

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6424224号  
(P6424224)

(45) 発行日 平成30年11月14日(2018.11.14)

(24) 登録日 平成30年10月26日(2018.10.26)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 213/81	(2006.01) C07D 213/81
C07D 487/04	(2006.01) C07D 487/04 142
C07D 519/00	(2006.01) C07D 519/00 301
C07D 413/14	(2006.01) C07D 413/14
C07D 213/85	(2006.01) C07D 213/85

請求項の数 18 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-535486 (P2016-535486)
(86) (22) 出願日	平成26年8月21日 (2014.8.21)
(65) 公表番号	特表2016-531126 (P2016-531126A)
(43) 公表日	平成28年10月6日 (2016.10.6)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/067858
(87) 國際公開番号	W02015/025018
(87) 國際公開日	平成27年2月26日 (2015.2.26)
審査請求日	平成29年8月17日 (2017.8.17)
(31) 優先権主張番号	13181578.9
(32) 優先日	平成25年8月23日 (2013.8.23)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツUNG ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュト ラーゼ 173
(74) 代理人	100086771 弁理士 西島 孝喜
(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

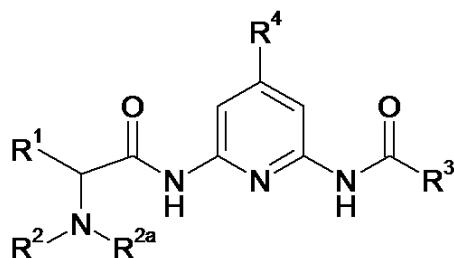
(54) 【発明の名称】新規ビスアミドピリジン

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式(I)

## 【化 1】



(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C<sub>1-3</sub>ハロアルキル及び-Hから選択され；R<sup>2</sup>は、-H、-C<sub>1-3</sub>アルキルから選択され；R<sup>2a</sup>は、-H、-C<sub>1-3</sub>アルキルから選択され；R<sup>3</sup>は、ベンジル、フェニル及び5~12員ヘテロアリール（各基は任意かつ独立に、R<sup>5</sup>から独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい）から選択され、又はR<sup>3</sup>は、8~12員芳香族ヘテロシクリル（各ヘテロシクリル基は任意かつ独立に、=O及びR<sup>5</sup>

20

から独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい)であり;  
 $R^4$ は、ハロゲン、フェニル、ナフチル及び5~12員ヘテロアリール(各基は任意かつ独立に、 $R^6$ から独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい)から選択され、又は $R^4$ は、8~12員芳香族ヘテロシクリル(ヘテロシクリルは任意かつ独立に、=O及び $R^6$ から独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい)であり;  
 $R^5$ は、ハロゲン、-CN、-C<sub>1~3</sub>アルキル、-O-C<sub>1~5</sub>アルキルから選択され;  
 $R^6$ は、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1~3</sub>アルキル、-C<sub>1~3</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1~3</sub>アルキルから選択される)  
の化合物(式(I)の前記化合物は任意に塩の形で存在してもよい)。

### 【請求項 2】

R<sup>1</sup>が-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、請求項1に記載の化合物。

### 【請求項3】

R<sup>2</sup>が-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、請求項1又は2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

$R^{2a}$ が-Hである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

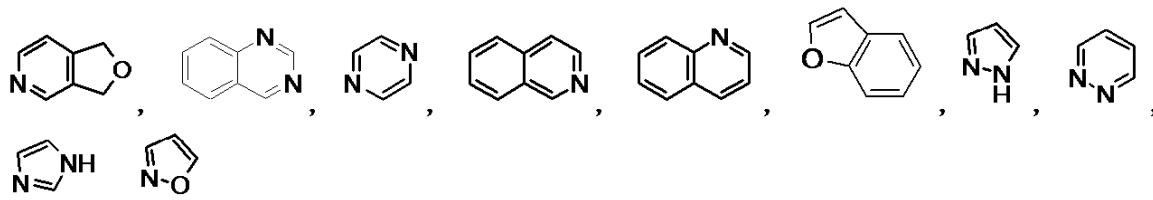
### 【請求項 5】

$R^3$ が、 $R^5$ から独立に選択される1個以上の基で任意に置換されてもよい5~12員ヘテロアリールである、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^3$  が、ピリジル、ピリミジニル、

【化 2】

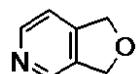


(各基は任意に、請求項1に記載どおりに置換されていてもよい)から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^3$  が、ピリジル又は

【化 3】



(各基は任意かつ独立に、請求項1に記載どおりに置換されていてもよい)である、請求項6に記載の化合物。

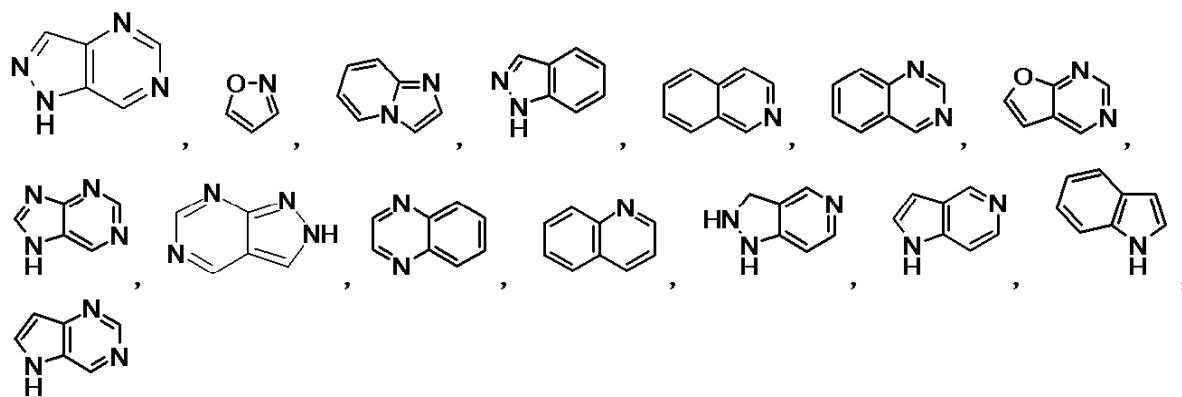
【請求項 8】

$R^4$ が、 $R^6$ から独立に選択される1個以上の基で任意に置換されてもよい5~12員ヘテロアリールである、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^4$  が、 $-Cl$ 、ピリジル、ピリミジニル、

## 【化4】



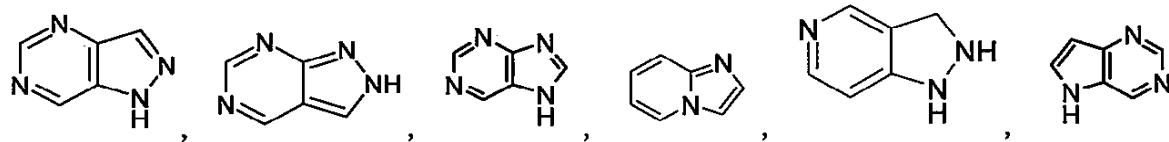
10

(各基は任意かつ独立に、請求項1に記載の1個以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項10】

$R^4$ が、ピリジル、

## 【化5】



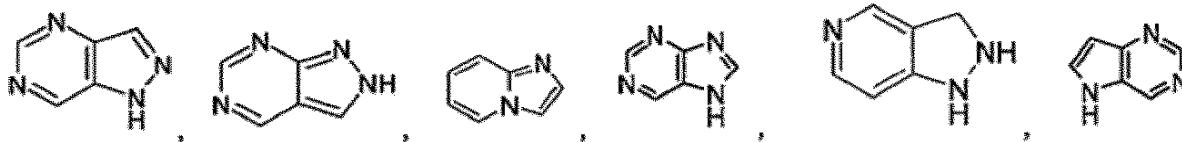
20

(各基は任意かつ独立に、請求項1に記載どおりに置換されていてもよい)から選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項11】

$R^4$ が、

## 【化6】



30

(各基は任意かつ独立に、請求項1に記載どおりに置換されていてもよい)から選択される、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項12】

$R^5$ が、-CN、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>から選択される、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項13】

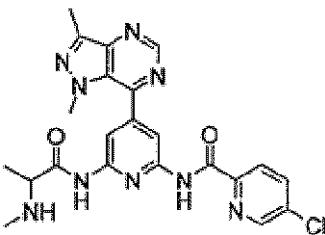
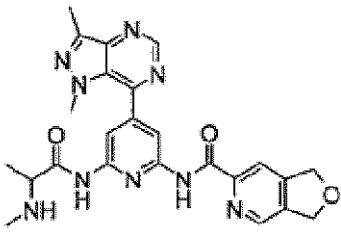
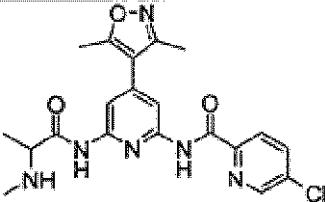
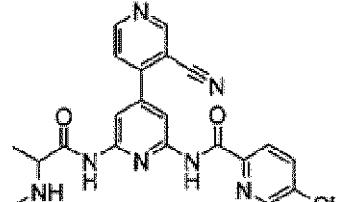
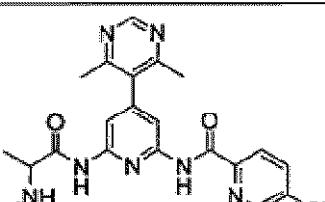
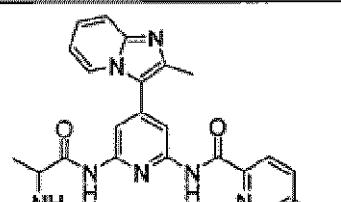
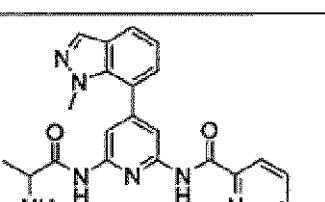
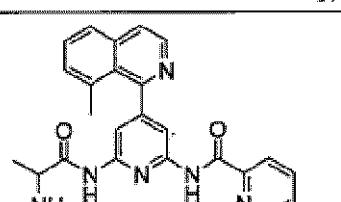
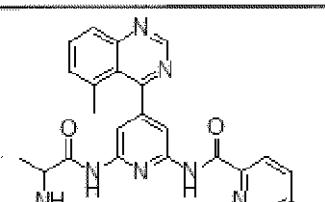
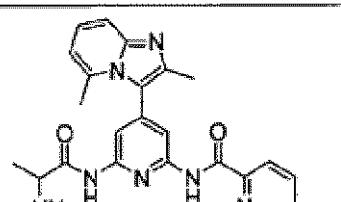
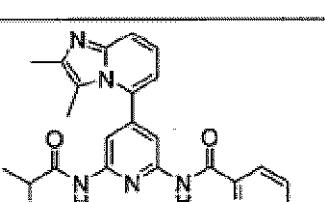
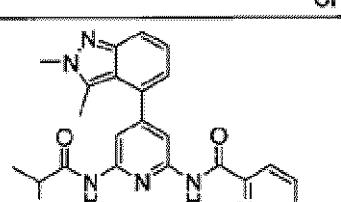
$R^4$ が、=O及び $R^6$ から選択される1個以上の置換基で置換され、 $R^6$ は-CN、-F、-Cl、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>から選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項14】

下記化合物

40

【化7】

Ex#	構造	Ex #	構造	
1		2		10
3		4		20
5		6		30
7		8		40
9		10		
11		12		

EX#	構造	Ex #	構造
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

Ex#	構造	Ex #	構造
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

Ex#	構造	Ex #	構造
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

Ex#	構造	Ex #	構造
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63			

(前記化合物は任意に塩の形で存在してもよい)

から選択される化合物。

**【請求項 15】**

がんの治療及び／又は予防に使用するための医薬組成物であって、請求項1～14のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む前記医薬組成物。

**【請求項 16】**

10

20

30

40

50

活性物質として、請求項1～14のいずれか1項に記載の一般式(I)の1種以上の化合物を含み、任意に通常の賦形剤及び／又は担体と組み合わせてもよい医薬組成物。

**【請求項17】**

請求項1～14のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩と、式(I)とは異なる少なくとも1種の他の細胞分裂停止又は細胞障害活性物質とを含む医薬組成物。

**【請求項18】**

請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】**

10

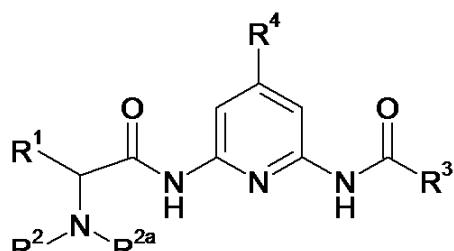
**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、下記一般式(I)

**【0002】**

**【化1】**



(I)

20

**【0003】**

(式中、基R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、後述する意味を有する)の化合物に関する。本発明の化合物は、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療、該化合物を含有する医薬製剤及びそれらの薬物としての使用に適している。本発明の化合物はIAP活性を調節する。

**【背景技術】**

**【0004】**

**発明の背景**

30

プログラム細胞死の形態であるアポトーシスは、典型的に多細胞生物の健康組織の正常な発生及び維持において起こる。それは複雑なプロセスであり、炎症又は壊死の徵候なしで、損傷細胞、疾患細胞又は発生的に冗長な細胞の除去をもたらす。従ってアポトーシスは、発生の正常部分として、正常な細胞恒常性の維持として、又は化学療法及び放射線等の刺激の結果として起こる。

内因性アポトーシス経路は、がん及びリンパ増殖性症候群、並びに自己免疫障害、例えば多発性硬化症及び関節リウマチ等で調節解除されることが知られている。さらに、ウイルス感染及び細菌感染の発生及び維持において宿主のアポトーシス応答の変化が記述されている。がん細胞は、低酸素、外因性サイトカイン、放射線治療及び化学療法等の強力なアポトーシス促進性シグナルにもかかわらず、アポトーシスを克服又は回復する能力を獲得し、不適切な増殖を続ける。自己免疫疾患では、病原性エフェクター細胞が正常なアポトーシスキューに耐性を持つようになり得る。耐性は、抗アポトーシス経路の活性上昇又は抗アポトーシス遺伝子の発現によるアポトーシス機構の変化を含めた多数の機序によって生じ得る。従って、耐性機序を克服することによってがん細胞のアポトーシス誘導の許容限界を低減する手法は重要な臨床的有用性になり得る。

40

**【0005】**

カスパーーゼは、アポトーシスシグナル伝達において重要なエフェクター分子として役立つ。カスパーーゼ(システイン含有アスパラギン酸特異性プロテアーゼ)は強力なプロテアーゼであり、活性化されるとすぐに、細胞内から生命維持細胞タンパク質を消化する。カスパーーゼは非常に活性なプロテアーゼなので、早期細胞死を防止するためにはこのファミリ

50

ーのタンパク質の厳格な管理が必要である。一般に、カスパーーゼは大いに不活性なチモーベンとして合成され、活性化のためにはタンパク質プロセシングを必要とする。このタンパク質プロセシングは、カスパーーゼを制御する手段の一つにすぎない。制御の第2の機序は、カスパーーゼに結合してカスパーーゼを抑制するタンパク質のファミリーによる。

#### 【0006】

カスパーーゼを抑制する一ファミリーの分子はアポトーシス阻害因子(Inhibitors of Apoptosis)(IAP)である(Deveraux et al., J Clin Immunol (1999), 19: 388-398)。IAPは最初は、P35タンパク質機能、抗アポトーシス遺伝子の代わりになるそれらの能力によってバキュロウイルス内で発見された(Crook et al. (1993) J Virology 67, 2168-2174)。ヒトIAPは、バキュロウイルスIAP反復(BIR)ドメインとして知られる1~3個の相同構造ドメインの存在を特徴とする。いくつかのIAPファミリーメンバーは、それらのE3リガーゼ機能によって標的タンパク質をユビキチン化する能力を有するRING亜鉛フィンガードメインをもC末端に含む。ヒトIAPs、XIAP、HIAP1(cIAP2とも称する)、及びHIAP2(cIAP1)は、それぞれ3つのBIRドメイン、及びカルボキシ末端のRING亜鉛フィンガーを有する。別のIAP、NAIPは、3つのBIRドメイン(BIR1、BIR2及びBIR3)を有するが、RINGドメインを持たず、一方でLivin、TsIAP及びMLIAPは単一のBIRドメインとRINGドメインを有する。アポトーシスのX染色体連鎖阻害因子(XIAP)は、阻害因子カスパーーゼCaspase-9、並びにエフェクターカスパーーゼCaspase-3及びCaspase-7を直接結合によって阻害できるIAPの例である。XIAPは、ユビキチン化媒介プロテアソーム経路を通じたRING亜鉛フィンガードメインのE3リガーゼ活性によるカスパーーゼの分解を誘発することもできる。Caspase-9の阻害はXIAPのBIR3ドメインによって媒介されるが、エフェクターカスパーーゼはリンカーBIR2ドメインへの結合によって阻害される。BIRドメインは、IAPと、腫瘍壞死因子受容体関連因子(TRAF)-1及び-2、並びにNFkB活性化を通じて生存シグナル伝達に影響を与えるアダプタータンパク質TAB1との相互作用をも媒介する。従ってIAPタンパク質は、活性カスパーーゼを阻害することによって又は細胞のシグナル伝達を生存促進性モードに向け直すことによって、アポトーシスカスケードへの直接ブレーキとして機能することができる。サバイビンは、抗アポトシスタンパク質のIAPファミリーの別のメンバーである。このタンパク質の相同体は脊椎動物でも無脊椎動物でも見られるので、進化を経て機能が保存されていることが分かる。

#### 【0007】

がん細胞及び自己免疫疾患に関する細胞は、IAPファミリーのタンパク質の1種以上のメンバーの持続性過剰発現によってアポトーシスを回避することができる。例えば、IAP過剰発現は、多発がんの不十分な臨床成績の予後であることが実証され、RNAi戦略により低減したIAP発現は、化学療法、放射線療法及び細胞死受容体リガンドを含めた種々多様のアポトーシス侵襲に対して腫瘍細胞を感作させる。XIAPについては、これは白血病及び卵巣がんのように多様ながんで示されている。cIAP1及びcIAP2を包含する11q21-q23領域の頻繁な染色体増幅に起因する両遺伝子の過剰発現が、髄芽腫、腎細胞癌、神経膠芽腫、及び胃癌を含めた種々の悪性腫瘍で観察されている。

X連鎖アポトーシス阻害因子(XIAP)のバキュロウイルスIAP反復-3(BIR3)ドメインとカスパーーゼ-9との間の相互作用は、IAPの天然に存在するアンタゴニストである、いわゆる「カスパーーゼの第2ミトコンドリア由来活性化因子」(省略して以後はSmac)のNH2末端の7つのアミノ酸残基によって阻害されるので、治療上興味深い。アポトーシスシグナル伝達を再構築することによる、がんにおける効力を期待して小分子Smac模倣薬が作り出された。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

従って、がん等の過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の予防及び/又は治療に有用なSMAC模倣薬を提供することが要望されている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

10

20

30

40

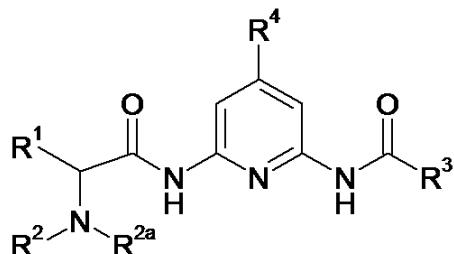
50

## 発明の詳細な説明

本発明は、下記式(I)

【0010】

【化2】



10

(I)

【0011】

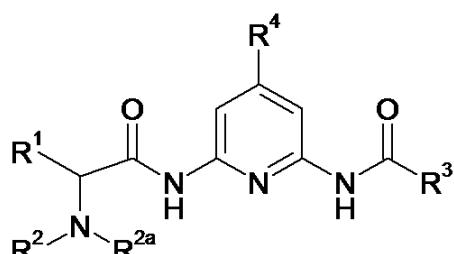
(式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、後期定義どおりである)の化合物に関する。式(I)の化合物は、Smac模倣薬として作用する。従って、本発明の化合物は、例えばIAP機能によって増加したアポトーシス耐性を特徴とする疾患の治療に使用可能である。好ましくは、がんの治療に本発明の化合物を使用することができる。

従って本発明は、下記一般式(I)

【0012】

【化3】

20



(I)

【0013】

30

(式中、

R<sup>1</sup>は、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C<sub>1-3</sub>ハロアルキル及び-Hから選択され；

R<sup>2</sup>は、-C<sub>1-3</sub>アルキル又は-Hから選択され；

R<sup>2a</sup>は、-C<sub>1-3</sub>アルキル又は-Hから選択され；

R<sup>3</sup>は、ベンジル、フェニル及び5～12員ヘテロアリール(各基は任意かつ独立に、R<sup>5</sup>から独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい)から選択され、又は

R<sup>3</sup>は、8～12員芳香族ヘテロシクリル(各ヘテロシクリル基は任意かつ独立に、=O及びR<sup>5</sup>から独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい)であり；

R<sup>4</sup>は、-H、ハロゲン、フェニル、ナフチル及び5～12員ヘテロアリール(各基は任意かつ独立に、R<sup>6</sup>から独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい)から選択され、又は

R<sup>4</sup>は、8～12員芳香族ヘテロシクリル(ヘテロシクリルは任意かつ独立に、=O及びR<sup>6</sup>から独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい)であり；

R<sup>5</sup>は、ハロゲン、-CN、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-5</sub>アルキルから選択され；

R<sup>6</sup>は、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキルから選択される)

の化合物(式(I)の化合物は任意に塩の形で存在してもよい)に関する。

【0014】

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>1</sup>が-CH<sub>3</sub>及び-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>から選択される、式(I)の化合物に関する。

40

50

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>2</sup>が-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、式(I)の化合物に関する。

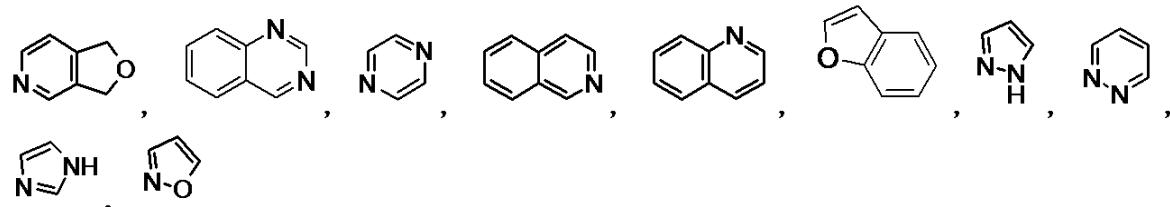
好ましい実施形態では、本発明は、 $R^{2a}$ が-Hである、式(I)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>3</sup>が、R<sup>5</sup>から独立に選択される1個以上の基で任意に置換されていてもよい5~12員ヘテロアリールである、式(I)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>3</sup>がピリジル、ピリミジニル、

【 0 0 1 5 】

【化 4】



10

[ 0 0 1 6 ]

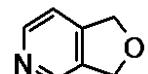
(各基は任意に上記及び下記定義どおりに置換されていてもよい)から選択される、式(1)の化合物に関する。

好みしい実施形態では、本発明は、R<sup>3</sup>がピリジル又は

【 0 0 1 7 】

【化 5】

20



【 0 0 1 8 】

(各基は任意かつ独立に、上記及び下記どおりに置換されていてもよい)である、式(1)の化合物に関する。

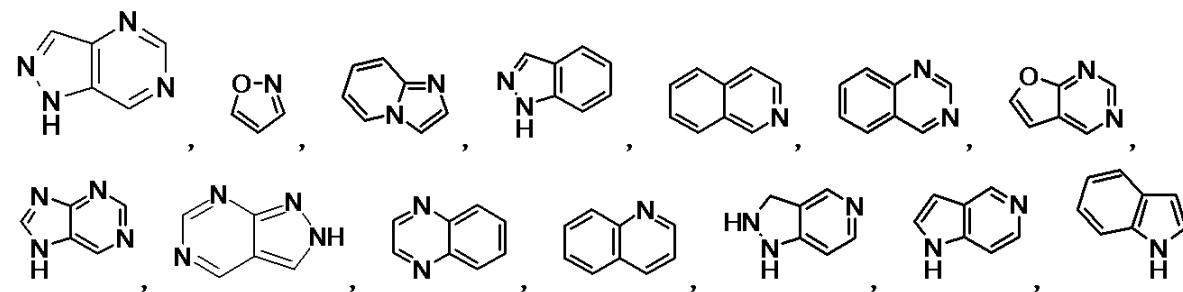
好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>4</sup>が、R<sup>6</sup>から独立に選択される1個以上の基で任意に置換されていてもよい5~12員ヘテロアリールである、式(I)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>4</sup>が、-Cl、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、

【 0 0 1 9 】

30

【化 6】



【 0 0 2 0 】

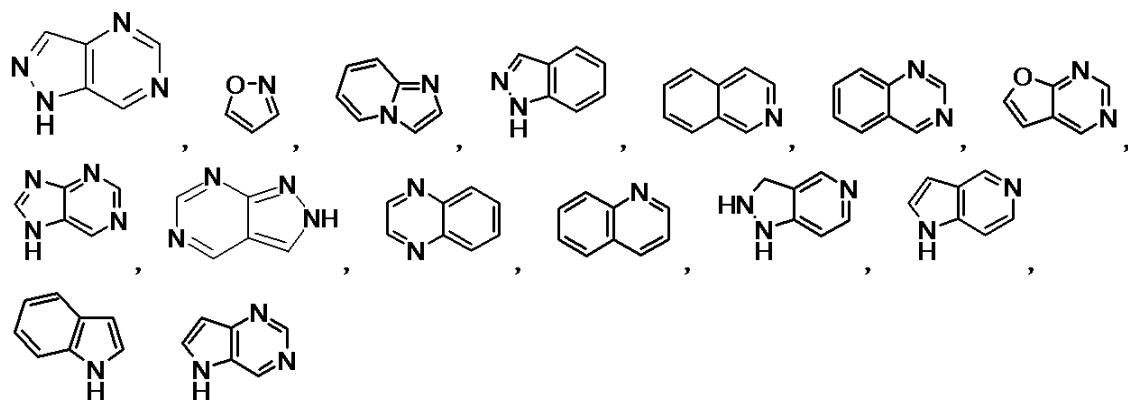
40

(各基は任意かつ独立に、下記及び上記定義どおりの1個以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される、式(1)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、 $R^4$ が、-Cl、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、

【 0 0 2 1 】

## 【化7】



10

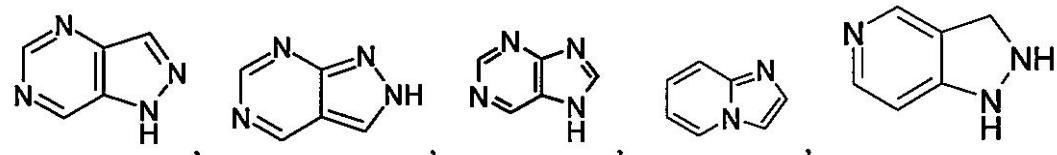
## 【0022】

(各基は任意かつ独立に、下記及び上記定義どおりの1個以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される、式(I)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>4</sup>が、フェニル、ピリジル、

## 【0023】

## 【化8】



20

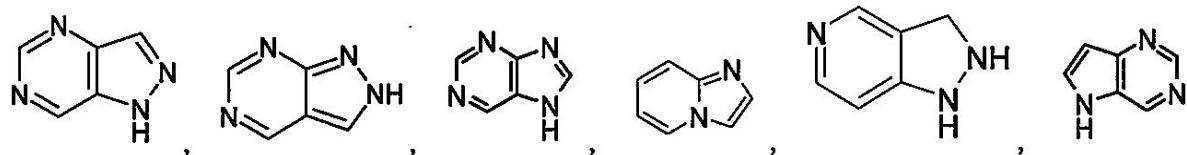
## 【0024】

(各基は任意かつ独立に、下記及び上記定義どおりに置換されていてもよい)から選択される、式(I)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>4</sup>が、フェニル、ピリジル、

## 【0025】

## 【化9】



30

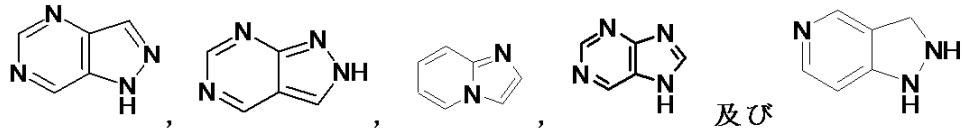
## 【0026】

(各基は任意かつ独立に、下記及び上記定義どおりに置換されていてもよい)から選択される、式(I)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>4</sup>が、

## 【0027】

## 【化10】



40

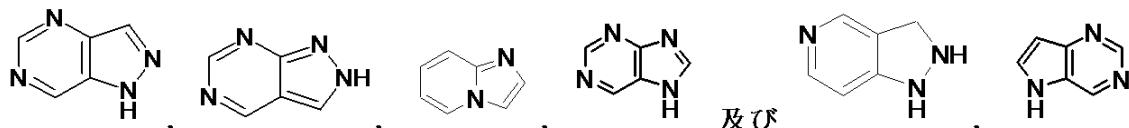
## 【0028】

(各基は任意かつ独立に、上記及び下記定義どおりに置換されていてもよい)から選択される、式(I)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>4</sup>が、

## 【0029】

## 【化11】



## 【0030】

(各基は任意かつ独立に、上記及び下記定義どおりに置換されていてもよい)から選択される、式(I)の化合物に関する。

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>5</sup>が-CN、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>から選択される、式(I)の化合物に関する。 10

好ましい実施形態では、本発明は、R<sup>4</sup>が、=O及びR<sup>6</sup>から選択される1個以上の置換基で置換され、R<sup>6</sup>は-CN、-F、-Cl、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>から選択される、式(I)の化合物に関する。

別の態様では、本発明は、がんの治療で使用するための一般式(I)又は上記実施形態のいずれかの化合物に関する。

別の態様では、本発明は、薬物として使用するための一般式(I)若しくは上記実施形態のいずれかの化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の態様では、本発明は、がん、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び/又は予防で使用するための一般式(I)若しくは上記実施形態のいずれかの化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。 20

別の態様では、本発明は、がん、好ましくは乳癌、特に三種陰性乳癌(TNBC)、前立腺癌、脳癌又は卵巣癌、非小細胞気管支癌(NSCLC)、黒色腫、急性骨髓性白血病(AML)及び慢性リンパ性白血病(CLL)の治療及び/又は予防で使用するための一般式(I)若しくは上記実施形態のいずれかの化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の態様では、本発明は、乳癌、特に三種陰性乳癌(TNBC)、前立腺癌、脳癌又は卵巣癌、非小細胞気管支癌(NSCLC)、黒色腫、急性骨髓性白血病(AML)及び慢性リンパ性白血病(CLL)の治療及び/又は予防で使用するための一般式(I)若しくは上記実施形態のいずれかの化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。 30

## 【0031】

別の態様では、本発明は、がんの治療及び/又は予防方法であって、治療的に有効な量の一般式(I)若しくは上記実施形態のいずれかの化合物又はその医薬的に許容できる塩の1つをヒトに投与する工程を含む方法に関する。

別の態様では、本発明は、乳癌、特に三種陰性乳癌(TNBC)、前立腺癌、脳癌又は卵巣癌、非小細胞気管支癌(NSCLC)、黒色腫、急性骨髓性白血病(AML)及び慢性リンパ性白血病(CLL)の治療及び/又は予防方法であって、治療的に有効な量の一般式(I)若しくは上記実施形態のいずれかの化合物又はその医薬的に許容できる塩の1つをヒトに投与する工程を含む方法に関する。

別の態様では、本発明は、活性物質として一般式(I)若しくは上記実施形態のいずれかの1種以上の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含有し、任意で通常の賦形剤及び/又は担体と組み合わせた医薬製剤に関する。 40

別の態様では、本発明は、一般式(I)若しくは上記実施形態のいずれかの化合物又はその医薬的に許容できる塩の1つと、式(I)とは異なる少なくとも1種の他の細胞分裂停止又は細胞障害活性物質とを含む医薬製剤に関する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0032】

定義

ここで具体的に定義しない用語は、全開示及び文脈を全体として考慮して当業者に明白な意味を有する。

本明細書で使用する場合、特に指定のない限り、下記定義を適用する。

以下に定義する基(group)、基(radical)、又は部分では、基に先行して炭素原子数を特 50

定する事が多く、例えば、 $-C_{1\sim 5}$ アルキルは、1~5個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、2個以上のサブ基を含む基では、最初に名付けられたサブ基が、その基の付着点であり、例えば、置換基- $C_{1\sim 5}$ アルキル- $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルは、 $C_{1\sim 5}$ アルキルに結合している $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル基を意味し、 $C_{1\sim 5}$ アルキルが、該置換基が付着しているコア構造又は基に結合している。

1個以上のヘテロ原子を含有する基(ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル)における員数の指示は、全ての環員若しくは鎖員の総原子数又は全ての環員及び鎖員の合計に関するものである。

当業者は、窒素原子を含有する置換基はアミン又はアミノと表すこともできることを認めるであろう。同様に、酸素原子を含有する基は、例えばアルコキシのように-Oキシで表すこともできる。 $-C(O)-$ を含有する基は、カルボキシと表すこともでき； $-NC(O)-$ を含有する基は、アミドと表すことができ； $-NC(O)N-$ を含有する基は、尿素と表すこともでき； $-NS(O)_2-$ を含有する基は、スルホニアミドと表すこともできる。

#### 【0033】

アルキルは、一価の飽和炭化水素鎖を意味し、線形及び分歧形の両方で存在し得る。アルキルが置換される場合、置換は、いずれの場合も互いに独立に、単置換又は多置換によって、全ての水素保有炭素原子上で起こり得る。

用語「 $C_{1\sim 5}$ -アルキル」としては、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；イソプロピル； $-CH(CH_3)_2$ )、1-ブチル(n-ブチル；n-Bu； $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ブチル(sec-ブチル；sec-Bu； $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-プロピル(tert-ブチル；t-Bu； $-C(CH_3)_3$ )、1-ペンチル(n-ペンチル； $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ペニチル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)_2$ )、3-メチル-1-ブチル(イソペニチル； $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ )、2,2-ジメチル-1-プロピル(ネオペンチル； $-CH_2C(CH_3)_3$ )、2-メチル-1-ブチル( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )が挙げられる。

用語プロピル、ブチル、ペンチル等では、いずれのさらなる定義もなければ、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、全ての異性形が含まれる。

アルキルについての上記定義は、アルキルが例えば $C_{x-y}$ -アルキルアミノ又は $C_{x-y}$ -アルキルオキシ又は $C_{x-y}$ -アルコキシ等の別の基の一部である場合にも当てはまり、 $C_{x-y}$ -アルキルオキシと $C_{x-y}$ -アルコキシは同じ基を表す。

#### 【0034】

アルキルから用語アルキレンを誘導することもできる。アルキレンは、アルキルと異なり二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的に、アルキルの水素原子を除去することによって第2の原子価が生成される。対応する基は、例えば $-CH_3$ と $-CH_2$ 、 $-CH_2CH_3$ と $-CH_2CH_2CH_3$ 又は $>CHCH_3$ 等である。

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

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

総称プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等は、いずれのさらなる定義もなければ、対応する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性形を意味する。すなわち、プロピレンには1-メチルエチレンが含まれ、ブチレンには1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン及び1,2-ジメチルエチレンが含まれる。

アルキレンについての上記定義は、アルキレンが例えば $HO-C_{x-y}$ -アルキレンアミノ又は

10

20

30

40

50

$H_2N-C_{x-y}$ -アルキレンオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

【0035】

アルキルと異なり、アルケニルは少なくとも2個の炭素原子から成り、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C二重結合によって結合している。少なくとも2個の炭素原子を有する前記定義どおりのアルキルにおいて、隣接炭素原子上の2個の水素原子が形式的に除去され、フリーの原子価が飽和されて第2の結合を形成すると、対応するアルケニルが形成される。

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

総称プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等は、いずれのさらなる定義もなければ、対応する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性形を意味する。すなわち、プロペニルにはプロパ-1-エニル及びプロパ-2-エニルが含まれ、ブテニルにはブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、1-メチル-プロパ-1-エニル、1-メチル-プロパ-2-エニル等が含まれる。

アルケニルは、二重結合に関して任意にcis若しくはtrans又はE若しくはZ配向で存在し得る。

アルケニルについての上記定義は、アルケニルが例えば $C_{x-y}$ -アルケニルアミノ又は $C_{x-y}$ -アルケニルオキシにおけるように別の基の一部であるときにも当てはまる。

【0036】

アルキレンと異なり、アルケニレンは少なくとも2個の炭素原子から成り、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C二重結合によって結合している。少なくとも2個の炭素原子を有する前記定義どおりのアルキレンにおいて、隣接炭素原子の2個の水素原子が形式的に除去され、フリーの原子価が飽和されて第2の結合を形成すると、対応するアルケニレンが形成される。

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

総称プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等は、いずれのさらなる定義もなければ、対応する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性形を意味する。すなわち、プロペニレンには1-メチルエテニレンが含まれ、ブテニレンには1-メチルプロペニレン、2-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン及び1,2-ジメチルエテニレンが含まれる。

アルケニレンは、二重結合に関して任意にcis若しくはtrans又はE若しくはZ配向で存在し得る。

アルケニレンについての上記定義は、アルケニレンが例えば $HO-C_{x-y}$ -アルケニレンアミノ又は $H_2N-C_{x-y}$ -アルケニレンオキシにおけるように別の基の一部であるときにも当てはまる。

【0037】

アルキルと異なり、アルキニルは少なくとも2個の炭素原子から成り、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C三重結合によって結合している。少なくとも2個の炭素原子を有する前

10

20

30

40

50

記定義どおりのアルキルにおいて、いずれの場合も隣接炭素原子の2個の水素原子が形式的に除去され、フリーの原子価が飽和されて2つのさらなる結合を形成すると、対応するアルキニルが形成される。

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

総称プロピニル、ブチニル、ペンチニル等は、いずれのさらなる定義もなければ、対応する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性形を意味する。すなわち、プロピニルにはプロパ-1-イニル及びプロパ-2-イニルが含まれ、ブチニルにはブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、1-メチル-プロパ-1-イニル、1-メチル-プロパ-2-イニルが含まれる。

炭化水素鎖が少なくとも1つの二重結合と少なくとも1つの三重結合を両方とも有する場合、定義によれば、それはアルキニル亜群に属する。

アルキニルについての上記定義は、アルキニルが例えば $C_{x,y}$ -アルキニルアミノ又は $C_{x,y}$ -アルキニルオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

#### 【0038】

アルキレンと異なり、アルキニレンは少なくとも2個の炭素原子から成り、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C三重結合によって結合している。少なくとも2個の炭素原子を有する前記定義どおりのアルキレンにおいて、いずれの場合も隣接炭素原子の2個の水素原子が形式的に除去され、フリーの原子価が飽和されて2つのさらなる結合を形成すると、対応するアルキニレンが形成される。

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

総称プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン等は、いずれのさらなる定義もなければ、対応する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性形を意味する。すなわち、プロピニレンには1-メチルエチニレンが含まれ、ブチニレンには1-メチルプロピニレン、2-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン及び1,2-ジメチルエチニレンが含まれる。

アルキニレンについての上記定義は、アルキニレンが例えば $H_2O-C_{x,y}$ -アルキニレンアミノ又は $H_2N-C_{x,y}$ -アルキニレンオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

#### 【0039】

ヘテロ原子は、酸素、窒素及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、先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個以上の水素原子を互いに独立に、同一又は異なつてよいハロゲン原子と置き換えることによって導かれる。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、置換は、いずれの場合も互いに独立に、単置換又は多置換の形で、全ての水素保有炭素原子上で起こり得る。

ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF$ 、 $-CHFCF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-Cl=CH_2$ 、 $-C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ 等である。

先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)も導かれる。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つの結合相手を必要とする。形式的に、ハロアルキルから水素原子を除去することによって第2の原子価が形成される。

対応する基は、例えば $-CH_2F$ 及び $-CHF-$ 、 $-CHFCH_2F$ 及び $-CHFCHF-$ 又は $>CFCH_2F$ 等である。

上記定義は、対応するハロゲン基が別の基の一部である場合にも当てはまる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及び/又はヨウ素原子に関する。

#### 【0040】

シクロアルキルは、亜群单環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環で構成される。これらの系は飽和している。二環式炭化水素環では、2つの環が、少なくとも2個の炭素原子を一緒に有するように結合している。スピロ炭化水素環では、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場合、置換は、いずれの場合も互いに独立に、単置換又は多置換の形で、全ての水素保有炭素原子上で起こり得る。シクロアルキル自体が置換基として環系のあらゆる適切な位置により分子に結合し得る。

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

シクロアルキルについての上記定義は、シクロアルキルが例えれば $C_{x-y}$ -シクロアルキルアミノ又は $C_{x-y}$ -シクロアルキルオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

シクロアルキルのフリーの原子価が飽和されると、脂環式基が得られる。

従って用語シクロアルケンは、先に定義したシクロアルキルから導くことができる。シクロアルケンは、シクロアルキルと異なり、二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的に、シクロアルキルから水素原子を除去することによって第2の原子価が得られる。対応する基は、例えば

【0041】

【化12】

シクロヘキシル及び  
又は  
又は  
(シクロヘキシレン)

【0042】

である。

シクロアルケンについての上記定義は、シクロアルケンが例えば $HO-C_{x-y}$ -シクロアルケンアミノ又は $H_2N-C_{x-y}$ -シクロアルケンオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

シクロアルケニルも、亜群单環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環で構成される。しかしながら、これらの系は不飽和である。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ない。前記定義どおりのシクロアルキルにおいて、隣接環炭素原子の2個の水素原子が形式的に除去され、フリーの原子価が飽和されて第2の結合を形成すると、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、置換は、いずれの場合も互いに独立に、単置換又は多置換の形で、全ての水素保有炭素原子上で起こり得る。シクロアルケニル自体が置換基として環系のあらゆる適切な位置により分子に結合し得る。

シクロアルケニルの例は、シクロプロパ-1-エニル、シクロプロパ-2-エニル、シクロブタ-1-エニル、シクロブタ-2-エニル、シクロペンタ-1-エニル、シクロペンタ-2-エニル、シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキサ-2-エニル、シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘプタ-1-エニル、シクロヘプタ-2-エニル、シクロヘプタ-3-エニル、シクロヘプタ-4-エニル、シクロブタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-1,4-ジエニル、シクロペンタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1,5-ジエニル、シクロヘキサ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,4-ジエニル、シクロヘキサ-2,5-ジエニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエニル(ノルボルナ-2,5-ジエニル)、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニル(ノルボルネニル)、スピロ[4.5]デカ-2-エ

10

20

30

40

50

ン等である。

シクロアルケニルについての上記定義は、シクロアルケニルが例えば $C_{x-y}$ -シクロアルケニルアミノ又は $C_{x-y}$ -シクロアルケニルオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

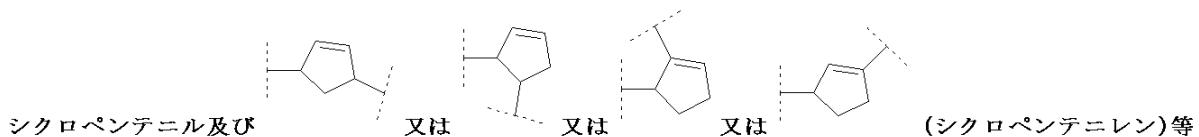
シクロアルケニルのフリーの原子価が飽和されると、不飽和脂環式基が得られる。

従って用語シクロアルケニレンは、先に定義したシクロアルケニルから導くことができる。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つの結合相手を必要とする。形式的に、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第2の原子価が得られる。対応する基は、例えば

【0043】

【化13】

10



【0044】

である。

シクロアルケニレンについての上記定義は、シクロアルケニレンが例えば $HO-C_{x-y}$ -シクロアルケニレンアミノ又は $H_2N-C_{x-y}$ -シクロアルケニレンオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

20

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する単環式、二環式又は三環式基を意味する。好ましくはアリールは、6個の炭素原子を有する単環式基(フェニル)又は9若しくは10個の炭素原子を有する二環式基(2つの6員環又は1つの6員環と1つの5員環)であり、第2の環は芳香族であってもよいが、飽和しているか又は一部飽和していてもよい。アリールが置換される場合、置換は、いずれの場合も互いに独立に、单置換又は多置換の形で、全ての水素保有炭素原子上で起こり得る。アリール自体が置換基として環系のあらゆる適切な位置により分子に結合し得る。

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

30

アリールについての上記定義は、アリールが例えばアリールアミノ又はアリールオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

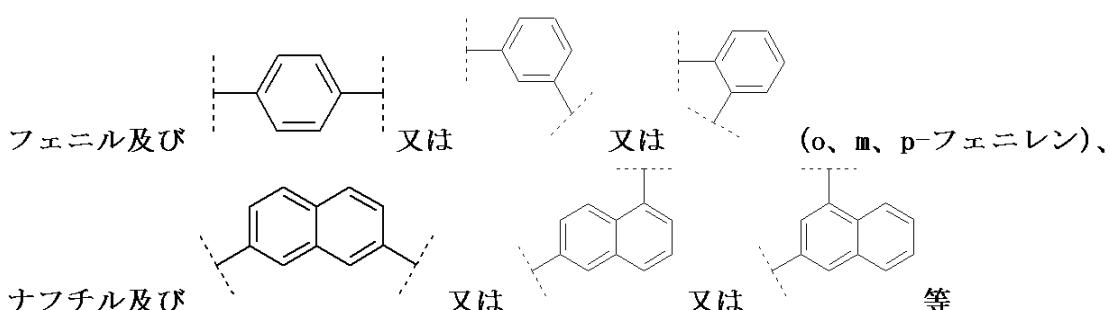
アリールのフリーの原子価が飽和されると、芳香族基が得られる。

先に定義したアリールから用語アリーレンを導くこともできる。アリーレンは、アリールと異なり二価であり、2つの結合相手を必要とする。形式的に、アリールから水素原子を除去することによって第2の原子価が形成される。対応する基は、例えば

【0045】

【化14】

40



【0046】

である。

50

アリーレンについての上記定義は、アリーレンが例えばHO-アリーレンアミノ又はH<sub>2</sub>N-アリーレンオキシにおけるように別の基の一部であるときにも当てはまる。

ヘテロシクリルは、先に定義したシクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールから、炭化水素環内の1つ以上の基-CH<sub>2</sub>-を互いに独立に基-O-、-S-若しくは-NH-と置き換えるか又は1つ以上の基=CH-を基=N-と置き換えることによって導かれる環系を意味し、全部で5個以下のヘテロ原子が存在してよく、2個の酸素原子間及び2個の硫黄原子間又は1個の酸素原子と1個の硫黄原子との間には少なくとも1個の炭素原子が存在してよく、環は全体として化学的安定性を有していなければならない。ヘテロ原子は任意に全ての可能な酸化状態で存在してよい(硫黄スルホキシド-SO、スルホン-SO<sub>2</sub>-；窒素N-オキシド)。

シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからの誘導の直接的結果は、ヘテロシクリルは、飽和又は不飽和形で存在し得る亜群単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環及びスピロ-ヘテロ環で構成されることである。飽和及び不飽和の非芳香族ヘテロシクリルは、ヘテロシクロアルキルとも定義される。不飽和とは、問題になっている環系に少なくとも1つの二重結合が存在するが、ヘテロ芳香族系が形成されないことを意味する。二環式ヘテロ環では、2つの環が少なくとも2個の(ヘテロ)原子を共有するように結合している。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る場合、置換は、いずれの場合も互いに独立に、単置換又は多置換の形で、全ての水素保有炭素及び/又は窒素原子上で起こり得る。ヘテロシクリル自体が置換基として環系のあらゆる適切な位置により分子に結合し得る。ヘテロシクリルが窒素原子を有するとき、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。

芳香族ヘテロシクリルは、少なくとも2つの環を含み、環の少なくとも1つが芳香族である当該ヘテロシクリルである。

#### 【0047】

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサンイル、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-ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1.4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル-S,S-ジオキシド、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-ジヒドロアゼト、2H-ピロリル、4H-ピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ[5.1.0]オクチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザ-ビシクロ-[2.2.1]ヘプチル、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3,9-ジアザ-ビシクロ[4.2.1]ノニル、2,6-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノニル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシル、1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル、2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプチル、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノニル、2,6-ジアザ-スピロ[3.4]オクチル、3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデシル、2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル等である。

各水素保有原子により結合(水素と交換)し得るさらなる例は下記構造である。

#### 【0048】

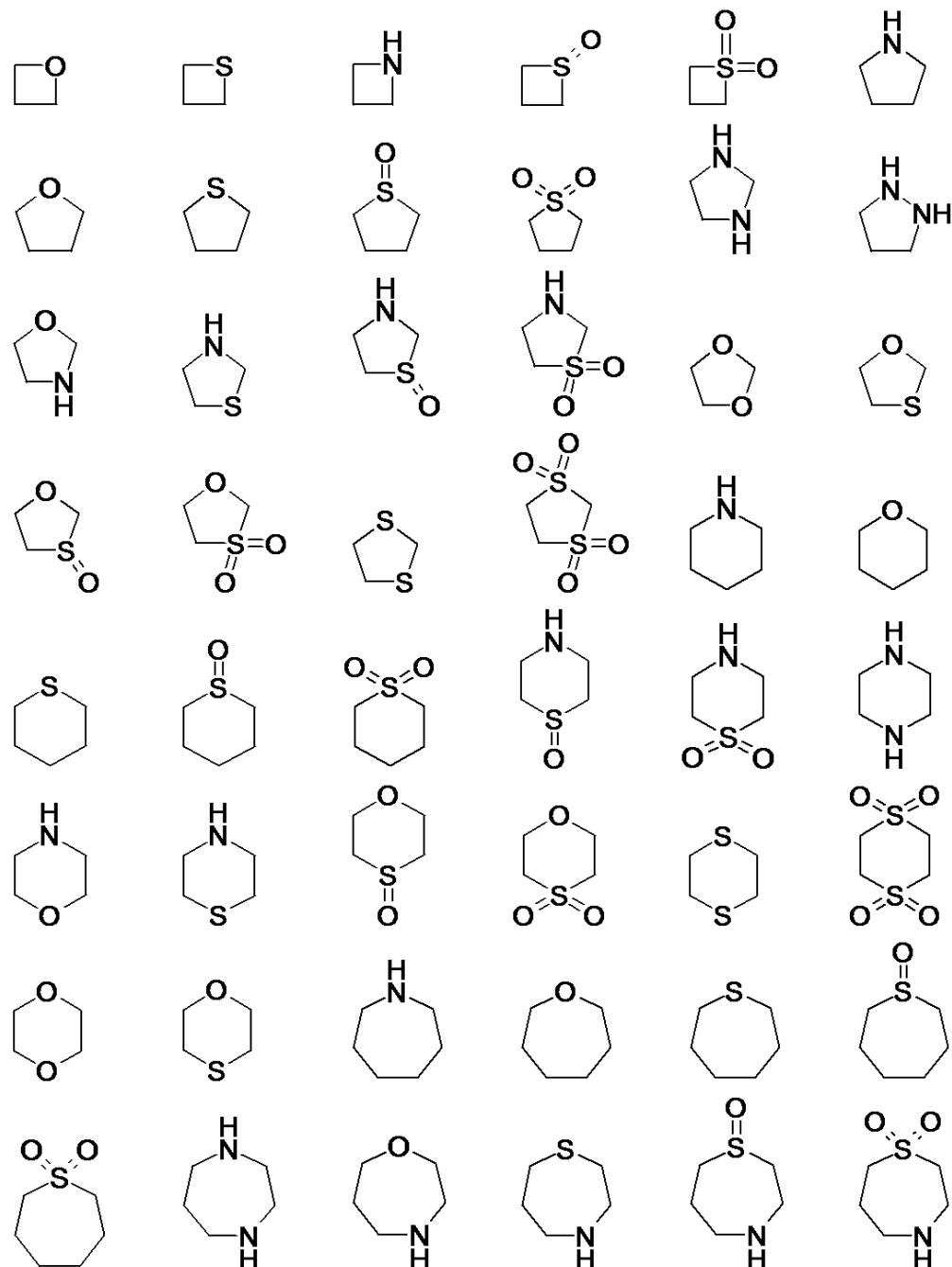
10

20

30

40

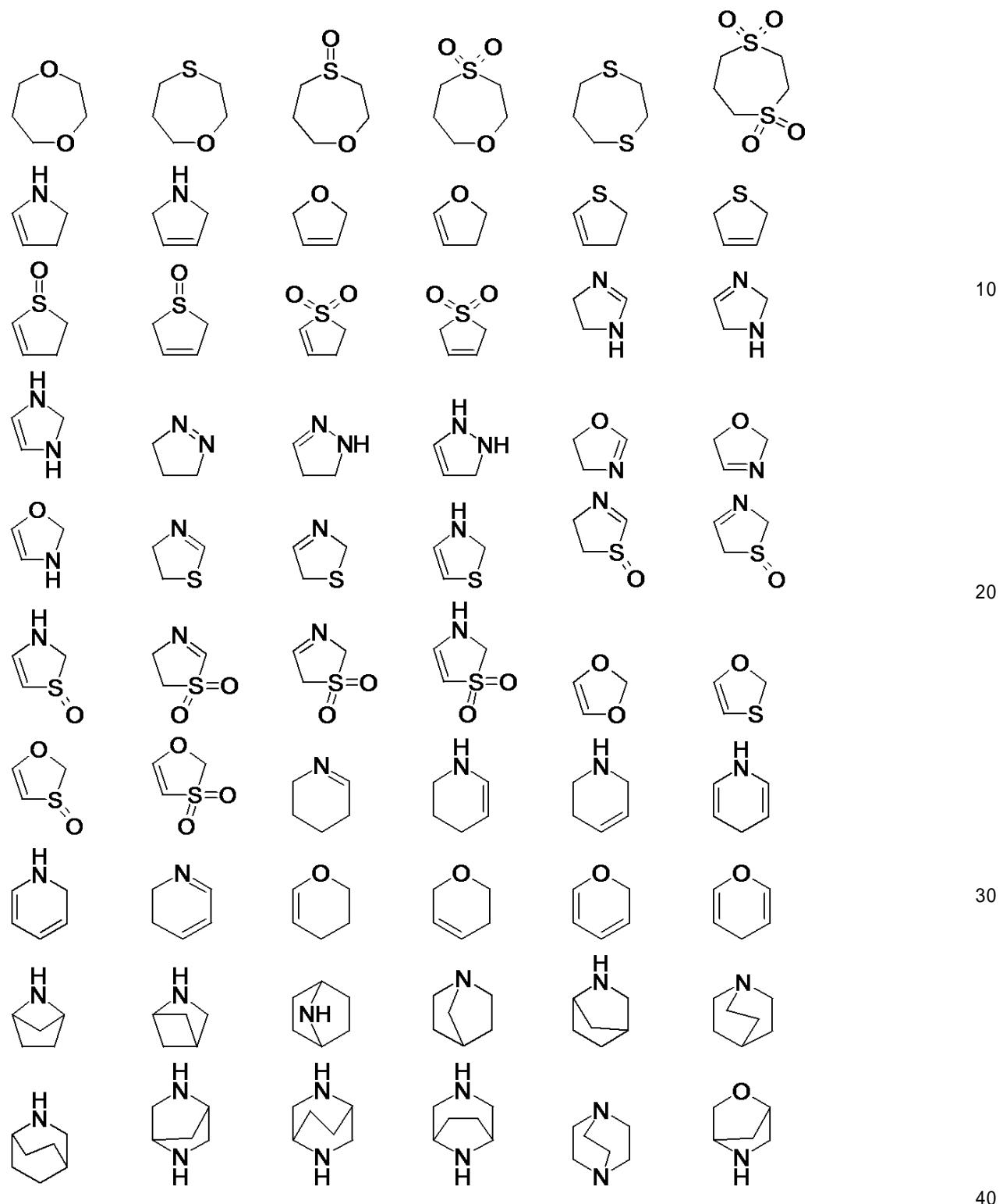
【化15】

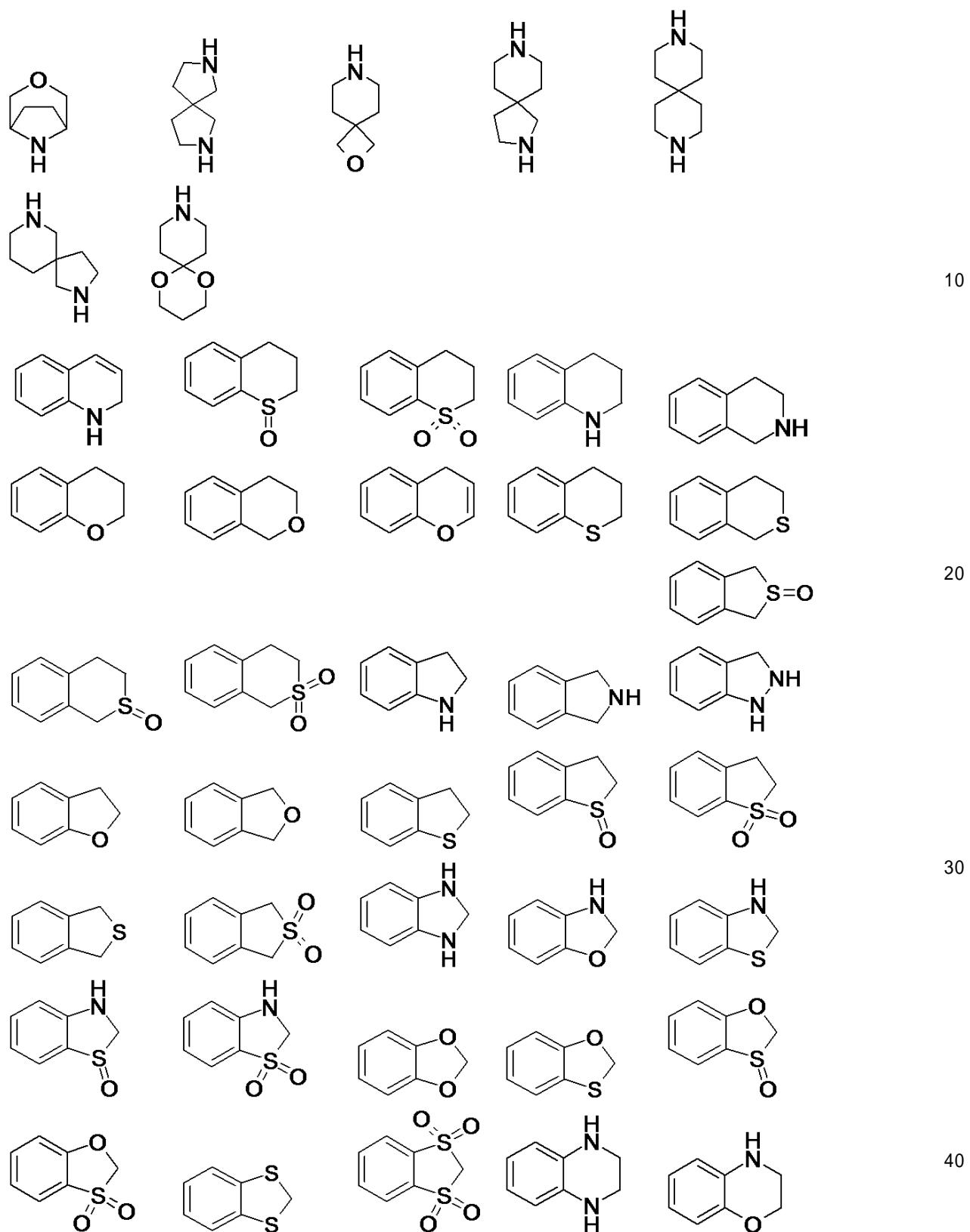


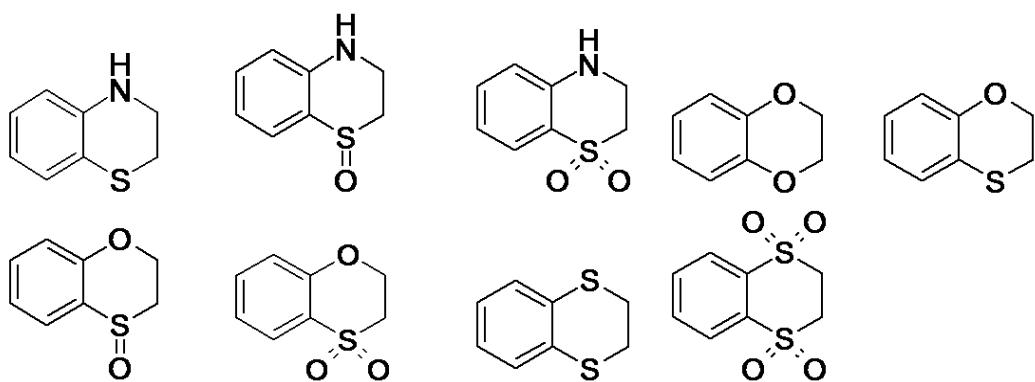
10

20

30







10

## 【0049】

ヘテロシクリルの上記定義は、ヘテロシクリルが例えばヘテロシクリルアミノ又はヘテロシクリルオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

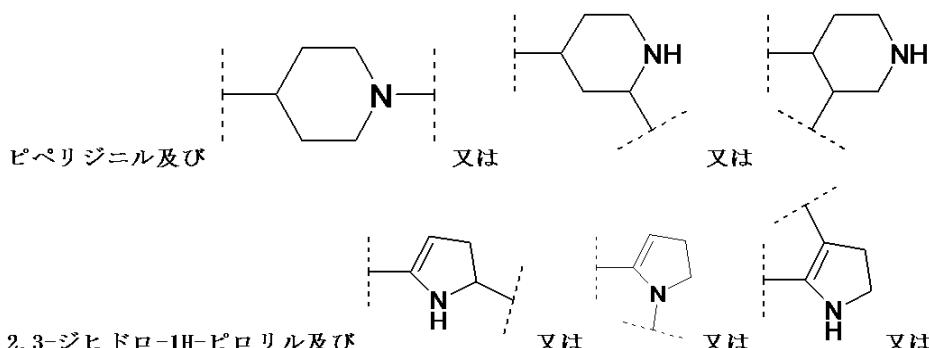
ヘテロシクリルのフリーの原子価が飽和されると、ヘテロ環式基が得られる。

先に定義したヘテロシクリルから用語ヘテロシクリレンも導かれる。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つの結合相手を必要とする。形式的に、ヘテロシクリルから水素原子を除去することによって第2の原子価が得られる。対応する基は、例えば

## 【0050】

## 【化16】

20



30

## 【0051】

である。

ヘテロシクリレンの上記定義は、ヘテロシクリレンが例えばHO-ヘテロシクリレンアミノ又はH<sub>2</sub>N-ヘテロシクリレンオキシにおけるように別の基の一部である場合にも当てはまる。

ヘテロアリールは、対応するアリール又はシクロアルキル(シクロアルケニル)と比べて、1個以上の炭素原子の代わりに、窒素、硫黄及び酸素の中から互いに独立に選択される1個以上の同一又は異なるヘテロ原子を含有し、結果として生じる基が化学的に安定でなければならない単環式ヘテロ芳香環又は少なくとも1つのヘテロ芳香環を有する多環式環を意味する。ヘテロアリールの存在の必要条件は、ヘテロ原子とヘテロ芳香族系である。ヘテロアリールが置換される場合、置換は、いずれの場合も互いに独立に、単置換又は多置換の形で、全ての水素保有炭素及び/又は窒素原子上で起こり得る。ヘテロアリール自体が置換基として環系のあらゆる適切な位置(炭素でも窒素でも)で分子に結合し得る。

40

ヘテロアリールの例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド

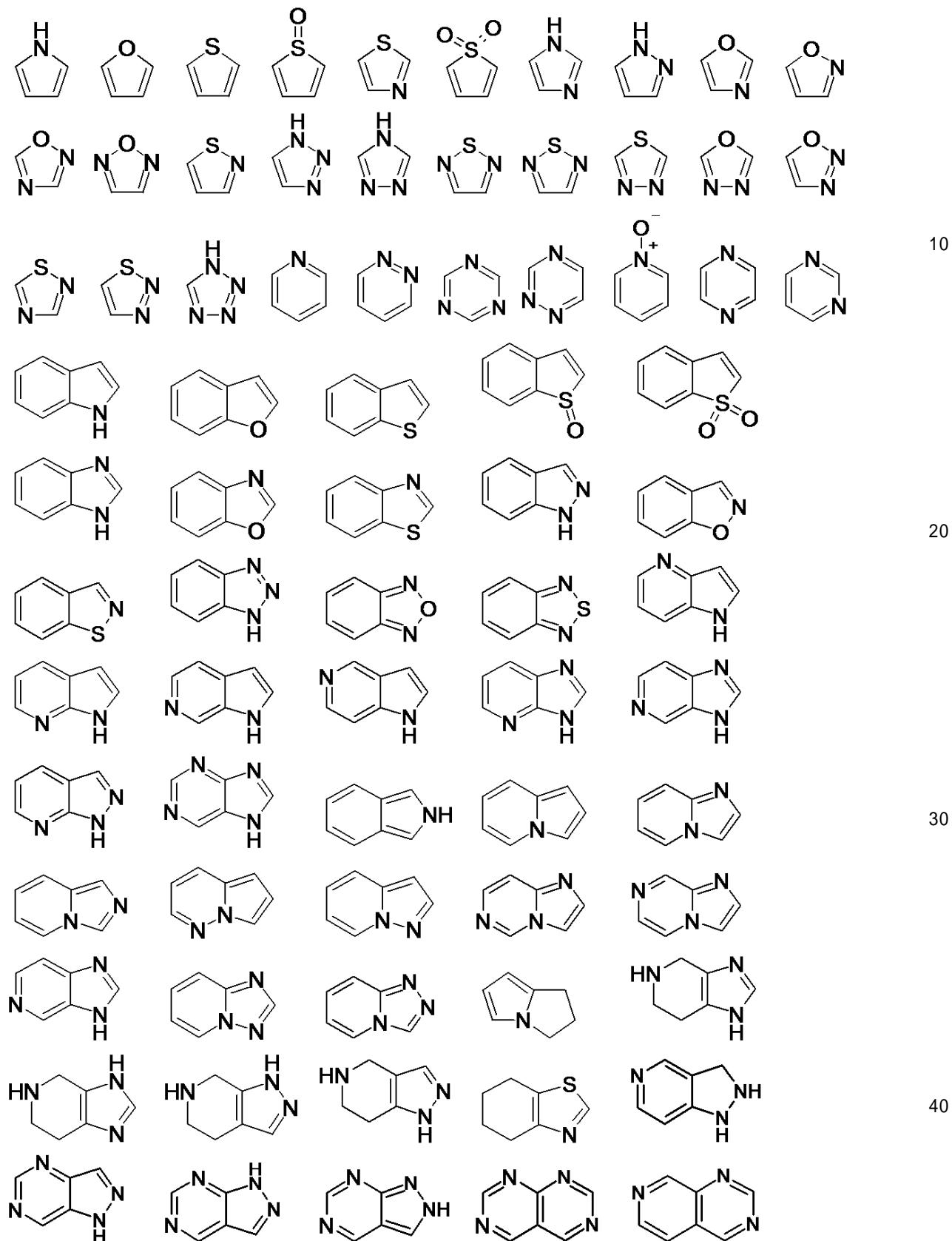
50

、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、プリニル、ブテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンゾイミダゾリル-N-オキシド等である。 10

各水素保有原子により結合(水素と交換)し得るさらなる例は下記構造である。

【 0 0 5 2 】

## 【化17】



## 【0053】

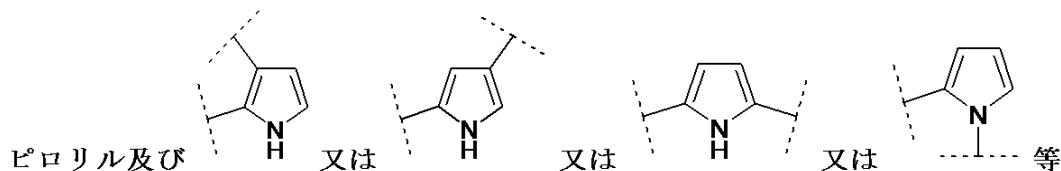
ヘテロアリールの上記定義は、ヘテロアリールが例えばヘテロアリールアミノ又はヘテロアリールオキシにおけるように別の基の一部であるときにも当てはまる。

ヘテロアリールのフリーの原子価が飽和されると、ヘテロ芳香族基が得られる。

従って、先に定義したヘテロアリールから用語ヘテロアリーレンを導くことができる。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つの結合相手を必要とする。形式的に、ヘテロアリールから水素原子を除去することによって第2の原子価が得られる。対応する基は、例えば

【0054】

【化18】



10

【0055】

である。

ヘテロアリーレンの上記定義は、ヘテロアリーレンが例えばHO-ヘテロアリーレンアミノ又はH<sub>2</sub>N-ヘテロアリーレンオキシにおけるように別の基の一部であるときにも当てはまる。

上記二価基(アルキレン、アルケニレン、アルキニレン等)は、複合基(例えばH<sub>2</sub>N-C<sub>1-4</sub>アルキレン-又はHO-C<sub>1-4</sub>アルキレン-)の一部であってもよい。この場合、原子価の1つが結合基(ここでは-NH<sub>2</sub>、-OH)によって飽和され、その結果、このように書かれたこの種の複合基は、全体で一価の置換基でしかない。

20

【0056】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：特に指定のない限り、本明細書又は特許請求の範囲に記載の構造式又は化学名は、対応する化合物自体を指すが、その互変異性体、立体異性体、光学及び幾何異性体(例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等)、ラセミ体、個別エナンチオマーの任意の所望の組み合わせの混合物、ジアステレオマーの混合物、前述の形態の混合物(該形態が存在する場合)並びに塩、特に医薬的に許容できる塩をも包含する。本発明の化合物及び塩は、溶媒和形(例えば水、エタノール等の医薬的に許容できる溶媒との)又は非溶媒和形で存在し得る。一般的に、本発明の目的では溶媒和形、例えば水和物は、非溶媒和形と等価なものとみなすべきである。

【0057】

30

塩：本明細書では「医薬的に許容できる」という用語を用いて、一般に認められている医学的所見により、ヒト及び/又は動物の組織と共に使用するのに適しており、かつ如何なる過度の毒性、刺激又は免疫反応をも生じさせず、或いは他の問題又は合併症をもたらさず、すなわち、全体的に許容できる危険/利益比に対応している化合物、材料、組成物及び/又は製剤を表す。

用語「医薬的に許容できる塩」は、親化合物が酸又は塩基の添加により修飾されている開示化合物の誘導体に関するものである。医薬的に許容できる塩の例としては(これらに限定するものではない)、例えばアミン等の塩基性官能基に関しては鉛酸若しくは有機酸の塩、例えばカルボン酸等の酸性官能基のアルカリ金属塩又は有機塩が挙げられる。これらの塩として、特に酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物/臭化水素酸塩、エデト酸Ca/エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシラート、エタンジスルホン酸塩、エストラート、エシラート、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、グリコリルアルスニラート(glycolylarsenate)、ヘキシリソルシナート(resorcinate)、ヒドラバミン、ヒドロキシマレート、ヒドロキシナフトアート、ヨウ化物、イソチオナート(isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リソゴ酸塩、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、ナプシラート(napsylate)、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コ

40

50

ハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクラート、トルエンスルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン及びプロカインが挙げられる。他の医薬的に許容できる塩は、例えばアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の金属のカチオンと形成可能である(Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19をも参照されたい)。

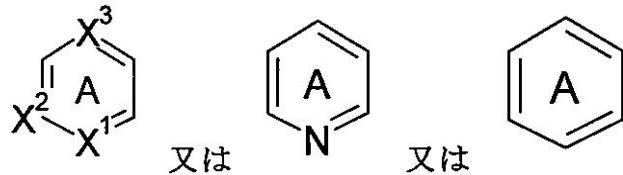
本発明の医薬的に許容できる塩は、塩基性又は酸性官能基を有する親化合物から出発して、従来の化学的方法で調製可能である。一般的に、該塩は、水又は例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アクリロニトリル等の有機溶媒(又はその混合物)中でこれらの化合物の遊離酸又は塩基形を十分な量の対応塩基又は酸と反応させることによって合成可能である。

例えば化合物を反応混合物から精製又は単離するために有用な、上記以外の酸の塩(例えばトリフルオロ酢酸塩)も本発明の一部とみなすべきである。

例えば以下のような表示では、

【0058】

【化19】



10

20

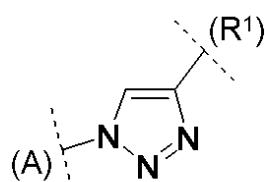
【0059】

文字Aは、例えば、問題になっている環の他の環への付着を示すことを容易にするための環指定の機能を有する。

それらがどの隣接基にどの原子価で結合するかを決めることが重大である二価基では、明確化目的に必要な場合、下記表示:

【0060】

【化20】



30

【0061】

又は(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)NH- 又は(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NHC(O)-

におけるように、対応する結合相手を括弧内に示す。

基又は置換基は、対応する基記号(例えばR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>等)を有するいくつかのオルタナティブな基/置換基の中から選択されることが多い。該基を異なる分子部分で繰り返し用いて本発明の化合物を定義する場合、種々の使用は全体的に互いに独立とみなすべきであることを常に念頭に置かなければならない。

本発明の目的では治療的に有効な量は、病気の症状を取り除けるか又はこれらの症状を予防又は軽減できるか、或いは治療患者の生存期間を延長する物質の量を意味する。

【0062】

略語のリスト

40

ACN	アセトニトリル
Bu	ブチル
conc.	濃縮した
d	日
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMAP	N,N-ジメチルピリジン-4-アミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Et	エチル
h	時間
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ァートN-オキシド
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
iPr	イソプロピル
M	モル濃度
m.p.	融点
Me	メチル
min	分
mL	ミリリットル
MS	質量分析
N	規定
NMP	N-メチルピロリンジノン
NMR	核磁気共鳴分光法
NP	順相
ppm	百万分率
prep	分取
R <sub>f</sub>	保持因子
RP	逆相
RT	室温
tert	三級
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
tR	保持時間

10

20

30

40

## 【 0 0 6 3 】

本発明の他の特徴及び利点は、本発明の範囲を限定することなく本発明の原理を例示する以下のさらに詳細な例から明らかになるであろう。

総則

特に指定のない限り、商業的に入手可能な装置で、化学研究所において一般的に使用される方法を用いて全ての反応を行なう。空気及び／又は水分に敏感な出発物質は保護ガス下で貯蔵し、それと対応する反応及び操作は保護ガス(窒素又はアルゴン)下で行なう。

IUPACガイドラインに従い、ChemAxonのMarvinView 6.0.0ソフトウェアを用いて本発明の化合物を命名する。化合物を構造式でもその命名法でも表すべき場合、矛盾があるとき

50

は構造式が決め手となる。

#### 【 0 0 6 4 】

##### クロマトグラフィー

シリカゲル60の既製のTLCプレートでMerck製のガラス(蛍光指示薬F-254を用いて)上で薄層クロマトグラフィーを行なう。

自動分取NPクロマトグラフィーでは、Interchim Puri Flashカラム(50 μm、12 ~ 300g)又はMillipore製のシリカゲルを詰めたガラスカラム(Granula Silica Si-60A 35-70 μm)と共にBiotage Isolera Four装置を使用する。

Waters製のカラム(Sunfire C18、10 μm、30 × 100mm部品番号186003971又はX-Bridge C18、10 μm、30 × 100mm部品番号186003930)を用いて分取RP HPLCを行なう。0.2%のHCOOHを水に加えるH<sub>2</sub>O/アセトニトリル又はH<sub>2</sub>O/MeOHのどちらかの異なる勾配を用いるか、或いは水-HCOOH-混合物の代わりに塩基性緩衝水溶液(1Lの水は5mLの炭酸水素アンモニウム溶液(1LのH<sub>2</sub>O当たり158g)と2mLのアンモニア(MeOH中7モル/Lの溶液)を含む)を利用する異なる勾配で化合物を溶出する。

中間化合物の分析HPLC(反応モニタリング)はAgilent及びWaters製のカラムで行なう。  
分析機器はいずれの場合も質量検出器をも備えている。

##### HPLC質量分析 / UV分光法

本発明の実施例化合物を特徴づけるための保持時間 / MS-ESI<sup>+</sup>は、Agilent製のHPLC-MS装置(高速液体クロマトグラフィーと質量検出器)を用いて決定する。注入ピークで溶出する化合物に保持時間tR=0を与える。

#### 【 0 0 6 5 】

##### 分析HPLC法

###### 方法\_1

HPLC : Agilent 1100 Series

MS : Agilent LC/MSD SL

カラム : Waters、Xbridge C18、2.5 μm、2.1 × 20mm

溶媒 : A : 20mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/NH<sub>3</sub>

B : ACN HPLCグレード

検出 : MS : ポジティブ及びネガティブ

質量範囲 : 120 ~ 800m/z

注入 : 5 μL

流量 : 1.00mL/分

カラム温度 : 60

勾配 : 0.00 ~ 1.50分 10% 95%B

1.50 ~ 2.00分 95%B

2.00 ~ 2.10分 95% 10% B

#### 【 0 0 6 6 】

##### 方法\_2

HPLC : Agilent 1100/1200 Series

MS : Agilent LC/MSD SL

カラム : Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1 × 30mm

溶出剤 : A : 5mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/19mM NH<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O中) ; B : ACN(HPLCグレード)

検出 : MS : ポジティブ及びネガティブモードESI

質量範囲 : 100 ~ 800m/z

流量 : 1.4ml/分

カラム温度 : 45

勾配 : 0.00 ~ 0.01分 : 5%B

0.01 ~ 1.00分 : 5% 100%B

1.00 ~ 1.37分 : 100%B

1.37 ~ 1.40分 : 100% 5%B

10

20

30

40

50

**【 0 0 6 7 】**

方法\_3

HPLC : Agilent 1100 Series

MS : Agilent LC/MSD SL

カラム : WatersXBridge C18、 $5.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $2.1 \times 50\text{ mm}$ 溶出剤 : A :  $5\text{ mM NH}_4\text{HCO}_3 / 19\text{ mM NH}_3(\text{H}_2\text{O中})$  ; B : ACN(HPLCグレード)

検出 : MS : ポジティブ及びネガティブモードESI

質量範囲 :  $105 \sim 1200\text{ m/z}$ 流量 :  $1.20\text{ mL/分}$ 

カラム温度 : 35

10

勾配 : 0.00 ~ 0.01分 : 5% B

0.01 ~ 1.25分 : 5% 95% B

1.25 ~ 2.00分 : 95% B

2.00 ~ 2.01分 : 95% 5% B

**【 0 0 6 8 】**

本発明の化合物の調製

後述する合成方法（一般式の置換基は前述した意味を有する）で本発明の化合物を調製する。これら的方法は、請求する本発明の主題及び化合物の範囲をこれらの実施例に限定することなく本発明を例示することを意図している。出発化合物の調製の記載がない場合、それらは商業的に入手可能であるか又は既知化合物若しくはここに記載の方法に類似して調製可能である。文献に記載の物質は、その公開方法に従って調製される。

20

特に指定のない限り、下記反応スキームの置換基R1 ~ R4は本明細書及び特許請求の範囲の定義どおりである。

式(I)の化合物は下記スキームに従って調製可能である。

**【 0 0 6 9 】**

式(I)の化合物の1つの調製方法をスキーム1に示す。4-ブロモピリジン-2,6-ジアミンAをアミド誘導体Bに変換する。宮浦ホウ素化反応を利用して中間体Cを得ることができる。第2のアミド化反応が中間体Dをもたらし、これをさらに鈴木カップリングにより中間体Kに変換することができる。これとは別に、第2のアミド化工程前に誘導体B又はCから出発して、例えば鈴木カップリングによりR4部分の導入が可能であり、結果として中間体Jが生じる。第2のアミド化後に反応は中間体Kをもたらす。アミノ官能基の脱保護により中間体Kを式(I)の化合物に変換する。

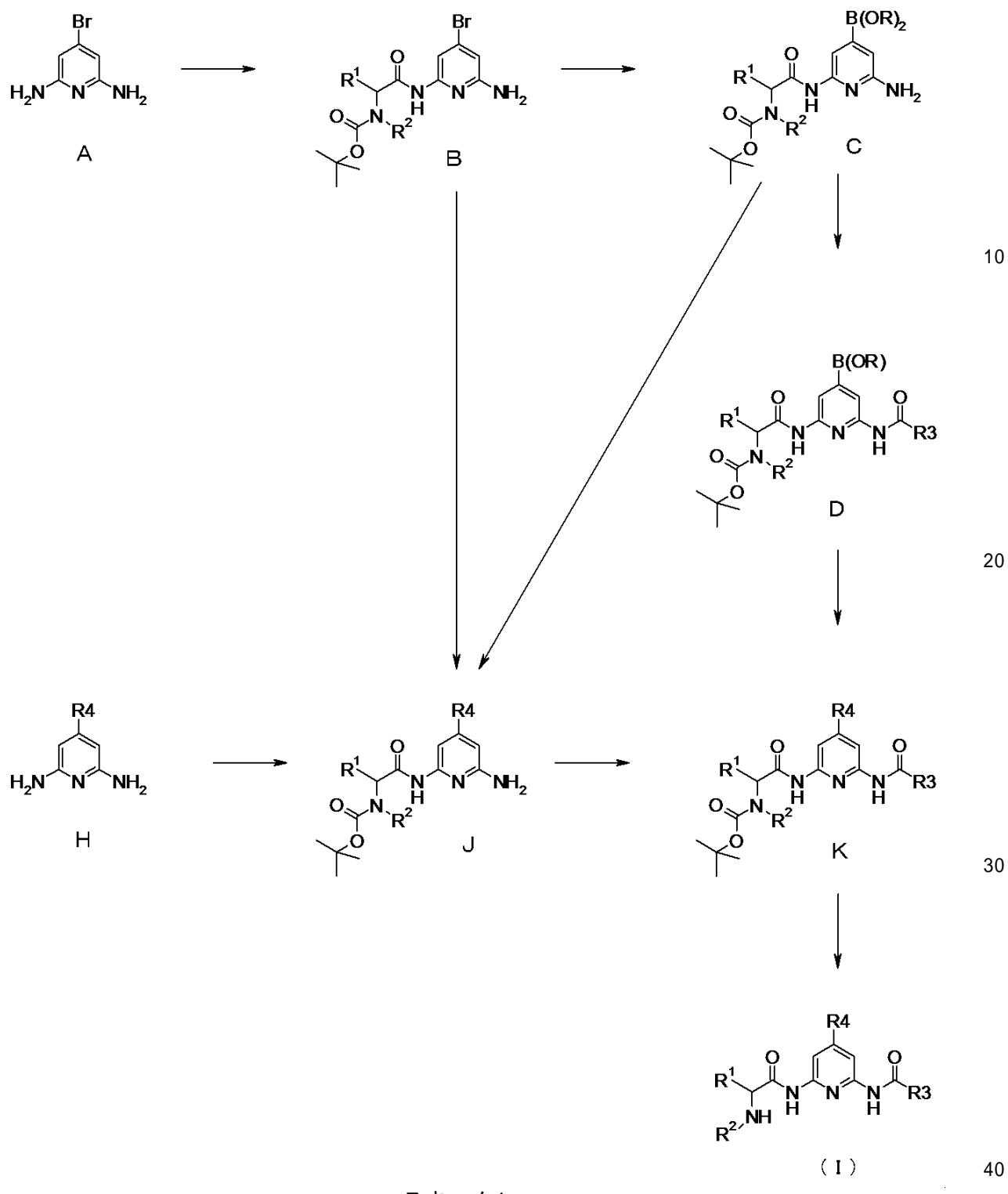
30

合成経路の別の選択肢は、両アミド化工程前に中間体H経由でR4成分を導入することができる。中間体Hの1つの合成方法をスキーム2に示す。示した例では、トリフルオロピリジンEから出発し、適切なR4部分を置換反応により導入することができ、結果としてジフルオロピリジン誘導体Fが生じる。アジドとの置換反応及びその後の還元により中間体Hを得ることができる。

従来の手段で生成物を単離し、好ましくはクロマトグラフィーで精製する。

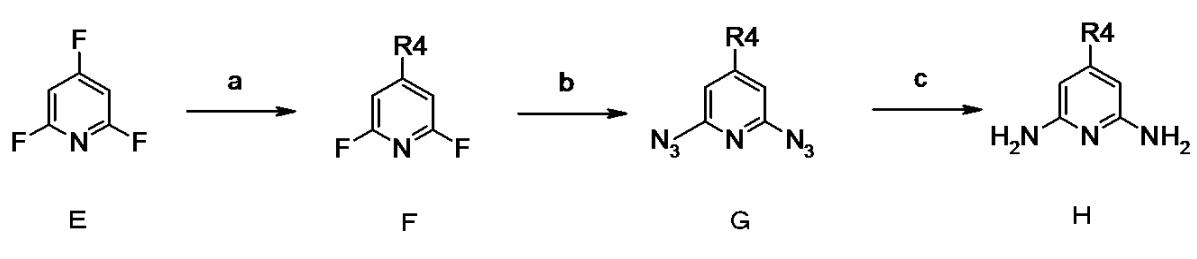
**【 0 0 7 0 】**

【化 2 1】



【0071】

【化 2 2】



## スキーム2

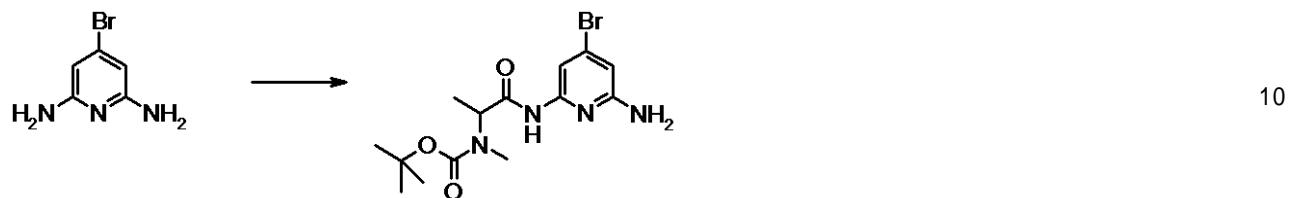
【0072】

化合物Bの調製

B1) tert-ブチル-N-{1-[(6-アミノ-4-プロモピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}-N-メチルカルバマート

【0073】

【化23】



【0074】

N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(24.7g, 120mmol)をDCM(60ml)中の2-{{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパン酸(39g, 192mmol)の混合物に氷浴冷却しながらゆっくり加える。攪拌を続けて混合物をRTに戻す。混合物をRTで30分間攪拌した後、60mlのDCMと10mlのNMP中の4-プロモピリジン-2,6-ジアミンA(15g, 80mmol)を滴加する。RTで3日間の攪拌後、反応混合物をDCMで希釈し、濾過し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLC 20で精製する。収量：19.8g(67%)。HPLC-MS: M+H=373/375; tR=0.93分(方法\_2)。

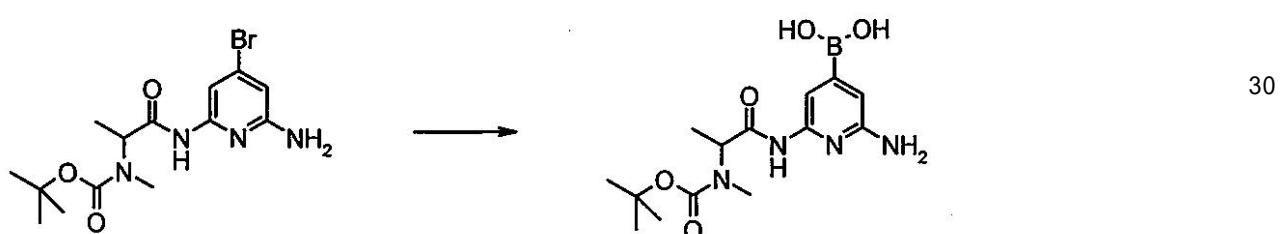
【0075】

化合物Cの調製

C1)[2-アミノ-6-(2-{{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド)ピリジン-4-イル]ボロン酸

【0076】

【化24】



【0077】

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)(0.41g, 0.6mmol)をtert-ブチル-N-{1-[(6-アミノ-4-プロモピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}-N-メチルカルバマートB1(5.2g, 11.2mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)二ホウ素(5.1g, 2.4mmol)、KOAc(3.3g, 33.6mmol)及びDMSO(20ml)の混合物にアルゴン雰囲気下で加えて混合物を80℃で5時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLC 40で精製する。収量：3.2g(85%)。HPLC-MS: M+H=339; tR=0.51分(方法\_2)。

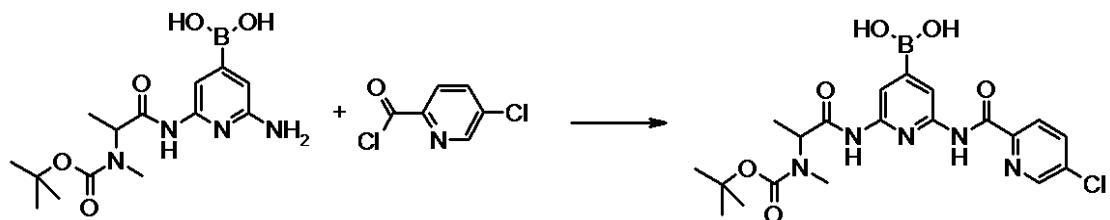
【0078】

化合物Dの調製

D1)[2-{{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド}-6-(5-クロロピリジン-2-アミド)ピリジン-4-イル]ボロン酸

【0079】

## 【化25】



## 【0080】

5-クロロピリジン-2-カルボニルクロリド(7.3g, 41mmol)を[2-アミノ-6-{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド]ピリジン-4-イル]ボロン酸C1(10g, 30mmol)、トリエチルアミン(12.4ml, 89mmol)及びTHF(40ml)の混合物に加える。混合物を50で1時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液をRTで加えて混合物をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。收量 : 8.4g(60%)。HPLC-MS: M+H=478; tR=0.79分(方法\_2)。

類似して1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニルクロリドM1、5-クロロ-3-メチルピリジン-2-カルボニルクロリドM2又は5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボニルクロリドM3を利用して下記化合物を調製する。

## 【0081】

## 【化26】

#	分子構造	化学名
D2		[2-[(tert-butylcarbamoyl)carbonyl]amino]-6-[1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-アミド]ピリジン-4-イル]ボロン酸
D3		[2-[(tert-butylcarbamoyl)carbonyl]amino]-6-(5-クロロ-3-メチルピリジン-2-アミド)ピリジン-4-イル]ボロン酸
D4		[2-[(tert-butylcarbamoyl)carbonyl]amino]-6-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-アミド)ピリジン-4-イル]ボロン酸

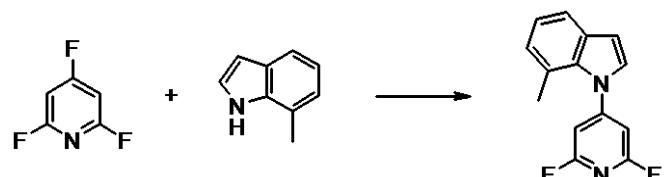
## 【0082】

化合物Fの調製

F1) 1-(2,6-ジフルオロピリジン-4-イル)-7-メチル-1H-インドール

## 【0083】

## 【化27】



## 【0084】

10

20

30

40

50

カリウムtert-ブトキシド(410mg,3.6mmol)をDMSO(20ml)中の7-メチル-1H-インドール(470mg,3.6mmol)の混合物に氷冷しながら加える。10分間攪拌を続けた後に2,4,6-トリフルオロピリジンE(350μl,3.6mmol)を滴加する。混合物をRTに戻して2時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、水で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量：350mg(40%)。HPLC-MS: M+H=245; tR=1.03分(方法\_2)。

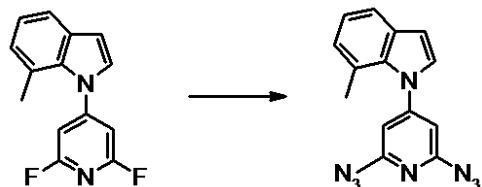
## 【0085】

化合物Gの調製

G1)1-(2,6-ジアジドピリジン-4-イル)-7-メチル-1H-インドール

## 【0086】

## 【化28】



## 【0087】

1-(2,6-ジフルオロピリジン-4-イル)-7-メチル-1H-インドールF1(240mg,0.98mmol)、アジ化ナトリウム(134mg,2.1mmol)及びDMF(1ml)の混合物を80℃で2時間攪拌する。粗混合物を精製せずに次工程で使用する。

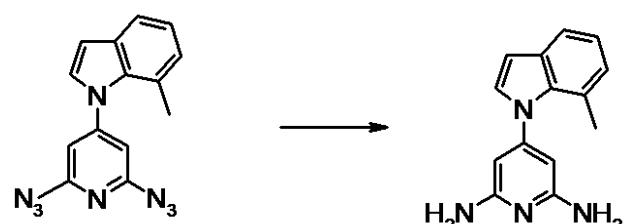
## 【0088】

化合物Hの調製

H1)4-(7-メチル-1H-インドール-1-イル)ピリジン-2,6-ジアミン

## 【0089】

## 【化29】



## 【0090】

1-(2,6-ジアジドピリジン-4-イル)-7-メチル-1H-インドールG1の調製からの粗反応混合物(約340mg,2mlの粗混合物中1.2mmol)をEtOAc(10ml)で希釈する。窒素雰囲気下でパラジウム活性炭(10mg,10%Pd)を加える。RTで大気を水素(5バール)と取り換えて攪拌を24時間続ける。混合物を濾過し、0.5mol/lの水酸化ナトリウム水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量：120mg(43%)。HPLC-MS: M+H=239; tR=0.81分(方法\_2)。

## 【0091】

化合物Jの調製

J1)tert-ブチル-N-(1-{[6-アミノ-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]カルバモイル}エチル)-N-メチルカルバマート

## 【0092】

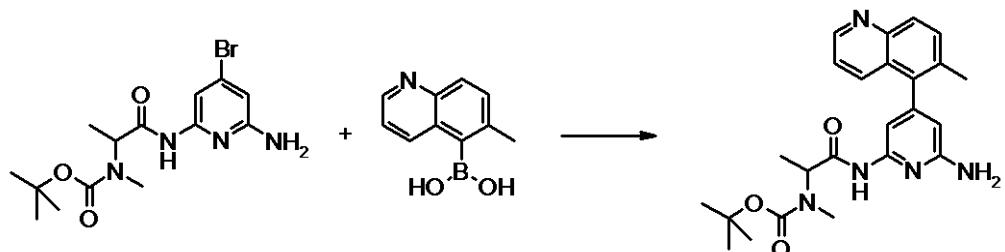
10

20

30

40

【化 3 0】



[ 0 0 9 3 ]

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(310mg, 0.3mmol)をtert-ブチル-N-{1-[(6-アミノ-4-プロモピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}-N-メチルカルバマートB1(1.4g, 3.8mmol)、(6-メチルキノリン-5-イル)ボロン酸(0.84g, 4.5mmol)、炭酸ナトリウム(835mg, 7.9mmol)、水(5ml)及びジオキサン(20ml)の混合物にアルゴン雰囲気下でRTにて加えて混合物を80℃で24時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量：1.14g(70%)。HPLC-MS: M+H=436; tR=1.64分(方法3)。

類似して(3-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸を利用して下記化食食物を調製する。

[ 0 0 9 4 ]

【化 3 1】

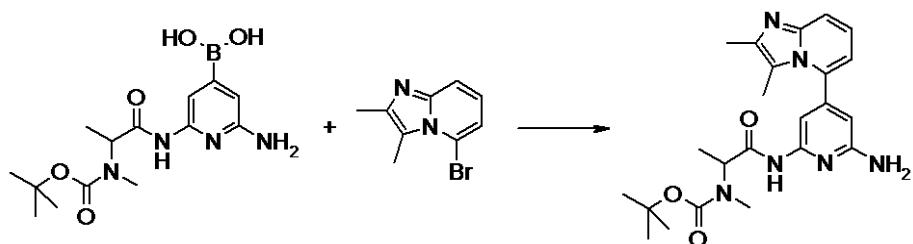
#	分子構造	化学名
J2		tert-ブチル N-(1-[(6-アミノ-4-[(3-メチルピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]カルバモイルエチル)-N-メチルカルバマート

[ 0 0 9 5 ]

J3) tert-ブチル-N-{1-[(6-アミノ-4-{2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}ピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}-N-メチルカルバマート

[ 0 0 9 6 ]

【化 3 2】



【 0 0 9 7 】

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(205mg, 0.18mmol)を[2-アミノ-6-(2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド)ピリジン-4-イル]ボロン酸C1(600mg, 1.8mmol)、5-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(599mg, 2.7mmol)、炭酸ナトリウム(564mg, 5.3mmol)、水(2.5ml)及びジオキサン(10ml)の混合物にアルゴン雰囲気下でRTにて加えて混合物を85℃で17時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量: 229mg(29%)。HPLC-MS: M+H=439; tR=0.86分(方法2)。

類似して7-プロモ-1-メチル-1H-ピロ口[3,2-c]ピリジンN7、5-プロモ-4-メチルイソキノリン及び4-プロモ-3-クロロキノリンを利用して下記化合物を調製する。

【0098】

【化33】

#	分子構造	化学名
J4		tert-ブチル N-{1-[(6-アミノ-4-(4-メチルイソキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}-N-メチルカルバマート 10
J5		tert-ブチル N-(1-[(6-アミノ-4-(4-メチルイソキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル)-N-メチルカルバマート 20
J6		tert-ブチル N-(1-[(6-アミノ-4-(3-クロロキノリン-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル)-N-メチルカルバマート

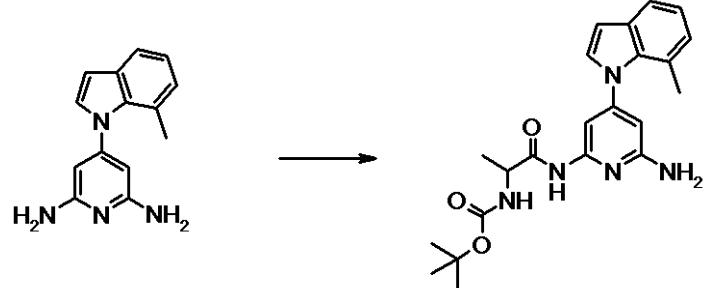
【0099】

J7) tert-ブチル-N-(1-{[6-アミノ-4-(7-メチル-1H-インドール-1-イル)ピリジン-2-イル]カルバモイル}エチル)カルバマート  
30

カルバモイル}エチル)カルバマート

【0100】

【化34】



40

【0101】

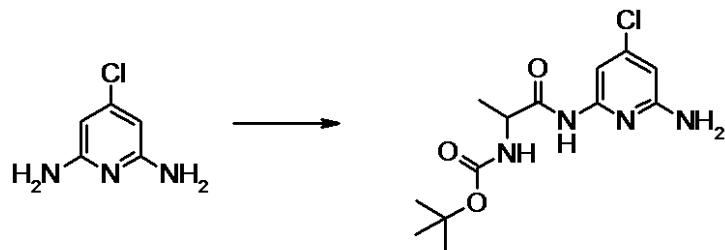
2-{{(tert-ブトキシ)カルボニル}アミノ}プロパン酸(95mg, 0.50mmol)、NMP(3ml)、DIPEA(343 μl, 2.0mmol)及びHATU(255mg, 0.67mmol)の混合物をRTで15分間攪拌する。4-(7-メチル-1H-インドール-1-イル)ピリジン-2,6-ジアミンH1(80mg, 0.33mmol)を加えて混合物をRTで18時間攪拌する。HATU(255mg, 0.67mmol)を加えて攪拌を1時間続ける。混合物を濾過して生成物をRP HPLCで精製する。収量: 40mg(29%)。HPLC-MS: M+H=410; tR=0.95分(方法\_2)。

50

J8) tert-ブチル-N-{1-[(6-アミノ-4-クロロピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}カルバマート

【0102】

【化35】



10

【0103】

HATU(2.7g, 7.1mmol)を2-{{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロパン酸(850mg, 4.5mmol)、4-クロロピリジン-2,6-ジアミン(1g, 7.0mmol)、DIPEA(4.6ml, 26.5mmol)及びNMP(7ml)の混合物に加えて混合物をRTで18時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮して生成物をRP HPLCで精製する。収量: 770mg(55%)。HPLC-MS: M+H=315 (方法\_2)。

類似して下記J9を調製する。

【0104】

【化36】

#	分子構造	化学名
J9		tert-ブチル N-[1-[(6-アミノピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル]カルバマート

20

【0105】

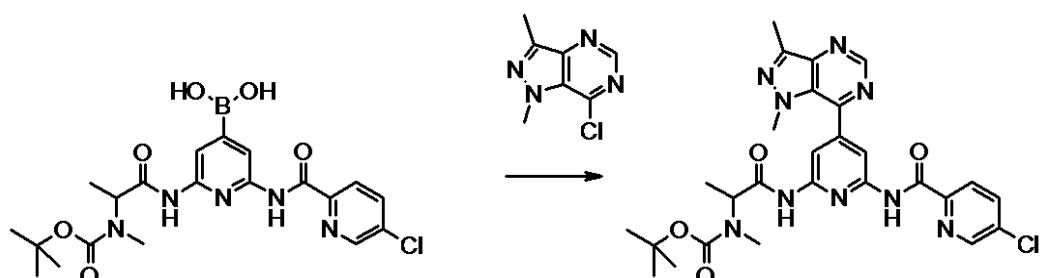
化合物K経由の実施例の調製:

K1) tert-ブチル-N-(1-{{[6-(5-クロロピリジン-2-アミド)-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ピリジン-2-イル}カルバモイル}エチル)-N-メチルカルバマート

30

【0106】

【化37】



40

【0107】

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.9mg, 3.3 μmol)を[2-(2-{{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド}-6-(5-クロロピリジン-2-アミド)ピリジン-4-イル]ボロン酸D1(20mg, 42 μmol)、7-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン(9.2mg, 50 μ mol)、炭酸ナトリウム(10.7mg, 101 μ mol)、水(0.25ml)及びジオキサン(1ml)の混合物にアルゴン雰囲気下でRTにて加えて90℃で4時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮して生成物をRP HPLCで精製する。収量: 18mg(93%)。HPLC-MS: M+H=580/578; tR=1.08分(方法\_2)。

50

類似してD1から5,7-ジクロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジンを利用して下記K63aを調製する。

【0108】

【化38】

#	分子構造	化学名
K63a		tert-ブチル N-[1-[(4-{5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-6-(5-クロロピリジン-2-アミド)ピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル]N-メチルカルバマート

10

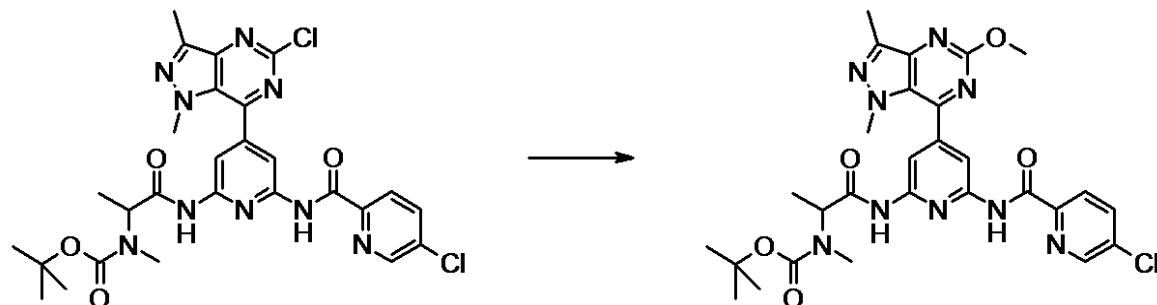
【0109】

K63b) tert-ブチル-N-(1-{{6-(5-クロロピリジン-2-アミド)-4-{5-メトキシ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}ピリジン-2-イル}カルバモイル}エチル)-N-メチルカルバマート

【0110】

【化39】

20



【0111】

30

tert-ブチル-N-{1-[(4-{5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}-6-(5-クロロピリジン-2-アミド)ピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}-N-メチルカルバマートK63a(54mg, 88 μmol)、ナトリウムメトキシド(24mg, 439 μmol)及びメタノール(400 μl)の混合物を50℃で70分間攪拌する。RTで水(10ml)を加えて混合物をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量：30mg(56%)。HPLC-MS: M+H=610; tR=1.12分(方法\_2)。

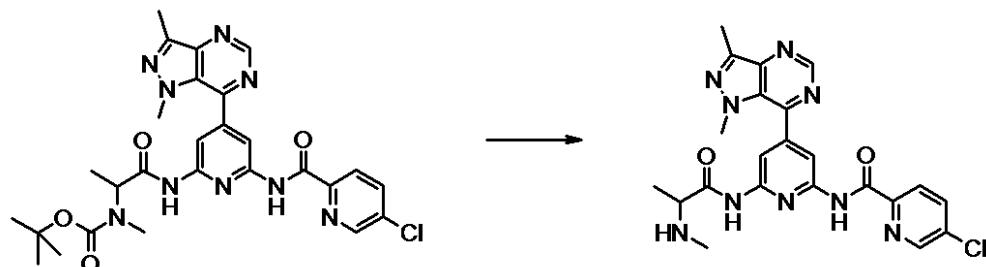
【0112】

実施例1: 5-クロロ-N-(4-{1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

【0113】

【化40】

40



【0114】

50

DCM:TFA=4:1(2ml)中のtert-ブチル-N-(1-{[6-(5-クロロピリジン-2-アミド)-4-{1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}ピリジン-2-イル]カルバモイル}エチル)-N-メチルカルバマートK1(18mg,38 μmol)をRTで15分間攪拌する。トルエン(30ml)を加えて混合物を真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量:9mg(60%)。HPLC-MS: M+H=480; tR=1.17分(方法\_1)。

類似してD1-D4から7-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン、4-ヨード-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール、4-ヨードピリジン-3-カルボニトリル、5-プロモ-4,6-ジメチルピリミジン、3-ヨード-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン、7-プロモ-1-メチル-1H-インダゾール、1-クロロ-8-メチルイソキノリン、4-クロロ-5-メチルキナゾリン、3-ヨード-2,5-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンN1、5-プロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン、4-プロモ-2,3-ジメチル-2H-インダゾール、4-プロモ-1,3-ジメチル-1H-インダゾール、4-クロロ-5-フルオロキナゾリン、4-クロロ-5,6-ジメチルフロ[2,3-d]ピリミジン、6-クロロ-7,8-ジメチル-7H-プリンN2、3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、5-クロロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン、1-ヨード-2-メトキシナフタレン、5-ヨード-6-メトキシキノキサリンN3、7-クロロ-1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン、4,5-ジクロロキナゾリン、4-プロモ-5,7-ジフルオロキノリン、5-プロモ-6-メトキシ-4-メチルキノリンN4、5-ヨード-6-メトキシナフタレン-2-カルボニトリルN5、7-プロモ-1,2,4,6-テトラメチル-1H,2H,3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オンN6、4-プロモ-3,5,7-トリクロロ-2-メチルキノロン、7-クロロ-1,2-ジメチル-1H,2H,3H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-オンN8、4-クロロ-2,5,6,7-テトラメチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジンN9cを利用するか又はtert-ブチル N-(1-{[6-(5-クロロピリジン-2-アミド)-4-{5-メトキシ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}ピリジン-2-イル]カルバモイル}エチル)-N-メチルカルバマートK63bから直接Boc開裂によって下記実施例を調製する。

## 【0115】

## 【化41】

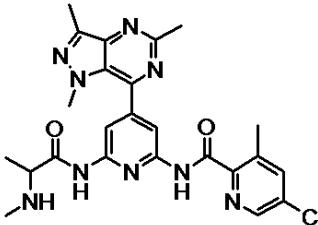
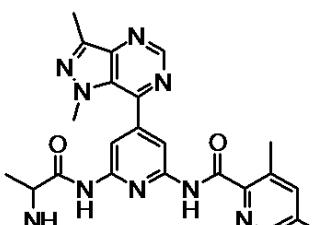
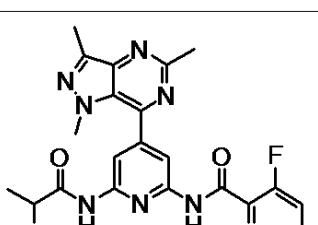
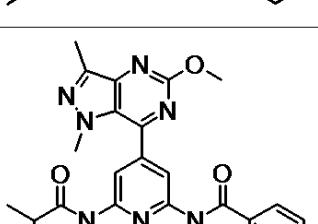
#	分子構造	化学名	HPLC-MS (方法_1)
2		N-(4-{1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)-1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキサミド	M+H=488; tR=1.03
3		5-クロロ-N-[4-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=429; tR=1.26
4		5-クロロ-N-[4-(3-シアノピリジン-4-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=436; tR=1.15

5		5-クロロ-N-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=440; tR=1.11
6		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-{2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=464; tR=1.19
7		5-クロロ-N-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=464; tR=1.31
8		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(8-メチルイソキノリン-1-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=475; tR=1.33
9		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(5-メチルキナゾリン-4-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=476; tR=1.23
10		5-クロロ-N-(4-{2,5-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=478; tR=1.22

11		5-クロロ-N-(4-[2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]アミノ)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-カルボキサミド M+H=478; tR=1.23	
12		5-クロロ-N-[4-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-4-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド M+H=478; tR=1.25	10
13		5-クロロ-N-[4-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド M+H=478; tR=1.33	
14		5-クロロ-N-[4-(5-フルオロキナゾリン-4-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド M+H=480; tR=1.22	20
15		5-クロロ-N-(4-[5,6-ジメチルフロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド M+H=480; tR=1.31	30
16		5-クロロ-N-[4-(7,8-ジメチル-7H-ブリナン-6-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド M+H=480; tR=0.98	
17		N-(4-{4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド M+H=447; tR=0.95	40

18		5-クロロ-N-(4-[5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=484; tR=1.23
19		5-クロロ-N-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=490; tR=1.48
20		5-クロロ-N-[4-(6-メトキシキノキサリン-5-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=492; tR=1.15
21		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-{トリメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=494; tR=1.22
22		5-クロロ-N-[4-(5-クロロキナゾリン-4-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=496; tR=1.28
23		5-クロロ-N-[4-(5,7-ジフルオロキノリン-4-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=497; tR=1.34

24		5-クロロ-N-[4-(6-メトキシ-4-メチルキノリン-5-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=505; tR=1.24	
25		5-クロロ-N-[4-(6-シアノ-2-メトキシナフタレン-1-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=515; tR=1.40	10
26		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-{1,2,4,6-テトラメチル-3-オキソ-1H,2H,3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=523; tR=1.06	
27		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(3,5,7-トリクロロ-2-メチルキノリン-4-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=579/577; tR=1.65	20
58		5-クロロ-N-[4-{1,2-ジメチル-3-オキソ-1H,2H,3H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=495; tR=1.08	30
59		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-{テトラメチル-5H-ピラロ[3,2-d]ピリミジン-4-イル}ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=507; tR=1.22	

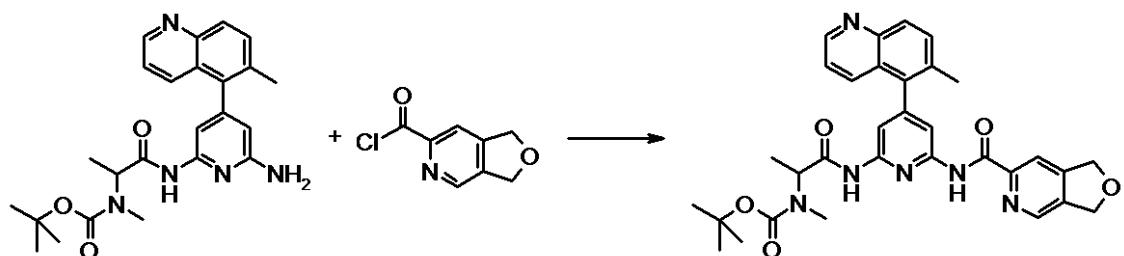
60		5-クロロ-3-メチル-N-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-{トリメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=508; tR=1.32
61		5-クロロ-N-(4-{1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)-3-メチルピリジン-2-カルボキサミド	M+H=494; tR=1.29
62		5-クロロ-3-フルオロ-N-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-{トリメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=512; tR=1.16
63		5-クロロ-N-(4-{5-メトキシ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=510; tR=1.29

## 【0116】

K28) tert-ブチル-N-{1-[(6-{1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-アミド}-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}-N-メチルカルバマート

## 【0117】

## 【化42】



## 【0118】

THF(1ml)中のtert-ブチル-N-(1-{[6-アミノ-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]カルバモイル}エチル)-N-メチルカルバマートJ1(60mg,0.14mmol)とDIPEA(59 μl,0.34mmol)に1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニルクロリドM1(33mg,0.2mmol)を加えて混合物を50℃で2時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮し、生成物をRP HPLCで精製する。収量：17mg(21%)。HPLC-MS: M+H=583; tR=1.01分(方法\_2)。

実施例28：N-{6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル}-1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキサミド

## 【0119】

10

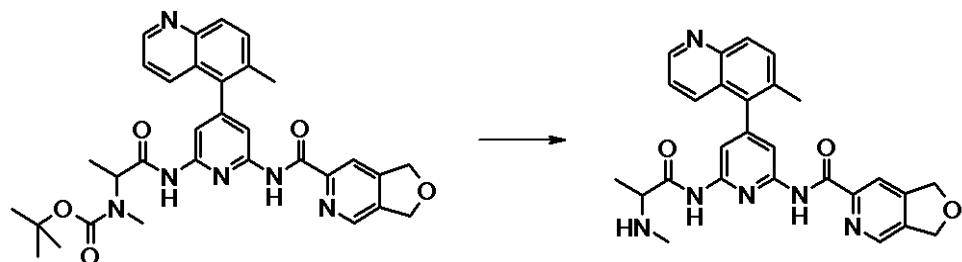
20

30

40

50

## 【化43】



## 【0120】

DCM:TFA=4:1(2ml)中のtert-ブチル-N-{1-[(6-{1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-アミド}-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}-N-メチルカルバマートK28(17mg, 29 μmol)をRTで15分間攪拌する。トルエン(30ml)を加えて混合物を真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量: 5mg(36%)。HPLC-MS: M+H=483; tR=1.15分(方法\_1)。

類似してJ1-J7から5-メチルピリジン-2-カルボニルクロリド、5-シアノピリジン-2-カルボニルクロリド、キナゾリン-2-カルボニルクロリド、5-フルオロピリジン-2-カルボニルクロリド、5-メトキシピリジン-2-カルボニルクロリド、5-メチルピラジン-2-カルボニルクロリド、イソキノリン-3-カルボニルクロリド、キノリン-2-カルボニルクロリド、ピリミジン-4-カルボニルクロリド、1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド、ピリジン-2-カルボニルクロリド、6-メチルピリジン-2-カルボニルクロリド、1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニルクロリド、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロリド、ピリダジン-3-カルボニルクロリド、イソキノリン-6-カルボニルクロリド、1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニルクロリド、5-フェニル-1,2-オキサゾール-3-カルボニルクロリド、5-クロロピリジン-2-カルボニルクロリド、1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニルクロリドM1, 2-フェニル塩化アセチル、1H-インドール-2-カルボニルクロリド又は5-メトキシピリジン-2-カルボニルクロリドを利用して下記実施例を調製する。

## 【0121】

## 【化44】

#	分子構造	化学名	HPLC-MS (方法1)
29		5-メチル-N-{6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=455; tR=1.27
30		5-シアノ-N-{6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=466; tR=1.10

10

20

30

40

31		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]キナゾリン-2-カルボキサミド	M+H=492; tR=1.11
32		5-フルオロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=459; tR=1.22
33		5-メトキシ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=471; tR=1.22
34		5-メチル-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピラジン-2-カルボキサミド	M+H=456; tR=1.1
35		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]イソキノリン-3-カルボキサミド	M+H=491; tR=1.35
36		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]キノリン-2-カルボキサミド	M+H=491; tR=1.39

10

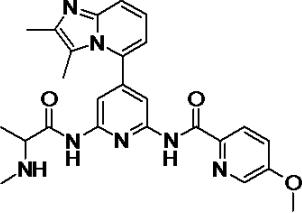
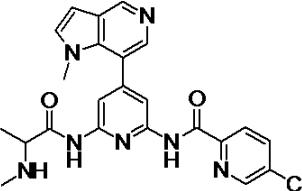
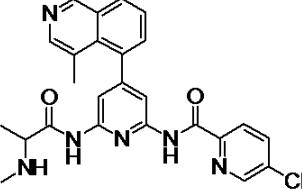
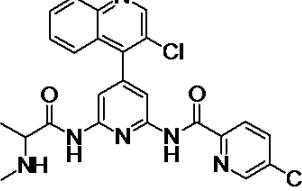
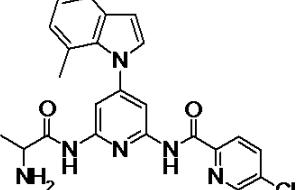
20

30

40

37		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド	M+H=442; tR=1.04	10
38		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド	M+H=480; tR=1.27	10
39		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=441; tR=1.18	20
40		6-メチル-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=455; tR=1.26	20
41		1-メチル-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	M+H=444; tR=1.05	30
42		4-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=475; tR=1.31	30
43		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピリダジン-3-カルボキサミド	M+H=442; tR=0.99	40

44		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]イソキノリン-6-カルボキサミド	M+H=491; tR=1.08	10
45		1-メチル-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]イミダゾール-4-カルボキサミド	M+H=444; tR=0.96	10
46		N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(6-メチルキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]5-フェニル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	M+H=507; tR=1.36	20
47		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(3-メチルピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=425; tR=1.17	20
48		N-(4-{2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)-1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキサミド	M+H=486; tR=1.07	30
49		N-(4-{2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}-6-(2-フェニルアセトアミド)ピリジン-2-イル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド	M+H=457; tR=1.10	30
50		N-(4-{2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	M+H=482; tR=1.15	40

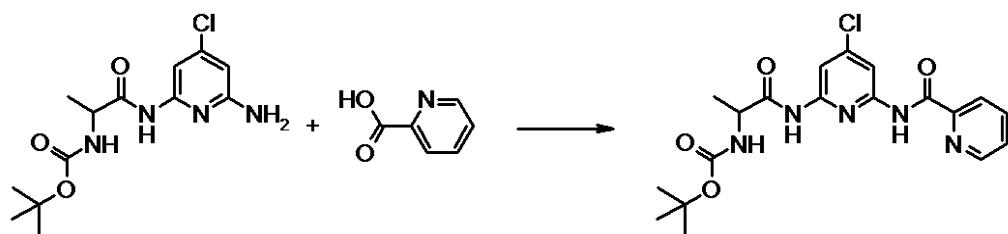
51		N-(4-{2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)-5-メトキシピリジン-2-カルボキサミド	M+H=474; tR=1.16	
52		5-クロロ-N-(4-{1-メチル-1H-ピラゾロ[3,2-c]ピリジン-7-イル}-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=464; tR=1.18	10
53		5-クロロ-N-[6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-4-(4-メチルイソキノリン-5-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=475; tR=1.30	
54		5-クロロ-N-[4-(3-クロロキノリン-4-イル)-6-[2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=495; tR=1.40	20
55		N-[6-(2-アミノプロパンアミド)-4-(7-メチル-1H-インドール-1-イル)ピリジン-2-イル]-5-クロロピリジン-2-カルボキサミド	M+H=449; tR=1.38	30

## 【0122】

K56) tert-ブチル-N-(1-{[4-クロロ-6-(ピリジン-2-アミド)ピリジン-2-イル]カルバモイル}エチル)カルバマート

## 【0123】

## 【化45】



## 【0124】

HATU(180mg, 0.47mmol)をNMP(1.5ml)中のtert-ブチル-N-{1-[(6-アミノ-4-クロロピリジン-2-イル)カルバモイル]エチル}カルバマートJ8(100mg, 0.32mmol)、ピリジン-2-カルボン酸(60mg, 0.49mmol)及びDIPEAの混合物に加えて混合物をRTで2時間攪拌し、50℃で17時間攪拌を続ける。混合物を真空中で濃縮して生成物をRP HPLCで精製する。収量：27mg(20%)。HPLC-MS: M+H=420(方法\_2)。

## 【0125】

10

20

30

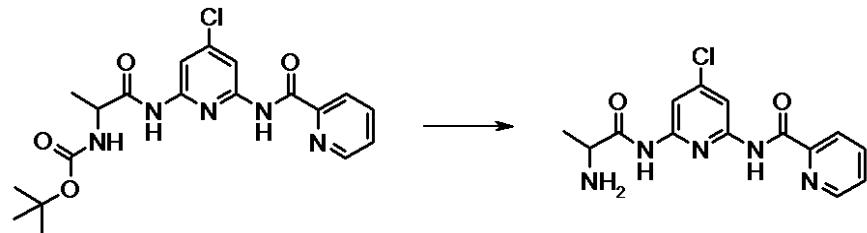
40

50

実施例56 : N-[6-(2-アミノプロパンアミド)-4-クロロピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【0126】

【化46】



10

【0127】

DCM:TFA=9:1(3ml)中のtert-ブチル-N-(1-{[4-クロロ-6-(ピリジン-2-アミド)ピリジン-2-イル]カルバモイル}エチル)カルバマートK56(27mg, 64 μmol)をRTで2時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量：12mg(58%)。HPLC-MS: M+H=320; tR=1.57分(方法\_1)。

類似してJ9から下記実施例を調製する。

【0128】

【化47】

20

#	分子構造	化学名	HPLC-MS (方法_1)
57		N-[6-(2-アミノプロパンアミド)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	M+H=300; tR=1.41

【0129】

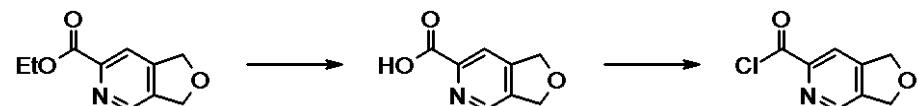
追加の構成要素M及びNの調製：

30

M1) 1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニルクロリド

【0130】

【化48】



【0131】

10mlの水酸化カリウム溶液(EtOH:水=1:1)中の1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸エチル(1.5g, 7.8mmol)をRTで1時間攪拌する。混合物を塩酸(1mol/l)で中性にして凍結乾燥させる。1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸を含有する粗混合物をさらに精製せずにそのまま使用する。

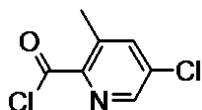
40

DCM(2ml)とDMF(100 μl)中の粗1H,3H-フロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸(30mg, 0.18mmol)の混合物に塩化チオニル(134 μl, 1.8mmol)を加える。混合物を40℃で1時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮して粗生成物をさらに精製せずにそのまま使用する。

M2) 5-クロロ-3-メチルピリジン-2-カルボニルクロリド

【0132】

## 【化49】



## 【0133】

5-クロロ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(150mg, 874 μmol)、トルエン(1ml)及びDMF(20 μl)の混合物に塩化チオニル(71 μl, 962 μmol)を加える。混合物を60℃に1時間加熱する。混合物を真空中で濃縮して粗生成物をさらに精製せずにそのまま使用する。

類似して下記M3を調製する。

10

## 【0134】

## 【化50】

#	分子構造	化学名
M3		5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボニルクロリド

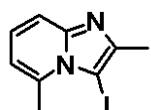
## 【0135】

N1)3-ヨード-2,5-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

20

## 【0136】

## 【化51】



## 【0137】

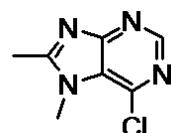
2,5-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.5g, 3.4mmol)、N-ヨードスクシンイミド(770mg, 3.4mmol)及びACN(5ml)の混合物をRTで45分間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量: 775mg(83%)。HPLC-MS: M+H=273; tR=1.02分(方法\_1)。

30

N2)6-クロロ-7,8-ジメチル-7H-プリン

## 【0138】

## 【化52】



## 【0139】

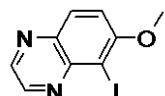
6-クロロ-8-メチル-7H-プリン(0.9g, 5.3mmol)、炭酸セシウム(2.6g, 8mmol)及びNMP(5ml)の混合物をRTで15分間攪拌する。硫酸ジメチル(0.56ml, 5.9mmol)を滴加して攪拌を2時間続ける。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加えて混合物をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をNPクロマトグラフィーで精製する。収量: 102mg(11%)。HPLC-MS: M+H=183; tR=0.21分(方法\_1)。

40

N3)5-ヨード-6-メトキシキノキサリン

## 【0140】

## 【化53】



## 【0141】

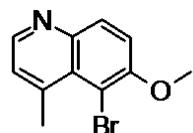
ACN(1ml)とTFA(7μl)中の5-ヨード-6-メトキシキノキサリン(50mg, 0.31mmol)、N-ヨードスクシンイミド(77mg, 0.34mmol)の混合物をRTで1時間攪拌する。混合物を50℃に加熱して24時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液をRTで加えて混合物をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量：71mg(80%)。HPLC-MS: M+H=287; tR=0.88分(方法\_1)。

10

N4)5-ブロモ-6-メトキシ-4-メチルキノリン

## 【0142】

## 【化54】



## 【0143】

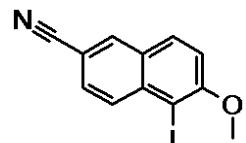
N-ブロモスクシンイミド(0.57g, 3.2mmol)をRTで濃硫酸(5ml)中の6-メトキシ-4-メチルキノリン(0.5g, 2.9mmol)の混合物に加える。混合物を1時間攪拌し、氷水上に注ぐ。水相を水酸化ナトリウム水溶液(1mol/l)で塩基性にしてDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量：256mg(35%)。HPLC-MS: M+H=252/254; tR=1.09分(方法\_1)。

20

N5)5-ヨード-6-メトキシナフタレン-2-カルボニトリル

## 【0144】

## 【化55】



30

## 【0145】

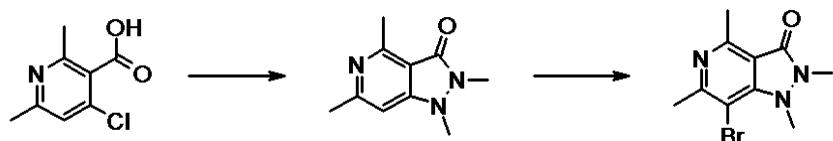
ACN(10ml)とTFA(125μl)中の6-メトキシナフタレン-2-カルボニトリル(1.0g, 5.5mmol)、N-ヨードスクシンイミド(1.4g, 6.0mmol)の混合物をRTで4時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加えて混合物をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。収量：1.68g(99%)。HPLC-MS: tR=1.32分(方法\_1)。

N6)7-ブロモ-1,2,4,6-テトラメチル-1H,2H,3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン

## 【0146】

## 【化56】

40



## 【0147】

4-クロロ-2,6-ジメチル-ニコチン酸(0.96g, 5.2mmol)、1,2-ジメチルヒドラジン二塩酸塩(0.83g, 6.2mmol)、DIPEA(3.5ml, 20.7mmol)及びNMP(5ml)の混合物をマイクロ波内で100℃にて45分間加熱する。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。1,2,4,6-テトラメチ

50

ル-1H,2H,3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オンをRP HPLCで精製する。

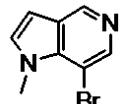
収量：0.35g(35%)。HPLC-MS: M+H=192; tR=0.28分(方法\_1)。

1,2,4,6-テトラメチル-1H,2H,3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン(0.33g,1.7mmol)、NBS(0.34g,1.9mmol)及び濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(8ml)の混合物をRTで18時間攪拌する。混合物を氷水上に注ぐ。水相を水酸化ナトリウム水溶液(1mol/l)で塩基性にしてDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。7-ブロモ-1,2,4,6-テトラメチル-1H,2H,3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オンをさらに精製せずに使用する。収量：0.37g(80%)。HPLC-MS: M+H=270/272; tR=0.77分(方法\_1)。

N7)7-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【0148】

【化57】



【0149】

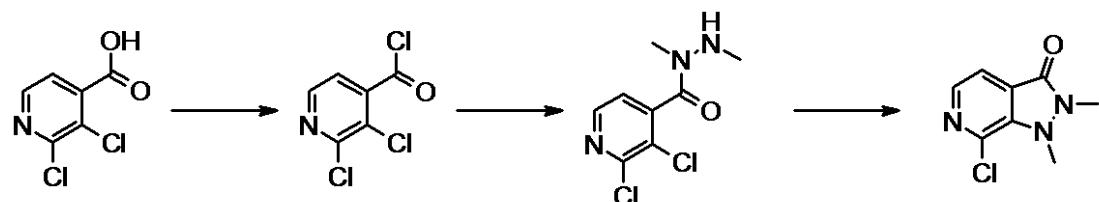
水素化ナトリウム(0.25g,6.2mmol)を氷浴冷却下でDMF(10ml)中の7-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(0.8g,4.1mmol)の混合物に加える。混合物を30分間攪拌した後にヨウ化メチル(0.25ml,4.1mmol)を加える。混合物をRTに戻して17時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。

収量：0.61g (71%)。HPLC-MS: tR=0.88分(方法\_1)。

N8)7-クロロ-1,2-ジメチル-1H,2H,3H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

【0150】

【化58】



10

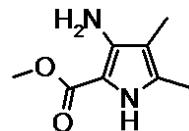
【0151】

塩化チオニル(92 μl,1.25mmol)を2,3-ジクロロピリジン-4-カルボン酸(200mg,1.04mmol)、DCM(2ml)及びDMF(20 μl)の混合物に加える。混合物をマイクロ波内で100℃に10分間加熱する。混合物を真空中で濃縮する。DCM(2.5ml)及び1,2-ジメチルヒドラジン二塩酸塩(207mg,1.55mmol)を加えた後にDCM(2.5ml)中のDIPEA(1.35ml,7.77mmol)をRTで滴加する。攪拌を1時間続ける。混合物をDCMで希釈し、水で抽出する。混ぜ合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。NMP(1ml)及びトリエチルアミン(200 μl,1.5mmol)を加えて混合物をマイクロ波内で190℃に25分間加熱する。RTで水を加え(500 μl)、生成物をRP HPLCで精製する。収量：50mg(24%)。HPLC-MS: M+H=198; tR=0.44分(方法\_1)。

N9a)3-アミノ-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル

【0152】

【化59】



【0153】

2-アミノ-マロン酸ジメチルエステル塩酸塩(8.51g,46.3mmol)及び酢酸ナトリウム(3.8g,46.3mmol)を2-メチル-3-オキソ-ブチロニトリル(3.0g,30.9mmol)、メタノール(60ml)及

20

30

40

50

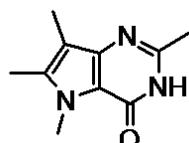
び水(12ml)の混合物に加えてRTで17時間攪拌する。混合物を真空中で20mlまで濃縮し、Et OAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。メタノール(100ml)及びナトリウムメトキシド(MeOH中5.4mol/l, 6ml, 32.4mmol)を加えて混合物を65度で3時間攪拌する。水をRTで加えて混合物をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMg SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をRP HPLCで精製する。

収量：2.2g(42%)。HPLC-MS: M+H=169; tR=0.52分(方法\_1)。

N9b)2,5,6,7-テトラメチル-3H,4H,5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【0154】

【化60】



10

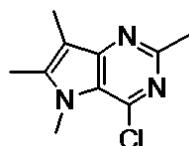
【0155】

塩化アセチル(DCM中1mol/l, 13ml, 13mmol)を3-アミノ-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルN9a(2.2g, 12.1mmol)、DIPEA(4.5ml, 26.5mmol)及びDCM(40ml)の混合物に0度攪拌しながら加える。混合物をRTに戻して攪拌を1時間続ける。NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加えて沈殿物を収集する。水相をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮し、沈殿物とプールする。DCM(35ml)とベンジルトリエチルアンモニウムプロミド(645mg, 2.37mmol)を加えて混合物を0度に冷却する。水酸化ナトリウム(水中50%, 15ml)と硫酸ジメチル(1.4g, 11.2mmol)を加えて攪拌を0度で1時間続ける。水を加えて混合物をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。濃アンモニア水(20ml)を加えて混合物をマイクロ波内で100度に30分間加熱する。混合物を真空中で濃縮し、粗生成物(0.59g)をさらに精製せずに使用する。HPLC-MS: M+H=192; tR=0.62分(方法\_1)。

N9c)4-クロロ-2,5,6,7-テトラメチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン

【0156】

【化61】



20

【0157】

2,5,6,7-テトラメチル-3H,4H,5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-4-オンN9b(0.334g, 1.75mmol)とPOCl<sub>3</sub>(4ml)の混合物を100度で17時間攪拌する。激しく攪拌しながら0度でDCM(30ml)と水酸化ナトリウム水溶液(1mol/l, 20ml)を加える。水相を水酸化ナトリウム水溶液(1mol/l)で塩基性にしてDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮する。生成物をさらに精製せずに使用する。収量：330mg(90%)。HPLC-MS: M+H=210; tR=0.92分(方法\_1)。

【0158】

生物学的方法

XIAP BIR3及びcIAP1 BIR3の結合アッセイ(DELFIA)

ヒトXIAPのBIR3ドメイン(アミノ酸241～356を包含；XIAP BIR3)及びcIAP1のBIR3ドメイン(アミノ酸256～363を包含；cIAP1 BIR3)を発現させてEcoliからGST融合タンパク質として精製した。タンパク質-ペプチド相互作用アッセイの相互作用相手として成熟ヒトSMACのN末端(SMACペプチド)を代表するペプチドAVPIAQKSE-Lys(Biotin)を用いた。アッセイ緩衝液(50mM Tris、120mM NaCl、0.1%BSA、1mM DTT、0.05%TritonX100)中で室温にて1時間阻害化合物の存在下でBIR3ドメイン(10nM)をSMACペプチド(10nM)とインキュベートした。

40

50

アッセイ混合物をストレプトアビジン被覆プレートに移し、室温で1時間インキュベートしてビオチン化ペプチド及び付随BIR3ドメインのプレートへの結合を可能にした。数回の洗浄工程後にEu標識抗GST抗体(例えばPerkin Elmer DELFIA Eu-N1-抗GST AD0250)を加えてPerkin Elmerの使用説明書に従ってBIR3ドメイン-SMACペプチド相互作用を検出した。簡潔には、抗体を加え(希釈1:5000、Perkin Elmer DELFIA アッセイ緩衝液2013-01中)、1時間インキュベートした。Delfia Washing Buffer(Perkin Elmer DELFIA Wash 2013-05)を用いた3回の洗浄工程後、増強溶液(Enhancement Solution)(Perkin Elmer Enhancement Asolution 2013-02)を加えてインキュベーションを10分間続けた。Wallac Victorで標準アッセイ設定を用いて時間分解ユーロピウム蛍光を測定した。段階希釈化合物(例えば1:5)の存在下でBIR3ドメインをSMACペプチドとインキュベートすることによって得たアッセイ結果から阻害化合物のIC<sub>50</sub>値を計算した。DELFIAアッセイ結果を化合物濃度に対してプロットし、ソフトウェアGraphPad Prismを用いて半数阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を計算した。

実施例の生物学的活性を表すIC<sub>50</sub>値を下表に列挙する。全てのIC<sub>50</sub>値はnMで記録され、(S)-異性体の活性を表す。

【 0 1 5 9 】

#	XIAP BIR-3	cIAP1 BIR-3	
1	23	1	
2	195	2	
3	373	3	
4	798	28	
5	315	5	
6	93	10	
7	280	3	
8	134	1	
9	28	1	10
10	217	7	
11	10	1	
12	188	3	
13	391	2	
14	24	1	
15	22	1	
16	15	1	
17	340	95	
18	78	1	
19	4967	225	20
20	2286	50	
21	32	1	
22	108	1	
23	120	8	
24	145	1	
25	1090	47	
26	15	1	
27	2021	18	
28	1025	31	
29	748	28	30
30	2099	36	
31	1107	52	
32	385	53	
33	395	59	
34	2738	104	
35	3637	132	
36	4289	170	
37	1801	428	
38	1471	514	
39	1418	553	40
40	2576	598	
41	2769	703	
42	5922	1187	
43	2156	2603	

44	5959	3189
45	8717	4939
46	9574	6334
47	561	17
48	41	1
49	164	5346
50	317	348
51	15	1
52	40	1
53	115	1
54	231	11
55	5052	45
56	15120	4597
57	7329	421
58	116*	3*
59	10	1
60	1	34
61	32	1
62	50	1
63	1	55

10

20

\* ラセミ化合物

## 【0160】

本発明の一般式(1)の化合物、それらの互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物並びに全ての上記形態の塩は、それらの生物学的性質に基づき、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に適している。

該疾患としては例えば以下のものが挙げられる：ウイルス感染症(例えばHIV及びカポジ肉腫)；炎症性及び自己免疫性疾患(例えば大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、糸球体腎炎及び創傷治癒)；細菌、真菌及び／又は寄生虫感染症；白血病、リンパ腫及び固形腫瘍(例えば癌及び肉腫)、皮膚疾患(例えば乾癬)；細胞数の増加を特徴とする過形成に基づく疾患(例えば線維芽細胞、肝細胞、骨及び骨髄細胞、軟骨若しくは平滑筋細胞又は上皮細胞(例えば子宮内膜増殖症))；骨疾患及び心血管疾患(例えば再狭窄及び肥大化)。

例えば、これらに限定するものではないが、下記がんを本発明の化合物で治療可能である：脳腫瘍、例えば聴神経鞘腫等、星状細胞腫、例えば毛様細胞性星状細胞腫、線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、肥胖細胞性星状細胞腫(gemistocytary astrocytoma)、未分化星状細胞腫及び神経膠芽腫、脳リンパ腫、脳転移、下垂体性腫瘍、例えばプロラクチノーマ、HGH(ヒト成長ホルモン)産生腫瘍及びACTH産生腫瘍(副腎皮質刺激ホルモン)、頭蓋咽頭腫、髓芽腫、髓膜腫及び乏突起神経膠腫；神経腫瘍(新生物)、例えば植物性神経系の腫瘍、例えば交感神経性神経芽細胞腫(neuroblastoma sympatheticum)、神経節腫、傍神経節腫(褐色細胞腫、クロム親和性細胞腫)及び頸動脈小体腫瘍、末梢神経系に関する腫瘍、例えば断端神経腫、神経線維腫、神経鞘腫(neurinoma)(神経鞘腫(neurilemmoma)、シユワン腫)及び悪性シユワン腫、並びに中枢神経系の腫瘍、例えば脳及び骨髄腫瘍；腸がん、例えば直腸癌、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸癌、小腸癌及び十二指腸癌；眼瞼腫瘍、例えば基底細胞腫又は基底細胞癌；膵臓がん又は膵臓癌；膀胱がん又は膀胱癌；肺がん(気管支癌)、例えば小細胞気管支癌(燕麦細胞癌)及び小細胞気管支癌(NSCLC)、例えば平板上皮癌(plate epithelial carcinoma)、腺癌及び大細胞気管支癌；乳がん、例えば乳癌、例えば浸潤性乳管癌、膠様癌、浸潤性小葉癌、管状癌、囊胞性腺癌(adenocystic carcinoma)及び乳頭癌；非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えばバーキットリンパ腫、低悪性度非ホジキンリンパ腫(NHL)及び菌状息肉症；子宮がん又は子宮内膜癌又は子宮体癌；CUP症

30

40

50

候群(原発不明がん)；卵巣がん又は卵巣癌、例えば粘液性、子宮内膜又は漿液性がん；胆嚢がん；胆管がん、例えばクラッツキン腫瘍；精巣がん、例えばセミノーマ及び非セミノーマ；リンパ腫(リンパ肉腫)、例えば悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば慢性リンパ性白血病、白血病性細網内皮症、免疫細胞腫、形質細胞腫(多発性骨髄腫)、免疫芽細胞腫(immunoblastoma)、バーキットリンパ腫、T-ゾーン菌状息肉症、大細胞未分化リンパ芽球腫及びリンパ芽球腫；喉頭がん、例えば声帯の腫瘍、声門上部、声門及び声門下部の喉頭腫瘍；骨がん、例えば骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨腫、類骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫瘍、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性骨異形成症、幼年性骨囊腫及び動脈瘤骨囊腫；頭頸部腫瘍、例えば唇、舌、口底、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、咽喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭及び中耳の腫瘍；肝臓がん、例えば肝臓細胞癌又は肝細胞癌(HCC)；白血病、例えば急性白血病、例えば急性リンパ性／リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)；慢性白血病、例えば慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)；胃がん又は胃癌、例えば乳頭状、管状及び粘液性腺癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌及び未分化癌；黒色腫、例えば表在拡大型(superficially spreading)、結節型、悪性黒子型及び末端黒子型黒色腫；腎臓がん、例えば腎臓細胞癌又は副腎腫若しくはグラヴィッツ腫瘍；食道がん又は食道癌；陰茎がん；前立腺がん；咽喉がん又咽頭癌、例えば上咽頭癌、中咽頭癌及び下咽頭癌；網膜芽細胞腫、例えば脛がん又は脛癌；平板上皮癌、腺癌、上皮内癌、悪性黒色腫及び肉腫；甲状腺癌、例えば乳頭様、濾胞性及び髓様甲状腺癌、並びに未分化癌；皮膚の棘細胞腫、類表皮癌及び平板上皮癌；胸腺腫、尿道がん及び外陰がん。

#### 【0161】

本発明の化合物で治療できる好ましいがんは、肺、肝臓、結腸、脳、乳、卵巣、前立腺がん、脾臓、腎臓、胃、頭頸部及び尿路上皮がん、並びにリンパ腫及び白血病である。

新規化合物は、上記疾患の予防、短期又は長期治療のため、任意に放射線療法又は他の「最新技術の」化合物、例えば細胞分裂停止又は細胞障害性物質、細胞増殖阻害薬、抗血管新生物質、ステロイド薬及び抗体と組み合わせて使用してもよい。

一般式(1)の化合物は、それら単独で又は本発明の他の活性物質と組み合わせて使用可能であり、任意に他の薬理学的に活性な物質と併用してもよい。

本発明の化合物と併用投与し得る化学療法薬としては、限定するものではないが、ホルモン、ホルモン類似体及び抗ホルモン薬(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、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作動薬及び拮抗薬(例えば酢酸ゴセレリン、ルプロリド)、成長因子の阻害薬(例えば「血小板由来成長因子」及び「肝細胞増殖因子」等の成長因子、阻害薬は例えば「成長因子」抗体、「成長因子受容体」抗体及びチロシンキナーゼ阻害薬、例えばセツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラバチニブ及びトラスツズマブ)；代謝拮抗薬(例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばメトトレキサート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例えば5-フルオロウラシル、カベシタビン及びゲムシタビン、プリン及びアデノシン類似体、例えばメルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビン及びペントスタチン、シタラビン、フルダラビン)；抗腫瘍抗体(例えばアントラサイクリン系薬剤、例えばドキソルビシン、ダウノルビシン、エビルビシン及びイダルビシン、マイトイシン-C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ブリカマイシン、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)；アルキル化薬(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、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソ尿素、例えばカルムスチン及びロムスチン、チオテバ)；有糸分裂阻害薬(例えばビンカアルカリイド、例えばビンプラスチン、ビンデシン、ビノレルビン及びビンクリスチン；並びにタキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセル)；トポイソメラーゼ阻害薬(例え

10

20

30

40

50

ばエピポドフィロトキシン、例えばエトボシド及びエトボホス、テニボシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサンtron)及び種々の化学療法薬、例えばアミホスチン、アナグレリド、クロドロナト、フィルグラスチン、インターフェロン、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、パミドロナート及びポルフィマーが挙げられる。

## 【0162】

他の可能な併用相手は、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、A 105972、A 204197、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、アントラビラゾール、AG-2037、AP-5280、アバジクォン、アポミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリスタチンPE、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、アザシチジン、アザエボチロンB、アゾナフィド、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、ニクエン酸ビリコダル、BCX-1777、ブレオシン(bleocin)、BLP-25、BMS-184476、BMS-247 550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW 2992、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、プロスタークリシン、ブルスルファン、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCell、カルシリトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフラトプラチン、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1 セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/R0-4987655、クロロトリアニセン、シレンギチド、シクロスボリン、CDA-11、CDC-394、CKD-602、クロファラビン、コルヒチン、コンブレタスタチンA4、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3 クリプトフィシン52、CTP-37、CP-461、CV-247、シアノモルホリノドキソルビシン、シタラビン、D 24851、デシタビン、デオキソルビシン、デオキシリビシン、デオキシコホルマイシン、デプシペプチド、デスオキシエボチロンB、デキサメタゾン、デクスラゾキサネット、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、E7010、E-6201、エダトレキサト、エドトレオチド、エファプロキシラール、エフロルニチン、EKB-569、EKB-509、エルサミトルシン、エポチロンB、エプラツズマブ、ER-86526、エルロチニブ、ET-18-0CH3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エキサテカン、メシリ酸エキサテカン、エキセメスタン、エキシスリンド、フェンレチニド、フロクスリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFIRI、ホルメスタン、ガラルビシン、ガリウムマルトラート(gallium malto late)、ゲフィニチブ、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルホスファミド、GCS-100、G17 DT免疫原、GMK、GPX-100、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、ホモハーリングトニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イバンドロナート、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、インムノール(immunol)、インジスマム、インターフェロン -2a、インターフェロン -2b、インターロイキン-2、イオナファルニブ、イプロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリン-B、イソフラボン、イソトレチノイン、イキサベビロン、JRX-2、JSF-154、J-107088、抱合型エストロゲン、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、ロイプロリド、ロイポレリン、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、LU 223651、ラルトテカン(lurtotecan)、マホスファミド、マリマstatt、メクロロエタミン(mechloroethamine)、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、マイトイマイシン、ミボブリン、MK-2206、MLN518、モテクサフィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロナート、ネオバstatt、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-アセチルシステイン、06-ベンジルグアニン、オメプラゾール、オンコファグ、オルミプラチン、オルタタキセル、オキサントラゾール、オエストロゲン、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィル

10

20

30

40

50

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/R0-5185426、PT-100、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチラート、ピキサントロン、フェノキソジオールO、PKI166、プレビトレキセド、ブリカマイシン、ポリブレン酸(polyprenic acid)、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、ランピルナーゼ、RDEA-119/BA Y 869766、レベッカマイシン類似体、レビミド(revimid)、RG-7167、リゾキシン、rhu-MAb、リセドロナート、リツキシマブ、ロフェコキシブ、Ro-31-7453、R0-5126766、RPR1098 10 81A、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、SB 408075、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スペルアニロヒドロキサム酸、ステント、T 900607、T 138067、TAS-103、タセジナリン、タラポルフィン、タリキタル、タキソテール、タキソプレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド(temozolamide)、テスミリフェン、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テスミリフェン、テトラブラチニブ、テトロドトキシン、テザシタビン、サリドマイド、テラルクス(theralux)、テラルビシン、チメクタシン、チアゾフリン、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、TransMID-107、トランスレチニ酸(transretinic acid)、トラスズツマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリメトレキサート、TLK-286TXD 258、ウロシジン、バルルビシン、バタラニブ、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビルリジン、WX-UK1、ベクティビックス、ゼローダ、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZD1839、ゾレドロナート(zoledronat)及びゾスキダルである。 20

#### 【0163】

適切な製剤としては、例えば錠剤、カプセル剤、懸濁剤、液剤、特に注射剤(皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射)及び輸液剤 - エリキシル剤、乳剤又は散剤が挙げられる。医薬的に活性な化合物の含量は、全体として組成物の0.1~90wt.-%、好ましくは0.5~50wt.-%の範囲にあるべき、すなわち、後述する薬用量範囲を達成するのに十分な量である。必要ならば、指定用量を1日数回与えてよい。

適切な錠剤は、例えば、活性物質を既知賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはラクトース等の不活性な希釈剤、トウモロコシデンプン若しくはアルギン酸等の崩壊剤、デンプン若しくはゼラチン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム若しくはタルク等の潤沢剤及び/又は遅延放出用薬剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、若しくはポリ酢酸ビニル等と混合することによって得ることができる。錠剤が数層を構成してもよい。 30

従って、錠剤に類似して作製したコアを錠剤コーティングに一般的に用いられる物質、例えばコリドン又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることによってコーティング錠を調製することができる。遅延放出を達成するため又は配合禁忌を防止するためにコアがいくつかの層から成ってもよい。同様に、遅延放出を達成するため錠剤コーティングがいくつかの層から成ってもよく、おそらく錠剤について上述した賦形剤を使用するであろう。 40

#### 【0164】

本発明の活性物質又はその組み合わせを含有するシロップ剤又はエリキシル剤は、さらにサッカリン、シクラマート、グリセロール又は糖等の甘味料及び風味向上剤、例えばバニリン又はオレンジエキス等の香味料を含有し得る。それらは、懸濁補助剤又は増粘剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース等、湿潤剤、例えば、脂肪酸とエチレンオキシドの縮合生成物等、又はp-ヒドロキシベンゾアート等の保存料を含有してもよい。

注射剤及び輸液剤は、通常の手段で、例えば等張剤、p-ヒドロキシベンゾアート等の保存料、又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩等の安定剤を添加して、任意で乳化剤及び/又は分散剤を用いて、さらに、希釈剤として水を使用する場合、例えば、任意で 50

有機溶媒を溶媒和剤又は溶解助剤として用いて調製され、注射用バイアル若しくはアンプル又は輸液ボトルに移される。

1種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含有するカプセル剤は、例えば活性物質をラクトース又はソルビトール等の不活性な担体と混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることによって調製可能である。

適切な座剤は、例えばこの目的のために提供されている担体、例えば中性脂肪若しくはポリエチレングリコール又はその誘導体と混合することによって作製可能である。

使用可能な賦形剤としては、例えば、水、医薬的に許容できる有機溶媒、例えばパラフィン(例えは石油留分)、植物油(例えは落花生油又はゴマ油)、単官能性若しくは多官能性アルコール(例えはエタノール又はグリセロール)、担体、例えば天然鉱物粉末(例えはカオリין、粘土、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末(例えは高分散性ケイ酸及びシリカート)、糖類(例えはショ糖、ラクトース及びグルコース)、乳化剤(例えはリグニン、亜硫酸廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン)及び潤沢剤(例えはステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム)が挙げられる。10

#### 【0165】

製剤は、通常の方法、好ましくは経口又は経皮経路、最も好ましくは経口経路で投与される。経口投与では、錠剤は、当然に、上記担体は別として、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウム等の添加剤を、種々の添加剤、例えはデンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチン等と共に含有し得る。さらに、錠剤化プロセスのため、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等の潤沢剤を同時に使用することができる。水性懸濁液の場合、活性物質を、上記賦形剤に加えて種々の風味向上剤又は着色料と組み合わせてよい。20

非経口使用では、活性物質と適切な液体担体の溶液を使用することができる。

しかしながら、体重、投与経路、薬物への個体の反応、その製剤の性質及び薬物を投与する時間又は間隔に応じて、指定量からの逸脱が必要なこともある。従って、場合によつては、上記最小用量未満の使用で十分なことがあるが、他の場合には、上限を超えないなければならないこともある。大量に投与するときは、それらをいくつかの小用量に分けて、1日にわたって投与するのが賢明である。

#### 【0166】

下記製剤例は、本発明の範囲を限定することなく本発明を実証する。30

#### 医薬製剤の例

A)錠剤	1錠当たり
式(I)の活性物質	100mg
ラクトース	140mg
トウモロコシデンプン	240mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	500mg

微細に粉碎した活性物質、ラクトース及びトウモロコシデンプンの一部を一緒に混合する。混合物を篩いにかけてから、水中のポリビニルピロリドン溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒して乾燥させる。これらの顆粒、残りのトウモロコシデンプン及びステアリン酸マグネシウムを篩いにかけ、一緒に混合する。混合物を圧縮して適切な形状とサイズの錠剤を生成する。40

#### 【0167】

B)錠剤	1錠当たり
式(I)の活性物質	80mg
ラクトース	55mg
トウモロコシデンプン	190mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン	15mg

10

20

30

40

50

ナトリウムカルボキシメチルデンプン	23mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
	400mg

微細に粉碎した活性物質、トウモロコシデンプンの一部、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、混合物を篩いにかけ、残りのトウモロコシデンプン及び水とこねて顆粒を形成し、乾燥させて篩いにかける。ナトリウムカルボキシメチルデンプン及びステアリン酸マグネシウムを加えて混ぜ込み、混合物を圧縮して適切なサイズの錠剤を形成する。

【0168】

C)アンプル液

10

式(I)の活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用水	5mL

活性物質を水にそれ自体のpH又は場合により5.5~6.5のpHで溶かし、塩化ナトリウムを加えて等張にする。得られた溶液を熱源なしで濾過し、無菌条件下で濾液をアンプル中に移してから滅菌し、融着により封止する。アンプルは5mg、25mg及び50mgの活性物質を含有する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048
C 0 7 D 473/00 (2006.01)	C 0 7 D 473/00
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 3
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 H
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/52
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709 A 6 1 K 31/497 A 6 1 K 31/501 A 6 1 P 35/00 A 6 1 P 43/00 1 2 1 A 6 1 P 43/00 1 0 5 A 6 1 P 35/02

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(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 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72)発明者 ライザー ウルリヒ

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

審査官 斎藤 光介

(56)参考文献 特表2 0 1 0 - 5 1 2 3 2 2 (JP, A)

特表2 0 0 7 - 5 3 2 5 0 4 (JP, A)

特表2 0 1 0 - 5 3 4 6 9 5 (JP, A)

特表2 0 1 2 - 5 3 2 9 3 1 (JP, A)

国際公開第2 0 0 8 / 1 3 3 1 9 2 (WO, A 1)

米国特許出願公開第2 0 1 1 / 0 1 1 7 0 8 1 (US, A 1)

Xu, Z. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2011年, vol.50, p.3484-3488

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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