

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5894157号  
(P5894157)

(45) 発行日 平成28年3月23日(2016.3.23)

(24) 登録日 平成28年3月4日(2016.3.4)

(51) Int.Cl.	F 1		
C07D 239/94	(2006.01)	C07D 239/94	C S P
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	
A61K 31/517	(2006.01)	A61K 31/517	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	105
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00	

請求項の数 12 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-520993 (P2013-520993)
(86) (22) 出願日	平成23年7月1日(2011.7.1)
(65) 公表番号	特表2013-532668 (P2013-532668A)
(43) 公表日	平成25年8月19日(2013.8.19)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2011/003272
(87) 國際公開番号	W02012/013282
(87) 國際公開日	平成24年2月2日(2012.2.2)
審査請求日	平成26年6月30日(2014.6.30)
(31) 優先権主張番号	61/368,964
(32) 優先日	平成22年7月29日(2010.7.29)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	591032596 メルク パテント ゲゼルシャフト ミック ト ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーゼ 250 Frankfurter Str. 25 O, D-64293 Darmstadt , Federal Republic o f Germany
(74) 代理人	100189924 弁理士 小田切 美紗

最終頁に続く

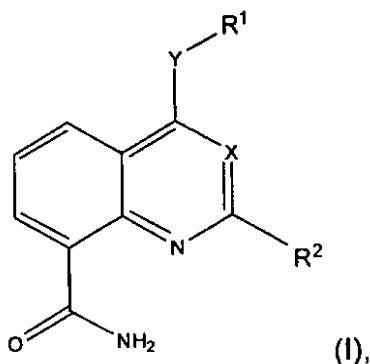
(54) 【発明の名称】キナーゼ p70S6K の阻害剤としての二環式アザ複素環式カルボキサミド

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I) :

## 【化 1】



式中：

Xは、NまたはC-R<sup>3</sup>であり、

Yは、NH、Oまたは不在であり、

R<sup>1</sup>は、L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>またはL<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>であり、R<sup>2</sup>は、1、2、3、4、5、6、7または8個のC原子を有する非分枝状の、または分

10

20

枝状の線状または環状アルキルであり、ここで1～3個のH原子は、Halによって置き換えられていてもよく、

L<sup>1</sup>は、単結合、メチレン、またはメチル置換メチレンであり、ここでメチレン、またはメチル置換メチレンのメチル基は、非置換であるか、またはHal、OH、CN、NH<sub>2</sub>、NH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、COOH、N<sub>3</sub>、エテニルもしくはエチニルで单置換もしくは二置換されていてもよく、かつ/またはR<sup>4</sup>で单置換されていてもよく、およびここで1つまたは2つのCH<sub>2</sub>基は、OもしくはS原子によって、または-NH-、-N(LA)-、-CONH-、-N(LA)COO-、-SO<sub>2</sub>-もしくは-NHC(O)-基によって置き換えられていてもよく、

R<sup>3</sup>は、H、A、Hal、OH、COOH、SH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>またはCNであり、  
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、各々、互いに独立して、HalまたはLAによって单置換または二置換されていてもよいAr、または環状Aであり、

L<sup>2</sup>は、-NHCOO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-NHCONA-、-NHCOA-、-O-、-S-、-NH-、-NHSO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-CONH-、-CONHCONH-、-NHCONHCO-または-A-であり、

Arは、0、1、2、3または4個のN、Oおよび/またはS原子ならびに5、6、7、8、9または10個の骨格原子を有し、非置換であるか、または互いに独立してHal、A、OH、SH、OA、NH<sub>2</sub>、NHA、NA<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCN、SCN、COOH、COOA、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONA<sub>2</sub>、NHCOA、NHCONHA、NHCONH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>A、CHO、COA、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>Aおよび/もしくはSO<sub>2</sub>Halによって单置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、单環式または二環式の芳香族单素環または複素環であり、

ならびにここで環のN原子は、O原子によって置換されてN-オキシド基を形成してもよく、

ならびにここで2つの環上に二環式芳香環の場合において、部分的に飽和していてもよく、

Aは、1、2、3、4、5、6、7または8個のC原子を有する非分枝状の、または分枝状の線状または環状アルキルであり、ここで1つまたは2つのCH<sub>2</sub>基は、OもしくはS原子によって、および/または-NH-、-CO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-N(LA)-、-CONH-、-NHCOO-もしくは-CH=CH-基によって置き換えられていてもよく、およびここで1～3個のH原子は、Halによって置き換えられていてもよく、およびここで1つまたは2つのCH<sub>3</sub>基は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、NHCOOH、NHCONH<sub>2</sub>またはCNによって置き換えられていてもよく、

LAは、1、2、3または4個のC原子を有する非分枝状の、または分枝状の線状アルキルであり、ここで1、2または3個のH原子は、Halによって置き換えられていてもよく、

Halは、F、Cl、BrまたはIである、

で表される化合物、またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物。

## 【請求項2】

Xが、Nであり、

Yが、NHであり、

R<sup>1</sup>が、L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>であり、

R<sup>2</sup>が、LAであり、

L<sup>1</sup>が、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基が、NH<sub>2</sub>もしくはNH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、またはHalもしくはLAによって单置換または二置換されていてもよい環状のAで单置換されており、

R<sup>4</sup>が、0、1または2個のN、Oおよび/またはS原子ならびに5または6個の骨格原子を有する单環式の芳香族单素環または複素環であり、それが、非置換であるか、または

10

20

30

40

50

、互いに独立して H a l 、 A 、 O H 、 S H 、 O A 、 N H <sub>2</sub> 、 N H A 、 N A <sub>2</sub> 、 N O <sub>2</sub> 、 C N 、 O C N 、 S C N 、 C O O H 、 C O O A 、 C O N H <sub>2</sub> 、 C O N H A 、 C O N A <sub>2</sub> 、 N H C O A 、 N H C O N H A 、 N H C O N H <sub>2</sub> 、 N H S O <sub>2</sub> A 、 C H O 、 C O A 、 S O <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> 、 S O <sub>2</sub> A および / もしくは S O <sub>2</sub> H a l によって単置換、二置換もしくは三置換されてもよく、

A が、1、2、3、4、5、6、7 または 8 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状の線状または環状アルキルであり、ここで 1 つまたは 2 つの C H <sub>2</sub> 基が、O もしくは S 原子によって、および / または - N H - 、 - C O - 、 - N H C O O - 、 - N H C O N H 、 - N ( L A ) - 、 - C O N H - 、 - N H C O - もしくは - C H = C H - 基によって置き換えられてもよく、およびここで 1 ~ 3 個の H 原子が、H a l によって置き換えられてもよく、およびここで 1 つまたは 2 つの C H <sub>3</sub> 基が、O H 、 S H 、 N H <sub>2</sub> 、 N H ( L A ) 、 N ( L A ) <sub>2</sub> 、 N H C O O H 、 N H C O N H <sub>2</sub> または C N によって置き換えられてもよく、

L A が、1、2、3 または 4 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状の線状アルキルであり、

ここで 1、2 または 3 個の H 原子が、H a l によって置き換えられてもよく、

H a l が、F 、 C l 、 B r または I である、

請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物。

### 【請求項 3】

より詳細に指定していない残基が請求項 2 に示した意味を有するが、ここで、

L <sup>1</sup> は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはアゼチジンで单置換されている、

または

R <sup>4</sup> は、非置換であるかまたは H a l で单置換されているフェニルである、

または

R <sup>2</sup> は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルである、

または

L <sup>1</sup> は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノで单置換されている、

または

L <sup>1</sup> は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、アゼチジン - 1 - イルで单置換されている、

または

R <sup>4</sup> は、非置換であるフェニルである、

または

R <sup>4</sup> は、F または C l でメタまたはパラ置換されているフェニルである、

または

R <sup>2</sup> は、L A であり、かつ、L <sup>1</sup> は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで单置換されている、

または

R <sup>2</sup> は、L A であり、かつ、R <sup>4</sup> は、非置換であるかまたは H a l で单置換されているフェニルである、

または

L <sup>1</sup> は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで单置換されており、かつ、R <sup>4</sup> は、非置換であるかまたは H a l で单置換されているフェニルである、

または

R <sup>2</sup> は、L A であり、かつ、L <sup>1</sup> は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチ

10

20

30

40

50

レンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、かつ、R<sup>4</sup>は、非置換であるかまたはH a 1で単置換されているフェニルである、

または

R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、L<sup>1</sup>は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、かつ、R<sup>4</sup>は、非置換であるかまたはH a 1で単置換されているフェニルである、

または

R<sup>2</sup>は、L Aであり、かつ、L<sup>1</sup>は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、かつ、R<sup>4</sup>は、FまたはC 1でメタまたはパラ置換されているフェニルである、

10

または

R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、L<sup>1</sup>は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、かつ、R<sup>4</sup>は、FまたはC 1でメタまたはパラ置換されているフェニルである、

または

R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、L<sup>1</sup>は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノで単置換されており、かつ、R<sup>4</sup>は、FまたはC 1でメタまたはパラ置換されているフェニルである、

20

または

R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、L<sup>1</sup>は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、アゼチジン - 1 - イルで単置換されており、かつ、R<sup>4</sup>は、FまたはC 1でメタまたはパラ置換されているフェニルである、

または

R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、L<sup>1</sup>は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、かつ、R<sup>4</sup>は、FまたはC 1でメタ置換されているフェニルである、

30

または

R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、かつ、L<sup>1</sup>は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジン - 1 - イルで単置換されており、かつ、R<sup>4</sup>は、FまたはC 1でメタ置換されているフェニルである、

請求項 2 に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物。

#### 【請求項 4】

化合物が、以下のもの：

40

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド、

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド、

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - イソプロピルキナゾリン - 8 - カルボキサミド、

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド、

2 - エチル - 4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } キナゾリン - 8 - カルボキサミド、

50

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - エチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド、

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド、

2 - エチル - 4 - { [ ( 1 S ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 1 - フェニルエチル ] アミノ } キナゾリン - 8 - カルボキサミド、

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - エチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド、

2 - エチル - 4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } キナゾリン - 8 - カルボキサミド、

2 - メチル - 4 - { [ ( 1 S ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 1 - フェニルエチル ] アミノ } キナゾリン - 8 - カルボキサミド、

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - ( トリフルオロメチル ) - キナゾリン - 8 - カルボキサミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - フェニル - エチルアミノ ] - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - フェニル - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物。

#### 【請求項 5】

活性成分としての請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物、それと共に薬学的に許容し得る担体を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物を含む、医薬。

#### 【請求項 7】

過剰増殖性疾患を処置するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 8】

疾患が、癌、炎症、膵臓炎または腎疾患、疼痛、皮膚の良性の過形成、再狭窄、前立腺、脈管形成または血管新生に関連する疾患、腫瘍血管新生、乾癬、湿疹および強皮症から選択された皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑変性、血管腫、

10

20

30

40

50

神経膠腫、黒色腫およびカポジ肉腫からなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物の、過剰増殖性疾患の処置のための医薬の製造のための使用。

【請求項 10】

疾患が、癌、炎症、膵臓炎または腎疾患、疼痛、皮膚の良性の過形成、再狭窄、前立腺、脈管形成または血管新生に関連する疾患、腫瘍血管新生、乾癬、湿疹および強皮症から選択された皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑変性、血管腫、神経膠腫、黒色腫およびカポジ肉腫からなる群から選択される、請求項 9 に記載の使用。

10

【請求項 11】

a) 有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物、および

b) 有効量のさらなる医薬活性成分

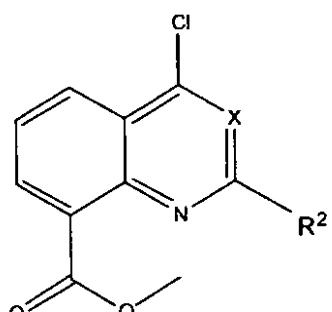
の個別のパックからなる、セット(キット)。

【請求項 12】

式(I)で表され、式中 X が N であり、Y が NH であり、すべての他の置換基が請求項 1 における式(I)に対して定義される意味を有する化合物の製造方法であって、式(V)

【化 2】

20



(IV),

30

で表されるカルボン酸エステルを、

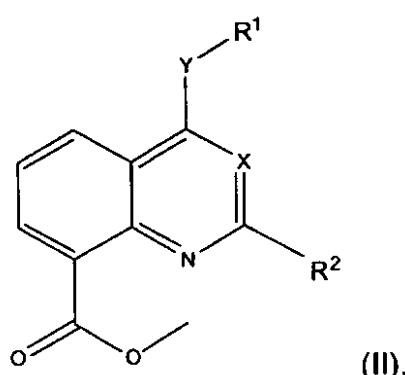
式(III)



で表される化合物と反応させて、

式(II)

【化 3】



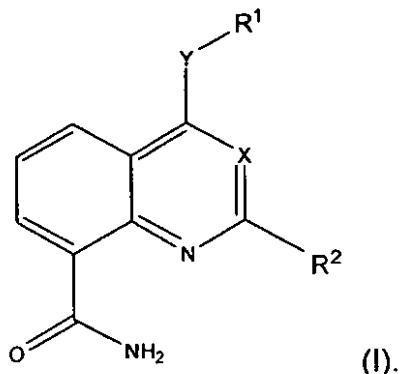
(II),

40

で表される化合物を得、

それを最後に、式(I)

## 【化4】



10

で表されるカルボン酸アミドに変換する、  
前記方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、哺乳動物における過剰増殖性疾患、例えば癌の処置において有用である一連の二環式アザ複素環式(azaheterocyclic)カルボキサミド化合物に関する。また本発明によって包含されるのは、そのような化合物の哺乳動物、特にヒトにおける過剰増殖性疾患の処置における使用、およびかかる化合物を含む医薬組成物である。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

## 関連する技術の概要

プロテインキナーゼは、細胞内の広範囲の様々なシグナル伝達プロセスの制御に関与する、構造的に関連する酵素の大きいファミリーを構成する(Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA)。キナーゼは、それらがリン酸化する基質によってファミリーへと分類され得る(例えばタンパク質-チロシン、タンパク質-セリン/トレオニン、脂質など)。これらのキナーゼファミリーの各々に一般的に相当する配列モチーフが、識別されてきた(例えばHanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994))。

30

## 【0003】

プロテインキナーゼは、それらの調整機構によって特徴づけられ得る。これらの機構は、例えば自己リン酸化、他のキナーゼによるトランスリン酸化、タンパク質間相互作用、タンパク質-脂質相互作用およびタンパク質-ポリヌクレオチド相互作用を含む。個々のプロテインキナーゼは、1つより多い機構によって調整され得る。

## 【0004】

40

キナーゼは、リン酸基を標的タンパク質に加えることにより、増殖、分化、アポトーシス、運動性、転写、翻訳および他のシグナリングプロセスを含むがこれらに限定されない多くの様々な細胞プロセスを調整する。これらのリン酸化イベントは、標的タンパク質生物学的機能を調節するかまたは調整することができる分子オン/オフスイッチとして作用する。標的タンパク質のリン酸化は、様々な細胞外シグナル(ホルモン、神経伝達物質、成長および分化因子など)、細胞周期イベント、環境的または栄養的ストレスなどに応答して生じる。

## 【0005】

適切なプロテインキナーゼは、シグナリング経路において、例えば代謝酵素、調節タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャネルもしくはポンプ、または転写因子

50

を活性化するかまたは不活性化する（直接または間接的に）ように機能する。タンパク質リン酸化の不全な制御のために制御されないシグナルは、例えば炎症、癌、アレルギー／喘息、免疫系の疾患および状態、中枢神経系の疾患および状態、ならびに血管新生を含む、多数の疾患に関与していた。

#### 【0006】

プロテインキナーゼ $\tau$ 0S6K、すなわち $\tau$ 0KD $\alpha$ リボソームプロテインキナーゼp $\tau$ 0S6K（またSK6、p $\tau$ 0/p $\delta$ 5 S6キナーゼ、p $\tau$ 0/p $\delta$ 5リボソームS6キナーゼおよびp $\tau$ 0S6Kとして知られている）は、AGCサブファミリーのプロテインキナーゼのメンバーである。 $\tau$ 0S6Kは、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ（PI3K）/AKT経路の構成要素であるセリン-トレオニンキナーゼである。p $\tau$ 0S6Kは、PI3Kの下流であり、活性化は、多数のマイトジェン、ホルモンおよび成長因子に応答して多数の部位におけるリン酸化によって生じる。

10

#### 【0007】

ラパマイシンがp $\tau$ 0S6K活性を阻害するように作用するので、p $\tau$ 0S6K活性はまた、mTOR含有複合体（TORC1）の制御下にある。 $\tau$ 0S6Kは、PI3K下流標的AKTおよびPKCによって調整される。Aktは、TSC2を直接リン酸化し、不活性化させ、それによってmTORを活性化させる。さらに、ワートマニンによって、しかしラパマイシンによってではなく阻害されたp $\tau$ 0S6Kの変異対立遺伝子についての研究によって、PI3K経路がmTOR活性の調整とは独立したp $\tau$ 0S6Kに対する効果を示し得ることが示唆される。

20

#### 【0008】

酵素p $\tau$ 0S6Kは、タンパク質合成をS6リボソームタンパク質のリン酸化によって調節する。S6リン酸化は、翻訳組織の構成成分をコード化するmRNAの増大した翻訳と相関し、それは、増大した発現が細胞成長および増殖のために必須であるリボソームタンパク質および翻訳伸長因子を含む。これらのmRNAは、オリゴピリミジン経路をそれらの5'転写開始（5'TOPと称される）で含み、それは、翻訳レベルにおいてそれらの調整のために必須であることが示されている。

#### 【0009】

翻訳におけるその関与に加えて、p $\tau$ 0S6K活性化はまた、細胞周期制御、神経細胞分化、細胞運動性の調整ならびに腫瘍転移、免疫応答および組織修復において重要である細胞応答に関与した。 $\tau$ 0S6Kに対する抗体は、ラット線維芽細胞のS期への分裂促進的応答駆動進入を無効にし、これは、p $\tau$ 0S6K機能が細胞周期におけるG1からS期への進行のために必須であることを示す。さらに、ラパマイシンによる細胞周期のG1～S期における細胞周期増殖の阻害は、高リン酸化、活性型のp $\tau$ 0S6Kの產生の阻害の結果であると同定された。

30

#### 【0010】

腫瘍細胞増殖および細胞のアポトーシスからの保護におけるp $\tau$ 0S6Kについての役割は、腫瘍組織における成長因子受容体シグナル伝達、過剰発現および活性化における関与がそれに基づいて支持される。例えば、ノーザンおよびウエスタン分析によって、PS6K遺伝子の増幅に、それぞれmRNAおよびタンパク質発現の対応する増大が伴うことが明らかになった（Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer）。

40

#### 【0011】

染色体17q23は、原発性乳房腫瘍の20%まで、BRCA2変異を含む乳房腫瘍の87%ならびにBRCA1変異を含む腫瘍および他の癌タイプ、例えば膵臓、膀胱および神経芽細胞腫の50%において増幅される（M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346を参照）。乳癌における17q23増幅がPAT1、RAD51C、PS6KおよびSIGMA1B遺伝子を伴うことが示された（Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375）。

50

## 【0012】

p70S6K遺伝子は、この領域における増幅および過剰発現の標的であると確認され、増幅と予後不良との間の統計学的に有意な関連性が、観察された。

p70S6K活性化の臨床的阻害は、CCl-779(ラパマイシンエステル)、すなわち上流キナーゼmTORの阻害剤で処置した腎癌患者において観察された。疾患進行とp70S6K活性の阻害との間の有意な線形の関連性が、報告された。

## 【0013】

エネルギーストレスに応答して、腫瘍抑制因子LKB1は、TSC1/2複合体をリン酸化するAMPKを活性化し、それによってmTOR/p70S6K経路を不活性化することが可能になる。LKB1における変異によって、ポイツ・ジェガース症候群(PJS)が引き起こされ、ここでPJSを有する患者は、一般集団よりも癌を発症する傾向が15倍高い。さらに、肺腺癌の1/3は、不活性化LKB1変異を保有する。

10

## 【0014】

p70S6Kは、代謝性疾患および障害に関与していた。p70S6Kの欠如が、年齢および食事誘発性肥満に対して保護し、一方インスリン感受性を増強することが、報告された。代謝疾患および障害、例えば肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、高血糖、高アミノ酸血症および高脂血症におけるp70S6Kに対する役割は、発見に基づいて支持される。

## 【0015】

p70S6K阻害に適合すると記載される化合物は、WO 03/064397、WO 04/092154、WO 05/054237、WO 05/056014、WO 05/033086、WO 05/117909、WO 05/039506、WO 06/120573、WO 06/136821、WO 06/071819、WO 06/131835、WO 08/140947およびPCT/US10/000313に開示されている。

20

## 【発明の概要】

## 【0016】

本発明の目的は、過剰増殖性疾患、特に上に述べたプロテインキナーゼの活動亢進に関連するもの、例えば哺乳動物における癌の処置に有用であり、それらの活性およびそれらの溶解性に関する優れた薬理学的特性、代謝クリアランスおよび生物学的利用能特性を有する新規なp70S6K阻害剤を提供することにある。

## 【0017】

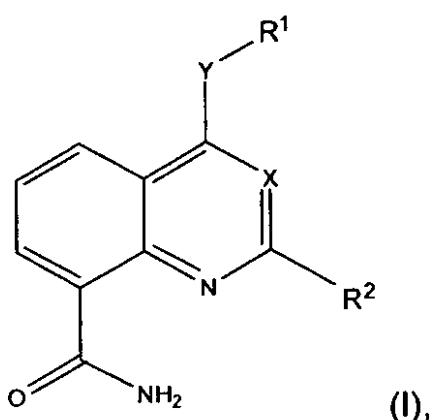
30

その結果、本発明は、キナーゼ阻害剤であり、上に述べた疾患の処置において有用である、新規な二環式アザ複素環式カルボキサミド化合物およびそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

## 【0018】

化合物は、式(I)：

## 【化1】



40

によって定義され、

ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、塩の溶媒和物またはプロドラッグで

50

あり、

式中：

Xは、NまたはC-R<sup>3</sup>であり、

Yは、NH、Oまたは不在であり、

R<sup>1</sup>は、L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>またはL<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>であり、

R<sup>2</sup>は、A、Hal、OH、OA、SH、CN、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、NHA、NH-L<sup>1</sup>-Ar、NHCOA、NHCO-L<sup>1</sup>-Ar、NHSO<sub>2</sub>A、NHSO<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-Ar、NHCONHA、NHCONH-L<sup>1</sup>-Ar、L<sup>1</sup>-Ar、O-L<sup>1</sup>-Ar、L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>であり、

#### 【0019】

10

L<sup>1</sup>は、単結合、メチレンまたはメチル置換メチレンであり、ここでメチレン、またはメチル置換メチレンのメチル基は、非置換であるか、またはHal、OH、CN、NH<sub>2</sub>、NH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、COOH、N<sub>3</sub>、エテニルもしくはエチニルで単置換もしくは二置換されており、かつ/またはR<sup>4</sup>で単置換されていてもよく、およびここで1つまたは2つのCH<sub>2</sub>基は、OもしくはS原子によって、または-NH-、-N(LA)-、-CONH-、-N(LA)COO-、-SO<sub>2</sub>-もしくは-NHCO-基によって置き換えられていてもよく、

#### 【0020】

R<sup>3</sup>は、H、A、Hal、OH、COOH、SH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>またはCNであり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、各々、互いに独立して、HalまたはLAによって単置換または二置換されていてもよいAr、または環状Aであり、

L<sup>2</sup>は、-NHCO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-NHCONA-、-NHCOA-、-O-、-S-、-NH-、-NHSO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-CONH-、-CONHCONH-、-NHCONHCO-または-A-であり、

#### 【0021】

Arは、0、1、2、3または4個のN、Oおよび/またはS原子ならびに5、6、7、8、9または10個の骨格原子を有し、非置換であるか、または互いに独立してHal、A、OH、SH、OA、NH<sub>2</sub>、NHA、NA<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCN、SCN、COOH、COOA、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONA<sub>2</sub>、NHCOA、NHCONHA、NHCONH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>A、CHO、COA、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>Aおよび/もしくはSO<sub>2</sub>Halによって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい、単環式または二環式の芳香族単素環または複素環であり、

ならびにここで環のN原子は、O原子によって置換されてN-オキシド基を形成してもよく、

ならびにここで2つの環上に二環式芳香環の場合において、部分的に飽和していてもよく、

#### 【0022】

Aは、1、2、3、4、5、6、7または8個のC原子を有する非分枝状の、または分枝状の線状または環状アルキルであり、ここで1つまたは2つのCH<sub>2</sub>基は、OもしくはS原子によって、および/または-NH-、-CO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-N(LA)-、-CONH-、-NHCO-もしくは-CH=CH-基によって置き換えられていてもよく、およびここで1~3個のH原子は、Halによって置き換えられていてもよく、およびここで1つまたは2つのCH<sub>3</sub>基は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、NHCOOH、NHCONH<sub>2</sub>またはCNによって置き換えられていてもよく、

#### 【0023】

LAは、1、2、3または4個のC原子を有する非分枝状の、または分枝状の線状アルキルであり、ここで1、2または3個のH原子は、Halによって置き換えられていてもよく、

Halは、F、Cl、BrまたはIである。

40

50

## 【0024】

一般的に、1回よりも多く出現するすべての残基は、同一であるかまたは異なっていてもよく、すなわち互いに独立している。本明細書中で、残基およびパラメーターは、他に明確に示されない限り、式(I)に対して示される意味を有する。

したがって、本発明は特に、前記残基の少なくとも1つが以下に示す好ましい意味の1つを有する式(I)で表される化合物に関する。

## 【0025】

H<sub>a1</sub>は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、特にフッ素または塩素を示す。

## 【0026】

「A」は、例えばメチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、さらにまたペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピルを示す。  
10

## 【0027】

「A」はさらに、上に定義したアルキルを示し、ここで1つまたは2つのCH<sub>2</sub>基は、OもしくはS原子によって、および/またはNH、N(LA)、CONH、NHCOもしくは-CH=CH-基によって置き換えられていてもよく、かつ/あるいはさらに、1~3個のH原子は、Fおよび/またはClによって置き換えられていてもよく、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシまたはtert-ブトキシを示す。  
20

## 【0028】

「A」の他の例において、1つまたは2つのCH<sub>3</sub>基は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、N(LA)H、N(LA)<sub>2</sub>またはCNによって置き換えられており、例えばN,N'-ジメチルアミノアルキル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、3-アミノメチルシクロブチルまたはシアノアルキルである。

環状のAは、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示す。  
30

## 【0029】

「LA」は、1、2、3または4個のC原子を有する非分枝状または分枝状の線状のアルキルを示し、ここで1、2または3個のH原子は、H<sub>a1</sub>によって置き換えられていてもよく、例えばメチル、エチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルを示す。

## 【0030】

「Ar」は、例えば非置換フェニル、ナフチルまたはビフェニル、さらに好ましくは例えばフェニル、ナフチルまたはビフェニルを示し、その各々は、A、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルオキシ、スルホンアミド、メチルスルホンアミド、エチルスルホンアミド、プロピルスルホンアミド、ブチルスルホンアミド、ジメチルスルホンアミド、フェニルスルホンアミド、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニルによって単置換、二置換または三置換されている。  
40

## 【0031】

「Ar」はさらに、フェニル、o-、m-またはp-トリル、o-、m-またはp-エチルフェニル、o-、m-またはp-プロピルフェニル、o-、m-またはp-イソプロ  
50

ピルフェニル、o-、m-またはp-tert-ブチルフェニル、o-、m-またはp-ヒドロキシフェニル、o-、m-またはp-ニトロフェニル、o-、m-またはp-アミノフェニル、o-、m-またはp-(N-メチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-アセトアミドフェニル、o-、m-またはp-メトキシフェニル、o-、m-またはp-エトキシフェニル、o-、m-またはp-エトキシカルボニルフェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、o-、m-またはp-(N-エチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、o-、m-またはp-フルオロフェニル、o-、m-またはp-ブロモフェニル、o-、m-またはp-クロロフェニル、o-、m-またはp-(メチルスルホンアミド)フェニル、o-、m-またはp-(メチルスルホニル)フェニル、10

### 【0032】

さらに好ましくは2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-もしくは3,5-ジフルオロフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-もしくは3,5-ジクロロフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6、3,4-もしくは3,5-ジブロモフェニル、2,4-もしくは2,5-ジニトロフェニル、2,5-もしくは3,4-ジメトキシフェニル、3-ニトロ-4-クロロフェニル、3-アミノ-4-クロロ-、2-アミノ-3-クロロ-、2-アミノ-4-クロロ-、2-アミノ-5-クロロ-もしくは2-アミノ-6-クロロフェニル、2-ニトロ-4-N,N-ジメチルアミノ-もしくは3-ニトロ-4-N,N-ジメチルアミノフェニル、2,3-ジアミノフェニル、2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-もしくは3,4,5-トリクロロフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、2-ヒドロキシ-3,5-ジクロロフェニル、p-ヨードフェニル、3,6-ジクロロ-4-アミノフェニル、4-フルオロ-3-クロロフェニル、2-フルオロ-4-ブロモフェニル、2,5-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、3-ブロモ-6-メトキシフェニル、3-クロロ-6-メトキシフェニル、3-クロロ-4-アセトアミドフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-アミノ-6-メチルフェニル、3-クロロ-4-アセトアミドフェニルまたは2,5-ジメチル-4-クロロフェニル、(4-メトキシフェニル)メチル、(3-メトキシフェニル)メチル、(4-メトキシフェニル)エチル、(3-メトキシフェニル)エチルを示す。20

### 【0033】

「Ar」は、さらに好ましくは2-、3-または4-フェニル、2-、3-または4-フェニルメチル、2-、3-または4-フェニルエチル、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-、4-または5-イミダゾリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、3-または4-ピリジルメチル、2-、3-または4-ピリジルエチル、2-、4-、5-または6-ピリミジニル、2-、3-、5-、または6-ピラジン-1-または4-イル、30

### 【0034】

さらに好ましくは1,2,3-トリアゾール-1-、-4-または-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-または5-イル、1-または5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-または-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-または-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-または-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-または-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-または-5-イル、3-または4-ピリダジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、2-、3-、4-または-5-イソインドリル、2-、6-または8-ブリニル、1-、2-、4-または-5-ベンズイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾピラゾリル、2-、4-40

、5-、6-または7-ベンゾキサゾリル、3-、4-、5-、6-または7-ベンズイソキサゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンゾチアゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンズイソチアゾリル、4-、5-、6-または7-ベンズ-2,1,3-オキサジアゾリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-または8-イソキノリニル、3-、4-、5-、6-、7-または8-キノリニル、2-、4-、5-、6-、7-または8-キナゾリニル、キノキサリン-2-、-3-、-4-または-5-イル、4-、5-、または6-フタラジニル、2-、3-、5-、6-、7-または8-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニル、

## 【0035】

さらに好ましくは1,3-ベンゾジオキソール-2-、4-もしくは5-イル、チオフェン-2-もしくは3-イル、1,4-ベンゾジオキサン-6-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-もしくは5-イルまたは2,1,3-ベンゾキサジアゾール-5-イル、フラン-2-もしくは3-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-、3-、4-もしくは5-イルを示し、

## 【0036】

その各々は、非置換であるか、または例えばカルボニル酸素、F、Cl、Br、メチル、エチル、プロピル、フェニル、ベンジル、-CH<sub>2</sub>-シクロヘキシル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アセトアミノ、ウレイド、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、アミノスルホニルおよび／もしくはメチルスルホニルによって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよい。

## 【0037】

R<sup>1</sup>がL<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>である場合において、残基R<sup>4</sup>は、明らかに架橋機能を有し、それが有し得る任意のさらなる置換とは独立してリンカーL<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>によって置換されている。

「置換された」の用語は、好ましくは前述の置換基による置換に関し、ここで、他に示さない限り複数の異なる程度の置換が可能である。

すべての生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、塩の溶媒和物およびこれらの化合物の立体異性体、ならびにすべての比率におけるそれらの混合物もまた、本発明によるものである。

## 【0038】

式(I)で表される化合物は、1つまたは2つ以上のキラリティーの中心を有してもよい。それらは、したがって様々な鏡像異性体形態において出現し、ラセミ体または光学的に活性な形態であってもよい。したがって、本発明はまた、これらの化合物の光学的に活性な形態(立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーおよび溶媒和物に関する。

## 【0039】

本発明の化合物のラセミ体または立体異性体の医薬活性が異なり得るので、鏡像異性体を使用することが望ましい場合がある。これらの場合において、最終生成物またはさらに中間体を、当業者に知られている化学的もしくは物理的手段によって鏡像異性体化合物に分離するか、またはさらにそれ自体で合成において使用することができる。

## 【0040】

ラセミ体アミンの場合において、ジアステレオマーが混合物から、光学的に活性な分割剤との反応によって生成する。好適な分割剤の例は、光学的に活性な酸、例えば酒石酸のRおよびS体、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、好適にN保護されたアミノ酸(例えばN-ベンゾイルプロリンもしくはNベンゼンスルホニルプロリン)、または様々な光学的に活性な樟脑スルホン酸である。

## 【0041】

また有利なのは、光学的に活性な分割剤(例えばシリカゲル上に固定化されたジニトロ

10

20

30

40

50

ベンゾイルフェニルグリシン、三酢酸セルロースもしくは炭水化物の他の誘導体またはキラルに誘導体化されたメタクリレートポリマー)の補助によるクロマトグラフィー的鏡像異性体分割である。この目的に適している溶離剤は、水性の、またはアルコール性の溶媒混合物、例えば比率 82 : 15 : 3 における例えばヘキサン / イソプロパノール / アセトニトリルである。

#### 【0042】

エステル基(例えばアセチルエステル)を含むラセミ体の分割のための的確な方法は、酵素、特にエステラーゼの使用である。

#### 【0043】

好ましい群の式(I)で表される化合物において、変数および置換基は、以下の意味を有する:

X は、N であり、

Y は、NH であり、

R<sup>1</sup> は、L<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> であり、

R<sup>2</sup> は、LA、Hal、OH、O(LA)、SH、CN、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、NH(LA)、NHCO(LA)、NH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(LA)、NHCONH(LA) であり、

L<sup>1</sup> は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、NH<sub>2</sub> もしくはNH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、またはHal もしくはLA によって単置換または二置換されていてもよい環状のAで単置換されており、

#### 【0044】

R<sup>4</sup> は、0、1 または 2 個の N、O および / または S 原子ならびに 5 または 6 個の骨格原子を有する単環式の芳香族単素環または複素環であり、それは、非置換であるか、または、互いに独立して Hal、A、OH、SH、OA、NH<sub>2</sub>、NHA、NA<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCN、SCN、COOH、COOA、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CONA<sub>2</sub>、NHCOA、NHCONHA、NHCONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>A および / もしくは SO<sub>2</sub>Hal によって単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

#### 【0045】

A は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状の線状または環状アルキルであり、ここで 1 つまたは 2 つの CH<sub>2</sub> 基は、O もしくは S 原子によって、および / または -NH-、-CO-、-NHCOO-、-NHCONH、-N(LA)-、-CONH-、-NHCO- もしくは -CH=CH- 基によって置き換えられていてもよく、およびここで 1 ~ 3 個の H 原子は、Hal によって置き換えられていてもよく、およびここで 1 つまたは 2 つの CH<sub>3</sub> 基は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、NHCOOH、NHCONH<sub>2</sub> または CN によって置き換えられていてもよく、

LA は、1、2、3 または 4 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状の線状アルキルであり、

ここで 1、2 または 3 個の H 原子は、Hal によって置き換えられていてもよく、

Hal は、F、Cl、Br または I である。

#### 【0046】

さらに好ましいのは、式(I)の従属式 1 ~ 19 で表され、式中より詳細に指定していない残基が、上記の化合物の好ましい群について示した意味を有する化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、塩の溶媒和物またはプロドラッグであり、ここで、

#### 【0047】

従属式 1 において、

R<sup>2</sup> は、LA であり、

従属式 2 において、

L<sup>1</sup> は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルア

10

20

30

40

50

ミノ、ジメチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、

【0048】

従属式3において、

$R^4$ は、非置換であるかまたはH a 1で単置換されているフェニルであり、

従属式4において、

$R^2$ は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、

【0049】

従属式5において、

$L^1$ は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノで単置換されており、

10

従属式6において、

$L^1$ は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、アゼチジン-1-イルで単置換されており、

【0050】

従属式7において、

$R^4$ は、非置換であるフェニルであり、

従属式8において、

$R^4$ は、FまたはC 1でメタまたはパラ置換されているフェニルであり、

従属式9において、

$R^2$ は、L Aであり、

20

$L^1$ は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、

【0051】

従属式10において、

$R^2$ は、L Aであり、

$R^4$ は、非置換であるかまたはH a 1で単置換されているフェニルであり、

従属式11において、

$L^1$ は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、

$R^4$ は、非置換であるかまたはH a 1で単置換されているフェニルであり、

30

【0052】

従属式12において、

$R^2$ は、L Aであり、

$L^1$ は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、

$R^4$ は、非置換であるかまたはH a 1で単置換されているフェニルであり、

従属式13において、

$R^2$ は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、

$L^1$ は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、

40

$R^4$ は、非置換であるかまたはH a 1で単置換されているフェニルであり、

【0053】

従属式14において、

$R^2$ は、L Aであり、

$L^1$ は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、

$R^4$ は、FまたはC 1でメタまたはパラ置換されているフェニルであり、

従属式15において、

$R^2$ は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、

$L^1$ は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルア

50

ミノまたはアゼチジンで単置換されており、

$R^4$  は、F または C 1 でメタまたはパラ置換されているフェニルであり、

【0054】

従属式 16において、

$R^2$  は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、

$L^1$  は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノで単置換されており、

$R^4$  は、F または C 1 でメタまたはパラ置換されているフェニルであり、

従属式 17において、

$R^2$  は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、

10

$L^1$  は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、アゼチジン - 1 - イルで単置換されており、

$R^4$  は、F または C 1 でメタまたはパラ置換されているフェニルであり、

【0055】

従属式 18において、

$R^2$  は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、

$L^1$  は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジンで単置換されており、

$R^4$  は、F または C 1 でメタ置換されているフェニルであり、

従属式 19において、

20

$R^2$  は、メチル、エチル、イソプロピルまたはトリフルオロメチルであり、

$L^1$  は、メチル置換メチレンであり、ここでメチル置換メチレンのメチル基は、メチルアミノまたはアゼチジン - 1 - イルで単置換されており、

$R^4$  は、F または C 1 でメタ置換されているフェニルであり、

および残りの残基は、上記の式 (I) について示した意味を有する。

【0056】

本発明の化合物は、プロドラッグ化合物の形態であり得る。「プロドラッグ化合物」は、生体中の生理学的条件下で、例えば各々が酵素的に、または酵素関与を伴わずに行われる酸化、還元、加水分解などによって本発明の生物学的に活性な化合物に変換される誘導体を意味する。

30

【0057】

プロドラッグの例は、本発明の化合物中のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化される化合物、例えばエイコサノイルアミノ、アラニルアミノ、ピバロイルオキシメチルアミノ、または水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化されるかもしくはホウ酸塩に変換される化合物、例えばアセチルオキシ、パルミトイロオキシ、ピバロイルオキシ、スクシニルオキシ、フマリルオキシ、アラニルオキシ、またはカルボキシル基がエステル化されるかもしくはアミド化される化合物、またはスルフヒドリル基が担体分子とのジスルフィド架橋を形成する化合物、例えばペプチドであり、それは薬物を標的および/または細胞のサイトゾルに選択的に送達する。

【0058】

40

これらの化合物を、本発明の化合物から周知の方法において製造することができる。プロドラッグの他の例は、本発明の化合物中のカルボキシレートが例えばアルキル、アリール、コリン、アミノ、アシルオキシメチルエステル、リノレノイルエステルに変換される化合物である。

【0059】

本発明の化合物の代謝産物もまた、さらに本発明の範囲内にある。

【0060】

本発明の化合物またはそれらのプロドラッグの互変異性、例えばケト - エノール互変異性が生じ得る場合において、個々の形態、例えばケトまたはエノール形態は、別々に、および任意の比率での混合物として一緒にクレームされる。同一のことが、立体異性体、例

50

えば鏡像異性体、シス／トランス異性体、配座異性体などに該当する。

【0061】

所望により、異性体を、当該分野において周知の方法によって、例えば液体クロマトグラフィーによって分離することができる。同一のことが、例えばキラル固定相を使用することによって鏡像異性体に適用する。さらに、鏡像異性体を、それらをジアステレオマーに変換する、すなわち鏡像異性体的に純粋な補助的化合物とカップリングさせ、その後得られたジアステレオマーを分離し、補助的な残基を切断することにより単離してもよい。あるいはまた、本発明の化合物のあらゆる鏡像異性体を、光学的に純粋な出発物質を使用して、立体選択的合成から得てもよい。

【0062】

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、またはそのような塩の溶媒和物の形態であり得る。「薬学的に許容し得る塩」の用語は、無機塩基または酸および有機塩基または酸を含む薬学的に許容し得る無毒性塩基または酸から製造される塩を指す。本発明の化合物が1つまたは2つ以上の酸性または塩基性基を含む場合において、本発明はまた、それらの対応する薬学的に、または毒物学的に許容し得る塩、特にそれらの薬学的に利用可能な塩を含む。

【0063】

したがって、酸性基を含む本発明の化合物は、塩形態において存在し得、本発明において例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩として、またはアンモニウム塩として使用することができる。そのような塩のより正確な例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩またはアンモニアもしくは有機アミン、例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンもしくはアミノ酸との塩を含む。1つまたは2つ以上の塩基性基、すなわちプロトン化することができる基を含む本発明の化合物は、塩形態において存在し得、本発明において無機または有機酸とのそれらの付加塩の形態において使用することができる。

【0064】

好適な酸の例は、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ビバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリソ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、および当業者に知られている他の酸を含む。

【0065】

本発明の化合物が酸性および塩基性基を分子中に同時に含む場合には、本発明はまた、記述される塩形態に加えて、内塩またはベタイン（両性イオン）を含む。それぞれの塩を、当業者に知られている慣習的な方法によって、例えばこれらを有機酸もしくは無機酸もしくは塩基と、溶媒もしくは分散剤中で接触させることにより、または他の塩とのアニオン交換もしくはカチオン交換によって得ることができる。本発明はまた、低い生理学的適合性のために、医薬において使用するには直接適していないが、例えば化学反応のための中間体として、または薬学的に許容し得る塩の製造のために使用することができる、本発明の化合物のすべての塩を含む。

【0066】

「溶媒和物」は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。多くの化合物は、固定されたモル比の結晶性固体状態における溶媒分子を捕捉し、したがって溶媒和物を生成する傾向を有する。例えば、溶媒が水である場合は、生成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合は、生成される溶媒和物はアルコラートであり、溶媒がエーテルである場合は、生成される溶媒和物はエーテラートである。溶媒和物の具体例は、一水和物または二水和物、メタノラート、エタノラートまたはジエチルエーテラートを含む。

【0067】

10

20

30

40

50

当業者は、多くの場合において、薬学的活性成分の溶媒和物またはそれらの薬学的に許容し得る塩が医薬組成物において使用されることを認識し、いかにしてそのような溶媒和物を得るかを知っている。

#### 【0068】

さらに、本発明は、本発明の化合物、またはそのプロドラッグ化合物、またはその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を活性成分として、それと共に薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物に関する。

#### 【0069】

「医薬組成物」は、1種または2種以上の活性成分、および担体を構成する1種または2種以上の不活性成分、ならびに任意の2種または3種以上の成分の組み合わせ、錯体形成または凝集から、あるいは1種または2種以上の成分の解離から、あるいは1種または2種以上の成分の他のタイプの反応または相互作用から直接または間接的に生じるあらゆる生成物を意味する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容し得る担体を混合することにより作製されたいかなる組成物をも包含する。10

#### 【0070】

本発明の医薬組成物はさらに、活性成分としての1種もしくは2種以上の他の化合物、例えば本発明の1種もしくは2種以上の付加的な化合物、またはプロドラッグ化合物もしくは他のp70S6K阻害剤を含んでもよい。

#### 【0071】

医薬組成物は、経口、直腸内、局所的、非経口（皮下、筋肉内および静脈内を含む）、点眼（眼適用）、肺（鼻もしくは頸内吸入）、または経鼻投与に適する組成物を含むが、あらゆる示した場合における最も好適な経路は、処置される状態の性質および重篤度ならびに活性成分の性質に依存する。それらを、単位剤形において好都合に提示し、薬学の当該分野において周知の方法のいずれかによって調製してもよい。20

#### 【0072】

1つの態様において、前記化合物および医薬組成物は、癌、例えば脳、肺、結腸、類表皮、扁平上皮細胞、膀胱、胃、膵臓、乳癌、頭部、頸部、腎性、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、結腸直腸、子宮、直腸、食道、精巣、婦人科学的、甲状腺癌、黒色腫、血液悪性疾患、例えば急性骨髓性白血病、多発性骨髓腫、慢性骨髓性白血病、骨髄細胞白血病、神経膠腫、カポジ肉腫、または任意の他のタイプの固体もしくは液体腫瘍の処置のためのものである。好ましくは、処置するべき癌は、乳癌、結腸直腸、肺、前立腺もしくは膵臓癌または神経膠芽腫から選択される。30

#### 【0073】

本発明はまた、本発明の化合物の、p70S6Kの活動亢進に関連する過剰増殖疾患、ならびに哺乳動物におけるp70S6Kカスケードによって調節された疾患、または異常な増殖によって媒介された障害、例えば癌および炎症の処置のための医薬の製造のための使用に関する。

#### 【0074】

本発明はまた、治療的に有効な量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、プロドラッグもしくは溶媒和物、および薬学的に許容し得る担体を含む、哺乳動物における脈管形成または血管新生に関連する疾患を処置するための化合物または医薬組成物に関する。

#### 【0075】

1つの態様において、前記化合物または医薬組成物は、腫瘍血管新生、慢性炎症性疾患、例えば関節リウマチ、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、皮膚疾患、例えば乾癬、湿疹および強皮症、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症および加齢黄斑変性からなる群から選択される疾患を処置するためのものである。40

#### 【0076】

本発明はまた、ある量の他の抗癌治療法と組み合わせての、ある量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物もしくプロドラッグを含む、哺乳動物50

における異常な細胞成長を阻害するための化合物または医薬組成物に関し、ここで当該化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグの、および化学療法剤の量は、異常な細胞成長を阻害するのに一緒に有効である。多くの抗癌治療法は、現在当該分野において知られている。

#### 【0077】

1つの態様において、抗癌治療法は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答修飾物質、抗ホルモン薬、血管新生抑制剤および抗アンドロゲン薬からなる群から選択された化学療法剤である。

#### 【0078】

他の態様において、抗癌治療法は、ベバシズマブ、CD40特異性抗体、chTNT-1/B、デノスマブ、ザノリムマブ、IGF1R特異性抗体、リンツズマブ、エドレコロマブ、WX G250、リツキシマブ、チシリムマブ(ticilimumab)、トラスツズマブおよびセツキシマブからなる群から選択された抗体である。

#### 【0079】

尚他の態様において、抗癌治療法は、他のプロテインキナーゼの阻害剤、例えばAkt、Ax1、オーロラA、オーロラB、dyrk2、ephA2、fgfr3、igf1r、IKK2、JNK3、Vegfr1、Vegfr2、Vegfr3(またFlt-4として知られている)、KDR、MEK、MET、Ptk1、RSK1、Src、TrkA、Zap70、cKit、bRaf、EGFR、Jak2、PI3K、NPM-A1k、c-Ab1、BTK、FAK、PDGFR、TAK1、LimK、Flt-3、PDK1およびErkである。

#### 【0080】

本発明はさらに、哺乳動物における異常な細胞成長を阻害するかまたは過剰増殖障害を処置するための方法に関し、それは、ある量の本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグを哺乳動物に、放射線療法と組み合わせて投与することを含み、ここで当該量の化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグは、哺乳動物における異常な細胞成長を阻害するかまたは過剰増殖障害を処置するにあたり有効な放射線療法との組み合わせにある。

#### 【0081】

放射線療法を施すための手法は、当該分野において知られており、これらの手法を、本明細書中に記載した併用療法において使用することができる。この併用療法における本発明の化合物の投与を、本明細書中に記載されるように決定することができる。本発明の化合物は、異常な細胞を、そのような細胞を死滅させ、かつ/またはその成長を阻害する目的のための放射線での処置に対してより感受性にできると考えられている。

#### 【0082】

したがって、本発明はさらに、哺乳動物における異常な細胞を放射線での処置に対して感作するための方法に関し、それは、ある量の本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグを哺乳動物に投与することを含み、当該量は、異常な細胞を放射線での処置に対して感作するのに有効である。

#### 【0083】

この方法における化合物、塩または溶媒和物の量を、本明細書中に記載したそのような化合物の有効な量を確認するための手段に従って決定することができる。本発明はまた、哺乳動物における異常な細胞成長を阻害するための方法に関し、それは、ある量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、そのプロドラッグ、またはそのアイソトープ的に標識した誘導体、ならびに血管新生抑制剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖剤から選択されたある量の1種または2種以上の物質を含む。

#### 【0084】

実際の使用において、本発明の化合物を、密な混合において医薬担体と、慣用の医薬配合手法に従って活性成分として組み合わせることができる。担体は、投与、例えば経口ま

10

20

30

40

50

たは非経口（静脈内を含む）のために所望される製剤の形態に依存して広範囲の形態を採ってもよい。経口剤形のための組成物を調製するにあたって、任意の通常の医薬媒体、例えば水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、着色剤などを、使用してもよい。

#### 【0085】

経口液体製剤の場合において、任意の通常の医薬媒体、例えば懸濁液、エリキシル剤および溶液；または担体、例えばデンプン、糖、微結晶性セルロース、希釀剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを、使用してもよい。経口固体製剤の場合において、組成物は、例えば散剤、硬質および軟質カプセルならびに錠剤の形態を採ってもよく、固体経口製剤が、液体製剤よりも好ましい。

10

#### 【0086】

投与のそれらの容易さのために、錠剤およびカプセルは、最も有利な経口投薬単位形態を表し、その場合において固体の医薬担体を、明らかに使用する。所望により、錠剤を、標準的な水性の、または非水性の手法によって被覆してもよい。そのような組成物および製剤は、少なくとも0.1パーセントの活性化合物を含まなければならない。これらの組成物中の活性化合物のパーセンテージを、当然変化させててもよく、好都合には単位の重量の約2パーセント～約60パーセントとしてもよい。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投薬量が得られる程度である。活性化合物をまた、例えば液体ドロップまたはスプレーとして鼻腔内に投与することができる。

#### 【0087】

20

錠剤、丸薬、カプセルなどはまた、結合剤、例えばトラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えばスクロース、ラクトースまたはサッカリンを含んでいてもよい。投薬単位形態がカプセルである場合には、それは、上記のタイプの材料に加えて液体担体、例えば脂肪油を含んでいてもよい。

#### 【0088】

30

様々な他の材料が、コーティングとして、または投薬単位の物理的形態を修正するために存在してもよい。例えば、錠剤を、セラック、糖または両方で被覆してもよい。シロップまたはエリキシル剤は、活性成分に加えて、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラベン、色素および風味剤、例えばサクランボまたはオレンジフレーバーを含んでいてもよい。

#### 【0089】

本発明の化合物をまた、非経口的に投与してもよい。これらの活性化合物の溶液または懸濁液を、界面活性剤、例えばヒドロキシ-プロピルセルロースと好適に混合した水中に調製することができる。分散系をまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびそれらの油中の混合物中に調製することができる。保存および使用の通常の条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を防止するための防腐剤を含む。

#### 【0090】

40

注射可能な使用に適している医薬形態は、無菌の注射可能な溶液または分散系の即時の調製のための無菌の水性溶液または分散系および無菌粉末を含む。すべての場合において、形態は、無菌でなければならず、容易なシリンジ可能性(syringability)が存在する程度に流体でなければならない。それは、製造および保存の条件下で安定でなければならず、微生物、例えば細菌および菌類の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、その好適な混合物および植物油を含む溶媒または分散媒であり得る。

#### 【0091】

あらゆる好適な投与の経路を、哺乳動物、特にヒトに本発明の化合物の有効な用量を提供するために使用してもよい。例えば経口、直腸内、局所的、非経口、眼球、肺、経鼻な

50

どを、使用してもよい。剤形は、錠剤、トローチ、分散体、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアゾールなどを含む。好ましくは、本発明の化合物を、経口的に投与する。

#### 【0092】

使用する活性成分の有効量は、使用する特定の化合物、投与の方式、処置する状態および処置する状態の重篤度に依存して変化し得る。そのような投薬は、当業者によって容易に確認され得る。

#### 【0093】

本発明の化合物が示す癌、炎症または他の増殖性疾患を処置するかまたは防止する場合には、一般的に満足な結果は、本発明の化合物を、好ましくは単一の毎日の用量として示して、動物体重1キログラムあたり約0.01ミリグラム～約100ミリグラムの毎日の投薬量で投与する場合に得られる。ほとんどの大型哺乳動物について、合計の毎日の投薬量は、約0.1ミリグラム～約100ミリグラム、好ましくは約0.2ミリグラム～約50ミリグラムである。70kgの成人のヒトの場合において、合計の毎日の用量は、一般的に約0.2ミリグラム～約200ミリグラムである。この投薬計画を、最適な治療的応答を提供するように調整してもよい。

10

#### 【0094】

本発明はまた、  
a) 本発明の化合物またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの有効量、および  
b) 有効量のさらなる医薬活性成分  
の個別のパックからなる、セット(キット)に関する。

20

#### 【0095】

当該セットは、好適な容器、例えば箱、個々の瓶、袋またはアンプルを含む。当該セットは、例えば別個のアンプルを含んでいてもよく、各々は、有効な量の本発明の化合物ならびに/またはその薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物および立体異性体、ならびにすべての比率でのその混合物、ならびに有効な量の溶解したかまたは凍結乾燥された形態でのさらなる医薬活性成分を含む。

#### 【0096】

実験の章  
本出願において出現し得るいくつかの略語は、以下のとおりである：  
略語

30

【表1】

表示	
A C N	アセトニトリル
ATP	アデノシン三リン酸
b	広いピーク
d	二重項
DMSO	ジメチルスルホキシド
DIEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DTT	ジチオトレイトイール
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
equiv.	当量
Et	エチル
h	時間
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
LC/MS	質量分析法と結合したLC/MS液体クロマトグラフィー
m	多重項
M	分子状イオン
m/z	質量対電荷の比率
Me	メチル
min	分
MS	質量分析法

【0097】

【表2】

N	規定（濃度の単位）
NMO	4-メチルモルホリンN-オキシド
NMR	核磁気共鳴
PG	保護基
psi	1平方インチあたりポンド
q	四重項(Quartette)（または四重項(quartet)）
Rf	保持因子
RT	室温
Rt.	滞留時間
s	一重項
Tert	第三
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THAB	テトラヘキシルアンモニウムブロミド
THF	テトラヒドロフラン
UV	紫外線
VIS	可視

## 【0098】

本発明の化合物を、以下のスキームおよび例の手順に従って、適切な材料を使用して調製することができ、以下の具体例によってさらに例示する。

さらに、本明細書中に記載した手順を利用することによって、当該分野における通常の技術と組み合わせて、本明細書中でクレームした本発明の付加的な化合物を、容易に調製することができる。しかしながら、例において例示される化合物は、本発明として考慮される唯一の属を形成するものと考慮するべきではない。例は、さらに本発明の化合物の製造のための詳細を例示する。当業者は、以下の調製的手順の条件およびプロセスの既知の変法を使用して、これらの化合物を調製することができることを容易に理解する。

## 【0099】

本化合物を、一般的にそれらの薬学的に許容し得る塩、例えば上記の形態で単離する。単離した塩に対応するアミン非含有塩基を、好適な塩基、例えば水性炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムでの中和、ならびに遊離した

10

20

30

40

50

アミン非含有塩基の有機溶媒中への抽出、続いて蒸発によって生成することができる。このようにして単離したアミン非含有塩基を、有機溶媒への溶解、続いて適切な酸の添加およびその後の蒸発、沈殿または結晶によって、他の薬学的に許容し得る塩にさらに変換することができる。

**【0100】**

本発明を、以下のスキームおよび例において記載した特定の態様への言及によって例示するが、これらには限定されない。スキームの中で他に示さない限り、変数は、上に記載されるものと同一の意味を有する。

他に特定しない限り、すべての出発物質を商業的な供給者から得、さらに精製せずに使用した。他に特定しない限り、すべての温度を<sup>10</sup> ℃で表し、すべての反応を室温で行う。化合物を、シリカクロマトグラフィーまたは分取HPLCのいずれかによって精製した。

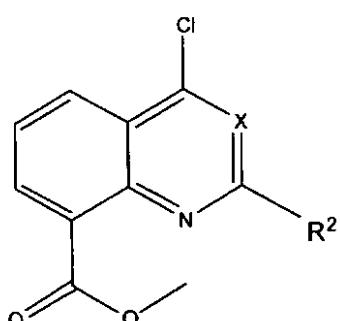
**【0101】**

本発明はまた、以下に記載したスキームおよび作業例による、式(I)および從属式1~19で表される化合物を製造する方法に関する。

**【0102】**

特に、本発明は、式(I)で表され、式中XがNであり、YがNHであり、すべての他の置換基が請求項1における式(I)に対して定義される意味を有する化合物の製造方法であって、式(IV)

**【化2】**



(IV),

20

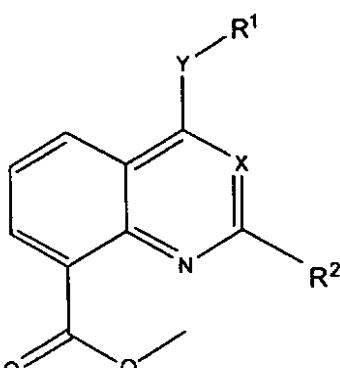
で表されるカルボン酸エステルを、式(III)



で表される化合物と反応させて、

式(II)

**【化3】**



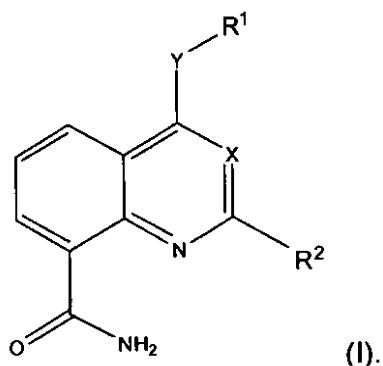
(II),

30  
40

で表される化合物を得、

それを最後に式(I)

## 【化4】

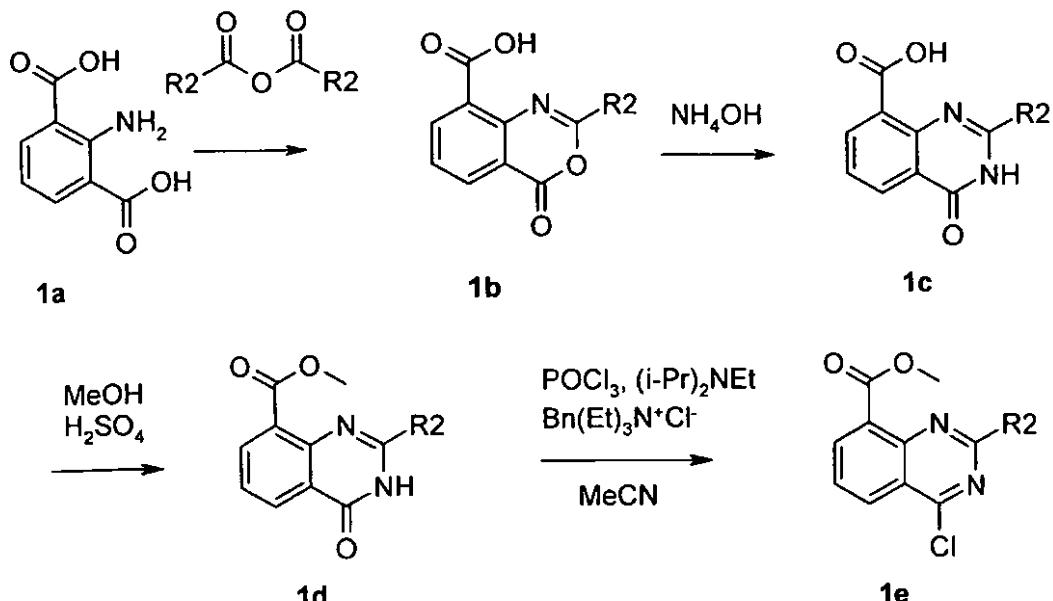


で表されるカルボン酸アミドに変換する、前記方法に関する。

## 【0103】

一般的合成手順

## 【化5】



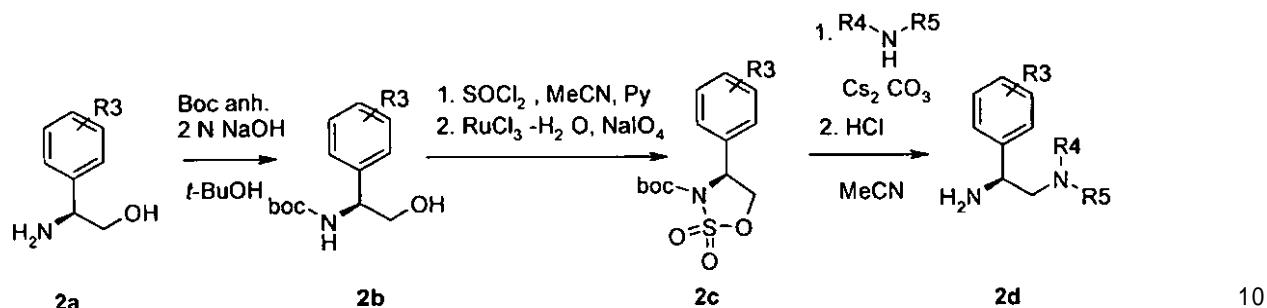
## スキーム1

置換2-アミノイソフタル酸をカルボン酸無水物と、185で4時間還流させることによって、カルボン酸1bが得られ、それは、濃水酸化アンモニウムでの処理によってオキソキナゾリンカルボン酸1cを生成した。メタノールおよび硫酸での還流条件下でのエステル化によって、メチルエステル1dが得られ、それを4-クロロ-2-キナゾリンカルボン酸メチルエステル1eに、相転移触媒の存在下でのオキシ塩化リンおよびヒューニッヒ塩基での処理によって変換した。

## 【0104】

40

## 【化6】



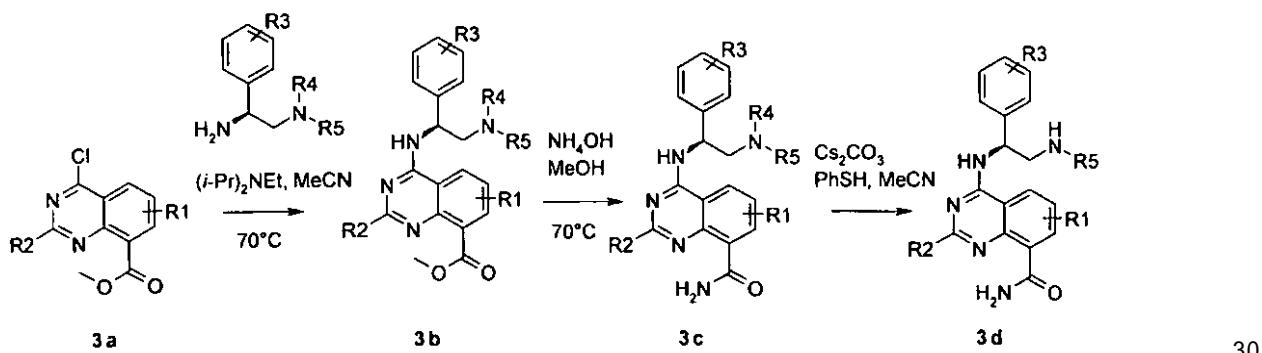
## スキーム2

アミノアルコール**2a**を、2N水酸化ナトリウムおよび溶媒としてのt-ブタノールの存在下でジカーボン酸ジ-tert-ブチルで処理して、Bocで保護されたアミノアルコール**2b**を得た。塩化チオニルでのスルホキシド中間体への環化に、ルテニウム触媒の存在下での過ヨウ素酸ナトリウムでの酸化を続けて、環状中間体**2c**を得た。第二アミンでの**2c**の求核攻撃および塩酸/メタノールでのin-situでのBoc脱保護によって、所望のアミン**2d**が得られた。

## 【0105】

## 【化7】

20



## スキーム3

4-クロロキナゾリン誘導体**3a**を第一アミン**2d**と、ヒューニッヒ塩基の存在下で反応させて、4-アミノキナゾリン中間体**3b**を得た。エステル基の7Nアンモニア/メタノール溶液でのアンモリシスによって、カルボキサミド**3c**が得られた。R4が保護ノシリル基である場合には、チオフェノールの存在下での炭酸セシウムでの脱保護によって、**3d**が得られる。

## 【0106】

## 分析的方法論

分析的LC/MSを、以下の3つの方法を使用して行った：

40

方法A : Discovery C<sup>18</sup>、5 μm、3 × 30 mmカラムを、400 μL/minの流量、試料ループ5 μL、可動相：(A) 0.1%ギ酸を有する水、可動相(B) 0.1%のギ酸を有するメタノールで使用した；滞留時間を、分で示す。方法詳細：(I) UV/VISダイオードアレー検出器G1315B(Agilent)およびFinnigan LCQ Duo MS検出器を備えたQuaternary Pump G1311A(Agilent)上で、ESI+様式で254および280 nmにおけるUV検出を伴って、15~95%の(B)の勾配で3.2 minの線形勾配において試行、(II) 95% (B)で1.4 min保持、(III) 95~15% (B)から0.1 minの線形勾配において減少、(IV) 15% (B)で2.3 min保持。

## 【0107】

方法B : Waters Symmetry C<sup>18</sup>、3.5 μm、1 mL/minの流量での4.6 × 75 m

50

mカラム、試料ループ10μL、可動相(A)は0.05%TFAを有する水であり、可動相(B)は0.05%TFAを有するACNである；滞留時間を、分で示す。方法詳細  
- (I) UV/VISダイオードアレー検出器G1315B(Agilent)およびAgilent G1956B(SL)  
MS検出器を備えたBinary Pump G1312A (Agilent)上で、ESI+様式において254および280nmにおけるUV検出を伴って、20~85%(B)の勾配で10minの線形勾配において試行、(II)85%(B)で1min保持、(III)20~85%(B)から0.2minの線形勾配において減少、(IV)20%(B)で3.8min保持。

## 【0108】

方法C：勾配：4.2min / 流量：2mL/min 99:01~0:100水+0.1% (Vol.)のTFA；アセトニトリル+0.1% (Vol.)のTFA；0.0~0.2min: 99:01; 0.2~3.8min: 99:01 0:100; 3.8~4.2min: 0:100；カラム：Chromolith Performance RP18e；長さ100mm、直径3mm；波長：220nm。10

## 【0109】

分析的キラルHPLC

分析的キラルHPLCを、ダイセル化学工業からのChiralPak AD-Hカラム(250×4.6mm)を使用して、Agilent 1100 Seriesシステム上で行った。当該方法は、5.0μLの注入容積を使用し、流量は、25で15min、1mL/minの100%メタノールであり、UV検出は、254および280nmにおいてであった。20

## 【0110】

分取HPLC

分取HPLCを、Waters Atlantis dC<sub>18</sub> OBD(登録商標)10μM(30×250mm)カラムまたはWaters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10μM(30×250mm)カラムのいずれかを使用して行った。カラムを、試料ループ(10mL)およびISCO UA-6 UV/VIS検出器を装備したWaters Prep LC 4000 System上で、60mL/minの流量で使用した。可動相を、(A)水および(B)HPLC等級アセトニトリルを含む2つの溶媒容器から取り出した。典型的な分取的試行は、線形勾配(例えば60minにわたって0~60%の溶媒B)を使用した。20

## 【0111】

## 例

以下に提示する作業例は、本発明の特定の態様を例示することを意図し、いかようにも明細書または特許請求の範囲を限定することを意図しない。

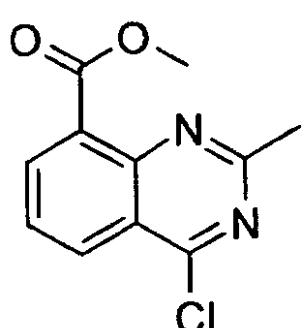
化学合成

この章において、式(I)による多数の例の化合物、およびその合成中間体のための実験的詳細を、提供する。

## 【0112】

合成中間体

## 【化8】



40

50

4 - クロロ - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキン酸メチル (1)

2 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - 3 , 1 - ベンゾキサジン - 8 - カルボン酸

2 - アミノイソフタル酸 (50.0 g; 276.0 mmol) および  $\text{Ac}_2\text{O}$  (250.0 mL; 5.00 V) を合わせ、140 °C に 4 h 加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ロータリーエバポレーター上で高度の真空中で蒸留した。残余の  $\text{AcOH}$  を、トルエンとの共沸蒸留によって除去した。残留物をエチルエーテルでスラリー化し、濾過し、固体を真空中で乾燥して、所望の中間体 (50.3 g、収率 89%) を得た。

## 【0113】

2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボン酸

2 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - 3 , 1 - ベンゾキサジン - 8 - カルボン酸 (51.5 g; 251.26 mmol) を、 $\text{NH}_4\text{OH}$  (360.0 mL; 6.98 V; 28% 溶液) に溶解した。酢酸アンモニウム (77.5 g; 1,005 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 2 h 加熱した。反応混合物を室温に冷却し、MeOH (40 mL) で希釈し、次に耐圧ビン中で 80 °C で 72 h 加熱した。反応混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、次に氷上で冷却し、濾過した。固体を真空中で乾燥して、所望の生成物 (33.5 g、収率 65%) を提供した。

## 【0114】

2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボン酸メチル

2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボン酸 (28.2 g; 138.11 mmol) を、乾燥 MeOH (1000 mL) に溶解した。硫酸 (29.4 mL; 552.44 mmol) を、アルゴン下で反応混合物に滴加した。反応混合物を一晩還流させ、室温に冷却し、次に濃縮した。固体を濾過し、真空中で乾燥して、所望の中間体を硫酸塩として提供した。

## 【0115】

硫酸塩 (40.6 g、128.36 mmol) を、 $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 中で  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.87 g、64.18 mmol) で処理した。溶解に際して、オフホワイトの沈殿物が生成した。追加の  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) を加え、pH を 6 ~ 7 に調整した。オフホワイトの固体を濾過し、 $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) で洗浄し、真空中で乾燥して、所望の中間体 (17.90 g、収率 64%) を提供した。水層を EtOAc (250 mL) で抽出して、さらに 1.10 g (収率 4%) を提供した。

30

## 【0116】

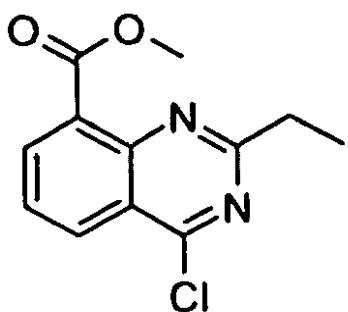
4 - クロロ - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボン酸メチル

2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボン酸メチル (2.00 g; 9.17 mmol; 1.00 当量) および 塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (4.18 g、18.33 mmol) を乾燥  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) に懸濁させた懸濁液を、DIEA (1.75 mL、10.1 mmol) で処理し、 $\text{POCl}_3$  (7.3 mL、80.2 mmol) をフラスコにゆっくり加えるとともに攪拌した。内容物を 90 °C へと 30 min 加温し、~50 °C に冷却し、アセトン / ドライアイス浴 (氷がフラスコ中で生成した) 中で冷却していた 2 N NaOH (80 mL、160 mmol) および水 (80 mL) 中にゆっくり注いだ。沈殿したオフレッド色 (off-red) 固体を濾過し、10% 水性  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 mL) で洗浄し、真空中で乾燥して、1 (1.35 g; 収率 62%) を得た。LC-MS [236.8 (M+1)]。

40

## 【0117】

【化9】



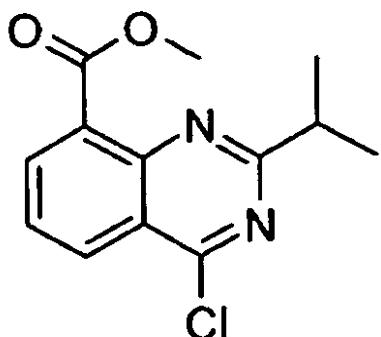
10

4 - クロロ - 2 - エチルキナゾリン - 8 - カルボン酸メチル ( 2 )

この化合物を、無水プロピオン酸を使用して、例1の一般的手順に従って製造した。 LC - MS [ 251 . 0 ( M + 1 ) ]。

【0118】

【化10】



20

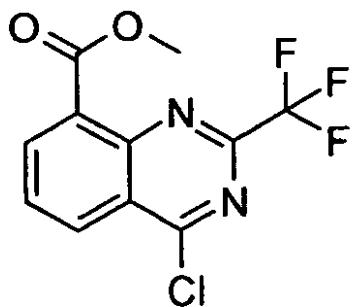
4 - クロロ - 2 - イソプロピルキナゾリン - 8 - カルボン酸メチル ( 3 )

30

この化合物を、無水イソ酪酸を使用して、例1の一般的手順に従って製造した。 LC - MS [ 265 . 0 ( M + 1 ) ]。

【0119】

【化11】



40

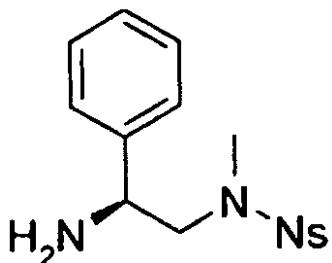
4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸メチルエステル ( 4 )

この化合物を、無水トリフルオロ酢酸を使用して、例1の一般的手順に従って製造した。 LC - MS [ 291 . 0 ( M + 1 ) ]。

【0120】

50

## 【化12】



10

N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチル ] - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホニアミド ( 5 )

[ ( 1 S ) - フェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] カルバミン酸 t e r t - ブチル S - アミノアルコール ( 1 g ) 、ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチルおよび NaOH を、 t Bu OH に懸濁させ、 70 °C で 5 h 搅拌した。反応混合物を 50 mL に冷却し、 H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) に加え、 RT で 1 h 激しく搅拌した。得られた白色沈殿物を濾過し、 H<sub>2</sub>O で洗浄し、真空の下で乾燥して、所望の中間体を提供した。

## 【0121】

[ ( 1 S ) - フェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] カルバミン酸 t e r t - ブチル S O C l<sub>2</sub> を M e C N ( 12.0 mL ) に溶解した N<sub>2</sub> 雰囲気下での溶液を、 -40 °C に冷却した。 [ ( 1 S ) - フェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] カルバミン酸 t e r t - ブチルを C H<sub>3</sub>C N ( 12.0 mL ) に溶解した溶液を、シリングを介してゆっくり滴加した。ピリジンを滴加し、反応物を 30 min 放置して搅拌し、その後ドライアイス / M e C N 浴を取り外した。

## 【0122】

反応混合物を 2 h 搅拌し、次に濃縮した。残留物を E t O A c に溶解し、シリカグラフを通して濾過した。濾液を濃縮し、真空の下で乾燥した。得られた中間体、すなわちトリクロロルテニウム水和物 ( 0.08 g ; 0.35 mmol ) およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム ( 0.21 mL ; 4.16 mmol ) を、 C H<sub>3</sub>C N ( 3 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 3 mL ) に溶解し、室温で一晩搅拌した。反応物を H<sub>2</sub>O で希釈し、 E t O A c で抽出した ( 3 × ) 。合わせた有機層をブライൻで洗浄し、 M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の 0 ~ 30 % E t O A c の勾配での Biotage 溶出によって精製して、所望の中間体 ( 600 mg 、全収率 45 % ) を得た。

## 【0123】

( ( 1 S ) - 2 - { メチル [ ( 4 - ニトロフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1 - フェニルエチル ) カルバミン酸 t e r t - ブチル ( 4 S ) - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル - 2 , 2 - ジオキシド ( 1 g ; 3.34 mmol ) 、 N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホニアミド ( 722 mg ; 3.34 mmol ) 、および C s<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> ( 0.40 mL ; 5.01 mmol ) を、 C H<sub>3</sub>C N ( 25 mL ) に溶解し、一晩搅拌した。反応混合物を濾過し、 H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) で洗浄し、真空の下で乾燥して、所望の中間体 ( 1.12 g ; 77 % ) を提供した。

## 【0124】

N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチル ] - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホニアミド

4 M の H C l / ジオキサン ( 6 mL ) を、 ( ( 1 S ) - 2 - { メチル [ ( 4 - ニトロフェニル ) スルホニル ] アミノ } - 1 - フェニルエチル ) カルバミン酸 t e r t - ブチル ( 1.05 g ; 2.41 mmol ) に加え、 50 °C で 2 時間搅拌した。反応混合物を真空の下で蒸発させて、 5 ( 763 mg ; 収率 85 % ) を白色固体 ( H C l 塩 ) として提供した

30

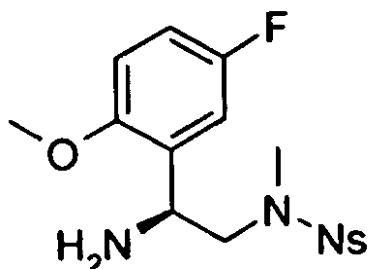
40

50

。 L C - M S [ 3 3 6 ( M + 1 ) ] 。

【 0 1 2 5 】

【 化 1 3 】



10

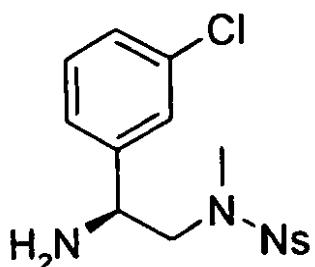
N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) エチル ] - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 6 )

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。L C - M S [ 3 8 4 ( M + 1 ) ] 。

【 0 1 2 6 】

【 化 1 4 】

20



30

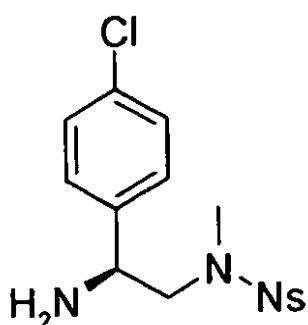
N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 7 )

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。L C - M S [ 4 0 7 ( M + 1 ) ] 。

【 0 1 2 7 】

【 化 1 5 】

40



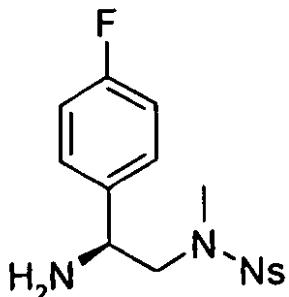
N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 8 )

50

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC - MS [ 370 (M + 1) ]。

【0128】

【化16】



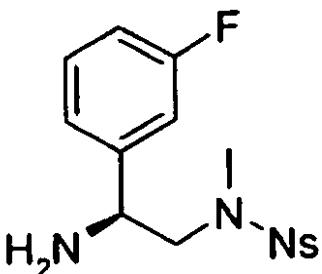
10

N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 9 )

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して調製した。LC - MS [ 354 (M + 1) ]。

【0129】

【化17】



30

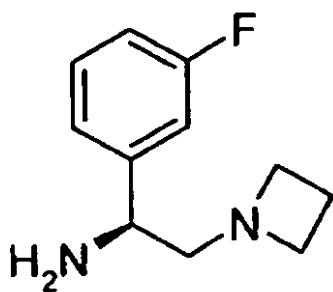
N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) エチル ] - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 10 )

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC - MS [ 354 (M + 1) ]。

【0130】

【化18】

40



( 1 S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) エタンアミン ( 1 )

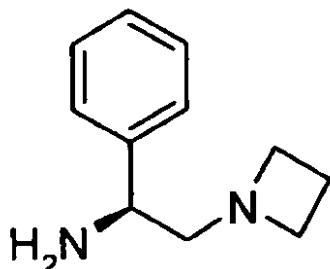
50

1 )

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、アゼチジンおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。L C - M S [ 1 9 5 ( M + 1 ) ]。

【 0 1 3 1 】

【 化 1 9 】



10

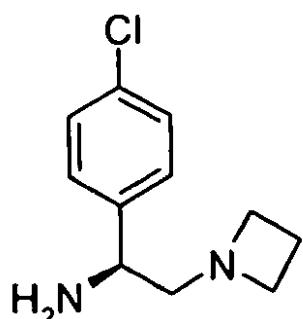
( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - フェニル - エチルアミン ( 1 2 )

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、アゼチジンおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。L C - M S [ 1 7 7 ( M + 1 ) ]。

【 0 1 3 2 】

20

【 化 2 0 】



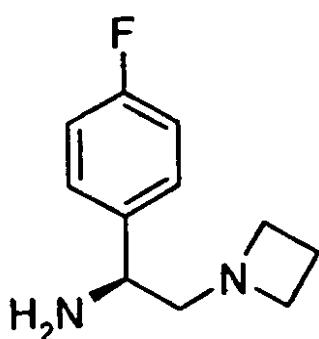
30

( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エチルアミン ( 1 3 )

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、アゼチジンおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。L C - M S [ 2 1 1 ( M + 1 ) ]。

【 0 1 3 3 】

【 化 2 1 】



40

( 1 S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタンアミン ( 1

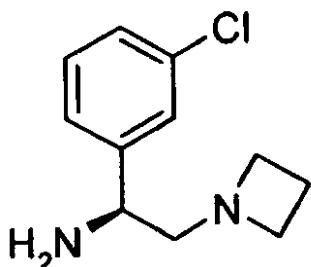
50

4 )

この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、アゼチジンおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。L C - M S [ 1 9 5 ( M + 1 ) ]。

【 0 1 3 4 】

【 化 2 2 】



10

( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - エチルアミン ( 1 5 )

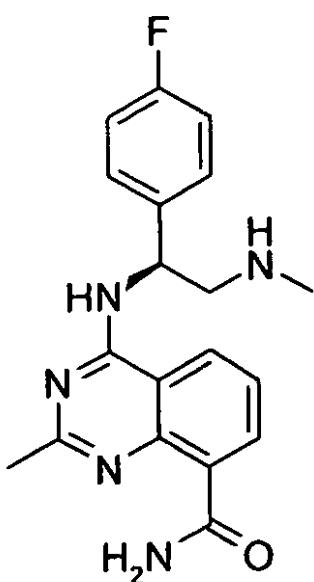
この化合物を、例 5 の一般的手順に従って、アゼチジンおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。L C - M S [ 2 1 1 ( M + 1 ) ]。

【 0 1 3 5 】

20

式 ( I ) による例の化合物

【 化 2 3 】



30

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 1 6 )

I C<sub>5</sub>o p 7 0 S 6 K [ n M ] : 2 . 8

4 - [ ( ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - { メチル [ ( 4 - ニトロフェニル ) スルホニル ] アミノ } エチル ) - アミノ ] - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボン酸メチル

1 ( 1 0 0 m g ; 0 . 4 2 m m o l ) 、 9 ( 1 2 3 m g ; 0 . 3 2 m m o l ) 、 および D I E A ( 0 . 2 3 m L ) を、 C H<sub>3</sub>C N ( 4 m l ) に溶解し、 7 0 ° で 7 2 h 搅拌した。反応混合物を濃縮して、所望の粗製の中間体を提供した。

【 0 1 3 6 】

40

50

4 - [ ( ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - { メチル [ ( 4 - ニトロフェニル ) スルホニル ] アミノ } エチル ) アミノ ] - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド

粗製の 4 - [ ( ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - { メチル [ ( 4 - ニトロフェニル ) スルホニル ] アミノ } エチル ) アミノ ] - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボン酸メチル ( 177 mg ; 0.32 mmol ) を、メタノール性アンモニア ( 10 mL, 7 M ) で処理し、70°で一晩攪拌した。

反応混合物を濃縮して、所望の粗製の中間体を提供した。 ( M + H ) 539.1.

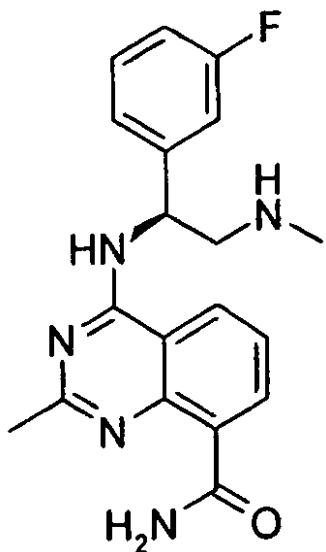
**【 0137 】**

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド 10

粗製の 4 - [ ( ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - { メチル [ ( 4 - ニトロフェニル ) スルホニル ] アミノ } エチル ) - アミノ ] - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 161 mg ; 0.30 mmol ) および C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 488 mg ; 1.50 mmol ) を、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN ( 7 mL ) に懸濁させ、室温で 10 分間攪拌した。ベンゼンチオール ( 0.12 mL ; 1.20 mmol ) を、シリングを介して加え、溶液を、室温で一晩激しく攪拌した。反応混合物を濃縮し、DMSO ( 3 mL ) に溶解し、逆相クロマトグラフィー ( Yamazen、塩基性緩衝液 ) によって精製して、916? ( 46 mg ; 収率 43% ) を遊離塩基として提供した。 LC - MS [ 354 ( M + 1 ) ]。

**【 0138 】**

**【 化 24 】**



20

30

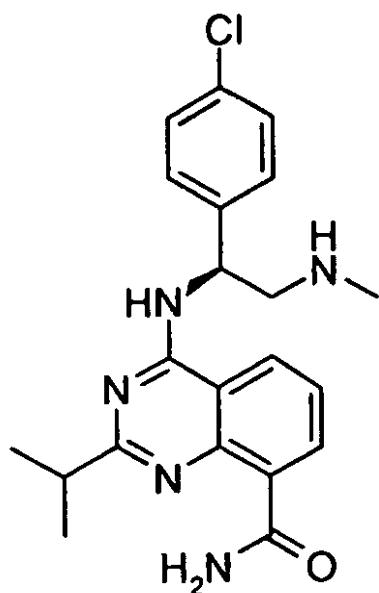
4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 17 ) 40

I C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S p 70 S 6 K [ nM ] : 139

この化合物を、1および10を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。LC - MS [ 354 . 2 ( M + 1 ) ]。

**【 0139 】**

【化25】



10

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ }

20

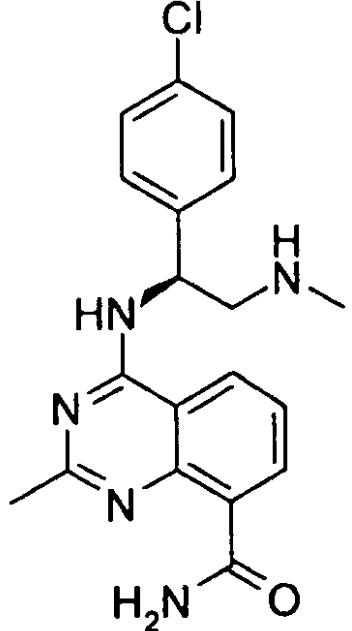
} - 2 - イソプロピルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 18 )

I C<sub>5</sub>o p 70S6K [nM] : 23

この化合物を、3および8を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。L C - M S [ 398 . 2 ( M + 1 ) ]。

【0140】

【化26】



30

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ }

40

} - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 19 )

I C<sub>5</sub>o p 70S6K [nM] : 0 . 83

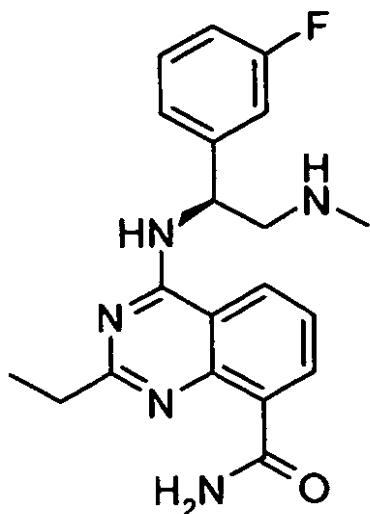
この化合物を、1および8を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。L C -

50

M S [ 3 7 0 . 2 ( M + 1 ) ] 。

【 0 1 4 1 】

【 化 2 7 】



10

2 - エチル - 4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ )

20

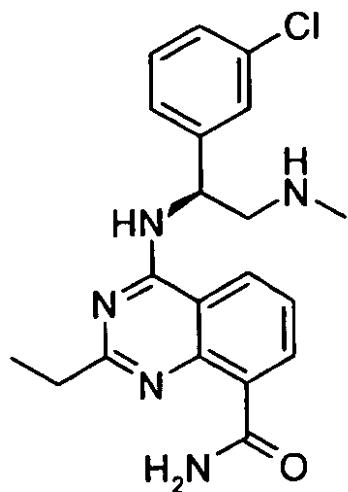
エチル ] アミノ } キナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 2 0 )

I C<sub>5</sub>o p 7 0 S 6 K [ n M ] : 1 . 9 7

この化合物を、2および10を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。L C - M S [ 3 6 8 . 2 ( M + 1 ) ] 。

【 0 1 4 2 】

【 化 2 8 】



30

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ

40

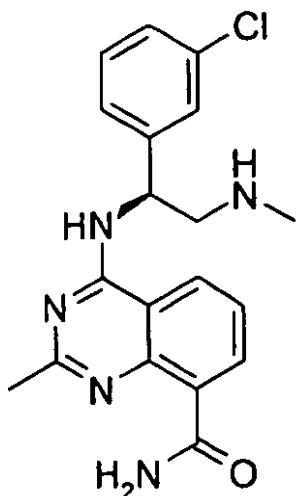
} - 2 - エチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 2 1 )

I C<sub>5</sub>o p 7 0 S 6 K [ n M ] : 0 . 8 7

この化合物を、2および7を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。L C - M S [ 3 8 4 . 2 ( M + 1 ) ] 。

【 0 1 4 3 】

## 【化 29】



10

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ }  
} - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 22 )

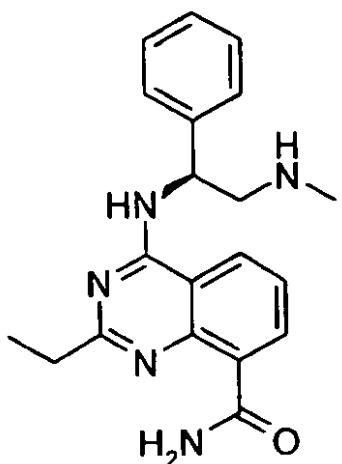
20

I C<sub>5</sub>o p 70S6K [ nM ] : 0.98

この化合物を、1および7を使用して、例16の一般的手順に従って調製した。LC - MS [ 370.1 ( M + 1 ) ]。

【0144】

## 【化 30】



30

2 - エチル - 4 - { [ ( 1 S ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 1 - フェニルエチル ] アミノ }  
キナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 23 )

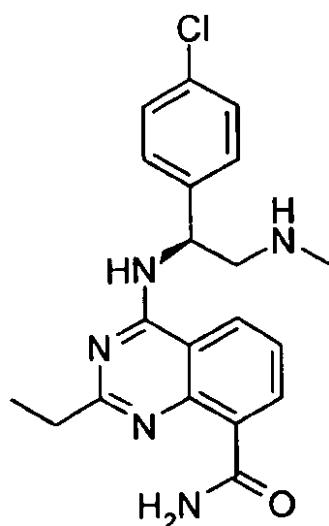
40

I C<sub>5</sub>o p 70S6K [ nM ] : 11

この化合物を、2および5を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。LC - MS [ 350.2 ( M + 1 ) ]。

【0145】

【化31】



10

4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ }  
} - 2 - エチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 24 )

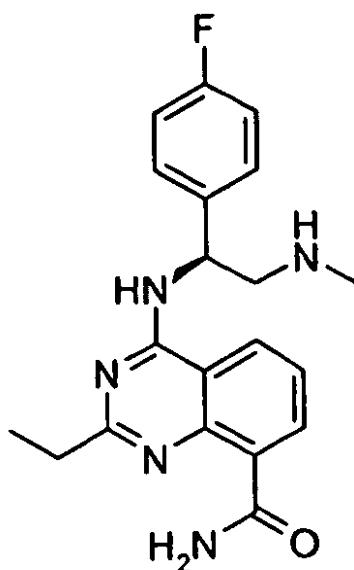
IC<sub>50</sub> p70S6K[nM] : 1.4

20

この化合物を、2および8を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。LC-MS [ 384.2 (M+1) ]。

【0146】

【化32】



30

2 - エチル - 4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } キナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 25 )

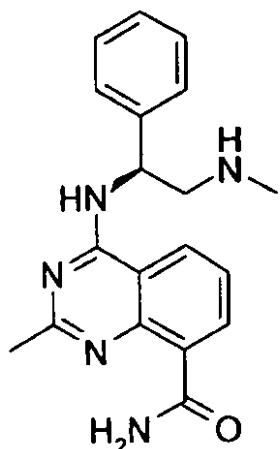
IC<sub>50</sub> p70S6K[nM] : 10

40

この化合物を、2および9を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。LC-MS [ 368.2 (M+1) ]。

【0147】

【化33】



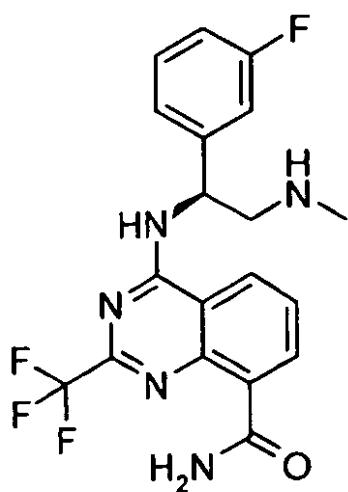
2 - メチル - 4 - { [ ( 1 S ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 1 - フェニルエチル ] アミノ }  
キナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 2 6 )

I C<sub>5</sub>o p 70S6K [ nM ] : 6 . 4 6

この化合物を、1および5を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。L C -  
M S [ 3 3 6 ( M + 1 ) ]。

【0148】

【化34】



4 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - ( トリフルオロメチル ) - キナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 2 7 )

I C<sub>5</sub>o p 70S6K [ nM ] : 4 . 3

この化合物を、4および10を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。L C -  
M S [ 4 0 8 ( M + 1 ) ]。

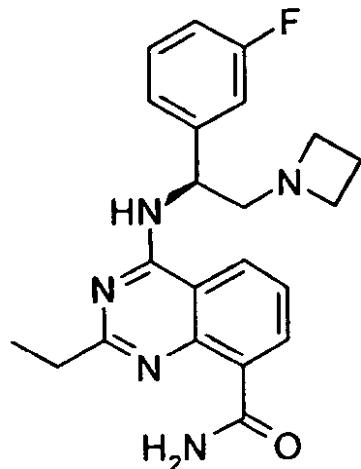
【0149】

30

40

30

【化35】



10

4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド (28)

I C<sub>5</sub>O p 70 S 6 K [nM] : 18.5

4 - [(S) - 3 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - (3 - フルオロフェニル) - プロピル] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸メチルエステル

20

2 (100mg; 0.40mmol)、11 (69mg; 0.36mmol; 0.90当量) および T E A (0.28mL; 1.99mmol) を、C H<sub>3</sub>C N (6mL) に溶解し、一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の中間体を提供した。

L C - M S [409 (M + 1)]。

【0150】

4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド

4 - { [(1S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (3 - フルオロフェニル) エチル] アミノ} - 2 - エチルキナゾリン - 8 - カルボキシン酸メチル (70.00mg; 0.17mmol) を、メタノール性アンモニア (0.98mL; 7.00M; 6.85mmol) に懸濁させ、24 h 攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH : EtOAc = 1 : 9) によって精製して、28 (15mg) を提供した。

30

【0151】

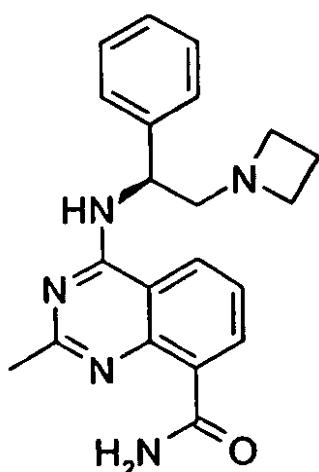
【化36】

LC-MS [394 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.21 (3H), 1.91 (2H), 2.50 (2H), 2.74 (3H), 3.00 (1H), 3.13 (2H), 5.50 (1H), 7.22 (1H), 7.30 (2H), 7.44 (2H), 7.54 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.69 (1H).

40

【0152】

【化37】



10

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - フェニル - エチルアミノ ] - 2 - メチル  
- キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド ( 2 9 )

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [ n M ] : 5 . 8 4

この化合物を、1および12を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

20

【0153】

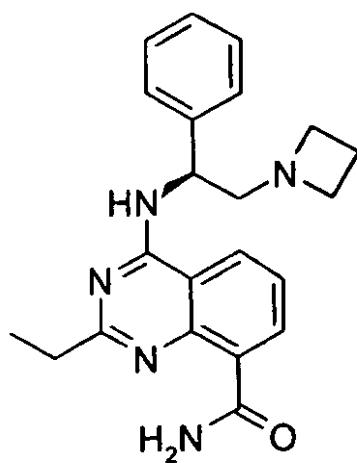
【化38】

LC-MS [362 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.90 (2H), 2.47 (5H), 2.74 (1H), 2.97 (1H), 3.16 (2H), 5.49 (1H), 7.22 (1H), 7.30 (4H), 7.44 (2H), 7.54 (1H), 7.78 (1H), 8.55 (3H), 10.69 (1H).

【0154】

【化39】

30



40

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - フェニル - エチルアミノ ] - 2 - エチル  
- キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド ( 3 0 )

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [ n M ] : 3 3 . 6

この化合物を、2および12を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

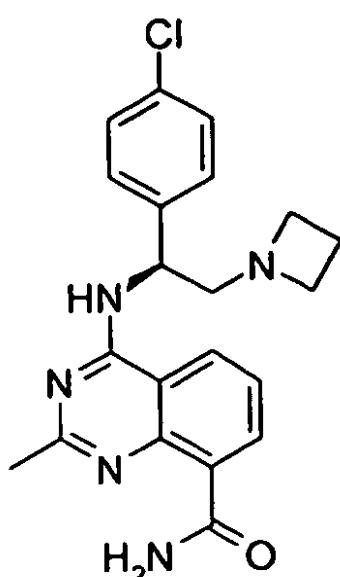
【0155】

【化40】

LCMS [376 (M+1)].  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.21 (3H), 1.91 (2H), 2.50 (2H), 2.74 (3H), 3.00 (1H), 3.13 (2H), 5.50 (1H), 7.22 (1H), 7.30 (3H), 7.44 (2H), 7.54 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.69 (1H).

【0156】

【化41】



10

20

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド ( 3 1 )

I C<sub>5</sub>O p 70S6K [nM] : 2.6

この化合物を、1および13を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

【0157】

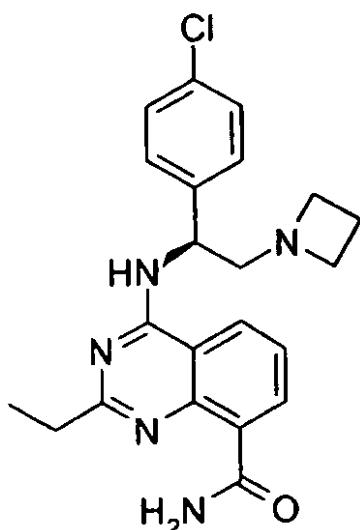
30

【化42】

LC-MS [397 (M+1)].  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.90 (2H), 2.46 (3H), 2.50 (2H), 2.74 (1H), 2.97 (1H), 3.16 (2H), 5.45 (1H), 7.47 (2H), 7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.55 (1H).

【0158】

【化43】



10

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド ( 32 )

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [ n M ] : 5 . 5

20

この化合物を、2および13を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

【0159】

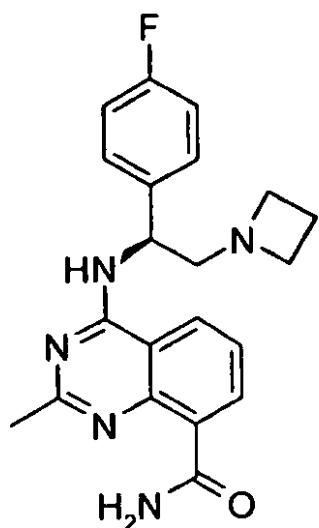
【化44】

LCMS [411 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.21 (3H), 1.91 (2H), 2.5 (1H), 2.73 (3H), 2.98 (1H), 3.13 (3H), 5.43 (1H), 7.37 (3H), 7.47 (2H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.66 (1H).

【0160】

【化45】

30



40

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド ( 33 )

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [ n M ] : 4 4

この化合物を、1および14を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

【0161】

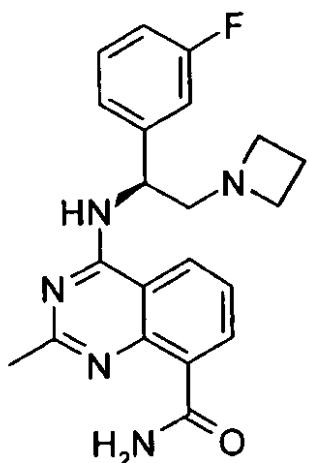
50

【化46】

LCMS [380 (M+1)].  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.90 (2H), 2.47 (5H), 2.7461 (1H), 2.97 (1H), 3.16 (2H), 5.49 (1H), 7.47 (2H), 7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.55 (1H).

【0162】

【化47】



10

20

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド ( 34 )

IC<sub>50</sub> p70S6K [nM] : 7

この化合物を、1および11を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

【0163】

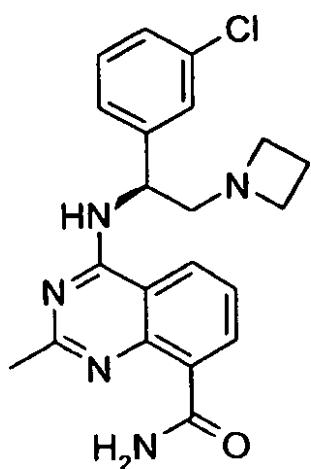
【化48】

LC-MS [380 (M+1)].  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.4821 (5H), 2.75 (1H), 2.98 (1H), 3.16 (2H), 5.49 (1H), 7.47 (2H), 7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.55 (1H).

30

【0164】

【化49】



40

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ]

50

]-2-メチル-キナゾリン-8-カルボン酸アミド(35)I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 1.3

この化合物を、1および15を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

【0165】

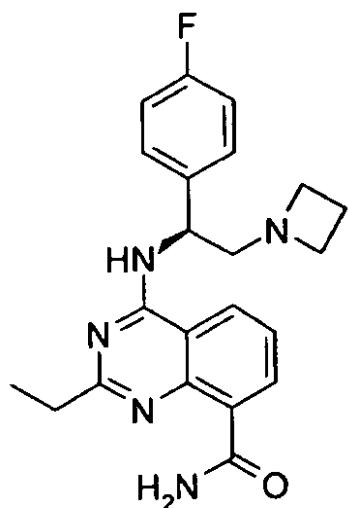
【化50】

LC-MS [396 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.91 (2H), 2.48 (5H), 2.74 (1H), 2.98 (1H), 3.16 (2H), 5.49 (1H), 7.47 (2H), 7.52 (1H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.55 (1H).

10

【0166】

【化51】



20

4-[(S)-2-アゼチジン-1-イル-1-(4-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-2-エチル-キナゾリン-8-カルボン酸アミド(36)I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 30

30

この化合物を、2および14を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

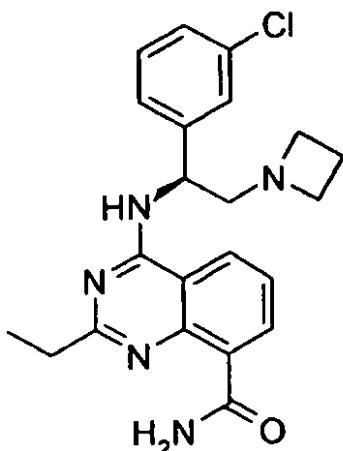
【0167】

【化52】

LC-MS [394 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.21 (3H), 1.99 (2H), 2.50 (1H), 2.73 (3H), 2.98 (1H), 3.13 (3H), 5.43 (1H), 7.37 (3H), 7.47 (2H), 7.78 (1H), 8.56 (3H), 10.66 (1H).

【0168】

【化53】



10

4 - [ ( S ) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - エチルアミノ ] - 2 - エチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド ( 37 )

I C<sub>5</sub> O p 7 0 S 6 K [ n M ] : 1 . 7

この化合物を、2および15を使用して、例28の一般的手順に従って製造した。

【0169】

【化54】

20

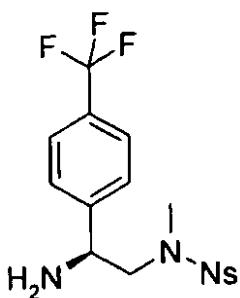
LC-MS [410 (M+1)]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.23 (3H), 1.94 (2H), 2.50 (1H), 2.75 (3H), 2.98 (1H), 3.20 (3H), 5.43 (1H), 7.35 (3H), 7.44 (2H), 7.78 (1H), 8.53 (3H), 10.64 (1H).

【0170】

合成中間体

【化55】

30



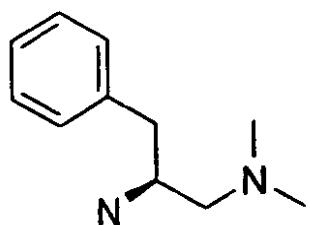
N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) エチル ] - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 38 )

40

この化合物を、例5の一般的手順に従って、N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。 LC - MS [ 404 ( M + 1 ) ]。

【0171】

## 【化56】

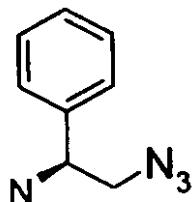


(S)-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチル-3-フェニルプロパン-1, 2-ジアミン(39) 10

この化合物を、例5の一般的手順に従って、ジメチルアミンおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC-MS [179 (M+1)]。

【0172】

【化57】



20

(S)-2-アジド-1-フェニルエチルアミン(40)

[((1S)-フェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル(237mg、1.0mmol、1.0当量)およびTEA(278μL; 2.0mmol; 2.0当量)をDCM(5mL)に溶解した溶液に、0で、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(210mg、1.1mmol、1.1当量)を、分割して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。粗製物を、ヘキサン中の0~30%酢酸エチルでのBiotageによって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸(2S)-2-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-2-フェニルエチルを白色固体として93%収率で得た。 30

【0173】

4-メチルベンゼンスルホン酸(2S)-2-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-2-フェニルエチル(350mg、0.9mmol、1.0当量)およびアジ化ナトリウム(117mg、1.8mmol、2.0当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の混合物を、65で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、[(1S)-2-アジド-1-フェニルエチル]カルバミン酸tert-ブチルを90%収率で得た。

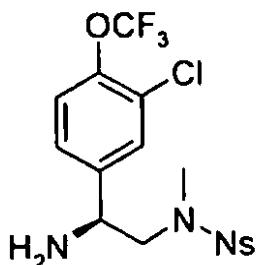
【0174】

[((1S)-2-アジド-1-フェニルエチル]カルバミン酸tert-ブチル(210mg、0.8mmol、1.0当量)をTHF(2mL)に溶解した溶液に、ジオキサン(2.0mL、8.0mmol、10.0当量)中の4.0M塩化水素を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈した。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄して、(S)-2-アジド-1-フェニルエチルアミン40を白色固体として85%収率で得た。LC-MS [163 (M+1)]。

【0175】

40

【化 5 8】



10

(S)-N-(2-アミノ-2-[(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル]-N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(41)

この化合物を、例5の一般的手順に従って、N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC-MS [454 (M+1)]。

【0176】

【化59】



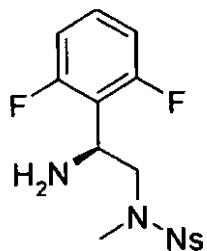
20

(S)-N-(2-アミノ-2-[(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(42)

この化合物を、例5の一般的手順に従って、N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC-MS [372 (M+1)]。

【0177】

【化60】



30

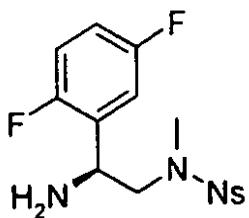
(S)-N-(2-アミノ-2-[(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(43)

この化合物を、例5の一般的手順に従って、N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC-MS [372 (M+1)]。

【0178】

40

【化 6 1】

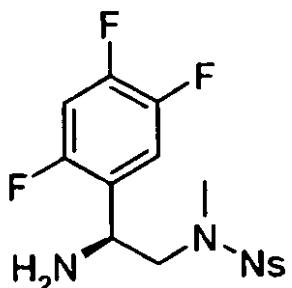


(S)-N-(2-アミノ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル)-N-メチル  
-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(44) 10

この化合物を、例5の一般的手順に従って、N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC-MS [372 (M+1)]。

【0179】

【化 6 2】



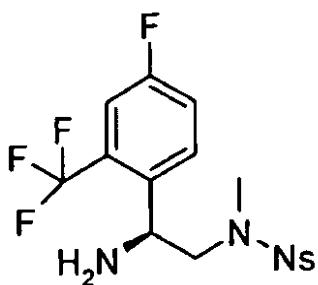
20

(S)-N-(2-アミノ-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)-N-  
メチル-4-ニトロベンゼン-スルホンアミド(45)

この化合物を、例5の一般的手順に従って、N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC-MS [390 (M+1)]。 30

【0180】

【化 6 3】



40

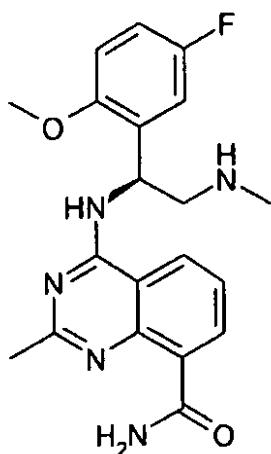
(S)-1-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-N<sup>2</sup>2<sup>\*,</sup>, N<sup>2</sup>2<sup>\*-</sup>  
ジメチル-エタン-1,2-ジアミン(46)

この化合物を、例5の一般的手順に従って、N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して製造した。LC-MS [422 (M+1)]。

【0181】

式(I)による例の化合物

## 【化 6 4】



10

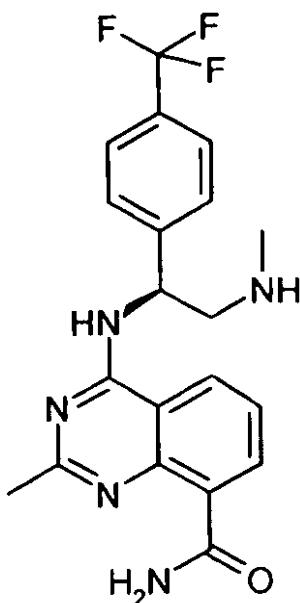
4 - [(S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチルアミノ - エチルアミノ] - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド (47)

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 1 2

この化合物を、1および6を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。L C - 20  
M S [ 384 (M + 1) ]。

【0182】

## 【化 6 5】



30

2 - メチル - 4 - [(S) - 2 - メチルアミノ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミノ] - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド (48)

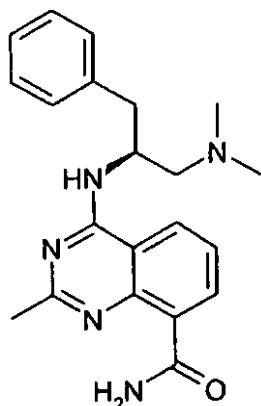
I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 1

この化合物を、1および38を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。L C - M S [ 404 (M + 1) ]。

【0183】

40

## 【化 6 6】



10

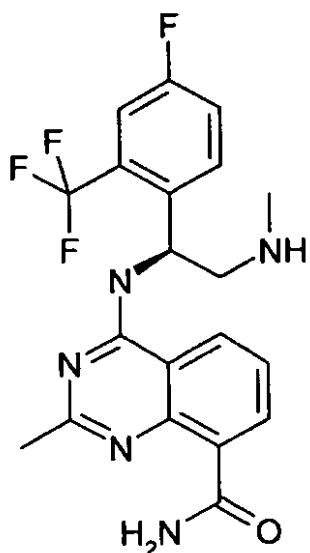
4 - ((S) - 1 - ベンジル - 2 - ディメチルアミノ - エチルアミノ) - 2 - メチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド (49)

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 452

この化合物を、1および39を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。LC-MS [364 (M+1)]。

## 【0184】

## 【化 6 7】



20

30

4 - [(1S) - 1 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - (メチルアミノ)エチル] アミノ - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド (50)

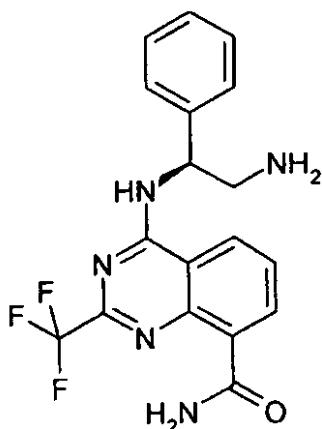
I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 260

この化合物を、1および46を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。LC-MS [422 (M+1)]。

## 【0185】

40

## 【化68】



4 - ((S) - 2 - アミノ - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド (51)

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 8

塩化物4 (175 mg、0.60 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.53 mL、3.0 mmol)をテトラヒドロフラン(8.0 mL)に溶解した溶液に、アミン40 (132 mg、0.66 mmol)を加え、反応物を65 ℃に16時間加熱した。反応物を飽和塩化ナトリウムで希釈し、酢酸エチルを加えた。二相混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残留物のカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン～ジクロロメタン中の10%メタノール)によって、生成物が淡い黄色の発泡体として得られた。LCMS(ESI) 417 (M+H)。

## 【0186】

この材料をイソプロパノール(5.0 mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(10.0 mL)をゆっくり加え、反応物を室温で16時間攪拌した。反応物の合計容積を真空で1/4に減少させ、この溶液を飽和重炭酸ナトリウムおよび酢酸エチルで希釈した。二相溶液を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出物を、粗製の4 - ((S) - 2 - アジド - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミドに濃縮し、その主なピークは、LC/MS分析によって正確なm/zを示した。LCMS(ESI) 402 (M+H)。

## 【0187】

粗製のアジ化物をエタノール(15 mL)に溶解し、触媒量の炭素上の5%パラジウムを加えた。不均一な溶液を水素の雰囲気下で2時間攪拌し、次に懸濁液を、セライト(Celite)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して淡い黄色のフィルムとした。この材料を、テトラヒドロフラン(5.0 mL)に再度溶解し、ジオキサン(4.0 mL)中の4 N 塩酸で15分間処理した。反応物を次に濃縮して乾燥させ、得られた固体をジエチルエーテルで3回粉末化して、表題化合物(HCl塩)を淡い黄色の粉末(202 mg)として、前の4つのステップに対して57%で得た。

## 【0188】

## 【化69】

LC-MS [376 (M+1)]. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.19 - 3.38 (m, 1 H)  
3.67 - 3.89 (m, 1 H) 5.76 (br. s., 1 H) 7.31 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=7.52 Hz, 2 H)  
7.55 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 7.84 (t, J=7.86 Hz, 1 H) 7.89 - 8.06 (m, 1 H) 8.63 (dd,  
J=7.52, 1.37 Hz, 1 H) 9.01 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 9.48 (br. s., 1 H) 9.90 (s, 1 H).

## 【0189】

10

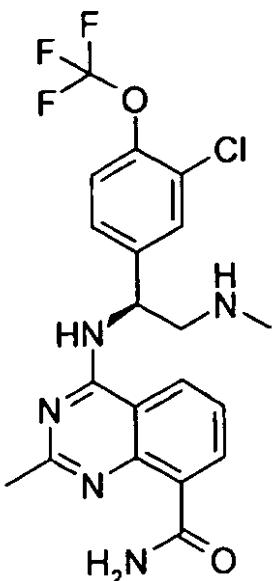
20

30

40

50

## 【化70】



10

(S)-4-((1-(3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)amino)-2-methylquinazolin-8-carboxylic acid (52)

20

I C<sub>5</sub> O p 7 0 S 6 K [nM] : 1

4 - ((2 - (4 - アミノ - N - メチルフェニルスルホンアミド) - 1 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)アミノ) - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド (S) - メチル

2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボン酸メチル (91 . 65 mg ; 0 . 42 mmol ; 1 . 20 当量) を NMP (3 mL) に溶解した溶液に、1 , 8 - ディアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (104 . 58 μL ; 0 . 70 mmol ; 2 . 00 当量) を加えた。溶液を室温で 5 分間攪拌し、次に PyBOP (273 . 21 mg ; 0 . 52 mmol ; 1 . 50 当量) を加え、10 分間攪拌し、その後 N - (2S) - 2 - アミノ - 2 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] エチル - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド塩酸塩 41 (171 . 60 mg ; 0 . 35 mmol ; 1 . 00 当量) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (60 . 96 μL ; 0 . 35 mmol ; 1 . 00 当量) を NMP (1 mL) に溶解した溶液を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。

30

## 【0190】

14 hr 後、反応物を水で希釈し、分取 HPLC によって精製して、110 mg (41 %) の 4 - ((2 - (4 - アミノ - N - メチルフェニルスルホンアミド) - 1 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)アミノ) - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボン酸 (S) - メチルを得た。LC - MS [655 (M + 1)]。

40

## 【0191】

(S)-4 - ((2 - (4 - アミノ - N - メチルフェニルスルホンアミド) - 1 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)アミノ) - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド

磁気攪拌棒を備えた反応バイアルに、4 - [(1S) - 1 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル [(4 - ニトロフェニル)スルホニル] アミノエチル]アミノ] - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド (S) - メチル (268 . 82 mg ; 0 . 35 mmol ; 1 . 00 当量)、DMSO (2 mL)、IPA (2 mL) および濃 NH<sub>4</sub>OH (2 mL) を加えた。容器を密閉し、反応物を 70 度で一晩攪拌した。

反応物を精製操作し (EA / 水)、次に濃縮して、80 mg (36 %) の粗製の中間体

50

を得た。L C - M S [ 6 4 0 ( M + 1 ) ]。

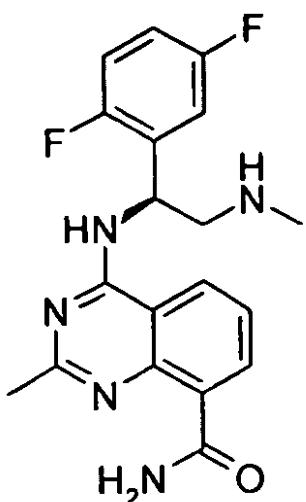
【 0 1 9 2 】

( S ) - 4 - ( ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 - ( デミチルアミノ ) エチル ) アミノ ) - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド

粗製の ( S ) - 4 - ( ( 2 - ( 4 - アミノ - N - メチルフェニルスルホニアミド ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) エチル ) アミノ ) - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 8 0 . 0 0 m g ; 0 . 1 3 m m o l ; 1 . 0 0 当量 ) を、アセトニトリル ( 4 . 0 m L ) に溶解した。炭酸セシウム ( 2 4 5 m g , 6 . 0 当量 ) を加え、懸濁液を 1 0 分間攪拌した。ベンゼンチオール ( 5 1 . 1 8  $\mu$  L ; 0 . 5 0 m m o l ; 4 . 0 0 当量 ) を、シリングを介して加え、溶液を室温で一晩激しく攪拌した。水 ( 3 m L ) を加え、均一な反応物を分取 H P L C によって直接精製して、2 8 m g ( 4 1 % ) の化合物 5 2 が得られる。L C - M S [ 4 5 4 ( M + 1 ) ]。

【 0 1 9 3 】

【 化 7 1 】



20

( S ) - 4 - ( ( 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル )  
アミノ ) - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 5 3 )

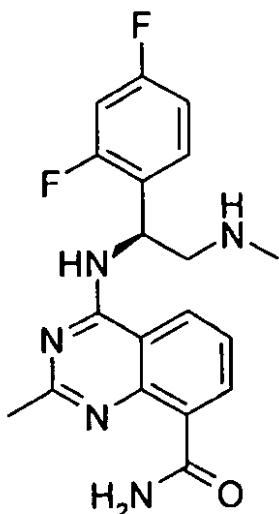
30

I C <sub>5</sub> <sub>0</sub> p 7 0 S 6 K [ n M ] : 3

この化合物を、1 および 4 4 を使用して、例 5 2 の一般的手順に従って製造した。L C - M S [ 3 7 2 ( M + 1 ) ]。

【 0 1 9 4 】

## 【化72】



10

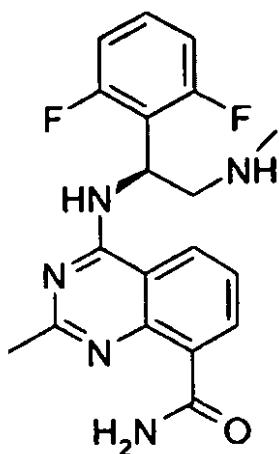
(S)-4-((1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)-2-メチルキナゾリン-8-カルボキサミド(54)

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 7

この化合物を、1および42を使用して、例52の一般的手順に従って製造した。L C 20  
- M S [ 372 (M + 1) ]。

【0195】

## 【化73】



30

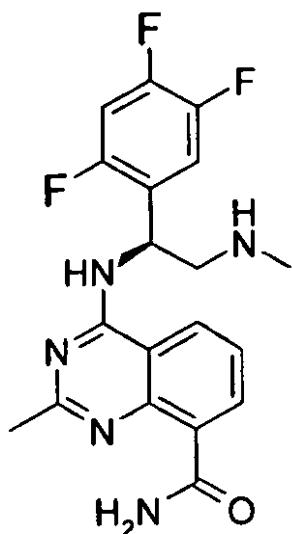
(S)-4-((1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)-2-メチルキナゾリン-8-カルボキサミド(55)

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 6

この化合物を、1および43を使用して、例52の一般的手順に従って製造した。L C 40  
- M S [ 372 (M + 1) ]。

【0196】

【化74】



10

(S)-2-メチル-4-((2-(メチルアミノ)-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-カルボキサミド(56)

IC<sub>50</sub> p70S6K[nM] : 1

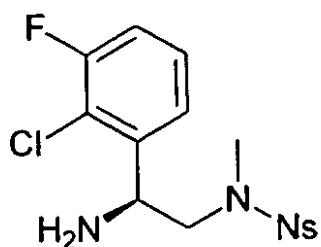
20

この化合物を、1および45を使用して、例52の一般的手順に従って製造した。LC-MS [390 (M+1)]。

【0197】

合成中間体

【化75】



30

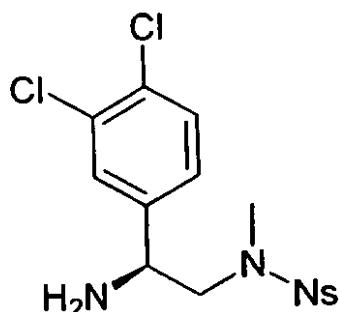
N-(2S)-アミノ-2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル-N-メチル-4-ニトロベンゼン-スルホンアミド(57)

この化合物を、N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して、例5の一般的手順に従って調製した。LC-MS [388.1 (M+1)]。

【0198】

40

【化76】



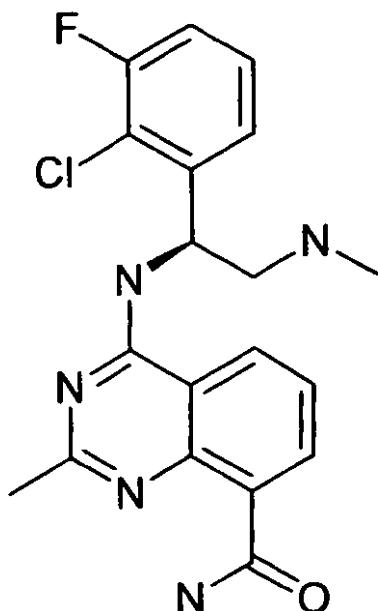
N - ( 2 S ) - アミノ - 2 - ( 3 , 4 - デクロロフェニル ) エチル ) - N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 58 )

この化合物を、N - メチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドおよび対応するアミノアルコールを使用して、例 5 の一般的手順に従って製造した。LC - MS [ 404 . 1 ( M + 1 ) ]。

【0199】

式( I )による例の化合物

【化77】



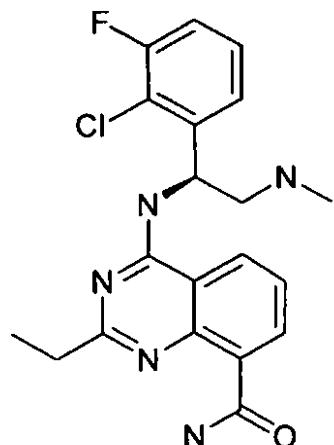
( S ) - 4 - ( ( 1 - ( 2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) アミノ ) - 2 - メチルキナゾリン - 8 - カルボキサミド ( 59 )

この化合物を、1 および 57 を使用して、例 16 の一般的手順に従って製造した。LC - MS [ 370 . 2 ( M + 1 ) ]。

【0200】

40

## 【化78】



10

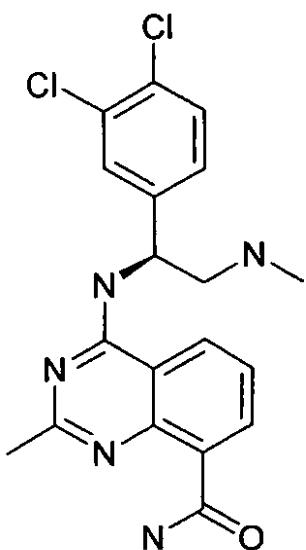
(S)-4-((1-(2-(クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(メチルアミノ)エチル)アミノ)-2-エチルキナゾリン-8-カルボキサミド(60)

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 9

この化合物を、2および57を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。LC-MS [402.4 (M+1)]。

【0201】

【化79】



20

30

(S)-4-((1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(methylamino)ethyl)アミノ)-2-メチルキナゾリン-8-カルボキサミド(61)

I C<sub>5</sub>o p 70 S 6 K [nM] : 330

40

この化合物を、1および58を使用して、例16の一般的手順に従って製造した。LC-MS [404.4 (M+1)]。

【0202】

生物学的活性

P70S6K酵素アッセイ

P70S6K阻害剤化合物を希釈し、96ウェルプレート中に配置する。以下の構成成分を含む反応混合物を、次に化合物プレートに加えて、酵素反応を開始する；P70S6K (3 nM、T412E変異体、Millipore)を、24 μMのATPと、100 mMのHepes (pH 7.5)、5 mMのMgCl<sub>2</sub>、1 mMのDTT、0.015%のBrijおよび1 μMの基質ペプチドFITC-AHAKRRRLSSLRA-OH (S6リボソーム

50

タンパク質配列に由来、F I T C = フルオレセインイソチオシアネート、A H A = 6 - アミノヘキサン酸)を含むアッセイ緩衝液中で混合する。反応物を25℃で90minインキュベートし、次に10mMのEDTAを加えて、反応を停止する。基質および生成物(リン酸化)ペプチドの比率を、Caliper Life Sciences Lab Chip 3000上で、-1.4psiの圧力、ならびにそれぞれ-3000および-700の上流および下流電圧を使用して分析する。生成物ピークは、得られたクロマトグラム上で、基質ピークの前に決定される。

#### 【0203】

化合物の阻害能(inhibitory potential)を評価するために、IC<sub>50</sub>値を、上記の化学合成の章に示したように決定した。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
	A 6 1 P 43/00 1 1 2

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(74)代理人 100135943

弁理士 三橋 規樹

(72)発明者 ハック , バヤード , アール .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 7 6、サドベリー、ウッドメア ドライブ 5 0

(72)発明者 ニーゲ , コンスタンティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 7 8、ベルモント、アパートメント# 3、マルボロ

ストリート 1 5

(72)発明者 ジョーンズ , レイナルド シー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 5 1、ローウェル、ハイランド アベニュー 3 1

(72)発明者 デセルム , リズベス , セレステ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 7 6、メルローズ、サウス ハイ ストリート 3

3 エー

(72)発明者 シャオ , ユーファン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1、レキシントン、エイムズ アヴェニュー 1  
1

(72)発明者 カーラ , スリニバサ , アール .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 3 5 9、ペンブローク、フォー ウィンズ ドライブ  
5 8

(72)発明者 ラン , ルオシ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 5 2、ウォルサム、クロックタワー ドライブ 2  
0 4、ユニット 6 3 0 9

(72)発明者 モチャルキン , イーゴリ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 0 3、バーリントン、ベドフォード ストリート  
2 5

(72)発明者 サットン , アマンダ , イー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 0 4 3、ヒンガム、トリップハンマー ロード 4

(72)発明者 リチャードソン , トマス , イー .

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 7 1 3、ダーラム、カリブー クロッシング 1 2 2  
0

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 国際公開第2004/014861(WO,A1)  
国際公開第2005/120509(WO,A1)  
国際公開第2004/014873(WO,A1)  
特表平11-511761(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D  
A 61 K  
A 61 P  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )