

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-503570

(P2014-503570A)

(43) 公表日 平成26年2月13日 (2014. 2. 13)

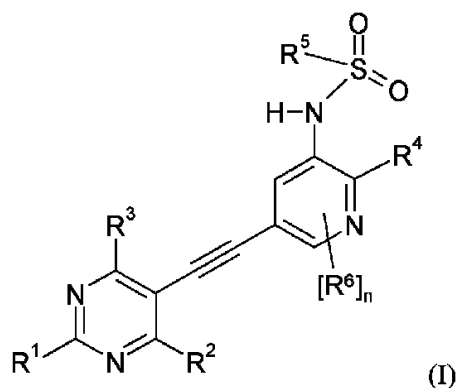
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06 C S P	4 C O 6 3
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-550871 (P2013-550871)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成24年1月25日 (2012. 1. 25)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成25年9月25日 (2013. 9. 25)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/051165		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02012/101184		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成24年8月2日 (2012. 8. 2)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	11152222.3		ラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成23年1月26日 (2011. 1. 26)	(74) 代理人	100092093
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		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】 新規な5-アルキニル-ピリジン

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) の5-アルキニル-ピリジン、P I 3 K αの活性の阻害薬としてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物、ならびにがんなどの過度または異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患および付随する状態を治療および／または予防するための薬剤としてのそれらの使用に関する。基R¹～R⁶およびnは、請求項および明細書中で付与される意味を有する。

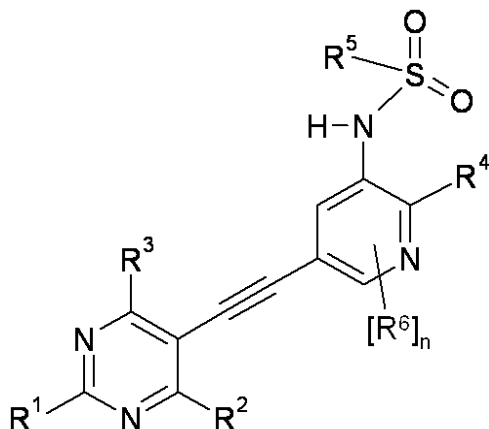


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

に記載の化合物

[式中、

R^1 は、 $-H$ または $-NH_2$ であり；

R^2 は、 $-C_{6-10}$ アリールまたは 5～12 員ヘテロアリールであり、これらの基のいずれも、独立に、1 つまたは複数の R^7 または R^8 で置換されていてもよく；

R^3 は、 $-C_{1-5}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- $O-C_{1-5}$ アルキル、または $-O-C_{1-5}$ ハロアルキルから選択され；

R^5 は、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、または 5～12 員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1 つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよい）から選択されるか、または

R^5 は、 $-N(R^{12}, R^{13})$ であり；

R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- $O-C_{1-5}$ アルキル、または $-O-C_{1-5}$ ハロアルキルから選択され；

n は、0、1 または 2 であり；

R^7 、 R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12 員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル- $O-R^9$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル- $S-R^9$ 、または $-C_{1-5}$ アルキル- $N(R^9, R^{10})$ （これらの基のすべては、独立に、1 つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい）から選択されるか；または

R^7 、 R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-ニトロ$ 、 $-O-R^9$ 、 $-N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^9$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^9$ 、 $-N(R^{17})C(O)SR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(R^{17})=NR^9$ 、 $-C(R^{17})=NOR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-S(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-OS(O)R^9$ 、 $-OS(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})O(R^9)$ 、 $-CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-OC(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-OCN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(S)R^9$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2R^9$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{18})CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ また

は $-C(S)N(R^9, R^{10})$ から選択されるか；または

R^7 および R^8 は、それらが結合している原子と一緒にあって、部分飽和または完全飽和の $-C_{4-8}$ シクロアルキルまたは4～8員ヘテロシクリル（これらの基のいずれも、独立に1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい）を形成し；

R^9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-C_{1-5}$ アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(C_{1-5}$ アルキル, C_{1-5} アルキル)（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい）から選択され；

R^{10} は、 $-H$ 、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-C_{1-5}$ アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(C_{1-5}$ アルキル, C_{1-5} アルキル)（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい）から選択されるか；または

R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルを形成し；

R^{11} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、または $-C(O)CH_3$ から選択されるか；または

R^{11} は、 $-NH-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(C_{1-5}$ アルキル, C_{1-5} アルキル)、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-S-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリールまたは5～12員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-i$ プロピル、 $-i$ ソプロピル、 $-シクロプロピル$ 、 $-ブチル$ 、 $-i$ ソ $-ブチル$ 、 $-tert$ $-ブチル$ 、 $-シクロブチル$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-シクロヘキシル$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3, CH_2CH_3)$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-ピラゾリジニル$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-テトラヒドロフリル$ 、 $-テトラヒドロピラニル$ 、 $-N$ -メチルピペラジニル、 $-ピロリジニル$ 、 $-モルホリニル$ または $-ニトロ$ で置換されていてもよい）から選択され；

R^{12} は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-C_{1-5}$ アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(C_{1-5}$ アルキル, C_{1-5} アルキル)（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい）から選択され；

R^{13} は、 $-H$ 、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-C_{1-5}$ アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(C_{1-5}$ アルキル, C_{1-5} アルキル)（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい）から選択されるか；または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～14員ヘテロシクリル（該基は、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい）を形成し；

10

20

30

40

50

R^{14} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ または $-NO_2$ から選択されるか；または

R^{14} は、 $-NH-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(C_{1-5}$ アルキル、 C_{1-5} アルキル)、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-S-C_{1-5}$ アルキル、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-i\text{-}Pr$ 、 $-i\text{-}Pr$ 、 $-cyclo\text{-}Pr$ 、 $-Bu$ 、 $i\text{-}Bu$ 、 $t\text{-}Bu$ 、 $-cyclo\text{-}Bu$ 、 $-cyclopentyl$ 、 $-cyclohexyl$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3, CH_2CH_3)$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-\text{pyridinyl}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-tetrahydrofuryl$ 、 $-tetrahydropyridyl$ 、 $-N\text{-}methyl\text{-}piperidinyl$ 、 $-piperidinyl$ 、 $-morpholinyl$ または $-NO_2$ で置換されていてもよい）から選択され；

10

R^{15} および R^{16} は、同一または異なって、独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、または $-NO_2$ から選択されるか；または

R^{15} および R^{16} は、同一または異なって、独立に、 $-NH-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(C_{1-5}$ アルキル、 C_{1-5} アルキル)、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-S-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、または5～12員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-i\text{-}Pr$ 、 $-i\text{-}Pr$ 、 $-cyclo\text{-}Pr$ 、 $-Bu$ 、 $i\text{-}Bu$ 、 $t\text{-}Bu$ 、 $-cyclo\text{-}Bu$ 、 $-cyclopentyl$ 、 $-cyclohexyl$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3, CH_2CH_3)$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-\text{pyridinyl}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-tetrahydrofuryl$ 、 $-tetrahydropyridyl$ 、 $-N\text{-}methyl\text{-}piperidinyl$ 、 $-piperidinyl$ 、 $-morpholinyl$ または $-NO_2$ で置換されていてもよい）から選択されるか；または

20

30

R^{15} および R^{16} は、それらが結合している原子と一緒に、部分飽和または完全飽和の $-C_{3-10}$ シクロアルキルまたは4～8員ヘテロシクリル（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-i\text{-}Pr$ 、 $-i\text{-}Pr$ 、 $-cyclo\text{-}Pr$ 、 $-Bu$ 、 $i\text{-}Pr$ 、 $t\text{-}Bu$ 、 $-cyclo\text{-}Bu$ 、 $-cyclopentyl$ 、 $-cyclohexyl$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3, CH_2CH_3)$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-\text{pyridinyl}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-tetrahydrofuryl$ 、 $-tetrahydropyridyl$ 、 $-N\text{-}methyl\text{-}piperidinyl$ 、 $-piperidinyl$ 、 $-morpholinyl$ または $-NO_2$ で置換されていてもよい）を形成し；

40

R^{17} 、 R^{18} は、同一または異なって、独立に、 $-H$ 、 $-NH-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(C_{1-5}$ アルキル、 C_{1-5} アルキル)、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-S-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、または5～12員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、

50

—NH₂、—CH₃、—CH₂CH₃、—CF₃、—S(O)₂CH₃、—C(O)CH₃、—プロピル、—イソプロピル、—シクロプロピル、—ブチル、—i s o—ブチル、—t e r t—ブチル、—シクロブチル、—シクロペンチル、—シクロヘキシル、—NH—CH₃、—N(CH₃)₂、—N(CH₂CH₃)₂、—NH—CH₂CH₃、—N(CH₃, CH₂CH₃)、—O—CH₃、—O—CH₂CH₃、—S—CH₃、—C(O)NHCH₃、—C(O)N(CH₃)₂、—C(O)NH—CH₂CH₃、—C(O)N(CH₂CH₃)₂、—C(O)—ピラゾリジニル、—OCF₃、—OCHF₂、—テトラヒドロフリル、—テトラヒドロピラニル、—N—メチルピペラジニル、—ピロリジニル、—モルホリニル、または—ニトロで置換されていてもよい)から選択される]であって、

化合物(1)は、それらの互変異性体、ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態で、またはこれらのそれぞれの塩として存在していてもよい、化合物。

10

【請求項2】

n = 0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R⁵が、請求項1で定義された通りの1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、—C₁₋₅アルキル、3～14員ヘテロシクリル、—C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール、または—N(R¹², R¹³)から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

20

【請求項4】

R⁵が、請求項1で定義された通りの置換基の1つまたは複数で置換されていてもよい5～12員ヘテロアリールである、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R⁵が、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、N—Me—イミダゾリル、またはN—Me—ピラゾリル(各基のすべては、請求項1で定義された通りの置換基の1つまたは複数で置換されていてもよい)から選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R⁵が、—C₁₋₅アルキル、ピロリジニル、またはフェニル(これらの基のすべては、独立に、請求項1で定義された通りの置換基の1つまたは複数で置換されていてもよい)である、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項7】

R²が、フェニルまたはピリジル(これらの基のいずれも、独立に、請求項1で定義された通りの置換基の1つまたは複数で置換されていてもよい)である、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁴が、—H、ハロゲン、—C₁₋₅アルキルまたは—O—C₁₋₅アルキルである、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R⁷およびR⁸が、同一または異なって、独立に、—C₁₋₅アルキル、—C₃₋₁₀シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、—O—C₁₋₅アルキル、—S—C₁₋₅アルキルまたは—C₁₋₅アルキル—N(R⁹, R¹⁰)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、—CN、=S、ハロゲン、またはR¹¹で置換されていてもよい)から選択されるか；または

40

R⁷およびR⁸が、同一または異なって、独立に、—CF₃、—OCF₃、ハロゲン、—CN、—O—R⁹、—N(R⁹, R¹⁰)、—N(R¹⁷)C(O)R⁹、—SR⁹、—S(O)₂R⁹、—S(O)₂N(R⁹, R¹⁰)、—C(O)R⁹、—C(O)OR⁹、—C(O)N(R⁹, R¹⁰)、—C(O)N(R¹⁷)O(R⁹)、—CN(R¹⁷)N(R⁹, R¹⁰)、—OC(O)N(R⁹, R¹⁰)、—OCN(R¹⁷)N(R⁹, R¹⁰)または—N(R¹⁷)S(O)₂R⁹から選択され、ここで、R⁹、R¹⁰およびR¹⁷は、請求項1の通りに定義される、

50

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 0】

R^7 および R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって、部分飽和または完全飽和の $-C_{4-8}$ シクロアルキルまたは 4 ～ 8 員ヘテロシクリル（これらの基のいずれも、独立に、1 つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい）を形成し、ここで、 R^{11} は、請求項 1 で定義された通りである、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^9 が、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3 ～ 14 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル)（これらの基のすべては、独立に、1 つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲンまたは R^{11} で置換されていてもよい）から選択され、

R^{10} が、 $-H$ 、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3 ～ 14 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- $O-C_{1-5}$ アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル)（これらの基のすべては、独立に、1 つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲンまたは R^{11} で置換されていてもよい）から選択され、ここで、 R^{11} は、請求項 1 に記載の通り定義される、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^9 および R^{10} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲンまたは R^{11} （ここで、 R^{11} は、請求項 1 に記載の通りに定義される）で独立に置換されていてもよい 3 ～ 14 員ヘテロシクリルを形成している、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

10

20

【化 2】

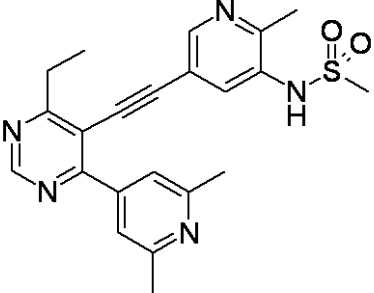
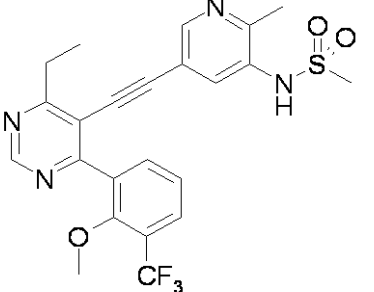
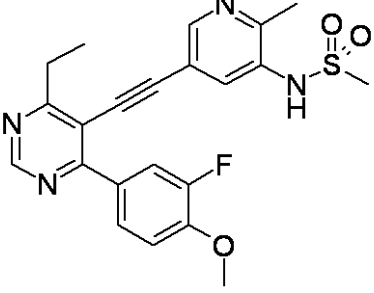
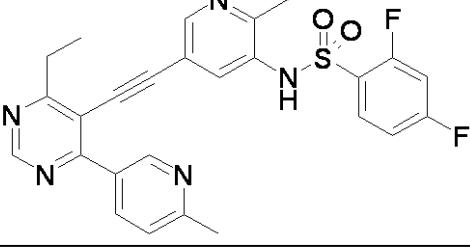
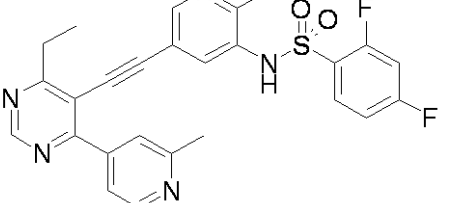
例 番 号	分 子 構 造	化 学 名
1		N-{5-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
2		N-{5-[4-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
3		N-{5-[4-エチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
4		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
5		N-{5-[4-エチル-6-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

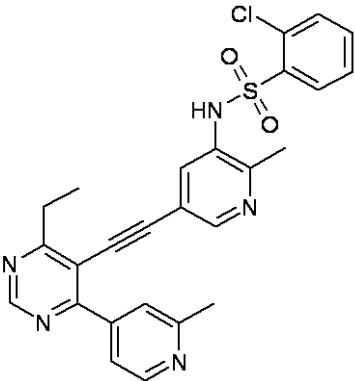
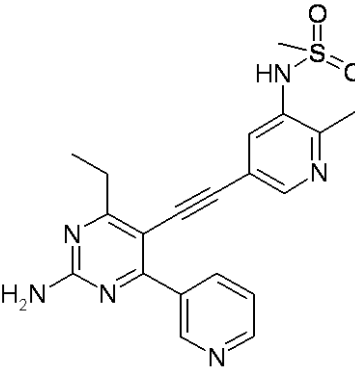
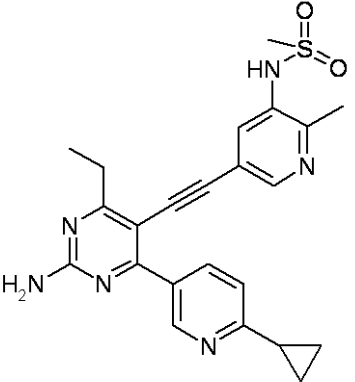
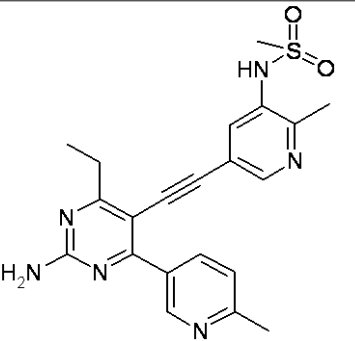
6		N-[5-[4-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
7		N-[5-[4-エチル-6-(2-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
8		N-[5-[4-エチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
9		N-[5-[4-エチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
10		N-[5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

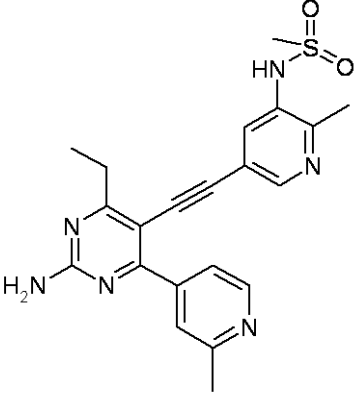
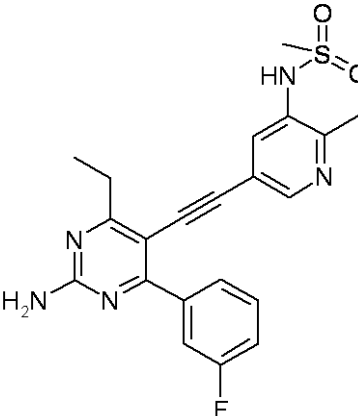
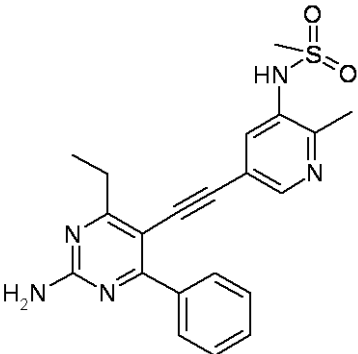
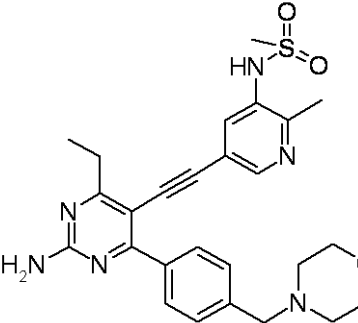
11		2-クロロ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド
12		N-[5-(2-アミノ-4-エチル-6-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
13		N-[5-[2-アミノ-4-(6-シクロプロピル-ピリジン-3-イル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
14		N-[5-[2-アミノ-4-エチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

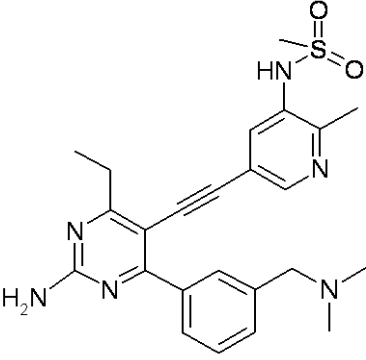
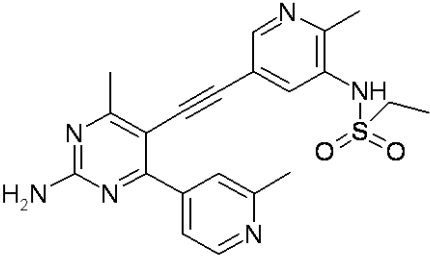
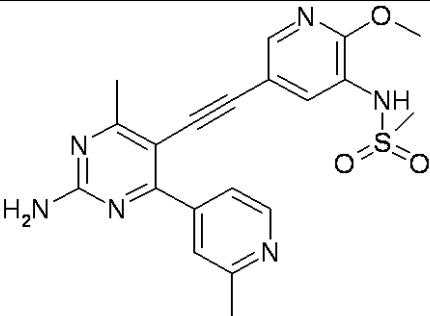
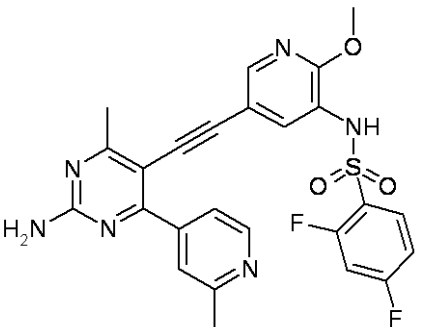
15		N-{5-[2-アミノ-4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
16		N-{5-[2-アミノ-4-エチル-6-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
17		N-[5-(2-アミノ-4-エチル-6-フェニル-ピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
18		N-{5-[2-アミノ-4-エチル-6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

10

20

30

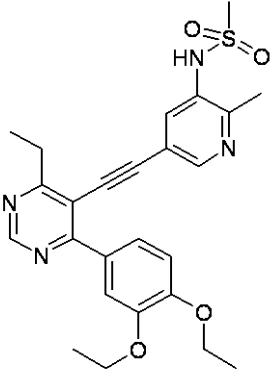
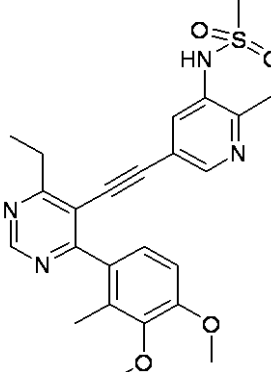
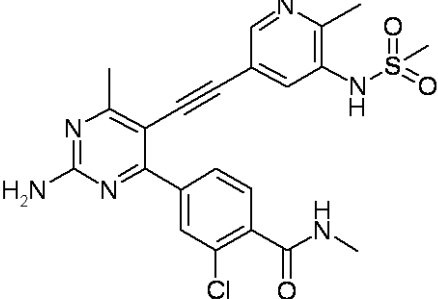
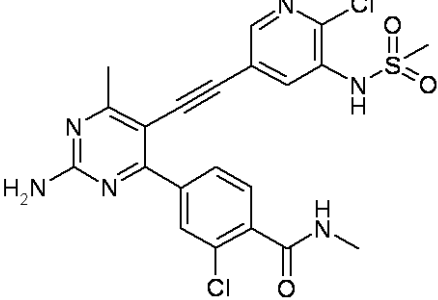
40

19		N-[5-[2-アミノ-4-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
20		エタンスルホン酸[5-[2-アミノ-4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-アミド
21		N-[5-[2-アミノ-4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メトキシ-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
22		N-[5-[2-アミノ-4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メトキシ-ピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

23		N-{5-[4-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
24		N-{5-[4-(3,4-ジメトキシ-2-メチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
25		4-[2-アミノ-5-(5-メタンスルホニルアミノ-6-メチル-ピリジン-3-イルエチニル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-2-クロロ-N-メチル-ベンズアミド
26		4-[2-アミノ-5-(6-クロロ-5-メタンスルホニルアミノ-ピリジン-3-イルエチニル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-2-クロロ-N-メチル-ベンズアミド

10

20

30

40

27		N-(5-{4-エチル-6-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-イルエチニル}-2-メチル-ピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
29		N-[5-[4-(3-シアノ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
30		N-[5-[4-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
32		N-(5-{2-アミノ-4-エチル-6-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-イルエチニル}-2-メチル-ピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
33		N-[5-[2-アミノ-4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

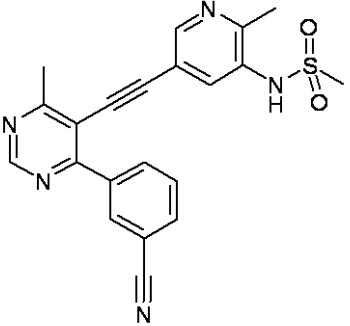
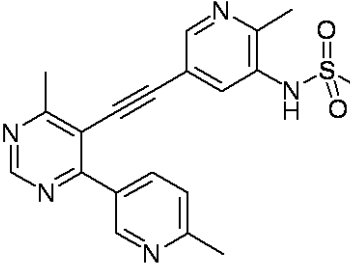
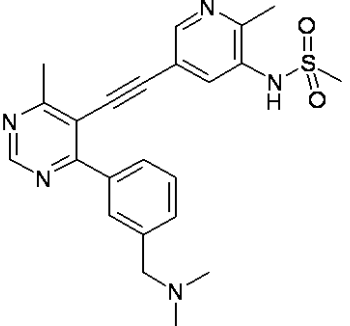
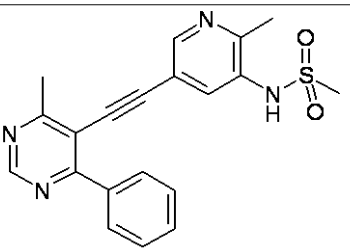
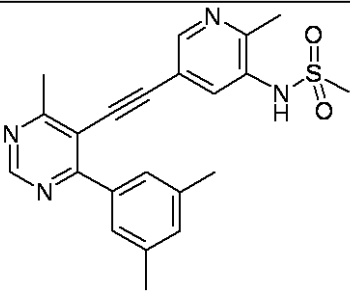
34		N-[5-[2-アミノ-4-(3-シアノ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
35		N-[5-[2-アミノ-4-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
36		N-[5-[2-アミノ-4-エチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
37		N-[5-[4-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
38		N-[2-メチル-5-[4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

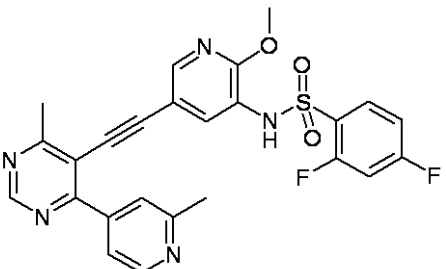
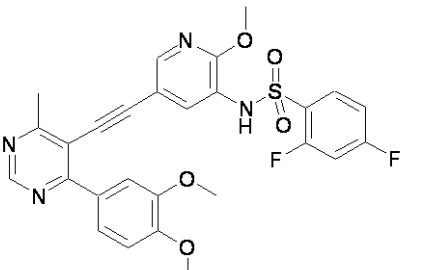
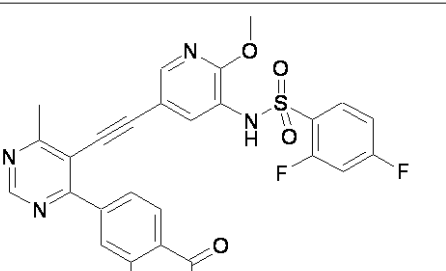
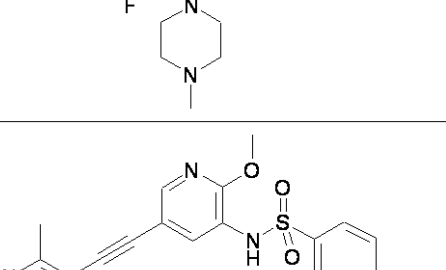
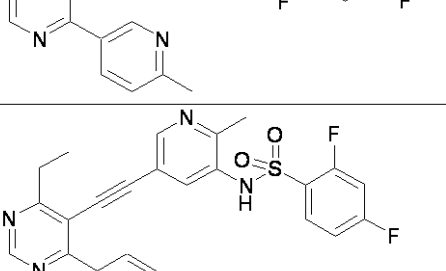
39		N-{5-[4-(3-シアノ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
40		N-[2-メチル-5-[4-メチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
41		N-[5-[4-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
42		N-[2-メチル-5-(4-メチル-6-フェニル-ピリミジン-5-イルエチニル)-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
43		N-[5-[4-(3,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

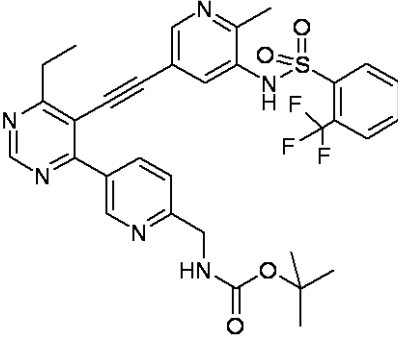
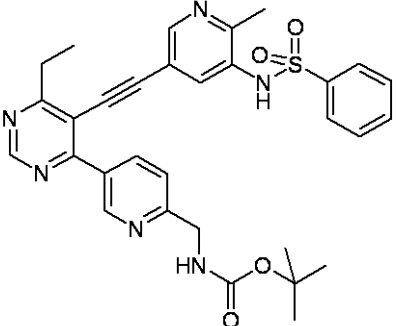
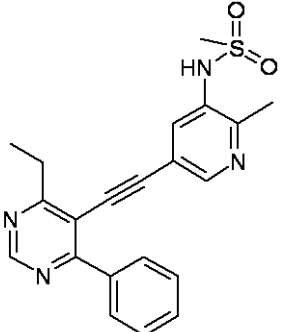
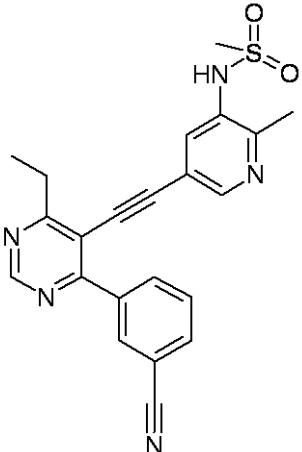
44		2,4-ジフルオロ-N-[2-メトキシ-5-[4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド
45		N-[5-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メトキシ-ピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド
46		2,4-ジフルオロ-N-(5-[4-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド
47		2,4-ジフルオロ-N-[2-メトキシ-5-[4-メチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド
48		(5-[5-[5-(2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-6-メチル-ピリジン-3-イルエチニル]-6-エチル-ピリミジン-4-イル]-ピリジン-2-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

10

20

30

40

49		(5-{6-エチル-5-[6-メチル-5-(2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-ピリジン-3-イルエチニル]-ピリミジン-4-イル}-ピリジン-2-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル
50		{5-[5-(5-ベンゼンスルホニルアミノ-6-メチル-ピリジン-3-イルエチニル)-6-エチル-ピリミジン-4-イル]-ピリジン-2-イルメチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル
52		N-[5-(4-エチル-6-フェニル-ピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
55		N-{5-[4-(3-シアノ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

56		N-{5-[4-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
57		N-{5-[4-エチル-6-(2-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
58		N-{5-[4-(2,6-ジメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
60		N-[5-(4-エチル-6-o-トリル-ピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド
61		N-{5-[4-エチル-6-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

62		N-{5-[4-エチル-6-(2-メトキシフェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
63		N-{5-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
64		N-{5-[4-エチル-6-(3-イソプロポキシフェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
66		N-{5-[4-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
67		N-{5-[4-エチル-6-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
68		N-{5-[4-エチル-6-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

70		N-[5-[4-エチル-6-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
71		N-[5-[4-エチル-6-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
72		4-[6-エチル-5-(5-メタンスルホニルアミノ-6-メチル-ピリジン-3-イルエチニル)-ピリミジン-4-イル]-3-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンズアミド
75		N-[5-[4-(2-tert-ブチル-ピリジン-4-イル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
76		N-[5-[4-エチル-6-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

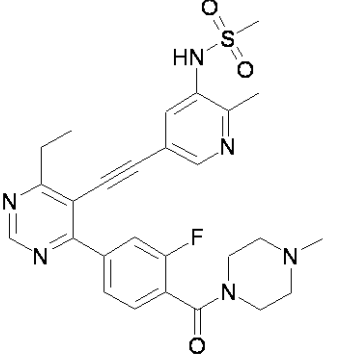
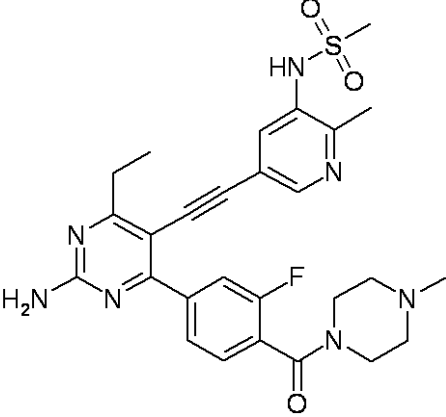
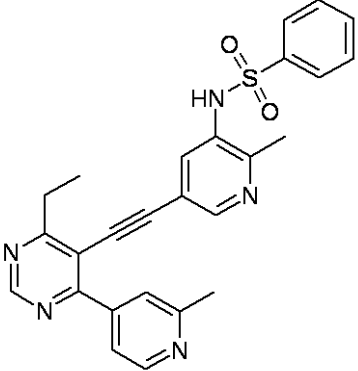
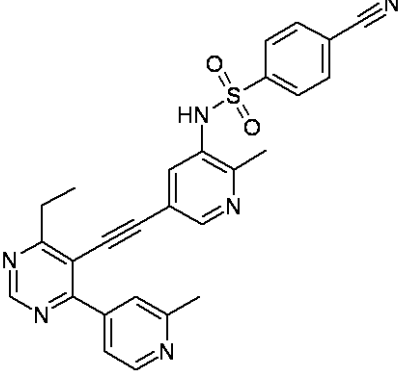
77		N-[5-[4-(5-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
78		N-[5-[4-(4-アミノメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
79		N-[5-[4-(3-アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
80		N-[5-[4-エチル-6-(2,3,4-トリメトキシ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

10

20

30

40

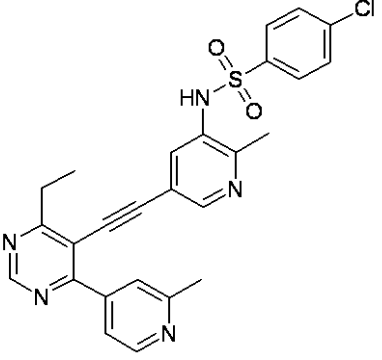
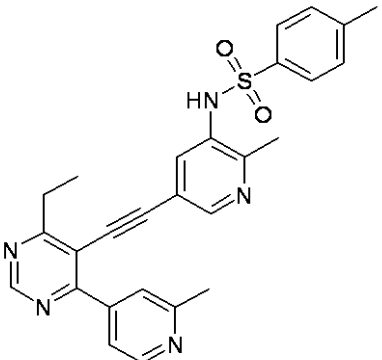
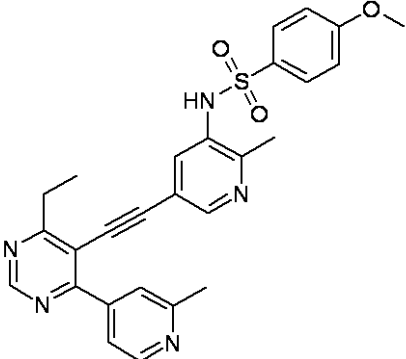
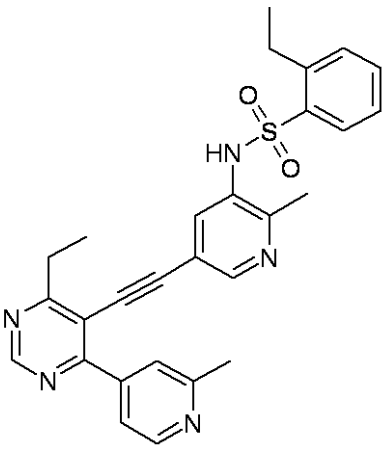
81		N-(5-{4-エチル-6-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-イルエチニル}-2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド
82		N-(5-{2-アミノ-4-エチル-6-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-イルエチニル}-2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド
83		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド
84		4-シアノ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

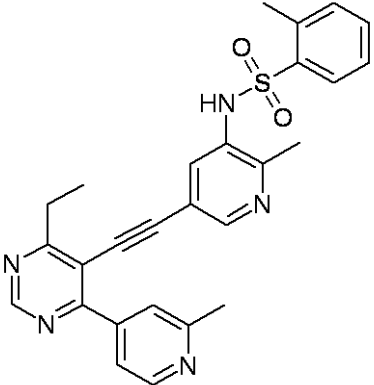
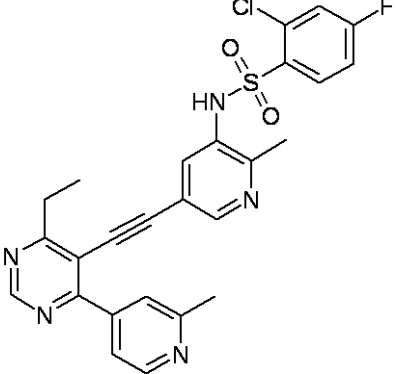
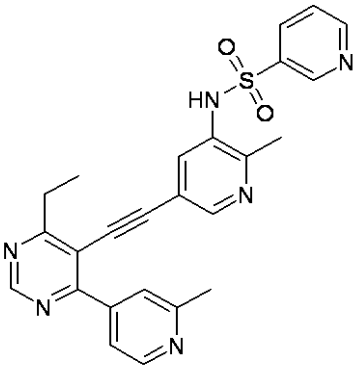
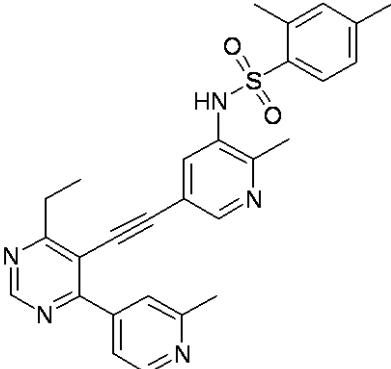
85		4-クロロ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド
86		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド
87		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド
88		2-エチル-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド

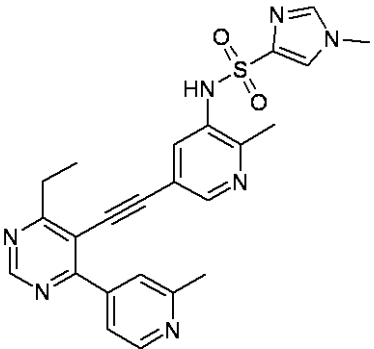
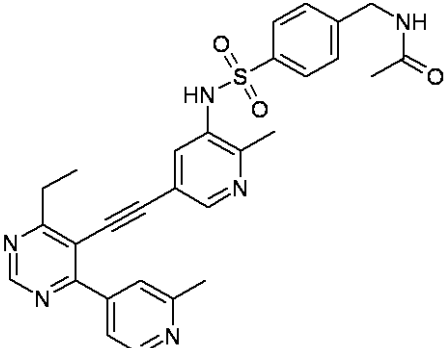
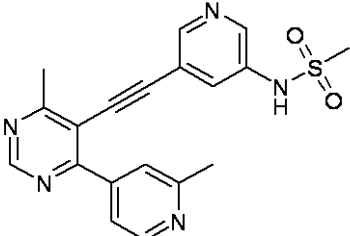
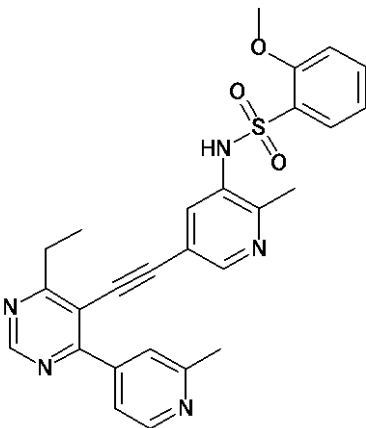
10

20

30

40

89		N-[5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	10
90		2-クロロ-N-[5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	20
91		ピリジン-3-スルホン酸[5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-アミド	30
92		N-[5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-2,4-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	40

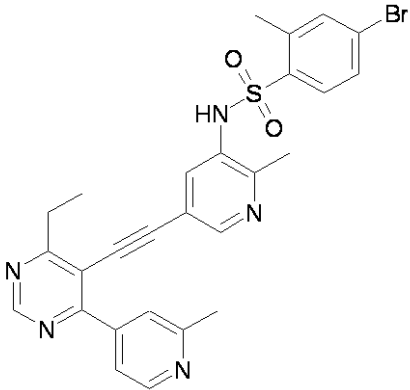
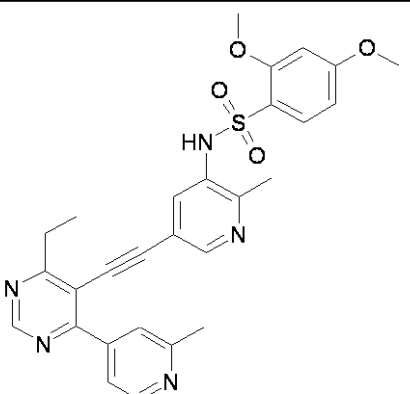
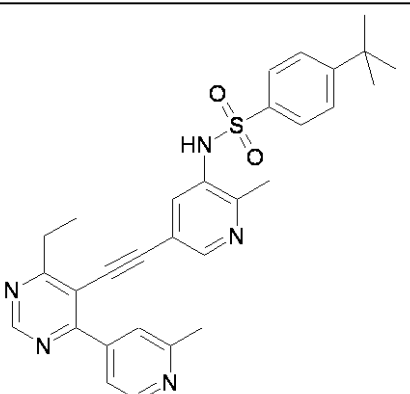
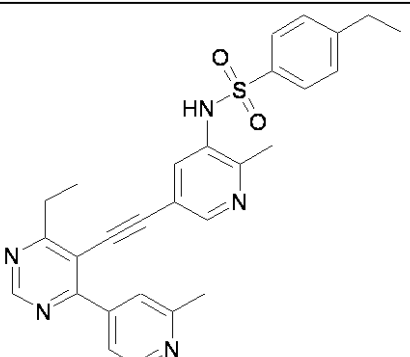
93		1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-アミド
94		N-(4-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イルスルファモイル}-ベンジル)-アセトアミド
95		N-{5-[4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド
96		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

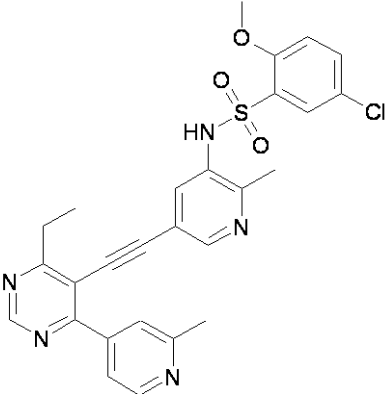
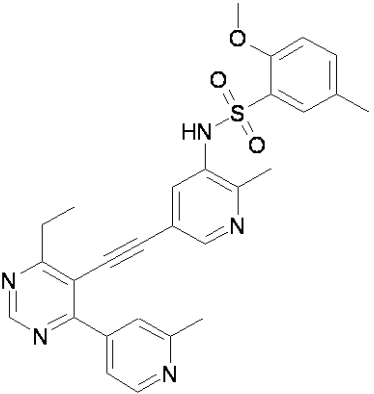
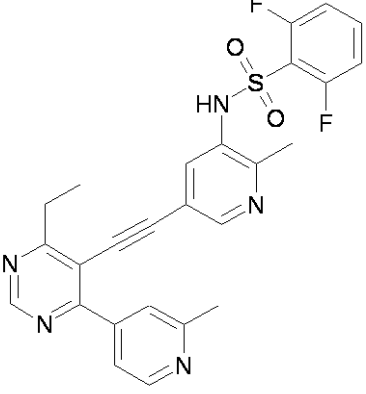
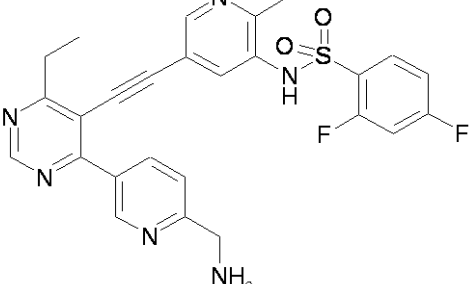
97		4-ブロモ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド
98		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド
99		4-tert-ブチル-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド
100		4-エチル-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

101		5-クロロ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	10
102		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-メトキシ-5-メチル-ベンゼンスルホンアミド	20
103		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	30
104		N-{5-[4-(6-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	40

105		N-{5-[4-(6-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド
106		N-{5-[4-(6-アミノメチル-ピリジン-3-イル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド

10

から選択される、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

がんの治療において使用するための、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 16】

がんの治療における、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 17】

がんの治療における、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物の使用。

30

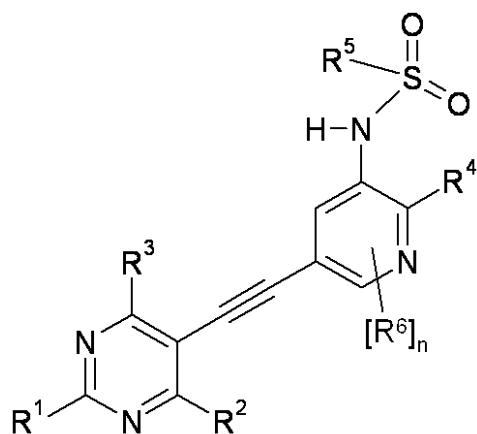
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 (I)：

【化 1】



40

(I)

の 5-アルキニル-ピリジン (式中、基 $R^1 \sim R^6$ および n は、請求項および明細書中で付与される意味を有する) に関する。本発明の化合物は、過度または異常な細胞増殖によっ

50

て特徴付けられる疾患の治療に、このような化合物を含む医薬製剤に、および薬剤として使用するのに適している。本発明の化合物は、P I 3 K α 活性に対して阻害効果を示す。

【背景技術】

【0002】

細胞増殖は、細胞の成長および分裂の結果としての細胞数の増加である。一般に、細胞は、それらの細胞に増殖するように指示するシグナルを受け取らない限り、増殖しない。シグナルを受け取ると、細胞内で複雑なシグナル伝達ネットワークが始動する。

ホスホイノシチド3-キナーゼ経路は、細胞増殖中に活性化される重要な経路の1つである。ホスホイノシチド3-キナーゼ(P I 3-キナーゼまたはP I 3 K)は、ホスファチジルイノシトール4, 5-ビスリン酸(P I P 2)を3'-OH-位でリン酸化して、ホスファチジルイノシトール(3, 4, 5)-トリリン酸(P I (3, 4, 5) P 3またはP I P 3)を生成する。腫瘍抑制因子である第10染色体で欠失されているホスファターゼ・テンシン・ホモログ(P T E N)は、P I P 3をP I P 2に脱リン酸化し、それによってP I 3 K依存性シグナル伝達を終結させる。P I P 3は、細胞の増殖につながる細胞内シグナル伝達を伝播する。

【0003】

とりわけ、P I 3 K経路は、がん、代謝性、炎症性および心血管疾患などのヒトの種々の疾患に影響を及ぼす種々の生理学および病理学的機能に関与している。(Wymann MP, Nat Rev Mol Cell Biol. 2008 Feb;9(2):162-76.; Wymann MP, Curr Opin Cell Biol. 2005 Apr;17(2):141-9)。

構造および機能により分類されるP I 3 Kの3つの部類の中で、クラスI AのP I 3 Kは、ヒトのがんに最も関与するものである。それは、P I 3 K α 、 β および δ と命名された3つのアイソフォームからなり、受容体型チロシンキナーゼ(R T K)の下流の主要シグナル伝達分子としてのP I 3 K α の役割、および腫瘍形成、成長制御および細胞生存への関与が立証されている。実際、P I 3 K α の突然変異または増幅またはホスファターゼP T E Nの突然変異／欠失(該経路の最も重要な負の制御因子)によるシグナル伝達経路の活性化は、種々の起源のがんにおいて大きな比率で見出されている(I. Vivanco & C.L. Sawyers, Nature Reviews 2002, 2:489-501)。

P I 3 Kシグナル伝達の阻害は、細胞増殖を減少させ、一部の状況において細胞死を促進し得る。結果として、この経路の構成要素は、がん療法に対して魅力的な標的を提供し、同様にこの経路を標的とする阻害薬は、がん治療のための重要な候補である。

P I 3 K阻害薬の例が、国際公開第2006/044823号、同2006/040279号および同2009/112565号に開示されている。それにもかかわらず、P I 3 K経路の阻害薬として作用する化合物を提供することが求められている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

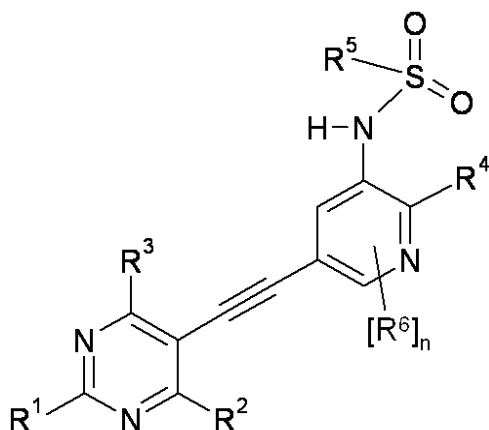
したがって、本発明の根底にある技術的課題は、がんなどの過度または異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患を予防および／または治療するのに有用な阻害薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、この必要性和と取り組むものであり、かくして、技術的課題に対する解決策として、式(I)：

【化 2】



(I)

(式中、基 $R^1 \sim R^6$ および n は、明細書および請求項中で定義される通りである) に記載の化合物を提供する。式 (I) に記載の化合物は、細胞の増殖を制御することに関与する特定のシグナル酵素を阻害する。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と関連し、かつ過度または異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患を治療するために使用することができる。好ましくは、本発明の化合物は、がんの治療で

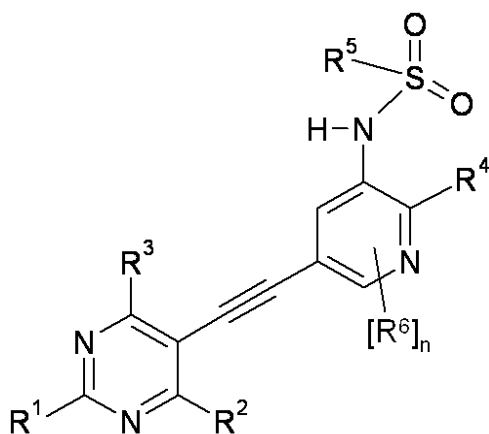
使用することができる。より詳細には、本発明の化合物は、PI3K経路の強力な阻害効果、および腫瘍細胞に対する、とりわけPI3Kを阻害することを通して仲介されるものに対する高い有効性によって特徴付けられる。

【発明を実施するための形態】

【0006】

本発明は、それゆえ、一般式 (I) :

【化 3】



(I)

の化合物に関し、ここで、

R^1 は、 $-H$ または $-NH_2$ であり；

R^2 は、 $-C_{6-10}$ アリールまたは 5 ~ 12 員ヘテロアリールであり、これらの基のいずれも、独立に、1 つまたは複数の R^7 または R^8 で置換されていてもよく；

R^3 は、 $-C_{1-5}$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-O-C_{1-5}$ アルキルまたは $-C_{1-5}$ アルキル- $O-C_{1-5}$ アルキルまたは $-O-C_{1-5}$ ハロアルキルから選択され；

【0007】

R^5 は、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリールまたは 5 ~ 12 員ヘテロアリール

(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよい)から選択されるか;または

R^5 は、 $-N(R^{12}, R^{13})$ であり;

【0008】

R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-C_{1-5}$ アルキルまたは $-O-C_{1-5}$ -ハロアルキルから選択され;

n は、0、1または2であり;

R^7 、 R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3~14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-R^9$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-R^9$ 、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(R^9, R^{10})$ (これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい)から選択されるか;または

【0009】

R^7 、 R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-ニトロ$ 、 $-O-R^9$ 、 $-N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^9$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^9$ 、 $-N(R^{17})C(O)SR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(R^{17})=NR^9$ 、 $-C(R^{17})=NOR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-S(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-OS(O)R^9$ 、 $-OS(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})O(R^9)$ 、 $-CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-OC(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-OCN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(S)R^9$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2R^9$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{18})CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ または $-C(S)N(R^9, R^{10})$ から選択されるか;または

R^7 および R^8 は、それらが結合している原子と一緒に、部分飽和または完全飽和の $-C_{4-8}$ シクロアルキルまたは4~8員ヘテロシクリル(これらの基のいずれも、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で独立に置換されていてもよい)を形成し;

R^9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3~14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-C_{1-5}$ アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(C_{1-5}$ アルキル, C_{1-5} アルキル)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい)から選択され;

【0010】

R^{10} は、 $-H$ 、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3~14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-C_{1-5}$ アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(C_{1-5}$ アルキル, C_{1-5} アルキル)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい)から選択されるか;または

R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3~14員ヘテロシクリル(独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい)を形成し;

R^{11} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、または $-C(O)CH_3$ から選択されるか;または

【0011】

R^{11} は、 $-NH-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(C_{1-5}$ アルキル, C_{1-5} アルキル)、 $-O-C_1$

10

20

30

40

50

-₅アルキル、-S-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル、-C₂₋₅アルケニル、-C₂₋₅アルキニル、-C₃₋₁₀シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、-C₆₋₁₀アリールまたは5～12員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*s_o-ブチル、*t*er_t-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、または-ニトロで置換されていてもよい）から選択され；

10

【0012】

R¹²は、-H、-C₁₋₅アルキル、-C₂₋₅アルケニル、-C₂₋₅アルキニル、-C₃₋₁₀シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、-C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール、-C₁₋₅アルキル-O-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル-S-C₁₋₅アルキル、または-C₁₋₅アルキル-N(C₁₋₅アルキル, C₁₋₅アルキル)（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、またはR¹⁴で置換されていてもよい）から選択され；

R¹³は、-H、-O-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル、-C₂₋₅アルケニル、-C₂₋₅アルキニル、-C₃₋₁₀シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、-C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール、-C₁₋₅アルキル-O-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル-S-C₁₋₅アルキル、または-C₁₋₅アルキル-N(C₁₋₅アルキル, C₁₋₅アルキル)（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、またはR¹⁴で置換されていてもよい）から選択されるか；または

20

【0013】

R¹²およびR¹³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～14員ヘテロシクリル（1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、またはR¹⁴で置換されていてもよい）を形成し；

R¹⁴は、-H、-OH、-NH₂、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、ハロゲン、-CN、または-ニトロから選択されるか；または

30

R¹⁴は、-NH-C₁₋₅アルキル、-N(C₁₋₅アルキル, C₁₋₅アルキル)、-O-C₁₋₅アルキル、-S-C₁₋₅アルキル、-O-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル、-C₂₋₅アルケニル、-C₂₋₅アルキニル、-C₃₋₁₀シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、-C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*s_o-ブチル、*t*er_t-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、または-ニトロで置換されていてもよい）から選択され；

40

R¹⁵およびR¹⁶は、同一または異なって、独立に、-H、-OH、-NH₂、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-OCF₃、-OCHF₂、または-ニトロから選択されるか；または

【0014】

R¹⁵およびR¹⁶は、同一または異なって、独立に、-NH-C₁₋₅アルキル、-N(C₁

50

-₅アルキル、C₁₋₅アルキル)、-O-C₁₋₅アルキル、-S-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル、-C₂₋₅アルケニル、-C₂₋₅アルキニル、-C₃₋₁₀シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、-C₆₋₁₀アリールまたは5～12員ヘテロアリール(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*so-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、または-ニトロで置換されていてもよい)から選択されるか;または

10

【0015】

R¹⁵およびR¹⁶は、それらが結合している原子と一緒に、部分飽和または完全飽和の-C₃₋₁₀シクロアルキルまたは4～8員ヘテロシクリル(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*so-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、または-ニトロで置換されていてもよい)を形成し;

20

R¹⁷、R¹⁸は、同一または異なって、独立に、-H、-NH-C₁₋₅アルキル、-N(C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキル)、-O-C₁₋₅アルキル、-S-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル、-C₂₋₅アルケニル、-C₂₋₅アルキニル、-C₃₋₁₀シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、-C₆₋₁₀アリール、または5～12員ヘテロアリール(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*so-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、または-ニトロで置換されていてもよい)から選択され;

30

40

化合物(I)は、それらの互変異性体、ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはこれらの混合物の形態で、またはこれらのそれぞれの塩として存在していてもよい、化合物を提供する。

【0016】

一態様において、本発明は、式(I)(式中、R¹は、-Hである)の化合物に関する。

別の態様において、本発明は、式(I)(式中、R¹は、-NH₂である)の化合物に関する。

別の態様において、本発明は、式(I)(式中、R³は、-C₁₋₅アルキル、好ましくは-C₁₋₃アルキル、より好ましくは-CH₃、-CH₂CH₃である)の化合物に関する。

50

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、または $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ ハロアルキルから選択される) の化合物に関する。好ましくは、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキルまたは $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキルである。最も好ましい置換基 (substituent) は、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{O}-\text{CH}_3$ である。

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 n は0である) の化合物に関する。

【0017】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^6 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-5}$ ハロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、または $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ ハロアルキルから選択される) の化合物に関する。好ましくは、 R^6 は、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキルである。

10

【0018】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^5 は、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、または $-\text{N}(\text{R}^{12}, \text{R}^{13})$ から選択され、好ましくは、 R^5 は、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリールまたは $-\text{N}(\text{R}^{12}, \text{R}^{13})$ から選択され、これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよく、ここで、 R^{15} および R^{16} は、明細書および請求項に記載の通り定義される) の化合物に関する。

20

【0019】

別の態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^5 は、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、または $-\text{N}(\text{R}^{12}, \text{R}^{13})$ から選択され、好ましくは、 R^5 は、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、または $-\text{N}(\text{R}^{12}, \text{R}^{13})$ (これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよい) から選択されるか、または、 R^5 は、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール (これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよい) から選択され、ここで、 R^{15} および R^{16} は、明細書および請求項に記載の通り定義される] の化合物に関する。

30

【0020】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^5 は、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、3～14員ヘテロシクリル、5～12員ヘテロアリール、または $-\text{N}(\text{R}^{12}, \text{R}^{13})$ から選択される) の化合物に関する。これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよく、ここで、 R^{15} および R^{16} は、明細書および請求項中に記載の通り定義される。

【0021】

別の態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^5 は、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、3～14員ヘテロシクリル、または $-\text{N}(\text{R}^{12}, \text{R}^{13})$ (これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよい) から選択されるか、または、 R^5 は、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、または5～12員ヘテロアリール (これらの基のそれぞれは、独立に、1つまたは複数の $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよい) から選択され、ここで、 R^{15} および R^{16} は、明細書および請求項に記載の通り定義される] の化合物に関する。

40

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^5 は、 $-\text{C}_{6-10}$ アリールであり、より好ましくは、 R^5 は、フェニルであり、その双方は、独立に、1つまたは複数の $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよく、 R^{15} および R^{16} は、明細書および請求項に記載の通り定義される) の化合物に関する。さらにより好ましい実施形態において、 R^5 は、1つまたは複数のハロゲン、より好ましくは1つまたは複数の $-\text{F}$ で置換さ

50

れたフェニルである。

【0022】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^5 は5～12員ヘテロアリアルである) の化合物に関する。好ましくは、 R^5 は、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、 $N-Me$ -イミダゾリルまたは $N-Me$ -ピラゾリルである。それぞれの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $-CN$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよく、ここで、 R^{15} および R^{16} は、明細書および請求項中に記載の通り定義される。

R^5 が5～12員ヘテロアリアルである場合、化合物は改善された溶解性を示す。

別の態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^5 は、 $-C_{1-5}$ アルキル、好ましくは $-C_{1-3}$ アルキル、より好ましくは $-CH_3$ (それぞれの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 R^{15} または R^{16} で置換されていてもよく、ここで、 R^{15} および R^{16} は、明細書および請求項中に記載の通り定義される) である] の化合物に関する。さらにより好ましい実施形態において、 R^5 は、1つまたは複数のハロゲン、より好ましくは1つまたは複数の $-F$ で置換された $-C_{1-5}$ アルキルである。

【0023】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^5 は、 $-N(R^{12}, R^{13})$ 、好ましくはピロリジニルであり、ここで、 R^{12} および R^{13} は、説明および請求項内で定義される通りである) の化合物に関する。

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^2 は、 $-C_{6-10}$ アリアル、好ましくはフェニルであり、そのいずれも、独立に、請求項および説明中で定義される通りの1つまたは複数の R^7 または R^8 で置換されていてもよい) の化合物に関する。

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^2 は、5～12員ヘテロアリアル、好ましくはピリジルであり、そのいずれも、独立に、請求項および説明中で定義される通りの1つまたは複数の R^7 または R^8 で置換されていてもよい) の化合物に関する。

【0024】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^7 、 R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリアル、5～12員ヘテロアリアル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-R^9$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-R^9$ 、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(R^9, R^{10})$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^9$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^9$ 、 $-N(R^{17})C(O)SR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(R^{17})=NR^9$ 、 $-C(R^{17})=NOR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-S(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-OS(O)R^9$ 、 $-OS(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})O(R^9)$ 、 $-CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-OC(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-OCN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(S)R^9$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2R^9$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{18})CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ または $-C(S)N(R^9, R^{10})$ から選択され、

ここで、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリアル、5～12員ヘテロアリアル、 $-C_{1-5}$ アルキル $-O-R^9$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル $-S-R^9$ 、または $-C_{1-5}$ アルキル $-N(R^9, R^{10})$ のそれぞれは、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい) の化合物に関する。

【0025】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^7 、 R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリアル、5～12員ヘテロアリアル、 $-C$

$_{1-5}$ アルキル- $O-R^9$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル- $S-R^9$ 、または $-C_{1-5}$ アルキル- $N(R^9, R^{10})$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^9$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^9$ 、 $-N(R^{17})C(O)SR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(R^{17})=NR^9$ 、 $-C(R^{17})=NOR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2OR^9$ 、 $-S(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-OS(O)R^9$ 、 $-OS(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})O(R^9)$ 、 $-CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-OC(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-OCN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(S)R^9$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2R^9$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{18})CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ または $-C(S)N(R^9, R^{10})$ から選択され、

10

ここで、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- $O-R^9$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル- $S-R^9$ 、または $-C_{1-5}$ アルキル- $N(R^9, R^{10})$ のそれぞれは、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよく、 $-C_{6-10}$ アリールまたは5～12員ヘテロアリのそれぞれは、独立に、1つまたは複数の $-CN$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい)の化合物に関する。

【0026】

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、説明および請求項中で定義される通りの R^7 および R^8 は、それらが結合している原子と一緒に、部分飽和または完全飽和の $-C_{4-8}$ シクロアルキルまたは4～8員ヘテロシクリル(これらの基のいずれも、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよく、ここで、 R^{11} は、明細書および請求項中で定義される通りである)を形成している]

20

【0027】

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、 R^7 および R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-S-C_{1-5}$ アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- $N(R^9, R^{10})$ (これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい)から選択される]の化合物に関する。別の好ましい実施形態において、 R^7 および R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})O(R^9)$ 、 $-CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-OC(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-OCN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ または $-N(R^{17})S(O)_2R^9$ から選択され、ここで、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{17} は、明細書および請求項中に記載の通り定義される。

30

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、 R^7 および R^8 は、同一または異なって、独立に、 $-C_{1-5}$ アルキル- $N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^9, R^{10})$ 、 $-S(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-C(O)N(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-OC(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-OCN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^9, R^{10})$ 、 $-N(R^{18})CN(R^{17})N(R^9, R^{10})$ または $-C(S)N(R^9, R^{10})$ から選択され、ここで、 R^9 および R^{10} は、一緒に、3～14員ヘテロシクリルを形成している]の化合物に関する。好ましくは、3～14員ヘテロシクリルは、窒素原子を経由して結合されている。

40

【0028】

一態様において、本発明は、式(I) [式中、 R^9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル

50

、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- S - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル) から選択され、これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい] の化合物に関する。

一態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- S - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル) (これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい) から選択されるか、または、 R^9 は、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール (これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $-CN$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい) から選択される] の化合物に関する。

10

【0029】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル) から選択され、これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい) の化合物に関する。

一態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^{10} は、 $-H$ 、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- S - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル) から選択され、これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい) の化合物に関する。

20

【0030】

一態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^{10} は、 $-H$ 、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- S - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル) (これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい) から選択されるか、または R^{10} は、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール (これらの基のそれぞれは、独立に、1つまたは複数の $-CN$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい) から選択される] の化合物に関する。

30

【0031】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^{10} は、 $-H$ 、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル) から選択され、これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲンまたは R^{11} で置換されていてもよく、ここで、 R^{11} は、明細書および請求項中に記載の通り定義される) の化合物に関する。

40

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{11} で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルを形成し、 R^{11} は、明細書および請求項に記載の通り定義される) の化合物に関する。

【0032】

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^{11} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、または $-C(O)CH_3$ から選択されるか、または R^{11} は、 $-NH$ - C_{1-5} アルキル、 $-N$ (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル)、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-S$ - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル

50

、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、または5～12員ヘテロアリールから選択され、これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-$ プロピル、 $-$ イソプロピル、 $-$ シクロプロピル、 $-$ ブチル、 i so- $-$ ブチル、 t ert- $-$ ブチル、 $-$ シクロブチル、 $-$ シクロペンチル、 $-$ シクロヘキシル、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3, CH_2CH_3)$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-$ ピラゾリジニル、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-$ テトラヒドロフリル、 $-$ テトラヒドロピラニル、 $-N$ -メチルピペラジニル、 $-$ ピロリジニル、 $-$ モルホリニルまたは $-$ ニトロで置換されていてもよい)の化合物に関する。

10

【0033】

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、 R^{11} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、または $-C(O)CH_3$ から選択されるか、または R^{11} は、 $-NH-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(C_{1-5}$ アルキル、 C_{1-5} アルキル)、 $-O-C_{1-5}$ アルキル、 $-S-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-$ プロピル、 $-$ イソプロピル、 $-$ シクロプロピル、 $-$ ブチル、 i so- $-$ ブチル、 t ert- $-$ ブチル、 $-$ シクロブチル、 $-$ シクロペンチル、 $-$ シクロヘキシル、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3, CH_2CH_3)$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-$ ピラゾリジニル、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-$ テトラヒドロフリル、 $-$ テトラヒドロピラニル、 $-N$ -メチルピペラジニル、 $-$ ピロリジニル、 $-$ モルホリニルまたは $-$ ニトロで置換されていてもよい)から選択されるか、または R^{11} は、 $-C_{6-10}$ アリールまたは5～12員ヘテロアリール(これらの基のそれぞれは、独立に、1つまたは複数の $-CN$ 、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-$ プロピル、 $-$ イソプロピル、 $-$ シクロプロピル、 $-$ ブチル、 i so- $-$ ブチル、 t ert- $-$ ブチル、 $-$ シクロブチル、 $-$ シクロペンチル、 $-$ シクロヘキシル、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3, CH_2CH_3)$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-$ ピラゾリジニル、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-$ テトラヒドロフリル、 $-$ テトラヒドロピラニル、 $-N$ -メチルピペラジニル、 $-$ ピロリジニル、 $-$ モルホリニルまたは $-$ ニトロで置換されていてもよい)から選択される]の化合物に関する。

20

30

【0034】

別の態様において、本発明は式(I) (式中、 R^{11} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-$ プロピル、 $-$ イソプロピル、 $-$ シクロプロピル、 $-$ ブチル、 i so- $-$ ブチル、 t ert- $-$ ブチル、 $-$ シクロブチル、 $-$ シクロペンチル、 $-$ シクロヘキシル、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3, CH_2CH_3)$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-$ ピラゾリジニル、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-$ テトラヒドロフリル、 $-$ テトラヒドロピラニル、 $-N$ -メチルピペラジニル、 $-$ ピロリジニル、 $-$ モルホリニル、ハロゲン、 $-CN$ または $-$ ニトロから選択される)の化合物に関する。

40

【0035】

50

別の態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^{12} は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- S - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲンまたは R^{14} で置換されていてもよい)から選択され、 R^{13} は、 $-H$ 、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- S - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい)から選択され、ここで R^{14} は、明細書および請求項中で定義される通りである]の化合物に関する。

10

【0036】

別の態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^{12} は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- S - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい)から選択されるか、または R^{12} は、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール(これらの基のそれぞれは、独立に、1つまたは複数の $-CN$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい)から選択され、 R^{13} は、 $-H$ 、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル- S - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい)から選択されるか、または R^{13} は、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロアリール(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $-CN$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい)から選択され、ここで、 R^{14} は、明細書および請求項中で定義される通りである]の化合物に関する。

20

30

【0037】

別の態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^{12} は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい)から選択され、 R^{13} は、 $-H$ 、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{1-5}$ アルキル- O - C_{1-5} アルキル、または $-C_{1-5}$ アルキル- N ($-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル)(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい)から選択され、ここで、 R^{14} は、明細書および請求項中に記載の通り定義される]の化合物に関する。

40

別の態様において、本発明は、式 (I) (式中、 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に、独立に、1つまたは複数の $=O$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、ハロゲン、または R^{14} で置換されていてもよい3～14員ヘテロシクリルを形成し、ここで、 R^{14} は、明細書および請求項に記載の通り定義される)の化合物に関する。

【0038】

別の態様において、本発明は、式 (I) [式中、 R^{14} は、 $-NH$ - C_{1-5} アルキル、 $-N$ (C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル)、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-S$ - C_{1-5} アルキル、 $-O$ - C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルケニル、 $-C_{2-5}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～12員ヘテロア

50

リール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*so-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、または-ニトロで置換されていてもよい）から選択される]の化合物に関する。

10

【0039】

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、R¹⁴は、-NH-C₁₋₅アルキル、-N(C₁₋₅アルキル, C₁₋₅アルキル)、-O-C₁₋₅アルキル、-S-C₁₋₅アルキル、-O-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル、-C₂₋₅アルケニル、-C₂₋₅アルキニル、-C₃₋₁₀シクロアルキル、3~14員ヘテロシクリル、-C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*so-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニルまたは-ニトロで置換されていてもよい）から選択されるか、またはR¹⁴は、-C₆₋₁₀アリール、5~12員ヘテロアリール（これらの基のそれぞれは、独立に、1つまたは複数の-CN、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*so-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニルまたは-ニトロで置換されていてもよい）から選択される]の化合物に関する。

20

30

【0040】

別の態様において、本発明は、式(I) (式中、R¹⁴は、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*i*so-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、ハロゲン、-CN、または-ニトロから選択される)の化合物に関する。

40

【0041】

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、R¹⁵およびR¹⁶は、同一または異なって、独立に、-H、-OH、-NH₂、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、

50

$-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、またはニトロから選択されるか、または R^{15} および R^{16} は、同一または異なって、独立に、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ アルキル、 C_{1-5} アルキル)、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{6-10}$ アリールまたは5～12員ヘテロアリール（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{プロピル}$ 、 $-\text{イソプロピル}$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{ブチル}$ 、 $i\text{so}-\text{ブチル}$ 、 $t\text{ert}-\text{ブチル}$ 、 $-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{ピラゾリジニル}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{テトラヒドロフリル}$ 、 $-\text{テトラヒドロピラニル}$ 、 $-\text{N}-\text{メチルピペラジニル}$ 、 $-\text{ピロリジニル}$ 、 $-\text{モルホリニル}$ またはニトロで置換されていてもよい）から選択されるか、または R^{15} および R^{16} は、それらが結合している原子と一緒に、部分飽和または完全飽和の $-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルまたは4～8員ヘテロシクリル（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{プロピル}$ 、 $-\text{イソプロピル}$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{ブチル}$ 、 $i\text{so}-\text{ブチル}$ 、 $t\text{ert}-\text{ブチル}$ 、 $-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{ピラゾリジニル}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{テトラヒドロフリル}$ 、 $-\text{テトラヒドロピラニル}$ 、 $-\text{N}-\text{メチルピペラジニル}$ 、 $-\text{ピロリジニル}$ 、 $-\text{モルホリニル}$ またはニトロで置換されていてもよい）を形成している」の化合物に関する。

10

20

30

40

50

【0042】

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、 R^{15} および R^{16} は、同一または異なって、独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、またはニトロから選択されるか、または R^{15} および R^{16} は、同一または異なって、独立に、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ アルキル、 C_{1-5} アルキル)、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル（これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{プロピル}$ 、 $-\text{イソプロピル}$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{ブチル}$ 、 $i\text{so}-\text{ブチル}$ 、 $t\text{ert}-\text{ブチル}$ 、 $-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{ピラゾリジニル}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{テトラヒドロフリル}$ 、 $-\text{テトラヒドロピラニル}$ 、 $-\text{N}-\text{メチルピペラジニル}$ 、 $-\text{ピロリジニル}$ 、 $-\text{モルホリニル}$ またはニトロで置換されていてもよい）から選択されるか、または R^{15} および R^{16} は、同一または異なって、独立に、 $-\text{C}_{6-10}$ アリールまたは5～12員ヘテロアリール（これらの基のそれぞれは、独立に、1つまたは複数の $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{S}$ 、ハロゲン、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{プロピル}$ 、 $-\text{イソプロピル}$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{ブチル}$ 、 $i\text{so}-\text{ブチル}$ 、 $t\text{ert}-\text{ブチル}$ 、 $-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$

N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニルまたは-ニトロで置換されていてもよい)から選択されるか、またはR¹⁵およびR¹⁶は、それらが結合している原子と一緒に、部分飽和または完全飽和の-C₃₋₁₀シクロアルキルまたは4~8員ヘテロシクリル(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニルまたは-ニトロで置換されていてもよい)を形成している]の化合物に関する。

10

【0043】

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、R¹⁵およびR¹⁶は、同一または異なって、独立に、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、-F、-Cl、-Br、-CN、または-ニトロで置換されていてもよい)から選択される]の化合物に関する。

20

【0044】

別の態様において、本発明は、式(I) [式中、R¹⁵およびR¹⁶は、それらが結合している原子と一緒に、3~14員のヘテロシクリル(独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₃, CH₂CH₃)、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-S-CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)NH-CH₂CH₃、-C(O)-ピラゾリジニル、-OCF₃、-OCHF₂、-テトラヒドロフリル、-テトラヒドロピラニル、-N-メチルピペラジニル、-ピロリジニル、-モルホリニル、または-ニトロで置換されていてもよい)を形成している]の化合物に関する。

30

40

【0045】

別の実施形態において、本発明は、式(I) [式中、R¹⁷、R¹⁸は、同一または異なって、独立に、-H、-NH-C₁₋₅アルキル、-N(C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル)、-O-C₁₋₅アルキル、-S-C₁₋₅アルキル、-C₁₋₅アルキル、-C₂₋₅アルケニル、-C₂₋₅アルキニル、-C₃₋₁₀シクロアルキル、3~14員ヘテロシクリル、-C₆₋₁₀アリールまたは5~12員ヘテロアリール(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の=O、-CN、=S、ハロゲン、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-S(O)₂CH₃、-C(O)CH₃、-プロピル、-イソプロピル、-シクロプロピル、-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、-シクロブチル、-シク

50

ロペンチル、－シクロヘキシル、－NH－CH₃、－N(CH₃)₂、－N(CH₂CH₃)₂、－NH－CH₂CH₃、－N(CH₃, CH₂CH₃)、－O－CH₃、－O－CH₂CH₃、－S－CH₃、－C(O)NHCH₃、－C(O)N(CH₃)₂、－C(O)NH－CH₂CH₃、－C(O)N(CH₂CH₃)₂、－C(O)－ピラゾリジニル、－OCF₃、－OCHF₂、－テトラヒドロフリル、－テトラヒドロピラニル、－N－メチルピペラジニル、－ピロリジニル、－モルホリニルまたは－ニトロで置換されていてもよい)から選択される]の化合物に関する。

【0046】

別の実施形態において、本発明は、式(I) [式中、R¹⁷、R¹⁸は、同一または異なって、独立に、－H、－NH－C₁₋₅アルキル、－N(C₁₋₅アルキル, －C₁₋₅アルキル)、
 10、－O－C₁₋₅アルキル、－S－C₁₋₅アルキル、－C₁₋₅アルキル、－C₂₋₅アルケニル、
 －C₂₋₅アルキニル、－C₃₋₁₀シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル(これらの基のすべては、独立に、1つまたは複数の＝O、－CN、＝S、ハロゲン、－H、－OH、
 －NH₂、－CH₃、－CH₂CH₃、－CF₃、－S(O)₂CH₃、－C(O)CH₃、－ブ
 プロピル、－イソプロピル、－シクロプロピル、－ブチル、i s o－ブチル、t e r t－
 ブチル、－シクロブチル、－シクロペンチル、－シクロヘキシル、－NH－CH₃、－
 N(CH₃)₂、－N(CH₂CH₃)₂、－NH－CH₂CH₃、－N(CH₃, CH₂CH₃)
 、－O－CH₃、－O－CH₂CH₃、－S－CH₃、－C(O)NHCH₃、－C(O)N
 (CH₃)₂、－C(O)NH－CH₂CH₃、－C(O)N(CH₂CH₃)₂、－C(O)
 20、－ピラゾリジニル、－OCF₃、－OCHF₂、－テトラヒドロフリル、－テトラヒドロピ
 ラニル、－N－メチルピペラジニル、－ピロリジニル、－モルホリニルまたは－ニトロで
 置換されていてもよい)から選択されるか、またはR¹⁷、R¹⁸は、同一または異なって、
 独立に、－C₆₋₁₀アリールまたは5～12員ヘテロアリール(これらの基のそれぞれは、
 独立に、1つまたは複数の－CN、ハロゲン、－H、－OH、－NH₂、－CH₃、－CH
 2CH₃、－CF₃、－S(O)₂CH₃、－C(O)CH₃、－プロピル、－イソプロピル
 －シクロプロピル、－ブチル、i s o－ブチル、t e r t－ブチル、－シクロブチル
 、－シクロペンチル、－シクロヘキシル、－NH－CH₃、－N(CH₃)₂、－N(CH₂
 CH₃)₂、－NH－CH₂CH₃、－N(CH₃, CH₂CH₃)、－O－CH₃、－O－CH
 2CH₃、－S－CH₃、－C(O)NHCH₃、－C(O)N(CH₃)₂、－C(O)NH
 30、－CH₂CH₃、－C(O)N(CH₂CH₃)₂、－C(O)－ピラゾリジニル、－OCF₃
 、－OCHF₂、－テトラヒドロフリル、－テトラヒドロピラニル、－N－メチルピペラ
 ジニル、－ピロリジニル、－モルホリニルまたは－ニトロで置換されていてもよい)から
 選択される]の化合物に関する。

【0047】

本発明は、さらに、一般式(I)の化合物または前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物の水和物、溶媒和物、多形体、代謝産物、誘導体、およびプロドラッグに関する。

別の態様において、本発明は、がんの治療で使用するための、一般式(I)の化合物または前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物に関する。

別の態様において、本発明は、薬剤としての、一般式(I)の化合物もしくは前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

別の態様において、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/または予防で使用するための、一般式(I)の化合物もしくは前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0048】

別の態様において、本発明は、がん、好ましくは乳房、前立腺、脳もしくは卵巣の癌、非小細胞気管支癌(NSCLC)、黒色腫、および慢性リンパ性白血病(CLL)、またはその経路が、PI3Kの突然変異もしくはPTENの欠失によって活性化されるタイプのがんの治療および/または予防で使用するための、一般式(I)の化合物もしくは前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する

る。

別の態様において、本発明は、乳房、前立腺、脳もしくは卵巣の癌、非小細胞気管支癌（NSCLC）、黒色腫、および慢性リンパ性白血病（CLL）、またはその経路が、PI3Kの突然変異もしくはPTENの欠失によって活性化されるタイプのがんの治療および／または予防で使用するための、一般式（I）の化合物もしくは前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、ヒトに治療有効量の一般式（I）の化合物もしくは前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩の1種を投与することを含む、がんを治療および／または予防するための方法に関する。

【0049】

別の態様において、本発明は、有効物質として、1つまたは複数の一般式（I）の化合物もしくは前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、任意選択で通常的な賦形剤および／または担体と組み合わせて含む、医薬製剤に関する。

別の態様において、本発明は、一般式（I）の化合物もしくは前に開示したような実施形態中のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩の1種、および式（I）とは異なる少なくとも1種のその他の細胞増殖抑制性または細胞毒性のある有効物質を含む医薬製剤に関する。

定義

本明細書中で具体的に定義されない用語は、すべての開示および全体的な文脈に照らして当業者にとって明白である意味を有する。

本明細書中で使用する場合、特記しない限り、以下の定義が適用される：

以下で定義される基、ラジカル、または部分において、炭素原子の数は、しばしば、基の前に置かれて指定され、例えば、 $-C_{1-5}$ アルキルは、1～5個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。一般に、2つ以上の下位基を含む基の場合、最初に挙げられた下位基が、ラジカルの結合箇所であり、例えば、置換基、 $-C_{1-5}$ アルキル- C_{3-10} シクロアルキルは、 C_{1-5} アルキルに結合されている C_{3-10} シクロアルキル基を意味し、その C_{1-5} アルキルが、コア構造に、または該置換基が結び付けられる基に結合されている。

【0050】

1つまたは複数のヘテロ原子を含む基（ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル（heterocyclalkyl））中の構成員の数の指摘は、すべての環もしくは鎖の構成員の全原子数、またはすべての環および鎖の構成員の全数に適用される。

当業者は、窒素原子を含む置換基を、アミンまたはアミノとして示すこともできることを認識するであろう。同様に、酸素原子を含む基を、-オキシ、例えば、アルコキシのように示すこともできる。 $-C(O)-$ を含む基を、カルボキシとして示すこともでき、 $-NC(O)-$ を含む基を、アミドとして示すこともでき、 $-NC(O)N-$ を含む基を、ウレアとして示すことができ、 $-NS(O)_2-$ を含む基を、スルホンアミドとして示すこともできる。

アルキルは、一価の飽和炭化水素鎖を意味し、それは、線状および分枝状形態の双方で存在できる。アルキルが置換されているなら、該置換は、水素を所持するすべての炭素原子上で、それぞれの場合に単置換または多置換によって、互いに独立に起こり得る。

【0051】

用語「 C_{1-5} アルキル」は、例えば、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；iso-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（iso-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； $t-Bu$ ； $-C$

10

20

30

40

50

(CH_3)₃)、1-ペンチル (n-ペンチル; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル (iso-ペンチル; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2, 2-ジメチル-1-プロピル (neo-ペンチル; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$) を包含する。

プロピル、ブチル、ペンチルなどの用語は、さらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、すべての異性形態を包含する。

【0052】

アルキルに関する上記の定義は、例えば、 C_{x-y} アルキルアミノ、 C_{x-y} アルキルオキシ、または C_{x-y} アルコキシのように、アルキルが別の基の一部である場合にも適用され、 C_{x-y} アルキルオキシおよび C_{x-y} アルコキシは、同一基を指摘している。

用語「アルキレン」は、アルキルから導くこともできる。アルキレンは、アルキルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、アルキル中の水素原子を除去することによって作り出される。対応している基は、例えば、 $-\text{CH}_3$ と $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ と $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ または $>\text{CHCH}_3$ 、などである。

用語「 C_{1-4} アルキレン」は、例えば、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ および $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ を包含する。

【0053】

アルキレンのその他の例が、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などである。

包括的用語であるプロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどは、さらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性形態を意味し、すなわち、プロピレンは1-メチルエチレンを包含し、ブチレンは、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1, 1-ジメチルエチレンおよび1, 2-ジメチルエチレンを包含する。

アルキレンに関する上記の定義は、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ アルキレンアミノまたは $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ アルキレンオキシのように、アルキレンが別の基の一部である場合にも適用される。

アルキルと異なり、アルケニルは、少なくとも2つの炭素原子からなり、ここで、少なくとも2つの隣接炭素原子が、 $\text{C}=\text{C}$ 二重結合によって一緒に連結されている。少なくとも2つの炭素原子を有する前に定義したようなアルキルにおいて、隣接炭素原子上の2つの水素原子が、形式上除去され、自由原子価が飽和されて第2の結合を形成する場合、対応するアルケニルが形成される。

【0054】

アルケニルの例が、ビニル (エテニル)、プロパー-1-エニル、アリル (プロパー-2-エニル)、イソプロベニル、ブター-1-エニル、ブター-2-エニル、ブター-3-エニル、2-メチル-プロパー-2-エニル、2-メチル-プロパー-1-エニル、1-メチル-プロパー-2-エニル、1-メチル-プロパー-1-エニル、1-メチリデンプロピル、ペンター-1-エニル、ペンター-2-エニル、ペンター-3-エニル、ペンター-4-エニル、3-メチ

10

20

30

40

50

ループター 3-エニル、3-メチループター 2-エニル、3-メチループター 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-ジメチループター 3-エニル、2, 3-ジメチループター 2-エニル、2-メチリデン-3-メチルブチル、2, 3-ジメチループター 1-エニル、ヘキサ-1, 3-ジエニル、ヘキサ-1, 4-ジエニル、ペンター 1, 4-ジエニル、ペンター 1, 3-ジエニル、ブター 1, 3-ジエニル、2, 3-ジメチルブター 1, 3-ジエンなどである。

包括的用語であるプロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペ
ンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカ
ジエニルなどは、さらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る
異性形態を意味し、すなわち、プロペニルは、プロパー 1-エニルおよびプロパー 2-エ
ニルを包含し、ブテニルは、ブター 1-エニル、ブター 2-エニル、ブター 3-エニル、
1-メチループター 1-エニル、1-メチループター 2-エニルなどを包含する。

【0055】

アルケニルは、二重結合に関して、任意選択でシスもしくはトランス、またはEもしくはZ配向の状態で存在できる。

アルケニルに関する上記の定義は、例えば C_{x-y} アルケニルアミノまたは C_{x-y} アルケニルオキシのように、アルケニルが別の基の一部である場合にも適用される。

アルキレンと異なり、アルケニレンは、少なくとも2つの炭素原子からなり、ここで、
少なくとも2つの隣接炭素原子が、C-C二重結合によって一緒に連結されている。少な
くとも2つの炭素原子を有する前に定義したようなアルキレンにおいて、隣接炭素原子の
2つの水素原子が、形式上除去され、自由原子価が飽和されて第2の結合を形成する場合
、対応するアルケニレンが形成される。

アルケニレンの例が、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、ヘキセニレンなどである。

【0056】

包括的用語であるプロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレンなどは、さ
らなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性形態を意味し、
すなわち、プロペニレンは、1-メチルエテニレンを包含し、ブテニレンは、1-メチルプ
ロペニレン、2-メチルプロペニレン、1, 1-ジメチルエテニレンおよび1, 2-ジメ
チルエテニレンを包含する。

アルケニレンは、二重結合に関して、任意選択でシスもしくはトランス、またはEもしくはZ配向の状態で存在できる。

アルケニレンに関する上記の定義は、例えば $H O-C_{x-y}$ アルケニレンアミノまたは H_2
 $N-C_{x-y}$ アルケニレンオキシのように、アルケニレンが別の基の一部である場合にも適
用される。

アルキルと異なり、アルキニルは、少なくとも2つの炭素原子からなり、ここで、少な
くとも2つの隣接炭素原子が、C-C三重結合によって一緒に連結されている。少なく
とも2つの炭素原子を有する前に定義したようなアルキルにおいて、隣接炭素原子のそれぞ
れで2つの水素原子が、形式上除去され、自由原子価が飽和されて2つのさらなる結合を
形成する場合、対応するアルキニルが形成される。

【0057】

アルキニルの例が、エチニル、プロパー 1-イニル、プロパー 2-イニル、ブター 1-
イニル、ブター 2-イニル、ブター 3-イニル、1-メチループター 2-イニル、ペン
ター 1-イニル、ペンター 2-イニル、ペンター 3-イニル、ペンター 4-イニル、3-
メチループター 1-イニルである。

包括的用語であるプロピニル、ブチニル、ペンチニルなどは、さらなる定義なしに、対
応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性形態を意味し、すなわち、プロピニル

10

20

30

40

50

は、プロパー1-イニルおよびプロパー2-イニルを包含し、ブチニルは、ブター1-イニル、ブター2-イニル、ブター3-イニル、1-メチルプロパー1-イニル、1-メチルプロパー2-イニルを包含する。

炭化水素鎖が、少なくとも1つの二重結合さらには少なくとも1つの三重結合の双方を所持するなら、定義により、それは、アルキニル下位基に属する。

アルキニルに関する上記の定義は、例えば C_{x-y} アルキニルアミノまたは C_{x-y} アルキニルオキシのように、アルキニルが別の基の一部である場合にも適用される。

【0058】

アルキレンと異なり、アルキニレンは、少なくとも2つの炭素原子からなり、ここで、少なくとも2つの隣接炭素原子が、 $C-C$ 三重結合によって一緒に連結されている。少なくとも2つの炭素原子を有する前に定義したようなアルキレンにおいて、隣接炭素原子のそれぞれの2つの水素原子が、形式上除去され、自由原子価が飽和されて2つのさらなる結合を形成する場合、対応するアルキニレンが形成される。

アルキニレンの例が、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、ヘキシニレンなどである。

包括的用語であるプロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンなどは、さらなる定義なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る異性形態を意味し、すなわち、プロピニレンは、1-メチルエチニレンを包含し、ブチニレンは、1-メチルプロピニレン、2-メチルプロピニレン、1, 1-ジメチルエチニレンおよび1, 2-ジメチルエチニレンを包含する。

アルキニレンに関する上記の定義は、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のように、アルキニレンが別の基の一部である場合にも適用される。

【0059】

ヘテロ原子とは、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、前に定義したアルキル（アルケニル、アルキニル）から、炭化水素鎖の1つまたは複数の水素原子を、同一または異なってもよいハロゲン原子で互いに独立に置き換えることによって導き出される。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、互いに独立に、水素を所持するすべての炭素原子のそれぞれにおいて単置換または多置換の形態で起こり得る。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例が、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHF CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHF CH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CI=CH_2$ 、 $-C\equiv C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ などである。

【0060】

前に定義したハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から、用語ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）も導き出される。ハロアルキレン（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、ハロアルキルと異なり、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、ハロアルキルから水素原子を除去することによって形成される。

対応している基は、例えば、 $-CH_2F$ と $-CHF-$ 、 $-CHFCH_2F$ と $-CHFCH_2F-$ または $>CFCH_2F$ 、などである。

上記定義は、該当するハロゲン基が別の基の一部である場合にも適用される。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素原子を指す。

シクロアルキルは、下位基である単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環から構成される。この系は飽和されている。二環式炭化水素環で、2つの環は

10

20

30

40

50

、それらの環が少なくとも2つの炭素原子を共有するように一緒に連結されている。スピロ炭化水素環では、1つの炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属する。シクロアルキルが置換されるなら、該置換は、互いに独立に、水素を所持するすべての炭素原子上のそれぞれにおける単置換または多置換の形態で起こり得る。シクロアルキルそれ自体は、その環系のあらゆる適切な位置を経由して分子に対する置換基として連結され得る。

【0061】

シクロアルキルの例が、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、ビスクロ[2. 2. 0]ヘキシル、ビスクロ[3. 2. 0]ヘプチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[4. 3. 0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビスクロ[4. 4. 0]デシル（デカヒドロナフタレン）、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプチル（ピナニル）、スピロ[2. 5]オクチル、スピロ[3. 3]ヘプチルなどである。

シクロアルキルに関する上記の定義は、例えば C_{x-y} シクロアルキルアミノまたは C_{x-y} シクロアルキルオキシのように、シクロアルキルが別の基の一部である場合にも適用される。

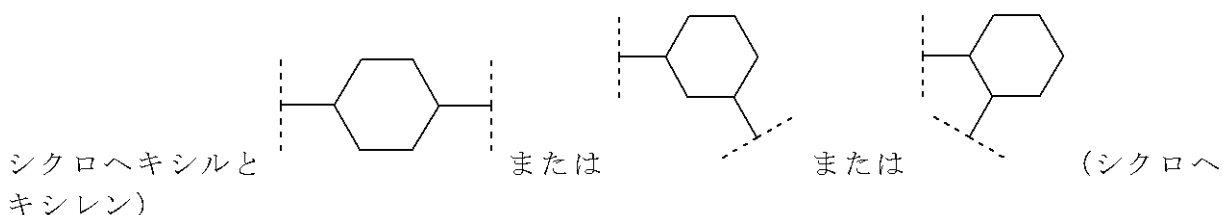
シクロアルキルの自由原子価が飽和されると、脂環式基が得られる。

したがって、用語シクロアルキレンを、前に定義したシクロアルキルから導き出すことができる。シクロアルキレンは、シクロアルキルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、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。

【0062】

対応している基は、例えば、

【化4】



である。

シクロアルキレンに関する上記の定義は、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のように、シクロアルキレンが別の基の一部である場合にも適用される。

シクロアルケニルは、また、下位基である単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環から構成される。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、芳香族系ではない。前に定義したようなシクロアルキルにおいて、隣接する環炭素原子の2つの水素原子が、形式上除去され、自由原子価が飽和されて第2の結合を形成する場合、対応するシクロアルケニルが得られる。シクロアルケニルが置換される場合、その置換は、互いに独立に、水素を所持するすべての炭素原子上のそれぞれにおける単置換または多置換の形態で起こり得る。シクロアルケニルそれ自体は、その環系のあらゆる適切な位置を経由して分子に対する置換基として連結され得る。

【0063】

シクロアルケニルの例が、シクロプロパー1-エニル、シクロプロパー2-エニル、シクロブター1-エニル、シクロブター2-エニル、シクロペンター1-エニル、シクロペンター2-エニル、シクロペンター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、シクロヘプター1-エニル、シクロヘプター

－2－エニル、シクロヘプター3－エニル、シクロヘプター4－エニル、シクロブター1，3－ジエニル、シクロペンター1，4－ジエニル、シクロペンター1，3－ジエニル、シクロペンター2，4－ジエニル、シクロヘキサー1，3－ジエニル、シクロヘキサー1，5－ジエニル、シクロヘキサー2，4－ジエニル、シクロヘキサー1，4－ジエニル、シクロヘキサー2，5－ジエニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2，5－ジエニル（ノルボルナ－2，5－ジエニル）、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2－エニル（ノルボルネニル）、スピロ[4.5]デカー2－エンなどである。

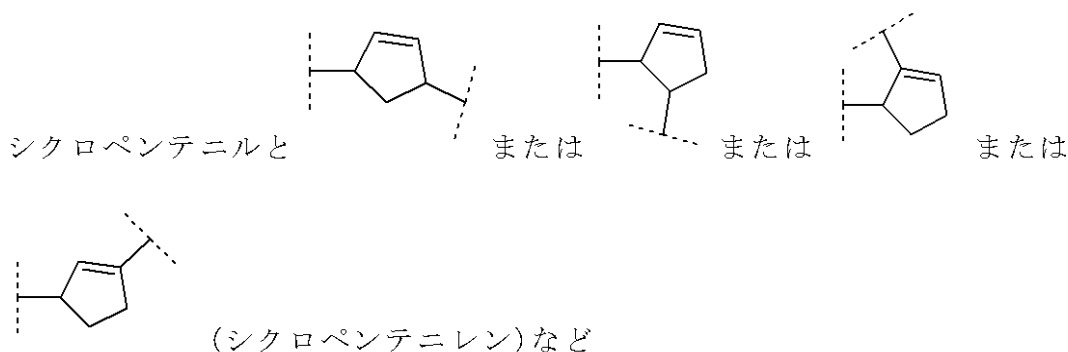
【0064】

シクロアルケニルに関する上記の定義は、例えば C_{x-y} シクロアルケニルアミノまたは C_{x-y} シクロアルケニルオキシのように、シクロアルケニルが別の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自由原子価が飽和されると、不飽和脂環式基（unsaturated alicyclic group）が得られる。

したがって、用語シクロアルケニレンを、前に定義したシクロアルケニルから導き出すことができる。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、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。対応している基は、例えば、

【化5】



である。

シクロアルケニレンに関する上記の定義は、例えば $HO-C_{x-y}$ シクロアルケニレンアミノまたは H_2N-C_{x-y} シクロアルケニレンオキシのように、シクロアルケニレンが別の基の一部である場合にも適用される。

【0065】

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、二環または三環式基を意味する。好ましくは、それは、6個の炭素原子を有する単環式基（フェニル）、または9または10個の炭素原子を有する二環式基（2つの6員環、または1つの6員環＋5員環）を意味し、ここで、第2の環は、芳香族でもよいが、飽和または部分飽和されていてもよい。アリールが置換されるなら、その置換は、互いに独立に、水素を所持するすべての炭素原子上のそれぞれにおける単置換または多置換の形態で起こり得る。アリールそれ自体は、置換基として、その環系のすべての適切な位置を経由して分子に連結され得る。

アリールの例が、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）、フルオレニルなどである。

【0066】

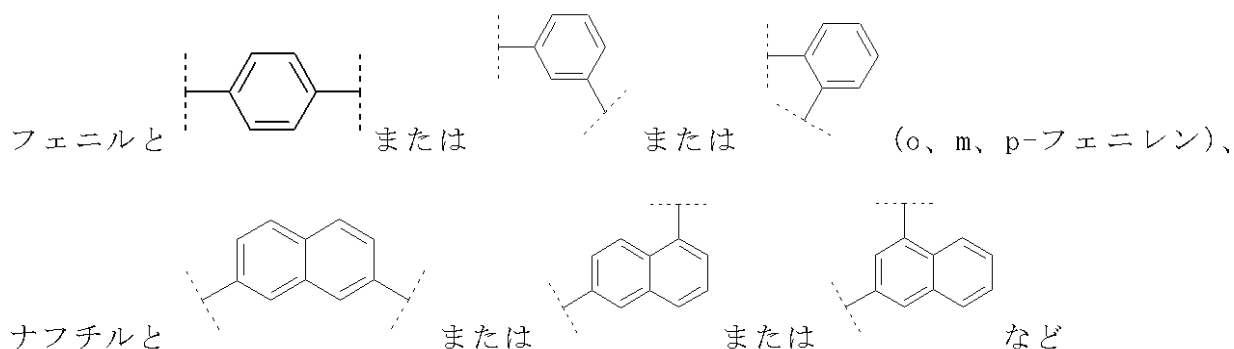
アリールに関する上記の定義は、例えばアリールアミノまたはアリールオキシのように、アリールが別の基の一部である場合にも適用される。

アリールの自由原子価が飽和されると、芳香族基が得られる。

用語アリーレンも、前に定義したアリールから導き出すことができる。アリーレンは、

アリールと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、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形成される。対応している基は、例えば、

【化6】



である。

【0067】

アリーレンに関する上記の定義は、例えばH O-アリーレンアミノまたはH₂N-アリーレンオキシのように、アリーレンが別の基の一部である場合にも適用される。

ヘテロシクリルは、前に定義したシクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから、その炭化水素環中の基-CH₂-の1つもしくは複数を、互いに独立に、基-O-、-S-もしくは-NH-で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-で置き換えることによって導き出される環系を意味し、ここで、全部で5つ以下のヘテロ原子が存在することができ、少なくとも1つの炭素原子が、2つの酸素原子間に、2つの硫黄原子間に、または1つの酸素と1つの硫黄原子との間に存在することができ、該環は、全体として化学的安定性を有さなければならない。ヘテロ原子は、任意選択で、可能なすべての酸化段階（硫黄→スルホキシド-SO、スルホン-SO₂-；窒素→N-オキシド）で存在できる。ヘテロシクリルにおいて、芳香族環は存在しない、すなわちヘテロ原子は、芳香族系の一部ではない。

【0068】

シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから導き出されることの直接的結果として、ヘテロシクリルは、下位基である単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環およびスピロヘテロ環（これらは飽和または不飽和形態で存在できる）から構成される。不飽和とは、当該環系中に少なくとも1つの二重結合が存在するが、ヘテロ芳香族系は形成されていないことを意味する。二環式ヘテロ環において、2つの環は、それらの環が少なくとも2つの（ヘテロ）原子を共通に有するように一緒に連結されている。スピロヘテロ環では、炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属する。ヘテロシクリルが置換されている場合、該置換は、互いに独立に、水素を所持するすべての炭素および/または窒素原子上のそれぞれにおいて単置換または多置換の形態で起こり得る。ヘテロシクリルそれ自体は、置換基として、該環系のすべての適切な位置を経由して分子に連結され得る。ヘテロシクリルが窒素原子を有する場合、ヘテロシクリル置換基を分子に結合するのに好ましい位置は窒素原子である。

【0069】

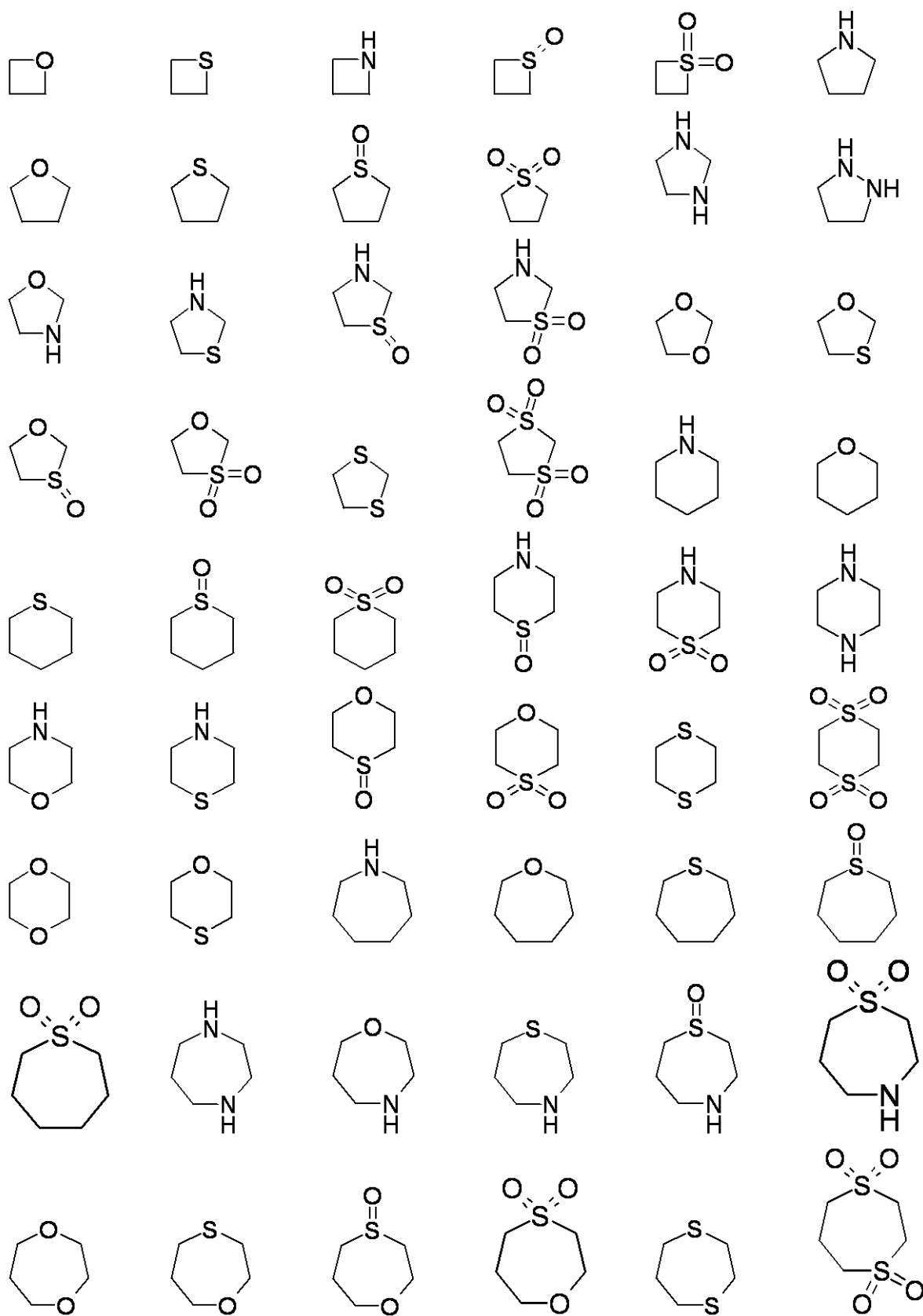
ヘテロシクリルの例が、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキシド、チオモルホリニル-S, S-ジオキシド、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチ

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

【0070】

さらなる例が、下記に図示する構造であり、これらを、それぞれ水素を所持する原子を経由して（水素と交換して）結び付けることができる：

【化 7】

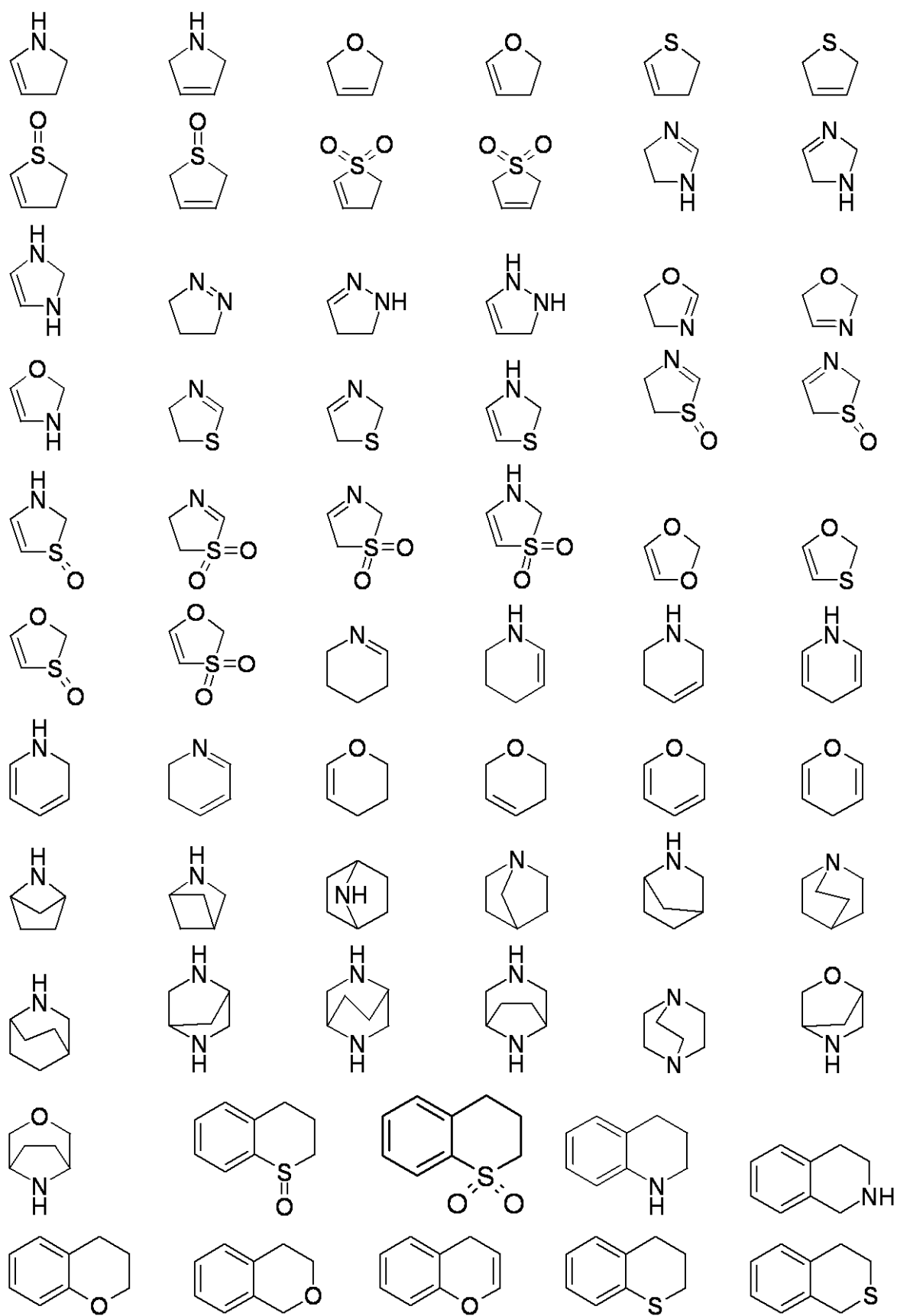


10

20

30

40

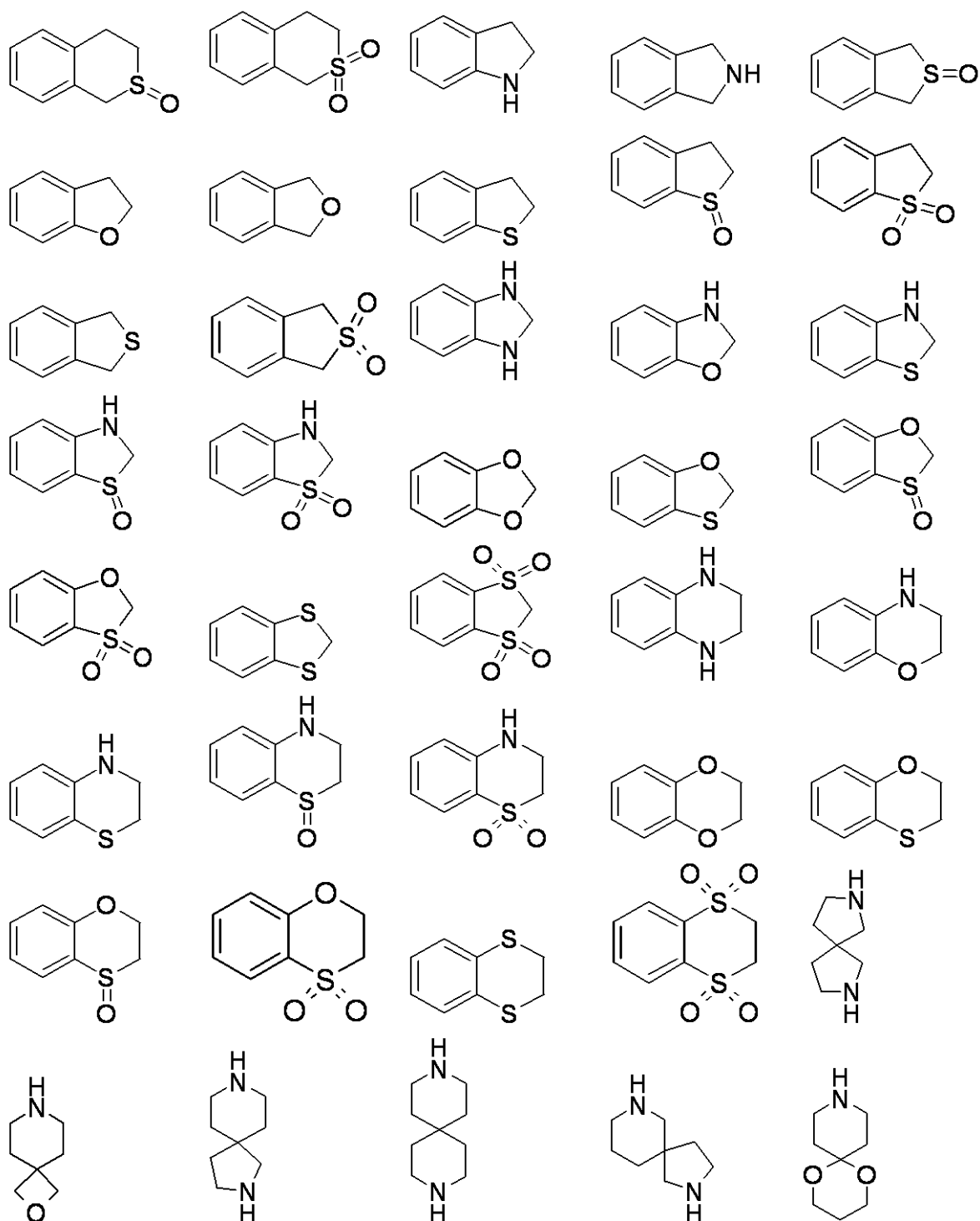


10

20

30

40



10

20

30

40

【0071】

ヘテロシクリルに関する上記の定義は、例えばヘテロシクリルアミノまたはヘテロシクリルオキシのように、ヘテロシクリルが別の基の一部である場合にも適用される。

ヘテロシクリルの自由原子価が飽和されると、ヘテロ環基 (heterocyclic group) が得られる。

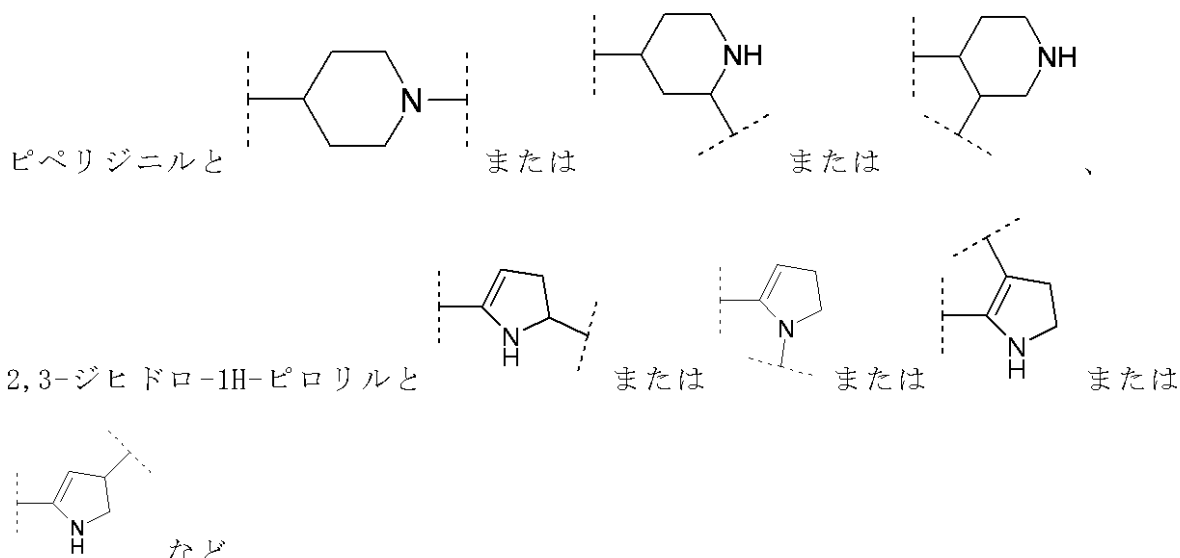
用語ヘテロシクリレンは、また、前に定義したヘテロシクリルから導き出される。

【0072】

ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、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。対応している基は、例えば

50

【化 8】



である。

ヘテロシクリレンに関する上記の定義は、例えばH O-ヘテロシクリレンアミノまたはH₂N-ヘテロシクリレンオキシのように、ヘテロシクリレンが別の基の一部である場合にも適用される。

【0073】

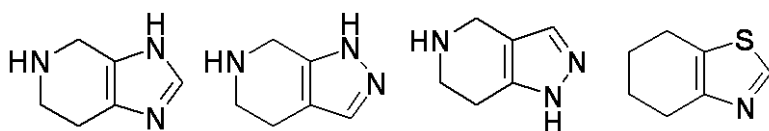
ヘテロアリールは、対応するアリールまたはシクロアルキル（シクロアルケニル）と比較して、1つまたは複数の炭素原子の代わりに、窒素、硫黄および酸素の中から互いに独立に選択される1つまたは複数の同一または異なるヘテロ原子を含む、少なくとも1つのヘテロ芳香族環を有する単環式ヘテロ芳香族環または多環式環を意味し、ここで、生じる基は化学的に安定でなければならない。ヘテロアリールの存在のための必要項目は、ヘテロ原子およびヘテロ芳香族系である。ヘテロアリールが、置換されるなら、該置換は、互いに独立に、水素を所持するすべての炭素および／または窒素原子上のそれぞれにおける単置換または多置換の形態で起こり得る。ヘテロアリールそれ自体を、置換基として、環系のすべての適切な位置、炭素および窒素の双方を経由して分子に連結し得る。

【0074】

ヘテロアリールの例が、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、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、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、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、ベンゾキサゾリル、ピリドピリジル、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、ベンズイミダゾリル-N-オキシドなどである。

【0075】

【化 9】



【0076】

ヘテロアリールに関する上記の定義は、例えばヘテロアリールアミノまたはヘテロアリールオキシのように、ヘテロアリールが別の基の一部である場合にも適用される。

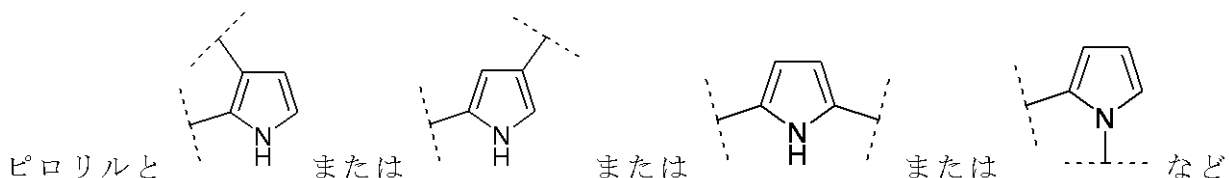
ヘテロアリールの自由原子価が飽和されると、ヘテロ芳香族基が得られる。

したがって、用語ヘテロアリーレンを、前に定義したヘテロアリールから導き出すことができる。

【0077】

ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールと異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、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。対応している基は、例えば

【化10】



である。

ヘテロアリーレンに関する上記の定義は、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のように、ヘテロアリーレンが別の基の一部である場合にも適用される。

【0078】

上述の二価の基（アルキレン、アルケニレン、アルキニレンなど）は、また、複合基（例えば、H₂N-C₁₋₄アルキレン-またはH O-C₁₋₄アルキレン-）の一部でよい。この場合、原子価の1つは、結び付けられる基（ここでは、-NH₂、-OH）で飽和されており、結果として、この方式で記されるこの種の複合基は、全体として一価の置換基のみである。

置換されたとは、考えている原子に直接的に結合されている水素原子が、別の原子または別の原子群（置換基）で置き換えられていることを意味する。当初の条件（水素原子の数）に応じて、単置換または多置換が、1つの原子上で起こり得る。特定の置換基での置換は、該置換基の、および置換される予定の原子の許容される原子価が互いに一致し、ならびに該置換が、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発的に変換されることのない化合物）をもたらす場合にのみ可能である。

【0079】

=S、=NR、=NOR、=NNRR、=NN(R)C(O)NRR、=N₂などの二価の置換基は、炭素原子でのみ置換されることができ、ここで、二価の置換基=Oは、また、硫黄での置換基であり得る。通常、置換は、環系においてのみ、二価の置換基で実施することができ、2つのジェミナル水素原子、すなわち、置換の前に飽和されている同一炭素原子に結合されている水素原子による置き換えを必要とする。二価置換基による置換は、したがって、環系の基-CH₂-または硫黄原子においてのみ可能である。

立体化学／溶媒和物／水和物：

説明または請求項中で付与される構造式または化学名は、特記しない限り、該当する化合物自体を指すが、さらに、互変異性体、立体異性体、光学および幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体など）、ラセミ化合物、所望する任意の組合せの個々のエナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、前に言及した形態（このような形態が存在するなら）の組合せ、ならびに塩、とりわけその薬学的に許容される塩を包含する。本発明による化合物および塩は、溶媒和形態（例えば、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との）、または非溶媒和形態で存在できる。一般に、本発明の目的に関して、溶媒和形態、例えば水和物は、非溶媒和形態と等価と考えることとする。

10

20

30

40

50

塩：

用語「薬学的に許容される」は、本明細書中で使用する場合、一般的に承認された医学的見解により、ヒトおよび／または動物の組織と関連して使用するのに適し、ならびに過度の毒性、刺激もしくは免疫反応を有さずもしくは引き起こさず、またはその他の問題もしくは困難な状況をもたらさず、すなわち、許容されるリスク／利益比に総合的に対応する、化合物、材料、組成物および／または製剤を意味する。

【0080】

用語「薬学的に許容される塩」は、その親化合物が、酸または塩基を付加することによって改変されている、開示化合物の誘導体に関する。薬学的に許容される塩の例には、限定はされないが、例えばアミン、アルカリ金属などの塩基性官能基については無機酸または有機酸との塩；または例えばカルボン酸などの酸性官能基については有機塩が含まれる。これらの塩としては、とりわけ、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、二酒石酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、Ca-エデト酸塩／エデト酸塩、カンシル酸塩 (c a m s y l a t e)、炭酸塩、塩化物／塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩 (e d i s y l a t e)、エタンジスルホン酸塩、エストール酸塩 (e s t o l a t e)、エシル酸塩 (e s y l a t e)、フマル酸塩、グルセプト酸塩、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ル酸塩 (g l y c o l l y l a r s n i l a t e)、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン塩、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、イソチオン酸塩 (i s o t h i o n a t e)、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、メチルプロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩 (m u c a t e)、ナプシル酸塩 (n a p s y l a t e)、硝酸塩、シュウ酸塩、パモン酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩 (t e o c l a t e)、トルエンスルホン酸塩、トリエチオダイド、アンモニウム塩、ベンザチン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、メグルミン塩、およびプロカイン塩が挙げられる。その他の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、亜鉛などの金属のカチオンを用いて形成することができる (Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照されたい)。

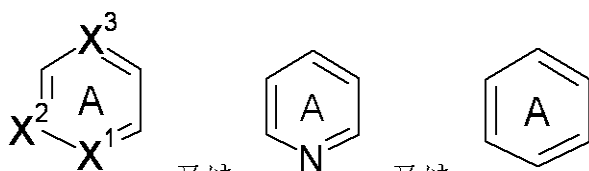
【0081】

本発明の薬学的に許容される塩は、酸性または塩基性官能基を所持する親化合物から出発し、通常の方法によって調製することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基形態を、水、または例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル（もしくはこれらの混合物）などの有機溶媒中で、十分な量の対応する塩基または酸と反応させることによって合成することができる。

例えば、反応混合物から化合物を精製または単離するのに有用な上述以外の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部と考えるべきである。

【0082】

例えば、
【化11】



又は 又は

などの表現において、文字Aは、例えば、当該環の他の環への結合を示すことをより簡単にするために、環の名称の役割を有する。

10

20

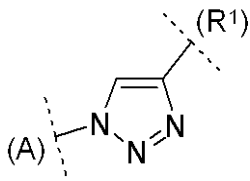
30

40

50

二価の基の場合、それらの基がどの隣接基にどの原子価で結合しているかを確定することが決定的に重要であり、明白にする目的のために必要なら、次の表現のように、対応する結合パートナーを括弧で示す：

【化 1 2】



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

10

【0083】

基または置換基は、対応する基の名称（例えば、 R^a 、 R^b など）を有するいくつかの代わりの基／置換基の中から頻繁に選択される。このような基が、本発明による化合物を定義するために異なる分子部分中で反復的に使用される場合、種々の使用は、互いに完全に独立していると考えるべきであることに、常に留意されたい。

【0084】

本発明の目的に関して、治療有効量とは、疾病の症状を除去する、またはこれらの症状を予防もしくは軽減する能力のある、または治療される患者の生存を延長させる物質の量を意味する。

20

【表 1】

省略形のリスト

bu	ブチル	tert	第3級
d	日	THF	テトラヒドロフラン
DC	薄層クロマトグラフィー	LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
DCM	ジクロロメタン	iPr	イソプロピル
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	MTBE	tert-ブチルメチルエーテル
DMSO	ジメチルスルホキシド	NP	順相
et	エチル	CDI	カルボニルジイミダゾール
h	時間	ACN	アセトニトリル
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	BINAP	2R, 3S, 2, 2'-ビス-(ジフェニル-ホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル
M	モル濃度	DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
me	メチル	NP	順相
min	分	DCE	1, 2-ジクロロエタン
mL	ミリリットル	NMP	N-メチルピロリジノン(methylpyrrolidinone)
MS	質量分光法	prep	分取
N	規定濃度	conc.	濃厚
NMR	核磁気共鳴分光法	TFA	トリフルオロ酢酸
ppm	百万分率	HATU	N-[(ジメチルアミノ)-(1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-1-イル)-メチレン]-N-メチルメタン-アミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド
R _f	保持係数	DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
RP	逆相	m. p.	融点
RT	室温	DBU	1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン
tR	保持時間	DMAP	ジメチル-ピリジン-4-イル-アミン

10

20

30

【0085】

本発明のその他の特徴および利点は、本発明の本質をその範囲を限定することなしに例示する、より詳述される以下の実施例から明らかになるであろう。

概論

特記しない限り、すべての反応は、購入可能な装置中で、化学実験室で一般的に使用される方法を使用して実施される。空気および／または水分に敏感な出発原料は、保護用気体のもとで保存し、対応する反応およびそれに伴う操作は、保護用気体（窒素またはアルゴン）のもとで実施される。

化合物は、Autonomソフトウェア(Beilstein)を使用し、バイルシュタイン規則により命名される。化合物を、構造式およびその命名の双方によって表す場合に矛盾があれば、構造式が優先する。

【0086】

クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィーは、ガラス上のシリカゲル60からなるMerck製の既製品であるTLCプレート（蛍光指示薬F-254を含む）を用いて実施される。

本発明による例示化合物の分取高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)は、Wate

40

50

rs 製のカラム（名称：Sunfire C18、5 μ m、30 $\times$ 100 mm、部品番号 186002572；X-Bridge C18、5 μ m、30 $\times$ 100 mm、部品番号 186002982）を用いて実施される。化合物は、H₂O／アセトニトリルまたはH₂O／MeOH（ここで、水にはHCOOHを0.1%添加し、酸性状態とする）の種々のグラジエントを使用して溶離される。塩基性状態下でのクロマトグラフィーでも、H₂O／アセトニトリルのグラジエントを使用し、水は、次の処方により：すなわち、5 mLの炭酸水素アンモニウム溶液（158 g／1 LのH₂O）および2 mLのアンモニア（7 M／MeOH）溶液をH₂Oで1 Lとして、塩基性とした。

【0087】

本発明による例示化合物の順相分取高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）は、Macherey & Nagel製のカラム（名称：Nucleosil、50-7、40 $\times$ 250 mm）およびVDS Optilab製のカラム（名称：Kromasil 100 NH₂、10 μ m、50 $\times$ 250 mm）を用いて実施される。化合物は、DCM／MeOH（MeOHにNH₃を0.1%添加する）の種々のグラジエントを使用して溶離する。

中間体化合物の分析HPLC（反応の監視用）は、Agilent、WatersおよびPhenomenex製のカラムを用いて実施する。分析装置は、また、それぞれの場合に質量検出器を備える。

HPLC質量分光法／UV分光法

本発明による例示化合物を特徴付けるための保持時間／MS-ESI⁺は、Agilent製の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）を使用して作出される。注入ピークの時点で溶出する化合物に、保持時間t_R = 0を付与する。

【0088】

分析方法

HPLC： Agilent 1100シリーズ

MS： Agilent LC/MSD SL

カラム： Waters、X-Bridge（商標）C18、2.5 μ m、2.1 $\times$ 20 mm、部品番号186003201

溶媒 A：0.1% NH₃（= pH 9 ~ 10）

B：アセトニトリル HPLC級

検出： MS： 正および負

質量範囲： 120 ~ 800 m/z

フラグメンター： 70

利得EMV： 1

閾値： 150

ステップサイズ： 0.25

UV： 315 nm

バンド幅： 170 nm

リファレンス： オフ

レンジ： 230 ~ 400 nm

レンジステップ： 2.00 nm

ピーク幅： < 0.01分

スリット： 2 nm

注入量： 5 μ L

流速： 1.00 mL／分

カラム温度： 60 $^{\circ}$ C

グラジエント：	0.00分	5% B
	0.00 ~ 2.50分	5% → 95% B
	2.50 ~ 2.80分	95% B
	2.81 ~ 3.10分	95% → 5% B

【0089】

本発明による化合物の調製

本発明による化合物は、後記の合成方法により調製され、該方法中で、一般式の置換基は、前に示した意味を有する。これらの方法は、本発明の例示と解釈され、特許を請求する対象および化合物の範囲をこれらの実施例に限定するものではない。出発化合物の調製が記載されていない場合、それらの化合物は購入可能であるか、または既知化合物もしくは本明細書に記載の方法と同様にして調製できる。文献記載の物質は、公開されている合成方法により調製される。

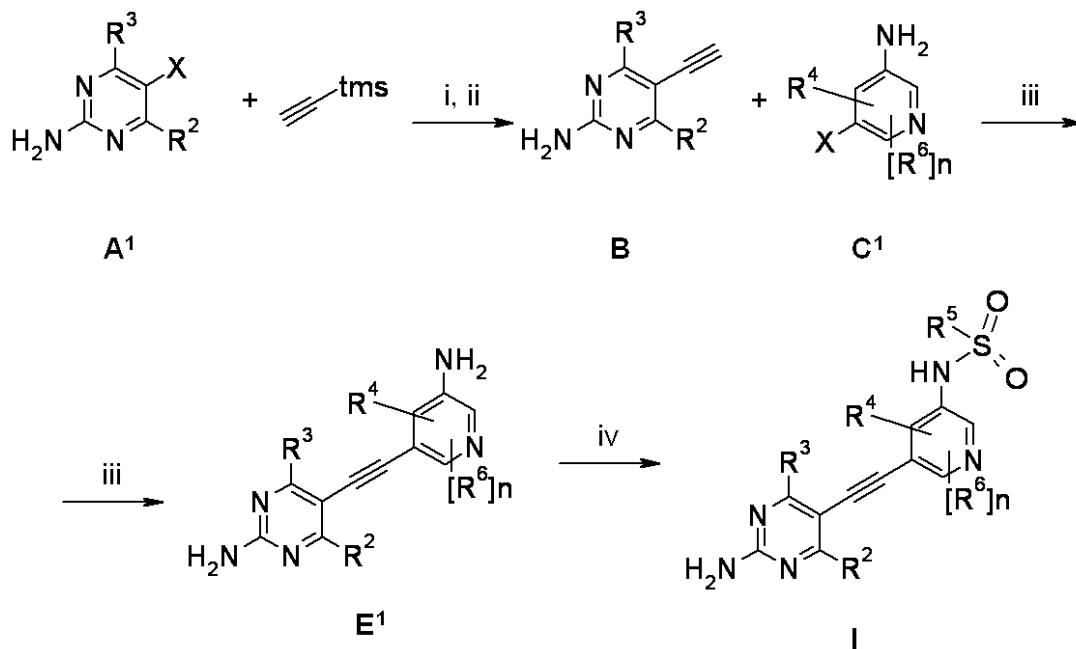
【0090】

特記しない限り、次の反応スキーム中の置換基 $R^1 \sim R^6$ および n は、明細書および請求項中で定義される通りである。

式 I の化合物は、次のスキーム（1～5）に従って調製することができる：

スキーム 1

【化 1 3】



【0091】

式 I（ここで、 R^1 は NH_2 である）の化合物の1つの調製方法は、スキーム 1 中に図示するように式 A^1 を有する中間体から出発する。式 A^1 を有する中間体（式中、 X は臭素またはヨウ素、好ましくはヨウ素である）は、購入できるか、または当技術分野で周知の方法により調製することができる。ステップ（i）において、中間体 A^1 をトリメチルシリルアセチレンと、パラジウム触媒、好ましくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、銅系助触媒、好ましくはヨウ化銅（I）、および過剰な有機塩基、好ましくはトリエチルアミンまたはジイソプロピルアミンを含む溶媒（例えば、THF、DMF、DMSO、1,2-ジメトキシエタンまたはジオキサン、好ましくはDMF）中で反応させる。反応は、高められた温度、好ましくは 60°C で、約 1～16 時間、好ましくは約 3 時間実施される。生成物は、通常的手段で単離され、好ましくはクロマトグラフィーにより精製される。

【0092】

式 B を有する中間体は、ステップ（ii）において、ステップ（i）で得られた生成物を塩基、好ましくは炭酸カリウムと、溶媒、好ましくは MeOH 中で、室温で 3 時間反応させることによって調製される。中間体 B は、通常的手段で単離され、そのまま使用されるか、クロマトグラフィーで精製される。

式 E^1 を有する中間体は、ステップ（iii）において、中間体 B を、式 C^1 （ここで、 X は臭化物またはヨウ化物である）を有する中間体と反応させることによって得られる。式 C^1 を有する中間体は、購入できるか、当技術分野で周知の方法により調製することが

できる。ステップ (i i i) では、中間体 B を中間体 C¹ と、パラジウム触媒、好ましくはビス (トリフェニルホスフィン) -パラジウム (I I) クロリドまたはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、銅系助触媒、好ましくはヨウ化銅 (I)、および過剰な有機塩基、好ましくはトリエチルアミンまたはジイソプロピルアミンを含む溶媒 (例えば、THF、DMF、DMSO、1, 2-ジメトキシエタンまたはジオキサン、好ましくは THF および DMSO) 中で反応させる。反応は、高められた温度、好ましくは 50℃~60℃で、数時間、好ましくは終夜実施される。中間体 E¹ は、通常的手段で単離され、および好ましくはクロマトグラフィーで精製される。

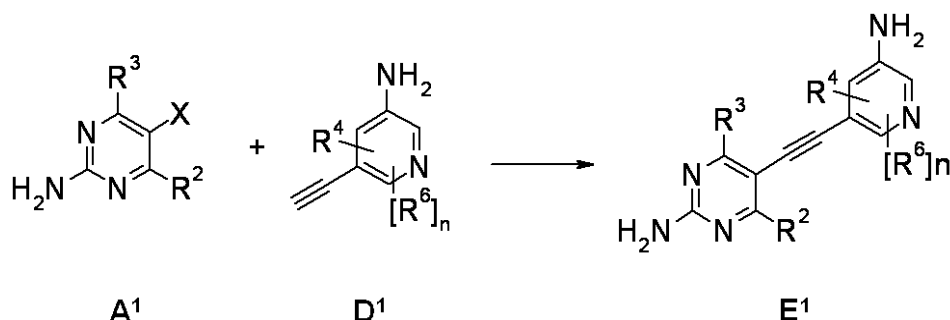
式 I の化合物は、中間体 E¹ を R⁵-スルホニルクロリドと反応させることによって調製される。R⁵-スルホニルクロリドは、購入できるか、当技術分野で周知の方法により調製することができる。ステップ (i v) では、中間体 E¹ を R⁵-スルホニルクロリドと、塩基、好ましくはピリジンを含む溶媒、好ましくは DCM 中、室温で 1~24 時間、好ましくは 2 時間反応させる。化合物 I は、通常的手段で単離され、および好ましくはクロマトグラフィーで精製される。

10

【0093】

スキーム 2

【化 14】



20

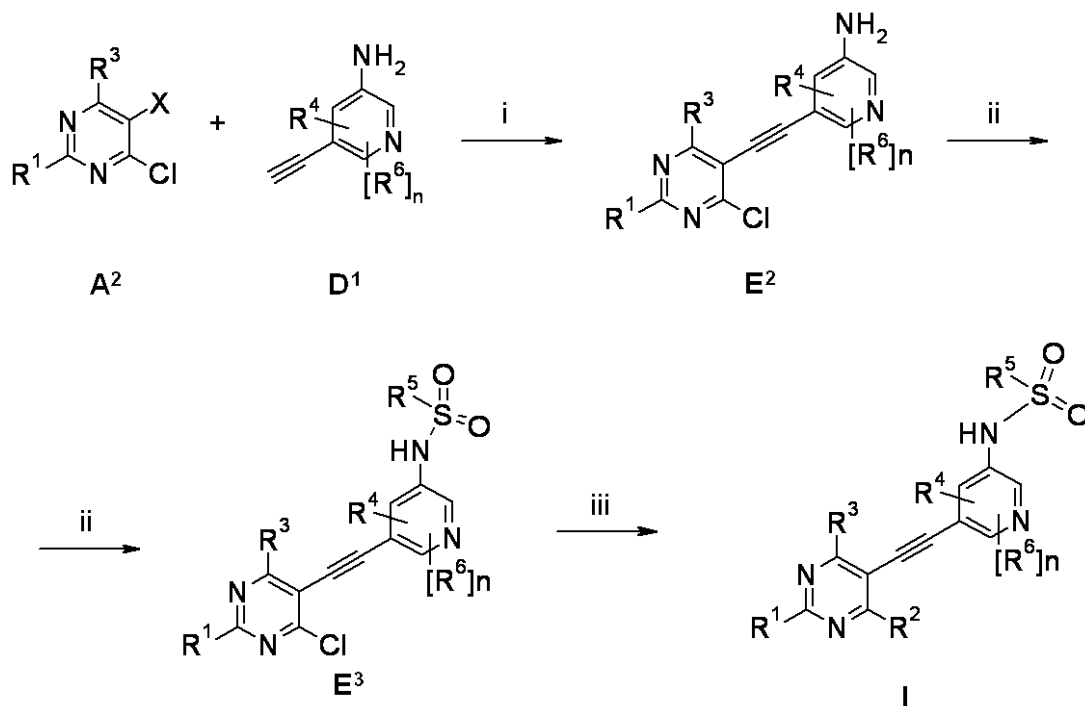
中間体 E¹ の別の調製方法は、スキーム 2 に図示したように、中間体 A¹ の、式 D¹ を有する中間体との反応に基づく。中間体 D¹ は、当技術分野で周知の方法により調製することができる。中間体 A¹ を中間体 D¹ と、パラジウム触媒、好ましくはビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド、銅系助触媒、好ましくはヨウ化銅 (I)、および過剰な有機塩基、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミンを含む溶媒 (例えば、THF、DMF、DMSO、1, 2-ジメトキシエタンまたはジオキサン、好ましくは DMF、THF、DMSO) 中で反応させる。反応は、高められた温度、好ましくは 50℃で、約数時間、好ましくは終夜実施される。中間体 E¹ は、通常的手段で単離され、および好ましくはクロマトグラフィーで精製される。中間体 E¹ を、上記の方法により式 I の化合物に変換することができる。

30

【0094】

スキーム 3

【化 1 5】



10

20

30

式 I の化合物の代わりの調製方法をスキーム 3 に図示する。式 A^2 (式中、X は臭素またはヨウ素、好ましくはヨウ素であり、 R^1 および R^3 は、請求項 1 の通りに定義される) を有する中間体は、購入できるか、当技術分野で周知の方法により調製することができる。ステップ (i) において、中間体 A^2 を中間体 D^1 と、パラジウム触媒、好ましくはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、銅系助触媒、好ましくはヨウ化銅 (I)、および過剰な有機塩基、好ましくはジイソプロピルアミンまたはトリエチルアミンを含む溶媒 (例えば、THF、DMF、DMSO、1, 2-ジメトキシエタンまたはジオキサン、好ましくは DMSO または THF) 中で反応させて、中間体 E^2 を得る。反応は、高められた温度、好ましくは $60 \sim 65^\circ\text{C}$ で数時間、好ましくは終夜実施される。中間体 E^2 は、通常的手段で単離され、および好ましくはクロマトグラフィーで精製される。

中間体 E^3 は、ステップ (ii) において、中間体 E^2 を R^5 -スルホニルクロリドと、過剰の塩基、好ましくはピリジンまたは 2, 6-ルチジンを含む溶媒、好ましくは DCM 中、室温または 40°C で終夜反応させることによって得られる。中間体 E^3 は、通常的手段で単離され、および好ましくはクロマトグラフィーで精製される。

【0095】

式 I の化合物は、中間体 E^3 を R^2 -ボロン酸または R^2 -ボロン酸ピナコールエステルと反応させることによって調製される。 R^2 -ボロン酸または R^2 -ボロン酸ピナコールエステルは、購入できるか、当技術分野で周知の方法により調製することができる。ステップ (iv) において、中間体 E^3 を R^2 -ボロン酸または R^2 -ボロン酸ピナコールエステルと、パラジウム触媒、好ましくはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) または [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、および過剰な塩基、好ましくは炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム水溶液を含む溶媒、好ましくは 1, 2-ジメトキシエタン、NMP またはジオキサン中で反応させる。反応は、標準的に、またはマイクロ波オーブン中で、好ましくはマイクロ波オーブン中、高められた温度、 $50 \sim 140^\circ\text{C}$ 、好ましくは $120 \sim 130^\circ\text{C}$ で 0.2 ~ 3 時間、好ましくは 0.5 時間実施される。化合物 I は、通常的手段で単離され、および好ましくはクロマトグラフィーで精製される。

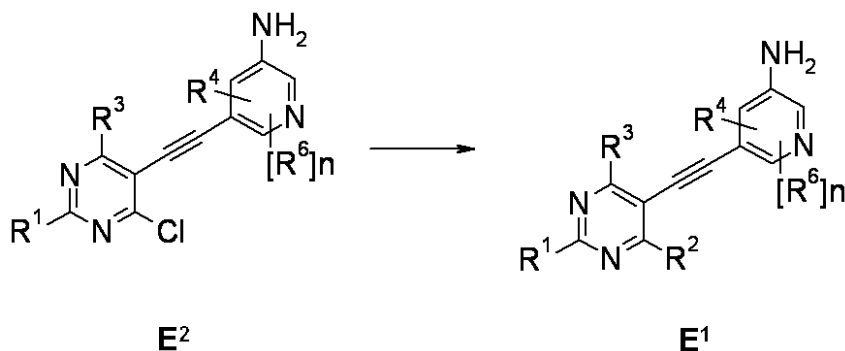
40

【0096】

スキーム 4

50

【化 1 6】



10

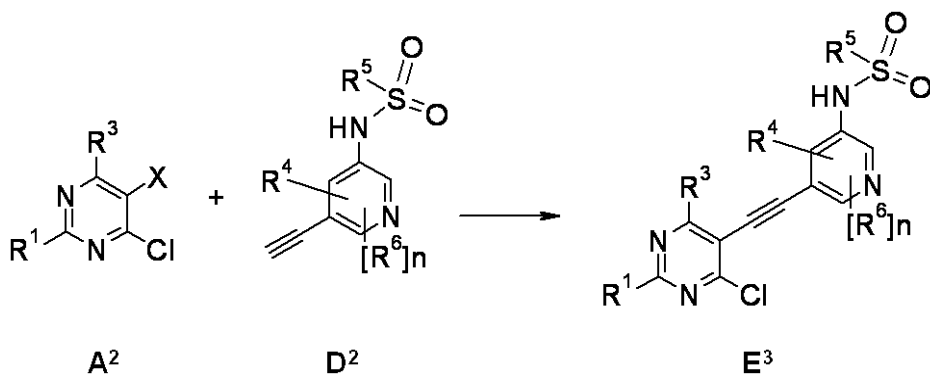
代わりの方法において、中間体 E² は、スキーム 4 に図示したように中間体 E¹ に変換される。中間体 E² を R²-ボロン酸または R²-ボロン酸ピナコールエステルと、パラジウム触媒、好ましくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）またはビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド、および過剰な塩基、好ましくは炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム水溶液を含む溶媒、好ましくは NMP または 1, 2-ジメトキシエタン中で反応させる。反応は、標準的に、またはマイクロ波オーブン中で、好ましくはマイクロ波オーブン中、高められた温度、好ましくは 130℃ で 0.5～3 時間、好ましくは 0.5 時間実施される。中間体 E¹ は、通常的手段で単離され、および好ましくはクロマトグラフィーで精製される。

20

【0097】

スキーム 5

【化 1 7】



30

さらに別の代替方法において、式 E³ を有する中間体は、スキーム 5 に図示したように、中間体 A² を中間体 D² と反応させることによって調製される。式 D² を有する中間体は、当技術分野で周知の方法により調製することができる。中間体 A² を中間体 D² と、パラジウム触媒、好ましくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム（0）またはビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（bis（triphenylphosphine）palladium（II）chloride）、銅系助触媒、好ましくはヨウ化銅（I）、および過剰な有機塩基、好ましくはトリエチルアミンまたはジイソプロピルアミンを含む溶媒（例えば、THF、DMF、DMSO、1, 2-ジメトキシエタンまたはジオキサン、好ましくは THF、DMF または DMSO）中で反応させる。反応は、高められた温度、好ましくは 65℃ で約 1～16 時間、好ましくは 4 時間実施される。中間体 E³ は、通常的手段で単離され、および好ましくはクロマトグラフィーで精製される。中間体 E³ を、前記の方法により式 I の化合物に変換することができる。

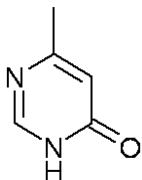
40

【0098】

中間体 A の調製

A-1) 6-メチル-3H-ピリミジン-4-オン

【化 18】



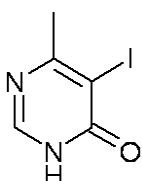
100 g (0.70 mol) の 4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-メチルピリミジンおよび 300 g の ラネーニッケル を水 (1000 mL) に懸濁し、その懸濁液を、還流下で終夜にわたって加熱撹拌する。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得る。

10

【0099】

A-2) 5-ヨード-6-メチル-3H-ピリミジン-4-オン

【化 19】



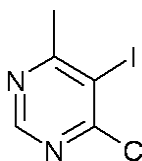
20

酢酸中の 70 g (0.64 mol) の A-1 に、127 g (0.56 mol) の NIS を分割して、室温で 15 分以内に添加する。反応物を、すべての出発原料が消費されるまで (30 時間) 室温で撹拌する。反応混合物を水で希釈し、固形生成物を、濾取し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄して過剰なヨウ素を除去し、真空中で乾燥する。収量: 90 g (60%)。

【0100】

A-3) 4-クロロ-5-ヨード-6-メチルピリミジン

【化 20】



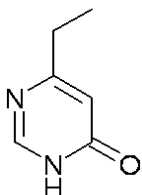
30

90 g (0.38 mol) の A-2 と 600 mL の POCl_3 との混合物を、90 °C で 1 時間加熱する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を碎水中に注ぎ入れる。沈殿した固体を、濾過して集め、水で洗浄し、真空中で乾燥する。収量: 90 g (93%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.7 (s, 1H), 2.8 (s, 3H). TLC (シリカ, DCM 中 10% MeOH): R_f = 0.85.

【0101】

A-4) 6-エチル-3H-ピリミジン-4-オン

【化 21】



40

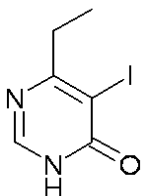
90 g (0.58 mol) の 4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-エチルピリミジンおよび 270 g の ラネーニッケル を水 (1000 mL) に懸濁し、その懸濁液を、還流下で終夜にわたって加熱撹拌する。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得る。収量: 70.0 g (98%)。

50

【0102】

A-5) 6-エチル-5-ヨード-3H-ピリミジン-4-オン

【化22】



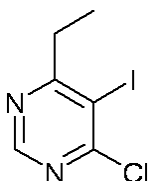
酢酸中の70g (0.56mol)のA-4に、127g (0.56mol)のNISを分割して、室温で15分以内に添加する。反応物を、すべての出発原料が消費されるまで(30時間)室温で攪拌する。反応混合物を水で希釈し、固形生成物を、濾取し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄して過剰なヨウ素を除去し、真空中で乾燥する。収量: 90g (64%)。

10

【0103】

A-6) 4-クロロ-6-エチル-5-ヨードピリミジン

【化23】



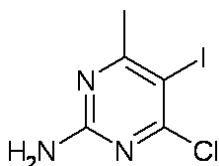
20

90g (0.36mol)のA-5のPOCl₃ (600mL)中懸濁液を、90℃で1時間加熱する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を碎水中に注ぎ入れる。沈殿した生成物を、濾過して集め、水で洗浄し、真空中で乾燥する。収量: 65g (67%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.7 (s, 1H), 3.0 (四重線, 2H), 1.3 (三重線, 3H). TLC (シリカ, DCM中10% MeOH): R_f = 0.80.

【0104】

A-7) 4-クロロ-5-ヨード-6-メチルピリミジン-2-イルアミン

【化24】



30

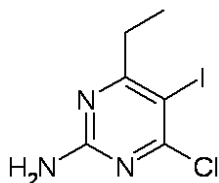
酢酸 (200mL) 中の10.0g (70mmol)の4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イルアミンを0℃まで冷却し、15.7g (70mmol)のNISを添加し、反応混合物を、出発原料の変換が完結するまで(18時間)室温で攪拌する。5% Na₂S₂O₃および10% NaHCO₃の水溶液を、混合物が脱色されるまで添加する。形成された沈殿物を、濾取し、水に取り、生じる懸濁液を室温で1時間攪拌する。生成物を、濾取し、真空中、40℃で乾燥する。収量: 15.2g (81%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.2 (s, 2H), 2.6 (s, 3H). TLC (シリカ, PE中20% EtOAc): R_f = 0.50.

40

【0105】

A-8) 4-クロロ-6-エチル-5-ヨードピリミジン-2-イルアミン

【化 2 5】



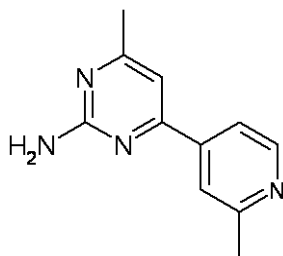
酢酸（1.0 L）中の25.0 g（159 mmol）の4-クロロ-6-エチルピリミジン-2-イルアミンを0℃まで冷却し、36.0 g（159 mmol）のNISを一度に添加する。反応混合物を、出発物質の変換が完結するまで（18時間）室温で攪拌する。5% Na₂S₂O₃および10% NaHCO₃の水溶液を、混合物が脱色されるまで添加する。形成された沈殿物を、濾取し、水に取り、その懸濁液を室温で60分間攪拌する。生成物を、濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空中、40℃で乾燥する。収量：40.3 g（90%）。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.2 (s, 2H), 2.7 (四重線, 2H), 1.1 (三重線, 3H). HPLC-MS: t_R = 1.62分, (M+H)⁺ = 284.

10

【0106】

A-9) 4-メチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-ピリミジン-2-イルアミン

【化 2 6】



20

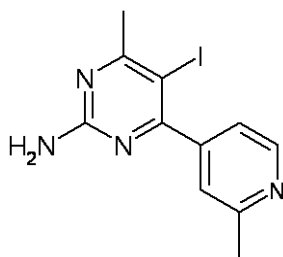
1,2-ジメトキシエタン（40 mL）および水（4 mL）中の、2.00 g（13.9 ミリモル）の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン、2.48 g（18.1 ミリモル）の2-ピコリン-4-ボロン酸、0.43 g（2.8 ミリモル）のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）および3.85 g（27.9 ミリモル）の炭酸カリウムの混合物を、還流温度まで加熱し、終夜攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、水を添加し、沈殿した生成物を、濾取し、真空中、40℃で乾燥する。収量：1.94 g（69%）。

30

【0107】

A-10) 5-ヨード-4-メチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-ピリミジン-2-イルアミン

【化 2 7】



40

酢酸（15 mL）中の1.94 g（9.69 ミリモル）のA-9に、2.18 g（9.69 ミリモル）のN-ヨードスクシンイミドを添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を、氷水上に注ぎ、10%炭酸カリウム水溶液および5%チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応を止める。反応混合物を濾過し、濾液を4N NaOHで塩基性とする。

50

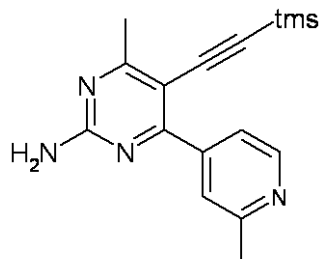
沈殿した生成物を、濾取し、真空中で乾燥する。収量：1.12 g (35%)。

【0108】

中間体 B の調製

B-1) 4-メチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-5-トリメチルシリルエチニルピリミジン-2-イルアミン

【化28】



10

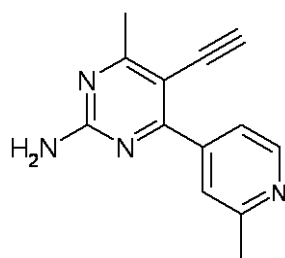
DMF (500 mL) 中の 50 g (0.15 モル) の A-10 に、17.1 g (15 ミリモル) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、2.91 (15 ミリモル) のヨウ化銅、155 g (1.53 モル) のトリエチルアミンおよび 22.6 g (0.23 モル) のトリメチルシリルアセチレンを添加し、反応混合物を、窒素下で密封した試験管中、65℃で終夜撹拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を順相クロマトグラフィー(シリカゲル)で精製する。収量：20.2 g (45%)。

20

【0109】

B-2) 5-エチニル-4-メチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-ピリミジン-2-イルアミン

【化29】



30

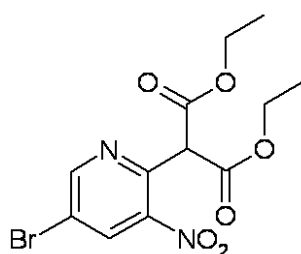
MeOH (800 mL) 中の、20.2 g (68 ミリモル) の B-1 と 4.71 g (34 ミリモル) の炭酸カリウムとの混合物を、すべての出発原料が消費されるまで、室温で撹拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮し、残留物を順相クロマトグラフィー(シリカゲル)で精製する。収量：8.9 g (59%)。¹H NMR (MeOH-d₄) δ: 8.2 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 3.8 (s, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)。

【0110】

中間体 C の調製

C-1) 2-(5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)-マロン酸ジエチルエステル

【化30】



50

【0111】

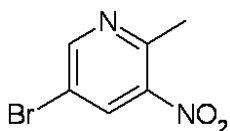
表題化合物は、国際公開第2006/103449号(中間体24)に記載のように調製される。20.2g(84.2mmol)の水素化ナトリウムと500mLの乾燥THFとの混合物を0℃まで冷却し、33.7g(211mmol)のマロン酸ジエチルを30分にわたって滴加する。続いて、2-クロロ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン(50.0g、211mmol)を、反応温度を0℃に維持するように少量に分割して添加する。添加を完結した後、混合物を50℃まで加熱し2時間攪拌する。反応物を氷水中に注ぎ入れ、生成物をEtOAcで抽出する。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。収量：50.0g(66%)。

10

【0112】

C-2) 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピリジン

【化31】



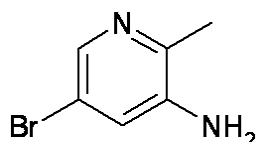
表題化合物は、国際公開第2006/103449号(中間体24)に記載のように調製される。C-1(40.0g、111mmol)を110mLの1N HCl中に取り、反応混合物を還流下で3時間攪拌する。室温まで冷却した後、水相をDCMで抽出し、合わせた有機層を、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。収量：20.0g(83%)。

20

【0113】

C-3) 5-ブロモ-2-メチルピリジン-3-イル-アミン

【化32】



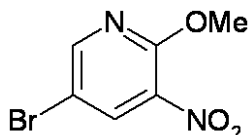
鉄粉(15.4g、276mmol)および塩化アンモニウム(14.8g、276mmol)を、20.0g(92.2mmol)のC-2のEtOH(180mL)溶液に添加する。混合物を、還流するまで3時間加熱攪拌する。混合物を、セライトを通して濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗生成物を水およびDCMに取り、有機相を分離し、MgSO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。表題化合物を、シリカゲルでのクロマトグラフィーで精製する。収量：15.0g(87%)。

30

【0114】

C-4) 5-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロピリジン

【化33】



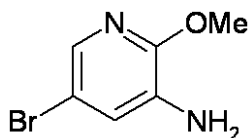
40

20.0g(84.2mmol)の5-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロピリジンのMeOH(50mL)溶液を0℃まで冷却し、15.8mL(84.2mmol)の30%NaOMe/MeOH溶液を滴加する。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、還流下で24時間攪拌する。沈殿物を、濾取し、水に懸濁し、その懸濁液を1時間攪拌する。生成物を、濾取し、真空下で60℃で乾燥する。収量：18.7g(95%)。

【0115】

C-5) 5-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-イル-アミン

【化 3 4】



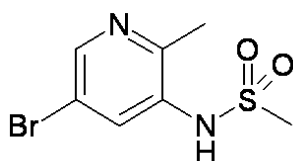
985 mg (4.23 mmol) の C-4 の EtOAc (10 mL) 溶液を、3.82 g (16.9 mmol) の塩化錫 (II) 二水和物で処理する。混合物を還流下で3時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を9.5 mLの2 N NaOH水溶液に取る。室温で1時間攪拌した後、DCMを添加し、混合物を、セライトを通して濾過する。水相をDCMで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物は、さらなる精製なしで使用する事ができる。収量：647 mg (75%)。

10

【0116】

C-6) N-(5-ブロモ-2-メチルピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド

【化 3 5】



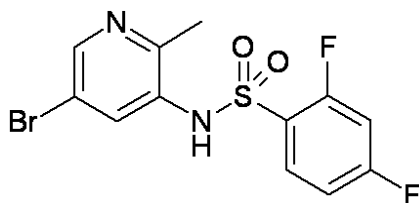
20

200 mg (1.1 mmol) の C-3、100 μL (1.3 mmol) のメタンスルホンクロリド、259 μL (3.21 mmol) のピリジンおよび5 mLのDCMからなる混合物を、室温で3時間攪拌する。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物は、さらなる精製なしに使用する事ができる。収量：200 mg (71%)。

【0117】

C-7) N-(5-ブロモ-2-メチルピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【化 3 6】



30

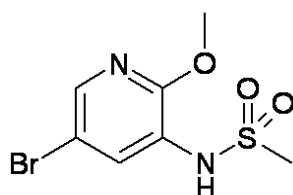
4.0 g (21.4 mmol) の C-3、4.3 mL (32.1 mmol) の 2,4-ジフルオロベンゼンスルホンクロリド、5.2 mL (64.2 mmol) のピリジンおよび50 mLのDCMからなる混合物を、室温で5時間攪拌する。反応の完結後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を50 mLの水に取り、100 mLのDCMで2回抽出する。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物は、さらなる精製なしで使用する事ができる。収量：7.88 g (91%)。

40

【0118】

C-8) N-(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド

【化 3 7】



2.40 g (11.8 mmol) の C-5、1.1 mL (14.1 mmol) のメタン

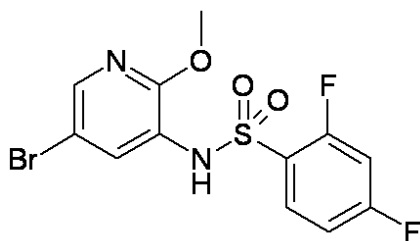
50

スルホニルクロリド、2.90 mL (36.6 mmol) のピリジンおよび 40 mL の DCM からなる混合物を、還流下で 1 時間攪拌する。室温まで冷却した後、50 mL の水を添加し、混合物を室温で 10 分間攪拌する。2 相を分離し、有機層を 50 mL の 5 % クエン酸水溶液で 2 回抽出し、次いで減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーで精製する。収量：2.5 g (75%)。

【0119】

C-9) N-(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【化38】



10

1.80 g (8.8 mmol) の C-5、2.29 mL (17 mmol) の 2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド、1.07 mL (13.3 mmol) のピリジンおよび 20 mL の DCM からなる混合物を、室温で終夜攪拌する。100 mL の DCM を添加し、反応混合物を 50 mL の 1 M HCl 水溶液で 3 回抽出する。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。固体を、水/MeCN に溶解し、逆相クロマトグラフィー (RP-chromatography) でさらに精製する。収量：2.9 g (86%)。

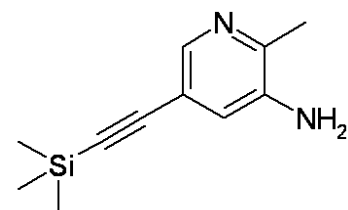
20

【0120】

中間体 D の調製

D-10) 2-メチル-5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-3-イルアミン

【化39】



30

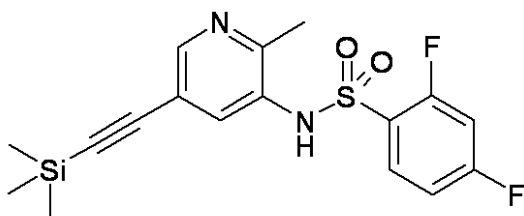
22.0 g (118 mmol) の C-3 のジイソプロピルアミン (500 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下で攪拌しながら、2.2 g (12 mmol) の CuI および 4.13 g (5.9 mmol) のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドを添加する。次いで、48.8 mL (348 mmol) のトリメチルシリルアセチレンを添加し、混合物を 100 °C で終夜加熱する。通常的な後処理の後、粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製する。収量：23 g (92%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8.0 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.4 (s, 3H), 0.1 (s, 9H). TLC (シリカ, PE 中 50% EtOAc): R_f = 0.50.

40

【0121】

D-2) 2,4-ジフルオロ-N-(2-メチル-5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド

【化 4 0】



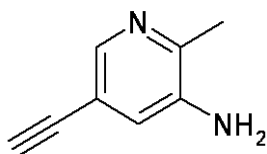
3.5 g (9.7 mmol) の C-7 の乾燥 THF (60 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下で攪拌しながら、56 mg (0.29 mmol) の CuI、205 mg (0.29 mmol) のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、255 mg (0.974 mmol) のトリフェニルホスフィンおよび 13.5 mL (97.4 mmol) のトリエチルアミンを添加する。次いで、2.1 mL (14.6 mmol) のトリメチルシリルアセチレンを添加し、反応物を 60 °C で 3 日間加熱する。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を EtOAc に取り、水で 2 回抽出する。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィーで精製する。収量：3.20 g (86%)。

10

【0122】

D-3) 5-エチニル-2-メチルピリジン-3-イルアミン

【化 4 1】



20

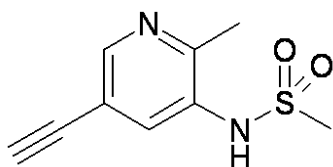
23 g (113 mmol) の D-1 のメタノール (230 mL) 溶液に 31 g (225 mmol) の炭酸カリウムを攪拌しながら添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌する。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物は、さらなる精製なしで使用する。収量：11 g (74%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.1 (s, 1H), δ 7.0 (s, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.1 (s, 1H), 2.4 (s, 3H) ppm。

【0123】

30

D-4) N-(5-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド

【化 4 2】



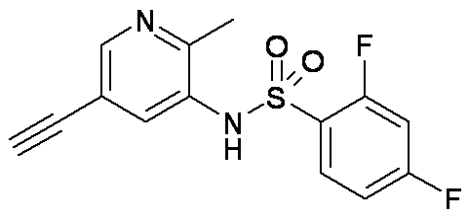
0 °C の 26 g (0.197 mol) の D-3 の THF (250 mL) 溶液に、攪拌しながら、48 mL (0.59 mol) のピリジンを添加する。10 分後に、68.5 g (393.4 mmol) の無水メシル酸を添加し、混合物を 0 °C で 30 分間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。得られた生成物をエーテルで洗浄する。収量：20 g (48%)。

40

【0124】

D-5) N-(5-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【化 4 3】



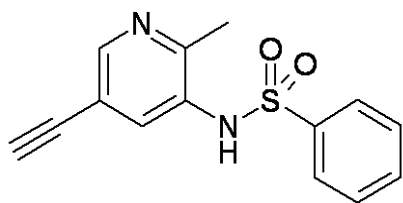
3. 20 g (8.4 mmol) の D-2 と 1.81 g (8.4 mmol) の炭酸カリウムとの MeOH (10 mL) 中混合物を、室温で 5 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc に取り、水、1 M HCl 水溶液およびブラインで洗浄する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーで精製する。収量：1.8 g (69%)。

10

【0125】

D-6) N-(5-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド

【化 4 4】



20

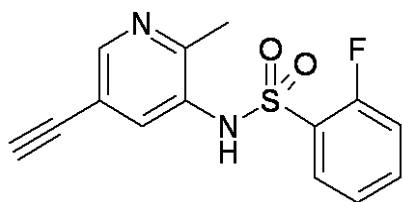
2.00 g (15.1 mmol) の D-3、4.00 mL (22.7 mmol) のベンゼンスルホニルクロリド、1.83 mL (22.7 mmol) のピリジンおよび 45 mL の DCM からなる混合物を、室温で終夜攪拌する。DCM (50 mL) を添加し、混合物を 50 mL の KHSO₄ 水溶液で抽出する。抽出中に、生成物が沈殿し、それを濾取する。粗生成物は、さらなる精製なしで使用することができる。収量：3.67 g (89%)。

【0126】

D-7) N-(5-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

30

【化 4 5】



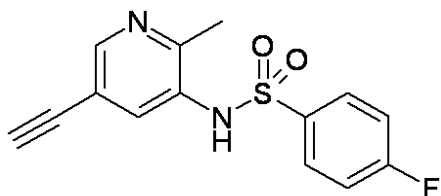
2.00 g (15.1 mmol) の D-3、4.42 mL (22.6 mmol) の 2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド、1.83 mL (22.6 mmol) のピリジンおよび 45 mL の DCM からなる混合物を、室温で終夜攪拌する。DCM (50 mL) を添加し、反応混合物を 50 mL の KHSO₄ 水溶液で抽出する。抽出中に、生成物が沈殿し、それを濾取する。粗生成物は、さらなる精製なしで使用することができる。収量：3.10 g (71%)。

40

【0127】

D-8) N-(5-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド

【化 4 6】



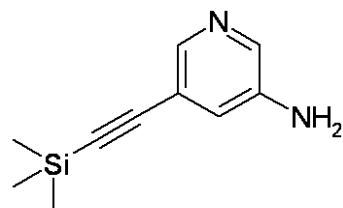
2.0 g (15.1 mmol) の D-3、4.00 mL (22.6 mmol) の 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド、1.83 mL (22.6 mmol) のピリジンおよび 45 mL の DCM からなる混合物を、室温で終夜撹拌する。DCM (50 mL) を添加し、反応混合物を 50 mL の KHSO_4 水溶液で抽出する。抽出中に、生成物が沈殿し、それを濾取する。粗生成物は、さらなる精製なしで 사용할 ことができる。収量：2.12 g (48%)。

10

【0128】

D-9) 5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-3-イルアミン

【化 4 7】



20

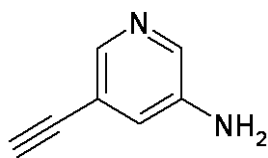
7.23 g (41.8 mmol) の 5-ブロモ-3-アミノピリジンと 70 mL の乾燥 THF との溶液に、アルゴン雰囲気下で撹拌しながら、238.8 mg (1.3 mmol) の CuI 、880 mg (1.3 mmol) のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、1.1 g (4.2 mmol) のトリフェニルホスフィンおよび 70 mL (501 mmol) のトリエチルアミンを添加する。次いで、8.3 mL (58.5 mmol) のトリメチルシリルエチンを添加し、反応物を 75 °C で終夜加熱する。室温まで冷却した後、100 mL の DCM を添加し、反応混合物を 100 の水で 2 回抽出する。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーで精製する。収量：5.26 g (66%)。

30

【0129】

D-10) 5-エチニル-ピリジン-3-イルアミン

【化 4 8】



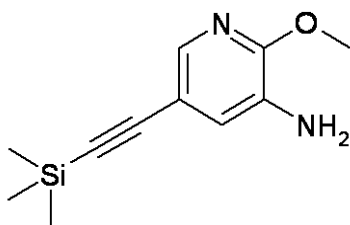
5.26 g (27.6 mmol) の D-9 と 7.63 g (0.055 mol) の炭酸カリウムとの MeOH (90 mL) 中混合物を、室温で 30 分間撹拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を 50 mL の DCM に取り、50 mL の水で抽出する。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物は、さらなる精製なしで 使用 することができる。収量：3.15 g (96%)。

40

【0130】

D-11) 2-メトキシ-5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-3-イルアミン

【化 4 9】



1.00 g (4.93 mmol) の C-5 と 15 mL の乾燥 THF との混合物に、アルゴン雰囲気下で 47 mg (0.25 mmol) の CuI、104 mg (0.13 mmol) のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドおよび 6.83 mL (49.3 mmol) のトリエチルアミンを添加する。次いで、1.74 mL (12.3 mmol) のトリメチルシリルアセチレンを添加し、反応物を 80 °C で終夜加熱する。反応混合物を、室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物を DCM および水に取り、1 N HCl 水溶液で pH 6 まで酸性とし、相を分離する。水相を DCM で 2 回抽出し、合わせた有機相を、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。生成物を、順相クロマトグラフィー(シリカゲル、2~20% MeOH (NH₃ を 0.1% 含む) / DCM) で精製する。収量：0.69 g (64%)。

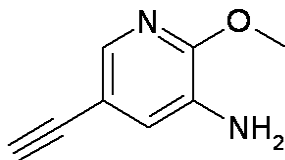
10

【0131】

D-12) 5-エチニル-2-メトキシピリジン-3-イルアミン

20

【化 5 0】



0.96 g (3.1 mmol) の D-11 と 0.65 g (4.7 mmol) の炭酸カリウムとの MeOH (7 mL) 中混合物を、室温で 2 時間攪拌する。次に、1 mL の 4 M HCl / ジオキサンを添加し、反応混合物を減圧下で濃縮する。残留物を DCM および NaHCO₃ 飽和水溶液に取り、相を分離し、水相を DCM で抽出する。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、1 mL の 4 M HCl / ジオキサン溶液を添加し、溶媒を減圧下で除去する。収量：0.55 g (95%)。

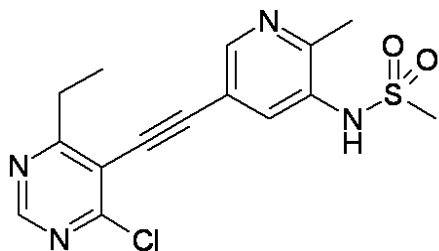
30

【0132】

中間体 E の調製

E-1) N-[5-(4-クロロ-6-エチルピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチルピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド

【化 5 1】



40

乾燥 THF (40 mL) 中の 5.00 g (18.6 mmol) の A-6 に、アルゴン雰囲気下で、355 mg (1.8 mmol) のヨウ化銅(I)、2.15 g (1.8 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および 2.4 mL (16.7 mmol) のトリエチルアミンを添加する。次いで、7.07 g (24.2 mmol) の D-4 を添加し、反応物を 65 °C で 4 時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、50 mL の水を添加し、混合物を DCM で抽出する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、減

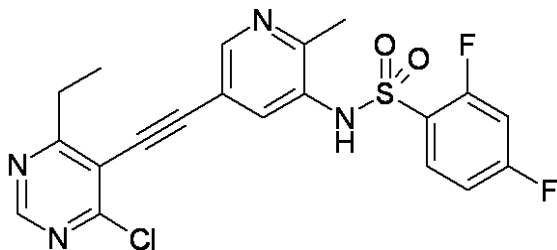
50

圧下で濃縮する。生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。収量：2.33 g (36%)。

【0133】

E-2) N-[5-(4-クロロ-6-エチルピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチルピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【化52】



10

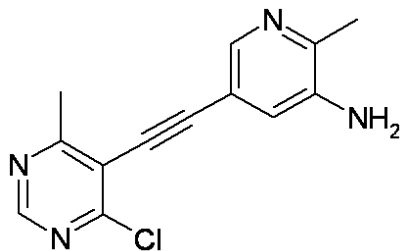
乾燥THF(2 mL)中の150 mg (0.56 mmol)のA-6に、アルゴン雰囲気下で、5.3 mg (0.028 mmol)のヨウ化銅、32 mg (0.28 μmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および74 μL (0.53 mmol)のトリエチルアミンを添加する。次いで、189 mg (0.62 mmol)のD-5を添加し、反応物を65℃で4時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、50 mLの水を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。収量：196 mg (78%)。

20

【0134】

E-3) 5-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチルピリジン-3-イルアミン

【化53】



30

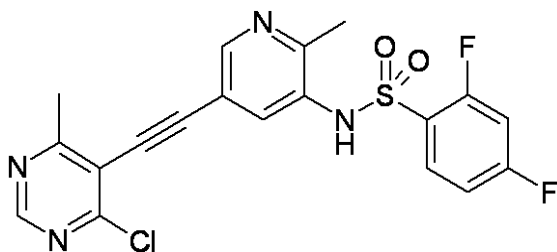
アルゴン雰囲気下で、1.14 g (0.98 mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および187 mg (0.98 mmol)のヨウ化銅(I)を、5.00 g (19.7 mmol)のA-3、3.38 g (25.5 mmol)のD-3および14.2 mL (98.3 mmol)のジイソプロピルアミンのDMSO(100 mL)中混合物に添加し、反応混合物を65℃で終夜撹拌する。反応混合物を150 mLの水上に注ぎ、DCM/MeOHで抽出する。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、残留物を水と共に磨り潰す。粗生成物を、順相クロマトグラフィー(シリカゲル、2~20% MeOH (NH₃を0.1%含む)/DCM)で精製する。収量：3.71 g (73%)。

40

【0135】

E-4) N-[5-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチルピリジン-3-イル]-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【化 5 4】



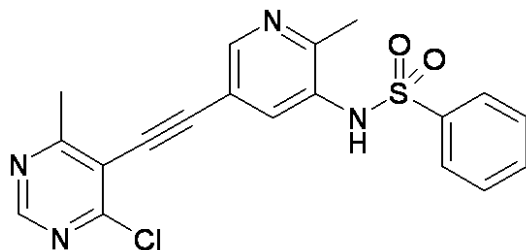
1. 50 g (5.8 mmol) の E-3、3.08 mL (23.2 mmol) の 2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド、1.9 mL (24.4 mmol) のピリジンおよび 40 mL の DCM からなる混合物を、室温で終夜撹拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィーで精製する。収量：0.71 g (28%)。

10

【0136】

E-5) N-[5-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチルピリジン-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド

【化 5 5】



20

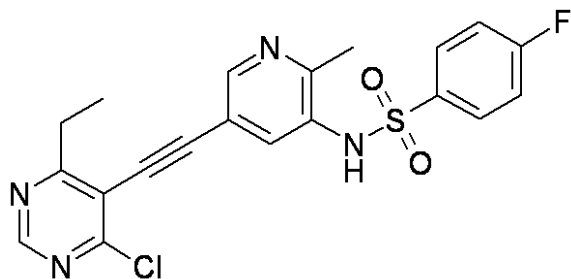
1. 50 g (5.8 mmol) の E-3、1.48 mL (11.6 mmol) のベンゼンスルホニルクロリド、1.4 mL (17.4 mmol) のピリジンおよび 50 mL の DCM からなる混合物を、室温で終夜撹拌する。水 (100 mL) を添加し、反応混合物を DCM で 3 回抽出する。合わせた有機相を、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相クロマトグラフィー (シリカゲル、2~8% MeOH (NH₃ を 0.1% 含む) / DCM) で精製する。収量：1.80 g (78%)。

30

【0137】

E-6) N-[5-(4-クロロ-6-エチルピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチルピリジン-3-イル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミド

【化 5 6】



40

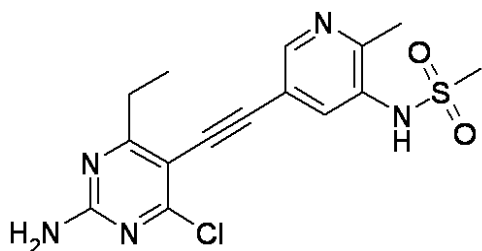
アルゴン雰囲気下で、0.34 g (0.48 mmol) のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、92 mg (0.48 mmol) のヨウ化銅(I)および 6.7 mL (48 mmol) のトリエチルアミンを、1.30 g (4.84 mmol) の A-6 と約 10 mL の DMF との混合物に添加する。続いて、2.11 g (7.26 mmol) の D-8 と約 5 mL の DMF との混合物を添加し、反応混合物を 65℃ で終夜撹拌する。水を添加し、反応混合物を DCM で抽出する。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、残留物を順相クロマトグラフィーで精製する。収量：0.88 g (42%)。

【0138】

E-7) N-[5-(2-アミノ-4-クロロ-6-エチルピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチルピリジン-3-イル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミド

50

ル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] - メタンスルホンアミド
【化 5 7】

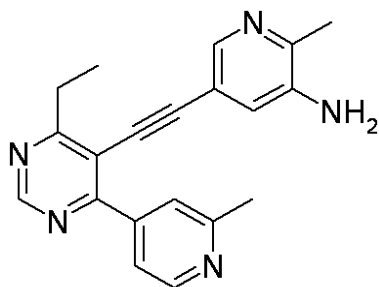


アルゴン雰囲気下で、3.8 mL (26 mmol) のジイソプロピルアミンを、0.43 g (0.31 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、71 mg (0.31 mmol) のヨウ化銅(I)、1.50 g (5.29 mmol) のA-8および1.45 g (6.90 mmol) のD-4のDMSO(30 mL)中混合物に添加し、反応混合物を65℃で終夜撹拌する。水を添加し、反応混合物をDCM/MeOHで抽出する。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、粗生成物を水と共に磨り潰し、真空中、40℃で乾燥する。収量：1.80 g (93%)。

【0139】

E-8) 5-[4-エチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチルピリジン-3-イルアミン

【化 5 8】

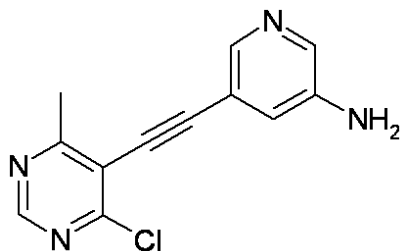


1.0 g (3.6 mmol) のE-3と603 mg (4.4 mmol) の2-ピコリン-4-ボロン酸との、2 M炭酸ナトリウム水溶液(9.2 mL)とNMP(6 mL)との中の溶液に、161 mg (0.22 mmol) の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を添加し、混合物を、マイクロ波の照射下で120℃で15分間撹拌する。沈殿物が形成されるまで、水を添加する。生成物を、濾取し、真空中で乾燥する。収量：53.4 mg (41%)。

【0140】

E-9) 5-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-イルエチニル)-ピリジン-3-イルアミン

【化 5 9】



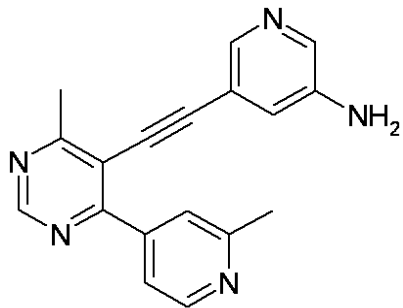
乾燥THF(15 mL)中の、2.38 g (9.73 mmol) のA-3、1.55 g (13.1 mmol) のD-10、53 mg (0.28 mmol) のCuI、0.25 g (0.94 mmol) のトリフェニルホスフィン、0.20 g (0.28 mmol) のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、および15.6 mL (112 mmol) のトリエチルアミンの混合物を、アルゴン雰囲気下で85℃で1時間撹拌す

る。反応混合物を室温まで冷却し、DCM (100 mL) および水 (100 mL) を添加する。相を分離し、有機相を、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留生成物を順相クロマトグラフィー (シリカゲル、2~15% MeOH (NH₃を0.1%含む) / DCM) で精製する。収量: 0.74 g (32%)。

【0141】

E-10) 5-[4-メチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イルアミン

【化60】



10

【0142】

DME (10 mL) および水 (2 mL) 中の、0.74 g (3.0ミリモル) のE-9、1.00 g (4.54ミリモル) の(2-メチルピリジン-4-イル) ボロン酸ピナコールエステル、0.24 g (0.16ミリモル) のテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0)、0.93 g (6.7ミリモル) の炭酸カリウムの混合物を、マイクロ波オーブン中、130℃で30分間加熱する。DCM (10 mL) および水 (5 mL) を添加し、反応混合物を、6N HCl 水でpH 6まで酸性とする。相を分離し、水相を、10 mL のDCMで抽出する。合わせた有機相を、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留生成物を、順相クロマトグラフィー (シリカゲル、0~10% MeOH (NH₃を0.1%含む) / DCM) で精製する。収量: 0.13 g (14%)。

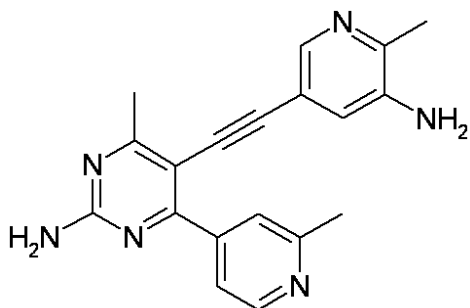
20

【0143】

E-11) 5-(5-アミノ-6-メチルピリジン-3-イルエチニル)-4-メチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-ピリミジン-2-イルアミン

30

【化61】



40

乾燥DMF (2.5 mL) 中の0.50 g (2.2ミリモル) のB-2、0.16 g (0.22ミリモル) のビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド、および42 mg (0.22ミリモル) のCuIからなる混合物に、アルゴン雰囲気下で、3.1 mL (2.2ミリモル) のトリエチルアミン、続いて0.54 g (2.9ミリモル) のC-3を添加する。反応混合物を、50℃まで加熱し、終夜攪拌する。反応混合物を水に注ぎ入れ、沈殿した生成物を濾取し、水で洗浄し、真空中で乾燥する。収量: 0.71 g (96%)。

【実施例】

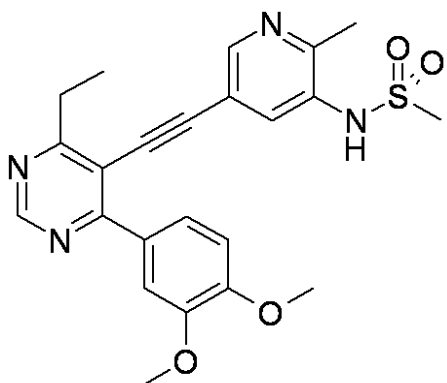
【0144】

1) N-{5-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-エチルピリミジン-5-イ

50

ルエチニル} - 2 - メチルピリジン - 3 - イル} - メタンスルホンアミド

【化 6 2】



10

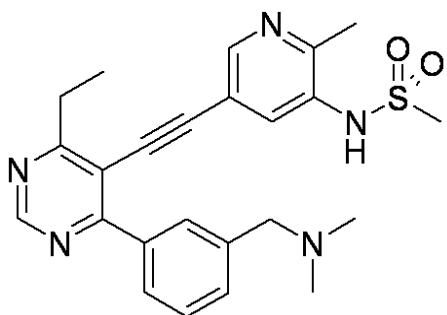
2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.71 mL、1.4 ミリモル) と NMP (1 mL) との
中の、100 mg (0.29 ミリモル) の E-1 と 62 mg (0.34 ミリモル) の 3,
4-ジメトキシフェニル-ボロン酸との混合物に、12 mg (16 マイクロモル) の [1,
1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) を添加
し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で 120 °C で 15 分間攪拌する。生成物を逆相 H
PLC で精製する。収量: 53.4 mg (41%)。HPLC-MS: M+H = 453;
tR = 1.07 分。

20

【0145】

2) N- {5 - [4 - (3-ジメチルアミノメチルフェニル) - 6-エチルピリミジン-
5-イルエチニル} - 2-メチルピリジン-3-イル} - メタンスルホンアミド

【化 6 3】



30

【0146】

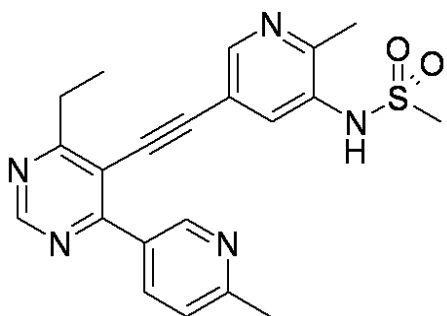
ジオキサン (1 mL) 中の 75 mg (0.21 ミリモル) の E-1、92 mg (0.3
1 ミリモル) の 3- [(N, N-ジメチルアミノ) メチル] フェニルボロン酸ピナコール
エステル塩酸塩、54 mg (0.39 ミリモル) の炭酸カリウムおよび 0.11 mL の水
からなる混合物に、24 mg (21 マイクロモル) のテトラキス (トリフェニルホスフィ
ン) パラジウム (0) を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で 120 °C で 1 時間
攪拌する。生成物を逆相 HPLC で精製する。収量: 12.9 mg (13%)。HPLC
-MS: M+H = 450; tR = 1.10 分。

40

【0147】

3) N- {5 - [4-エチル-6- (6-メチルピリジン-3-イル) -ピリミジン-5
-イルエチニル} - 2-メチルピリジン-3-イル} - メタンスルホンアミド

【化 6 4】



10

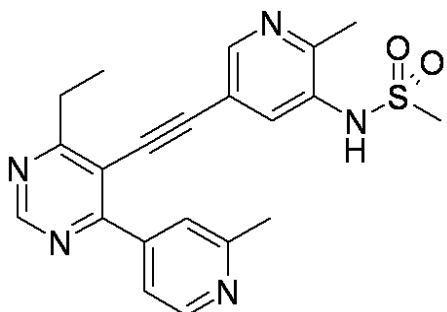
ジオキサン（1 mL）中の 75 mg（0.21 ミリモル）の E-1、42 mg（0.31 ミリモル）の（6-メチルピリジン-3-イル）ボロン酸、54 mg（0.39 ミリモル）の炭酸カリウムおよび 0.11 mL の水からなる混合物に、24 mg（21 マイクロモル）のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で 120℃ で 1 時間撹拌する。生成物を逆相 HPLC で精製する。収量：37.4 mg（43%）。HPLC-MS：M+H=408；tR=0.98 分。

【0148】

4) N-〔5-〔4-エチル-6-（2-メチルピリジン-4-イル）-ピリミジン-5-イルエチニル〕-2-メチルピリジン-3-イル〕-メタンスルホンアミド

20

【化 6 5】



30

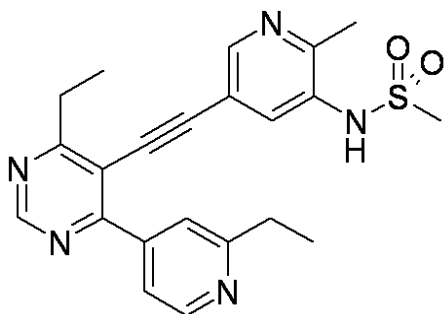
ジオキサン（1 mL）中の 75 mg（0.21 ミリモル）の E-1、42 mg（0.31 ミリモル）の 2-ピコリン-4-ボロン酸、54 mg（0.39 ミリモル）の炭酸カリウムおよび 0.11 mL の水からなる混合物に、24 mg（21 マイクロモル）のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で 120℃ で 1 時間撹拌する。生成物を逆相 HPLC で精製する。収量：36.4 mg（42%）。HPLC-MS：M+H=408；tR=1.00 分。

【0149】

5) N-〔5-〔4-エチル-6-（2-エチルピリジン-4-イル）-ピリミジン-5-イルエチニル〕-2-メチルピリジン-3-イル〕-メタンスルホンアミド

【化 6 6】

40



NMP（0.5 mL）中の 100 mg（0.29 ミリモル）の E-1、69 mg（0.

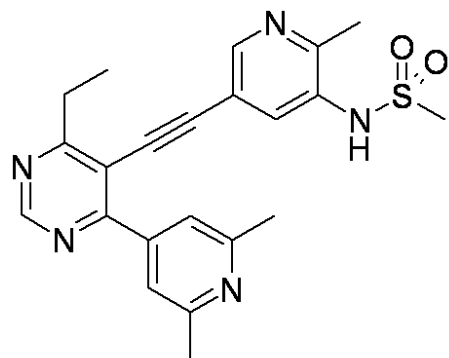
50

3.4ミリモルの(2-エチルピリジン-4-イル)ボロン酸、および0.70mL(1.4ミリモル)の2M炭酸ナトリウム水溶液からなる混合物に、12mg(16マイクロモル)の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で120℃で15分間攪拌する。生成物を逆相HPLCで精製する。収量:76.5mg(64%)。HPLC-MS:M+H=422;tR=1.05分。

【0150】

6) N-{5-[4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-6-エチルピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチルピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

【化67】

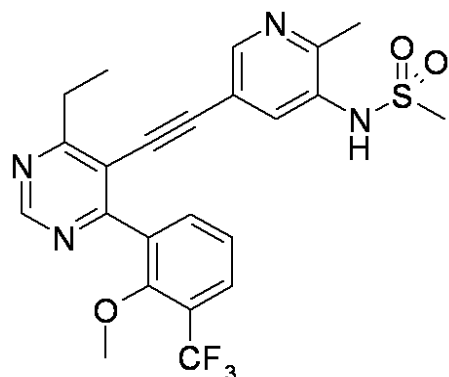


NMP(0.5mL)中の100mg(0.29ミリモル)のE-1、52mg(0.34ミリモル)の(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ボロン酸、および0.70mL(1.4ミリモル)の2M炭酸ナトリウム水溶液からなる混合物に、12mg(16マイクロモル)の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で120℃で15分間攪拌する。生成物を逆相HPLCで精製する。収量:62.1mg(52%)。HPLC-MS:M+H=422;tR=1.03分。

【0151】

7) N-{5-[4-エチル-6-(2-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチルピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

【化68】



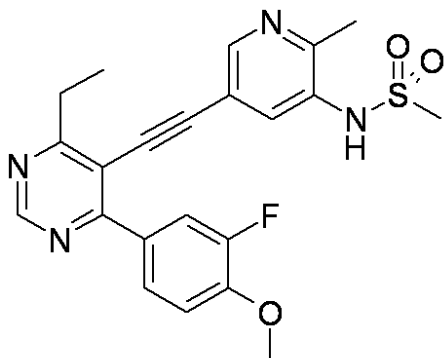
【0152】

NMP(0.5mL)中の100mg(0.29ミリモル)のE-1、75mg(0.34ミリモル)の2-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸、および0.70mL(1.4ミリモル)の2M炭酸ナトリウム水溶液からなる混合物に、12mg(16マイクロモル)の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で120℃で15分間攪拌する。生成物を逆相HPLCで精製する。収量:91.2mg(65%)。HPLC-MS:M+H=491;tR=1.27分。

【0153】

8) N- {5- [4-エチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -ピリミジン-5-イルエチニル] -2-メチルピリジン-3-イル} -メタンスルホンアミド

【化69】



10

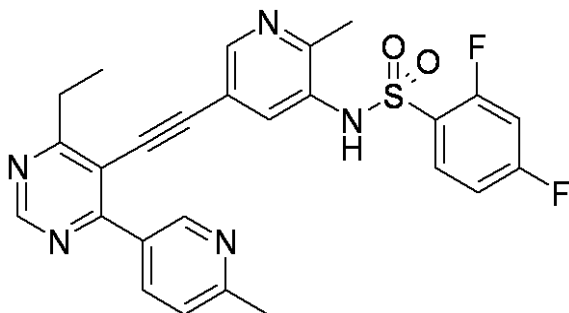
NMP (0.5 mL) 中の 100 mg (0.29 ミリモル) の E-1、58 mg (0.34 ミリモル) の 3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸、および 0.70 mL (1.4 ミリモル) の 2M 炭酸ナトリウム水溶液からなる混合物に、12 mg (16 マイクロモル) の [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で 120 °C で 15 分間攪拌する。生成物を逆相 HPLC で精製する。収量: 55.3 mg (44%)。HPLC-MS: M + H = 441; t_R = 1.14 分。

20

【0154】

9) N- {5- [4-エチル-6- (6-メチルピリジン-3-イル) -ピリミジン-5-イルエチニル] -2-メチルピリジン-3-イル} -2, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【化70】



30

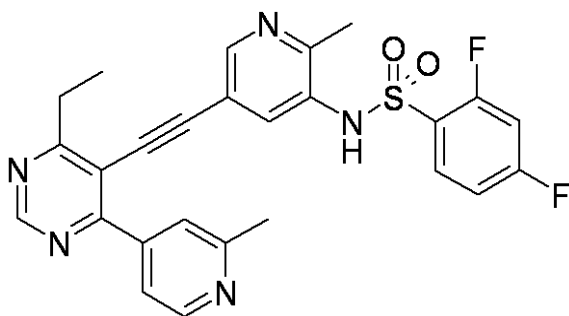
DMF (1 mL) 中の 40 mg (89 マイクロモル) の E-2、18 mg (0.13 ミリモル) の (6-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸、27 mg (0.20 ミリモル) の炭酸カリウムおよび 0.2 mL の水からなる混合物に、7 mg (4 マイクロモル) の テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で 130 °C で 30 分間攪拌する。生成物を逆相 HPLC で精製する。収量: 6.4 mg (14%)。HPLC-MS: M + H = 506; t_R = 1.21 分。

40

【0155】

10) N- {5- [4-エチル-6- (2-メチルピリジン-4-イル) -ピリミジン-5-イルエチニル] -2-メチルピリジン-3-イル} -2, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【化 7 1】



10

【0156】

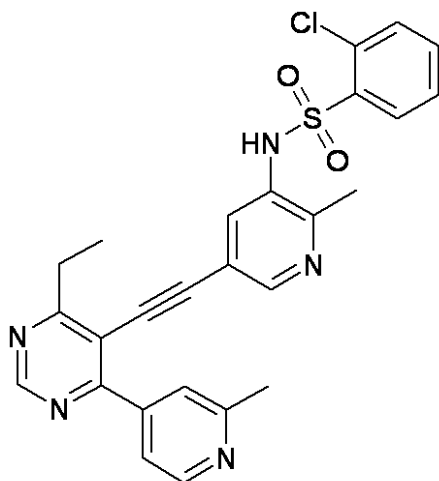
DMF (1 mL) 中の 40 mg (89 マイクロモル) の E-2、18 mg (0.13 ミリモル) の 2-ピコリン-4-ボロン酸、27 mg (0.20 ミリモル) の炭酸カリウムおよび 0.2 mL の水からなる混合物に、7 mg (4 マイクロモル) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加し、反応混合物を、マイクロ波の照射下で 130 °C で 30 分間攪拌する。生成物を逆相 HPLC で精製する。収量: 16.2 mg (36%)。HPLC-MS: M+H=506; tR=1.23 分。

【0157】

11) 2-クロロ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチルピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド

20

【化 7 2】



30

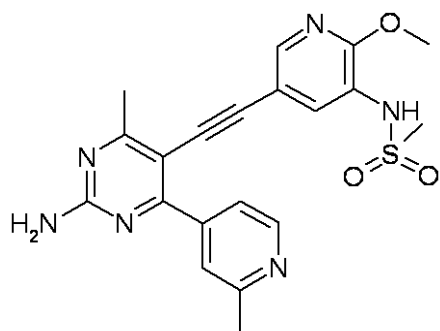
50 mg (0.15 ミリモル) の E-8、96 μL (0.46 ミリモル) の 2-クロロベンゼンスルホニルクロリド、18 μL (0.23 ミリモル) のピリジンおよび 4.5 mL の DCM からなる混合物を、室温で 4 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を逆相 HPLC で精製する。収量: 16.8 mg (22%)。HPLC-MS: M+H=504/506; tR=1.21 分。

40

【0158】

21) N-{5-[2-アミノ-4-メチル-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メトキシピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド

【化 7 3】



10

不活性雰囲気下で、0.31 mL (2.2 ミリモル) のトリエチルアミンを、50 mg (0.22 ミリモル) の B-2、15 mg (22 マイクロモル) のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (palladium) (II) ジクロリドおよび 4.2 mg (22 マイクロモル) の CuI からなる乾燥 DMF (0.5 mL) 中混合物に添加する。次に、81 mg (0.29 ミリモル) の C-8 を添加し、反応混合物を 50 °C で終夜撹拌する。反応混合物を水上に注ぎ、沈殿した生成物を濾取し、水で洗浄する。粗生成物を逆相クロマトグラフィー (C18、3~55% アセトニトリル/水 (ギ酸を 0.1% 含む)) で精製する。収量: 5.0 mg (5%)。HPLC-MS: M+H = 425; tR = 0.90 分。

【0159】

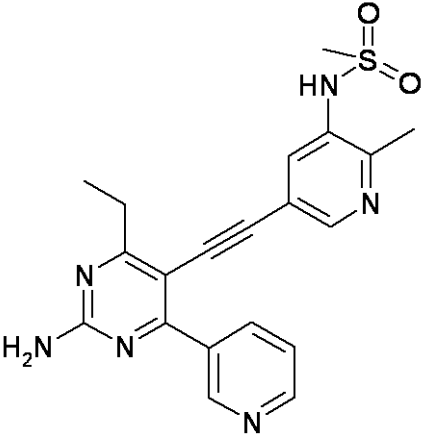
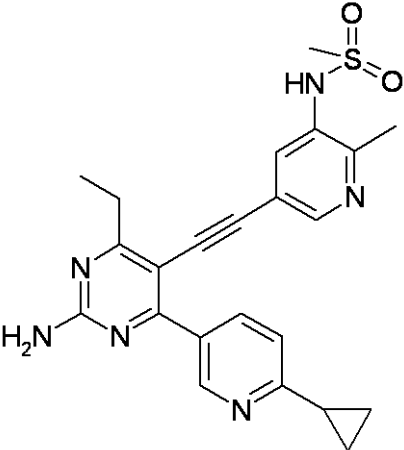
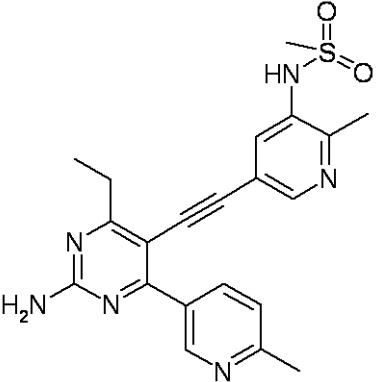
20

下表中に見出される化合物 12~106 は、前記の適切な中間体から出発し、化合物 1~11 および 21 と同様の手順に従って調製することができる。保護基は、さらなるステップにおいて当技術分野で周知の方法により除去してもよい。

【0160】

【表 2】

表1:例12~106

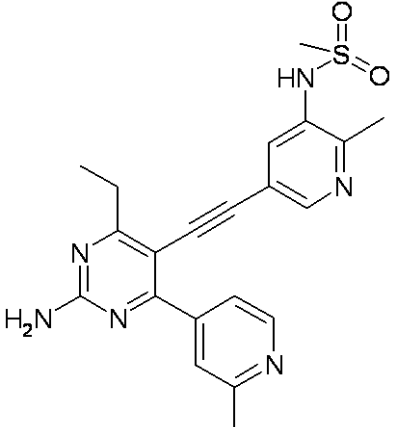
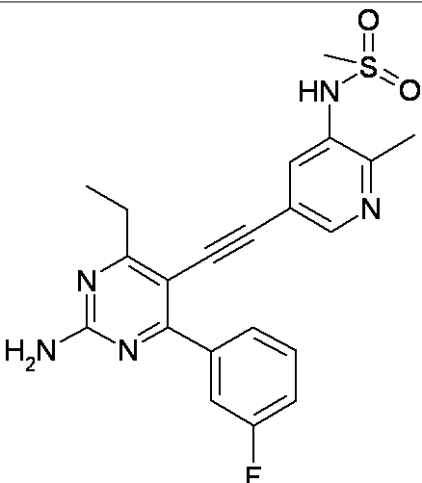
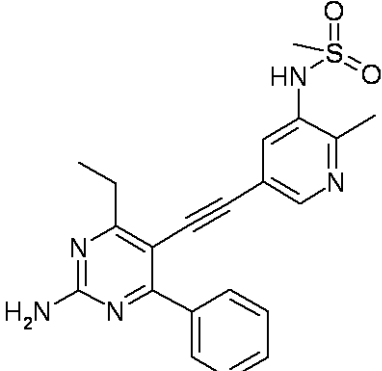
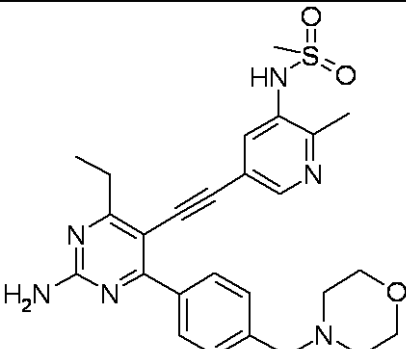
例番号	分子構造	化学名	HPLC-MS
12		N-[5-(2-アミノ-4-エチル-6-ピリジン-3-イル-ピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド	M+H=409; tR=0.85
13		N-{5-[2-アミノ-4-(6-シクロプロピル-ピリジン-3-イル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=449; tR=1.01;
14		N-{5-[2-アミノ-4-エチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=423; tR=0.90

10

20

30

40

15		N-[5-[2-アミノ-4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=423; tR=0.94
16		N-[5-[2-アミノ-4-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=426; tR=1.00
17		N-[5-(2-アミノ-4-エチル-6-フェニル-ピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド	M+H=408; tR=0.96
18		N-[5-[2-アミノ-4-エチル-6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=507; tR=1.02

10

20

30

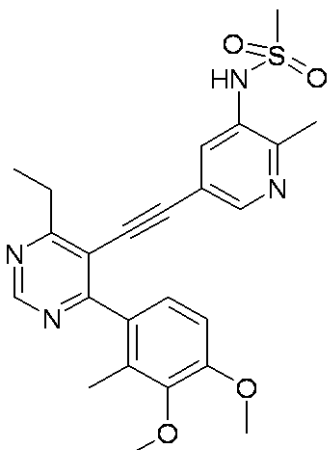
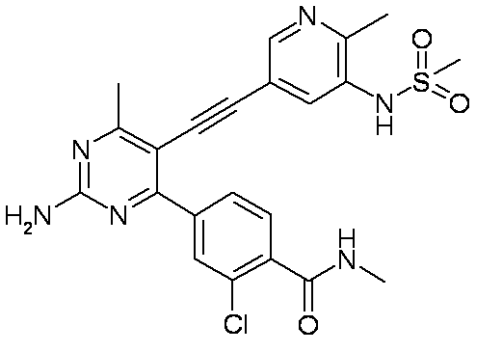
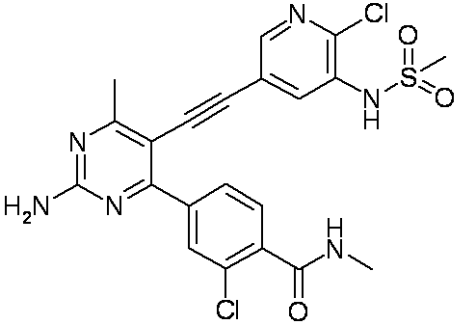
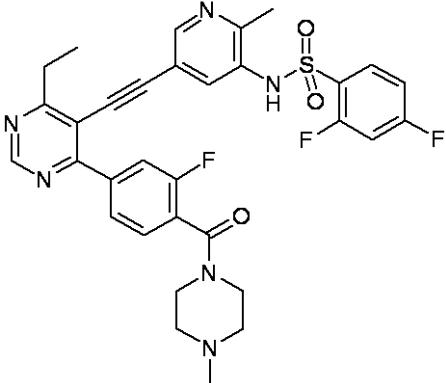
40

19		N-{5-[2-アミノ-4-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=465; tR=1.02
20		エタンスルホン酸{5-[2-アミノ-4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-アミド	M+H=423; tR=1.02;
22		N-{5-[2-アミノ-4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メトキシ-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	M+H=523; tR=1.10
23		N-{5-[4-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=481; tR=1.20;

10

20

30

24		N-{5-[4-(3,4-ジメト キシ-2-メチル-フェ ニル)-6-エチル-ピリ ミジン-5-イルエチニ ル]-2-メチル-ピリジ ン-3-イル}-メタンス ルホンアミド	M+H=467; tR=1.09
25		4-[2-アミノ-5-(5-メ タンスルホニルアミ ノ-6-メチル-ピリジ ン-3-イルエチニル)- 6-メチル-ピリミジン -4-イル]-2-クロロ-N -メチル-ベンズアミ ド	M+H=485; tR=0.94
26		4-[2-アミノ-5-(6-ク ロロ-5-メタンスルホ ニルアミノ-ピリジン -3-イルエチニル)-6- メチル-ピリミジン-4 -イル]-2-クロロ-N- メチル-ベンズアミド	M-H=503/ 505/507; tR=1.13
27		N-(5-{4-エチル-6-[3- フルオロ-4-(4-メチ ル-ピペラジン-1-カ ルボニル)-フェニル]- ピリミジン-5-イルエ チニル}-2-メチル-ピ リジン-3-イル)-2,4- ジフルオロ-ベンゼン スルホンアミド	M+H=635; tR=1.28

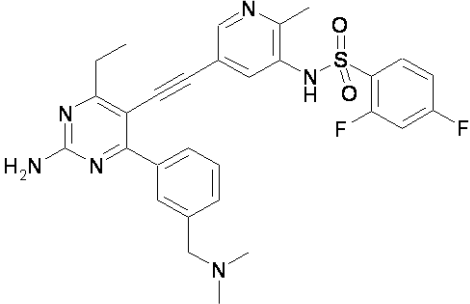
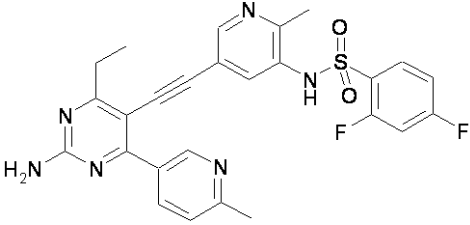
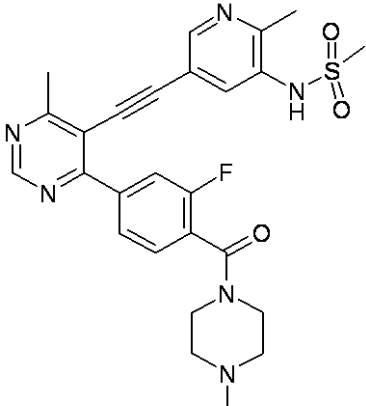
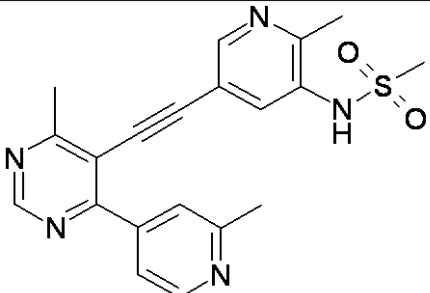
10

20

30

40

29		N-{5-[4-(3-シアノ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=516; tR=1.31	
30		N-{5-[4-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=548; tR=1.31	10
32		N-{5-{2-アミノ-4-エチル-6-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-イルエチニル}-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=650; tR=1.25	20
33		N-{5-[2-アミノ-4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=521; tR=1.15	30
34		N-{5-[2-アミノ-4-(3-シアノ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=531; tR=1.21	40

35		N-{5-[2-アミノ-4-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=563; tR=1.23
36		N-{5-[2-アミノ-4-エチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=521; tR=1.16
37		N-(5-{4-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル}-2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド	M+H=523; tR=1.02
38		N-{2-メチル-5-[4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=394; tR=0.91

10

20

30

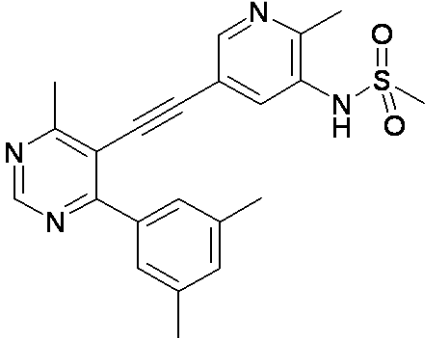
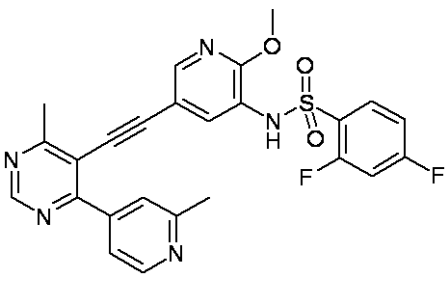
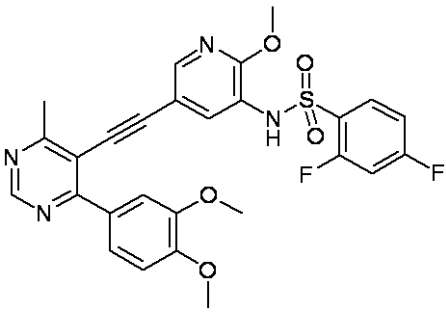
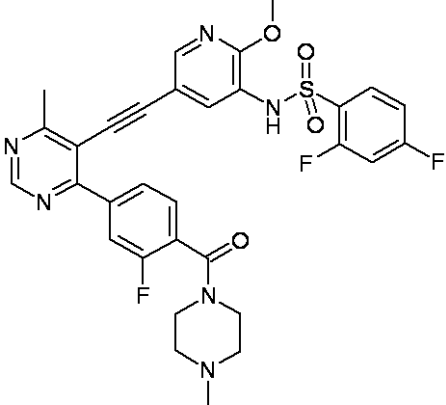
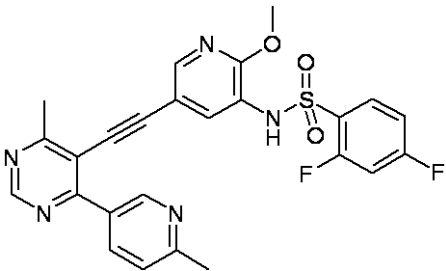
39		N-{5-[4-(3-シアノ フェニル)-6-メチル- ピリミジン-5-イルエ チニル]-2-メチル-ピ リジン-3-イル}-メタ ンスルホンアミド	M+H=404; tR=1.06
40		N-{2-メチル-5-[4-メ チル-6-(6-メチル-ピ リジン-3-イル)-ピリ ミジン-5-イルエチニ ル]-ピリジン-3-イル }-メタンスルホンア ミド	M+H=394; tR=0.91
41		N-{5-[4-(3-ジメチル アミノメチル-フェニ ル)-6-メチル-ピリミ ジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン -3-イル}-メタンスル ホンアミド	M+H=436; tR=1.01
42		N-[2-メチル-5-(4-メ チル-6-フェニル-ピ リミジン-5-イルエチ ニル)-ピリジン-3-イ ル]-メタンスルホン アミド	M+H=379; tR=0.95

10

20

30

40

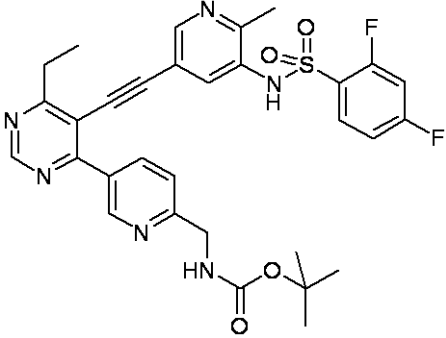
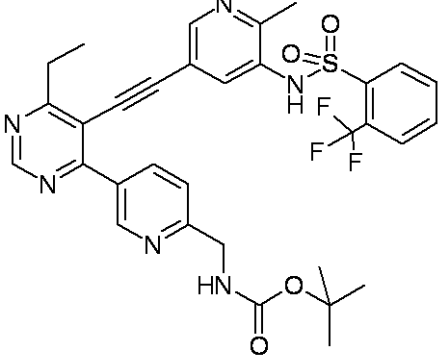
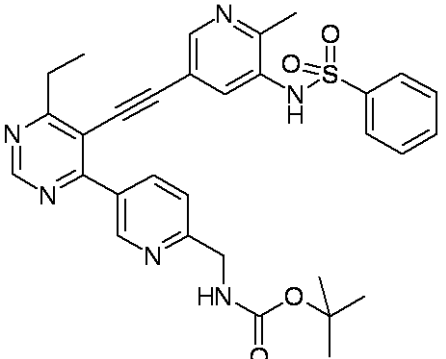
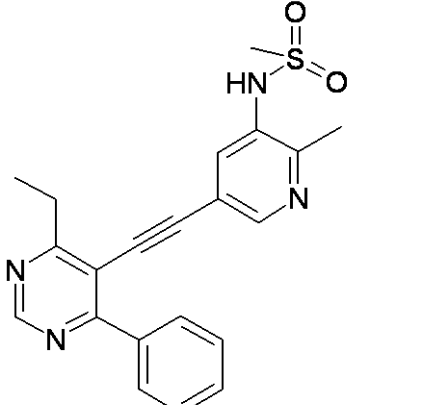
43		N-{5-[4-(3,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=407; tR=1.29
44		2,4-ジフルオロ-N-{2-メトキシ-5-[4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=508; tR=1.18
45		N-{5-[4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メトキシ-ピリジン-3-イル}-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=553; tR=1.24
46		2,4-ジフルオロ-N-{5-[4-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メトキシ-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=637; tR=1.24
47		2,4-ジフルオロ-N-{2-メトキシ-5-[4-メチル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=508; tR=1.17

10

20

30

40

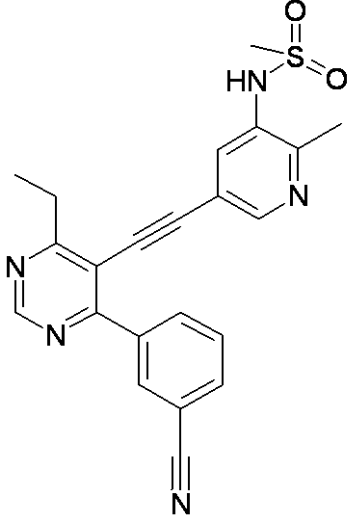
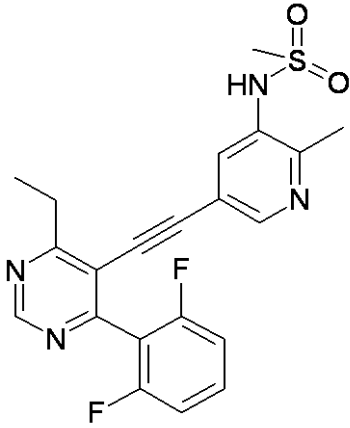
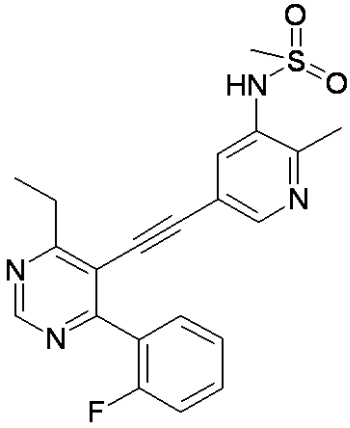
48		(5-{5-[5-(2,4-ジフル オロ-ベンゼンスルホ ニルアミノ)-6-メチ ル-ピリジン-3-イル エチニル]-6-エチル- ピリミジン-4-イル}- ピリジン-2-イルメチ ル)-カルバミン酸tert -ブチルエステル	M+H=621; tR=1.35
49		(5-{6-エチル-5-[6-メ チル-5-(2-トリフル オロメチル-ベンゼン スルホニルアミノ)- ピリジン-3-イルエチ ニル]-ピリミジン-4- イル}-ピリジン-2-イル メチル)-カルバミ ン酸tert-ブチルエス テル	M+H=653; tR=1.39
50		{5-[5-(5-ベンゼンス ルホニルアミノ)-6-メ チル-ピリジン-3-イル エチニル]-6-エチ ル-ピリミジン-4-イル }-ピリジン-2-イル メチル}-カルバミン 酸tert-ブチルエステ ル	M+H=585; tR=1.31
52		N-[5-(4-エチル-6-フ ェニル-ピリミジン-5 -イルエチニル)-2-メ チル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホン アミド	M+H=393; tR=1.05

10

20

30

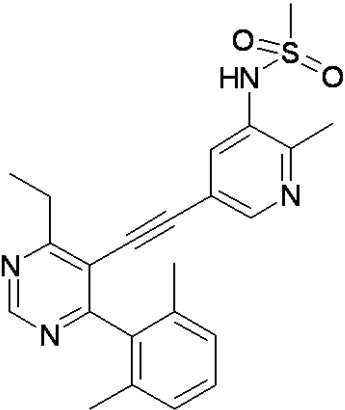
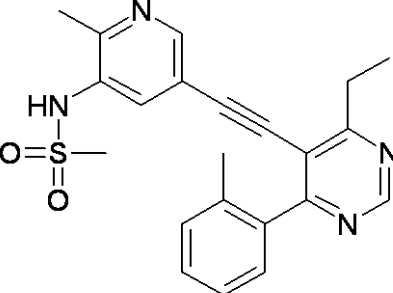
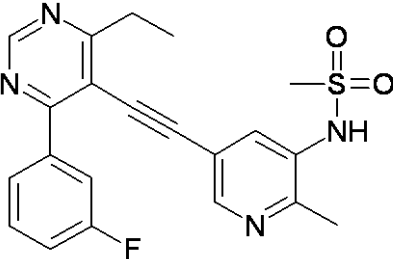
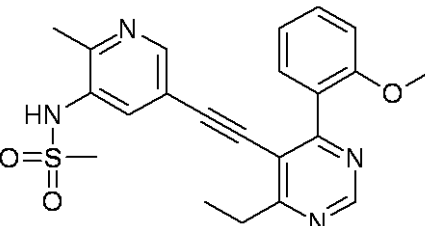
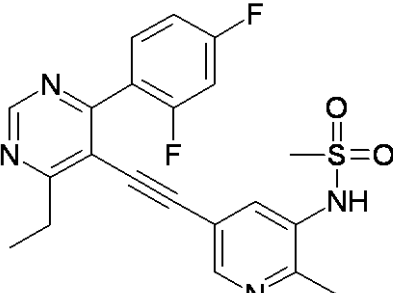
40

55		N-[5-[4-(3-シアノ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタン スルホンアミド	M+H=418; tR=1.07
56		N-[5-[4-(2,6-ジフル オロ-フェニル)-6-エ チル-ピリミジン-5- イルエチニル]-2-メ チル-ピリジン-3-イ ル}-メタンスルホン アミド	M+H=429; tR=1.07
57		N-[5-[4-エチル-6-(2- フルオロ-フェニル)- ピリミジン-5-イルエ チニル]-2-メチル-ピ リジン-3-イル}-メタ ンスルホンアミド	M+H=411; tR=1.05

10

20

30

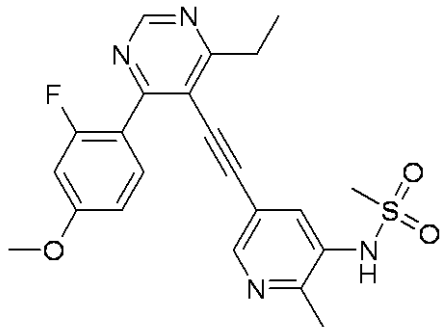
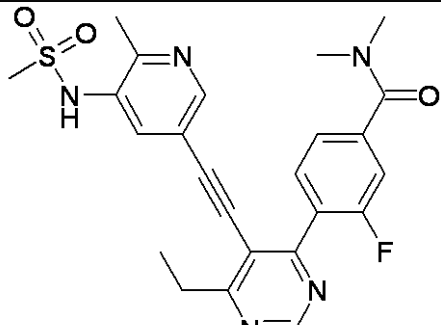
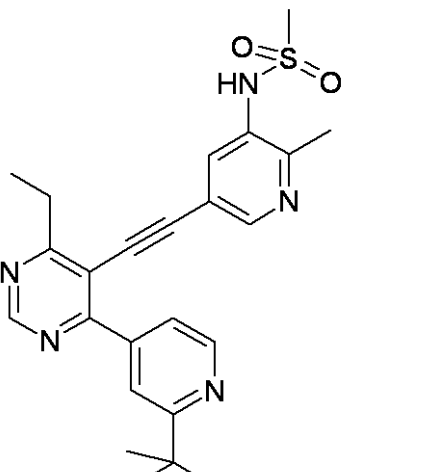
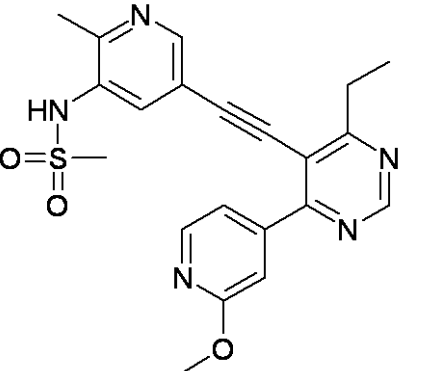
58		N-[5-[4-(2,6-ジメチル-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=421; tR=1.11
60		N-[5-(4-エチル-6-ortho-トリル-ピリミジン-5-イルエチニル)-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド	M+H=407; tR=1.04
61		N-[5-[4-エチル-6-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド	M+H=411; tR=1.09
62		N-[5-[4-エチル-6-(2-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド	M+H=423; tR=1.02
63		N-[5-[4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル]-メタンスルホンアミド	M+H=429; tR=1.08

10

20

30

40

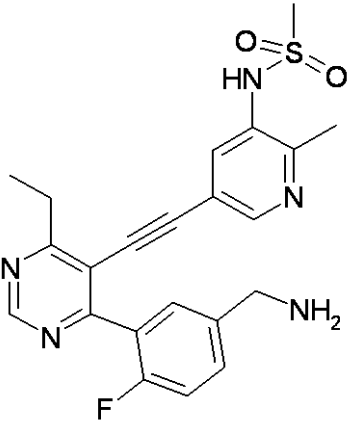
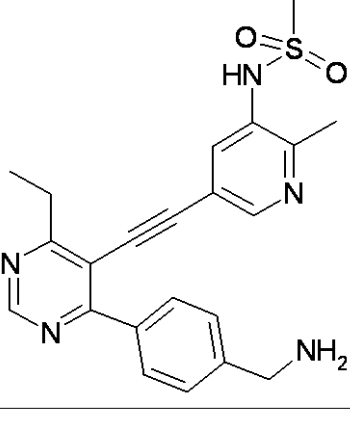
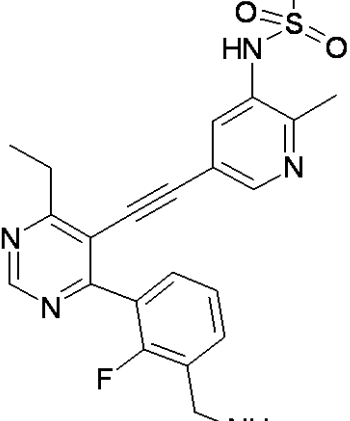
71		N-{5-[4-エチル-6-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=441; tR=1.08
72		4-[6-エチル-5-(5-メタンスルホニルアミノ-6-メチル-ピリジン-3-イルエチニル)-ピリミジン-4-イル]-3-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンズアミド	M+H=482; tR=1.00
75		N-{5-[4-(2-tert-ブチル-ピリジン-4-イル)-6-エチル-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=450; tR=1.19
76		N-{5-[4-エチル-6-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=424; tR=1.05

10

20

30

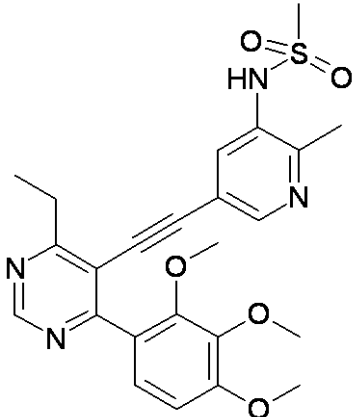
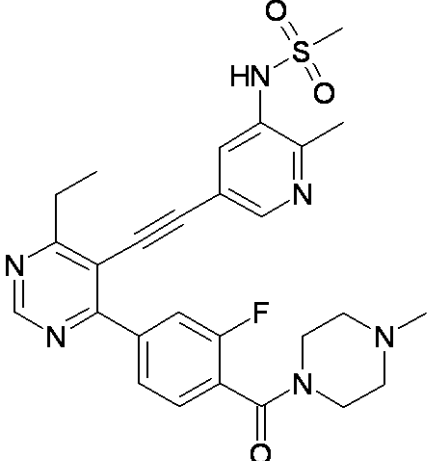
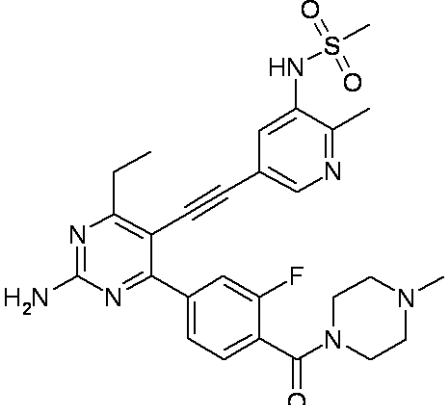
40

77		N-[5-[4-(5-アミノメ チル-2-フルオロ-フ ェニル)-6-エチル-ピ リミジン-5-イルエチ ニル]-2-メチル-ピリ ジン-3-イル}-メタン スルホンアミド	M+H=440; tR=1.05
78		N-[5-[4-(4-アミノメ チル-フェニル)-6-エ チル-ピリミジン-5- イルエチニル]-2-メ チル-ピリジン-3-イ ル}-メタンスルホン アミド	M+H=422; tR=0.92
79		N-[5-[4-(3-アミノメ チル-2-フルオロ-フ ェニル)-6-エチル-ピ リミジン-5-イルエチ ニル]-2-メチル-ピリ ジン-3-イル}-メタン スルホンアミド	M+H=440; tR=0.90

10

20

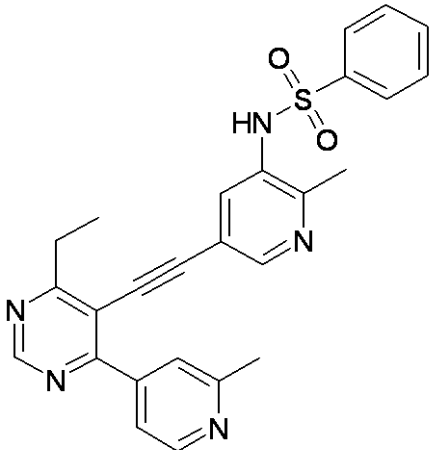
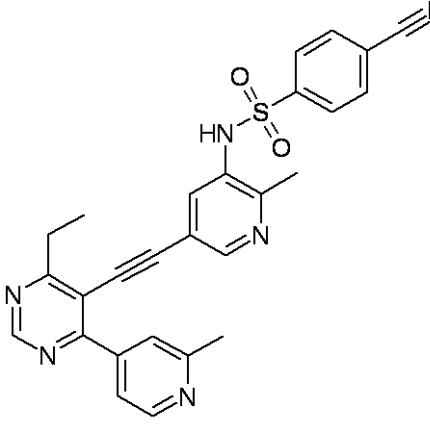
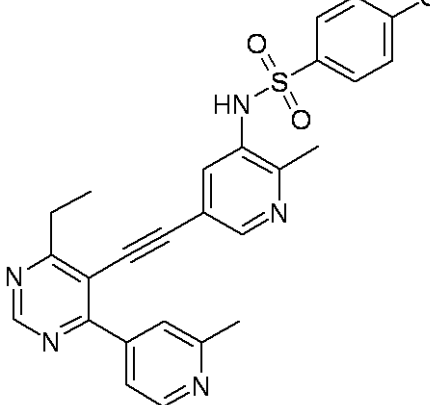
30

80		N-(5-[4-エチル-6-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド	M+H=483; tR=0.93
81		N-(5-[4-エチル-6-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド	M+H=537; tR=1.11;
82		N-(5-[2-アミノ-4-エチル-6-[3-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタンスルホンアミド	M+H=552; tR=1.05

10

20

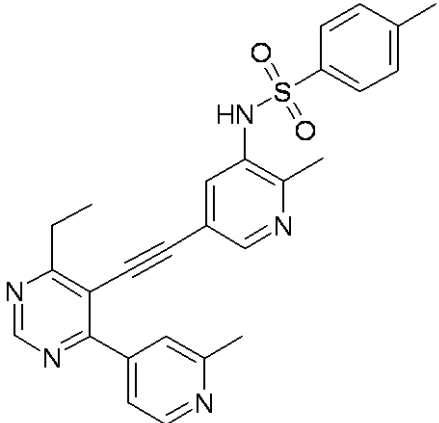
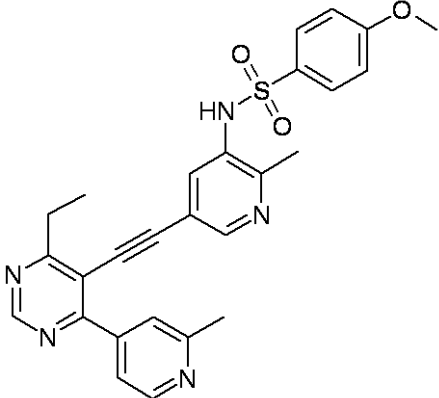
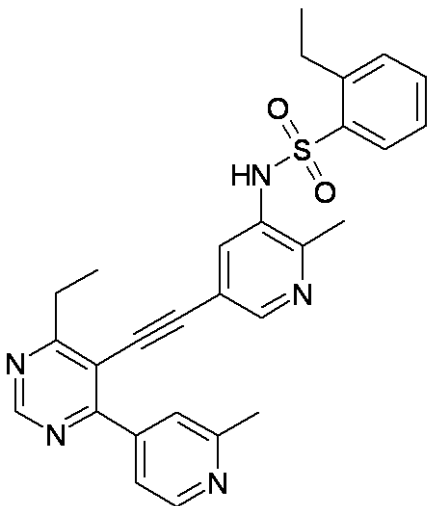
30

83		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=470; tR=1.18
84		4-シアノ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=495; tR=1.17
85		4-クロロ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=504; tR=1.51

10

20

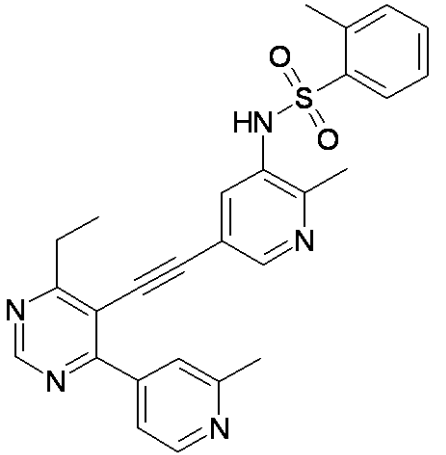
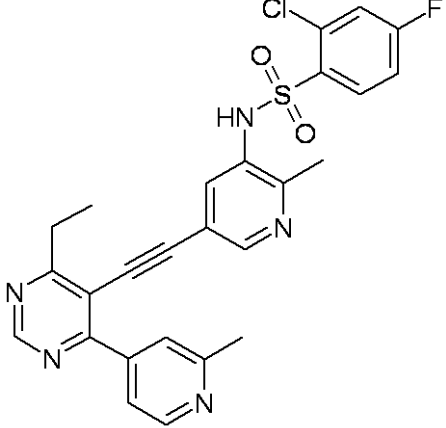
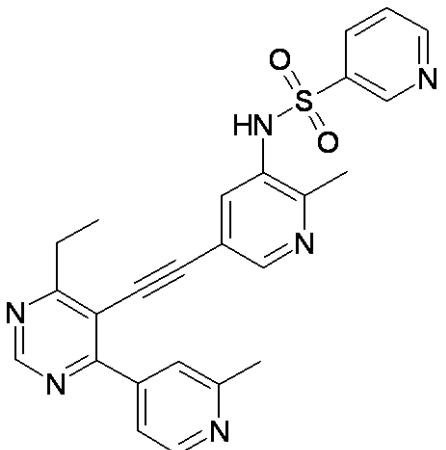
30

86		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	M+H=484; tR=1.36
87		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=500; tR=1.16
88		2-エチル-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=498; tR=1.26

10

20

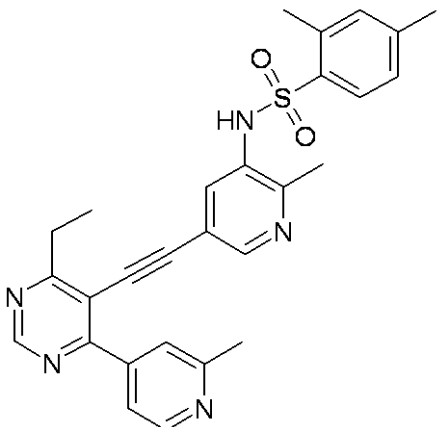
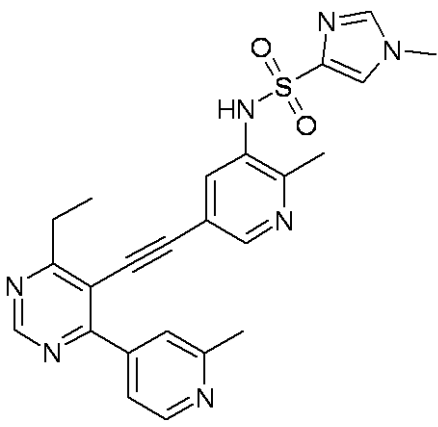
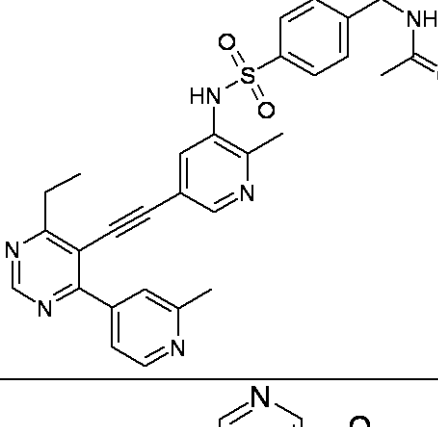
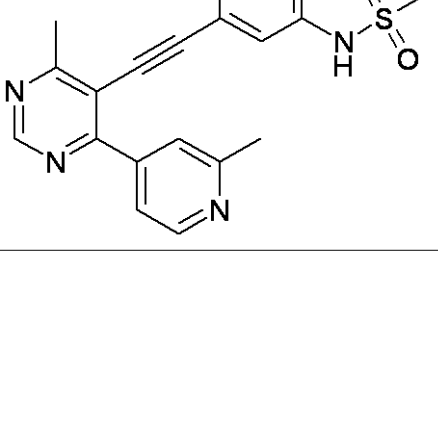
30

89		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	M+H=484; tR=1.38
90		2-クロロ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=522/ 524; tR=1.26
91		ピリジン-3-スルホン酸{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-アミド	M+H=471; tR=1.04;

10

20

30

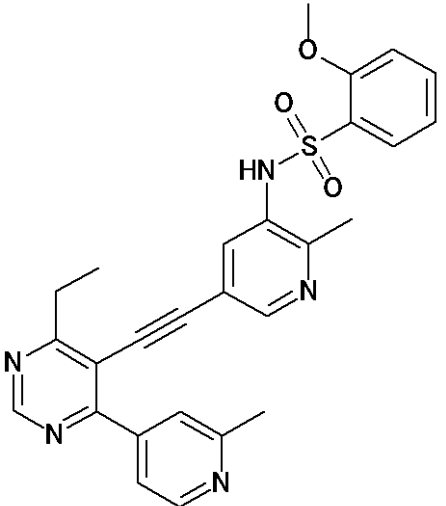
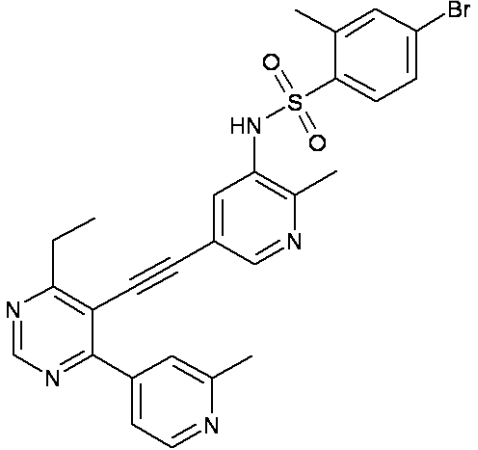
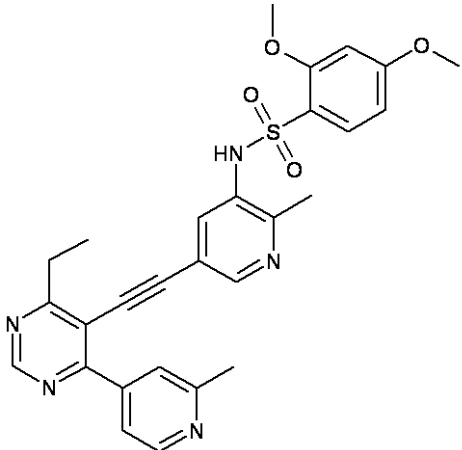
92		N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	M+H=498; tR=1.28
93		1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸 {5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-アミド	M+H=474; tR=0.95および0.99
94		N-(4-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イルスルファモイル}-ベンジル)-アセトアミド	M+H=541; tR=1.04
95		N-{5-[4-メチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-ピリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド	M+H=380; tR=0.88

10

20

30

40

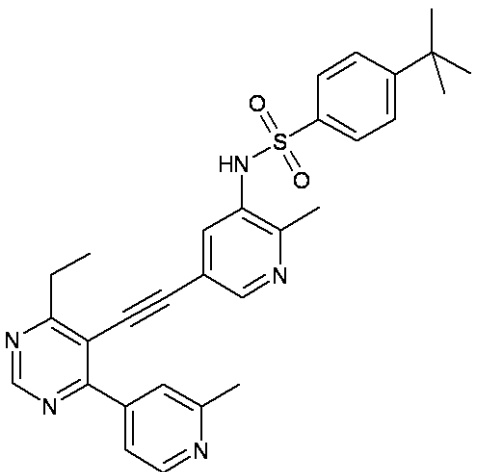
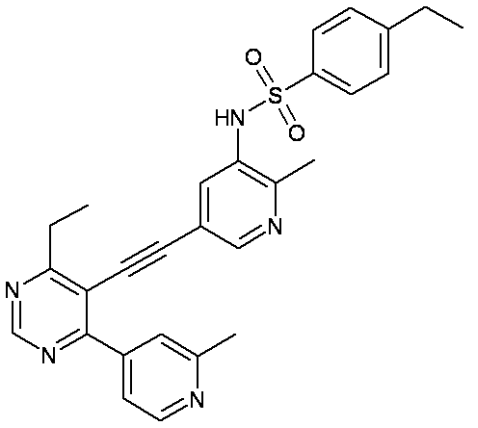
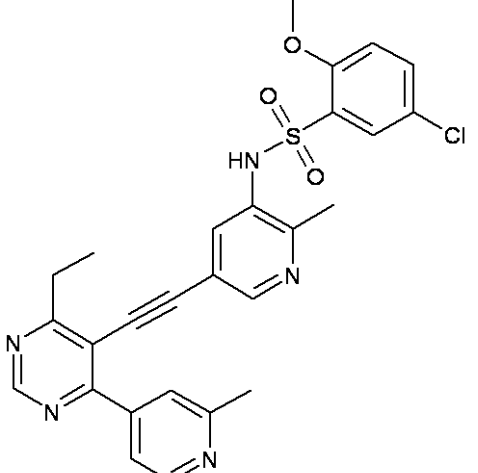
96		N-[5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=500; tR=0.99
97		4-ブロモ-N-[5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	M+H=562/ 564; tR=1.08;
98		N-[5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=530; tR=0.99

10

20

30

40

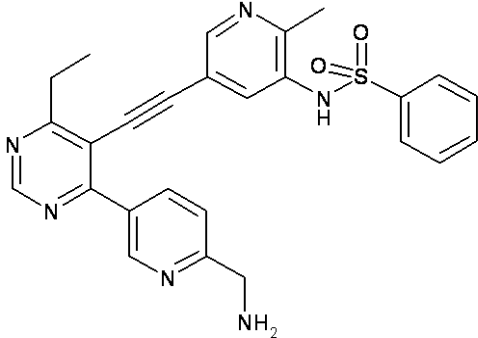
99		4-tert-ブチル-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=526; tR=1.12
100		4-エチル-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド	M+H=498; tR=1.04
101		5-クロロ-N-{5-[4-エチル-6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	M+H=534/ 536; tR=1.01

10

20

30

40

106		N-[5-[4-(6-アミノメ チル-ピリジン-3-イ ル)-6-エチル-ピリミ ジン-5-イルエチニル]-2-メチル-ピリジン -3-イル}-ベンゼンス ルホンアミド	M+H=485; tR=0およ び0.95
-----	---	---	-----------------------------

10

【0161】

生物学的方法

P I 3 K α で誘導されるP I P-2のリン酸化の阻害

本明細書に記載されるP I 3 K α アッセイは、P I 3 キナーゼ α 活性を阻害する化合物の活性度を示すI C₅₀値を提供する。P I 3 キナーゼの阻害は、がんなどの過度または異常な細胞増殖の状態を治療する上での活性度を示すと予想される。J. A. Engelman, Nature Reviews Cancer, 2009, 9, 550-562; A. Carnero, Expert Opin. Investig. Drugs, 2009, 18, 1265-1277; およびP. Liu et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2009, 8, 627-64も参照されたい。

20

【0162】

方法の種類：フィルターバインディングアッセイ

1. 材料

アッセイ用緩衝液：

40 mM	HEPES	pH 7.5	SIGMA	H-3375
100 mM	NaCl		Merck	1.064.041.000
1 mM	EGTA		SIGMA	E-4378
1 mM	β -グリセロリン酸		SIGMA	G-6253
7 mM	MgCl ₂		Merck	58.331.000
1 mM	DTT		SIGMA	D-0632

30

(超音波処理後の脂質混合物の調製中のみ0.1% BSA)

Avanti Polar Lipidsからのリン脂質ブレンド混合物(=基質)(#790770)：

ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスリン酸(#840046)	3.665%
ホスファチジルエタノールアミン(#83022)	39.26%
ホスファチジルセリン(#830032)	36.66%
スフィンゴミエリン(#860062)	3.665%
ホスファチジルコリン(#830053)	16.75%

アリコート脂質(16.6 mg)につき：26 mL アッセイ用緩衝液+520 μ L

BSA (5%)

40

【0163】

P I 3 キナーゼ α を、SF9昆虫細胞中で発現させ、p85 α およびHis-p110 α をコードするウイルスに同時感染させ、Ni-アフィニティークロマトグラフィーおよび陰イオン交換クロマトグラフィーを組み合わせて精製した。所望量に等分し、-80℃で貯蔵した。最終アッセイ濃度は25 ng/ウェル。

ホスホチロシンPDGFR β -ペプチドH-CGG-pY-MDMSKDESD-pY-VPM-LDM-NH₂は、Jerini Peptide Technologies (JPT)が合成し、1.7 μ Mの最終濃度で使用した(100 μ Mの原液はアッセイ用緩衝液中でDTTを用いて調製し、所望量に等分し、-80℃で貯蔵した)。

非標識ATP (Sigmaから；A-7699)、原液(水溶液)は100 μ M、アッ

50

セイでは $1\ \mu\text{M}$ の最終濃度で使用

[33P]-ATP、 370MBq/mL 、Amersham (#AH9968) から、 $0.5\ \mu\text{Ci}$ / ウェル (10mCi/mL) で使用

透明96ウェルプレート、Greiner (#655162) から

フィルタープレート: Perkin Elmer UniFilter GF/B #6005177

Microscint 0 (Perkin Elmer から、#6013611)

【0164】

2. アッセイ手順

基質を含む脂質小胞を、 50mL の Falcon 中で、(BSA を新たに添加して) 0.637mg 脂質ブレンド混合物 / アッセイ用緩衝液 (mL) の濃度に溶解し、氷上に保持し、続いて、超音波で処理する (10 秒の休止が続く 15 秒のパルス を 4 回)。化合物をアッセイ用緩衝液 + 6% DMSO で逐次希釈し、 $10\ \mu\text{L}$ の各希釈物を 96 ウェルプレートのウェル毎に添加し (化合物は二つ組で試験される)、PDGFR-ペプチド (最終濃度で $0.5\ \mu\text{M}$) および PI3K α (最終濃度で 25ng / ウェル) を含む $30\ \mu\text{L}$ の脂質小胞と混合する。次いで、混合物を室温で 20 分間インキュベートする。続いて、 $3\ \mu\text{M}$ の非標識 ATP および $0.5\ \mu\text{Ci}$ / $20\ \mu\text{L}$ の 33P -ATP を含む $20\ \mu\text{L}$ のアッセイ用緩衝液を添加する。次いで、プレートを室温で 120 分間インキュベートする (300rpm で振盪しながら)。

反応混合物を、Packard からの「フィルターメートハーベスター (filter mate harvester)」を使用して、フィルタープレート上に移送し、フィルタープレートを PBS で洗い流し、次いで反応混合物をフィルタープレート上で濾過し、PBS で 5 回洗浄し、 50°C で $30\sim60$ 分間乾燥させる。プレート底部を Perkin Elmer の白色粘着ホイルで密封し、 $25\ \mu\text{L}$ / ウェルで Microscint 0 を添加し、頂部を透明粘着ホイルで覆い、プレートを Wallac Trilux 1450 Microbeta カウンターで測定する。

陽性対照として、媒質対照 (1% DMSO / アッセイ用緩衝液) を含み、阻害されていないキナーゼ活性 (高値) を示すウェルが役立つ。酵素の代わりにアッセイ用緩衝液を含むウェルは、バックグラウンド活性 (低値) のための対照として役立つことができる。

【0165】

3. 評価

Smiley プログラム (Grappad Prism をベースにした) を使用して IC_{50} 値を計算する。

アラマーブルー-H460、MB453、U87、MCF7 および BT474 細胞アッセイ

H460、MB453、U87、MCF7 および BT474 アラマーブルー細胞アッセイは、それぞれ、H460 (ヒト非小細胞がん株化細胞)、MB-453 (乳がん株化細胞)、U87 (神経膠芽腫株化細胞)、MCF7 (乳がん株化細胞) および BT474 (乳がん株化細胞) に対する化合物の抗増殖または細胞障害効果を示す EC_{50} 値を提供する。当分野で知られているように、この株化細胞に対する抗増殖または細胞障害効果は、肺、乳および脳がんを治療する上での活性を示すと予想される。R. Marone et al. Biochim. Biophys. Acta. 2008 Jan;1784(1):159-85; S. Yaguchi et al., J. Natl. Cancer Inst. 2006 Apr 19;98(8):545-56 を参照されたい。

【0166】

方法の種類: 抗増殖 / 細胞障害性

1. 説明

アラマーブルー (登録商標) は、ヒトおよび動物の種々の株化細胞における細胞増殖および細胞障害性の迅速かつ敏感な尺度を提供するように設計されている。アッセイは、生存 (代謝的に活性な) 細胞の還元性環境におけるアラマーブルーの減少に基づく。添加された細胞障害性または抗増殖性化合物の存在下で、生来の代謝活性は停止する。

アラマーブルーは、培地に可溶性であり、かつ培地中で安定である。測定は、530～560nmで励起すること、および590nmで発光を測定することによって蛍光定量的に行われる。蛍光を観測することによってアラマーブルーの減少%を報告する際、データは、インキュベーション時間の関数としての蛍光発光強度単位として表現される。

【0167】

2. 細胞および試薬

H460細胞	ヒト肺癌細胞 (ATCC HTB-177)	
アラマーブルー	Serotec Ltd	
PBS (Ca、Mg 不含)	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 4190-094)		10
RPMI 1640 培地	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 61870-010)		
ウシ胎児血清	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 10270-106)		
BT-474 細胞	ヒト乳がん株化細胞 (ATCC HTB-20)	
アラマーブルー	Serotec Ltd	
IMDM 培地	Cambrex Biowhitaker (Cat. No. BE-12-722F)	

NEAA

ビルビン酸ナトリウム (Sodium pyruvate)		20
PBS (Ca、Mg 不含)	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 4190-094)		
ウシ胎児血清	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 10270-106)		
MCF7 細胞	ヒト乳がん株化細胞	
アラマーブルー	Serotec Ltd	
IMDM 培地	Cambrex Biowhitaker (Cat. No. BE-12-722F)	

【0168】

NEAA

ビルビン酸ナトリウム		30
PBS (Ca、Mg 不含)	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 4190-094)		
ウシ胎児血清	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 10270-106)		
U-87MG 細胞	ヒト神経膠芽腫細胞 (ATCC HTB-14)	
CyQuant NFアッセイ	Invitrogen Cat. #C35006	
PBS (Ca、Mg 不含)	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 4190-094)		
RPMI 1640 培地	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 61870-010)		40
ウシ胎児血清	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 10270-106)		
MB453 細胞	MDA MB 453 細胞 (ATCC HTB-131)	
アラマーブルー	Serotec BUF012B	
RPMI		
ウシ胎児血清	Life Technologies、Gibco	BR
L (Cat. No. 10270-106) (フェノールレッド、L-グルタミン 不含)		

【0169】

3. 装置

96ウェルプレート、平底型 (Falcon、Cat. No. : 353072)

96ウェルプレート、U字型 (Costar、Cat. No. : 3799)

CO₂-インキュベーター

マイクロプレートリーダー、Spectramax Plus、Molecular Devices

【0170】

4. 典型的な手順

0日目：

平底型96ウェルプレート中に、150 μ Lの培地中の3000個のBT-474細胞 (IMDM/5% FCS、1% NEAA、1% ピルビン酸ナトリウム) を播種する (培地ブランクを含む)。 10

プレートを、CO₂インキュベーター中、37℃で終夜インキュベートする。

1日目：

化合物を、96ウェルプレート中で40 μ Mの濃度に希釈、次いで、培地中、1:3で10回の希釈ステップ。

各ウェル当たり50 μ Lの各希釈物を添加する (ウェル当たり200 μ Lの全容積、化合物の最終濃度：10 μ M、次いで1:3)。必要なら、さらなる希釈物を試験する。

すべての濃度を二つ組で試験する。

対照：化合物を含まない細胞 (+50 μ L 培地/DMSO)。 20

細胞を化合物と共に5～6日間インキュベートする。

6または7日目：

各ウェルに25 μ Lのアラマーブルー溶液を添加し、37℃で8時間インキュベートする。

530～560 nmで励起し、590 nmで発光を測定することによって蛍光を測定する。

【0171】

5. 評価

検体の読みからブランク培地の平均値を控除し、GraphPad Prism (Fit y) を使用してEC₅₀を計算する。 30

【表 3】

表2:例1～106の生物学的データ

例示化合物の生物学的活性を表すIC₅₀値およびEC₅₀値を下表に挙げる。すべてのIC₅₀値およびEC₅₀値はnMで報告する。

例	IC ₅₀ PI3K α	EC ₅₀ H460	EC ₅₀ MB453	EC ₅₀ U87	EC ₅₀ MCF7	EC ₅₀ BT474
1	1	490	79	300	39	94
2	7	2817	394	1232	439	588
3	1	368	112	410	23	177
4	2	329	75	383	27	171
5	0.63	159	54	220	34	117
6	1	169	49	243	28	104
7	2	358	381	475	223	543
8	1	241	184	910	99	279
9	0.54	49	36	248	7	24
10	0.56	92	69	326	29	75
11	1	103	190	686	74	
12	2	1240				
13	0.74	141			24	132
14	1	305			16	89
15	0.95	294			40	107
16	2	337				
17	2	172				
18	2				118	260
19	6				313	806
20	14	1822				
21	2	87			22	295
22	0.36	13			3	29
23	0.58	109	123	470	45	119
24	28					
25	3	376			122	231
26	0.83	151			17	53
27	0,5	192	33	75	11	51
29	0.92	255	258		83	282
30	2	347	188		77	108
32	0.28	500	49	259	23	127
33	0.45	70	45	224	9	33
34	0,9	147	174		17	107
35	2					

36	0.56	30	37	127	10	41
37	5	25000	685	3038	4000	1020
38	2	2595	317	893	186	344
39	4	1548	524	955	213	837
40	3	1958	411	1169	188	597
41	9	2749	1155	25000	1865	1283
42	4	2261	1327	1809	239	1133
43	3	337	639	900	270	897
44	0.55	15	37	121	3	23
45	1	11	34	131	5	10
46	0.67	8	22	38	5	9
47	0.74	7	29	70	18	43
48	0.42	63	89	89	3	26
49	2	120	169	241	57	207
50	0.43	104	115	104	27	102
52	3	1214	452	1020	154	520
55	3	945	317	609	126	302
56	13					
57	8	3135	1619	2664	541	1081
58	380					
60	37					
61	1	400	420	321	454	693
62	12	2757	2898	25000	1418	10000
63	4	1113	1177	1885	734	1543
64	2	606	621	888	309	615
66	34					
67	46					
68	136					
70	20	1175	1268	2349	374	1568
71	9	683	558	1305	389	1019
72	8	3031	746	1581	679	1951
75	1	200	143	449	79	169
76	0.91	207	148	466	93	356
77	150					
78	4	2405	240	892	549	524
79	44					
80	43					
81	3	2349			301	477
82	1	2270			194	511
83	0.65	57	86	227	29	103
84	2	769	190	778	85	
85	1	352	499	980	88	302

10

20

30

40

86	1	208	492	697	56	302
87	5	240	505	887	372	381
88	9	140	330	704	65	175
89	0.88	319	524	827	50	198
90	2					
91	0.39	799	164	476	137	206
92	7	365	986	983	228	483
93	1	293	149	562	194	406
94	1	2584	514	2323	580	644
95	2	2024	483	391	407	1653
104	0.64	955	119	605		127
105	0.93	958	152	406		1208
106	1	393	118	213		131
96	0.71	93	102	225		84
97	12					1533
98	2	288	437	559		225
99	11	2486	2932	2415		4968
100	5	558	746	819		733
101	0.65	82	89	259		102
102	1	104	146	319		149
103	0.32	185	59	161		53

10

20

【0172】

これらの生物学的特性に基づけば、本発明による一般式（1）の化合物、それらの互変異性体、ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、これらの混合物、および上述のすべての形態の塩は、過度もしくは異常な細胞増殖によって、またはホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ（PI3K）シグナル経路の異常な活性化によって特徴付けられる疾患を治療するのに適している。

30

【0173】

このような疾患としては、例えば、ウイルス感染症（例えば、HIVおよびカポジ肉腫）；炎症性および自己免疫疾患（例えば、大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、糸球体腎炎および創傷治癒）；細菌、真菌および／または寄生虫感染症；白血病、リンパ腫および固形腫瘍（例えば、癌および肉腫）、皮膚疾患（例えば、乾癬）；細胞（例えば、繊維芽細胞、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（例えば、子宮内膜増殖症））の数の増加を特徴とする過形成に基づく疾患；骨疾患および心血管疾患（例えば、再狭窄および肥大）が挙げられる。それらは、また、増殖性細胞（例えば、有毛、腸管、血液、および前駆細胞）を、放射線、UV処置および／または細胞増殖抑制処置によって引き起こされるDNA損傷から保護するのに適している。

40

【0174】

例えば、本発明による化合物で、限定はされないが次のがんを治療することができる：例えば聴神経鞘腫などの脳腫瘍；毛様性星状細胞腫、線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性星状細胞腫、異型性星状細胞腫および神経膠芽腫などの星状細胞腫；脳リンパ腫；脳転移；プロラクチノーマなどの下垂体腫瘍；HGH（ヒト成長ホルモン）産生腫瘍およびACTH（副腎皮質刺激ホルモン）産生腫瘍；頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫および乏突起膠腫；例えば栄養神経系の腫瘍などの神経腫瘍（新生物）例えば交感神経系神経芽細胞腫、神経節神経細胞腫、傍神経節腫（褐色細胞腫、クロム親和性細胞腫）および頸動脈小体腫瘍；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どの末梢神経系上での腫瘍；ならびに脳および骨髄腫瘍

50

などの中枢神経系の腫瘍；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などの腸がん；基底細胞腫または基底細胞癌などの眼瞼腫瘍；膵がんまたは膵臓の癌腫；膀胱がんまたは膀胱の癌腫；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（NSCLC）（扁平上皮癌、腺癌および大細胞気管支癌など）などの肺がん（気管支癌）；例えば浸潤性管癌、コロイド様癌、小葉侵襲性癌、管状癌、腺細胞癌および乳頭癌のような乳房癌などの乳がん；例えばバーキットリンパ腫、低悪性非ホジキンリンパ腫（NHL）およびキノコ状粘膜炎などの非ホジキンリンパ腫（NHL）；子宮がんまたは子宮内膜癌または子宮体部癌；CUP症候群（未知の原発性がん）；卵巣がん、または粘液性、子宮内膜性もしくは漿膜性がんなどの卵巣癌；胆嚢がん；例えばクラッキン腫瘍などの胆管がん；例えば精上皮腫および非精上皮腫などの精巣がん；例えば悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（NHL）（慢性リンパ性白血病、白血病性細網内皮症、免疫細胞腫、血小板細胞腫（多発性骨髄腫）、免疫芽細胞腫、バーキットリンパ腫、T-ゾーン菌状息肉症、大細胞退形成リンパ芽細胞腫およびリンパ芽細胞腫など）などのリンパ腫（リンパ肉腫）；例えば声帯の腫瘍、声門上部、声門および声門下喉頭腫瘍などの喉頭がん；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、線維性異形成、若年性骨嚢胞および動脈瘤骨嚢胞などの骨がん；例えば唇、舌、口の床、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭および中耳の腫瘍などの頭頸部腫瘍；例えば肝細胞癌または肝細胞癌（HCC）などの肝がん；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）などの急性白血病；慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）などの慢性白血病；例えば乳頭状、管状および粘液性腺癌、印環細胞癌、腺上皮癌、小細胞癌および未分化型癌などの腹部がんまたは胃癌；例えば表在性、結節性、悪性のほくろ性または末端性ほくろ性の黒色腫などの黒色腫；例えば腎細胞癌もしくは副腎腫またはグラウィッツ腫瘍などの腎臓がん；食道がんまたは食道の癌；陰茎がん；前立腺がん；例えば鼻咽頭癌、中咽頭癌および下咽頭癌などの咽頭がんまたは咽頭の癌；例えば膣がんまたは膣癌などの網膜芽細胞腫；扁平上皮癌、腺癌、in situ癌、悪性黒色腫および肉腫；例えば乳頭状、濾胞状および髄様甲状腺癌および未分化癌などの甲状腺癌；棘細胞癌、類表皮癌および皮膚の扁平上皮癌；胸腺腫；尿道のがん、および外陰部のがんが挙げられる。

【0175】

本発明の化合物で治療できる可能性のある好ましいがんの種類は、その経路が、PI3Kの突然変異またはPTENの欠失によって活性化される類のものである。本発明による化合物で治療し得る好ましいがんは、肺、肝臓、結腸、脳、乳房、卵巣および前立腺のがんである。

【0176】

新規な化合物は、前述の疾患の予防、短期または長期治療のために、任意選択でさらに放射線療法、またはその他の「最新水準の」化合物、例えば細胞増殖抑制性もしくは細胞障害性物質、細胞増殖阻害薬、血管新生阻害性物質、ステロイドまたは抗体と組み合わせて使用することができる。

一般式（1）の化合物は、それらの単独で、または本発明によるその他の有効物質と組み合わせて、さらに任意選択でその他の薬理的に有効な物質と組み合わせて使用することができる。

【0177】

本発明による化合物と組み合わせて投与することのできる化学療法剤としては、限定はされないが、ホルモン剤、ホルモン類似体および抗ホルモン剤（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）；アロマターゼ阻害薬（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作用薬および拮抗薬（例えば、酢酸ゴセレリン、ルプロリド）；増殖因子（例えば、「血小板由来増殖因子」および「肝細胞増殖因子」などの増殖因子）の阻害薬（阻害薬は、例えば、「増殖因子」の抗体、「増殖因子受容体」の抗体およびチロシンキナーゼ阻害薬、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である）；代謝拮抗薬（例えば、抗葉酸薬、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（５－フルオロウラシルなど）、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）；抗腫瘍性抗生物質（例えば、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよびイダルビシンなどのアントラサイクリン、マイトマイシン－C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン）；白金誘導体（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イフォスファミド、テモゾロミド、ニトロソウレア（例えば、カルムスチンおよびロムスチン、チオテパ））；抗有糸分裂剤（例えば、ピンカアルカロイド、例えば、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビンおよびピンクリスチン；およびパクリタキセル、ドセタキセルなどのタキサン）；トポイソメラーゼ阻害薬（例えば、エピポドフィロトキシシン、例えばエトポシドおよびエトポホス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン）；なら

びに種々の化学療法剤、例えば、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロネート、フィ

ルグラスチン、インターフェロンα、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロネート、およびボルフィマーが挙げられる。

【0178】

その他の可能な組合せの相手は、２－クロロデスオキシアデノシン、２－フルオロデスオキシシチジン、２－メトキシエストラジオール、2C4、３－アレチン、131-I-TM-601、3CPA、７－エチル－10－ヒドロキシカンプトテシン、16－アザ－エポチロンB、A105972、A204197、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アバジコン、アボミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、アザシチジン、アザエポチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、ニクエン酸ピリコダル、BCX-1777、ブレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW2992、BIBF1120、ブレオマイシン酸、ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、ブリオスタチン－1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブスルファン、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCel1、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフタラトプラチン、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアクソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/RO-4987655、クロロトリアニセン、シレンギチド、シクロスポリン、CDA-II、CDC-394、CKD-602、クロファラビン、コルチシン、コンプレタスタチンA4、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3クリプトフィシン52、CTP-37、CP-461、CV-247、シアノモルホリノドキシソルビシン、シタラビン、D24851、デシタビン、デオキシソルビシン、デオキシシルビシン、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B、デキサメタゾン、デクスラゾキサネット（dexrazoxane）、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、E7010、E-6201、エダトレキサット（edatrexat）、エドトレオチド、

10

20

30

40

50

エファプロキシラル、エフロルニチン、EKB-569、EKB-509、エルサミトル
シン、エボチロンB、エブラツズマブ、ER-86526、エルロチニブ、ET-18-
OCH₃、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エキサテカン、メシル酸エキ
サテカン、エキセメスタン、エクシスリンド、フェンレチニド、フロクスウリジン、葉酸
、FOLFOX、FOLFIRI、フォルメスタン、ガラルビシン、

【0179】

ガリウムマルトラート、ゲフィニチブ (gefiniti b)、ゲムツズマブ、ギマテ
カン、グルホスファミド、GCS-IOO、G17DTイムノゲン、GMK、GPX-1
00、GSK-5126766、GSK-1120212、GW2016、グラニセトロ
ン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ
ウレア、カプ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
ダトレキサート、イデネストロール、IDN-5109、IMC-1C11、イムノール
、インジスラム、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターロイ
キン-2、イオナファルニブ (ionafarni b)、イプロプラチン、イロフルベン
、イソホモハリコンドリニン-B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、J
RX-2、JSF-154、J-107088、複合エストロゲン、カハリドF、ケトコ
ナゾール、KW-2170、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、リユープロ
リド、リユーボレリン、レキシドロナム、LGD-1550、リネゾリド、ルテチウムテ
キサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、LU223651、ルルトテカン
、マホスファミド、マリマスタット、メクロロエタミン、メチルテストステロン、メチル
プレドニゾロン、

10

20

【0180】

MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、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-2206、MLN518、モテキサ
フィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロネート、ネオバス
タット、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N-アセチルシス
테인、O6-ベンジルグアニン、オメプラゾール、オンコファージ、オルミプラチン、
オルタタキセル、オキサントラゾール、エストロゲン、パツピロン、ペグフィルグラスチ
ム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PEG-パクリタキ
セル、PEP-005、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペ
メトレキセド、ペントリクス、ペリホシン、ペリリルアルコール、PG-TXL、PG2
、PLX-4032/RO-5185426、PT-100、ピコプラチン、酪酸ピバロ
イルオキシメチル、ピクサントロン、フェノキシジオールO、PKI166、プレビトレ
キセド、プリカマイシン、ポリプレネン酸、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、キヌプリスチン、RAF-265、ラモセトロン、ランビルナーゼ、
RDEA-119/BAY869766、レベッカマイシン類似体、レビミド、RG-7
167、リゾキシニ、rhu-MAb、リセドロネート、リツキシマブ、ロフェコキシブ
、Ro-31-7453、RO-5126766、RPR109881A、ルビダゾン、
ルビテカン、R-フルルビプロフェン、S-9788、サバルビシン、SAHA、サルグ
ラモスチム、サトラプラチン、SB408075、SU5416、SU6668、SDX
-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-40
71、SR-27897、SR-31747、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプ
ラチン、スクアラミン、スベラニロヒドロキサム酸、スーテント、T900607、T1
38067、TAS-103、タセジナリン、タラボルフィン、タリキタール、タキソテ
レ、タキソプレキシニ、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テス
トステロン、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
トキシニ、テザシタビン、サリドマイド、テラルクス (theralux)、テラルビシ
ン、チメクタシン、チアゾフリニ、チピファルニブ、チラパザミン、トクラデシン、トム
デックス、トレモフィン、トラベクテジン、トランスMID-107、トランスレチノイ
ン酸、トラスツズマブ (traszutumab)、トレチノイン、トリアセチルウリジ

30

40

50

ン、トリアピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD258、ウロシジン、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、WX-UK1、ベクチピックス、キセロダ、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ゾレドロネートおよびゾスキダルである。

【0181】

適切な製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤とりわけ注射（皮下、静脈内、筋内）および点滴用溶液剤—エリキシル剤、乳剤または分散性粉剤が挙げられる。薬学的に有効な化合物の含有量は、全体で組成物の0.1～90重量%、好ましくは0.5～50重量%の範囲、すなわち、下記で指定する投与量範囲を達成するのに十分である量であるべきである。指定する用量を、必要なら、1日に数回付与することができる。

【0182】

適切な錠剤は、例えば、有効物質を公知の賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくは乳糖などの不活性希釈剤；コーンスターチもしくはアルギン酸などの崩壊剤；デンプンもしくはゼラチンなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはタルクなどの滑沢剤；および／または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などの放出遅延用薬剤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、錠剤と同様に作られたコアを、錠剤を被覆するのに通常的に使用される物質、例えば、コリドンもしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン、または糖で被覆することによって調製することができる。遅延放出を達成するため、または配合禁忌を防ぐために、コアは、いくつかの層からなることもできる。同様に、錠剤の被膜は、遅延放出を達成するために、おそらくは錠剤に関して前に言及した賦形剤を使用したいくつかの層からなることができる。

【0183】

本発明による有効物質またはその組合せを含むシロップ剤またはエリキシル剤は、さらに、サッカリン、シクロメート、グリセロールまたは糖などの甘味料、および風味増強剤、例えば、バニリンまたはオレンジエクスなどの風味剤を含むことができる。それらは、また、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの懸濁補助剤または増粘剤；例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物などの湿潤化剤；またはp-ヒドロキシベンゾエートなどの保存剤を含むことができる。

注射および点滴用の溶液剤は、通常の方法で、例えば、等張化剤、p-ヒドロキシベンゾエートなどの保存剤、またはエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩などの安定剤を添加して、任意選択で乳化剤および／または分散剤を使用して調製され、希釈剤として水を使用する場合でも、例えば、有機溶媒を、溶媒和物形成剤または溶解助剤として使用してもよく、注射用バイアル瓶もしくはアンプル、または点滴用瓶中に移送される。

【0184】

1種または複数の有効物質または有効物質の組合せを含むカプセル剤は、例えば、該有効物質を、乳糖またはソルビトールなどの不活性担体と混合すること、およびそれらをゼラチンカプセル中に詰め込むことによって調製することができる。

適切な坐剤は、例えば、この目的のために準備された中性脂肪またはポリエチレングリコールもしくはその誘導体などの担体と混合することによって調製することができる。

使用できる賦形剤としては、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、ラッカセイまたはゴマ油）、一価または多価アルコール（例えば、エタノールまたはグリセロール）、担体、例えば天然鉱物系粉末（例えば、カオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物系粉末（例えば、高分散性ケイ酸およびシリケート）、糖（例えば、蔗糖、乳糖およびブドウ糖）、乳化剤（例えば、リグニン、亜硫酸廃液、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）、および滑沢剤（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)が挙げられる。

製剤は、通常の方法で、好ましくは経口または経皮経路で、最も好ましくは経口経路で投与される。経口投与の場合、錠剤は、もちろん、上述の担体に加えて、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を、デンプン、好ましくは馬鈴薯デンプン、ゼラチンなどの種々の添加剤と一緒に含むことができる。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を、打錠工程のために同時に使用することができる。水性懸濁剤の場合、有効物質を、上述の賦形剤に加えて種々の風味増強剤または着色料と組み合わせることができる。

【0185】

非経口で使用する場合、有効物質の適切な液状担体との溶液剤を使用することができる。

静脈内で使用する場合の投与量は、1～1000mg/時間、好ましくは5～500mg/時間である。

錠剤で使用する場合の投与量は、患者当たり、1～10000mg/日、好ましくは患者当たり、10～1000mg/日である。

しかし、時には、体重、投与経路、薬物に対する個体の応答、その製剤の性質、および薬物を投与する時刻または間隔に応じて、指定量からはずれることが必要であることもある。したがって、場合によっては、上記の最低用量未満を使用しても十分である可能性があり、一方、別の場合には、上限を超えるべきであることもある。大量を投与する場合、それらの量を、1日にわたっていくつかのより小さな用量に分割することが望ましいこともある。

【0186】

次の製剤例は、本発明を例示するが、本発明の範囲を限定するものではない：
医薬製剤の例

A) 錠剤	1錠当たり	
式(I)による有効物質	100mg	
乳糖	140mg	
コーンスターチ	240mg	
ポリビニルピロリドン	15mg	
ステアリン酸マグネシウム	5mg	
	500mg	30

微粉碎された有効物質、乳糖、およびコーンスターチの一部と一緒に混合する。この混合物を、篩にかけ、次いでポリビニルピロリドンの水溶液で湿らせ、練合し、湿式で造粒し、乾燥する。その顆粒、残りのコーンスターチ、およびステアリン酸マグネシウムを、篩にかけ、一緒に混合する。混合物を圧縮して、適切な形状および大きさの錠剤とする。

【0187】

B) 錠剤	1錠剤当たり	
式(I)による有効物質	80mg	
乳糖	55mg	
コーンスターチ	190mg	
微結晶セルロース	35mg	
ポリビニルピロリドン	15mg	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	23mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
	400mg	40

微粉碎された有効物質、コーンスターチの一部、乳糖、微結晶セルロース、およびポリビニルピロリドンと一緒に混合する。この混合物を、篩にかけ、残りのコーンスターチおよび水と合わせて、顆粒を形成し、該顆粒を乾燥し、篩にかける。カルボキシメチルデンプンナトリウム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、適切な大きさの錠剤とする。

10

20

30

40

50

【0188】

C) アンプル溶液剤

式 (I) による有効物質	50 mg
塩化ナトリウム	50 mg
注射用の水	5 mL

有効物質を水に、それ自体の pH で、または任意選択で pH 5.5～6.5 で溶解し、塩化ナトリウムを添加して等張とする。得られた溶液を濾過してパイロジェンフリーとし、この濾液を、無菌条件下でアンプル中に移送し、次いで、アンプルを滅菌し、溶融により密封する。アンプルは、5 mg、25 mg および 50 mg の有効物質を含む。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/051165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/06 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/4427 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/044823 A2 (AMGEN INC [US]; CHAFFEE STUART C [US]; ALBRECHT BRIAN K [US]; HODOUS B) 27 April 2006 (2006-04-27) cited in the application See example 3, page 96. -----	1-17
A	US 2005/245530 A1 (BORZILLERI ROBERT M [US] ET AL BORZILLERI ROBERT M [US] ET AL) 3 November 2005 (2005-11-03) See all the examples. -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2012

Date of mailing of the international search report

28/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/051165

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006044823 A2	27-04-2006	AU 2005295414 A1	27-04-2006
		CA 2583907 A1	27-04-2006
		EP 1802586 A2	04-07-2007
		US 2006217380 A1	28-09-2006
		US 2010160283 A1	24-06-2010
		WO 2006044823 A2	27-04-2006
US 2005245530 A1	03-11-2005	AT 499097 T	15-03-2011
		AU 2005249382 A1	15-12-2005
		BR PI0510177 A	02-10-2007
		CA 2563831 A1	15-12-2005
		EP 1737451 A2	03-01-2007
		HR 20110156 T1	30-04-2011
		JP 4778959 B2	21-09-2011
		JP 2007534695 A	29-11-2007
		KR 20070006923 A	11-01-2007
		NZ 550614 A	25-06-2010
		PT 1737451 E	19-04-2011
		SI 1737451 T1	28-10-2011
		US 2005245530 A1	03-11-2005
		US 2009054436 A1	26-02-2009
		US 2010183606 A1	22-07-2010
		WO 2005117867 A2	15-12-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

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

(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 100179925
 弁理士 窪田 真紀

(72)発明者 ヴンバルク トビアス
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン 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
 コーポレイト パテント内

(72)発明者 フェーン ファン デル ラルス
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン 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
 コーポレイト パテント内

(72)発明者 クレーマー オリヴァー
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン 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
 コーポレイト パテント内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 CC29 DD12 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC50 BC73 GA07 GA08 GA12 MA01
 MA04 NA14 ZB26