mg, 50%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.62 (s, 1H), 8.85-7.38 (m, 7H), 5.60 (br s, 2H),

4.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.88 (s, 6H). LCMS (+esi): 437.0 (M+H⁺), 室温=6.64分

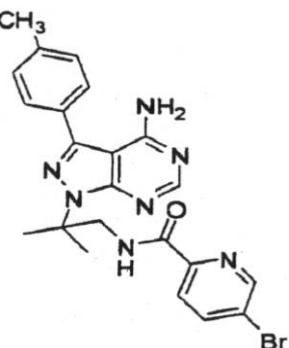
【0218】

実施例4-5

40

【0219】

【化62】



10

5-ブロモピコリン酸（17.9mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物45を調製した。白色固体を得た（10mg, 25%）。

LCMS

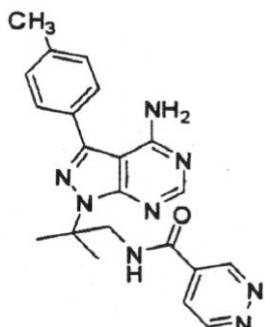
(+esi): 482.0 ($M+H^+$), 室温 = 6.28 分

【0220】

実施例46

【0221】

【化63】



20

30

ピリダジン-4-カルボン酸（11.0mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物46を調製した。クリーム状固体を得た（18.0mg, 53%）。

^1H NMR (ppm, CDCl_3): δ 9.58 (s, 1H), 8.39-7.28 (m, 8H), 5.25 (br s, 2H), 4.16 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.77 (s, 6H). LCMS (+esi): 403.1 ($M+H^+$), 室温 = 5.68 分

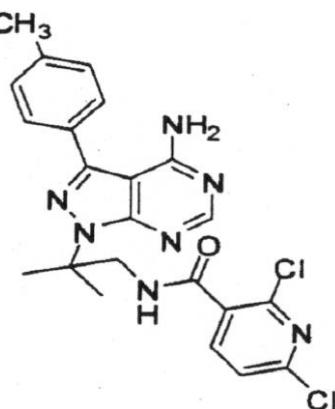
【0222】

実施例47

【0223】

40

【化64】



10

2, 6-ジクロロニコチン酸 (16.9 mg, 88.7 μmol) を用いて、実施例1
1について記載された手順に従って化合物47を調製した。クリーム状固体を得た (19
7 mg, 49%)。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.30-8.09 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.54-7.26 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 4.20
(d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.88 (s, 6H). LCMS (+esi): 470.0 (M+H⁺), 室温 = 6.49 分

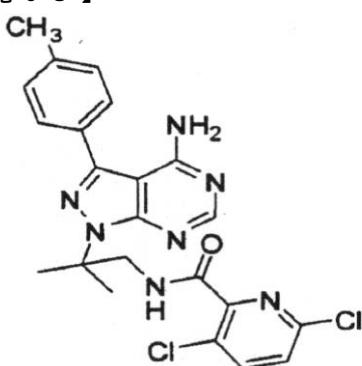
20

【0224】

実施例48

【0225】

【化65】



30

3, 6-ジクロロピコリン酸 (16.2 mg, 88.7 μmol) を用いて、実施例1
1について記載された手順に従って化合物48を調製した。クリーム状固体 (17.9 m
g, 45%)を得た。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.16 (s, 1H), 8.40-8.19 (m, 2H), 7.76-7.57 (m, 5H), 5.57 (s, 2H), 4.12
(d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (s, 6H). LCMS (+esi): 470.0 (M+H⁺), 室温 = 6.76 分

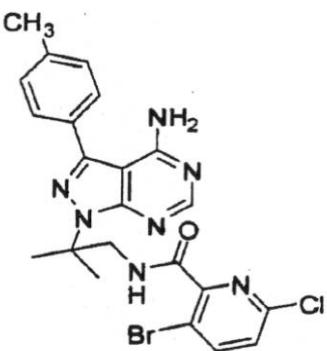
40

【0226】

実施例49

【0227】

【化66】



10

3-ブロモ-6-クロロピコリン酸（20.0 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物49を調製した。白色固体を得た（24.6 mg, 56%）。

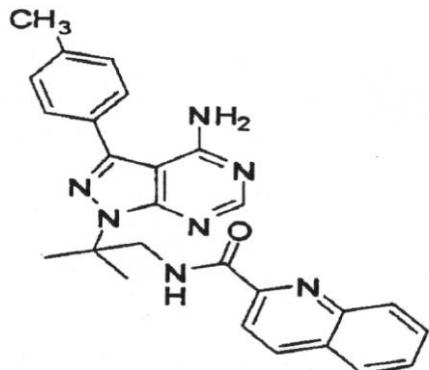
¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.35-7.33 (m, 7H), 5.71 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.85 (s, 6H). LCMS (+esi): 516.0 (M+H⁺), 室温= 6.90 分

【0228】

実施例50

【0229】

【化67】



20

水（1 mL）中の水酸化リチウム（20.0 mg, 0.84 mmol）の攪拌された溶液に、メタノール（3 mL）中のメチル キノリン-2-カルボキシレート（20.0 mg, 0.11 mmol）を加えた。溶液を室温で2時間攪拌した。次に、真空内で溶液を濃縮した。黄色の固体残渣を水に溶解し、濃塩酸で酸性にした。酢酸エチルで有機物を抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、真空内で濃縮して、白色固体としてキノリン-2-カルボン酸を生成した。

キノリン-2-カルボン酸（16.6 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物50を調製した。白色固体を得た（23.4 mg, 61%）。

40

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.30 (s, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.17 (s, 2H), 1.73 (s, 3H). LCMS (+esi): 440.1 (M+H⁺), 室温= 5.78 分

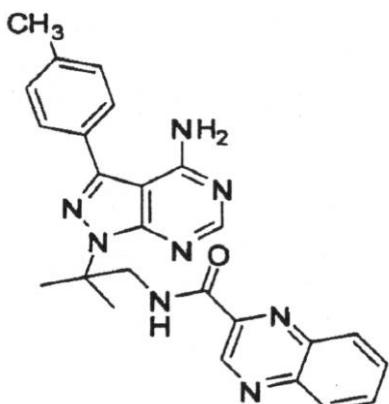
【0230】

実施例51

【0231】

30

【化68】



10

水(1mL)中の水酸化リチウムの攪拌された溶液(20.0mg, 0.84mmol)に、メタノール(3mL)中のエチルキノキサリン-2-カルボキシレート(20.0mg, 0.99mmol)を加えた。溶液を室温で2時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮した。このクリーム状固体残渣を水に溶解し、濃塩酸で酸性にした。酢酸エチルに有機物を抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、真空中で濃縮して、白色固体としてキノキサリン-2-カルボン酸を生成した。

キノキサリン-2-カルボン酸(15.4mg, 88.7μmol)を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物51を調製した。白色固体を得た(25.2mg, 66%)。

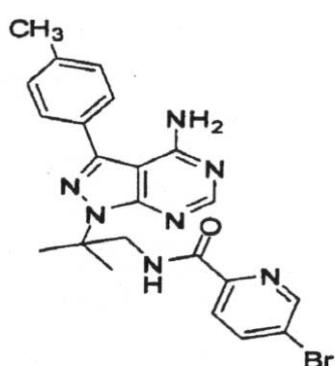
20

【0232】

実施例52

【0233】

【化69】



30

5-ブロモピコリン酸(17.9mg, 88.7μmol)を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物52を調製した。白色固体を得た(0.3mg, 0.7%)。

40

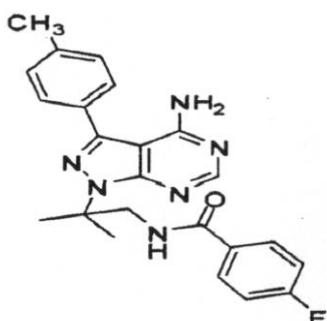
LCMS(+esi): 482.0 (M+H⁺), *t*_{保留}=7.08分

【0234】

実施例53

【0235】

【化70】



10

4-フルオロ安息香酸（12.4mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物53を調製した。白色固体を得た（28.7mg, 81%）。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.35 (s, 1H), 8.18-7.05 (m, 9H), 5.90 (br s, 2H), 4.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.84 (s, 6H). LCMS (+esi): 419.1 (M+H⁺), ^{室温}= 7.64 分

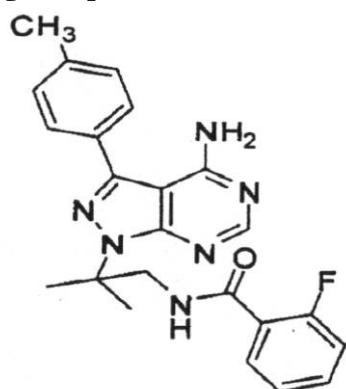
【0236】

実施例54

20

【0237】

【化71】



30

2-フルオロ安息香酸（12.4mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物54を調製した。白色固体を得た（14.8mg, 42%）。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.59-7.03 (m, 9H), 5.29 (br s, 2H), 4.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.82 (s, 6H). LCMS (+esi): 419.1 (M+H⁺), ^{室温}= 7.70 分

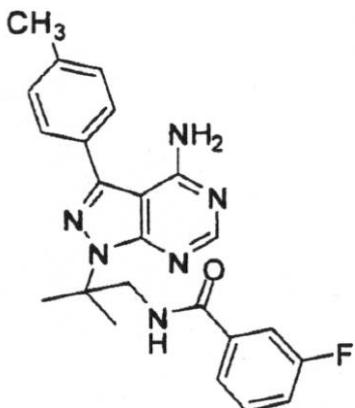
40

【0238】

実施例55

【0239】

【化72】



10

3-フルオロ安息香酸（12.4mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物5-5を調製した。白色固体を得た（22.8mg, 65%）。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.37 (s, 1H), 7.60-7.15 (m, 8H), 5.29 (br s, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85 (s, 6H). LCMS (+esi): 419.1 (M+H⁺), 室温=7.63分

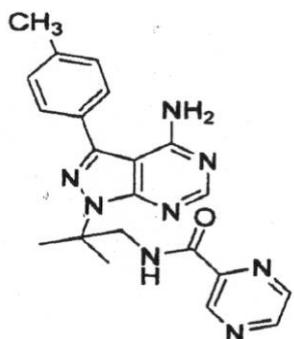
20

【0240】

実施例5-6

【0241】

【化73】



30

ピラジン-2-カルボン酸（12.2mg, 88.7μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物5-6を調製した。ベージュ色固体を得た（2.8mg, 8%）。

LCMS (+esi): 403.1 (M+H⁺), 室温=7.16分

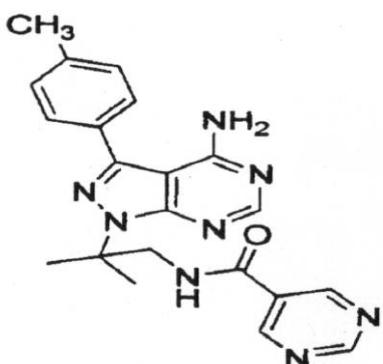
【0242】

実施例5-7

【0243】

40

【化74】



10

ピリミジン-2-カルボン酸（12.2 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例1について記載された手順に従って化合物57を調製した。ベージュ色固体を得た（12.5 mg, 37%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.31 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 5.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.73 (s, 6H). LCMS (+esi): 403.1 (M+H⁺), 室温=6.76分

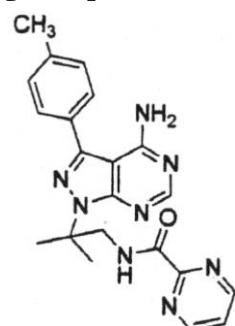
【0244】

実施例58

20

【0245】

【化75】



30

飽和炭酸水素ナトリウム（10 mL）をジクロロメタン（10 mL）中の化合物1E（106 mg, 0.29 mmol）に加えて、室温で5分間攪拌した。有機物をジクロロメタン（3×10 mL）に抽出し、無水炭酸カリウムで乾燥し、真空内で濃縮された。これをDMF（6 mL）中のピリミジン-2-カルボン酸（45 mg, 0.38 mmol）、HBTU（164 mg, 0.43 mmol）およびDIPEA（77.8 μL, 0.45 mmol）と合わせて、旋回シェーカー中に一晩置いた。得られた溶液をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液および水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空内で濃縮して、黄色の油を生成した。HPLCを用いてこの油を精製し、黄色の固体として化合物58を生成した（3.7 mg, 3.2%）。

LCMS (+esi): 403.1 (M+H⁺), 室温=6.80分

40

【0246】

実施例59

【0247】

【化76】



10

0℃でのジクロロメタン(6 mL)中の1Eの搅拌している溶液(58.4 mg, 0.16 mmol)に、トリエチルアミン(64.5 μL, 0.46 mmol)を加えた。次に、ジクロロメタン(2 mL)中のベンゼンスルホニルクロリドの溶液(27.4 mg, 0.15 mmol)を滴加した。0℃で20分後、反応混合物を室温で24時間搅拌した。次に、溶液を飽和アンモニウムクロリドで加水分解し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、真空内で濃縮して、白色粉体として化合物59を生成した(46.7 mg, 69%)。

LCMS

(+esi): 437.1 (M+H⁺), 室温 = 7.57 分

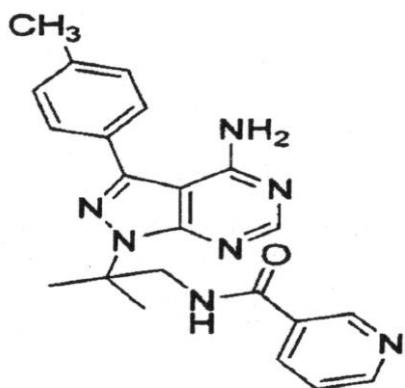
20

【0248】

実施例60

【0249】

【化77】



30

ニコチン酸(10.9 mg, 88.7 μmol)を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物60を調製した。ベージュ色固体を得た(26.8 mg, 79%)。

LCMS

40

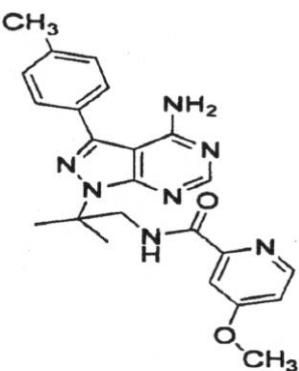
(+esi): 402.1 (M+H⁺), 室温 = 7.04 分

【0250】

実施例61

【0251】

【化78】



10

4-メトキシピコリン酸（13.7 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物61を調製した。クリーム状固体を得た（14.6 mg, 40%）。

LCMS (+esi): 432.3 (M+H⁺)，室温 = 8.80 分

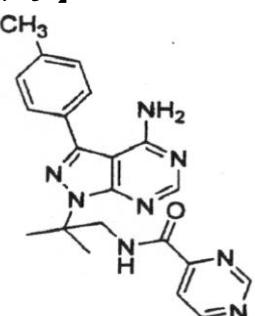
【0252】

実施例62

【0253】

【化79】

20



ピリミジン-4-カルボン酸（10.6 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例1について記載された手順に従って化合物62を調製した。黄色固体を得た（5.8 mg, 17%）。

LCMS (+esi): 403.3 (M+H⁺)，室温 = 7.93 分

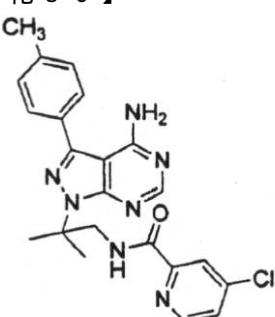
【0254】

実施例63

【0255】

30

【化80】



40

4-クロロピコリン酸（12.7 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例1について記載された手順に従って化合物63を調製した。白色固体を得た（7.8 mg, 21%）。

LCMS (+esi): 436.3 (M+H⁺)，室温 = 9.38 分

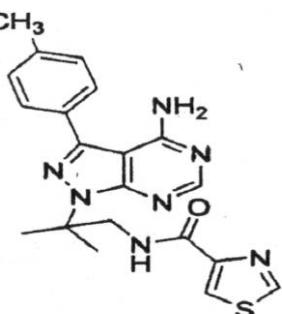
50

【0256】

実施例64

【0257】

【化81】



10

チアゾール-4-カルボン酸（11.5 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物6-4を調製した。白色固体を得た（4.8 mg, 14%）。

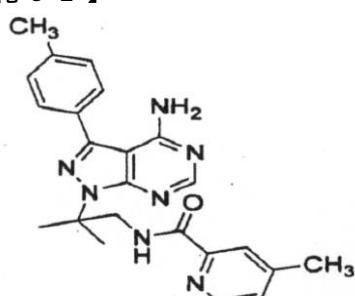
LCMS (+esi): $m/z = 408.1$ ($M+H^+$), $t_{R} = 8.05$ 分

【0258】

実施例65

【0259】

【化82】



20

4-メチルピコリン酸（11.5 mg, 88.7 μmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物6-5を調製した。褐色固体を得た（17.2 mg, 49%）。

LCMS (+esi): $m/z = 416.3$ ($M+H^+$), $t_{R} = 8.84$ 分

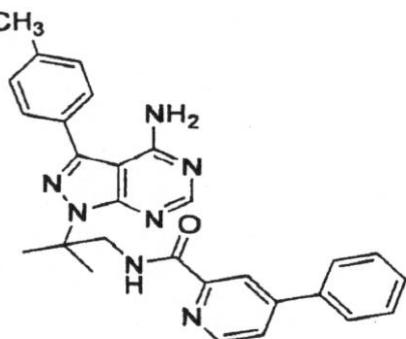
【0260】

実施例66

【0261】

30

【化 8 3】



10

4-フェニルピコリン酸 (17.7 mg, 88.7 μmol) を用いて、実施例 11について記載された手順に従って化合物 66 を調製した。白色固体を得た (9.6 mg, 24%)。

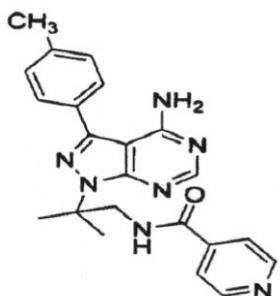
LCMS (+esi): 478.3 (M+H⁺), 室温 = 9.91 分

【0262】

実施例 6 7

【0263】

【化 8 4】



20

イソニコチン酸 (10.4 mg, 88.7 μmol) を用いて、実施例 11について記載された手順に従って化合物 67 を調製した。白色固体を得た (4.9 mg, 14%)。

30

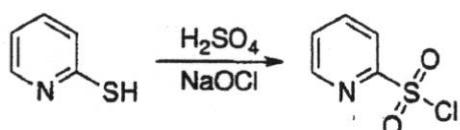
LCMS (+esi): 402.1 (M+H⁺), 室温 = 6.70 分

【0264】

実施例 6 8

【0265】

【化 8 5】



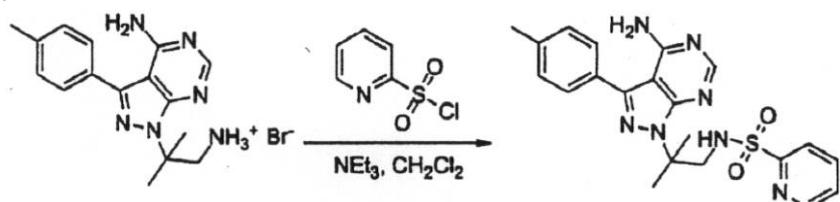
40

68 A : 0℃で冷却した 2.5 mL の濃硫酸中の 2-メルカプトピリジンの溶液 (10.0 mg, 0.9 mmol) を、滴加した 5.6 mL の 12.5% ナトリウム塩酸溶液 (12.5% sodium hydrochloric solution) で処理した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に氷および水上に注ぎ、ジクロロメタンで 3 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。無色油として化合物 68 A を得た (110 mg, 収率 70%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 7.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H).

【0266】

【化86】



68B: 3 mLのジクロロメタン中の化合物1Eの溶液(59 mg, 16 mmol)をトリエチルアミン(65 μL, 0.47 mmol)で処理した。この溶液を6時間攪拌した。次に、3 mLのジクロロメタン中の68A(28 mg, 0.16 mmol)を0°Cで滴加した。混合物を0°Cで20分間、室温で24時間攪拌した。24時間後、溶液をアンモニウムクロリドの飽和溶液で処理し、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。白色結晶として化合物68Bを得た(53 mg, 収率78%)。

10

¹H NMR

(ppm, CDCl₃): δ 1.78 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.81 (br s, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.86 (td, *J*=1.7 and 7.7 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J*=7.8 and 1.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=3.9 Hz, 1H). LCMS (+esi): 438.1 (M+H⁺). 純度: 94.2%.

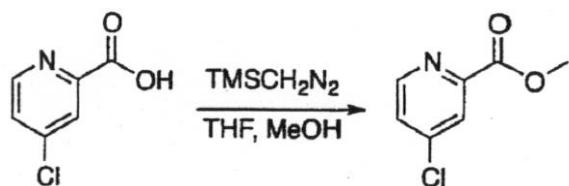
【0267】

20

実施例69

【0268】

【化87】



69A: 4-クロロピコリン酸(200 mg, 1.27 mmol)を2 mLのTHFおよび600 μLのメタノールの混合物で溶解し、0°Cに冷却した。トリメチルシリルジアゾメタン(552 μL, 1.1 mmol)を滴加した(強いガス発生)。溶液を0°Cで3時間、次に室温で一晩攪拌した。その後、数滴の酢酸を加え、次に水を加えた。水溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空内で濃縮した。白色結晶固体として化合物69Aを得た(210 mg, 収率96%)。

30

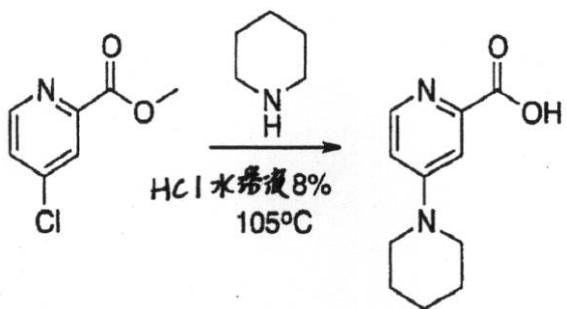
¹H NMR

(ppm, CDCl₃): δ 4.01 (s, 3H), 7.50 (dd, *J*=2.0 Hz and 5.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J*=5.3 Hz, 1H). LCMS (+esi): 171.9 (M+H⁺).

【0269】

40

【化88】



10

69B：化合物69A（100mg, 0.58mmol）およびピペリジン（1.71μL, 1.7mmol）を110℃で一晩加熱した。次に、776μLの8%塩酸水溶液（1.7mmol）を加えて、褐色溶液を110℃で2時間攪拌した。次に、溶液を0℃で冷却し、真空内で濃縮した。残渣を熱湯に溶解し、110℃で5分間加熱し、次に、-20℃で1時間、4℃で72時間保存した。ろ過により、褐色結晶として化合物69Bを与えた（18mg, 収率9%）。

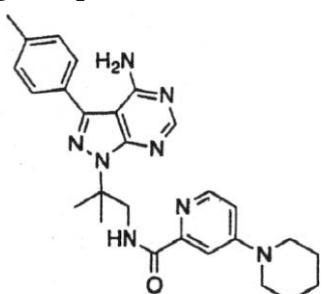
¹H NMR (ppm, MeOD): δ 1.78 (s, 6H),

3.77 (s, 4H), 7.21 (dd, *J* = 3.1 and 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). LCMS (+esi): 207.1 (M+H⁺).

20

【0270】

【化89】



30

69C：酸69B（31.4mg, 0.08mmol）を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物69Cを調製した。白色固体として化合物69Cを得た（24mg, 収率71%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.65 (s, 6H), 1.85 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 4.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.57 (br s, 2H), 6.67 (dd, *J* = 2.8 and 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H). LCMS (+esi): 485.2 (M+H⁺). 純度: 98.8 %.

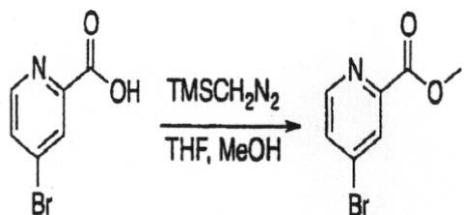
【0271】

40

実施例70

【0272】

【化90】



70A: 4-ブロモピコリン酸 (127.5 mg, 0.63 mmol) を1mLのTHFおよび300 μLのメタノールの混合物で溶解し、0℃で冷却した。トリメチルシリルジアゾメタン (276 μL, 1.87 mmol) を0℃で滴加した（強いガス発生）。溶液を0℃で2時間、次に室温で一晩攪拌した。次に、数滴の酢酸を加え、その後、水を加えた。水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。黄色油として化合物70Aを得た (71 mg, 収率60%)

10

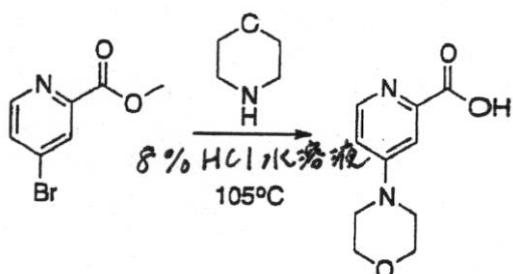
¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ

3.98 (s, 3H), 7.64 (dd, *J* = 1.9 and 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

【0273】

【化91】

20



70B: 化合物70A (120 mg, 0.56 mmol) をモルホリン (146 μL, 1.68 mmol) に溶解し、赤色溶液を110℃で一晩攪拌した。381.6 μLの8%塩酸水溶液 (1.68 mmol) を加えて、この溶液を110℃で7時間攪拌した。暗色溶液を真空中で濃縮し、褐色油を水中で結晶化した。褐色結晶として化合物70Bを得た (35.2 mg, 収率30%)。

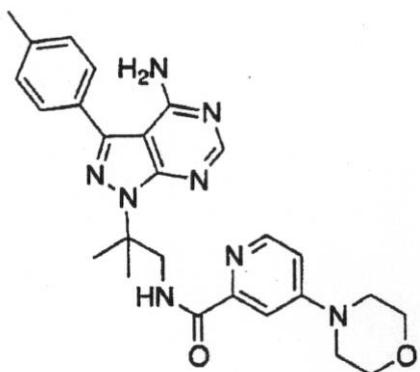
30

¹H NMR (ppm,

MeOD): δ 3.86-3.76 (m, 8H), 7.28 (dd, *J* = 3.1 and 7.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). LCMS (+esi): 209.1 (M+H⁺).

【0274】

【化92】



10

70C: 酸70B (35mg, 0.17μmol) を用いて、実施例11について記載された手順に従って化合物70Cを調製した。無色油を得た (22mg, 収率30%)。

¹H NMR

(ppm, CDCl₃): δ 1.85 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.36 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.83 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.18 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.64 (dd, J = 2.7 and 6.1 Hz, 1H), 6.70 (br m, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.23 (t, J = 6.4 Hz, 1H). LCMS (+esi): 487.2 (M+H⁺). 純度: 92%.

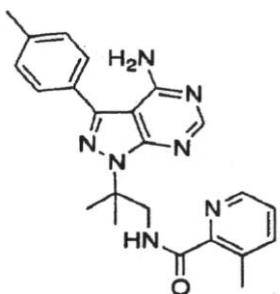
20

【0275】

実施例71

【0276】

【化 9 3】



化合物 1E (50 mg, 0. 14 mmol) を NaHCO_3 溶液の飽和水溶液およびジクロロメタンで処理した。2つの層を室温で1時間攪拌した。次に、水層をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を K_2CO_3 で乾燥し、真空内で濃縮して、白色固体を生成した。1Eの中性形態に、メチルピコリン酸 (19.8 mg, 0.15 mmol) を加え、次に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (34.4 mg, 0.18 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (10 mg, 0.08 mmol) を加えた。次に、2 mLのジメチルホルムアミドを加え、無色溶液を18時間攪拌した。さらに10 mgの4-ジメチルアミノピリジン (0.08 mmol) を加え、溶液を一晩攪拌した。ジクロロメタンを加えて、黄色混合物を4 M HClで3回抽出した。合わせた水層を飽和 Na_2CO_3 水溶液で塩基化すると、白色沈殿物が現われる。ろ過し、水ですすいで、化合物 71 を白色固体として与えた (20.2 mg, 収率 37%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.86 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.53 (br s, 2H), 7.27 (dd, *J* = 4.6 and 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H). LCMS (+esi): 438.2 (M+Na⁺). 純度: 98.6%.

【 0 2 7 7 】

実施例 7-2

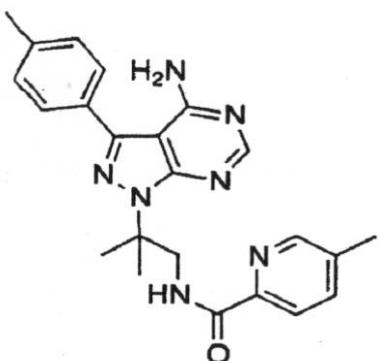
〔 0 2 7 8 〕

10

20

30

【化94】



10

5-メチルピコリン酸 (20 mg, 0.15 mmol) を用いて、実施例7-1について記載された手順に従って化合物7-2を調製した。白色固体を得た (28.2 mg, 収率51%)。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.85 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.19 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.59 (br s, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H). LCMS (+esi): 438.2 (M+Na⁺). 純度: 98.5%.

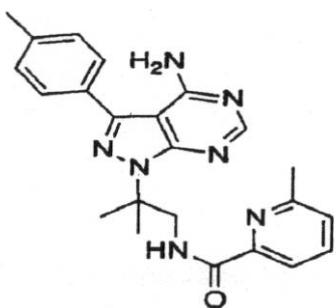
20

【0279】

実施例7-3

【0280】

【化95】



30

6-メチルピコリン酸 (20 mg, 0.15 mmol) を用いて、実施例7-2について記載された手順に従って化合物7-3を調製した。白色固体を得る (24.1 mg, 収率44%)。

¹H

NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.85 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.18 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.61 (br s, 2H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.67-7.71 (m, 3H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H). LCMS (m/z): 416.1 (M+H⁺). 純度: 94.1%.

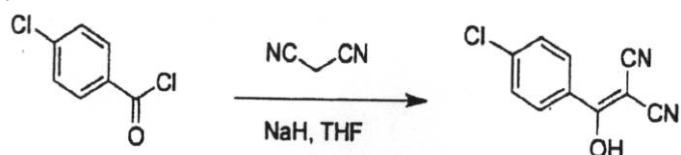
40

【0281】

実施例7-4

【0282】

【化96】



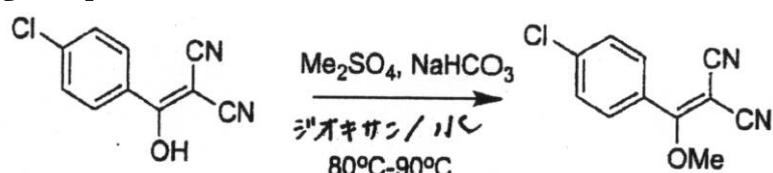
74 A : NaH (725 mg, 30 mmol) を 0°C での 15 mL の THF 中のマロノニトリルの懸濁液 (1 g, 15. 1 mmol) に加えた。添加が完了した後、4-クロロベンゾイルクロリド (1 g, 5. 75 mmol) を 0°C で滴加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。1 N HCl を加えて、酸性水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空内で濃縮して、薄黄色固体として化合物 74 Aを得た (1. 12 g, 95%).

10

$^1\text{H NMR}$ (ppm, MeOD): δ 7.69 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.12 (s, 3H).

【0283】

【化97】



20

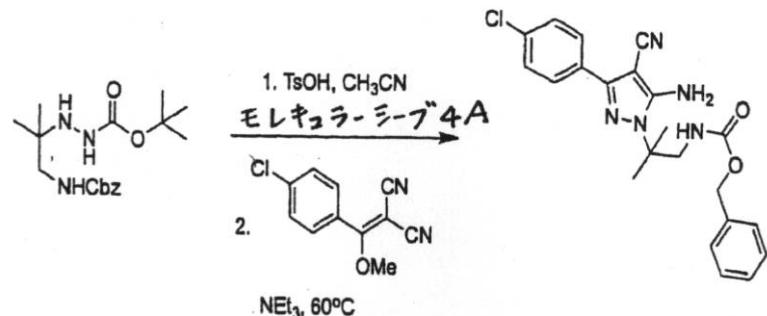
74 B : 化合物 74 A (1. 92 g, 9. 4 mmol) を、二つロフラスコ中でジオキサン (15 mL) および水 (2 mL) の混合物に溶解した。重炭酸ナトリウム (6. 2 g, 74. 3 mmol) を混合物に加え、その後、硫酸ジメチル (8. 3 g, 65. 9 mmol) を加えた。反応を 84°C で 2 時間 30 分攪拌した。水を加えて、水層を *t* *e* *r* *t*-ブチルメチルエーテルで、その後ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空内で濃縮した。得られた混合物をメタノールで再結晶し、白色固体として化合物 74 Bを生成した (1. 3 g, 65%).

30

$^1\text{H NMR}$ (ppm, MeOD): δ 7.56 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H). LCMS (+esi): 219 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0284】

【化98】

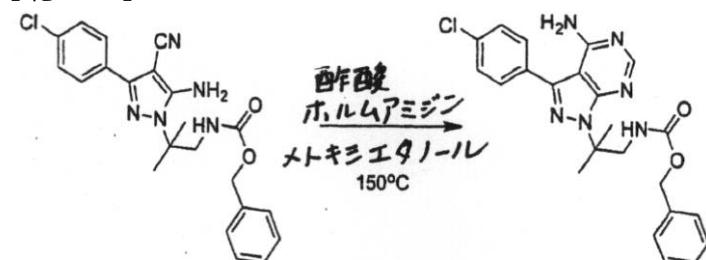


74C: 化合物1B (1 g, 4.2 mmol) を4.3 mLの乾燥アセトニトリルに溶解した。トス酸 (4 g, 21.1 mmol) を29 mLの乾燥アセトニトリルに溶解した。モレキュラーシーブを両方の溶液に加えて、30分間静置した。次に、1Bの溶液にトス酸の溶液を加えて、室温で2時間反応を攪拌した。反応をろ過し、アセトニトリルおよびジクロロメタンで固体を洗浄した。ろ液を真空内で濃縮して、粘稠な無色の油を与えた。無色の油を5 mLのエタノールに溶解した。トリエチルアミン (696 mg, 6.9 mmol) および化合物74A (300 mg, 1.4 mmol) を連続的に加えた。次に、反応を60°Cで3時間攪拌した。冷ました後に、反応を濃縮した。次に、水および酢酸エチルを加えて、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた油状残渣を、100% DCMを用い、次にMeOH/DCM 1:99を用いたSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、半固体としての化合物74Cを与えた (387 mg, 67%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.33 (m, 5H), 5.52 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.78 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H). LCMS (+esi): 423 (M+H⁺).

【0285】

【化99】



74D: 化合物74C (372 mg, 0.88 mmol) および酢酸ホルムアミジン (366 mg, 3.52 mmol) を1.5 mLの2-メトキシエタノール中で150°Cで反応させた。酢酸ホルムアミジンをさらに3回に分けて1時間以内に反応混合物に加えた。反応混合物を150°Cで一晩還流した。次に、反応混合物を室温に冷却し；水および酢酸エチルを加えた。水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を水および塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空内で濃縮した。得られた黄色油を30%~50% EtOAc/石油スピリットで溶出されたフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、透明油として化合物74Dを生成した。化合物74Dは一晩で固体化した (241 mg, 61%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.34 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (m, 5H), 5.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.96 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.78 (s, 6H). LCMS (+esi): 452 (M+H⁺).

【0286】

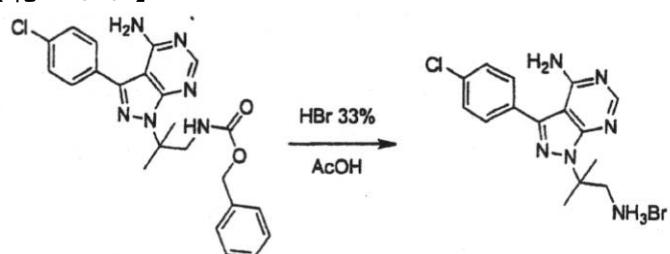
10

20

30

40

【化100】

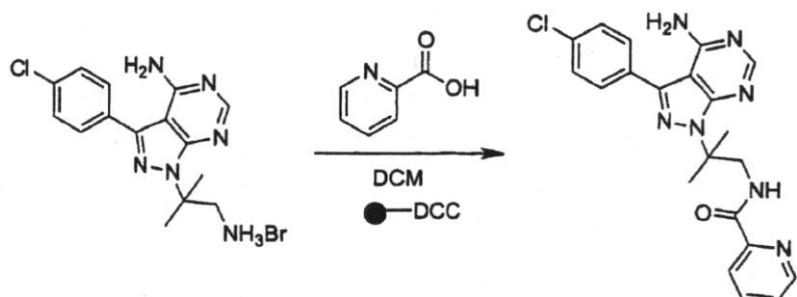


74E：化合物74D（240mg, 0.53mmol）を冰酢酸中の2.7mLの3%HBr溶液で処理した。反応を室温で1時間攪拌した。次に、乾燥エーテルを反応混合物に加え、黄色沈殿物を得た。ろ過によりそれを回収し、エーテルで完全にすすぎ、1日間乾燥して、白色固体として化合物74Eを与えた（140mg, 84%）。

¹H NMR (ppm, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H). LCMS (+esi): 317 (M+H⁺).

【0287】

【化101】



74F：化合物74E（50mg, 0.16mmol）および安息香酸（19mg, 0.16mmol）を用いて、化合物11を調製するのに用いられた手順に従って化合物74Fを得た。白色固体として化合物74Fを得た（40mg, 61%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.41 (s, 1H), 8.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H). LCMS (+esi): 421 (M+H⁺).

【0288】

実施例75

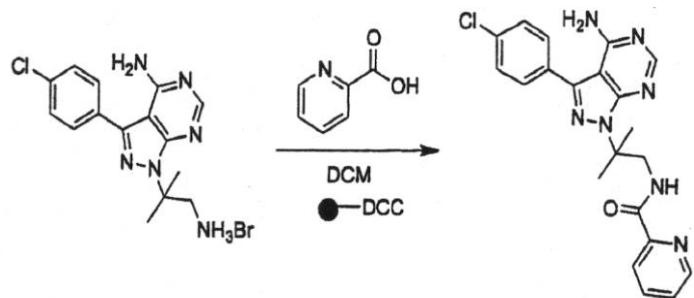
【0289】

10

20

30

【化102】



10

化合物 74 E (50 mg, 0.16 mmol) およびピコリン酸 (19 mg, 0.16 mmol) を用いて、化合物 11 を調製するのに用いられた手順に従って化合物 75 を得た。白色固体として化合物 75 を得た (32 mg, 48 %)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.20 (s, 1H), 8.2-8.53

(m, 3H), 7.29-7.86 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 4.2 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.86 (s, 6H). LCMS (+esi): 422 (M+H⁺)。

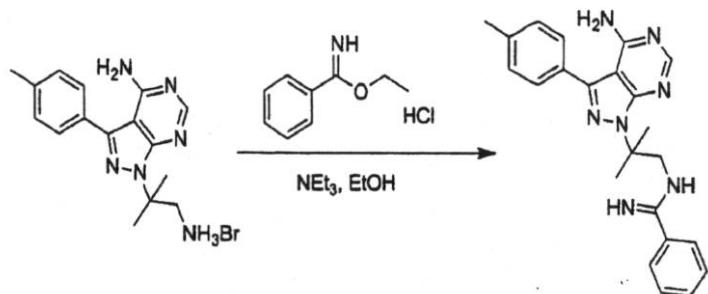
【0290】

実施例 7 6

【0291】

【化103】

20



30

化合物 1 E (73 mg, 0.19 mmol) を中和した (CH₂Cl₂中に懸濁し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で処理し、炭酸カリウムで乾燥し、濃縮した)。0.7 mL の EtOH に溶解した残渣を 0.1 mL の EtOH 中のエチルベンズイミデート塩酸塩の溶液 (36 mg, 0.19 mmol) に加えた後、トリエチルアミン (60 mg, 0.58 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、過剰 EtOH を除去した。次に、それを分取 HPLC によって精製し、白色固体として化合物 76 を与えた (12 mg, 16 %)。

¹H NMR (ppm,

MeOD): δ 8.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47-7.758 (m, 6H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.00 (s, 6H). LCMS (+esi): 400 (M+H⁺)

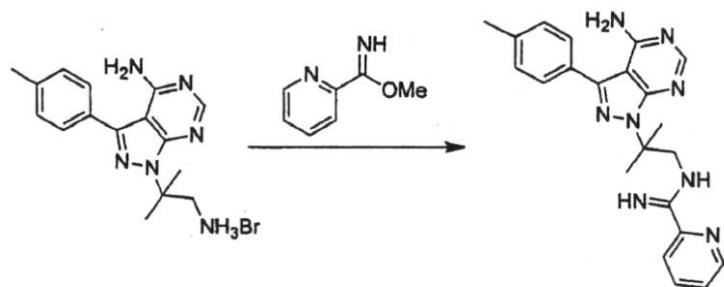
40

【0292】

実施例 7 7

【0293】

【化104】



10

1. 4 mLの乾燥メタノール中の2-シアノピリジンの攪拌された懸濁液(50 mg, 0.49 mmol)に、メタノール中の0.5Mナトリウムメトキシド溶液(0.35 mL, 0.18 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌し、イミデートエステルを形成させた。このイミデートエステルの溶液(0.1 mL, 0.08 mmol)に化合物1E(30 mg, 0.08 mmol)を加えた。得られた混合物を出発物質がすべて反応するまで室温で攪拌した。一晩攪拌中、白色沈殿物が形成された。反応混合物を停止して、真空中で濃縮し、メタノールを除去した。混合物を分取HPLCによって精製し、白色固体として化合物77を与えた(7.5 mg, 23%)。

20

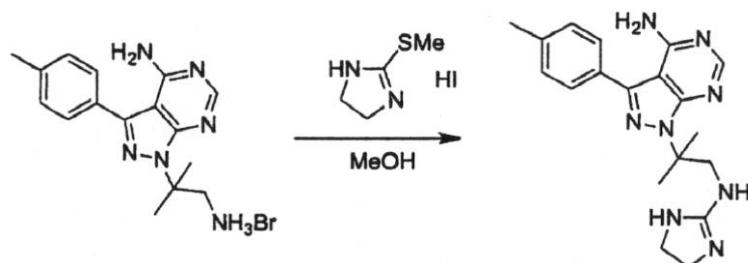
¹H NMR (ppm, MeOD): δ 8.75 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (+esi): 401 (M+H⁺).

【0294】

実施例78

【0295】

【化105】



30

化合物1E(22.7 mg, 0.06 mmol)を中和した(CH₂Cl₂中に懸濁し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で処理し、炭酸カリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した)。残渣および0.4 mLの乾燥メタノール中の4,5-ジヒドロ-2-(メチルチオ)-1H-イミダゾールよう化水素酸塩(30 mg, 0.12 mmol)を窒素下で1日間還流した。さらに1当量の4,5-ジヒドロ(hydro)-2-(メチルチオ)-1H-イミダゾールよう化水素酸塩を反応混合物に加えて、さらに1日間還流下で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、メタノールを除去した。混合物を分取HPLCを用いて精製し、化合物78を半白色固体として与えた(5 mg, 20%)。

40

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.43 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.90 (s, 6H). LCMS (+esi): 364 (M+H⁺).

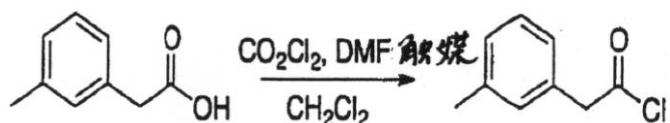
【0296】

実施例79

50

【0297】

【化106】

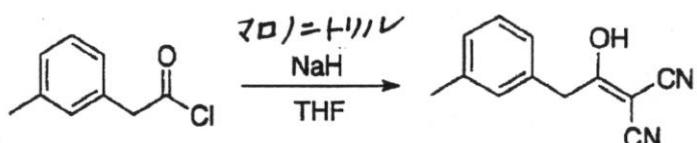


79A: 10 ml のジクロロメタン中の 2-m-トリル酢酸の溶液 (1 g, 6.7 mmol) に、オキサリルクロリド (887 mg, 7 mmol) および 1 滴の DMF を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた生成物を、更なる精製なしに次のステップで直接用いた。

10

【0298】

【化107】



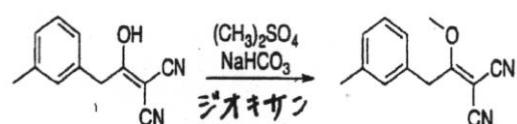
79B: 5 mL の THF 中のマロンニトロトリル (440 mg, 6.6 mmol) を水素化ナトリウム (320 mg, 13.3 mmol) で処理した。次に、 THF 溶液中の化合物 79A を滴加した。溶液を室温で 1 時間攪拌した。次に、1 N HCl 水溶液を加えて、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。次に、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。得られた粗材料を酢酸エチル／シクロヘキサン (50:50) を用いた SiO_2 上のカラムクロマトグラフieによって精製した。褐色油として化合物 79B を得た (477 mg, 収率 36%)。

20

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3): \delta 7.03 (\text{m}, 4\text{H}), 3.63 (\text{s}, 2\text{H}), 2.23 (\text{s}, 3\text{H})$.

【0299】

【化108】



79C: 3.9 mL の 1,4-ジオキサン中の炭酸水素ナトリウム (1.62 g, 19 mmol) に、化合物 79B (477 mg, 2.4 mmol) および硫酸ジメチル (2.1 g, 17 mmol) をゆっくりと加えた。80°Cで 3 時間攪拌後、水を加えて、混合物を tert -ブチルメチルエーテルで 3 回抽出した。次に、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。メタノール／ジクロロメタン (1:99) を用いた SiO_2 上のカラムクロマトグラフieによって精製し、薄黄色油として化合物 79C を得た (235 mg, 収率 46%)。

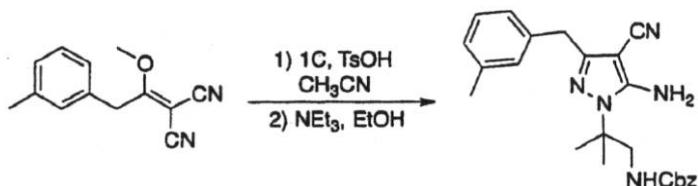
30

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3): \delta 7.27 (\text{t}, J=7.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.15 (\text{d}, J=9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.05 (\text{m}, 2\text{H}), 3.99 (\text{s}, 3\text{H}), 3.99 (\text{s}, 2\text{H}), 2.37 (\text{s}, 3\text{H})$.

40

【0300】

【化109】

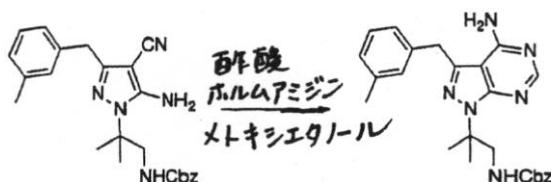


79D : 1C (126 mg, 0.64 mmol) および 79C (135 mg, 0.64 mmol) を用いて、化合物 1D を調製するのに用いられた手順に従った。メタノール/ジクロロメタン (1:99) を用いた SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィーによる精製によって、薄黄色油として化合物 79D を与えた (210 mg, 収率 79%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.34 (m, 6H), 7.04 (m, 3H), 5.65 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.4 (br s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

【0301】

【化110】



79E : 化合物 79D (210 mg, 0.5 mmol) および 酢酸ホルムアミジン (209 mg, 2 mmol) を 2.7 mL のメトキシエタノール中で攪拌した。反応混合物を 4 時間還流し、酢酸ホルムアミジンを追加の 4 回に分けて (各回あたり 209 mg, 2 mmol) 、毎時間ごとに反応混合物中に加えた。次に、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空内で蒸発した。次に、粗生成物をジクロロメタンに溶解し、褐色沈殿物をろ別した。メタノール/ジクロロメタン (2:98) を用いた SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィーによって、ろ液を濃縮および精製し、化合物 79C を与えた (116 mg, 収率 52%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.01 (br t, 1H), 5.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.05 (br s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.59 (s, 6H). LCMS (+esi): 444.9 (M+H⁺)，^{半峰}=6.46 分

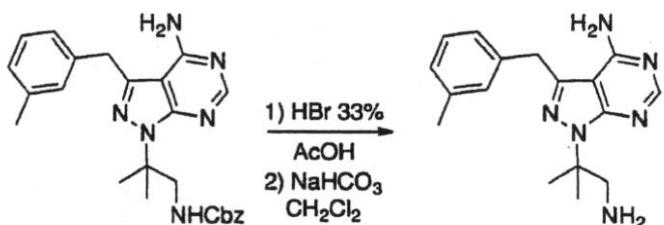
【0302】

10

20

30

【化111】

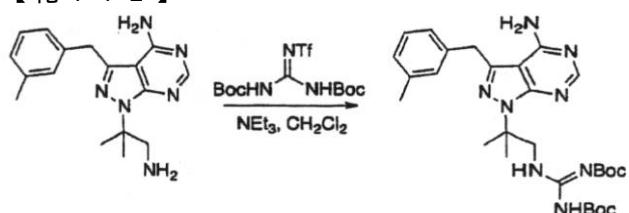


79D：化合物79C（116mg, 0.26mmol）を2mLの酢酸中の33%臭化水素酸溶液で処理した。反応混合物を室温で5時間攪拌した（TLCによってモニター）。次に、溶媒を真空内で除去し、真空オーブン中で粗生成物を乾燥した。ジクロロメタンを加え、沈殿物をろ別して、真空内で乾燥した。次に、この沈殿物をジクロロメタンおよびNaHCO₃飽和溶液中で30分間攪拌して中和した。次に、反応混合物をジクロロメタンで3回抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、橙色粉体として化合物79Dを与えた（28mg, 収率35%）。

LCMS (+esi): 311.2 (M+H⁺), 室温 = 4.51 分

【0303】

【化112】



79E：化合物79D（28mg, 0.09mmol）、N,N'-ジBoc-N”-トリフルオロメタンスルホニルグアニジン（32mg, 0.08eq）およびトリエチルアミン（12μL, 0.09mmol）を0.7mLの乾燥ジクロロメタンに溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、ジクロロメタンを加えて、この有機層を0.2M硫酸水素ナトリウム水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液および塩水で連続的に洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、黄色油として化合物79Eを与えた（57mg, 定量）。

LCMS (+esi): 353.1 (M-Boc⁺), 室温 = 5.68 分

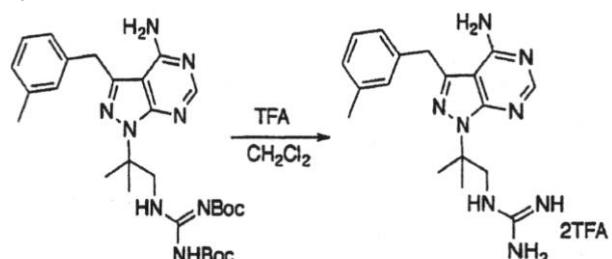
【0304】

10

20

30

【化113】



79F：化合物79E（57mg, 0.13mmol）を1.8mLの乾燥ジクロロメタンに溶解し、0℃に冷却した。次に、0.7mLのトリフルオロ酢酸を滴加した。反応混合物を室温まで温めて、一晩搅拌した。溶媒を真空中で除去し、次にトルエンを加え、蒸発して残存TFAを除去した。得られた褐色油を水およびアセトニトリルに溶解し、フリーズドライヤー内に置き、白色固体を与えた。分取HPLCにより、白色粉体として化合物79Fを与えた。

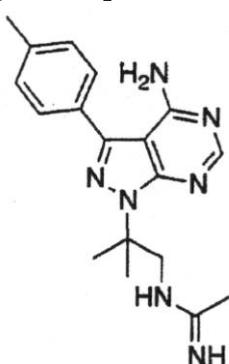
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.53 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (s, 6H). LCMS (+esi): 353.3 (M+H⁺), 室温=4.62分

【0305】

実施例80

【0306】

【化114】



1mLのジクロロメタン中の化合物1Eの溶液（10mg, 0.03mmol）に、N_aHCO₃の飽和水溶液を加えて、混合物を室温で2時間搅拌した。次に、反応混合物をジクロロメタンで3回抽出し、無水K₂CO₃で乾燥し、濃縮して、遊離アミンを与えた。200μLのメタノール中の、このアミンおよびエチルアセトアミデート塩酸塩（3.3mg, 0.03mmol）の混合物を室温で25時間搅拌した。次に、溶液を減圧下で蒸発し、1mLのアセトニトリルを残渣に加えた。次に、混合物を0.1M NaOH水溶液でアルカリ化し、ジクロロメタンで3回抽出した。次に、溶液を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、分取HPLCにより精製して、白色粉体（1.5mg, 収率17%）として化合物80を与えた。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (s br, 2H), 2.40-2.44 (m, 6H), 1.85 (s, 6H). LCMS (+esi): 338.2 (M+H⁺), 室温=4.37分

【0307】

実施例81

【0308】

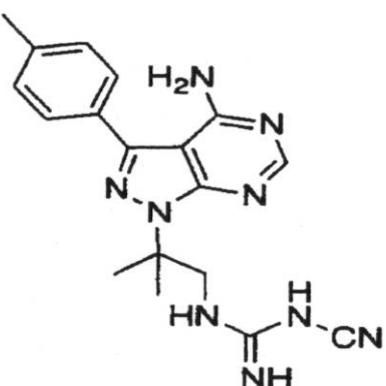
10

20

30

40

【化115】



10

0. 5 mLの1-ブタノール中の化合物1Eの溶液(30 mg, 0. 08 mmol)に、ナトリウムジシアナミド(7. 1 mg, 0. 08 mmol)を加えた。混合物を140°Cで一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製して、白色粉体として化合物81を得た(12 mg, 収率41%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.83 (s, 6H). LCMS (+esi): 364.4 (M+H⁺), 室温=4.31分

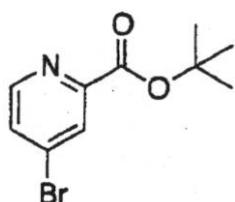
20

【0309】

実施例82

【0310】

【化116】



30

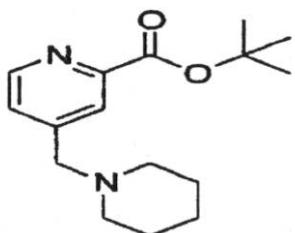
82A: 5 mLのt-ブタノール中の4-ブロモピコリン酸の溶液(0. 5 g, 3. 2 mmol)に、ピリジン(1. 5 mL, 19 mmol)を加えて、0°Cに冷却した。次に、トルエンスルホニルクロリド(1. 8 g, 9. 5 mmol)を少量づつ加えた。反応を0°Cで10分間、さらに室温で一晩攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウムにゆっくりと注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、真空内で濃縮した。メタノール/ジクロロメタン(2:98)を用いたSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製した。白色固体として化合物82Aを得た(73.5 mg, 89%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.53 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H). LCMS (+esi): 259 (M+H⁺).

40

【0311】

【化117】



10

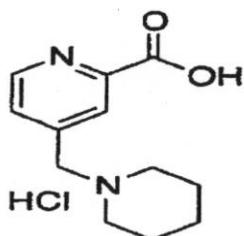
82B: オープンで乾燥したシュレンク管中に、酢酸パラジウム (1.3 mg, 0.02 mmol) 、ブチルジー1-アダマンチルホスフィン (1.4 mg, 0.04 mmol) 、カリウム (ピペリジン-1-イル) -メチルトリフルオロボレート (0.08 g, 0.4 mmol) 、化合物82A (0.1 g, 0.4 mmol) および炭酸セシウム (0.38 g, 1.2 mmol) を加えた。管に3回窒素を充填し、排気した。2 mLの無水トルエンを加え、混合物を5分間攪拌した後、200 μLの水を加えた。混合物を95°Cまで加熱し、24時間攪拌した。反応を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルに再度溶解し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。メタノール/ジクロロメタン (5:95) を用いたSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を精製した。透明油を得た (1.04 mg, 94%)。

20

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.63 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.3-2.41 (m, 4H), 1.58-1.66 (m, 11H), 1.38-1.46 (m, 4H). LCMS (+esi): 277 (M+H⁺).

【0312】

【化118】

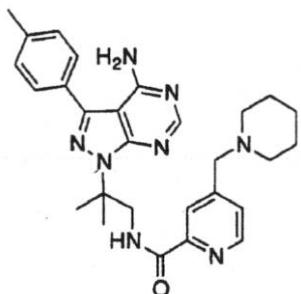


30

82C: 化合物82B (0.06 g, 0.22 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解し、0.5 mLの2Mの水酸化ナトリウム溶液を加えた。反応を室温で一晩攪拌した。メタノールの濃度を下げる、残存水層を1Mの塩化水素水溶液でpH 2に酸性化した。水層をフリーズドライヤーに一晩置いた。更なる精製なしに、次の反応でナトリウム塩を用いた。

【0313】

【化119】



82D: 2 mLのジクロロメタン中に溶解した化合物1E (6.4 mg, 0.17 mmol) を飽和炭酸ナトリウムに加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を K_2CO_3 で乾燥し、真空内で濃縮した。中和された生成物 (5.0 mg, 0.17 mmol) 、化合物82C (4.0 mg, 0.17 mmol) 、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (4.0 g, 0.22 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (6.2 mg, 0.51 mmol) を2 mLの無水ジメチルホルムアミドに溶解した。反応を室温で24時間攪拌した。この後、反応に水を加えた。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。メタノール/ジクロロメタン (2:98) を用いた SiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーにより、粗混合物を精製した。白色固体として化合物82Dを得た (4.1 mg, 49%)。

10

20

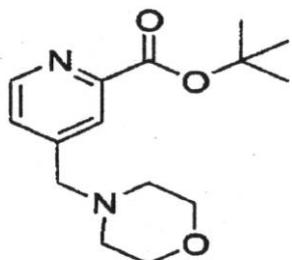
¹H NMR (ppm, CDCl_3): δ 9.23 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5.60 (br s, 2H), 4.18 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.34-2.37 (m, 4H), 1.85 (s, 6H), 1.53-1.60 (m, 4H), 1.42-1.44 (m, 2H). LCMS (+esi): 499 ($M+\text{H}^+$).

【0314】

実施例83

【0315】

【化120】



83A: オーブンで乾燥したシュレンク管中に、酢酸パラジウム (13 mg, 0.02 mmol)、ブチルジー1-アダマンチルホスフィン (14 mg, 0.04 mmol)、カリウム (モルホリン-4-イル) メチルトリフルオロボレート (80 mg, 0.4 mmol)、化合物82A (100 mg, 0.4 mmol) および炭酸セシウム (380 mg, 1.2 mmol) を加えた。管に3回窒素を充填し、排気した。2 mLの無水トルエンを加えて、混合物を5分間攪拌した。次に、200 μLの水を加えた。混合物を95°Cに加熱し、24時間攪拌した。この後、反応を真空内で濃縮した。残渣を酢酸エチルに再溶解した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。メタノール/ジクロロメタン (5:95) を用いた SiO₂上のフラッショクロマトグラフィーにより、粗材料を得た。

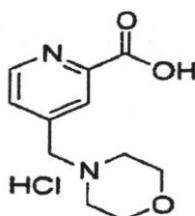
10

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.62 (d, *J*=5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=5 Hz, 1H), 3.68-3.71 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.42-2.45 (m, 4H), 1.59 (s, 9H). LCMS (+esi): 279 (M+H⁺).

20

【0316】

【化121】

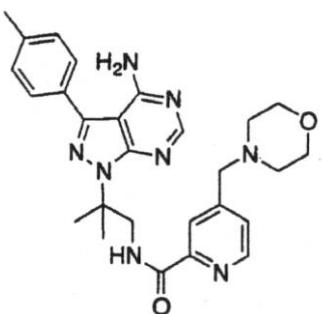


30

83B: 化合物83A (50 mg, 0.18 mmol) を用いて、化合物82Cの調製について記載された手順に従って化合物83Bを得た。

【0317】

【化122】



10

83C：化合物1E（67mg, 0.17mmol）および化合物83B（40mg, 0.17mmol）を用いて、化合物82Dの調製について記載された手順に従って化合物83Cを得た。メタノール／ジクロロメタン（2:98）を用いたSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として化合物83Cを与えた（45mg, 53%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 9.25 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.80 (br s, 2H), 4.19 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.69-3.72 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.45 (s, 7H), 1.86 (s, 6H). LCMS (+esi): 501 (M+H⁺).

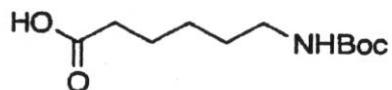
20

【0318】

実施例84

【0319】

【化123】



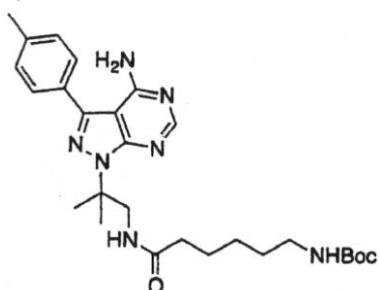
30

84A：カプロン酸（200mg, 1.32mmol）を用いて、化合物10Aの調製について記載された手順に従って、化合物84Aを調製した。白色固体を得た（296mg, 97%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 1.44 (s, 9H), 1.52-1.37 (m, 4H), 1.65 (quint., J = 7.59 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 3.11 (br q, J = 6.06 Hz, 2H), 4.54 (br s, 1H).

【0320】

【化124】

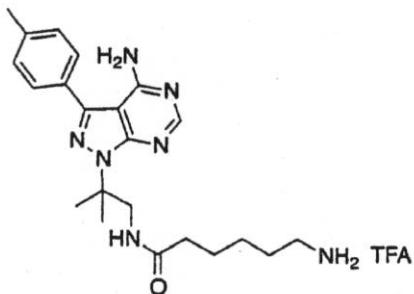


84B: 化合物84A (41mg, 0.17mmol)を用いて、化合物82Dについて記載された手順に従って、化合物84Bを調製した。メタノール/ジクロロメタン(2:98)を用いたSiO₂上のフラッショクロマトグラフィーによる精製によって、透明油として化合物84Bを与えた (63mg, 73%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.89 (br s, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.92 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.39-1.44 (m, 11H), 1.22-1.29 (m, 2H). LCMS (+esi): 510 (M+H⁺).

【0321】

【化125】



84C: 化合物84B (24mg, 0.05mmol)を1mLのジクロロメタンに溶解し、0.5mLのトリフルオロ酢酸を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残渣をトルエンで再溶解し、再び濃縮した。このプロセスを3回繰り返した。ガラス状固体として化合物84Cを得た (22mg, 100%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.29-3.34 (m, 1H), 2.78 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.41-1.59 (m, 4H), 1.28-1.31 (m, 2H). LCMS (+esi): 410 (M+H⁺).

【0322】

実施例85

【0323】

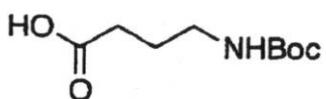
10

20

30

40

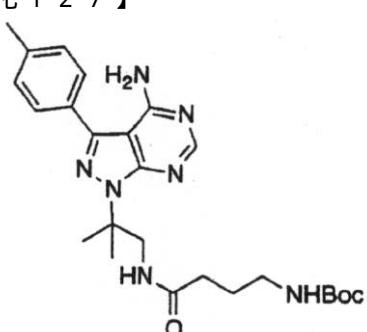
【化126】



85A: 酪酸（200mg, 1.52mmol）を用いて、化合物10Aの合成について記載された手順に従って、化合物85Aを調製した。白色固体を得た（206mg, 67%）。

【0324】

【化127】



85B: 化合物85A（36mg, 0.17mmol）を用いて、化合物82Dの合成について記載された手順に従って、化合物85Bを調製した。メタノール／ジクロロメタン（2:98）を用いたSiO₂上のフラッショナルクロマトグラフィーによる精製によって、透明油として化合物84Bを与えた（46mg, 56%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.74 (br s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.95 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.75-1.81 (m, 8H), 1.38 (s, 9H). LCMS (+esi): 482 (M+H⁺).

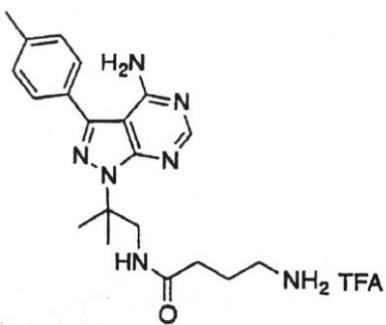
【0325】

10

20

30

【化128】



10

85C：化合物85B（24mg, 0.04mmol）を用いて、化合物84の合成について記載した手順に従って、化合物85Cを調製した。ガラス状固体を得た（26mg, 100%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 6.86 (s, 1H), 6.06 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 2.10 (t, J = 7 Hz, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.71 (t, J = 7 Hz, 2H), 0.24-0.34 (m, 8H). LCMS (+esi): 382 (M+H⁺).

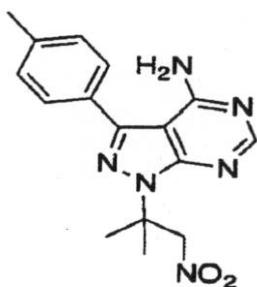
【0326】

実施例86

20

【0327】

【化129】



30

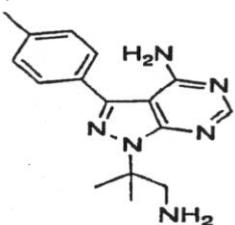
86A：3-p-トリル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン（100mg, 0.44mmol）および2-メチル-1-ニトロ-1-プロペン（2-methyl-1-nitroprop-1-ene）（90mg, 0.88mmol）を2mLのジメチルホルムアミドに溶解した。反応槽を密閉し、混合物を95℃で48時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。メタノール/ジクロロメタン（2:98）を用いたSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーによって、生成物を精製した。黄色固体として化合物86Aを得た（99mg, 69%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.72 (br s, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96 (s, 9H). LCMS (+esi): 327 (M+H⁺).

【0328】

40

【化130】



86B: 化合物86A (20 mg, 0.06 mmol) を2mLのエタノールに溶解した。次に、 $5.89 \mu\text{L}$ の6Mの塩化水素を加え、その後、亜鉛末 (60 mg, 0.92 mmol) を加えた。反応を室温で2時間攪拌した。過剰亜鉛をろ過により除去し、エタノールを真空内で濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウムをpH 9になるまで加え、ジクロロメタンを水層に加えて、30分間攪拌した。さらに、水層をジクロロメタンで抽出し、粗化合物86Bを得た。

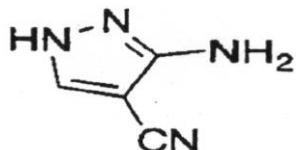
LCMS (+esi): 297 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0329】

実施例87

【0330】

【化131】

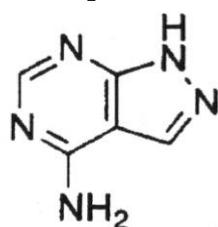


87A: 水中のヒドラジン溶液 (65%, 2.5 g, 50 mmol) に、エトキシメチレンマロノニトリル (ethoxymethylene malonitrile) (3.35 g, 28 mmol) を少量ずつ加えた。添加中、発熱反応が起きた。添加が完了した後、褐色溶液を90°Cで5時間加熱した。得られた溶液を2日間冷蔵庫中に置いた。淡褐色結晶をろ過により回収し、冷水およびエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、褐色結晶として化合物87Aを与えた (1.78 g, 収率60%)。

$^1\text{H NMR}$ (ppm, DMSO): δ 7.70 (s, 1H), 5.99 (s, 2H).

【0331】

【化132】



87B: 化合物87A (800 mg, 7.4 mmol) を8mLのホルムアミドに溶解し、得られた溶液を窒素雰囲気下で180°Cで一晩加熱した。反応を冷却し、水を加えた。得られた固体をろ過し、冷水ですすいだ。固体を真空内で乾燥し、薄黄色粉体として化合物87Bを得た (790 mg, 収率79%)。

$^1\text{H NMR}$ (ppm, DMSO): δ 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H) 7.57 (s, 2H).

10

20

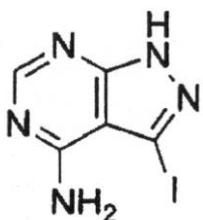
30

40

50

【0332】

【化133】

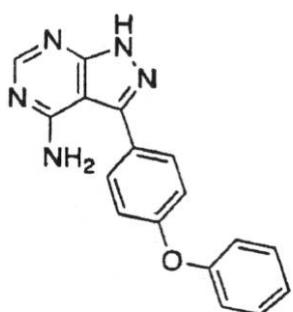


87C：化合物87B（700mg, 5.18mmol）およびN-ヨードースクシンイミド（1.75g, 7.77mmol）を12mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、窒素雰囲気下80℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、30mLの水を加えた。得られた固体をろ過し、冷エタノールですすいだ。生成物を真空中で乾燥した。褐色粉体として化合物87Cを得た（935mg, 収率69%）。 10

¹H NMR (ppm, DMSO): δ 8.17 (s, 1H). LCMS (+esi): 262.0 (M+H⁺).

【0333】

【化134】



87D：マイクロ波バイアル中で、化合物87C（200mg, 0.77mmol）、K₃PO₄（488mg, 2.30mmol）、4-フェノキシベンゼンボロン酸（491mg, 2.32mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（124mg, 0.11mmol）を2.5mLのジオキサンに溶解した。バイアルを密閉し、反応混合物をマイクロ波照射下で10分間180℃に加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分割し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。MeOH/CH₂Cl₂（0:100~10:90）を用いたSiO₂上のカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製した。化合物87Dを白色粉体として得た（92mg, 収率41%）。 30

¹H NMR (ppm, DMSO): δ 8.21 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H). LCMS (+esi): 304.2 (M+H⁺).

【0334】

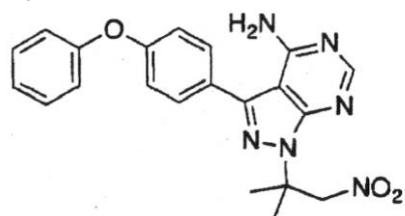
10

20

30

40

【化135】

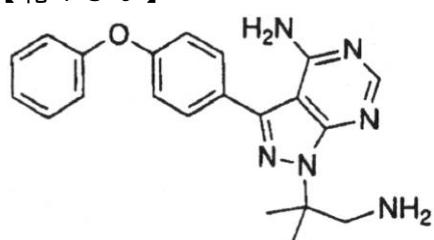


87E: 化合物 87D (80 mg, 0.26 mmol) を 2 mL の DMF に溶解した。2-メチル-1-ニトロ-1-プロペン (2-methyl-1-nitroprop-1-ene) (53 mg, 0.52 mmol) を溶液に加えて、混合物を 95 °C で 2 日間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過して濃縮した。MeOH / CH²Cl₂ (0 : 100 ~ 5 : 85) を用いた SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製した。化合物 87EA を褐色油として得た (33 mg, 収率 31%)。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.17-7.04 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 1.97 (s, 6H).

【0335】

【化136】



87D: 化合物 87E (10 mg, 0.025 mmol) をオーブンで乾燥させた丸底フラスコに入れた。次に、1 mL の無水メタノールおよび冰酢酸 (5 μL, 0.09 mmol) を加えた後、20% 水酸化パラジウム (16 mg, 0.022 mmol) を加えた。丸底フラスコに 3 回水素ガスを充填し、排気した。反応を水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。次に、混合物をセライトの栓を通してろ過して濃縮した。化合物 87D を、更なる精製なしに次のステップで用いた。

LCMS (+esi): 375.1 (M+H⁺).

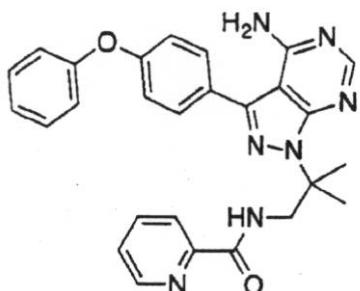
【0336】

10

20

30

【化137】



87E：化合物87C（8mg, 0.021mmol）を1.5mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（4.7mg, 0.025mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（7.8mg, 0.064mmol）およびピコリン酸（2.7mg, 0.022mmol）を溶液に加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水を溶液に加えて、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。分取HPLCにより粗生成物を精製した。白色粉体として化合物87Eを得た（1.6mg, 収率16%）。

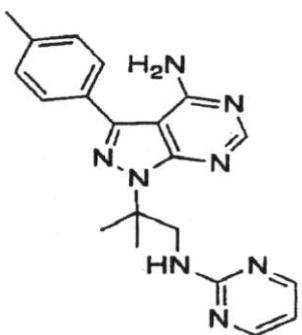
¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.23-7.08 (m, 6H), 4.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.90 (s, 4H), 1.82 (s, 2H). LCMS (+esi): 480.2 (M+H⁺).

【0337】

実施例88

【0338】

【化138】



化合物1E（7.5mg, 0.2mmol）、2-クロロピリミジン（2.5mg, 0.2mmol）、Cs₂CO₃（1.96mg, 0.6mmol）を250mLのDMF中80°Cで12時間攪拌した。この後、水を加えた。沈殿した白色固体をろ過により回収して、水ですすいだ。次に、それを分取HPLCにより精製した。白色固体を得た（m=1.2mg, 16%）。

¹H NMR (ppm, CDCl₃): δ 8.3 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.15 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.84 (s, 6H). LCMS (+esi): 375.1 (M+H⁺).

【0339】

実施例89

【0340】

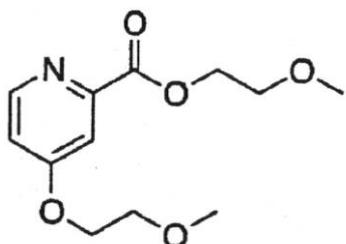
10

20

30

40

【化139】

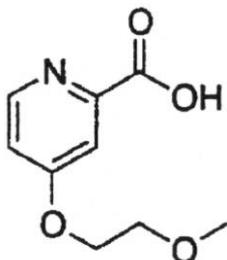


89A : オープンで乾燥したシュレンク管にナトリウム (54 mg, 2 mmol) を入れた。次に、5 mLの無水テトラヒドロフランを加えた後、2-メトキシエタノール (0.18 mL, 2 mmol) を加えた。ガス発生が起きた。反応を室温で30分間攪拌した。次に、ナトリウムがすべて消失するまで、それを50°Cまで加熱した。別のフラスコ中で、4-クロロピコリン酸tert-ブチルエステル (0.5 g, 2 mmol) を5 mLの無水テトラヒドロフランに溶解した。次に、アルコキシドの溶液を反応混合物に加えて、反応を5時間還流下で攪拌した。アルコキシドの別の溶液を調製し、反応混合物に加えた。反応をさらに15時間還流下で攪拌した。次に、反応を室温に冷却し、溶媒を真空内で除去した。残渣を酢酸エチル中に取り、水で数回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。メタノール/ジクロロメタン (5:95) を用いたSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。褐色油として化合物の89Aを得た (328 mg, 55%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.74 (m, 4 H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H). LCMS (+esi): 256 (M+H⁺).

【0341】

【化140】



89B : 化合物89A (50 g, 0.18 mmol) を1 mLのメタノールに溶解し、0.5 mLの2M水酸化ナトリウムを加えた。反応を室温で一晩攪拌した。メタノールの濃度を下げ、水層を2 mLの1M塩化水素でpH 2に酸性化した。水層をフリーズドライヤーに置いた。化合物89Bを、更なる精製なしに次のステップで用いた。

【0342】

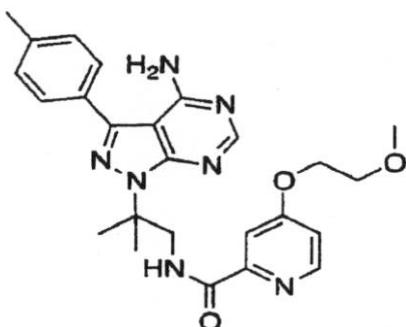
10

20

30

40

【化141】



10

89C：化合物1E（67mg, 0.17mmol）および化合物89B（37mg, 0.19mmol）を用いて、化合物82Dの調製について記載した手順に従って、化合物89Cを得た。メタノール／ジクロロメタン（2:98）を用いたSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として化合物89Cを与えた（54mg, 67%）。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.24

(s, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.82 (br s, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.84 (s, 6H). LCMS (+esi): 476.6 (M+H⁺).

20

【0343】

生物学的データ

SRCキナーゼ阻害アッセイのプロトコール

次のアッセイで、インピトロ活性について本発明の化合物を試験した。

【0344】

基質としてビオチン標識ペプチドを用いた（アミノ酸配列：ビオチン - G1u - G1y - Pro - Trp - Leu - Glu - Glu - Glu - Glu - Ala - Tyr - G1y - Trp - Met - Asp - Phe - NH₂）。Src組換え酵素は、N-末端にHis₆タグをつけた全長ヒトタンパク質として購入した。15 μLアッセイ反応は、グライナー（Greiner）ブランドのホワイト384ウェル ローボリュームプレートで実行した。すべての反応は、10 mMのHEPES pH 7.4、25 mMのNaCl、10 mMのMgCl₂、0.01%（v/v）ツイーン20、50 μMのNa₃VO₄、0.01%（w/v）鶏卵白からの0.01%（w/v）アルブミン、111 nMのペプチド基質、80 μMのATP、および0.3 ng / 反応のSrc酵素を含み、該酵素は、陰性コントロール反応からは省略されている。DMSO中で構成された希釀系列から100 nLの量で化合物を加え、陽性および陰性コントロール反応は、化合物なしで同じ量のDMSOを受けた。プレートを接着シールで密閉し、摂氏30°で90分間インキュベートした。同時に加えた検出試薬で反応を停止した。ストレプトアビシンで被覆したドナービーズおよび抗ホスホチロシン（P-Tyr-100）アクセプタービーズを用いて、パークリンエルマー（PerkinElmer）のAlphascreen（登録商標）ビーズ間の光化学ルミネセンスとして、生成物形成を定量化した。各反応に、10 mMのHEPES pH 7.4、25 mMのNaCl、100 mMのEDTA、0.01%（v/v）のツイーン20および6.25 μg / mLの各ビーズタイプを含有する5 μLを加えた。プレートを5時間インキュベートした後、パークリンエルマーのEnVision（登録商標）プレートリーダー上でHTS Alphascreen（登録商標）モードで読み取った。同じプレート上のコントロールに対する各反応毎のパーセント阻害（%I）を計算し（%I = (I - CN) / (CP - CN)（式中、CN / CPはそれぞれ陰性 / 陽性反応の平均値である））、次に、%Iデータ対化合物濃度[I]を、%I = (A + ((B - A) / (1 + ((C / [I]) ^ D))))（式中

30

40

50

50

、 A は下側の漸近線であり、 B は上側の漸近線であり、 C は $I C_{50}$ 値であり、 D は勾配係数である) にあてはめることによって、 $I C_{50}$ 値が得られた。

【 0 3 4 5 】

【表5】

実施例 No	IC50 (SRC)	
1 (化合物 1E)	B	
2	B	
3	C	
4 (化合物 4C)	B	
5 (化合物 5B)	A	
6 (化合物 6B)	A	10
7	A	
8	B	
9	C	
10 (化合物 10C)	A	
11	B	
12	A	
13 (化合物 13C)	A	
14	B	20
15	B	
16	C	
17	A	
18	B	
19	A	
20	B	
21	B	
22	B	
23	A	30
24	C	
25	C	
26	A	
27	B	
28	A	
29	B	
30	B	
31	B	40
32	B	
33	B	
34	B	
35	B	
36	B	

【表6】

実施例 No	IC50 (SRC)
37	B
38	B
39	B
40	B
41	B
42	A
43	B
44	B
45	C
46	B
47	B
48	B
49	C
50	B
51	B
52	C
53	B
54	B
55	C
57	C
56	A
58	A
59	B
60	B
61	A
62	A
63	B
64	A
65	B
66	A
67	C
68(化合物 68B)	B
69(化合物 69C)	A
70(化合物 70C)	B
72	A
73	C
71	D

10

20

30

40

【表7】

実施例 No	IC50 (SRC)
74 (化合物 74E)	B
75	A
76	C
77	A
78	B
80	B
81	A
82	A
83	A
84 (化合物 84C)	B
85 (化合物 85C)	B
88	B
89	A

10

20

A: 0.001 μM – 0.10 μM

B: 0.10 μM – 1.0 μM

C: 1.0 μM – 10 μM

D: > 10 μM

【0348】

細胞活性の例

A . 細胞、阻害剤およびインキュベーション

30

1 . 細胞株

L I M 1 8 9 9 結腸癌由来上皮細胞を R P M I + A d d s ¹ + 1 0 % F C S 中で成長させた。

【0349】

2 . 9 6 ウエルプレート中での細胞平板培養。

アッセイ培地 : R P M I + A d d s + 5 % F C S

細胞をトリプシン処理し、アッセイ培地で一回洗浄し、下記のような所望の濃度とした。

【0350】

1 ウエル当たり 1 0 0 μ L 中の 1 ウエル当たり 1 0 ⁴ 細胞 = 平板培養用に 1 m L 当たり 1 0 ⁵ 細胞が必要となる

40

洗浄後、細胞を 5 m L 中に再懸濁して、計数した (1 × T 7 5 フラスコは、 1 m L 当たりおよそ 2 ~ 3 × 1 0 たとえば ⁶ を与える) 。

【0351】

次に、細胞を 1 0 ⁵ 細胞 / m L に希釈した (1 プレート当たり最低 1 0 m L が必要) 。たとえば、 5 m L 中の細胞数は 2 5 × 1 0 ⁵ / m L である。

【0352】

1 0 ⁵ / m L では、 1 m L を 2 5 m L に希釈する。

多段階ピペットで 1 ウエル当たり 1 0 0 μ L の細胞をプレート全体にわたって蒔いた。

【0353】

50

37 + 5% CO₂ インキュベータでプレートを一晩インキュベートした。

3. 阻害剤ストック液

10 mMのストック液用に阻害剤をDMSOに溶解した。ある化合物のMWおよび量を用いて、各々に必要な量を計算した。

【0354】

アッセイでの化合物の4×最高濃度を計算して、作業用ストック液を調製した。

アッセイでの、たとえば1番目のウェル最終濃度は10 μMであった。

【0355】

したがって、作業用ストック液は40 μMであった。

ストック溶液は10 mM 40 μM = 1.0 mLの作業用ストック液用のアッセイ培地中に4 μlである。 10

【0356】

4. プレートプラン：

列A、B：阻害剤1

列C、D：阻害剤2

列E、F：阻害剤3

列G：RPMI + Add s + 5% FCS (=最高成長)

列H：RPMI + Add s 無血清 (=最低成長)

5. 阻害剤の滴定

96ウェルプレートを用いて各アッセイプレートについての阻害剤を滴定した。 20

【0357】

150 μLのアッセイ培地を96ウェルプレートの各ウェルに加えた。

150 μLの阻害剤1の作業用ストック溶液をウェルA1およびB1に加えた。

【0358】

阻害剤2～C1およびD1で繰り返した

阻害剤3～E1およびF1で繰り返した

段階1/2希釈を150 μLで、プレートにわたって、列A～F、左側から右側に行つた。

【0359】

6. 滴定した阻害剤を細胞アッセイプレートに移す：最終量200 μl 30

多チャネルピペットを用いて、100 μLを滴定プレートの対応ウェルから細胞アッセイプレートへと列A～列Gに移した。

【0360】

列H：200 μLチップで培地を細胞ウェルから注意して除去し、200 μLの無血清培地に交換した。

【0361】

7. インキュベーション

5% CO₂、37 で4日間プレートをインキュベートした。

【0362】

B. 細胞増殖を測定するためのMTTの使用

1. MTT調製および保存

MTT シグマ(Sigma) M - 2128 5 g

5 mg/mLでPBSに溶解した

1リットルのPBSに5gのボトルを溶解した(若干の不純物は残存する)

ろ過滅菌し、50mL管にアリコートし、-20 で保存した

必要に応じて、50mL管を解凍し、5mL管にアリコートし、-20 で再保存した

4 で1ヶ月安定している(解凍の間、37 で長すぎる時間放置すると不安定)

2. MTT溶媒

a. 1M HCl :

500mLのDDWに44.6mLの濃縮HCl(11.2M)を混合した。 50

【0363】

b . 酸性化したイソプロパノール (0 . 0 4 N の H C l 含有イソプロパノール) :
2 0 m L の 1 M H C l を 4 8 0 m L のイソプロパノール (プロパン - 2 - オール、イソ - プロピルアルコール) と混合した。

【0364】**3 . M T T アッセイ**

細胞インキュベーション (上記) の後 :

1 0 μ L の M T T を各ウェルに加えた。

【0365】

3 7 インキュベータ中で 4 時間インキュベートした。

10

プレートを 1 5 0 0 r p m で 5 分間回転させた。

【0366】

結晶を乱さないように注意して、培地をシンク内にはじき出した。

1 ウェル当たり 2 0 0 μ L の酸性イソプロパノールを加えた。

【0367】

速度 6 . 5 、室温で 1 0 分 ~ 3 0 分間プレートシェーカー上に置いた。

5 6 0 / 6 9 0 n m で Thermo Multiskan Ex によりプレートの O D を読み取った。

【0368】

¹ L I M 細胞株の培養のための添加物 : 1 0 μ M のチオグリセロール、 0 . 0 2 5 U / m L のインシュリン、 1 μ g / m L のヒドロコルチゾン

20

参照文献

モスマン、 T (Mosmann, T) 、

「細胞成長および生存についての迅速比色アッセイ : 増殖および細胞毒性アッセイへの適用」 ("Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxic assays") . Journal of Immunological Methods (1983), 65:55-63 .

細胞データの例の表

【0369】

【表8】

<u>実施例</u>	LIM1215	LIM2537	RasNIH3T3	LIM1899
12	0.17	0.17	0.11	0.17
11				1.7
1(化合物 1E)	8.5			
42	0.9		1.9	
57	1.6		>20	
56	0.4		1.62	
59	3.1		>20	
60	1.9		17	
61	0.8		1.83	1.6
62	0.25		0.35	
63	2.6		6.29	1.7
64		1.1	0.63	0.88
65	0.96		1.67	0.9
66	0.52		0.5	0.31
73				1.1
71				3.1
74(化合物 74F)		>10		>20
75		1.6		0.9
76		>10		19
77		>10		
PP1	0.25		9.25	
タ"ケナニフ"	2	4~10超	9~12	1.2

【0370】

本発明の化合物は、特に、LIM1215、LIM2537およびLIM1899などの結腸癌細胞株中の腫瘍細胞株または形質転換細胞株の範囲に対する細胞活性を表示する。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
		A 6 1 P 17/06
		A 6 1 P 37/06
		A 6 1 P 9/10 1 0 1
		A 6 1 P 29/00 1 0 1
		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 1/00
		A 6 1 P 43/00 1 0 5
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ベール, ジョナサン・ペイルドン

オーストラリア、3052 ピクトリア州、パークビル、ロイヤル・パレード、1・ジー、ザ・ウ
ォルター・アンド・エリザ・ホール・インスティテュート・オブ・メディカル・リサーチ内

(72)発明者 バージェス, アントニー・ウィルクス

オーストラリア、3124 ピクトリア州、キャンバーウェル、レンジ・ストリート、32

(72)発明者 丸田 浩

オーストラリア、3055 ピクトリア州、プランズウィック・ウェスト、カーティン・アベニュー
、14

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2008/039218 (WO, A1)

国際公開第2010/009342 (WO, A1)

国際公開第02/080926 (WO, A1)

国際公開第02/076986 (WO, A1)

国際公開第2011/046964 (WO, A1)

米国特許出願公開第2007/0293516 (US, A1)

特表2005-501811 (JP, A)

特表2008-510788 (JP, A)

特開平06-001788 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)