

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5850952号
(P5850952)

(45) 発行日 平成28年2月3日 (2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日 (2015.12.11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

請求項の数 14 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-552207 (P2013-552207)
 (86) (22) 出願日 平成24年2月2日 (2012.2.2)
 (65) 公表番号 特表2014-504622 (P2014-504622A)
 (43) 公表日 平成26年2月24日 (2014.2.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/051796
 (87) 国際公開番号 W02012/104388
 (87) 国際公開日 平成24年8月9日 (2012.8.9)
 審査請求日 平成27年1月30日 (2015.1.30)
 (31) 優先権主張番号 11153087.9
 (32) 優先日 平成23年2月2日 (2011.2.2)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 11181258.2
 (32) 優先日 平成23年9月14日 (2011.9.14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

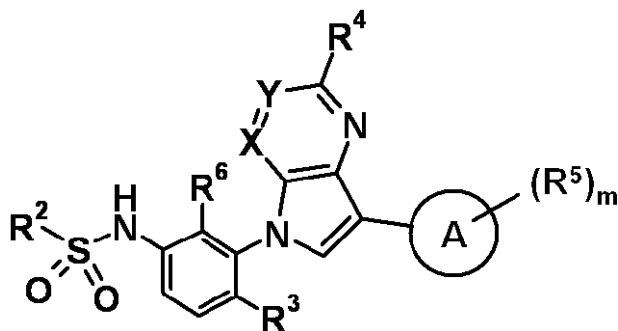
(54) 【発明の名称】 セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤としての新しいアザインドリルフェニルスルホンアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

〔式中、

R²は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリー
 ルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1つもしくは複数
 の同一のもしくは異なるR^{b1}および/もしくはR^{c1}によって置換されていてもよい基であ

り、または

R^2 は、 $-NR^{c1}R^{c1}$ であり、

各 R^{b1} は、独立に、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{c1}$ および $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{c1}$ ならびに二価の置換基 = O の中から選択され、二価の置換基 = O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってよく、各 R^{c1} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、

10

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

R^4 は、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 11 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{a2} および / もしくは R^{b2} によって置換されていてよい基を示し、あるいは $-OR^{a3}$ 、 $-NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-N(OR^{a3})R^{a3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{a3}$ 、 $-C(O)OR^{a3}$ 、 $-C(O)NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-C(NH)NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-S(O)_2NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-NHS(O)_2R^{a3}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)S(O)_2R^{a3}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-NHC(O)R^{a3}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{a3}$ 、 $-NHC(O)OR^{a3}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)OR^{a3}$ 、 $-NHC(O)NR^{a3}R^{a3}$ および $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)NR^{a3}R^{a3}$ の中から選択され、

20

各 R^{a2} は、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} によって置換されていてよい基を示し、

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

30

各 R^{c2} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてよく、

各 R^{a3} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{b3} および / もしくは R^{c3} によって置換されていてよい基を示し、

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

40

各 R^{c3} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、 $(C_{1-4}アルキル)HN - C_{1-6}$ アルキル、 $(C_{1-4}アルキル)_2N - C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、4 ~ 16 員のヘテロシクリルアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、前述の基におけるヘテロシクリル環は、1 つまたは複数の同一のまたは異なる C_{1-6} アルキルによって置換されていてよく、

環 A は、5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

m は、数 0、1 または 2 を示し、

50

各 R^5 は、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 11 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{a4} および / もしくは R^{b4} によって置換されていてもよい基を示し、または独立に、 $-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a5}R^{a5}$ 、 $-N(OR^{a5})R^{a5}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{a5}$ 、 $-C(O)OR^{a5}$ 、 $-C(O)NR^{a5}R^{a5}$ 、 $-C(NH)NR^{a5}R^{a5}$ 、 $-S(O)_2NR^{a5}R^{a5}$ 、 $-NHS(O)_2R^{a5}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)S(O)_2R^{a5}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{a5}R^{a5}$ 、 $-NHC(O)R^{a5}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{a5}$ 、 $-NHC(O)OR^{a5}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)OR^{a5}$ 、 $-NHC(O)NR^{a5}R^{a5}$ および $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)NR^{a5}R^{a5}$ の中から選

10

択され、
各 R^{a4} は、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b4} および / または R^{c4} によって置換されていてもよい基を示し、

各 R^{b4} は、独立に、 $-OR^{c4}$ 、 $-NR^{c4}R^{c4}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c4}$ 、 $-C(O)OR^{c4}$ 、 $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c4}$ および $-NHC(O)OR^{c4}$ の中から選択され、

各 R^{c4} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよく、

20

各 R^{a5} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{b5} および / もしくは R^{c5} によって置換されていてもよい基を示し、

各 R^{b5} は、独立に、 $-OR^{c5}$ 、 $-NR^{c5}R^{c5}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c5}$ 、 $-C(O)OR^{c5}$ 、 $-C(O)NR^{c5}R^{c5}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c5}$ および $-NHC(O)OR^{c5}$ の中から選択され、

30

各 R^{c5} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、 $(C_{1-4}アルキル)HN-C_{1-6}$ アルキル、 $(C_{1-4}アルキル)_2N-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、4 ~ 16 員のヘテロシクリルアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、前述の基におけるヘテロシクリル環は、1 つまたは複数の同一のまたは異なる C_{1-6} アルキルによって置換されていてもよく、

X および Y は、両方が CH であるか、または一方が CH であり、他方が CF であるか、または一方が CH であり、他方が N であるかのいずれかであり、

R^6 は、塩素またはフッ素である]

であって、互変異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマーおよびその混合物の形態で、またはすべての前述の形態のそれぞれの塩として存在していてもよい、化合物 (I)。

40

【請求項 2】

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{4-7} シクロアルキルアルキルの中から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 がハロゲンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

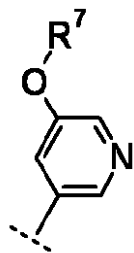
環 A が、5 ~ 10 員の窒素含有ヘテロアリールである、請求項 1 から 3 までの 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 5】

m が 1 を示し、
R⁵ および環 A が、一緒になって、

【化 2】



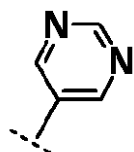
10

であり、
R⁷ が C₁₋₆ アルキルである、
請求項 1 から 3 までの 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

m が 0 を示し、
環 A が、

【化 3】



20

である、請求項 1 から 3 までの 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁴ が、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および / または R^{b2} によって置換されていてもよい 3 ~ 11 員のヘテロシクリルであり、

各 R^{a2} が、互いに独立に、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₄₋₆ シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} によって置換されていてもよい基を示し、

30

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

各 R^{c2} が、互いに独立に、水素、または C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₄₋₆ シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルは、ハロゲン、C₁₋₆ アルキルおよび -C(O)-C₁₋₆ アルキルのの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよい、

請求項 1 から 6 までの 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 8】

R⁴ が、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および / または R^{b2} によって置換されていてもよい 4 ~ 7 員の窒素含有ヘテロシクリルであり、

各 R^{a2} が、互いに独立に、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₄₋₆ シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} によって置換されていてもよい基を示し、

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

50

各 R^{c2} が、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよい、
請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が $-NR^{a3}R^{a3}$ であり、

各 R^{a3} が、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{b3} および / もしくは R^{c3} によって置換されていてもよい基を示し、

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

各 R^{c3} が、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル- O - C_{1-6} アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $HN-C_{1-6}$ アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $_2N-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、4 ~ 16 員のヘテロシクリルアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、前述の基におけるヘテロシクリル環は、1 つまたは複数の同一のまたは異なるものによって置換されていてもよい、

請求項 1 から 6 までの 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 が $-NR^9R^{10}$ であり、

R^9 が C_{1-6} アルキルであり、

R^{10} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-12} シクロアルキルアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキルおよび C_{1-6} アルキルオキシ- C_{1-6} アルキルの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよい 3 ~ 7 員の窒素含有ヘテロシクリルである、

請求項 1 から 6 までの 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

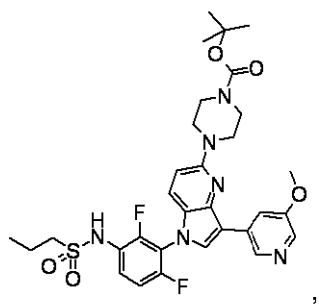
10

20

30

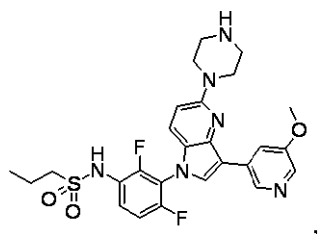
【化 4】

I-1

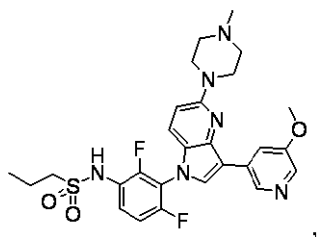


10

I-2

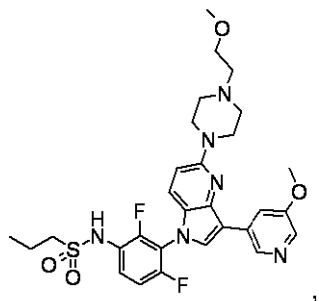


I-3



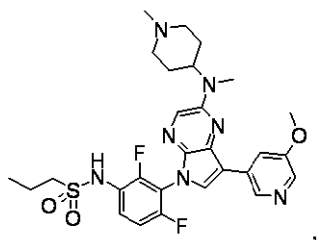
20

I-4

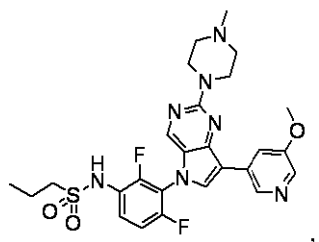


30

I-5

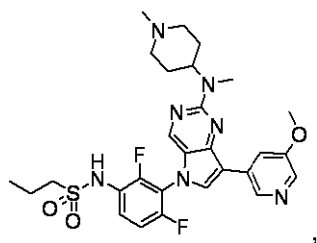


I-6

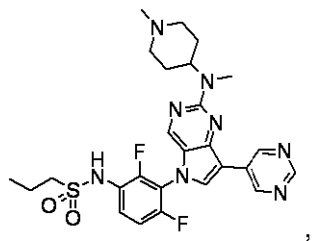


40

I-7

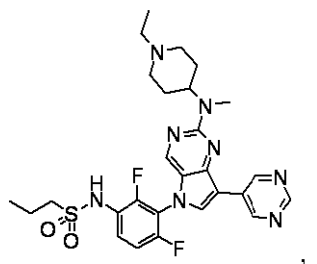


I-8



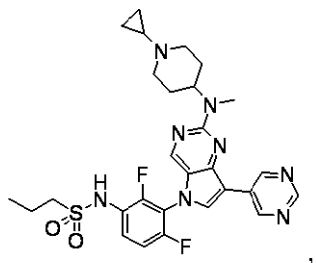
10

I-9

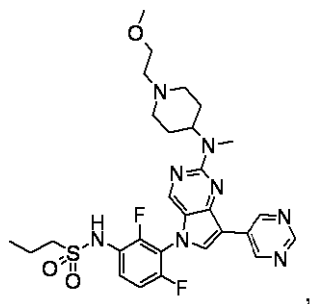


20

I-10

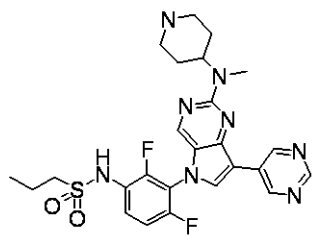


I-11



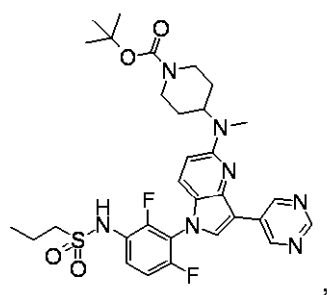
30

I-12

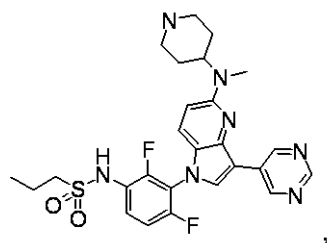


40

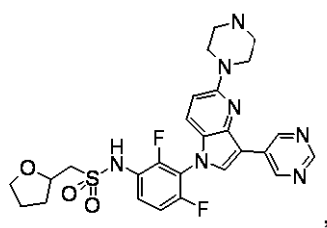
I-13



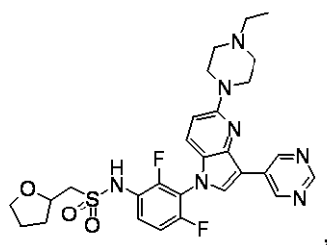
I-14



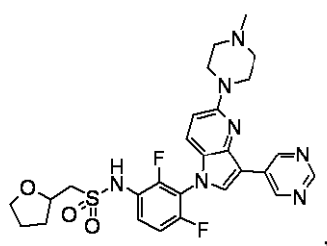
I-15



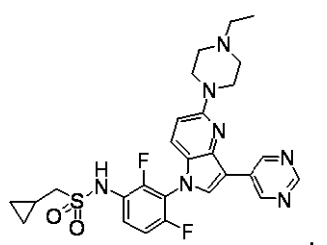
I-16



I-17



I-18



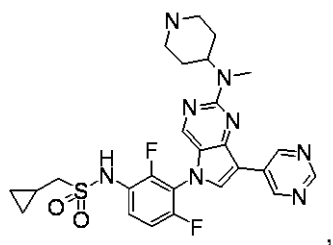
10

20

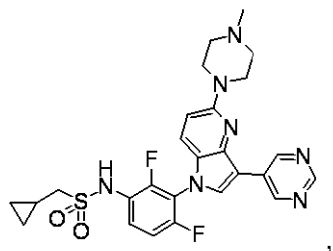
30

40

I-19

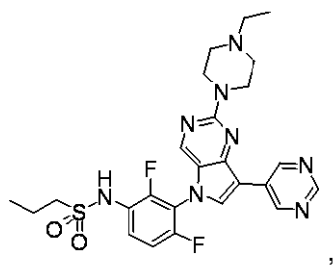


I-20



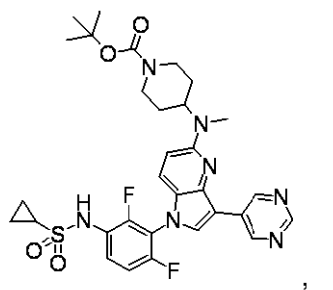
10

I-21



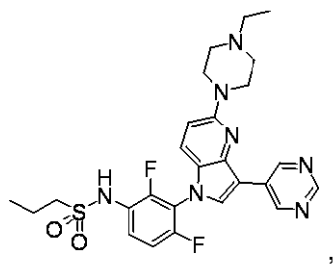
20

I-22

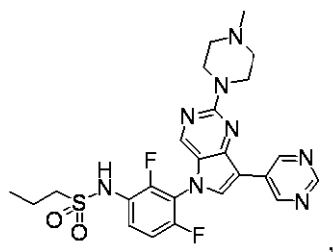


30

I-23

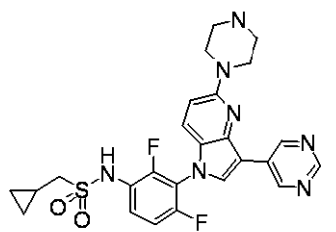


I-24

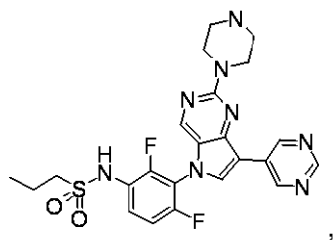


40

I-25

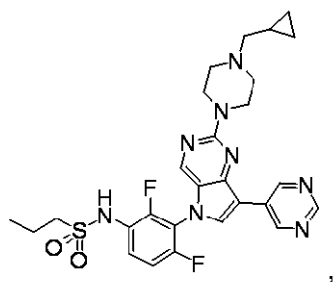


I-26



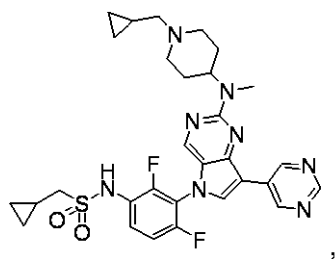
10

I-27

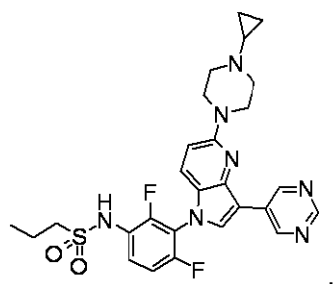


20

I-28

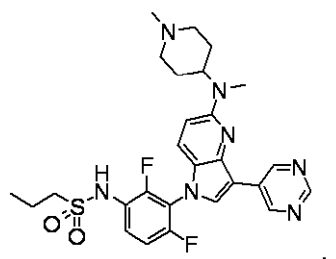


I-29



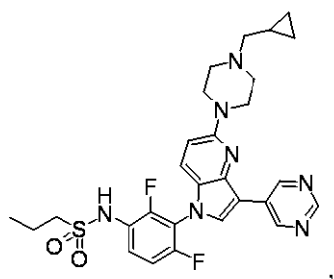
30

I-30

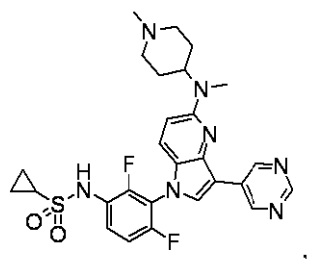


40

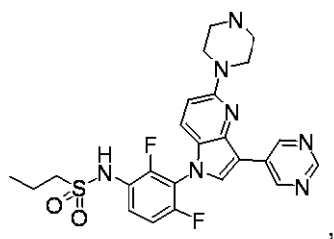
I-31



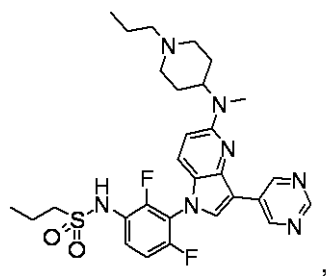
I-32



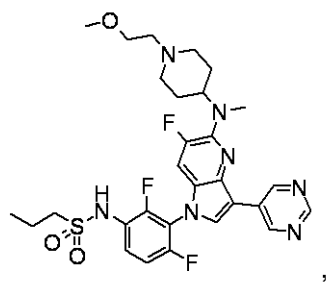
I-33



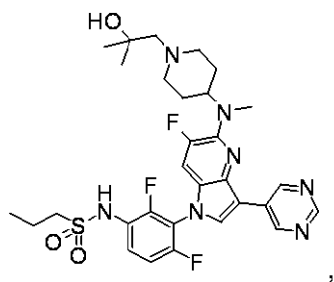
I-34



I-35



I-36



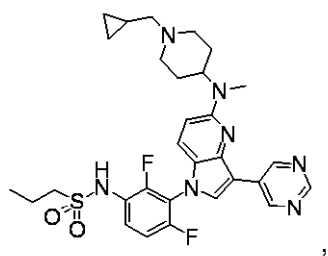
10

20

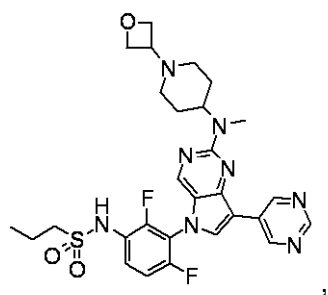
30

40

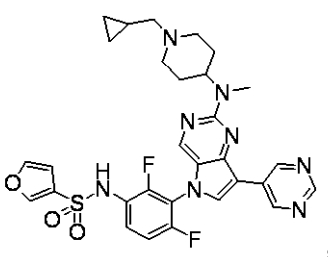
I-37



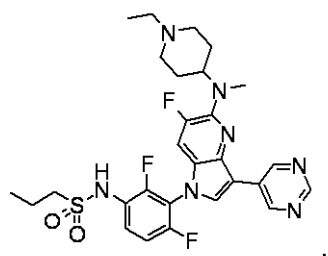
I-38



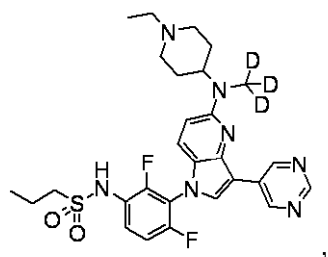
I-39



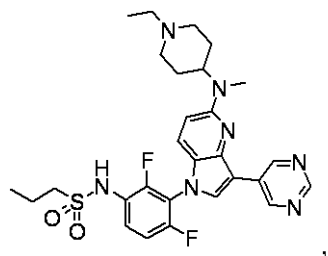
I-40



I-41



I-42



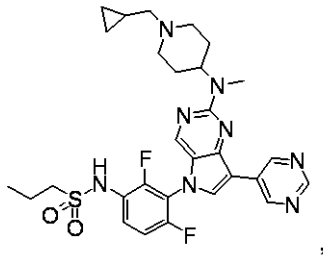
10

20

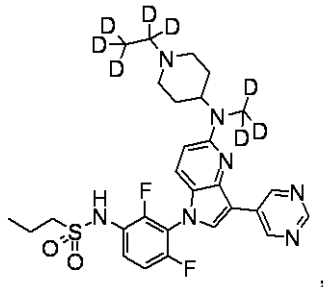
30

40

I-43

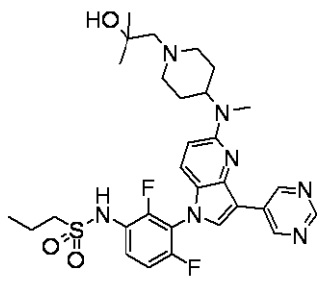


I-44



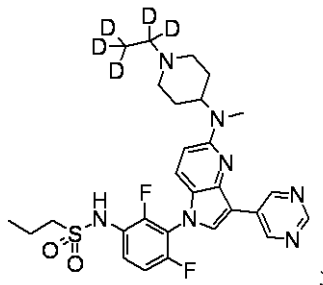
10

I-45



20

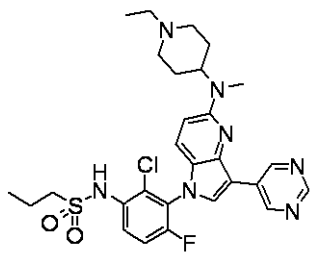
I-46



および

30

I-47



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

40

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 までの 1 項に記載の一般式 (I) の 1 つもしくは複数の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

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

【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 1 までの 1 項に記載の一般式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の 1 つ、および式 (I) とは異なる少なくとも 1 つの他の細胞増殖抑制性または細

50

胞傷害性の活性物質を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

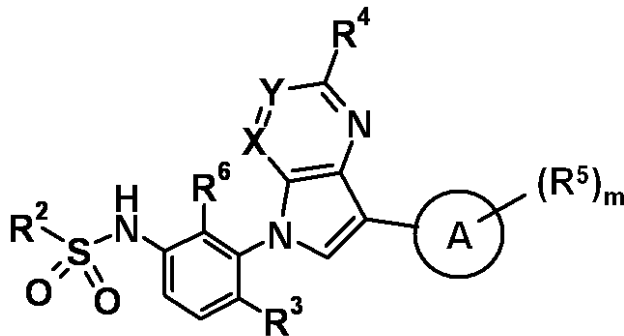
【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式（I）の新しいアザインドリルフェニルスルホンアミド

【0002】

【化1】



(I)

〔式中、基 $R^2 \sim R^6$ 、A、X、Y および m は、特許請求の範囲および明細書に記載の意味を有する〕、この種の化合物を含有する医薬調製物、および医薬品としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

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

本発明の目的は、過度のまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患を予防および / または治療するために使用できる新しいアザインドリルフェニルスルホンアミドを提示することである。本発明のアザインドリルフェニルスルホンアミドは、B - Raf V600E に対する高い阻害効果、および腫瘍細胞、例えば黒色腫細胞に対する改善された高い効力（これは、B - Raf V600E の選択的阻害によって達成され、インビボで実証することもできる）によって際立っている。これらの化合物は、阻害効果および細胞に対する効力とは別に、良好な薬物動態特性をさらに有する。本発明の化合物は、この全体的なプロファイルの結果、薬物の開発に適している。

【0004】

RAS - RAF - MAPK（マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ）シグナル伝達経路は、細胞表面受容体および細胞質シグナル伝達要素によって生じる増殖シグナルを核に伝達する、非常に重要な役割を果たす。この経路の構成的活性化は、いくつかの癌遺伝子による悪性形質転換に関与する。RAS における突然変異の活性化は、がんのおよそ 15 % に生じ、最近のデータでは、がんの約 7 % において B - RAF が変異していることが示されており（Wellbrock et al., Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2004, 5:875-885）、したがって、B - RAF はこの経路における別の重要な癌遺伝子として特定されている。哺乳動物では、セリン / スレオニンキナーゼの RAF ファミリーは、3 つのメンバー A - RAF、B - RAF および C - RAF を含む。しかし、突然変異の活性化は、今のところ B - RAF においてのみ特定されており、このアイソフォームの重要性を示している。B - RAF は、RAS を MEK に結合する主なアイソフォームであり、C - RAF および A - RAF は、ERK だけにシグナル伝達して、細胞応答を微調整すると考えられている（Wellbrock et al., Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2004, 5:875-885）。B - RAF における最も一般的ながん変異では、タンパク質の 600 番目の位置のバリンがグルタミン酸に変換され（V600E）、これにより、おそらくはその負電荷が活性化ループのリン酸化を模倣するという理由で、B - RAF 活性が劇的に上昇する（Wan et al., Cell 2004, 1

10

20

30

40

50

16: 855-867)。B - R A F V 6 0 0 変異の最も高い発生率は、悪性黒色腫 (3 8 %)、甲状腺がん (3 8 %)、結腸直腸がん (1 0 %)、胆道 (biliary tract) がん (1 2 %) および卵巣がん (1 2 %) に見られるが、多種多様な他のがんにも低頻度で見られる (COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer; Wellcome Trust Sanger Institute) release v49, 29th September 2010) による変異の頻度)。文献により、B - R A F V 6 0 0 E 変異腫瘍細胞は、この経路の活性化の継続に大きく依存するように見えるが (「癌遺伝子依存」と呼ばれる現象)、正常な B - R A F^{wt} 細胞は、より広範なシグナル範囲を使用するという仮説が支持された。このことは、経口利用可能な B - R A F 阻害剤を使用して体細胞変異 B - R A F V 6 0 0 E を有する患者を治療することによって治療活用することができるアキレス腱を提供する。

10

【 0 0 0 5 】

異常な E R K シグナル伝達、および結果的には発癌における B - R A F V 6 0 0 E の非常に重要な役割は、インビトロおよびインビボでの発癌性 / 変異 B - R A F の過剰発現 (Wan et al., Cell 2004, 116: 855-867; Wellbrock et al., Cancer Res. 2004, 64: 2338-2342)、インビトロでの s i R N A ノックダウン (Karasarides et al., Oncogene 2004, 23: 6292-6298)、または機能獲得型の B - R A F シグナル伝達がインビボの腫瘍原性に強く関連していることが見出された、誘導性低分子ヘアピン型 R N A 異種移植モデルによるもの (Hoeflich et al., Cancer Res. 2006, 66: 999-1006) などの、いくつかの独立な実験的手法で実証されている。

20

【 0 0 0 6 】

B - R A F V 6 0 0 E 変異黒色腫または結腸癌細胞の治療は、B - R A F 阻害表現型を誘導する (例えば、ホスホ - M E K およびホスホ - E R K レベルの低下、サイクリン D 発現の減少、ならびに p 2 7 発現の誘導)。結果的に、これらの細胞は、細胞周期の G 1 期にとどまり、増殖しない。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

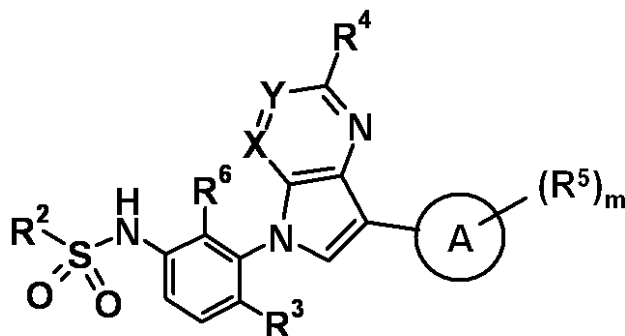
ここで驚くべきことに、一般式 (I) の化合物 [式中、基 R² ~ R⁶、A、X、Y および m は、以下に示す意味を有する] は、細胞増殖の制御に關与する特定のシグナル酵素の阻害剤として作用することが見出された。したがって、本発明の化合物は、例えばこれらのシグナル酵素の活性に關連し、過度のまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するのに使用することができる。

30

したがって、本発明は、一般式 (I) の化合物

【 0 0 0 8 】

【 化 2 】



40

(II)

(A 0)

[式中、

R² は、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、C₄ - 6 シクロアルケニル、C₆ - 10 アリール、5

50

～ 10 員のヘテロアリールおよび 3 ～ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{b1} および / もしくは R^{c1} によって置換されていてもよい基であり、または

R^2 は、 $-NR^{c1}R^{c1}$ であり、

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

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

(B0)

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

(F0)

R^4 は、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5 ～ 10 員のヘテロアリールおよび 3 ～ 11 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{a2} および / もしくは R^{b2} によって置換されていてもよい基を示し、あるいは $-OR^{a3}$ 、 $-NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-N(OR^{a3})R^{a3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{a3}$ 、 $-C(O)OR^{a3}$ 、 $-C(O)NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-C(NH)NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-S(O)_2NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-NHS(O)_2R^{a3}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)_2R^{a3}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{a3}R^{a3}$ 、 $-NHC(O)R^{a3}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{a3}$ 、 $-NHC(O)OR^{a3}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)OR^{a3}$ 、 $-NHC(O)NR^{a3}R^{a3}$ および $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)NR^{a3}R^{a3}$ の中から選択され、

各 R^{a2} は、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ～ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} によって置換されていてもよい基を示し、

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

各 R^{c2} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ～ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよく、

各 R^{a3} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ～ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{b3} および / もしくは R^{c3} によって置換されていてもよい基を示し、

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

10

20

30

40

50

各 R^{c3} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、(C_{1-4} アルキル) HN - C_{1-6} アルキル、(C_{1-4} アルキル) $_2$ N - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、4 ~ 16 員のヘテロシクリルアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、前述の基におけるヘテロシクリル環は、1 つまたは複数の同一のまたは異なる C_{1-6} アルキルによって置換されていてもよく、

(C0)

環 A は、5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

(D0)

m は、数 0、1 または 2 を示し、

各 R^5 は、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 11 員のヘテロシクリルの中から選択される 1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{a4} および / もしくは R^{b4} によって置換されていてもよい基を示し、または独立に、-OR^{a5}、-NR^{a5}R^{a5}、-N(OR^{a5})R^{a5}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{a5}、-C(O)OR^{a5}、-C(O)NR^{a5}R^{a5}、-C(NH)NR^{a5}R^{a5}、-S(O) $_2$ NR^{a5}R^{a5}、-NHS(O) $_2$ R^{a5}、-N(C_{1-4} アルキル)S(O) $_2$ R^{a5}、-NHS(O) $_2$ NR^{a5}R^{a5}、-NHC(O)R^{a5}、-N(C_{1-4} アルキル)C(O)R^{a5}、-NHC(O)OR^{a5}、-N(C_{1-4} アルキル)C(O)OR^{a5}、-NHC(O)NR^{a5}R^{a5} および -N(C_{1-4} アルキル)C(O)NR^{a5}R^{a5} の中から選択され、

各 R^{a4} は、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b4} および / または R^{c4} によって置換されていてもよい基を示し、

各 R^{b4} は、独立に、-OR^{c4}、-NR^{c4}R^{c4}、ハロゲン、-C(O)R^{c4}、-C(O)OR^{c4}、-C(O)NR^{c4}R^{c4}、-CN、-NHC(O)R^{c4} および -NHC(O)OR^{c4} の中から選択され、

各 R^{c4} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび -C(O)- C_{1-6} アルキルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよく、

各 R^{a5} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{b5} および / もしくは R^{c5} によって置換されていてもよい基を示し、

各 R^{b5} は、独立に、-OR^{c5}、-NR^{c5}R^{c5}、ハロゲン、-C(O)R^{c5}、-C(O)OR^{c5}、-C(O)NR^{c5}R^{c5}、-CN、-NHC(O)R^{c5} および -NHC(O)OR^{c5} の中から選択され、

各 R^{c5} は、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、(C_{1-4} アルキル) HN - C_{1-6} アルキル、(C_{1-4} アルキル) $_2$ N - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、4 ~ 16 員のヘテロシクリルアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、前述の基におけるヘテロシクリル環は、1 つまたは複数の同一のまたは異なる C_{1-6} アルキルによって置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

(E 0)

XおよびYは、両方がC Hであるか、または一方がC Hであり、他方がC Fであるか、または一方がC Hであり、他方がNであるかのいずれかであり、

(G 0)

R⁶は、塩素またはフッ素である]

であって、互変異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマーおよびその混合物の形態で、またはすべての前述の形態のそれぞれの塩として存在していてもよい、化合物(I)に関する。

【 0 0 0 9 】

一態様(A 1)では、本発明は、R²が、C₁ - 6 アルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、C₃ - 6 シクロアルキルおよびC₄ - 7 シクロアルキルアルキルの中から選択される化合物(I)に関する。

10

別の態様(A 2)では、本発明は、R²がC₁ - 6 アルキルを示す化合物(I)に関する。

別の態様(A 3)では、本発明は、R²が、エチル、n - プロピル、イソ - プロピルおよびイソ - ブチルの中から選択される化合物(I)に関する。

別の態様(A 4)では、本発明は、R²がn - プロピルである化合物(I)に関する。

別の態様(A 5)では、本発明は、R²が、シクロプロピルまたはシクロプロピルメチルを示す化合物(I)に関する。

別の態様(A 6)では、本発明は、R²がフリルを示す化合物(I)に関する。

20

【 0 0 1 0 】

別の態様(B 1)では、本発明は、R³がハロゲンである化合物(I)に関する。

別の態様(B 2)では、本発明は、R³がフッ素である化合物(I)に関する。

別の態様(C 1)では、本発明は、環Aが、5 ~ 10 員の窒素含有ヘテロアリールである化合物(I)に関する。

別の態様(C 2)では、本発明は、環Aが、5 ~ 6 員の窒素含有ヘテロアリールである化合物(I)に関する。

別の態様(C 3)では、本発明は、環Aが、ピリジルおよびピリミジルの中から選択される化合物(I)に関する。

別の態様(C 4)では、本発明は、環Aがピリジルである化合物(I)に関する。

30

別の態様(C 5)では、本発明は、環Aがピリミジルである化合物(I)に関する。

別の態様(D 1)では、本発明は、mが0である化合物(I)に関する。

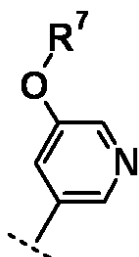
別の態様(D 2)では、本発明は、mが1である化合物(I)に関する。

別の態様(C D 1)では、本発明は、
mが1を示し、

R⁵および環Aが、一緒になって、

【 0 0 1 1 】

【 化 3 】



40

であり、

R⁷がC₁ - 6 アルキルである化合物(I)に関する。

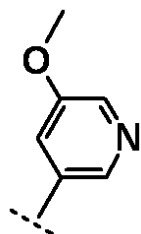
別の態様(C D 2)では、本発明は、
mが1を示し、

50

R⁵ および環 A が、一緒になって、

【 0 0 1 2 】

【 化 4 】



10

である化合物 (I) に関する。

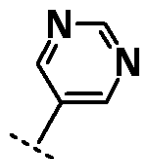
別の態様 (C D 3) では、本発明は、

m が 0 を示し、

環 A が、

【 0 0 1 3 】

【 化 5 】



20

である化合物 (I) に関する。

【 0 0 1 4 】

別の態様 (E 1) では、本発明は、X が C H であり、Y が C H である化合物 (I) に関する。

別の態様 (E 2) では、本発明は、X が C H であり、Y が N である化合物 (I) に関する。

別の態様 (E 3) では、本発明は、X が N であり、Y が C H である化合物 (I) に関する。

別の態様 (E 4) では、本発明は、X が C H であり、Y が C F である化合物 (I) に関する。

30

【 0 0 1 5 】

別の態様 (F 1) では、本発明は、

R⁴ が、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a 2} および / または R^{b 2} によって置換されていてもよい 3 ~ 11 員のヘテロシクリルであり、

各 R^{a 2} が、互いに独立に、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₄₋₆ シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b 2} および / または R^{c 2} によって置換されていてもよい基を示し、

各 R^{b 2} が、独立に、-OR^{c 2}、-NR^{c 2}R^{c 2}、ハロゲン、-C(O)R^{c 2}、-C(O)OR^{c 2}、-C(O)NR^{c 2}R^{c 2}、-CN、-NHC(O)R^{c 2} および -NHC(O)OR^{c 2} の中から選択され、

40

各 R^{c 2} が、互いに独立に、水素、または C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₄₋₆ シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、C₁₋₆ アルキルおよび -C(O)-C₁₋₆ アルキルの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよい化合物 (I) に関する。

【 0 0 1 6 】

別の態様 (F 2) では、本発明は、

R⁴ が、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a 2} および / または R^{b 2} によって置換

50

されていてもよい4～7員の窒素含有ヘテロシクリルであり、
 各 R^{a2} が、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^{c2} によって置換されていてもよい基を示し、
 各 R^{b2} が、独立に、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ および $-NHC(O)OR^{c2}$ の中から選択され、
 各 R^{c2} が、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルの中から選択される1つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよい化合物(I)に関する。

10

【0017】

別の態様(F3)では、本発明は、
 R^4 が、すべて1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および/または R^{b2} によって置換されていてもよいピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルの中から選択され、
 各 R^{a2} が、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^{c2} によって置換されていてもよい基を示し、
 各 R^{b2} が、独立に、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ および $-NHC(O)OR^{c2}$ の中から選択され、
 各 R^{c2} が、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルの中から選択される1つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよい化合物(I)に関する。

20

30

【0018】

別の態様(F4)では、本発明は、
 R^4 が、すべて窒素原子を介してアザインドール環系に結合しており、すべて1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および/または R^{b2} によって置換されていてもよいピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルの中から選択され、
 各 R^{a2} が、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^{c2} によって置換されていてもよい基を示し、
 各 R^{b2} が、独立に、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ および $-NHC(O)OR^{c2}$ の中から選択され、
 各 R^{c2} が、互いに独立に、水素、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニルおよび3～10員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルの中から選択される1つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよい化合物(I)に関する。

40

【0019】

さらなる態様(F5)(F6)(F7)(F8)では、本発明は、
 各 R^{a2} が、互いに独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル

50

ル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} によって置換されていてよい基を示し、

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

各 R^{c2} が、互いに独立に、水素、または $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、このヘテロシクリルが、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキルおよび $-C(O)-C_1 - 6$ アルキルの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてよい、構造的態様 (F1) (F2) (F3) (F4) を有する化合物 (I) に関する。

10

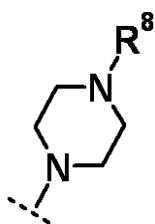
【0020】

別の態様 (F9) では、本発明は、

R^4 が、

【0021】

【化6】



20

であり、

R^8 が、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_4 - 12$ シクロアルキルアルキル、 $-C(O)C_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ アルキルオキシ- $C_1 - 6$ アルキルの中から選択される化合物 (I) に関する。

【0022】

別の態様 (F10) では、本発明は、

R^4 が $-NR^{a3}R^{a3}$ であり、

各 R^{a3} が、互いに独立に、水素、または $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_4 - 6$ シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基であって、1 つもしくは複数の同一のもしくは異なる R^{b3} および / もしくは R^{c3} によって置換されていてよい基を示し、

30

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

各 R^{c3} が、互いに独立に、水素、または $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_4 - 6$ シクロアルケニル、 $C_1 - 6$ アルキル- $O-C_1 - 6$ アルキル、 $(C_1 - 4$ アルキル) $HN-C_1 - 6$ アルキル、 $(C_1 - 4$ アルキル) $_2N-C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、4 ~ 16 員のヘテロシクリルアルキルおよび 3 ~ 10 員のヘテロシクリルの中から選択される基を示し、前述の基におけるヘテロシクリル環が、1 つまたは複数の同一のまたは異なるものによって置換されていてよい化合物 (I) に関する。

40

別の態様 (F11) では、本発明は、

R^4 が $-NR^9R^{10}$ であり、

R^9 が $C_1 - 6$ アルキルであり、

R^{10} が、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_4 - 12$ シクロアルキルアルキル、 $-C(O)C_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ アルキルオキシ- $C_1 - 6$ アルキルの中から選択される 1 つまたは複数の同一のまたは異なる置換基によって置換されていてよい

50

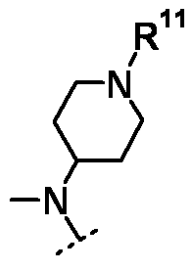
よい 3 ~ 7 員の窒素含有ヘテロシクリルである化合物 (I) に関する。

別の態様 (F 1 2) では、本発明は、

R⁴ が、

【 0 0 2 3 】

【 化 7 】



10

であり、

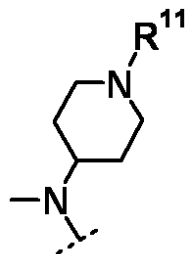
R¹¹ が、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、C₄ - 1 2 シクロアルキルアルキル、- C (O) C₁ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 アルキルオキシ - C₁ - 6 アルキルの中から選択される化合物 (I) に関する。

別の態様 (F 1 3) では、本発明は、

R⁴ が、

【 0 0 2 4 】

【 化 8 】



20

であり、

R¹¹ が C₁ - 6 アルキルを示す化合物 (I) に関する。

【 0 0 2 5 】

30

別の態様 (G 1) では、本発明は、R⁶ が塩素である化合物 (I) に関する。

別の態様 (G 2) では、本発明は、R⁶ がフッ素である化合物 (I) に関する。

前述のすべての構造的態様 A 1 ~ A 6、B 1 および B 2、C 1 ~ C 5、D 1 および D 2、C D 1 ~ C D 3、E 1 ~ E 4、F 1 ~ F 1 3、G 1 および G 2 は、それぞれ様々な態様 A 0、B 0、C 0、D 0、C D 0、E 0、F 0 および G 0 の好ましい実施形態であり、C D 0 (C D) は、C 0 (C) および D 0 (D) の組合せを表す。本発明の化合物 (I) の異なる分子部分に係する構造的態様 A 0 ~ A 6、B 0 ~ B 2、C 0 ~ C 5、D 0 ~ D 2、C D 0 ~ C D 3、E 0 ~ E 4、F 0 ~ F 1 3 および G 0 ~ G 2 は、好ましい化合物 (I) を得るために、A B C D E F G の組合せにおいて所望に応じて互いに並べ替えることができる。A B C D E F G の各組合せは、本発明の個々の実施形態または化合物の一般的な量を表し、定義するものである。この組合せによって定義されるそれぞれ個々の実施形態または部分的な量も明確に含まれ、本発明の主題である。

40

【 0 0 2 6 】

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

本発明はさらに、一般式 (I) の化合物と、無機または有機酸または塩基との薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 2 7 】

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

50

別の態様では、本発明は、ヒトまたは動物の身体を治療する方法で使用するための、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

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

別の態様では、本発明は、ヒトおよび動物の身体のがん、感染症、炎症および自己免疫疾患を治療および/または予防する方法で使用するための、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、がん、感染症、炎症および自己免疫疾患を治療および/または予防する医薬組成物を調製するために、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩を使用することに関する。

10

【0028】

別の態様では、本発明は、がんの治療および/または予防において使用するための、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、がんを治療および/または予防する医薬組成物を調製するために、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩を使用することに関する。

別の態様では、本発明は、ヒトまたは動物の身体のがんを治療および/または予防する方法で使用するための、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、結腸癌、黒色腫、胆嚢がんおよび甲状腺癌の治療および/または予防において使用するための、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

20

別の態様では、本発明は、結腸癌、黒色腫、胆嚢がんおよび甲状腺癌を治療および/または予防する医薬調製物を調製するために、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩を使用することに関する。

【0029】

別の態様では、本発明は、治療有効量の一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1つをヒトに投与するステップを含む、がんを治療および/または予防する方法に関する。

別の態様では、本発明は、活性物質としての一般式(Ⅰ)の1つもしくは複数の化合物または薬学的に許容されるその塩を、従来の賦形剤および/または担体と組み合わせて含有してもよい医薬調製物に関する。

30

別の態様では、本発明は、一般式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1つ、および式(Ⅰ)とは異なる少なくとも1つの他の細胞増殖抑制性または細胞傷害性の活性物質を含む医薬調製物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0030】

定義

ここで具体的に定義されていない用語は、全開示および状況を全体的に考慮して当業者に明らかとなる意味を有する。

40

本明細書で使用される場合、別段記載されない限り、以下の定義を適用する。

接頭辞 C_{x-y} の使用(x および y は、それぞれ自然数を表す($x < y$))は、直接関連して特定され、記載されている鎖もしくは環構造、または全体としての鎖もしくは環構造の組合せが、最大 y 個の炭素原子および最小 x 個の炭素原子からなり得ることを示す。

1つまたは複数のヘテロ原子(複数可)を含有する基(ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル(heterocyclyl))の員数の表示は、すべての環員もしくは鎖員、またはすべての環員および鎖員の合計の原子総数に関する。

炭素鎖および炭素環構造の組合せからなる基(シクロアルキルアルキル、アリールアルキル)の炭素原子の数の表示は、すべての炭素環員および炭素鎖員の炭素原子の総数に関

50

する。

アルキルは、直鎖（非分岐）および分岐形態の両方で存在し得る一価の飽和炭化水素鎖を示す。アルキルが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換によって互いに独立に起こり得る。

【0031】

用語「 C_{1-5} アルキル」には、例えば、 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-C$ 10
 H_2-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ が含まれる。

【0032】

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

【0033】

用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する飽和炭化水素基を意味し、すべての異性体形態が含まれる。

【0034】

アルキルに関する先の定義は、アルキルが、例えば C_{x-y} アルキルアミノまたは C_x

10

20

30

40

50

$-y$ アルキルオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

用語アルキレンは、アルキルからも導出され得る。アルキレンは、アルキルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、アルキルの水素原子を除去することによって生じる。対応する基は、例えば $-CH_3$ および $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2-$ または $>CHCH_3$ 等である。

【0035】

用語「 C_{1-4} アルキレン」には、例えば、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ および $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ が含まれる。

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

【0036】

一般用語プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロピレンには1-メチルエチレンが含まれ、ブチレンには1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレンおよび1,2-ジメチルエチレンが含まれる。

【0037】

アルキレンに関する先の定義は、アルキレンが、例えば $HO-C_{x-y}$ アルキレンアミノまたは H_2N-C_{x-y} アルキレンオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

【0038】

アルキルとは異なり、アルケニルは、少なくとも2つの炭素原子からなり、その少なくとも2つの隣接する炭素原子は、 $C-C$ 二重結合によって一緒になって結合しており、1つの炭素原子は、1つの $C-C$ 二重結合の一部にしかなり得ない。本明細書で先に定義した、少なくとも2つの炭素原子を有するアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、第2の結合を形成する場合には、対応するアルケニルが形成される。

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

【0039】

一般用語プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエ

10

20

30

40

50

ニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロペニルにはプロパ - 1 - エニルおよびプロパ - 2 - エニルが含まれ、ブテニルにはブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニル等が含まれる。

アルケニルは、任意選択により、二重結合（複数可）に関してシスもしくはトランス、またはEもしくはZ配置で存在することができる。

【0040】

アルケニルに関する先の定義は、アルケニルが、例えば C_{x-y} アルケニルアミノまたは C_{x-y} アルケニルオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

10

アルキレンとは異なり、アルケニレンは、少なくとも2つの炭素原子からなり、その少なくとも2つの隣接する炭素原子は、C - C二重結合によって一緒になって結合しており、1つの炭素原子は、1つのC - C二重結合の一部にしかなり得ない。本明細書で先に定義した、少なくとも2つの炭素原子を有するアルキレンにおいて、隣接する炭素原子における2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、第2の結合を形成する場合には、対応するアルケニレンが形成される。

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

20

【0041】

一般用語プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロペニレンには1 - メチルエテニレンが含まれ、ブテニレンには1 - メチルプロペニレン、2 - メチルプロペニレン、1, 1 - ジメチルエテニレンおよび1, 2 - ジメチルエテニレンが含まれる。

アルケニレンは、任意選択により、二重結合（複数可）に関してシスもしくはトランス、またはEもしくはZ配置で存在することができる。

【0042】

30

アルケニレンに関する先の定義は、アルケニレンが、例えば $HO - C_{x-y}$ アルケニレンアミノまたは $H_2N - C_{x-y}$ アルケニレンオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

アルキルとは異なり、アルキニルは、少なくとも2つの炭素原子からなり、その少なくとも2つの隣接する炭素原子は、C - C三重結合によって一緒になって結合している。本明細書で先に定義した、少なくとも2つの炭素原子を有するアルキルにおいて、各場合、隣接する炭素原子における2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、2つのさらなる結合を形成する場合には、対応するアルキニルが形成される。

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

40

【0043】

一般用語プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロピニルには、プロパ - 1 - イニルおよびプロパ - 2 - イニルが含まれ、ブチニルにはブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチル - プロパ - 1 - イニル、1 - メチル - プロパ - 2 - イニル等が含まれる。

50

炭化水素鎖は、少なくとも1つの二重結合および少なくとも1つの三重結合の両方を担持する場合、定義によりアルキニルサブグループに属する。

アルキニルに関する先の定義は、アルキニルが、例えば C_{x-y} アルキニルアミノまたは C_{x-y} アルキニルオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

【0044】

アルキレンとは異なり、アルキニレンは、少なくとも2つの炭素原子からなり、その少なくとも2つの隣接する炭素原子は、 $C-C$ 三重結合によって一緒になって結合している。本明細書で先に定義した、少なくとも2つの炭素原子を有するアルキレンにおいて、各場合、隣接する炭素原子における2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、2つのさらなる結合を形成する場合には、対応するアルキニレンが形成される。

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

【0045】

一般用語プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロピニレンには1-メチルエチニレンが含まれ、ブチニレンには1-メチルプロピニレン、2-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレンおよび1,2-ジメチルエチニレンが含まれる。

【0046】

アルキニレンに関する先の定義は、アルキニレンが、例えば $HO-C_{x-y}$ アルキニレンアミノまたは H_2N-C_{x-y} アルキニレンオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

ヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄原子を意味する。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、炭化水素鎖の1つまたは複数の水素原子を、同じでも異なってもよいハロゲン原子によって互いに独立に置き換えることによって、既に定義のアルキル（アルケニル、アルキニル）から導出される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）がさらに置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHF CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CC-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ 等である。

【0047】

既に定義のハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から、用語ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）も導出される。ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）は、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）とは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から水素原子を除去することによって形成される。

対応する基は、例えば $-CH_2F$ および $-CHF-$ 、 $-CHFCH_2F$ および $-CHFCHF-$ または $>CFCH_2F$ 等である。

先の定義は、対応するハロゲン含有基が、別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素原子に関する。

シクロアルキルは、サブグループの単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ

炭化水素環から生成される。この系は飽和している。二環式炭化水素環では、2つの環が一緒になって結合して、少なくとも2つの炭素原子を一緒になって有する。スピロ炭化水素環では、1つの炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属している。

シクロアルキルが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。シクロアルキル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

【0048】

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

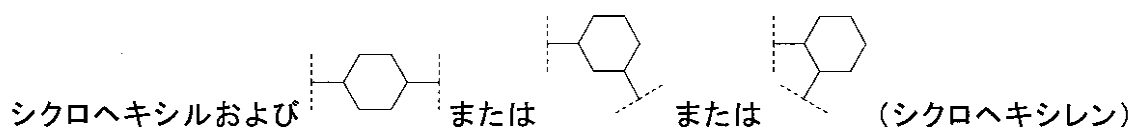
シクロアルキルに関する先の定義は、シクロアルキルが、例えば C_{x-y} シクロアルキルアミノ、 C_{x-y} シクロアルキルオキシまたは C_{x-y} シクロアルキルアルキルなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

シクロアルキルの遊離原子価が飽和している場合、脂環式基が得られる。

したがって、用語シクロアルキレンは、既に定義のシクロアルキルから導出され得る。シクロアルキレンは、シクロアルキルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【0049】

【化9】



である。

【0050】

シクロアルキレンに関する先の定義は、シクロアルキレンが、例えば $HO-C_{x-y}$ シクロアルキレンアミノまたは H_2N-C_{x-y} シクロアルキレンオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

シクロアルケニルも、サブグループの単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環から生成される。しかし、この系は不飽和であり、すなわち少なくとも1つのC-C二重結合が存在するが、芳香族環系ではない。本明細書で先に定義したシクロアルキルにおいて、隣接する環式炭素原子における2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、第2の結合を形成する場合には、対応するシクロアルケニルが得られる。

【0051】

シクロアルケニルが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。シクロアルケニル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

シクロアルケニルの例は、シクロプロパ-1-エニル、シクロプロパ-2-エニル、シクロブタ-1-エニル、シクロブタ-2-エニル、シクロペンタ-1-エニル、シクロペンタ-2-エニル、シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキサ-2-エニル、シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘプタ-1-エニル、シクロヘプタ-2-エニル、シクロヘプタ-3-エニル、シクロヘプタ-4-エニル、シクロブタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-1,4-ジエニル、シクロペンタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1

、5 - ジエニル、シクロヘキサ - 2 , 4 - ジエニル、シクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル、シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエニル、ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 , 5 - ジエニル (ノルボルナ - 2 , 5 - ジエニル)、ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エニル (ノルボルネニル)、スピロ [4 , 5] デカ - 2 - エニル等である。

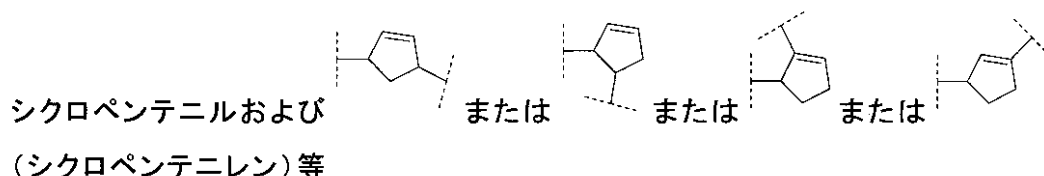
シクロアルケニルに関する先の定義は、シクロアルケニルが、例えば C_{x-y} シクロアルケニルアミノ、 C_{x-y} シクロアルケニルオキシまたは C_{x-y} シクロアルケニルアルキルなどの別の (組み合わされた) 基の一部である場合にも適用される。

シクロアルケニルの遊離原子価が飽和している場合、不飽和脂環式基が得られる。

したがって、用語シクロアルケニレンは、既に定義のシクロアルケニルから導出され得る。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルケニルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【 0 0 5 2 】

【 化 1 0 】



である。

シクロアルケニレンに関する先の定義は、シクロアルケニレンが、例えば $H O - C_{x-y}$ シクロアルケニレンアミノまたは $H_2 N - C_{x-y}$ シクロアルケニレンオキシなどの別の (組み合わされた) 基の一部である場合にも適用される。

【 0 0 5 3 】

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

アリールが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。アリール自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

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

【 0 0 5 4 】

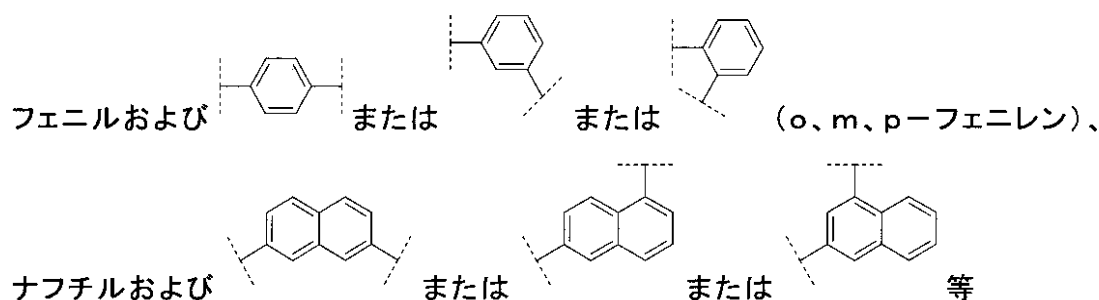
アリールの先の定義は、アリールが、例えばアリールアミノ、アリールオキシまたはアリールアルキルなどの別の (組み合わされた) 基の一部である場合にも適用される。

アリールの遊離原子価が飽和している場合、芳香族基が得られる。

用語アリーレンは、既に定義のアリールからも導出され得る。アリーレンは、アリールとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、アリールから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【 0 0 5 5 】

【化 1 1】



10

である。

アリーレンに関する先の定義は、アリーレンが、例えば HO - アリーレンアミノまたは H_2N - アリーレンオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

【0056】

ヘテロシクリルは、既に定義のシクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから、炭化水素環の基 - CH_2 - の1つもしくは複数を、基 - O - 、 - S - もしくは - NH - によって互いに独立に置き換えることによって、または基 = CH - の1つもしくは複数を、基 = N - によって置き換えることによって導出される環系を示し、この場合、合計5個以下のヘテロ原子が存在していてよく、少なくとも1つの炭素原子が、2つの酸素原子間、および2つの硫黄原子間、または1つの酸素と1つの硫黄原子の間に存在していてよく、環は、全体的に化学的安定性を有していなければならない。ヘテロ原子は、任意選択により、すべてのあり得る酸化段階に存在することができる（硫黄 スルホキシド - SO - 、スルホン - SO_2 - ；窒素 N - オキシド）。ヘテロシクリルにおいては、芳香族複素環は存在せず、すなわちヘテロ原子は芳香族系の一部ではない。

20

シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからの導出による直接的な結果として、ヘテロシクリルは、飽和または不飽和形態で存在することができるサブグループの単環式複素環、二環式複素環、三環式複素環およびスピロ複素環から生成される。

【0057】

不飽和は、当該の環系に少なくとも1つの二重結合が存在するが、複素芳香族系は形成されないことを意味する。二環式複素環では、2つの環が一緒になって連結して、少なくとも2つの（ヘテロ）原子を共通に有している。スピロ複素環では、1つの炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属している。

30

【0058】

ヘテロシクリルが置換されている場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素および/または窒素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。ヘテロシクリル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

【0059】

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル - S - オキシド、チオモルホリニル - S , S - ジオキシド、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1, 4] - オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル - S , S - ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロ - ピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル - S - オキシド、テトラヒドロチエニル - S , S - ジオキシド、ホモチオモルホリニル - S - オキシド、2

40

50

、 3 - ジヒドロアゼト、 2 H - ピロリル、 4 H - ピラニル、 1 , 4 - ジヒドロピリジニル、 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、 8 - アザ - ビシクロ [5 . 1 . 0] オクチル、 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、 1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、 3 , 9 - ジアザ - ビシクロ [4 . 2 . 1] ノニル、 2 , 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 2] ノニル、 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デシル、 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デシル、 2 , 6 - ジアザ - スピロ [3 . 3] ヘプチル、 2 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノニル、 2 , 6 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクチル、 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデシル、 2 . 8 - ジアザ - スピロ [4 , 5] デシル等である。

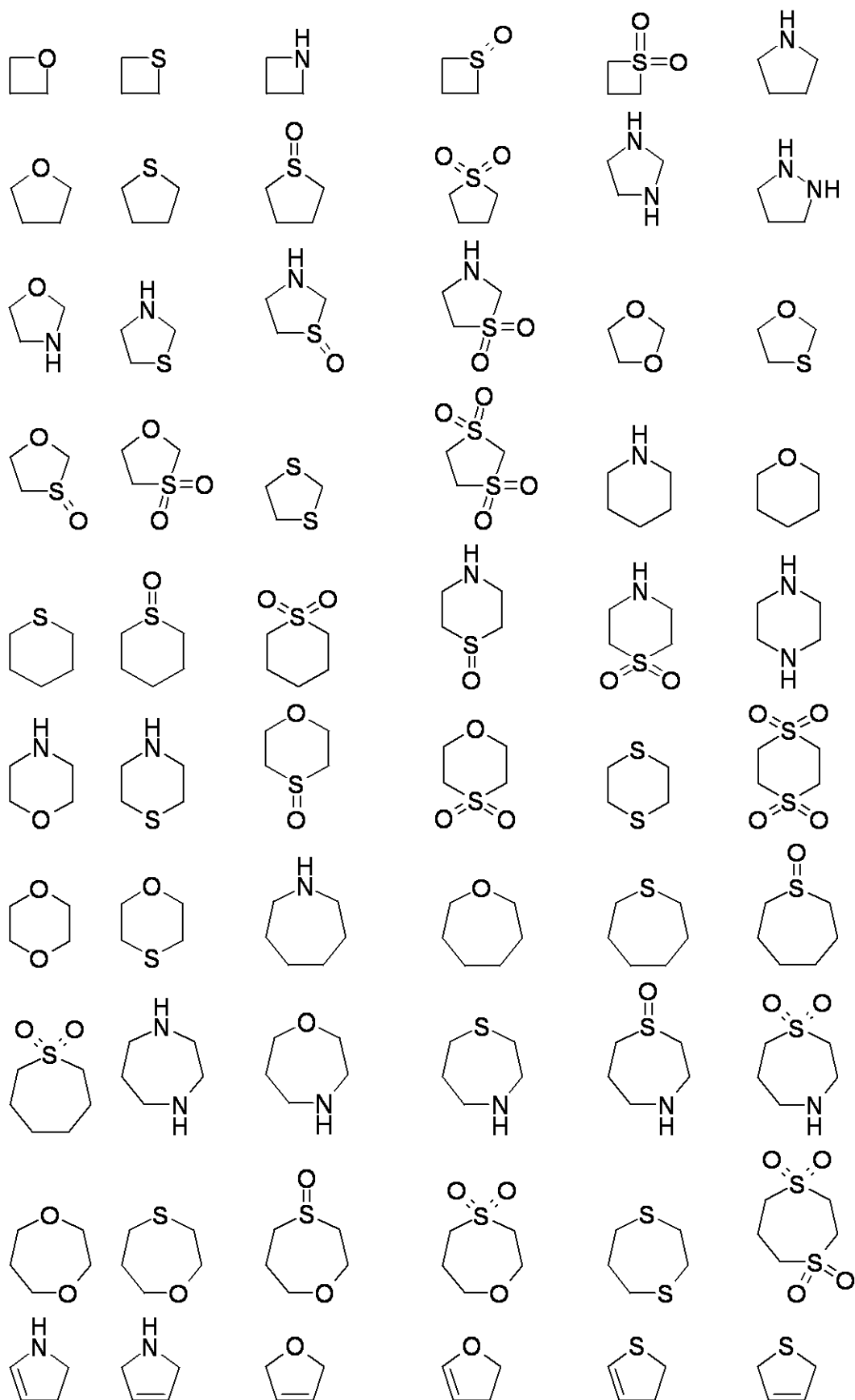
10

【 0 0 6 0 】

さらなる例は、それぞれの水素担持原子を介して結合することができる（水素と交換される）、以下に例示の構造である。

【 0 0 6 1 】

【化 1 2】

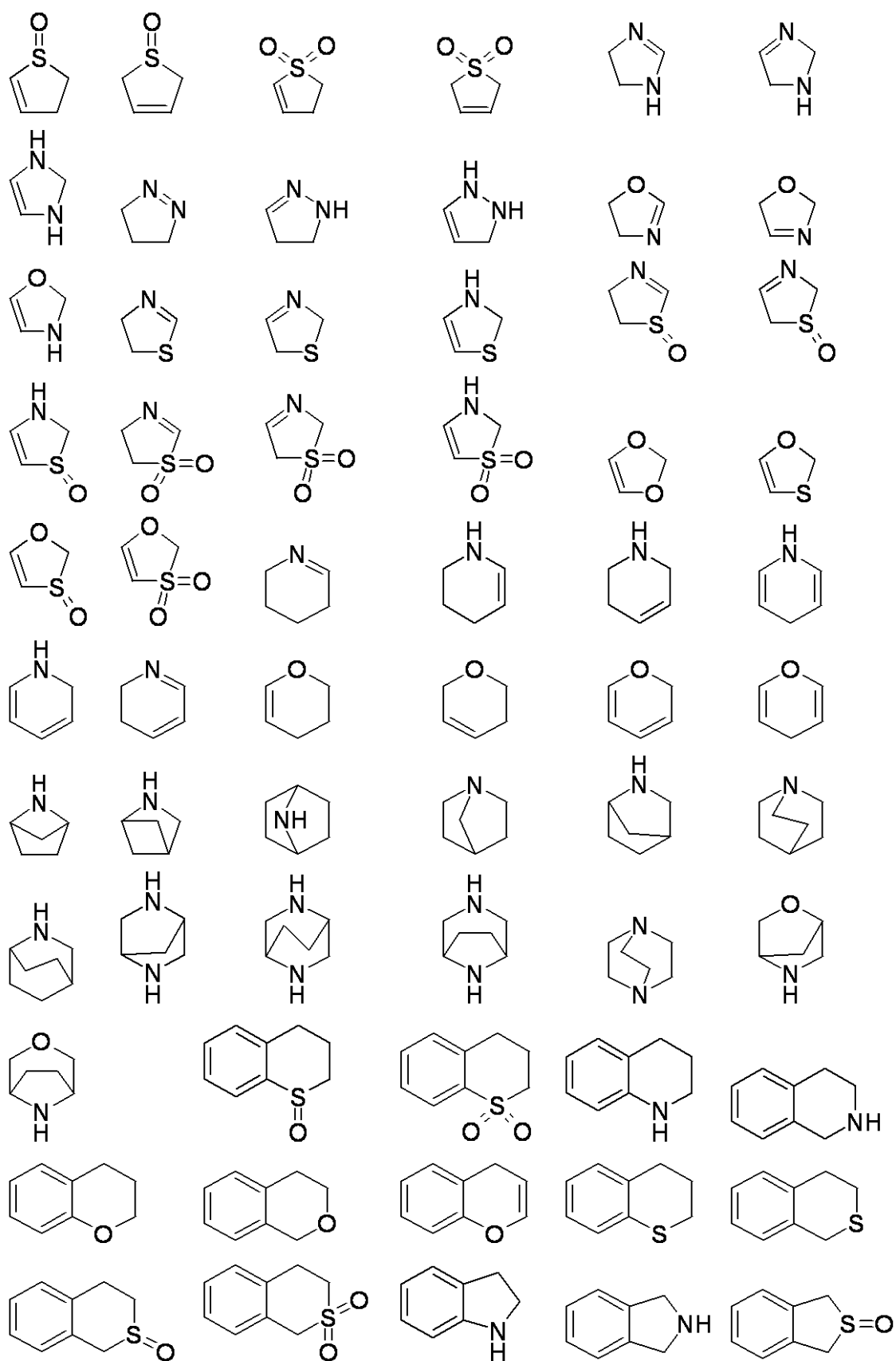


10

20

30

40

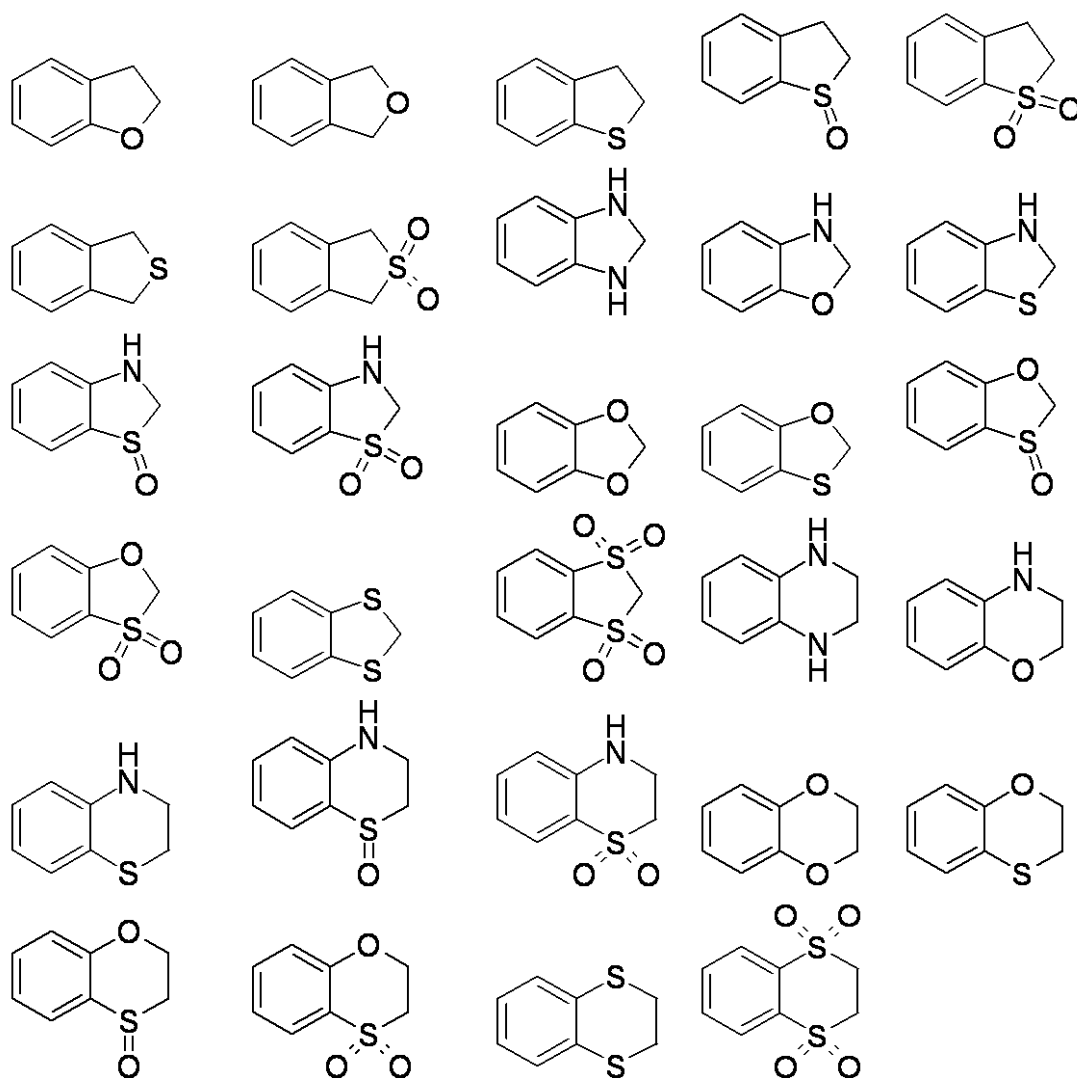


10

20

30

40



10

20

30

【 0 0 6 2 】

ヘテロシクリルの先の定義は、ヘテロシクリルが、例えばヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリルアルキルなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

【 0 0 6 3 】

ヘテロシクリルの遊離原子価が飽和している場合、複素環式基が得られる。

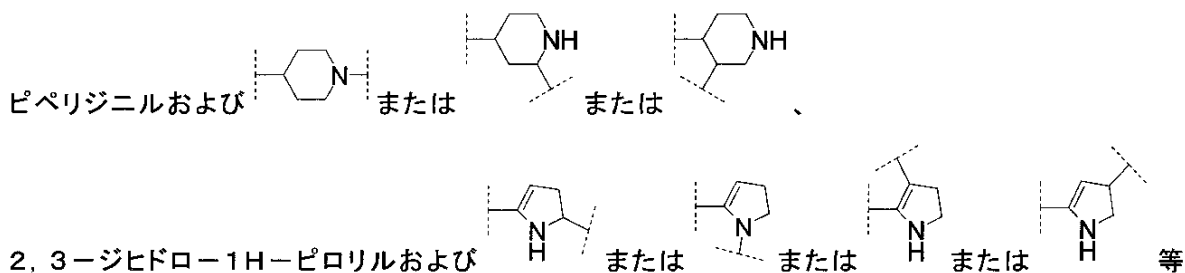
【 0 0 6 4 】

用語ヘテロシクリレンは、既に定義のヘテロシクリルからも導出される。ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロシクリルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

40

【 0 0 6 5 】

【化 13】



である。

10

【0066】

ヘテロシクリレンの先の定義は、ヘテロシクリレンが、例えばHO-ヘテロシクリレンアミノまたは H_2N -ヘテロシクリレンオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

ヘテロアリールは、対応するアリールまたはシクロアルキル（シクロアルケニル）と比較して、1つまたは複数の炭素原子の代わりに窒素、硫黄および酸素の中から互いに独立に選択される1つまたは複数の同一のまたは異なるヘテロ原子を含有する、単環式芳香族複素環または少なくとも1つの芳香族複素環を有する多環式環を示し、この場合、得られた基は化学的に安定でなければならない。ヘテロアリールが存在するための必須条件は、ヘテロ原子を有し、複素芳香族系であることである。

20

ヘテロアリールが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素および/または窒素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。ヘテロアリール自体は、炭素および窒素両方の環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

【0067】

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

30

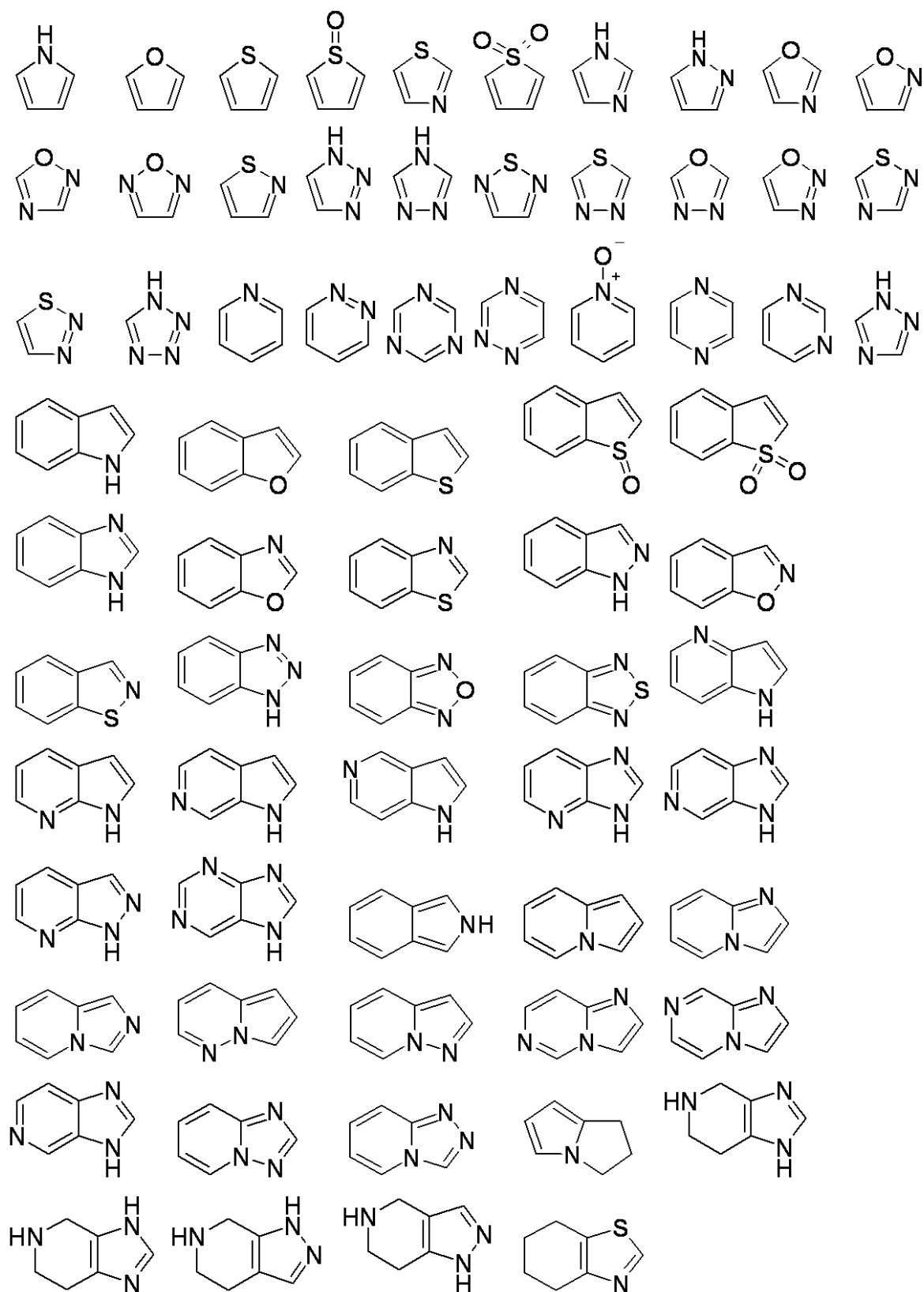
40

【0068】

さらなる例は、それぞれの水素担持原子を介して結合することができる（水素と交換される）、以下に例示の構造である。

【0069】

【化 1 4】



10

20

30

40

【0070】

ヘテロアリールの先の定義は、ヘテロアリールが、例えばヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールアルキルなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

【0071】

50

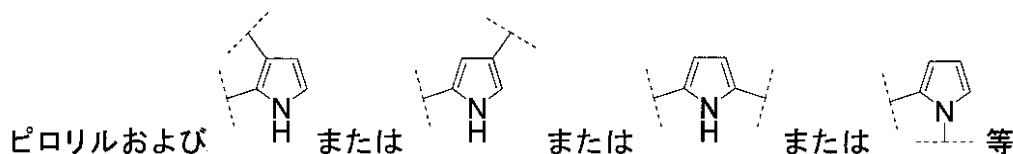
ヘテロアリールの遊離原子価が飽和している場合、複素芳香族基が得られる。

【0072】

用語ヘテロアリーレンは、既に定義のヘテロアリールからも導出される。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロアリールから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【0073】

【化15】



10

である。

ヘテロアリーレンの先の定義は、ヘテロアリーレンが、例えばH O - ヘテロアリーレンアミノまたはH₂N - ヘテロアリーレンオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

【0074】

置換されているとは、考慮される原子に直接結合している水素原子が、別の原子または原子の別の基（置換基）によって置き換えられていることを意味する。出発条件（水素原子の数）に応じて、1つの原子上で一置換または多置換が起こり得る。特定の置換基による置換は、置換基と置換される原子の容認される原子価が互いに一致し、その置換によって安定な化合物（すなわち、例えば転位、環化または脱離によって自然発生的には変換されない化合物）が得られる場合にのみ可能である。

20

= S、= NR、= NOR、= NNRR、= NN(R)C(O)NRR、= N₂などの二価の置換基は、炭素原子のみにおける置換基であってよく、さらに二価の置換基= Oは、硫黄における置換基であってもよい。一般に、置換は、二価の置換基によって環系においてのみ起こり得、2つのジェミナルな水素原子、すなわち置換前に飽和している同じ炭素原子に結合している水素原子による置き換えを必要とする。したがって、二価の置換基による置換は、環系の基 - CH₂ - または硫黄原子においてのみ可能である。

30

【0075】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体、ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えば鏡像異性体、ジアステレオマー、E / Z異性体等）およびそのラセミ体、ならびに別個の鏡像異性体の異なる割合の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはかかる異性体および鏡像異性体が存在する先の形態のいずれかの混合物、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む塩を包含するものとする。本発明の化合物および塩は、非溶媒和形態で、ならびに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在することができる。一般に、水和物などの溶媒和形態は、本発明の目的では非溶媒和形態と等しいとみなされる。

40

【0076】

塩：句「薬学的に許容される」は、本明細書では、良好な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合った化合物、材料、組成物および / または剤形を指すために用いられる。

【0077】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾されている開示の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、それに限定されるものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩等が含まれる。

50

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

10

さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属由来のカチオンを用いて形成され得る (Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照)。

【0078】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸または遊離塩基の形態を、水、またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリルなどの有機希釈剤、またはその混合物中で、十分量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。

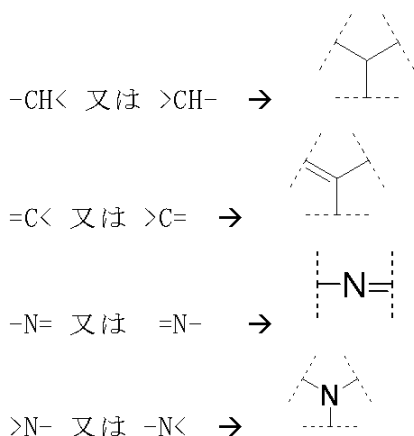
20

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用な、前述の酸以外の酸の塩 (例えばトリフルオロ酢酸塩) も、本発明の一部を構成する。

いくつかの省略表記およびそれらに対応する構造を、以下に列挙する。

【0079】

【化16】



30

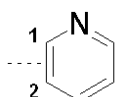
40

例えば、配列 X - Y - Z において、構成成分 Y が構造部分 - N = に相当すると推定される場合、これは、X = N - Z および X - N = Z の両方を意味する。

例えば、

【0080】

【化17】



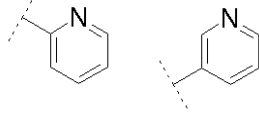
などの表示において、点線は、環系が炭素原子 1 または 2 を介して分子に結合することが

50

でき、したがって以下の表示に等しいことを意味する。

【 0 0 8 1 】

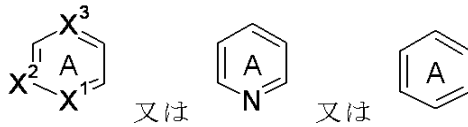
【 化 1 8 】



例えば、

【 0 0 8 2 】

【 化 1 9 】



10

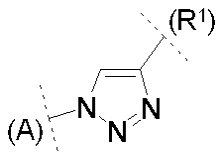
などの表示において、文字 A は、例えば当該の環が他の環と結合することをより容易に示すために、環を指定する機能を有する。

どの隣接基に結合し、どの原子価を有するかを決定することが重要な二価の基については、対応する結合パートナーを、明確にする目的で必要な場合に、以下の表示に見られる通り括弧に入れて示す。

【 0 0 8 3 】

【 化 2 0 】

20



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

基または置換基は、対応する基が指定されている（例えば R^a 、 R^b 等）いくつかの代替の基 / 置換基の中からしばしば選択される。かかる基が、異なる分子部分において本発明の化合物を定義するために繰り返して使用される場合、様々な使用は全体的に互いに独立であるとみなされるべきことに、常に留意しなければならない。

30

【 0 0 8 4 】

治療有効量とは、本発明の目的では、疾病の症状を取り除くことができ、またはこれらの症状を予防もしくは軽減することができ、または治療を受ける患者の生存期間を延長する物質の量を意味する。

略語一覧

【 0 0 8 5 】

【表 1】

Ac	アセチル
AcCN	アセトニトリル
aq.	水性、水溶液
ATP	アデノシン三リン酸
BiPh	ビフェニル
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
Bu	ブチル
c	濃度
d	日(複数可)
dba	ジベンジリデンアセトン
TLC	薄層クロマトグラフィー
Davephos	2-ジメチルアミノ-2'-ジシクロヘキシルアミノホスフィノビフェニル
DBA	ジベンジリデンアセトン
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(ヒューニッヒ塩基)
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EGTA	エチレングリコール四酢酸
eq	当量(複数可)
ESI	電子スプレーイオン化
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
i	イソ
Kat., kat.	触媒、触媒作用による
conc.	濃縮
LC	液体クロマトグラフィー

10

20

30

40

50

LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
sln.	溶液
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
MS	質量分析
NBS	N-ブromo-スクシンイミド
NIS	N-ヨード-スクシンイミド
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	N-メチルピロリドン
NP	順相
n.a.	利用不可能
PBS	リン酸緩衝食塩水
Ph	フェニル
Pr	プロピル
Py	ピリジン
rac	ラセミ体
red.	還元
R _f (R _f)	保持因子
RP	逆相
rt	周囲温度
S _N	求核置換
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボレート
tBu	tert-ブチル
TEA	トリエチルアミン
temp.	温度
tert	第3級
Tf	トリフレート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
t _{Ret.}	保持時間(HPLC)
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
TsOH	p-トルエンスルホン酸
UV	紫外線

10

20

30

40

【 0 0 8 6 】

本発明の特徴および利点は、例えば、本発明の範囲を制限することなく本発明の原理を例示する以下の詳細な例から明らかとなる。

50

【 0 0 8 7 】

本発明の化合物の調製

総説

別段記載されない限り、すべての反応は、市販で得られる装置で、化学実験室で一般に使用される方法を使用して行われる。空気および／または湿気に感受性が高い出発材料は、保護ガスの下で保存され、それに伴う対応する反応および操作は、保護ガス（窒素またはアルゴン）の下で行われる。

本発明の化合物は、CAS法に従って、ソフトウェアAutonom(Beilstein)を使用して命名される。

マイクロ波反応は、Biotage製の開始剤／反応器で、または封止容器（好ましくは2、5または20mL）中、CEM製のExplorerで、好ましくは攪拌下で行われる。

10

【 0 0 8 8 】

クロマトグラフィー

中圧分取クロマトグラフィー(MPLC)では、Millipore製のシリカゲル（名称：Granula Silica Si-60A 35~70μm、NP相）またはMacherey Nagel製のC-18 RP-シリカゲル（RP相）（名称：Polygoprep 100-50 C18）を使用する。

自動化順相クロマトグラフィーも、CombiFlash Companion XL装置を、ISCO製のCombiFlash Foxy 200フラクションコレクターと組み合わせて実施する。このために、市販で得られるRediSepRf（シリカゲル120g）一方向カラムを使用する。さらに、自動化順相クロマトグラフィーは、Biotage製のIsoleraフラッシュ精製装置で実施することもできる。このために、市販で得られる一方向SNAP-カートリッジ（例えばシリカゲル50g）を使用する。

20

【 0 0 8 9 】

薄層クロマトグラフィーは、Merck製の既製のシリカゲル60TLCプレートによりガラス上で（蛍光指示薬F-254を用いて）実施する。

【 0 0 9 0 】

本発明の例の化合物の高圧分取クロマトグラフィー(RP HPLC)は、Waters製カラム（名称：XTerra Prep. MS C18、5μm、30×100mmまたはXTerra Prep. MS C18、5μm、50×100mm OBDまたはSymmetry C18、5μm、19×100mmまたはSunfire C18 OBD、19×100mm、5μmまたはSunfire Prep C 10μm OBD 50×150mmまたはX-Bridge Prep C18 5μm OBD 19×50mmまたはX-Bridge Prep C18 10μm OBD 50×150mm）、Agilent製カラム（名称：Zorbax SB-C8 5μm PrepHT 21.2×50mm）およびPhenomenex製カラム（名称：Gemini C18 5μm AXIA 21.2×50mmまたはGemini C18 10μm 50×150mm）で実施する。0.1% HCOOHを水に添加し（酸性条件）、H₂O/アセトニトリルまたはH₂O/MeOHの異なる勾配を使用して、化合物を溶出する。塩基条件下でのクロマトグラフィーのために、H₂O/アセトニトリル勾配を同様に使用し、水を以下の通りアルカリ性にする。NH₄HCO₃溶液（H₂O 1L中158g）5mLおよびNH₃（MeOH中7M）2mLに、H₂Oを補充して1Lにする。

30

40

【 0 0 9 1 】

本発明の例の化合物の順相による高圧分取クロマトグラフィー(NP HPLC)は、Macherey & Nagel製カラム（名称：Nucleosil、50-7、40×250mm）およびVDS Optilab製カラム（名称：Kromasil 100 NH₂、10μm、50×250mm）で実施する。0.1% NH₃をMeOHに添加し、DCM/MeOHの異なる勾配を使用して、化合物を溶出する。

50

中間体化合物の分析用HPLC(反応制御)は、Agilent製カラム(名称:Zorbax SB-C8、5 μ m、21.2 \times 50mmまたはZorbax SB-C8 3.5 μ m 2.1 \times 50mm)、Phenomenex製カラム(名称:Gemini C18 3 μ m 2 \times 30mm)およびWaters製カラム(名称:XBridge(商標)C18、3.5 μ m、2.1 \times 50mm、XBridge(商標)C18、5 μ m、2.1 \times 50mm、XBridge(商標)C18、2.5 μ m、2.1 \times 20mmまたはSunfire(商標)C18、3.5 μ m、2.1 \times 50mm)を使用して実施する。分析装置は、各場合、質量検出器も備えている。

【0092】

HPLC-質量分析法/UV-分光法

10

本発明の例の化合物の特性を決定するために、HPLC-MS装置(質量検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー)を使用して保持時間/MS-ESI⁺を得る。注入ピークで溶出する化合物を、保持時間 $t_{Ret.} = 0.00$ とする。

【0093】

HPLC-MS方法A

HPLC: Agilent 1100シリーズ
 MS: Agilent LC/MSD SL
 カラム: Waters、XBridge(商標)C18、3.5 μ m、2.1 \times 50mm
 溶出剤: A: H₂O(5mMの(NH₄)₂CO₃、19mMのNH₃)
 B: アセトニトリルHPLCグレード
 検出: MS: 正および負モード
 質量範囲: 120~800m/z
 流量: 1.20mL/分
 カラム温度: rt
 勾配: 0.00分 5%B
 0.00~1.25分 5% 95%B
 1.25~2.00分 100%B

20

【0094】

HPLC-MS方法B

30

HPLC: Agilent 1100シリーズ
 MS: Agilent LC/MSD SL
 カラム: Waters、XBridge(商標)C18、5 μ m、2.1 \times 50mm
 溶出剤: A: H₂O(5mMの(NH₄)₂CO₃、19mMのNH₃)
 B: アセトニトリルHPLCグレード
 検出: MS: 正および負モード
 質量範囲: 120~800m/z
 流量: 1.20mL/分
 カラム温度: rt
 勾配: 0.00分 5%B
 0.00~1.25分 5% 95%B
 1.25~2.00分 95%B

40

【0095】

HPLC-MS方法C

HPLC: Agilent 1100シリーズ
 MS: Agilent LC/MSD SL
 カラム: Waters、XBridge(商標)C18、2.5 μ m、2.1 \times 20mm
 溶出剤: A: H₂O(0.1%NH₃)

50

検出： B：アセトニトリルHPLCグレード
 質量範囲： MS：正および負モード
 流量： 120～800 m/z
 流量： 1.00 mL/分
 カラム温度： 60
 勾配： 0.00分 5% B
 0.00～2.50分 5% 95% B
 2.50～2.80分 95% B

【0096】

HPLC-MS方法D

10

HPLC： Agilent 1100シリーズ
 MS： Agilent LC/MSD SL
 カラム： Waters、Sunfire (商標) C18、5 μm、2.1
 × 50 mm
 溶出剤： A：H₂O (0.2% HCOOH)
 B：アセトニトリルHPLCグレード (0.2% HCOOH)
 検出： MS：正および負モード
 質量範囲： 120～800 m/z
 流量： 1.20 mL/分
 カラム温度： rt
 勾配： 0.00分 5% B
 0.00～1.50分 5% 95% B
 1.50～2.00分 95% B

20

【0097】

本発明の化合物は、本明細書の下記の合成法によって調製され、これらの合成法では、一般式の置換基は、本明細書で先に示した意味を有する。これらの方法は、本発明の主題および特許請求する化合物の範囲をこれらの例に限定することなく、本発明を例示するものである。出発化合物の調製が記載されていない場合、これらは市販で得ることができ、または本明細書に記載の公知の化合物もしくは方法と同様にして調製することができる。文献に記載の物質は、公開されている合成法に従って調製される。

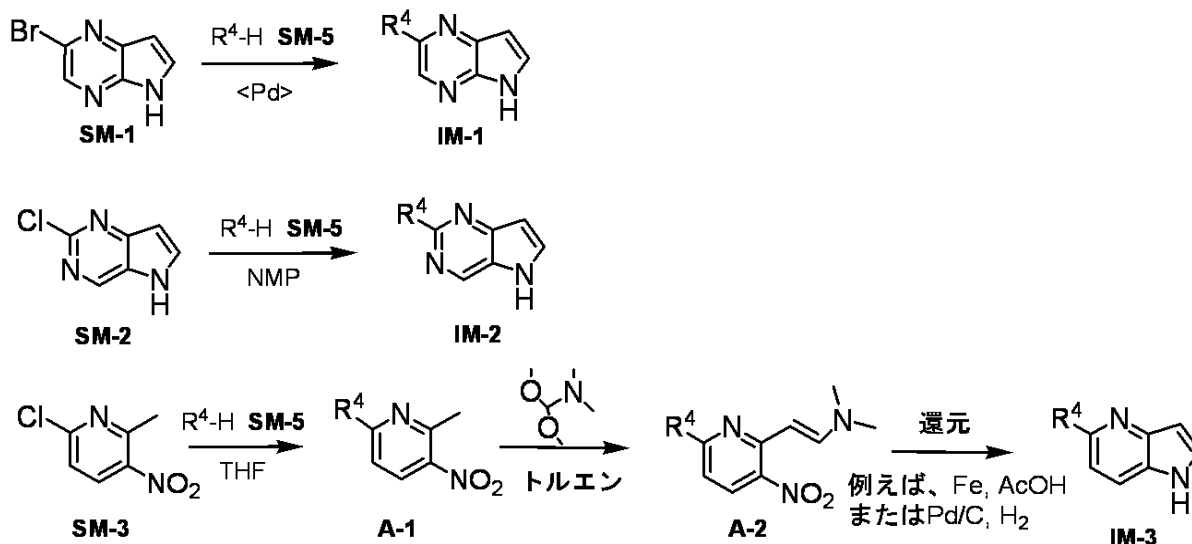
30

【0098】

スキーム1：化合物(I)に至るまでの一般的な合成経路

【0099】

【化21】

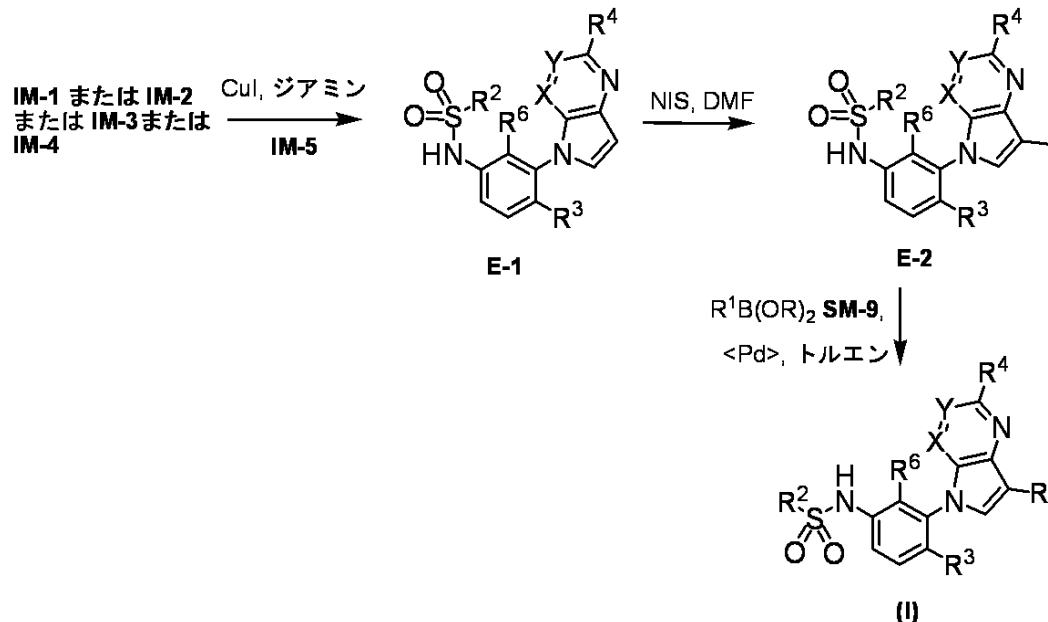
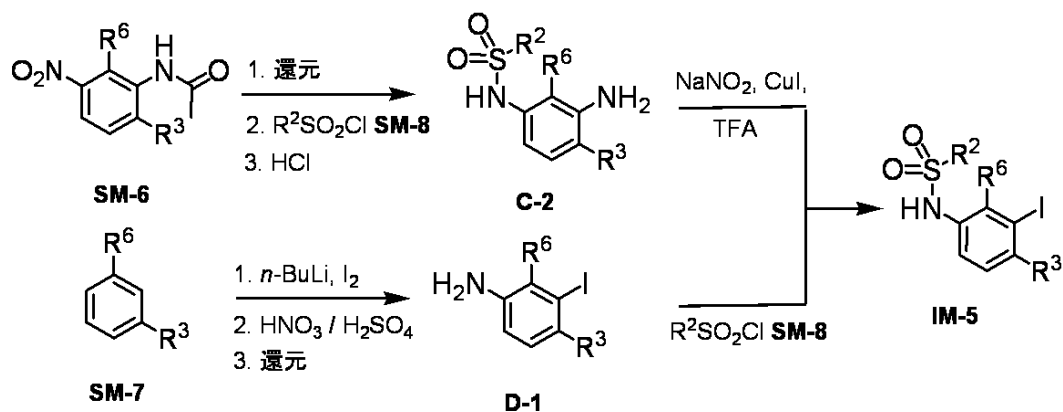
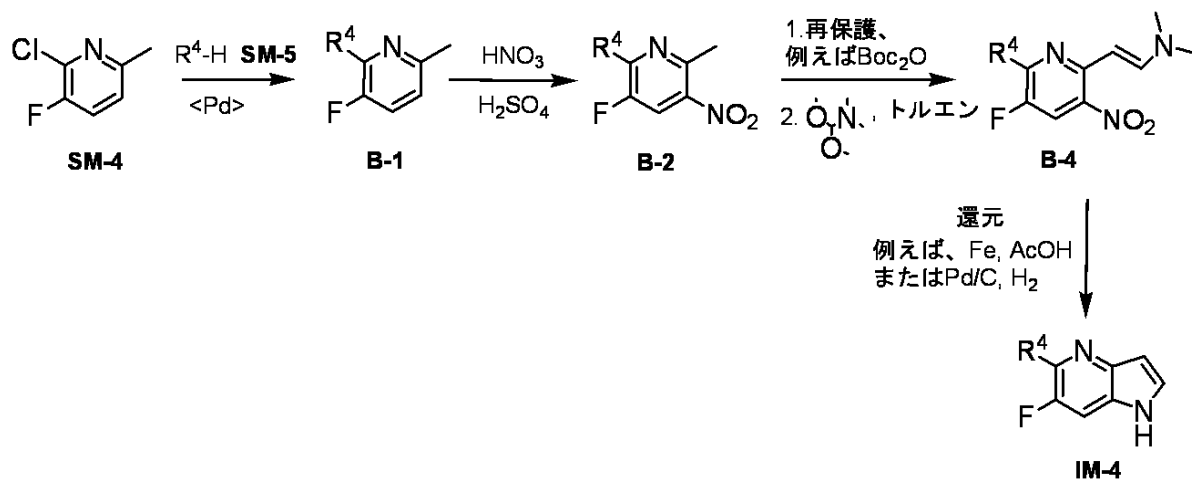


40

【0100】

50

【化 2 2】



【0101】

本発明の化合物 (I) は、いくつかの方法で調製することができる。ある方法は、一般反応スキーム 1 に記載されている通り、市販されているか、または下記の通り合成することができる出発材料 SM-1 ~ SM-9 から出発する。

中間体化合物 IM-1 は、残基 R^4 を導入するパラジウム触媒によるハロゲン交換反応を介して、市販の 2-プロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから生成される。

中間体化合物 IM-2 は、出発材料 2 における塩素の求核置換によって合成することができる。

【0102】

10

20

30

40

50

1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン I M - 3 に至るまでの経路は、6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン S M - 3 から出発して、ハロゲン求核置換する。次に、中間体 I M - 3 を、B a t c h o - L e i m g r u b e r 環化を介して合成する。

6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン I M - 4 を、残基 R ⁴ を導入するパラジウム触媒によるハロゲン交換反応およびニトロ化、その後の B a t c h o - L e i m g r u b e r の順序を介して、2 - クロロ - 3 - フルオロ - 6 - メチル - ピリジン S M - 4 から合成する。

最後に、本発明の化合物 (I) は、銅触媒により、ヨウ化物 I M - 5 をピロロ誘導体 I M - 1、I M - 2、I M - 3 または I M - 4 とそれぞれウルマンカップリング反応させ、その後ヨウ化および鈴木反応を行うことによって合成することができる。

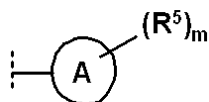
【 0 1 0 3 】

ヨウ化物 I M - 5 は、対応するアニリンから出発して、N a N O ₂ を用いてジアゾ化し、T F A 中 C u I を用いてヨウ化物を形成することによって得ることができる。アニリンは、ニトロ化合物 S M - 6 から、ニトロ官能基を還元し、スルホン酸塩化物を用いてスルホンアミドを形成し、その後、例えば H C l 水溶液を用いてアミノ官能基を脱保護することによって生成される。あるいは、I M - 5 は、適切な 1 , 3 二置換ベンゼン S M - 7 から出発して、脱プロトン化 / ヨウ化、ならびにその後のニトロ化、還元およびスルホンアミド化によって合成することができる。

スキーム 1 に図示した通り、本発明の最終化合物 (I) の基 R ¹ は、以下の構造を有する。

【 0 1 0 4 】

【 化 2 3 】



スキーム 1 に図示した合成経路に従って直接的に合成され、R ¹、R ² または R ⁴ (例えばハロゲン原子、アミノおよびヒドロキシ基 (環状アミンを含む)、カルボン酸またはエステル官能基、ニトリル (nitril) などさらに修飾されていてもよい) のいずれかにおいて官能基を担持する化合物 (I) は、任意選択により、パラジウム触媒によるクロスカップリング反応、アシル化、アミド化、付加、還元または (還元的な) アルキル化などの十分に確立された有機化学変換によって、さらなる化合物 (I) に誘導体化することができる。これらの追加のステップは、スキーム 1 には図示されていない。

同様に、スキーム 1 に図示した合成経路において、これらの追加のステップを含むこと、すなわち中間体化合物との誘導体化反応を実施することも可能である。

さらに、保護基を担持する構成要素を使用することも可能な場合があり、すなわち脱保護のためのさらなるステップが必要となる。

【 0 1 0 5 】

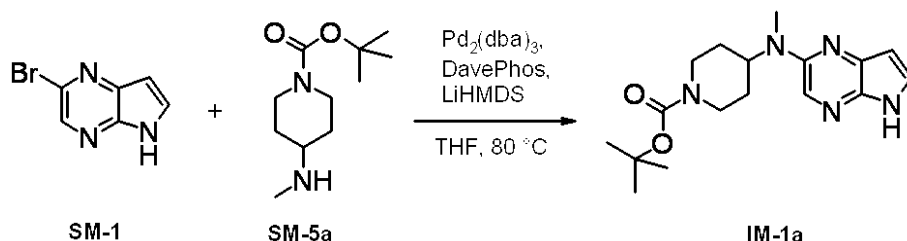
A . 中間体の合成

A . 1 . I M - 1 の合成

A . 1 . 1 . I M - 1 a の合成のための実験手順

【 0 1 0 6 】

【 化 2 4 】



2 - ブロモ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン S M - 1 (5 0 0 m g、2 . 5 m m

ol)、1-Boc-4-(メチルアミノ)ピペリジンSM-5a(1.082g、5.0mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (139mg、0.1mmol)、DavePhos(238mg、0.6mmol)およびLiHMDS(12.625mL、12mmol)を、乾燥THF(10mL)に取り込み、得られた混合物をアルゴンでフラッシュし、80で1時間攪拌する。反応混合物を H_2O およびAcCNで希釈し、Isolute(登録商標)を添加し、溶媒を真空中で除去し、残渣をRP HPLCによって精製する。IM-1aの生成物を含有する画分(HPLC-MS方法A: $t_{\text{Ret.}} = 1.72$ 分、 $\text{MS}(\text{M} + \text{H})^+ = 332$)を、凍結乾燥させる。

【0107】

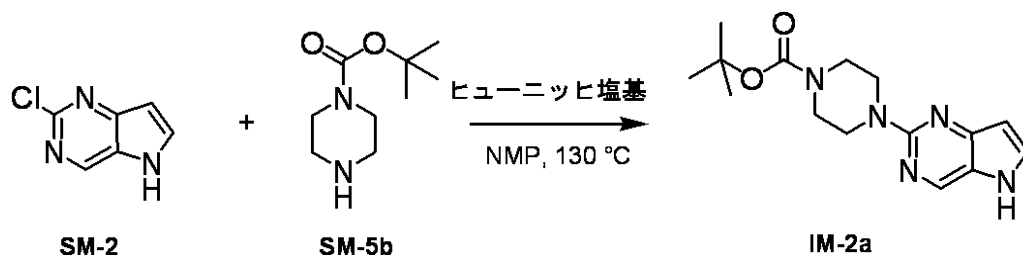
A.2.IM-2の合成

10

A.2.1.IM-2の合成のための実験手順

【0108】

【化25】



20

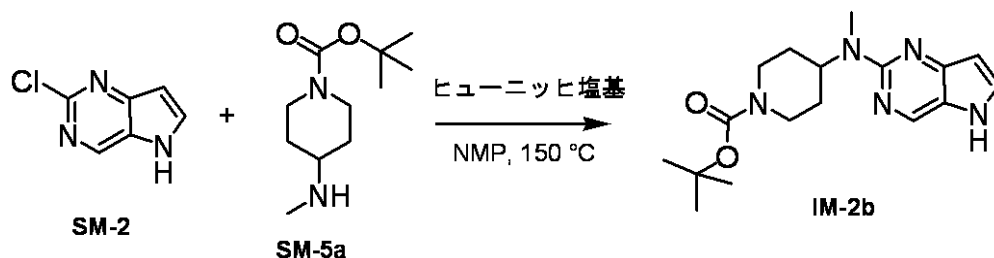
2-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンSM-2(1.812g、11.8mmol)、N-Boc-ピペラジンSM-5b(3.296g、17.70mmol)およびヒューニツヒ塩基(3.63mL、21.01mmol)を、封止管内の乾燥NMP(2.0mL)に取り込み、得られた混合物を140で16時間攪拌する。反応混合物を KHSO_4 溶液(10%)に注ぎ、DCM(100mL、3回)で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させる。残渣を、RP HPLCによって精製する。IM-2aの生成物を含有する画分(HPLC-MS方法A: $t_{\text{Ret.}} = 1.56$ 分、 $\text{MS}(\text{M} + \text{H})^+ = 304$)を合わせ、真空中で蒸発させる。

A.2.2.IM-2bの合成のための実験手順

30

【0109】

【化26】



2-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンSM-2(3.60g、23.44mmol)、1-Boc-4-(メチルアミノ)ピペリジンSM-5a(10.05g、46.89mmol)およびヒューニツヒ塩基(5.21mL、30.48mmol)を、封止管内の乾燥NMP(5.5mL)に取り込み、得られた混合物を150で40時間攪拌する。反応混合物をEtOAc400mLで希釈し、 KHSO_4 溶液(10%)で抽出する。水相のpHを、NaOH(1N)でpH7に調節し、EtOAc(300mL、3回)で抽出する。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させる。残渣を、NP-MPLCによって精製する。IM-2bの生成物を含有する画分(HPLC-MS方法A: $t_{\text{Ret.}} = 1.60$ 分、 $\text{MS}(\text{M} + \text{H})^+ = 332$)を合わせ、真空中で蒸発させる。

A.3.IM-3の合成

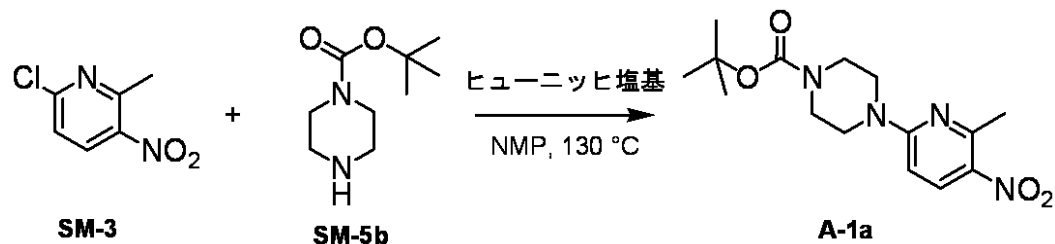
50

IM-3aの合成のための実験手順

ステップ1

【0110】

【化27】



10

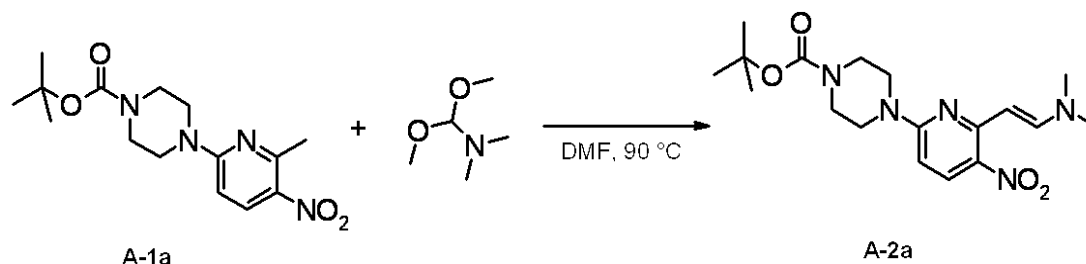
ヒューニツヒ塩基 (62.82 mL、0.435 mol) を、6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - メチルピリジン SM - 3 (50 g、290 mmol) および N - Boc - ピペラジン SM - 5b (53.95 g、290 mmol) の乾燥 AcCN (200 mL) 溶液に添加し、50 で4時間攪拌する。反応が終了した後、反応混合物を AcCN および水で希釈し、30分間攪拌する。沈殿した生成物を濾過によって収集し、水で洗浄し、固体を真空中で乾燥させる。

【0111】

ステップ2

【0112】

【化28】



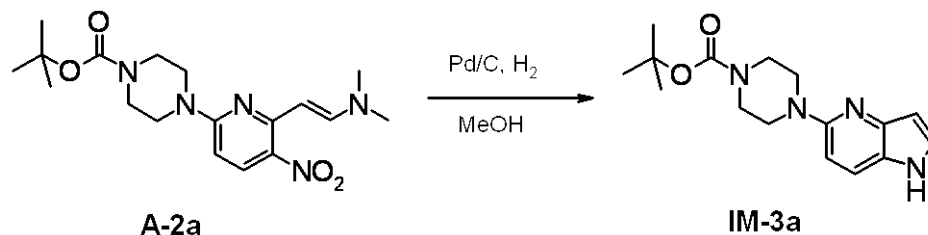
30

攪拌した 4 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル A - 1a (13 g、40.3 mmol) の DMF (35 mL) 溶液に、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (14.47 g、121 mmol) を添加し、アルゴン雰囲気において90 で36時間攪拌する。追加の1.5当量のN, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを添加し、90 で12時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、DCMで抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣を、さらなる精製なしに次のステップで使用する。

ステップ3

【0113】

【化29】



40

4 - [6 - ((E) - 2 - ジメチルアミノ - ビニル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (36.4 g、96 mmol) を、MeOHに取り込み、Pd/C (0.56 g、10%) を添加し、混合物を、オートクレーブ内で、60 psiで16時間水素化する。反応混合物を濾過し、減圧下で濃

50

縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、NP-MPLCを介して精製する。IM-3aの生成物を含有する画分(HPLC-MS方法C: $t_{R\text{e}t.} = 1.55$ 分、 $MS(M+H)^+ = 303$)を合わせ、真空中で蒸発させる。

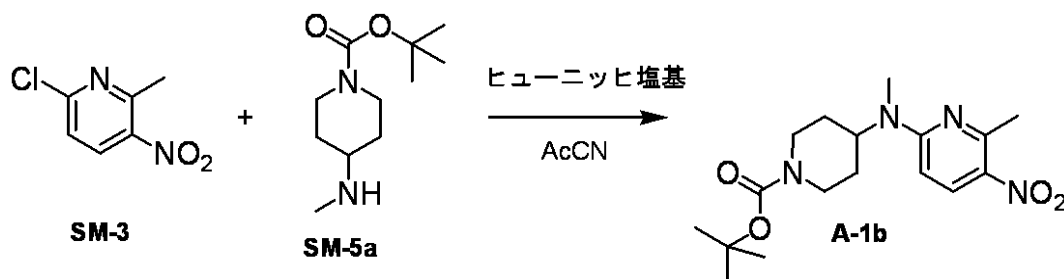
【0114】

IM-3bの合成のための実験手順

ステップ1

【0115】

【化30】



10

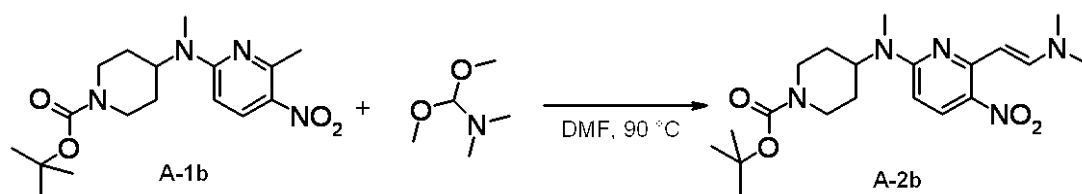
ヒューニツヒ塩基(28.03g、0.217mol)を、6-クロロ-3-ニトロ-2-メチルピリジンSM-3(25g、145mmol)および4-メチルアミノ-ピペリジン(piperidine)-1-カルボン酸-tert-ブチルエステルSM-5a(40.36g、188mmol)の乾燥AcCN(200mL)溶液に添加し、65℃で30時間攪拌する。反応が終了した後、反応混合物をAcCNおよび水で希釈し、15分間攪拌する。沈殿した生成物を濾過によって収集し、水で洗浄し、固体を真空中で乾燥させる。

20

ステップ2

【0116】

【化31】



30

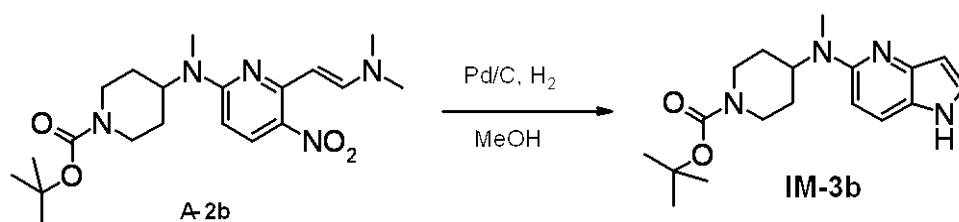
攪拌したtert-ブチル4-[メチル-(6-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートA-1b(30g、85.6mmol)のDMF(100mL)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(30.56g、256.8mmol)を添加し、アルゴン雰囲気において90℃で72時間攪拌する。反応混合物を水に注ぐ。沈殿した生成物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で終夜乾燥させる(45℃)。残りのA-2bを、さらなる精製なしに次のステップで使用する。

【0117】

ステップ3

【0118】

【化32】



40

tert-ブチル4-[6-[(E)-2-(ジメチルアミノ)ビニル]-5-ニト

50

ロ - 2 - ピリジル] - メチル - アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート A - 2 b (30.0 g、74 mmol) を、MeOH (100 mL) に取り込み、Pd / C (3.0 g、10 %) を添加し、混合物を、オートクレーブ内で、50 psi で 90 分間水素化する。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、NP - MPLC を介して精製する。IM - 3 b の生成物を含む画分 (HPLC - MS 方法 C : $t_{Ret.} = 1.55$ 分、 $MS (M + H)^+ = 303$) を合わせ、真空中で蒸発させる。

【 0 1 1 9 】

A . 4 . IM - 4 の合成

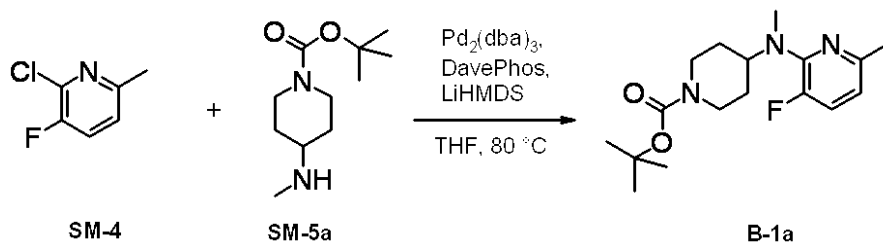
IM - 4 a の合成のための実験手順

10

ステップ 1

【 0 1 2 0 】

【 化 3 3 】



20

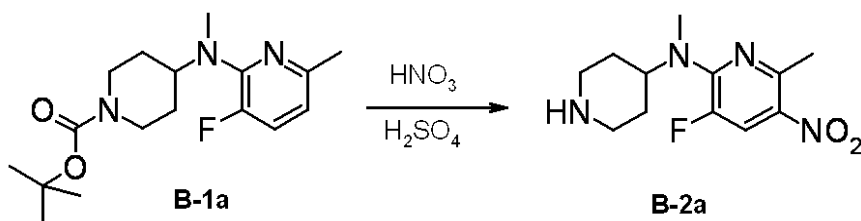
2 - クロロ - 3 - フルオロ - 6 - メチルピリミジン SM - 4 (1.0 g、6.9 mmol)、1 - Boc - 4 - (メチルアミノ) ピペリジン SM - 5 a (2.95 g、13.7 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (190 mg、0.2 mmol)、DavePhos (324 mg、0.8 mmol) および LiHMDS (34.35 mL、134.35 mmol) を、乾燥 THF (20 mL) に取り込み、得られた混合物をアルゴンでフラッシュし、80 で 45 分間撹拌する。反応混合物を DCM で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。Isolute (登録商標) を添加し、溶媒を真空中で除去し、残渣を、NP - MPLC によって精製する。B - 1 a の生成物を含む画分を合わせ、真空中で濃縮する。

ステップ 2

30

【 0 1 2 1 】

【 化 3 4 】



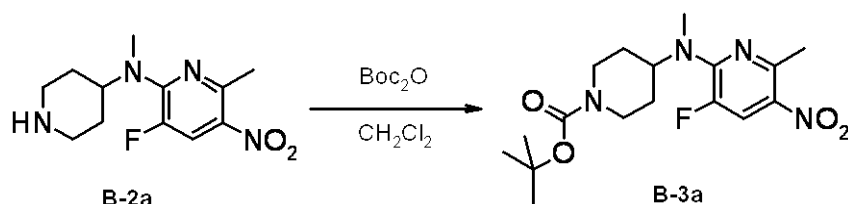
H_2SO_4 (濃縮、0.1 mL) 中 B - 1 a (0.3 g、0.9 mmol) に、0 で HNO_3 (濃縮、0.1 mL) をゆっくり添加する。得られた混合物を 25 で 2 時間撹拌する。反応混合物を氷上に注ぐ。得られた沈殿物を濾過し、収集し、真空中で終夜乾燥させる (45)。残りの B - 2 a を、さらなる精製なしに次のステップで使用する。

40

ステップ 3

【 0 1 2 2 】

【化35】

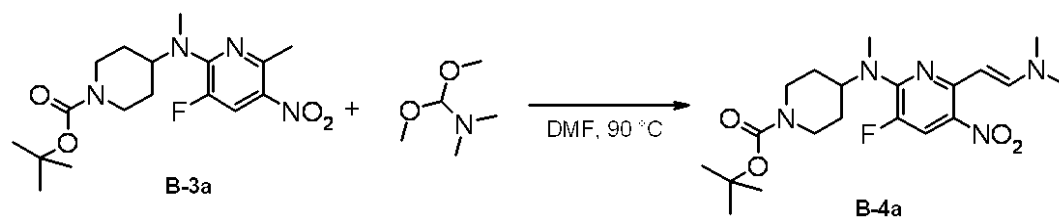


DCM (2 mL) 中 B-2a (0.15 g、0.58 mmol) に、Boc₂O (189 mg、0.87 mmol) をゆっくり添加する。得られた混合物を 25 °C で 20 分間攪拌する。Isolute (登録商標) を添加し、溶媒を真空中で除去し、残渣を、NP-MPLC によって精製する。B-3a の生成物を含む画分 (HPLC-MS 方法 B: $t_{\text{Ret.}} = 1.62$ 分、MS (M-H)⁺ = 367) を合わせ、真空中で濃縮する。

ステップ 4

【0123】

【化36】

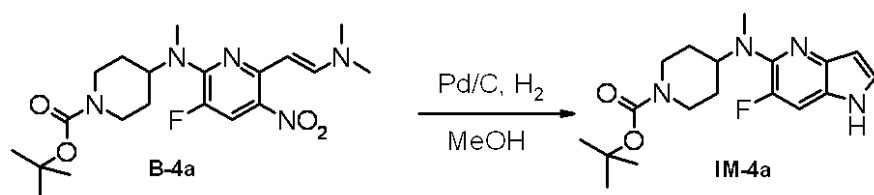


攪拌した B-3a (2.0 g、5.43 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5.0 mL、38.0 mmol) を添加し、アルゴン雰囲気において 90 °C で 36 時間攪拌する。反応混合物を水にゆっくり注ぎ、DCM で抽出する。得られた沈殿物を濾過し、収集し、真空中で終夜乾燥させる (45 °C) 。残りの B-4a を、さらなる精製なしに次のステップで使用した。

ステップ 5

【0124】

【化37】



B-4a (0.5 g、1.2 mmol) を MeOH / THF (1 : 3、10 mL) に取り込み、Pd / C (0.05 g、10%) を添加し、混合物を、オートクレーブ内で、60 psi で 2 時間水素化する。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、NP-MPLC を介して精製する。IM-4a の生成物を含む画分 (HPLC-MS 方法 B: $t_{\text{Ret.}} = 1.35$ 分、MS (M+H)⁺ = 349) を合わせ、真空中で蒸発させる。

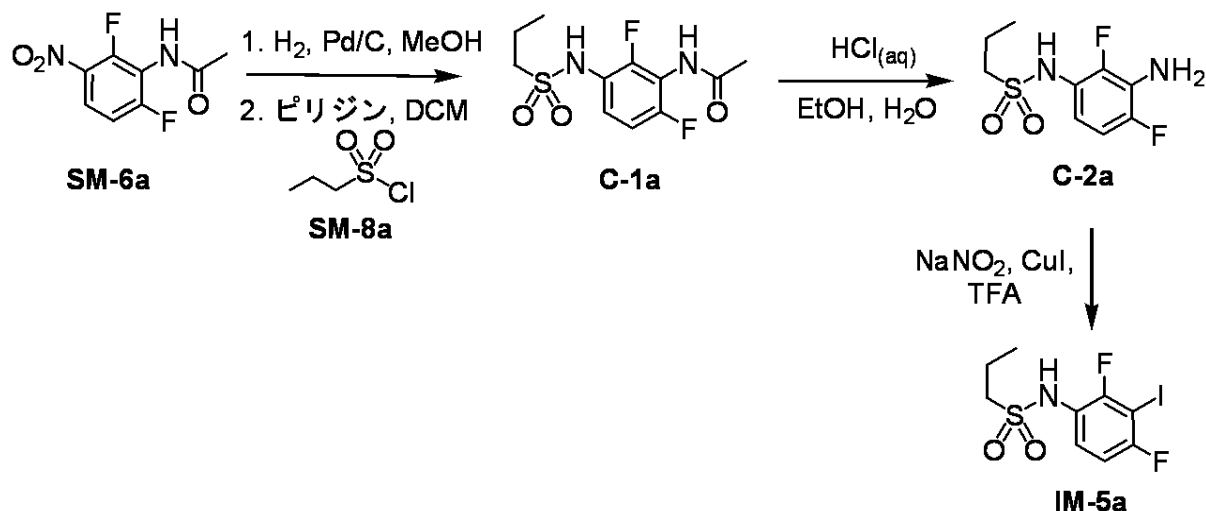
【0125】

A. 5. IM-5 の合成

IM-5a の合成のための実験手順

【0126】

【化 3 8】



10

【0127】

ステップ 1

SM-6a (55.0 g、254 mmol) を MeOH (1.0 L) に取り込む。Pd/C (10.0 g、10%) を添加し、混合物を、オートクレーブ内で、200 psi で 3 時間水素化する。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、NP-MPLC によってシリカゲルで、DCM/MeOH (96:4) を溶出剤として使用して精製する。アニリン中間体の生成物を含有する画分 (HPLC-MS 方法 C: $t_{R\text{ret.}}$ = 0.25 分、MS (M-H)⁺ = 185) を合わせ、蒸発させる。

20

ステップ 2

DCM (100 mL) 中アニリン中間体 (35.0 g、188 mmol) に、ピリジン (6.6 mL、75 mmol) および n-プロパンスルホニルクロリド SM-8a (29.5 mL、263 mmol) を添加し、混合物を rt で 16 時間攪拌する。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、H₂O および HCl (水溶液、1 N) で洗浄し、各層を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させて、スルホニル化アニリン C-1a を得る。これをさらなる精製なしに使用した。

30

【0128】

ステップ 3

スルホニル化アニリン C-1a (38.0 g、130 mmol) を、EtOH (250 mL)、H₂O (200 mL) および濃塩酸 (200 mL) に取り込み、80 °C にして 2 時間加熱する。反応混合物を減圧下で濃縮し、pH = 6 に達するまで NaOH (4 N) 水溶液を添加し、混合物を DCM で 2 回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、脱アシル化アニリン C-2a (HPLC-MS 方法 C: $t_{R\text{ret.}}$ = 0.22 分、MS (M-H)⁺ = 249) を塩酸塩として得る。それをさらなる精製なしに使用した。

この手順と同様にして、追加のアニリン C-2 を、様々な塩化スルホニル SM-8 を用いて調製することができる (他のニトロ化合物 SM-6 も使用する)。

40

【0129】

【表 2】

表1:アニリンC-2

#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [分]	MS (M+ H) ⁺
C-2a		0.22	251
C-2b		n.a.	n.a.
C-2c		n.a.	n.a.
C-2d		1.58	249
C-2e		n.a.	n.a.
C-2f		n.a.	n.a.

10

20

【0130】

ステップ4

C-2aの塩酸塩を、DCMに取り込み、NaHCO₃溶液（半濃縮）で抽出する。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。TFA（80mL）中遊離塩基C-2a（3.55g、14.21mmol）に、0 でNaNO₂（1.96g、28.4mmol）を少量ずつ添加し、混合物を30分間攪拌する。KI（23.83g、142mmol）を添加し、さらに15分間攪拌し続ける。反応混合物をEt₂Oで希釈し、1時間攪拌する。Na₂S₂O₃溶液（半濃縮）を添加し、混合物をEt₂Oで3回抽出する。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、NP-MPLCを介して精製する。IM-5aの生成物を含有する画分（HPLC-MS方法B：t_{Ret.} = 1.58分、MS（M-H）⁺ = 360）を合わせ、真空中で蒸発させる。

30

この手順と同様にして、追加のヨウ化物IM-5を、様々なアニリンC-2で出発して調製することができる。

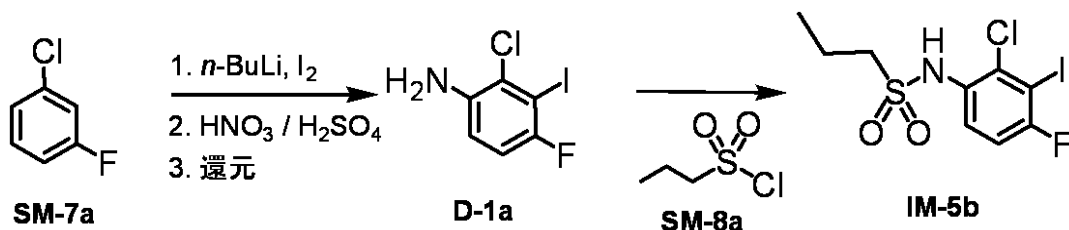
40

【0131】

IM-5bの合成のための実験手順

【0132】

【化 3 9】



【 0 1 3 3 】

ステップ 1

10

N - ブチルリチウムを、 - 7 8 で THF に添加する。これに SM - 7 a を - 7 8 で添加し、次に - 7 8 で 2 0 分間撹拌する。THF に溶解したヨウ素 (9 6 . 9 g 、 0 . 3 8 m o l) を、 1 時間かけて - 7 8 で滴下添加し、次に - 7 8 で 1 時間撹拌する。次に、反応混合物を塩化アンモニウム溶液に注ぎ、 E t O A c で抽出する。有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮する。残りの 2 - クロロ - 6 - フルオロ - ヨードベンゼン (iodobenzene) を、さらなる精製なしに次のステップで使用した。

ステップ 2

2 - クロロ - 6 - フルオロ - ヨードベンゼン (1 0 g 、 3 9 m m o l) を、 0 で硫酸 (濃縮、 1 7 m L) に溶解する。硝酸 (濃縮、 3 . 2 m L) および硫酸 (濃縮、 3 . 2 m L) の混合物を、 0 で添加し、 2 5 で 2 時間撹拌し続ける。反応混合物を氷上に注ぐ。得られた沈殿物を収集し、乾燥させ、さらなる精製なしに次のステップで使用する。

20

【 0 1 3 4 】

ステップ 3

2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - ヨードベンゼン (5 g 、 1 7 m m o l) を E t O H 5 0 m L に溶解する。 NH_4Cl (8 . 8 g 、 1 6 4 . 5 m m o l) および H_2O (8 m L) を添加する。溶液を 6 0 に加熱し、鉄 (粉末、 6 . 5 6 g 、 1 1 7 . 4 m m o l) を添加し、 7 0 で 3 0 分間撹拌し続ける。 2 5 に冷却した後、セライトを添加し、懸濁液をセライトで濾過する。溶媒を真空中で除去し、残渣を E t O A c に再溶解し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で再濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、NP - MPLC を介して精製する。D - 1 a の生成物を含有する画分 (HPLC - MS 方法 D : $t_{\text{Ret.}} = 1 . 6 6$ 分、 $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 272$) を合わせ、溶媒を真空中で除去する。

30

ステップ 4

DCM (3 5 m L) 中アニリン中間体 D - 1 a (3 . 5 g 、 1 3 m m o l) に、ピリジン (2 . 2 m L 、 2 6 m m o l) および n - プロパンスルホニルクロリド SM - 8 a (1 . 7 m L 、 1 4 m m o l) を添加し、混合物を r t で 1 6 時間撹拌する。反応混合物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、 H_2O および KHSO_4 溶液 (1 0 %) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、NP - MPLC を介して精製する。IM - 5 b の生成物を含有する画分 (HPLC - MS 方法 B : $t_{\text{Ret.}} = 0 . 9 9$; $\text{MS} (\text{M} - \text{H})^- = 376$) を合わせ、真空中で蒸発させる。

40

【 0 1 3 5 】

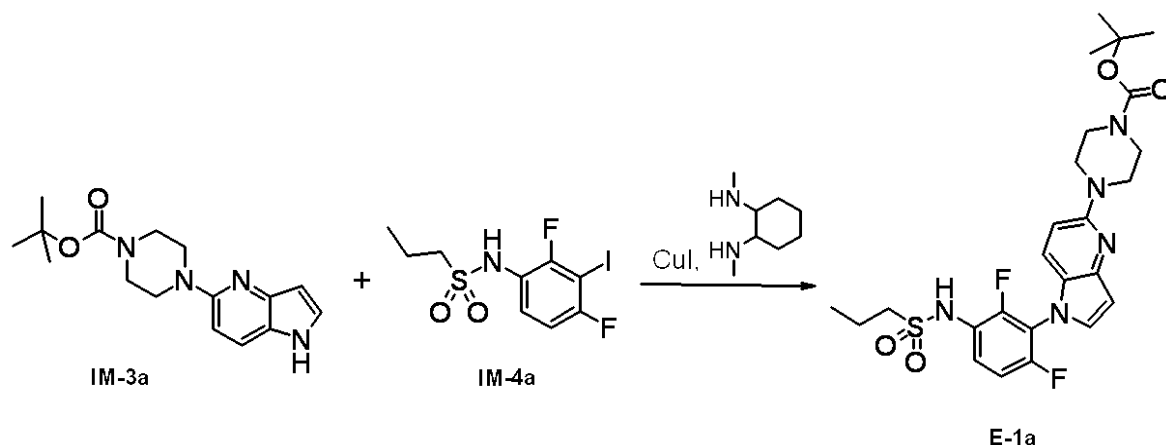
B . 最終化合物 (I) の合成

B . 1 . 例の化合物 I - 1 の合成

B . 1 . 1 . E - 1 a の合成のための実験手順

【 0 1 3 6 】

【化 4 0】



10

1H - ピロロ[3,2-b]ピリジン IM - 3a (250mg、0.83mmol)、スルホンアミド IM - 4a (315mg、0.83mmol)、CuI (15.8mg、0.08mmol)、トランス - (1R,2R) - N,N' - ビスメチル - 1,2 - シクロヘキサジアミン (52.2μL、0.33mmol) および K₃PO₄ (530mg、2.50mmol) を、乾燥トルエン (3mL) に取り込み、得られた混合物をアルゴンでフラッシュし、120℃で16時間撹拌する。反応混合物を H₂O および AcCN で希釈し、Isolute (登録商標) を添加し、溶媒を真空中で除去し、残渣を、RP HPLC によって精製する。E - 1a の生成物を含有する画分 (HPLC - MS 方法 D : t_{Ret} = 1.68 分、MS (M - H)⁻ = 534) を、凍結乾燥させる。

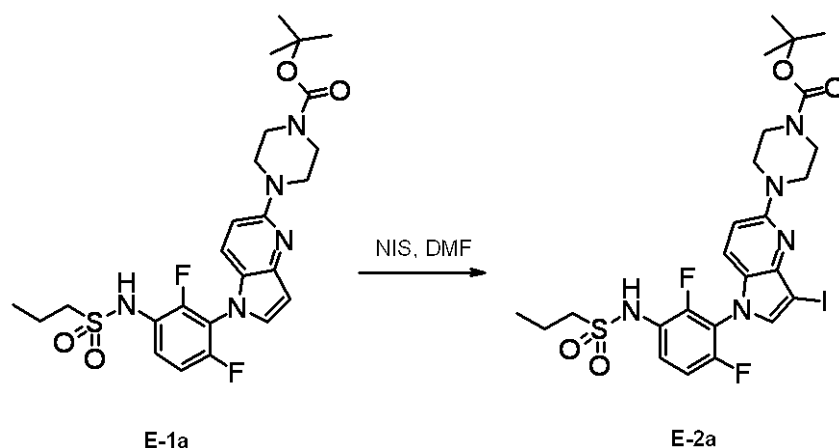
20

【0137】

B. 1. 2. E - 2a の合成のための実験手順

【0138】

【化 4 1】



30

スルホンアミド E - 1a (267mg、0.5mmol) の DMF (3mL) 溶液に、NIS (115mg、0.5mmol) を添加し、混合物を rt で1時間撹拌する。反応混合物を DCM 30mL で希釈し、NaHCO₃ 溶液 (半濃縮) で抽出する。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、RP HPLC を介して精製する。E - 2a の生成物を含有する画分 (HPLC - MS 方法 C : t_{Ret} = 1.94 分、MS (M + H)⁺ = 662) を、凍結乾燥させる。

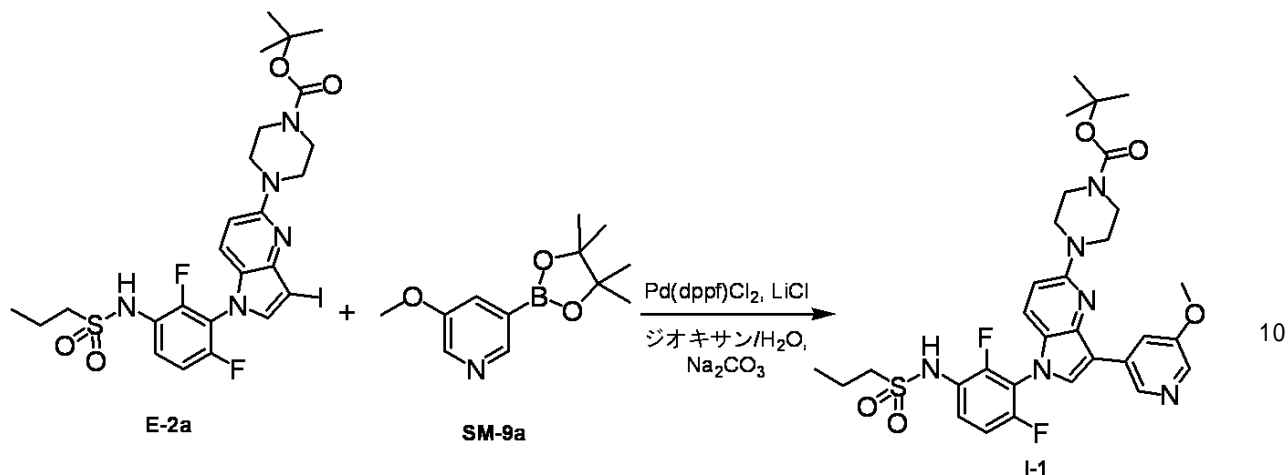
40

【0139】

B. 1. 3. I - 1 の合成のための実験手順

【0140】

【化 4 2】



スルホンアミド E - 2 a (2 1 4 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 、 3 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸ピナコールエステル (1 5 2 m g 、 0 . 6 5 m m o l) 、 P d (d p p f) C l ₂ (2 4 m g 、 0 . 0 3 m m o l) 、 L i C l (4 1 m g 、 0 . 9 8 m m o l) および N a ₂ C O ₃ (8 5 m g 、 0 . 8 1 m m o l) を、ジオキサン / H ₂ O (2 : 1 混合物、 2 m L) に取り込み、得られた混合物をアルゴンでフラッシュし、マイクロ波反応器中、 1 0 0 ° で 0 . 5 時間撹拌する。反応混合物を H ₂ O および E t O A c で希釈する。有機層を分離し、I s o l u t e (登録商標) を有機層に添加し、溶媒を真空中で除去し、残渣を、R P H P L C によって精製する。I - 1 の生成物を含む画分 (H P L C - M S 方法 B : t _{R e t .} = 1 . 8 2 分、M S (M + H) ⁺ = 6 4 3) を、凍結乾燥させる。

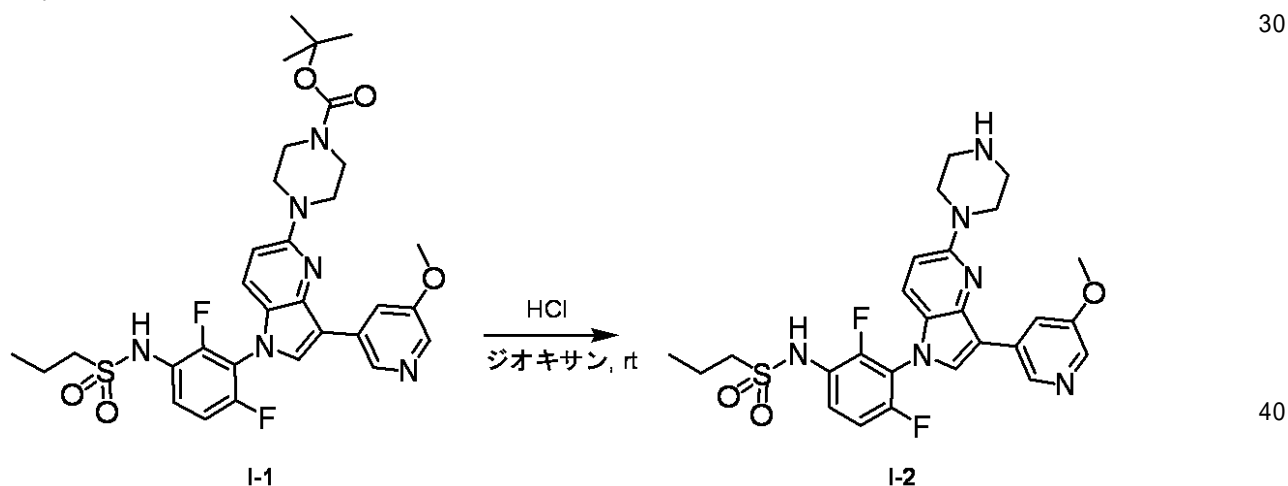
【 0 1 4 1 】

B . 2 . 例の化合物 I - 2 の合成

B . 2 . 1 . I - 2 の合成のための実験手順

【 0 1 4 2 】

【化 4 3】



例の化合物 I - 1 (1 2 7 m g 、 0 . 2 m m o l) の D C M (2 m L) 溶液に、H C l (ジオキサン中、 4 N 、 1 m L) を添加し、混合物を r t で 4 5 分間撹拌する。反応混合物を N a H C O ₃ 溶液 (半濃縮、 1 0 0 m L) で希釈し、D C M で抽出する。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。得られた化合物 I - 2 (H P L C - M S 方法 B : t _{R e t .} = 1 . 5 0 分、M S (M + H) ⁺ = 5 4 3) を、さらなる精製なしに次のステップで使用する。

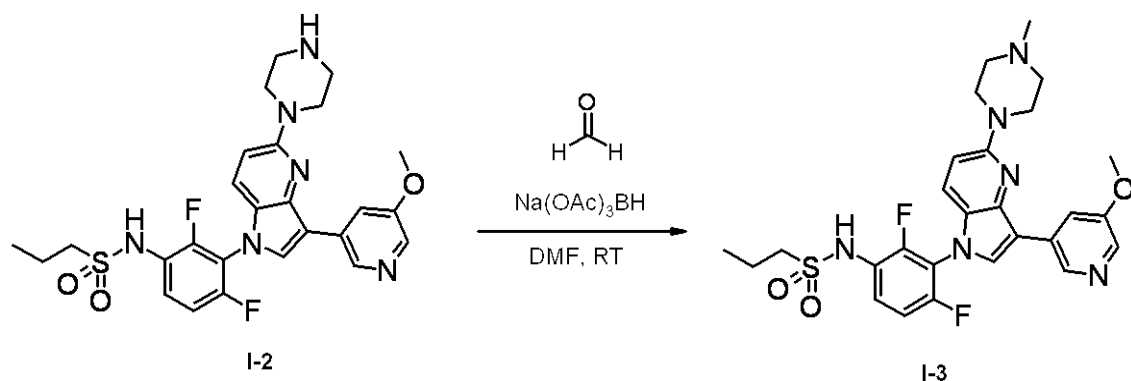
【 0 1 4 3 】

B . 3 . 例の化合物 I - 3 の合成

B . 3 . 1 . I - 3 の合成のための実験手順

【 0 1 4 4 】

【 化 4 4 】



10

例の化合物 I - 2 (5 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) 、 ホ ル ム アル デ ヒ ド (H ₂ O 中 、 2 8 μ L 、 0 . 3 7 m m o l) お よ び A c O H (2 . 6 μ L 、 0 . 0 5 m m o l) を 、 D M F (0 . 5 m L) に 取 り 込 み 、 得 ら れ た 混 合 物 を r t で 1 0 分 間 攪 拌 す る 。 N a (O A c) ₃ B H (9 7 m g 、 0 . 4 6 m m o l) を 添 加 し 、 混 合 物 を 3 日 間 攪 拌 す る 。 N H ₃ (水 溶 液) を 用 い て 、 反 応 混 合 物 の p H を p H 8 に 調 節 し 、 D M F で 希 釈 し 、 R P H P L C に よ っ て 精 製 す る 。 生 成 物 を 含 有 す る 画 分 を 凍 結 乾 燥 さ せ て 、 I - 3 (H P L C - M S 方 法 C : t _{R e t .} = 0 . 9 8 分 、 M S (M + H) ⁺ = 5 5 7) を 得 る 。

20

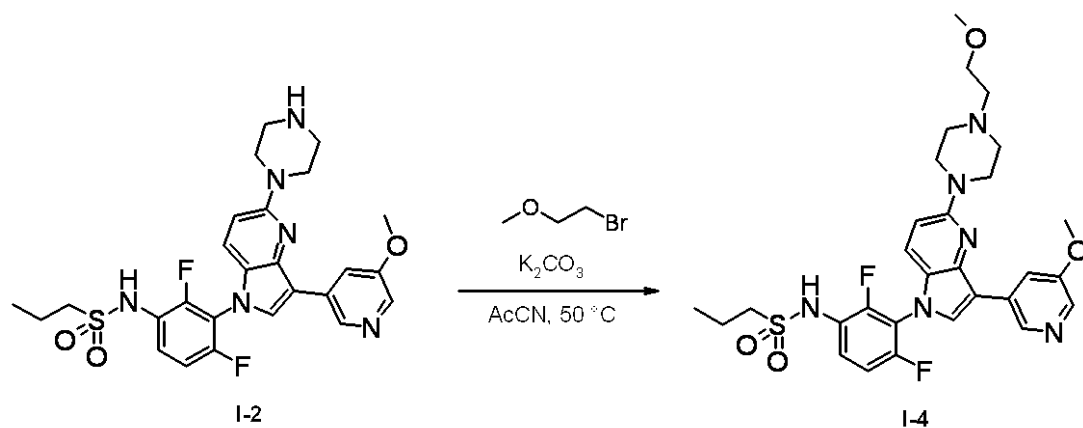
【 0 1 4 5 】

B . 4 . 例の化合物 I - 4 の合成

B . 4 . 1 . I - 4 の合成のための実験手順

【 0 1 4 6 】

【 化 4 5 】



30

I - 2 (5 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) お よ び K ₂ C O ₃ (1 3 8 . 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) の A c C N (0 . 5 m L) 懸 濁 液 に 、 2 - ブ ロ モ エ チ ル - メ チ ル - エ ー テ ル (2 6 μ L 、 0 . 2 8 m m o l) を 添 加 し 、 混 合 物 を 5 0 ° C で 1 4 時 間 攪 拌 す る 。 反 応 混 合 物 を N a H C O ₃ 溶 液 (半 濃 縮) で 希 釈 し 、 D C M で 抽 出 す る 。 合 わ せ た 有 機 層 を M g S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 す る 。 残 渣 を 、 R P H P L C に よ っ て 精 製 す る 。 生 成 物 を 含 有 す る 画 分 を 凍 結 乾 燥 さ せ て 、 I - 4 (H P L C - M S : t _{R e t .} = 1 . 0 0 分 、 M S (M + H) ⁺ = 6 0 1) を 得 る 。

40

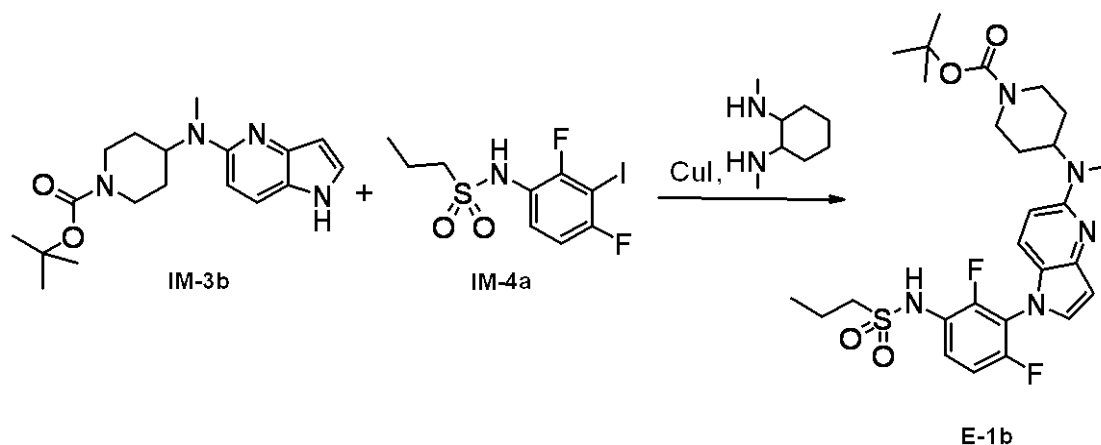
【 0 1 4 7 】

B . 5 . 例の化合物 I - 1 3 の合成

B . 5 . 1 . E - 1 b の合成のための実験手順

【 0 1 4 8 】

【化 4 6】



10

1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンIM-3b(10.0g、30.27mmol)、スルホンアミドIM-4a(16.4g、45.4mmol)、CuI(576mg、3.03mmol)、トランス-(1R,2R)-N,N'-ビスメチル-1,2-シクロヘキサジアミン(1.91mL、12.1mmol)およびCs₂CO₃(29.6g、90.85mmol)を、乾燥トルエン(3mL)に取り込み、得られた混合物をアルゴンでフラッシュし、120℃で16時間撹拌する。CuI(576mg、3.03mmol)、トランス-(1R,2R)-N,N'-ビスメチル-1,2-シクロヘキサジアミン(1.91mL、12.1mmol)およびCs₂CO₃(20.0g、60.0mmol)をさらに添加した後、反応混合物をさらに24時間撹拌する。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCMに取り込み、NaHCO₃溶液(半濃縮)で抽出する。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去し、残渣を、NP-MPLCによって精製する。E-1bの生成物を含む画分(HPLC-MS方法D: t_{Ret} = 1.62分、MS(M+H)⁺ = 564)を合わせ、溶媒を真空中で除去する。

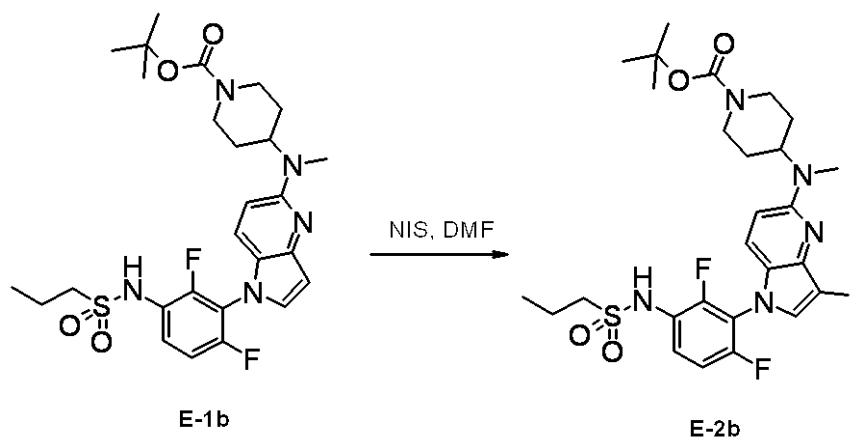
20

【0149】

B.5.2. E-2bの合成のための実験手順

【0150】

【化 4 7】



30

40

スルホンアミドE-1b(1.078g、1.9mmol)のDMF(4mL)/THF(100μL)溶液に、NIS(474mg、2.1mmol)を添加し、混合物をrtで1時間撹拌する。反応混合物をDCM30mLで希釈し、NaHCO₃溶液(半濃縮)で抽出する。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、RP-HPLCを介して精製する。E-2bの生成物を含む画分(HPLC-MS方法C: t_{Ret} = 2.035分、MS(M+H)⁺ = 688)を、凍結乾燥させる。

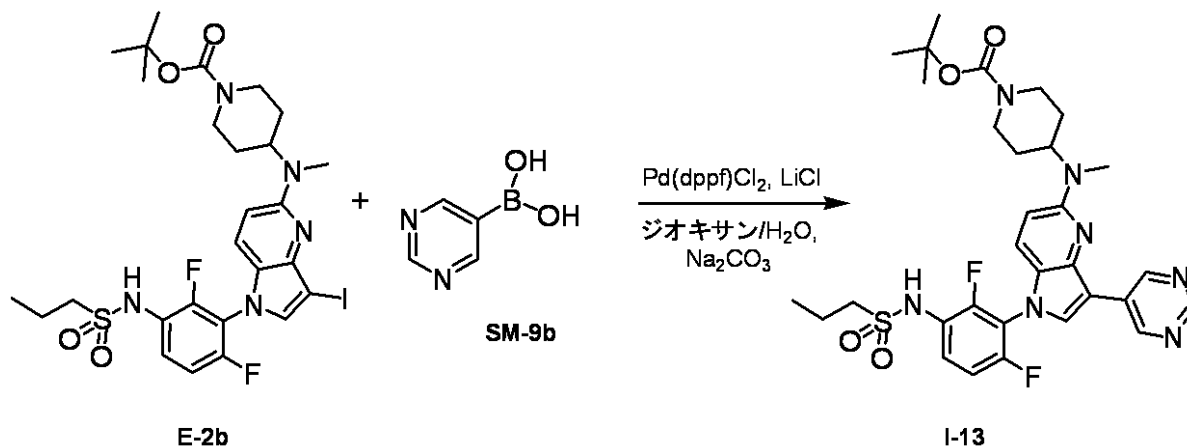
【0151】

50

B . 5 . 3 . I - 13 の合成のための実験手順

【 0 1 5 2 】

【 化 4 8 】



10

スルホンアミド E - 2 b (7 7 0 m g 、 1 . 1 2 m m o l) 、 ピリミジン - 5 - イル -
 ボロン酸 (1 9 4 m g 、 1 . 5 7 m m o l) 、 P d (d p p f) C l ₂ (8 2 m g 、 0 .
 1 1 m m o l) 、 L i C l (1 4 2 m g 、 3 . 3 5 m m o l) および N a ₂ C O ₃ (2 9
 4 m g 、 2 . 8 m m o l) を、ジオキサン / H ₂ O (2 : 1 混合物、12 mL) に取り込
 み、得られた混合物をアルゴンでフラッシュし、100 で1時間撹拌する。反応混合物
 を D C M で希釈し、N a H C O ₃ 溶液 (半濃縮) で抽出する。有機層を M g S O ₄ で乾燥
 させ、濾過し、I s o l u t e (登録商標) を添加し、溶媒を真空中で除去し、残渣を、
 R P H P L C によって精製する。I - 13 の生成物を含有する画分 (H P L C - M S 方
 法 D : t _{R e t .} = 2 . 1 4 9 分、M S (M + H) ⁺ = 6 4 2) を、凍結乾燥させる。

20

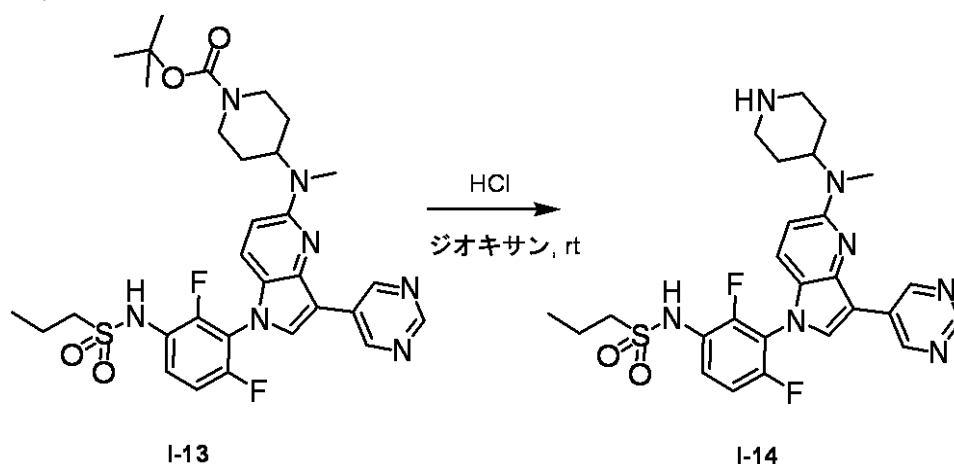
【 0 1 5 3 】

B . 6 . 例の化合物 I - 14 の合成

B . 2 . 1 . I - 14 の合成のための実験手順

【 0 1 5 4 】

【 化 4 9 】



30

40

例の化合物 I - 13 (1 5 4 m g 、 0 . 2 4 m m o l) の D C M / M e O H (1 : 1 、
 4 mL) 溶液に、H C l (ジオキサン中、4 N 、2 mL) を添加し、混合物を r t で3時
 間撹拌する。溶媒を真空中で除去する。得られた化合物 I - 14 (H P L C - M S 方法 C
 : t _{R e t .} = 1 . 0 2 分、M S (M + H) ⁺ = 5 4 2) を、さらなる精製なしに使用する。

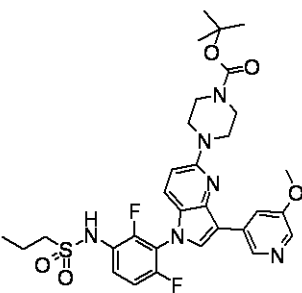
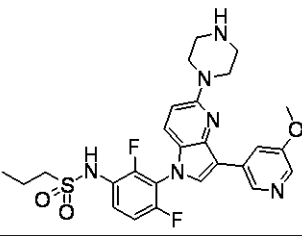
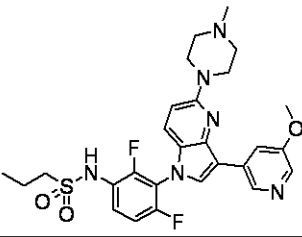
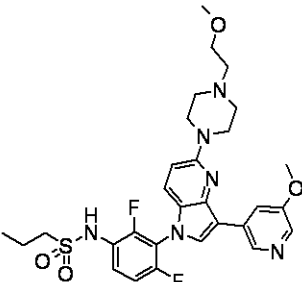
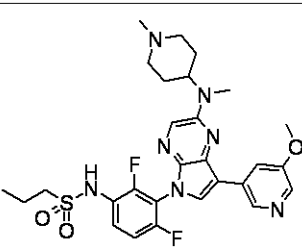
例の化合物 I - 1 ~ I - 4 、 I - 13 および I - 14 の合成に従って、追加の化合物 (I) は、ヨウ化物 I M - 5 を使用して、それぞれの中間体 I M - 1 ~ I M - 4 を、対応するボロン酸誘導体および任意選択により適切なカルボニル誘導体または (還元的) アルキル化のためのアルキル化剤と組み合わせて用いて調製することができる。

50

【 0 1 5 5 】

【 表 3 】

表2:例の化合物I-1～I-47の構造および分析データ

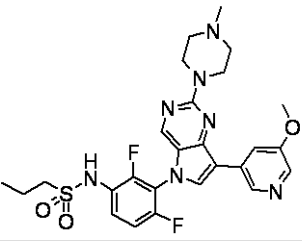
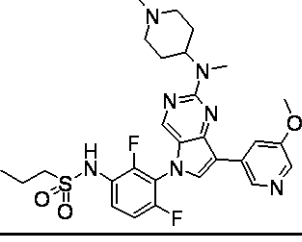
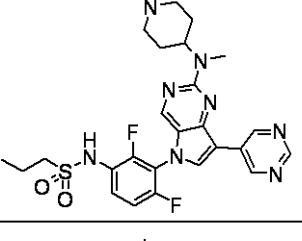
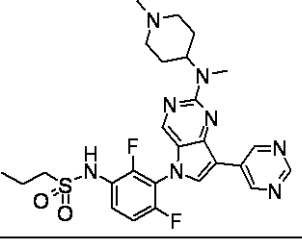
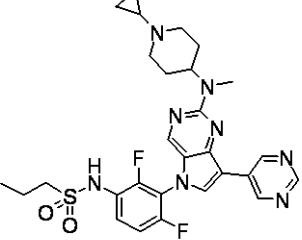
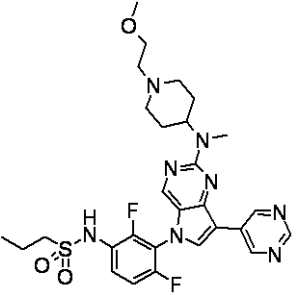
#	構造	t _{Ret.} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-1		1.82 方法B	643
I-2		1.50 方法B	543
I-3		0.98 方法C	557
I-4		1.00 方法C	601
I-5		1.03 方法C	586

10

20

30

40

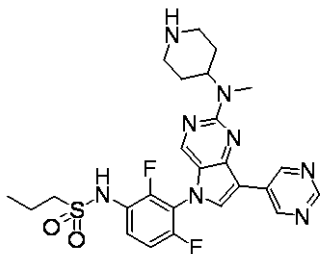
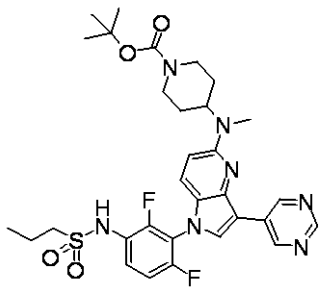
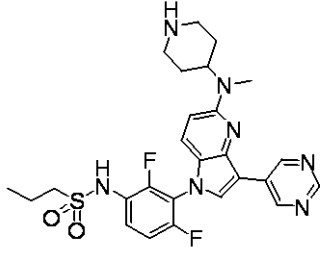
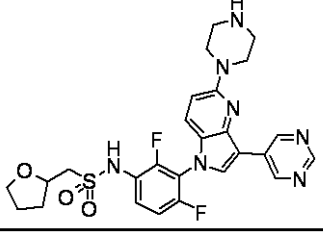
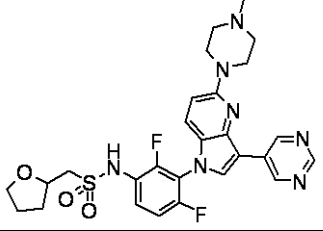
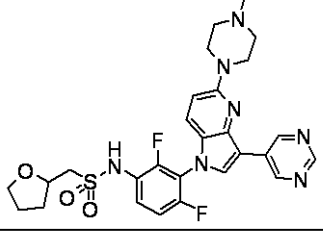
I-6		1.02 方法C	558
I-7		1.03 方法C	586
I-8		0.92 方法C	557
I-9 ¹		1.05 方法C	571
I-10 ²		1.10 方法C	583
I-11		1.03 方法C	601

10

20

30

40

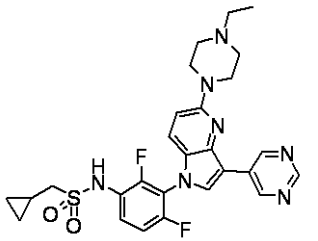
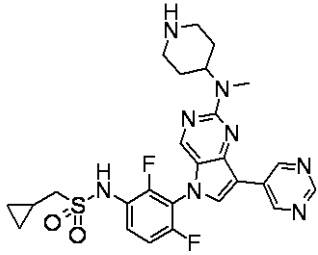
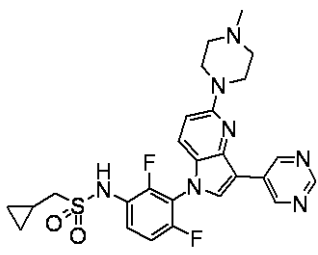
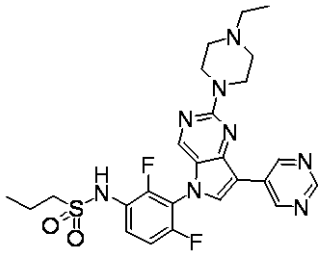
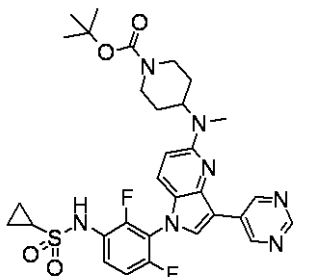
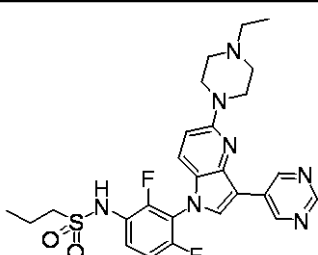
I-12		1.00 方法C	543
I-13		1.20 方法C	642
I-14		1.02 方法C	542
I-15		0.95 方法C	556
I-16 ¹		0.98 方法C	584
I-17		0.93 方法C	570

10

20

30

40

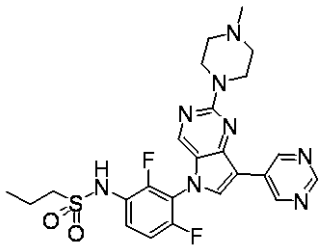
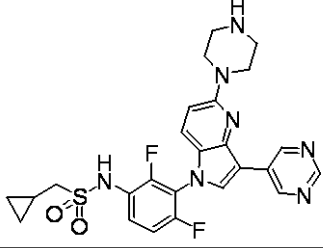
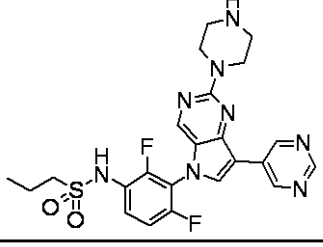
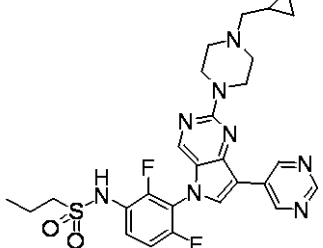
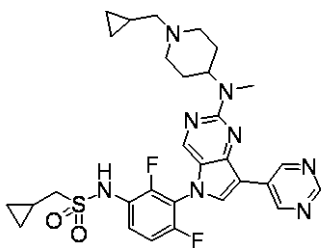
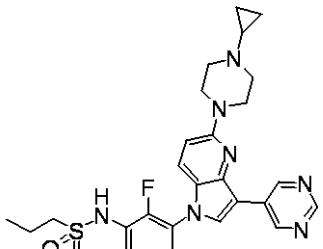
I-18 ¹		1.01 方法C	554
I-19		0.93 方法C	555
I-20		0.96 方法C	540
I-21 ¹		0.98 方法C	543
I-22		1.21 方法C	640
I-23		0.99 方法C	542

10

20

30

40

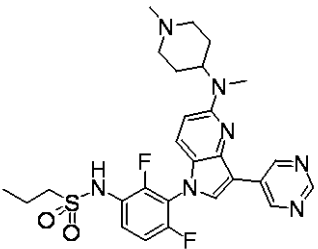
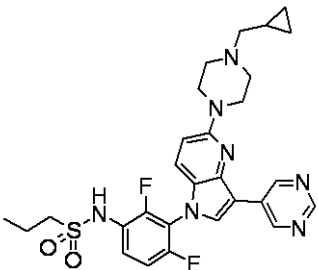
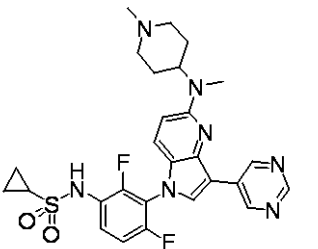
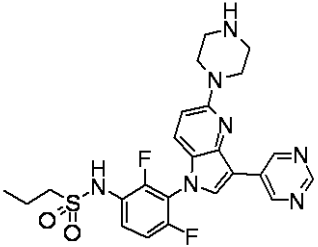
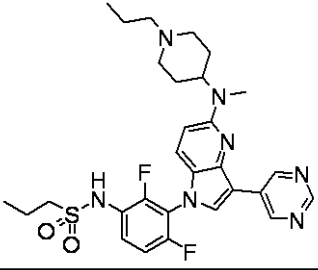
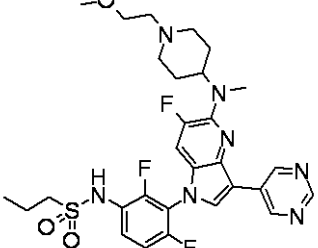
I-24		0.93 方法C	529
I-25		0.89 方法C	526
I-26		0.86 方法C	515
I-27 ³		1.27 方法C	569
I-28 ³		1.09 方法C	609
I-29 ²		1.10 方法C	554

10

20

30

40

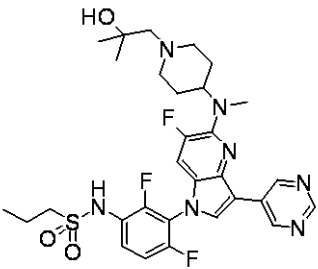
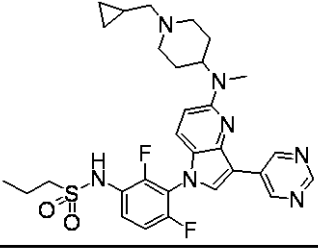
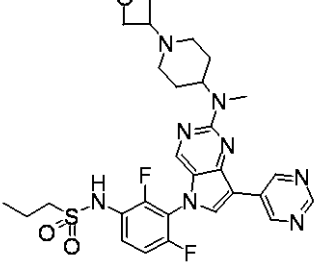
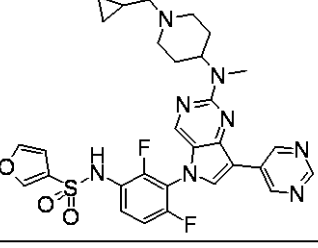
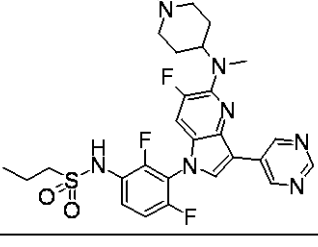
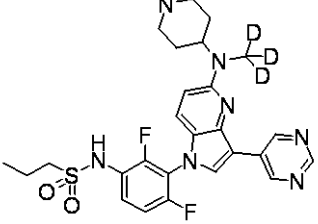
I-30		1.01 方法C	556
I-31 ³		1.07 方法C	568
I-32		0.97 方法C	554
I-33		0.87 方法C	514
I-34 ⁴		1.12 方法C	584
I-35		1.07 方法C	618

10

20

30

40

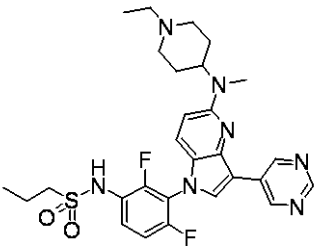
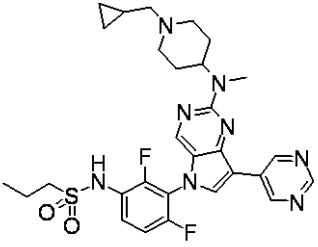
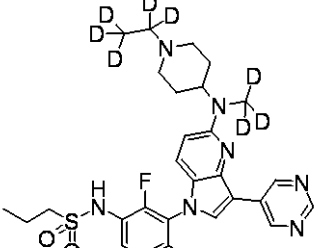
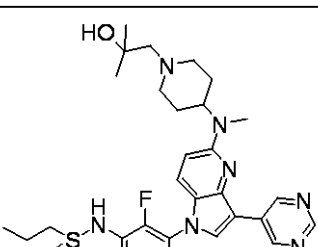
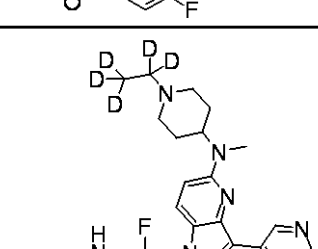
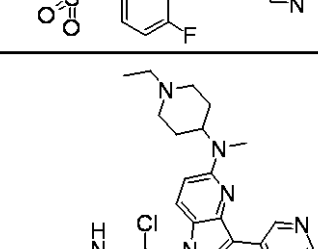
I-36 ⁵		1.16 方法C	632
I-37 ³		1.07 方法C	596
I-38 ⁶		0.95 方法C	599
I-39 ³		1.41 方法C	621
I-40 ¹		1.06 方法C	588
I-41 ¹		0.84 方法C	573

10

20

30

40

I-42 ¹		0.85 方法C	570
I-43 ³		1.08 方法C	597
I-44 ⁷		1.01 方法C	578
I-45 ⁵		1.13 方法C	614
I-46 ⁷		1.02 方法C	575
I-47 ¹		1.03 方法C	586

10

20

30

40

¹アセトアルデヒドによる還元的アルキル化によって得られる

²1-メトキシ-1-[(トリメチルシリル)オキシ]-シクロプロパンによる還元的アルキル化によって得られる

³シクロプロパンカルバルデヒドによる還元的アルキル化によって得られる

⁴プロパナールによる還元的アルキル化によって得られる

⁵2,2-ジメチルオキシランによる開環によって得られる

10

⁶オキセタン-3-オンによる還元的アルキル化によって得られる

⁷1,1,1,2,2-ペンタジュウテリオ-2-ヨード-エタンによるアルキル化によって得られる

【 0 1 5 6 】

以下の例は、本発明をこれらの例に限定することなく本発明の化合物の生物学的活性を記載するものである。

20

【 0 1 5 7 】

一般式 (I) の化合物は、治療分野における多くの可能な用途を特徴とする。特定のシグナル酵素の阻害、特に培養ヒト腫瘍細胞の増殖に対する阻害効果だけでなく、例えば内皮細胞などの他の細胞の増殖に対する阻害効果が関与する用途が、特に言及されるべきである。

【 0 1 5 8 】

キナーゼ試験 B - R a f (V 6 0 0 E)

希釈系列で、10 μ L / ウェルの試験物質溶液をマルチウェルプレートに入れる。希釈系列は、一般に2 μ M ~ 0 . 1 1 9 n M または 0 . 0 1 7 n M の範囲の濃度が包含されるように選択される。必要に応じて、初期濃度2 μ M を、50 μ M、10 μ M、0 . 4 μ M または 0 . 2 8 5 7 μ M に変更し、それに依りてさらなる希釈を行う。DMSOの最終濃度は5 % である。10 μ L / ウェルの B - R a f (V 6 0 0 E) キナーゼ溶液 (例えば、Upstate製の B - R a f (V 6 0 0 E) キナーゼ0 . 5 n g を含有する) を、20 mM のトリス - H C l、p H 7 . 5、0 . 1 mM の E D T A、0 . 1 mM の E G T A、0 . 2 8 6 mM のオルトバナジウム酸ナトリウム、10 % グリセロール、1 m g / m L のウシ血清アルブミン、1 mM のジチオトレイトールにピペットで入れ、混合物を室温で振とうしながら1時間インキュベートする。キナーゼ反応を、20 μ L / ウェルのATP溶液 [最終濃度 : 2 5 0 μ M のATP、30 mM のトリス - H C l、p H 7 . 5、0 . 0 2 % B r i j、0 . 2 mM のオルトバナジウム酸ナトリウム、10 mM の酢酸マグネシウム、0 . 1 mM の E G T A、ホスファターゼカクテル (S i g m a、# P 2 8 5 0、製造者の推奨による希釈度)] および10 μ L / ウェルのMEK1溶液 [50 n g のビオチン化MEK1 (精製MEK1から、標準の手順に従って、例えばE Z - L i n k S u l p h o - N H S - L C - ビオチン試薬、P i e r c e、# 2 1 3 3 5 を用いて調製) を含有する] を添加することによって開始させ、室温で常に振とうしながら60分間行う。12 μ L / ウェルの100 mM の E D T A 溶液を添加することによって反応を停止させ、さらに5分間インキュベートし続ける。55 μ L / ウェルの反応溶液を、ストレプトアビジンで被覆したプレート (例えば、S t r e p t a w e l l H i g h B o n d、R o c h e、# 1 1 9 8 9 6 8 5 0 0 1) に移し、ビオチン化MEK1をプレートに結合させるために、室温で1時間、穏やかに振とうする。液体を排除した後、プレートを、200 μ L / ウェルの1 \times P B S で5回洗浄し、一次抗体と、ユーロピウム標識二次抗体 [抗ホスホ - M E

30

40

50

K (S e r 2 1 7 / 2 2 1)、C e l l S i g n a l i n g、# 9 1 2 1 および E u - N 1 標識ヤギ - 抗ウサギ抗体、パーキンエルマー、# A D 0 1 0 5] の 1 0 0 μ L / ウェル溶液を添加し、一次抗体を 1 : 2 0 0 0 に希釈し、二次抗体を D e l f i a アッセイバッファ (パーキンエルマー、# 1 2 4 4 - 1 1 1) で 0 . 4 ~ 0 . 5 μ g / m L に希釈する。室温で 1 時間振とうした後、溶液を注ぎ出し、2 0 0 μ L / ウェルの D e l f i a 洗浄バッファ (パーキンエルマー、# 4 0 1 0 - 0 0 1 0 / # 1 2 4 4 - 1 1 4) で 5 回洗浄する。2 0 0 μ L / ウェルの増強試薬 (パーキンエルマー、# 4 0 0 1 - 0 0 1 0 / # 1 2 4 4 - 1 0 5) を添加した後、混合物を室温で 1 0 分間振とうし、次に W a l l a c V i c t o r で、プログラム「D e l f i a 時間分解蛍光法 (ユーロピウム) 」を使用して測定する。これらの投与量 - 活性曲線から、ソフトウェアプログラム (G r a p h P a d P r i z m) を使用して $I C_{50}$ 値を得る。

10

【 0 1 5 9 】

【表 4】

表3: $I C_{50}$ B-Raf V600E

#	B-RAF $I C_{50}$ [nM]
I-3	297
I-4	125
I-5	16
I-6	1613
I-7	7
I-8	4
I-9	16
I-10	29
I-11	42
I-12	41

20

【 0 1 6 0 】

培養ヒト黒色腫細胞 (S K - M E L - 2 8、変異した B - R A F ^{V 6 0 0 E}) の増殖阻害の測定

30

培養ヒト腫瘍細胞の増殖を測定するために、黒色腫細胞株 S K - M E L - 2 8 細胞 [A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n (A T C C) 製] を、1 0 % ウシ胎児 (f o e t a l c a l f) 血清、2 % 重炭酸ナトリウム、1 m M のピルビン酸ナトリウム、1 % 非必須アミノ酸 (例えば C a m b r e x 製、# B E 1 3 - 1 1 4 E) および 2 m M のグルタミンを補充した M E M 培地で培養する。S K - M E L - 2 8 細胞を、9 6 ウェルの平底皿に、補充した M E M 培地 (先を参照) 中、1 ウェル当たり細胞 2 5 0 0 個の密度で入れ、インキュベーターで終夜インキュベートする (3 7 °C および 5 % C O ₂)。活性物質を、5 0 μ M ~ 3 . 2 n M の濃度範囲が包含されるように、異なる濃度で細胞に添加する。必要に応じて、初期濃度 5 0 μ M を 1 0 μ M または 2 μ M に変更し、それに応じてさらなる希釈を実施する (最大 0 . 6 n M または 0 . 1 2 n M)。さらに 7 2 時間インキュベートした後、アラマーブルー試薬 (S e r o t e c L t d .、# B U F 0 1 2 B) 2 0 μ L を各ウェルに添加し、細胞をさらに 3 ~ 6 時間インキュベートする。アラマーブルー試薬の色の变化を、蛍光分光光度計 (例えば G e m i n i、M o l e c u l a r D e v i c e s) で決定する。 $E C_{50}$ 値を、ソフトウェアプログラム (グラフパッドプリズム) を使用して算出する。

40

【 0 1 6 1 】

先のアッセイを使用して決定した例の化合物の $E C_{50}$ 値を、表 4 に示す。

【 0 1 6 2 】

50

【表 5】

表4

#	SK-MEL-28 EC ₅₀ [nM]
I-3	114
I-4	63
I-5	41
I-6	121
I-7	40
I-8	6
I-9	11
I-11	21
I-12	60
I-13	86
I-14	6
I-15	181
I-16	491
I-17	386
I-18	90
I-19	110
I-20	72
I-21	89
I-22	112
I-23	40
I-24	68
I-25	27
I-26	73
I-27	54
I-28	7
I-29	41
I-30	2
I-31	31
I-32	2
I-33	14
I-34	2
I-35	6
I-36	7
I-37	2
I-38	5
I-39	0.47
I-40	3
I-41	1

10

20

30

40

I-42	0.84
I-43	5
I-44	1
I-45	5
I-46	3
I-47	2

【 0 1 6 3 】

培養ヒト黒色腫細胞（A 3 7 5、変異した B - R A F ^{V 6 0 0 E}）の増殖阻害の測定

10

培養ヒト腫瘍細胞の増殖を測定するために、黒色腫細胞株 A 3 7 5 細胞 [A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n (A T C C) 製] を、10 % ウシ胎児血清および 2 % 重炭酸ナトリウムを補充した D M E M 培地で培養する。試験物質を、A 3 7 5 細胞で、1 ウェル当たり細胞 5 0 0 0 個で播種すること以外、S K - M E L - 2 8 細胞について記載した手順（先を参照）に従って試験する。

例の化合物 I - 1 ~ I - 4 7 のほとんどは、A 3 7 5 細胞アッセイにおいて非常に良好な活性を示し、すなわち 5 0 0 n M 未満、一般に 1 0 0 n M 未満の E C ₅₀ 値を示す。

【 0 1 6 4 】

活性物質は、B - R A F 変異をもたない細胞株に対しては、著しく低い抗増殖活性を有することを特徴とする。したがって例えば、例の化合物 I - 1 ~ I - 4 7 は、B - R a f ^{V 6 0 0 E} 変異のない黒色腫細胞（例えば A 3 7 5）に対して、一般に B - R A F 変異の黒色腫細胞（例えば A 3 7 5）に対する E C ₅₀ 値よりも少なくとも 1 0 0 倍高い E C ₅₀ 値を有する。

20

【 0 1 6 5 】

ホスホ - E R K の低下の E C ₅₀ 値および B - R A F 変異細胞株における抗増殖活性の E C ₅₀ 値は、活性物質の細胞選択性と十分に相関する。

【 0 1 6 6 】

培養ヒト黒色腫細胞（S K - M E L - 2 8、変異した B - R A F ^{V 6 0 0 E}）におけるホスホ - E R K シグナル低下の測定

30

培養ヒト腫瘍細胞のホスホ - E R K シグナルの低下を測定するために、黒色腫細胞株 S K - M E L - 2 8 細胞 [A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n (A T C C) 製] を、10 % ウシ胎児血清、2 % 重炭酸ナトリウム、1 m M のビルビン酸ナトリウム、1 % 非必須アミノ酸（例えば、C a m b r e x から得られる、# B E 1 3 - 1 1 4 E）および 2 m M のグルタミンを補充した M E M 培地で培養する。S K - M E L - 2 8 細胞を、9 6 ウェルの平底皿に、補充した M E M 培地（先を参照）中、1 ウェル当たり細胞 7 5 0 0 個の密度で入れ、インキュベーターで終夜インキュベートする（37 °C および 5 % C O ₂ で）。活性物質を、1 0 μ M ~ 2 . 4 n M の濃度範囲が包含されるように、異なる濃度で細胞に添加する。必要に応じて、初期濃度 1 0 μ M を 5 0 μ M または 2 . 5 μ M に変更し、それに応じてさらなる希釈を実施する（最大 1 2 . 2 n M または 0 . 6 n M）。さらに 2 時間インキュベートした後、細胞を 4 % ホルムアルデヒドで固定し、P B S 中 0 . 1 % トリトン X - 1 0 0 で透過処理する。非特異的抗体結合を、T B S - T に溶解した 5 % 脱脂粉乳とインキュベートすることによって減少させる。リン酸化 E R K を、マウスモノクローナル抗二リン酸化 E R K 1 / 2 抗体（S i g m a 製、# M 8 1 5 9）で検出する。P B S 中 0 . 1 % T w e e n 2 0 を使用する洗浄ステップの後、結合した一次抗体を、二次抗体（D A K O 製のペルオキシダーゼ結合ポリクローナルウサギ抗マウス I g G、# P 0 1 6 1）によって検出する。さらなる洗浄ステップの後、基質（B e n d e r M e d S y s t e m s 製の T M B ペルオキシダーゼ基質溶液、# B M S 4 0 6）を添加する。数分後に、1 M リン酸で呈色反応を停止させる。染色を、M o l e c u l a r D e v i c e s 製の S p e c t r a M a x P l u s リーダーにより 4 5 0 n m で測定する。E C ₅₀ 値を、ソフトウェアプログラム（グラフパッドプリズム）を使

40

50

用して算出する。

【0167】

先のアッセイを使用して決定される例の化合物のホスホ - E R K 低下の EC_{50} 値は、一般に 100 nM 未満である。

【0168】

本発明の物質は、B - R A F キナーゼ阻害剤である。DNA 染色と、その後の F A C S または C e l l o m i c s A r r a y S c a n 分析によって実証され得る通り、本発明の化合物を用いて達成される増殖阻害は、とりわけ DNA 合成期への進行を予防することによって得られる。治療した細胞は、細胞周期の G 1 期にとどまる。

したがって、本発明の化合物を、他の腫瘍細胞でも試験する。例えばこれらの化合物は、結腸癌株、例えば C o l o 2 0 5、H T 2 9 に対して有効であり、これらおよび他の徴候において使用することができる。このことは、異なる種類の腫瘍の治療に対する、本発明の化合物の有用性を実証している。

【0169】

本発明の一般式 (I) の化合物、それらの互変異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、それらの混合物およびすべての前述の形態の塩は、それらの生物学的特性に基づくと、過度のまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するのに適している。

かかる疾患には、例えばウィルス感染症（例えば H I V およびカポジ肉腫）；炎症性および自己免疫性の疾患（例えば大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、糸球体腎炎および創傷治癒）；細菌、真菌および / または寄生虫の感染症；白血病、リンパ腫および固形腫瘍（例えば癌腫および肉腫）、皮膚疾患（例えば乾癬）；細胞（例えば線維芽細胞、肝細胞、骨および骨髄細胞、軟骨または平滑筋細胞または上皮細胞）数の増大を特徴とする過形成に基づく疾患（例えば子宮内膜増殖症）；骨疾患および心血管疾患（例えば再狭窄および肥大）が含まれる。本化合物はまた、放射線、UV 治療および / または細胞増殖抑制治療によって引き起こされる DNA 損傷から、増殖性細胞（例えば毛髪、腸管、血液および前駆細胞）を保護するのに適している。

【0170】

例えば、それに限定されるものではないが、以下のがんは本発明の化合物によって治療することができる。脳腫瘍、例えば聴神経鞘腫、星状細胞腫、例えば毛様細胞星状細胞腫、線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性 (gemistocytary) 星状細胞腫、退形成星状細胞腫および膠芽腫、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍、例えばプロラクチン産生腫瘍、H G H (ヒト成長ホルモン) 産生腫瘍および A C T H 産生腫瘍 (副腎皮質刺激ホルモン)、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、髄膜腫 (meningeomas) および乏突起神経膠腫；神経腫瘍 (新生物)、例えば自律神経系の腫瘍、例えば神経芽腫、交感神経腫 (sympathicum)、神経節神経腫、傍神経節腫 (褐色細胞腫、クロム親和細胞腫) および頸動脈小体腫瘍、末梢神経系の腫瘍、例えば断端神経腫、神経線維腫、神経鞘腫 (神経線維鞘腫、シュワン細胞腫) および悪性シュワン細胞腫、ならびに中枢神経系の腫瘍、例えば脳および骨髄の腫瘍；腸管がん、例えば直腸癌、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸癌、小腸および十二指腸の腫瘍；眼瞼腫瘍、例えば基底細胞腫または基底細胞癌；膵臓がんまたは膵臓の癌腫；膀胱がんまたは膀胱の癌腫；肺がん (気管支の癌腫)、例えば小細胞気管支癌 (燕麦細胞癌) および非小細胞気管支癌 (N S C L C)、例えば扁平上皮癌、腺癌および大細胞型の気管支癌；乳がん、例えば乳癌、例えば浸潤性腺管癌、膠様癌、小葉の浸潤癌、管状癌、腺様嚢胞 (adenocystic) 癌および乳頭状癌；非ホジキンリンパ腫 (N H L)、例えばバーキットリンパ腫、低悪性度の非ホジキンリンパ腫 (N H L) および菌状息肉腫 (mucosis fungoides)；子宮がんまたは子宮内膜癌または子宮体癌；C U P 症候群 (原発不明がん)；卵巣がんまたは卵巣癌腫、例えば粘液性の、子宮内膜の、または漿液性のがん；胆嚢がん；胆管がん、例えばクラッキン腫瘍；精巣がん、例えば精巣上皮腫および非精巣上皮腫；リンパ腫 (リンパ肉腫)、例えば悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、例えば慢性リンパ性白血病、白血病性細網内皮症、免疫細胞腫、形質細胞腫 (多発性骨髄腫)、免疫芽細胞腫 (immunoblastoma)、バーキットリンパ腫、

Tゾーン菌状息肉症、大細胞型の退形成リンパ芽球腫およびリンパ芽球腫；喉頭がん、例えば声帯の腫瘍、声門上部、声門および声門下部の喉頭腫瘍；骨がん、例えば骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫瘍、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性骨異形成症、若年性骨嚢胞および動脈瘤性骨嚢胞；頭部および頸部の腫瘍、例えば唇、舌、口腔底、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭および中耳の腫瘍；肝臓がん、例えば肝細胞の癌腫または肝細胞癌（HCC）；白血病、例えば急性白血病、例えば急性リンパ性／リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）；慢性白血病、例えば慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）；胃がんまたは胃の癌腫、例えば乳頭、管状および粘液性腺癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌および未分化癌；黒色腫、例えば表在拡大型の結節性悪性黒子および末端黒子型黒色腫；腎臓がん、例えば腎細胞癌または副腎腫またはグラヴィッツ腫瘍；食道がんまたは食道の癌腫；陰茎がん；前立腺がん；咽喉がんまたは咽喉の癌腫、例えば鼻咽頭癌、中咽頭癌および下咽頭癌；網膜芽細胞腫、腔がんまたは腔の癌腫；扁平上皮癌、腺癌、上皮内癌、悪性黒色腫および肉腫；甲状腺癌、例えば乳頭、濾胞および甲状腺髄様癌、ならびに退形成癌；棘細胞腫、類表皮（epidormoid）癌および皮膚の扁平上皮癌；胸腺腫、尿道がんおよび外陰がん。

【0171】

新しい化合物は、前述の疾患の予防、短期または長期治療のために、任意選択により放射線療法、または例えば細胞増殖抑制性もしくは細胞傷害性物質、細胞増殖阻害剤、抗血管新生物質、ステロイドもしくは抗体などの他の「最先端」化合物と組み合わせて使用することもできる。

【0172】

一般式（I）の化合物は、それら自体で 사용할 ことができ、または本発明の他の活性物質と組み合わせて、任意選択により他の薬理的に活性な物質と組み合わせて使用することもできる。

【0173】

本発明の化合物と組み合わせて投与することができる化学療法剤には、それに限定されるものではないが、ホルモン、ホルモン類似体および抗ホルモン薬（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン）、LHRH作動薬および拮抗薬（例えば酢酸ゴセレリン、ロイプロリド（luprolide））、増殖因子（例えば「血小板由来増殖因子（PDGF）」、「線維芽細胞増殖因子（FGF）」、「血管内皮増殖因子（VEGF）」、「上皮増殖因子（EGF）」、「インスリン様増殖因子（IGF）」、「ヒト上皮増殖因子（HER、例えばHER2、HER3、HER4）」および「肝細胞増殖因子（HGF）」などの増殖因子）の阻害剤が含まれ、阻害剤は、例えば「増殖因子」抗体、「増殖因子受容体」抗体およびチロシンキナーゼ阻害剤、例えばセツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブおよびトラスツズマブ；代謝拮抗剤（例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばメトトレキサート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例えば5-フルオロウラシル、カペシタビンおよびゲムシタビン、プリンおよびアデノシン類似体、例えばメルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビンおよびペントスタチン、シタラビン、フルダラビン）；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン、例えばドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよびイダルビシン、マイトマイシン-C、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン）；白金誘導体（例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えばエストラムスチン、メクロレタミン（meclorethamine）、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニ

トロソ尿素、例えばカルムスチンおよびロムスチン、チオテパ)；有糸分裂阻害薬(例えばピンカアルカロイド、例えばピンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビンおよびピンクリスチン；ならびにタキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセル)；チューブリン(tubuline)阻害剤；P A R P阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤(例えばエピポドフィロトキシン、例えばエトポシドおよびエトポフォス(etopophos)、テニボシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤(例えばP D K 1阻害剤、B - R a f阻害剤、m T O R阻害剤、m T O R C 1阻害剤、P I 3 K阻害剤、二重m T O R / P I 3 K阻害剤、S T K 3 3阻害剤、A K T阻害剤、P L K 1阻害剤、C D Kの阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えばP T K 2 / F A K阻害剤)、タンパク質間相互作用阻害剤(例えばI A P、M c l - 1、M D M 2 / M D M X)、M E K阻害剤、E R K阻害剤、I G F - 1 R阻害剤、E r b B受容体阻害剤、ラパマイシン類似体(例えばエベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス)ならびに様々な化学療法剤、例えばアミホスチン、アナグレリド、クロドロネート、フィルグラスチム(filgrastin)、インターフェロン、インターフェロンアルファ、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミゾール、メスナ、ミトタン、パミドロネートおよびポルフィマーである。

【 0 1 7 4 】

他の可能な組合せパートナーは、2 - クロロデオキシアデノシン(chlorodesoxyadenosine)、2 - フルオロデオキシシチジン(fluorodesoxycytidine)、2 - メトキシエストラジオール(methoxyoestradiol)、2 C 4、3 - アレチン、1 3 1 - I - T M - 6 0 1、3 C P A、7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシカンブトテシン、1 6 - アザ - エポチロンB、A 1 0 5 9 7 2、A 2 0 4 1 9 7、アビラテロン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロベクチン - 7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、A G - 2 0 3 7、A P - 5 2 8 0、アバジコン、アボミン、アラノース(aranose)、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリストアチンP E、A V L B、A Z 1 0 9 9 2、A B X - E G F、A M G - 4 7 9(ガニツマブ)、A R R Y 1 6 2、A R R Y 4 3 8 1 6 2、A R R Y - 3 0 0、A R R Y - 1 4 2 8 8 6 / A Z D - 6 2 4 4(セルメチニブ)、A R R Y - 7 0 4 / A Z D - 8 3 3 0、A R - 1 2、A R - 4 2、A S - 7 0 3 9 8 8、A X L - 1 7 1 7、A Z D - 8 0 5 5、A Z D - 5 3 6 3、A Z D - 6 2 4 4、A R Q - 7 3 6、A R Q 6 8 0、A S - 7 0 3 0 2 6(ピマセルチブ(primasertib))、アバスチン、A Z D - 2 0 1 4、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、B A Y - 4 3 - 9 0 0 6、B A Y 8 0 - 6 9 4 6、B B R - 3 4 6 4、B B R - 3 5 7 6、ベバシツマブ、B E Z - 2 3 5、ニクエン酸ピリコダル、B C X - 1 7 7 7、B K M - 1 2 0、ブレオシン(bleocin)、B L P - 2 5、B M S - 1 8 4 4 7 6、B M S - 2 4 7 5 5 0、B M S - 1 8 8 7 9 7、B M S - 2 7 5 2 9 1、B M S - 6 6 3 5 1 3、B M S - 7 5 4 8 0 7、B N P - 1 3 5 0、B N P - 7 7 8 7、B I B W 2 9 9 2(アフアチニブ、t o m t o v o k)、B I B F 1 1 2 0(バルガテフ(vargatef))、B I 8 3 6 8 4 5、B I 2 5 3 6、B I 6 7 2 7、B I 8 3 6 8 4 5、B I 8 4 7 3 2 5、B I 8 5 3 5 2 0、B I I B - 0 2 2、ブレオマイシン酸、ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、プリバニブ、プリオスタチン - 1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブスルファン、B Y L - 7 1 9、C A - 4プロドラッグ、C A - 4、C a p C e l l、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カベシタピン、カルボキシフタラトプラチン(carboxyphthalatoplatin)、C C I - 7 7 9、C C - 1 1 5、C C - 2 2 3、C E P - 7 0 1、C E P - 7 5 1、C B T - 1セフィキシム、セフラトニン(ceflatonin)、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、C H 4 9 8 7 6 5 5 / R O - 4 9 8 7 6 5 5、クロロトリアニセン、シレンジタイド、シクロスポリン、C D A - I I、C D C - 3 9 4、C K D - 6 0 2、C K I - 2 7、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチンA 4、C O T阻害剤、C H S - 8 2 8、C H - 5 1 3 2 7 9 9、C L L - T h e r a、C M T - 3クリプトフィシン5 2、C T P - 3 7、C T L A - 4モノクローナル抗体、C P - 4 6 1、C V - 2 4 7、シアノモルホリノドキシソルビ

10

20

30

40

50

シン、シタラビン、D 2 4 8 5 1、デシタビン、デオキシソルビシン (deoxorubicin)、デオキシルビシン (deoxyrubicin)、デオキシコホルマイシン、デブシペプチド、デスオキシエポチロン (desoxyepothilone) B、デキサメタゾン、デクスラゾキサン (dexrazoxan et)、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン 10、ドラニダゾール、DS - 7 4 2 3、E 7 0 1 0、E - 6 2 0 1、エダトレキセート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EGFR 阻害剤、EKB - 5 6 9、EKB - 5 0 9、エンザスタウリン、エルサミトルシン、エポチロン B、エブラツズマブ、ER - 8 6 5 2 6、エルロチニブ、ET - 1 8 - OCH₃、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール (ethynyloestradiol)、エキサテカン、メシル酸エキサテカン、エキセメスタン、エキシスリンド、フェンレチニド、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFOX 4、FOLFIRI、フォルメスタン、フォテムスチン、ガラルピシン、ガリウムマルトレート、ゲフィチニブ (gefinitib)、ゲムツズマブ、ジャイマテカン、グルフォスファミド、GCS - IOO、GDC - 0 6 2 3、GDC - 0 9 4 1 (ピクトレリシブ (pictrelisib))、GDC - 0 9 8 0、GDC - 0 0 3 2、GDC - 0 0 6 8、GDC - 0 3 4 9、GDC - 0 8 7 9、G 1 7 D T 免疫原、GMK、GPX - 1 0 0、gp 1 0 0 - ペプチドワクチン、GSK - 5 1 2 6 7 6 6、GSK - 6 9 0 6 9 3、GSK - 1 1 2 0 2 1 2 (トラメチニブ)、GSK - 2 1 1 8 4 3 6 (ダブルフェニブ)、GSK - 2 1 2 6 4 5 8、GSK - 2 1 3 2 2 3 1 A、GSK - 2 3 3 4 4 7 0、GSK - 2 1 1 0 1 8 3、GSK - 2 1 4 1 7 9 5、GW 2 0 1 6、グラニセトロン、ハーセプチン (herceptine)、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イバンドロネート、イブリツモマブ、イダトレキセート (idatrexate)、イデネストロール (idenestrol)、IDN - 5 1 0 9、IGF - 1 R 阻害剤、IMC - 1 C 1 1、IMC - A 1 2 (シクスツムマブ)、イムノール (immunol)、インジスラム、インターフェロンアルファ - 2 a、インターフェロンアルファ - 2 b、ペグ化インターフェロンアルファ - 2 b、インターロイキン - 2、INK - 1 1 1 7、INK - 1 2 8、INSM - 1 8、イオナファルニブ (ionafarnib)、イピリムマブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリノ - B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX - 2、JSF - 1 5 4、J - 1 0 7 0 8 8、結合型エストロゲン、カハリド (kahalid) F、ケトコナゾール、KW - 2 1 7 0、KW - 2 4 5 0、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイボレリン (leuporelin)、レキシドロナム、LGD - 1 5 5 0、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメテレキソール、ロソキサントロン、LU 2 2 3 6 5 1、ラルトテカン、LY - S 6 A K T 1、LY - 2 7 8 0 3 0 1、マホスファミド、マリマスタット、メクロレタミン (mechloretamine)、MEK 阻害剤、MEK - 1 6 2、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MED I - 5 7 3、MEN - 1 0 7 5 5、MDX - H 2 1 0、MDX - 4 4 7、MDX - 1 3 7 9、MGV、ミドスタウリン、ミノドロロン酸、マイトマイシン、ミボプリン、MK - 2 2 0 6、MK - 0 6 4 6 (ダロツズマブ (dalotuzumab))、MLN 5 1 8、モテクサフィンガドリニウム、MS - 2 0 9、MS - 2 7 5、MX 6、ネリドロネート、ネラチニブ、ネクサバール、ネオバスタット、ニロチニブ、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキシド、ノレリン (norelin)、N - アセチルシステイン、0 6 - ベンジルグアニン、オブリメルセン、オメプラゾール、オンコファージ、oncoVEX^{GM - CSF}、オルミプラチン (oriplatin)、オルタタキセル、OX 4 4 抗体、OSI - 0 2 7、OSI - 9 0 6 (リンシチニブ (linsitinib))、4 - 1 B B 抗体、オキサントラゾール (oxantrazole)、エストロゲン、パニツムマブ、パツピロン (patupilone)、ペグフィルグラスチム、PCK - 3 1 4 5、ペグフィルグラスチム、PBI - 1 4 0 2、PBI - 0 5 2 0 4、PDO 3 2 5 9 0 1、PD - 1 抗体、PEG - パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、PEP - 0 0 5、PF - 0 5 1 9 7 2 8 1、PF - 0 5 2 1 2 3 8 4、PF - 0 4 6 9 1 5 0 2、PHT - 4 2 7、P - 0 4、PKC 4 1 2、P 5 4、PI - 8 8、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリックス (pentrix)、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペ

10

20

30

40

50

ルツズマブ、PI3K阻害剤、PI3K/mTOR阻害剤、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426(ベムラフェニブ)、PLX-3603/RO-5212054、PT-100、PWT-33597、PX-866、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピクサントロン、フェノクソディオールO、PKI166、プレビトレキセド(plevitrexed)、プリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、キナメド(quinamed)、キヌプリスチン、R115777、RAF-265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA-119/BAY869766、RDEA-436、レベッカマイシン類似体、受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤、レブリミド(revimid)、RG-7167、RG-7304、RG-7421、RG-7321、RG7440、リゾキシシ、rhu-MAb、リンファベート(rinfabate)、リセドロネート、リツキシマブ、ロバツムマブ(robotumumab)、ロフェコキシブ、RO-31-7453、RO-5126766、RO-5068760、RPR109881A、ルビダゾン(rubidazone)、ルビテカン、R-フルルビプロフェン、RX-0201、S-9788、サバルピシン(sabarubicin)、SAAHA、サルグラモスチム、サトラプラチン、SB408075、Se-015/Ve-015、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SR-13668、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、スーテント、T900607、T138067、TAK-733、TAS-103、タセジナリン、タラポルフィン、タルセバ、タリキダル(tariquitar)、タシスラム(tasisulam)、タキソテール、タクサオブレキシシ、タザロテン、テガフル、テモゾロミド(temozolamide)、テスミリフェン、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシシ、テザシタビン(tezacitabine)、サリドマイド、テラルクス(theralux)、テラルピシン、チマルファシン、チメクタシン(thymectacin)、チアゾフリシ、ティピファルニブ、チラパザミン、トクラデシシ、トミュデックス、トレモフィン(toremofin)、トラベクテジン、TransMID-107、トランスレチノイン(transretinic)酸、トラスツズマブ(trastuzumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD258、タイケルブ/タイバープ、ウロシジン(urocidin)、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチシ、ピンフルニシ、ビルリジン(virulizin)、WX-UK1、WX-554、ベクティビックス(登録商標)、ゼローダ、XELOX、XL-147、XL-228、XL-281、XL-518/R-7420/GDC-0973、XL-765、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ZSTK-474、ゾレドロネートおよびゾスキダルである。

【0175】

適切な調製物には、例えば、錠剤、カプセル、坐剤、溶液、特に注射用溶液(s.c.、i.v.、i.m.)および注入用溶液、エリキシル剤、乳剤または分散性散剤が含まれる。薬学的に活性な化合物(複数可)の含量は、組成物全体の0.1~90重量%、好ましくは0.5~50重量%の範囲、すなわち以下に特定する用量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。特定される用量は、必要に応じて1日数回投与することができる。

適切な錠剤は、例えば、活性物質(複数可)を、公知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはラクトース、崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンもしくはアルギン酸、結合剤、例えばデンプンもしくはゼラチン、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはタルク、および/または放出遅延剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースもしくはポリ酢酸ビニルと混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層を含むこともできる。

被覆錠剤は、それに応じて、錠剤と同様にして生成されたコアを、錠剤を被覆するのに

通常使用される物質、例えばコリドン (collidone) またはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖類で被覆することによって調製することができる。遅延放出を達成し、または不適合性を予防するために、コアは、いくつかの層からなることもできる。同様に、錠剤の被覆は、遅延放出を達成するために、可能な場合には錠剤に関して先に列挙した賦形剤を使用して、いくつかの層からなることができる。

【0176】

本発明の活性物質またはその組合せを含有するシロップまたはエリキシル剤は、甘味料、例えばサッカリン (saccharine)、シクラミン酸、グリセロールまたは糖類および調味料、例えば香料、例えばバニリンまたはオレンジ抽出物をさらに含有することができる。また、懸濁補助剤または増粘剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物、または保存剤、例えば p - ヒドロキシベンゾエートを含むことができる。

10

注射および注入用の溶液は、通常の方式で、例えば等張剤、保存剤、例えば p - ヒドロキシベンゾエート、または安定剤、例えばエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩を添加して、任意選択により乳化剤および/または分散剤を使用して調製され、希釈剤として水が使用される場合には、任意選択により例えば有機溶媒を溶媒和剤または溶解助剤として使用することができ、注射用バイアルもしくはアンプル、または注入用ボトルに移される。

1 つもしくは複数の活性物質または活性物質の組合せを含有するカプセルは、例えば、活性物質を、不活性な担体、例えばラクトースまたはソルビトールと混合し、それをゼラチンカプセルに充填することによって調製され得る。

20

【0177】

適切な坐剤は、例えばこの目的で提供される担体、例えば中性脂肪またはポリエチレングリコールまたはその誘導体と混合することによって作製され得る。

【0178】

使用できる賦形剤には、例えば、水、薬学的に許容される有機溶媒、例えばパラフィン (例えば石油留分)、植物油 (例えば落花生油またはゴマ油)、単官能性または多官能性アルコール (例えばエタノールまたはグリセロール)、担体、例えば天然鉱物粉末 (例えばカオリン、粘土、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末 (例えば高分散性ケイ酸およびケイ酸塩)、糖類 (例えば甘蔗糖、ラクトースおよびグルコース)、乳化剤 (例えばリグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプンおよびポリビニルピロリドン)、ならびに滑沢剤 (例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウム) が含まれる。

30

【0179】

調製物は、通常の方法によって、好ましくは経口または経皮経路によって、最も好ましくは経口経路によって投与される。経口投与では、錠剤は、当然のことながら前述の担体とは別に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸二カルシウムなどの添加剤と一緒に、デンプン、好ましくはバレイショデンプン、ゼラチンなどの様々な添加剤を含有することができる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクなどの滑沢剤も、打錠過程で同時に使用することができる。水性懸濁液の場合、活性物質は、前述の賦形剤に加えて様々な調味料または着色剤と組み合わせることができる。

40

非経口使用では、活性物質と適切な液体担体の溶液を使用することができる。

静脈内使用のための投与量は、1 時間当たり 1 ~ 1 0 0 0 m g、好ましくは 1 時間当たり 5 m g および 5 0 0 m g の間である。

【0180】

しかし時として、体重、投与経路、薬物に対する個々の応答、その製剤の性質、および薬物が投与される時間または間隔に応じて、特定の量から逸脱することが必要になる場合がある。したがって、ある場合には、前述の最小用量未満の使用で十分な場合があり、他の場合には、上限を超えなければならないこともある。多量を投与する場合には、その日

50

の内でいくつかの少用量に分割することが妥当なことがある。

【 0 1 8 1 】

以下の製剤の例は、本発明の範囲を制限することなく本発明を例示するものである。

医薬製剤の例

A) 錠剤 錠剤 1 個当たり

式 (I) の活性物質 1 0 0 m g

ラクトース 1 4 0 m g

トウモロコシデンプン 2 4 0 m g

ポリビニルピロリドン 1 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 5 m g

5 0 0 m g

10

微粉化活性物質、ラクトースおよびいくらかのトウモロコシデンプンを、一緒に混合する。混合物をふるいにかけて、次にポリビニルピロリドン水溶液で湿潤させ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。その顆粒、残りのトウモロコシデンプンおよびステアリン酸マグネシウムをふるいにかけて、一緒に混合する。混合物を圧縮して、適切な形状およびサイズの錠剤を生成する。

【 0 1 8 2 】

B) 錠剤 錠剤 1 個当たり

式 (I) の活性物質 8 0 m g

ラクトース 5 5 m g

トウモロコシデンプン 1 9 0 m g

微結晶性セルロース 3 5 m g

ポリビニルピロリドン 1 5 m g

ナトリウムカルボキシメチルデンプン 2 3 m g

ステアリン酸マグネシウム 2 m g

4 0 0 m g

20

微粉化活性物質、いくらかのトウモロコシデンプン、ラクトース、微結晶性セルロースおよびポリビニルピロリドンを、一緒に混合し、混合物をふるいにかけて、残りのトウモロコシデンプンおよび水で処理して顆粒を形成し、それを乾燥させ、ふるいにかける。ナトリウムカルボキシメチルデンプンおよびステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、この混合物を圧縮して、適切なサイズの錠剤を形成する。

30

【 0 1 8 3 】

C) アンプル溶液

式 (I) の活性物質 5 0 m g

塩化ナトリウム 5 0 m g

注射用の水 5 m L

【 0 1 8 4 】

活性物質を、それ自体の pH または任意選択により pH 5 . 5 ~ 6 . 5 で水に溶解し、塩化ナトリウムを添加して等張にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次にこれを滅菌し、溶融によって封止する。アンプルは、5 m g、2 5 m g および 5 0 m g の活性物質を含有する。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 31/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/00
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100147588

弁理士 渡辺 浩司

(72)発明者 シュタットミュラー ハイנטツ

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

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 0 3 1 1 5 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 5 7 0 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 5 9 4 0 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 7 - 5 0 2 8 2 1 (J P , A)
 特表 2 0 0 7 - 5 1 7 8 0 7 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 4 4 0 5 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 3 - 5 0 9 4 2 8 (J P , A)
 特表 2 0 0 2 - 5 2 7 3 5 9 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 5 6 7 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 9 - 5 2 0 7 2 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)