

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5153773号
(P5153773)

(45) 発行日 平成25年2月27日 (2013. 2. 27)

(24) 登録日 平成24年12月14日 (2012. 12. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

C O 7 D 403/14

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 7 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-518859 (P2009-518859)
 (86) (22) 出願日 平成19年7月5日 (2007. 7. 5)
 (65) 公表番号 特表2009-542771 (P2009-542771A)
 (43) 公表日 平成21年12月3日 (2009. 12. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/056860
 (87) 国際公開番号 W02008/003770
 (87) 国際公開日 平成20年1月10日 (2008. 1. 10)
 審査請求日 平成21年3月9日 (2009. 3. 9)
 (31) 優先権主張番号 06116826.6
 (32) 優先日 平成18年7月7日 (2006. 7. 7)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

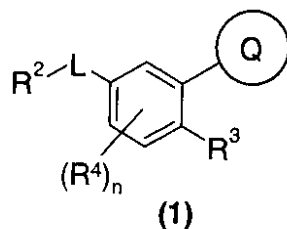
(54) 【発明の名称】 フェニル置換ヘテロアリアル誘導体及び抗癌剤としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(1)

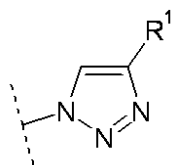
【化 1】



の化合物（これらの互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及び混合物の形態、またこれらの薬理学上許される塩であってもよい）。

[式中、

Qは



(vi)

であり、

L は -NHC(O)- であり、

R^1 がピリジル、ピリミジル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、フラニル、フェニル、ベンジル、イミダゾ[2.1-b]チアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、チアゾリルメチル及びオキサゾリルメチルの中から選ばれた基（1個以上の同じ又は異なる R^{b1} 及び/又は R^{c1} により置換されていてもよい）であり、かつ

夫々の R^{b1} が好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-\text{OR}^{c1}$ 、 $-\text{SR}^{c1}$ 、 $-\text{NR}^{c1}\text{R}^{c1}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{c1}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{c1}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{c1}\text{R}^{c1}$ 、 $-\text{NHC(O)}\text{R}^{c1}$ 、 $-\text{NHC(O)}\text{OR}^{c1}$ 、 $-\text{NH}\text{C(O)}\text{NR}^{c1}\text{R}^{c1}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{c1}$ 及び $-\text{S(O)}_2\text{R}^{c1}$ の中から選ばれ、

夫々の R^{c1} が夫々の場合に互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（1個以上の同じ又は異なる R^{d1} 及び/又は R^{e1} により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^{d1} が好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-\text{OR}^{e1}$ 、 $-\text{NR}^{e1}\text{R}^{e1}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{e1}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{e1}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{e1}\text{R}^{e1}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{e1}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{e1}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{e1}\text{R}^{e1}$ 、 $-\text{NHC(O)}\text{R}^{e1}$ 、 $-\text{NHC(O)}\text{OR}^{e1}$ 及び $-\text{NHC(O)}\text{NR}^{e1}\text{R}^{e1}$ の中から選ばれ、かつ

夫々の R^{e1} が夫々の場合に独立に水素、 C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれ、

R^2 がピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル及びオキサゾリルの中から選ばれ、全ての上記基が1個以上の同じ又は異なる R^{5b} により置換されていてもよく、かつ

R^3 は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^h\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^h$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^h$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^h\text{R}^h$ 、 $-\text{SR}^h$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^h$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^h$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル及び3-7員ヘテロシクロアルキルの中から選ばれ、

夫々の R^{5b} は互いに独立に R^a 及び R^b の中から選ばれ、

n は値0を有し、

夫々の R^a は互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（1個以上の同じ又は異なる R^b 及び/又は R^c により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^b は好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-\text{OR}^c$ 、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-\text{OCF}_3$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SR}^c$ 、 $=\text{NR}^c$ 、 $=\text{NOR}^c$ 、 $=\text{NNR}^c\text{R}^c$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^g)\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{ONR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^c)\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{S(O)}\text{OR}^c$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{S(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^c$ 、 $-\text{C(O)}\text{SR}^c$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^g)\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^c$ 、 $-\text{OC(O)}\text{SR}^c$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{SC(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{SC(O)}\text{OR}^c$ 、 $-\text{SC(O)}\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{N}[\text{C(O)}\text{R}^c]_2$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^g)\text{C(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{N}(\text{R}^g)\text{C(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{N}[\text{C(O)}\text{R}^c]\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C(S)}\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S(O)}\text{OR}^c$

、 $-N(R^g)S(O)_2R^c$ 、 $-N[S(O)_2R^c]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ 及び $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$ の中から選ばれ、

夫々の R^c は夫々の場合に互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基 (1個以上の同じ又は異なる R^d 及び/又は R^e により置換されていてもよい) を表し、

夫々の R^d は好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^e$ 、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^e$ 、 $=NR^e$ 、 $=NOR^e$ 、 $=NNR^eR^e$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-ONR^eR^e$ 、 $-N(R^g)NR^eR^e$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)OR^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2OR^e$ 、 $-S(O)NR^eR^e$ 、 $-S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)_2OR^e$ 、 $-OS(O)NR^eR^e$ 、 $-OS(O)_2NR^eR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NOH)R^e$ 、 $-C(NOH)NR^eR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^e$ 、 $-OC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-SC(O)R^e$ 、 $-SC(O)OR^e$ 、 $-SC(O)NR^eR^e$ 、 $-SC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^e$ 、 $-N[S(O)_2R^e]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ 及び $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$ の中から選ばれ、

夫々の R^e は夫々の場合に互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基 (1個以上の同じ又は異なる R^f 及び/又は R^g により置換されていてもよい) を表し、

夫々の R^f は好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^g$ 、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^g$ 、 $=NR^g$ 、 $=NOR^g$ 、 $=NNR^gR^g$ 、 $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$ 、 $-NR^gR^g$ 、 $-ONR^gR^g$ 、 $-N(R^h)NR^gR^g$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-S(O)OR^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 、 $-S(O)_2OR^g$ 、 $-S(O)NR^gR^g$ 、 $-S(O)_2NR^gR^g$ 、 $-OS(O)R^g$ 、 $-OS(O)_2R^g$ 、 $-OS(O)_2OR^g$ 、 $-OS(O)NR^gR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^g$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^g$ 、 $-C(O)SR^g$ 、 $-C(O)NR^gR^g$ 、 $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$ 、 $-C(O)N(R^h)OR^g$ 、 $-C(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-C(NOH)R^g$ 、 $-C(NOH)NR^gR^g$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-OC(O)OR^g$ 、 $-OC(O)SR^g$ 、 $-OC(O)NR^gR^g$ 、 $-OC(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-SC(O)R^g$ 、 $-SC(O)OR^g$ 、 $-SC(O)NR^gR^g$ 、 $-SC(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(O)R^g$ 、 $-N[C(O)R^g]_2$ 、 $-N(OR^h)C(O)R^g$ 、 $-N(R^h)C(NR^h)R^g$ 、 $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$ 、 $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(S)R^g$ 、 $-N(R^h)S(O)R^g$ 、 $-N(R^h)S(O)OR^g$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^g$ 、 $-N[S(O)_2R^g]_2$ 、 $-N(R^h)S(O)_2OR^g$ 、 $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$ 、 $-N(R^h)C(O)OR^g$ 、 $-N(R^h)C(O)SR^g$ 、 $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$ 、 $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$ 、 $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$ 、 $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$ 、 $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$ 、 $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$ 、 $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$ 、 $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$ 、 $-N(R^h)C(NOH)R^g$ 、 $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$ 及び $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$ の中から選ばれ、

夫々の R^g は夫々の場合に互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基

10

20

30

40

50

(1 個以上の同じ又は異なる R^h により置換されていてもよい)を表し、

夫々の R^h は夫々の場合に独立に水素、 C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれ、

但し、

R^2 がピリジルに相当する場合、このピリジルがピリジル窒素に隣接する炭素原子によりLに結合する。

【請求項 2】

夫々の R^{5b} が互いに独立に R^{a2} 及び R^{b2} の中から選ばれ、

10

夫々の R^{a2} が C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基(1 個以上の同じ又は異なる R^{b2} 及び/又は R^{c2} により置換されていてもよい)であり、

夫々の R^{b2} が好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^{c2}$ 、 $-SR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-OC(O)OR^{c2}$ 、 $-OC(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-NHS(O)_2R^{c2}$ 、 $-NHC(O)OR^{c2}$ 、 $-NHC(O)NR^{c2}R^{c2}$ の中から選ばれ、

夫々の R^{c2} が互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基(1 個以上の同じ又は異なる R^{d2} 及び/又は R^{e2} により置換されていてもよい)を表し、

20

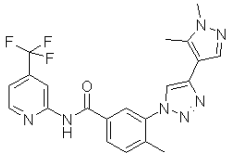
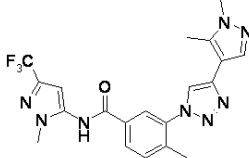
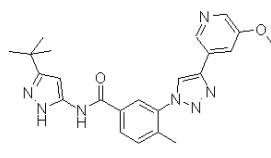
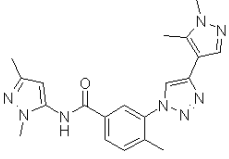
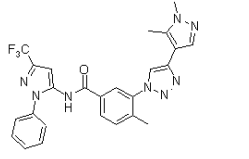
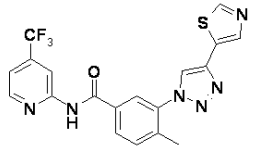
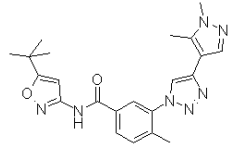
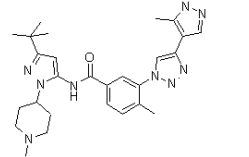
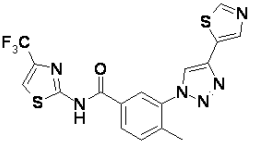
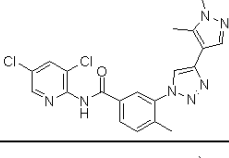
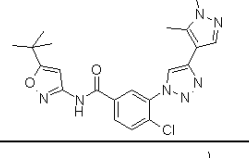
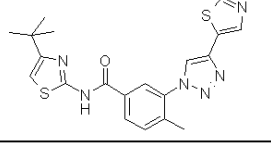
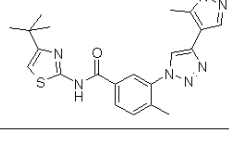
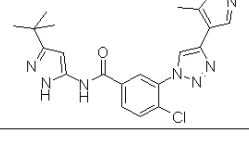
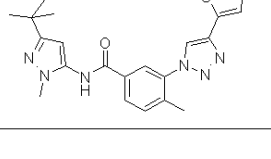
夫々の R^{d2} が好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-OC(O)R^{e2}$ 、 $-OC(O)OR^{e2}$ 、 $-OC(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$ 、 $-NHC(O)OR^{e2}$ 及び $-NHC(O)NR^{e2}R^{e2}$ の中から選ばれ、かつ

夫々の R^{e2} が夫々の場合に独立に水素、 C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 3】

下記群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

I-1		I-23		I-45	
I-2		I-24		I-46	
I-3		I-25		I-47	
I-4		I-26		I-48	
I-5		I-27		I-49	

10

20

I-6		I-28		I-50	
I-7		I-29		I-51	
I-8		I-30		I-52	
I-9		I-31		I-53	
I-10		I-32		I-54	
I-11		I-33		I-55	
I-12		I-34		I-56	
I-13		I-35		I-60	
I-14		I-36		I-61	

10

20

30

40

I-15		I-37		I-62		10
I-16		I-38		I-63		
I-17		I-39		I-64		
I-18		I-40		I-65		20
I-19		I-41		I-66		30
I-20		I-42		I-67		
I-21		I-43		I-68		
I-22		I-44				40

【請求項 4】

薬物としての請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の一般式(1)の化合物又はこれらの薬理学上許される塩。

【請求項 5】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の一般式(1)の一種以上の化合物又はこれらの薬理学上許される塩を活性物質として含むことを特徴とする、医薬製剤であって、通常の賦形剤及び / 又は担体と組み合わせてもよい医薬製剤。

【請求項 6】

癌、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び／又は予防のための医薬組成物を調製するための請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の一般式(1)の化合物の使用。

【請求項 7】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の一般式(1)の化合物及び式(1)とは異なる少なくとも一種のその他の細胞増殖抑制性活性物質又は細胞傷害性活性物質（これらの互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及び混合物の形態、またこれらの薬理学上許される塩であってもよい）を含むことを特徴とする医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

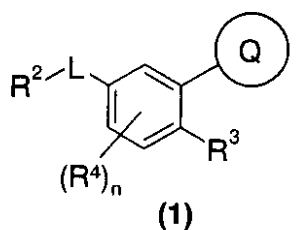
【技術分野】

【0001】

10

本発明は一般式(1)

【化 1】



20

（式中、基 $R^2 \sim R^4$ 、L、Q及びnは特許請求の範囲及び明細書に示された意味を有する）の新規化合物、これらの異性体及び塩並びに薬物としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

サイトカイン生成を抑制するため、それ故、炎症性疾患を治療するためのフェニル置換、窒素含有 5 員環ヘテロアリールがWO 2004/050642、WO 2005/056535、WO 2005/090333、WO 2005/115991及び米国特許第2006/0100204号に記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

30

本発明の目的は過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の予防及び／又は治療に使用し得る新規活性物質を示すことである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

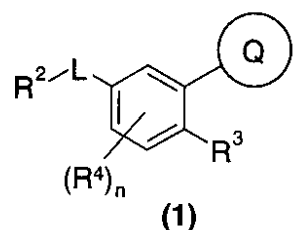
驚くことに、一般式(1)（式中、基 $R^2 \sim R^4$ 、L、Q及びnは以下に示される意味を有する）の化合物は、細胞の増殖を制御することに関係する特定のシグナル酵素のインヒビターとして作用することがわかった。こうして、本発明の化合物は、例えば、これらのシグナル酵素の活性と関連し、過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に使用し得る。

【0005】

40

それ故、本発明は一般式(1)

【化 2】



の化合物（必要によりこれらの互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及び混

50

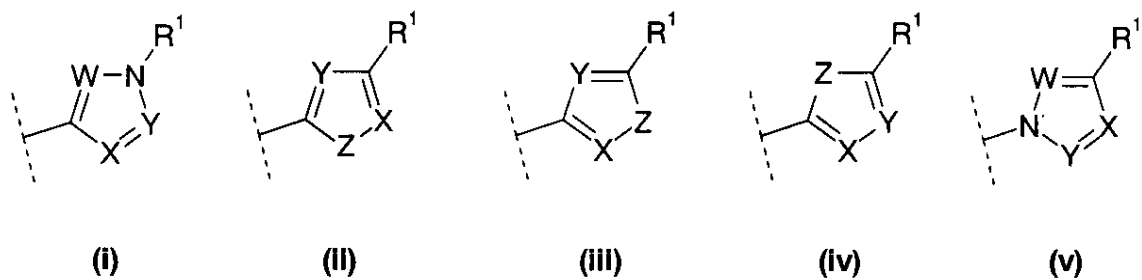
合物の形態、また必要によりこれらの薬理学上許される塩であってもよい)に関する。

式中、

Qは部分構造(i)-(v)

【0006】

【化3】



10

の中から選ばれた部分構造を有し、

W、X及びYは夫々互いに独立に=CR^{5a}-及び=N-の中から選ばれ、

Zは夫々の場合に独立に-NR⁶-、-O-及び-S-の中から選ばれ、

Lは-C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(S)NH-、-NHC(S)-、-C(O)-、-C(S)-、-NH-、-S(O)-、-S(O)₂O-、-S(O)₂O-、-S(O)NH-、-S(O)₂NH-、-OS(O)-、-OS(O)₂-、-OS(O)NH-、-OS(O)₂NH-、-C(O)O-、-C(O)S-、-C(NH)NH-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)NH-、-SC(O)-、-SC(O)O-、-SC(O)NH-、-NHC(NH)-、-NHS(O)-、-NHS(O)O-、-NHS(O)₂-、-NHS(O)₂O-、-NHS(O)₂NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH-及び-NHC(S)NH-の中から選ばれ、又は結合を表し、

20

R¹はR^a及びR^bの中から選ばれ、

R²は必要により1個以上の、同じ又は異なるR^{5b}により置換されていてもよい、5-12員ヘテロアリールを表し、

R³及び夫々のR⁴は夫々の場合に独立に水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NR^hR^h、-OR^h、-C(O)R^h、-C(O)NR^hR^h、-SR^h、-S(O)R^h、-S(O)₂R^h、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル及び3-7員ヘテロシクロアルキルの中から選ばれ、

夫々のR^{5a}及びR^{5b}は互いに独立にR^a及びR^bの中から選ばれ、

30

【0007】

R⁶はR^aと同じように定義され、

nは値0、1、2又は3を有し、

夫々のR^aは互いに独立に水素又はC₁₋₆アルキル、2-6員ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₆シクロアルキルアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₇₋₁₆アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基(必要により1個以上の同じ又は異なるR^b及び/又はR^cにより置換されていてもよい)を表し、

夫々のR^bは好適な基を表し、夫々の場合に独立に=O、-OR^c、C₁₋₃ハロアルキルオキシ、-OCF₃、=S、-SR^c、=NR^c、=NOR^c、=NNR^cR^c、=NN(R^g)C(O)NR^cR^c、-NR^cR^c、-ONR^cR^c、-N(OR^c)R^c、-N(R^g)NR^cR^c、ハロゲン、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^c、-S(O)OR^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂OR^c、-S(O)NR^cR^c、-S(O)₂NR^cR^c、-OS(O)R^c、-OS(O)₂R^c、-OS(O)₂OR^c、-OS(O)NR^cR^c、-OS(O)₂NR^cR^c、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)SR^c、-C(O)NR^cR^c、-C(O)N(R^g)NR^cR^c、-C(O)N(R^g)OR^c、-C(NR^g)NR^cR^c、-C(NOH)R^c、-C(NOH)NR^cR^c、-OC(O)R^c、-OC(O)OR^c、-OC(O)SR^c、-OC(O)NR^cR^c、-OC(NR^g)NR^cR^c、-SC(O)R^c、-SC(O)OR^c、-SC(O)NR^cR^c、-SC(NR^g)NR^cR^c、-N(R^g)C(O)R^c、-N[C(O)R^c]₂、-N(OR^g)C(O)R^c、-N(R^g)C(NR^g)R^c、-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c、-N[C(O)R^c]NR^cR^c、-N(R^g)C(S)R^c、-N(R^g)S(O)R^c、-N(R^g)S(O)OR^c、-N(R^g)S(O)₂R^c、-N[S(O)₂R^c]₂、-N(R^g)S(O)₂OR^c、-N(R^g)S(O)₂NR^cR^c、-N(R^g)[S(O)₂]₂R^c、-N(R^g)C(O)OR^c、-N(R^g)C(O)SR^c、-N(R^g)C(O)NR^cR^c、-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c、-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c、-N(R^g)C(S)NR^cR^c、-[N(R^g)C(O)]₂R^c、-N(R^g)[C(O)]₂R^c、-N{[C(O)]₂R^c]₂、-

40

50

$N(R^g)[C(O)]_2OR^c$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ 及び $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$ の中から選ばれ、

【 0 0 0 8 】

夫々の R^c は夫々の場合に互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（必要により1個以上の同じ又は異なる R^d 及び / 又は R^e により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^d は好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^e$ 、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^e$ 、 $=NR^e$ 、 $=NOR^e$ 、 $=NNR^eR^e$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-ONR^eR^e$ 、 $-N(R^g)NR^eR^e$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)OR^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2OR^e$ 、 $-S(O)NR^eR^e$ 、 $-S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)_2OR^e$ 、 $-OS(O)NR^eR^e$ 、 $-OS(O)_2NR^eR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NOH)R^e$ 、 $-C(NOH)NR^eR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^e$ 、 $-OC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-SC(O)R^e$ 、 $-SC(O)OR^e$ 、 $-SC(O)NR^eR^e$ 、 $-SC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^e$ 、 $-N[S(O)_2R^e]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ 及び $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$ の中から選ばれ、

夫々の R^e は夫々の場合に互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（必要により1個以上の同じ又は異なる R^f 及び / 又は R^g により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^f は好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^g$ 、 C_{1-3} ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^g$ 、 $=NR^g$ 、 $=NOR^g$ 、 $=NNR^gR^g$ 、 $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$ 、 $-NR^gR^g$ 、 $-ONR^gR^g$ 、 $-N(R^h)NR^gR^g$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-S(O)OR^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 、 $-S(O)_2OR^g$ 、 $-S(O)NR^gR^g$ 、 $-S(O)_2NR^gR^g$ 、 $-OS(O)R^g$ 、 $-OS(O)_2R^g$ 、 $-OS(O)_2OR^g$ 、 $-OS(O)NR^gR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^g$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^g$ 、 $-C(O)SR^g$ 、 $-C(O)NR^gR^g$ 、 $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$ 、 $-C(O)N(R^h)OR^g$ 、 $-C(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-C(NOH)R^g$ 、 $-C(NOH)NR^gR^g$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-OC(O)OR^g$ 、 $-OC(O)SR^g$ 、 $-OC(O)NR^gR^g$ 、 $-OC(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-SC(O)R^g$ 、 $-SC(O)OR^g$ 、 $-SC(O)NR^gR^g$ 、 $-SC(NR^h)NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(O)R^g$ 、 $-N[C(O)R^g]_2$ 、 $-N(OR^h)C(O)R^g$ 、 $-N(R^h)C(NR^h)R^g$ 、 $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$ 、 $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(S)R^g$ 、 $-N(R^h)S(O)R^g$ 、 $-N(R^h)S(O)OR^g$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^g$ 、 $-N[S(O)_2R^g]_2$ 、 $-N(R^h)S(O)_2OR^g$ 、 $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$ 、 $-N(R^h)C(O)OR^g$ 、 $-N(R^h)C(O)SR^g$ 、 $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$ 、 $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$ 、 $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$ 、 $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$ 、 $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$ 、 $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$ 、 $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$ 、 $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$ 、 $-N(R^h)C(NOH)R^g$ 、 $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$ 及び $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$ の中から選ばれ、

【 0 0 0 9 】

夫々の R^g は夫々の場合に互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-1

10

20

30

40

50

4員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（必要により1個以上の同じ又は異なるR^hにより置換されていてもよい）を表し、

夫々のR^hは夫々の場合に独立に水素、C₁₋₆アルキル、2-6員ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₆シクロアルキルアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₇₋₁₆アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれ、

【0 0 1 0】

但し、

(a) R²がピリジルに相当する場合、このピリジルがピリジル窒素に隣接する炭素原子によりLに結合され、かつ

10

(b)化合物

1-[5-(6-tert-ブチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸-(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド、

1-[5-(5-tert-ブチル-2-メチル-ベンゾオキサゾール-7-イルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸-(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド、

1-[5-(6-tert-ブチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸-(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド、

1-[5-(5-tert-ブチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-7-イルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸-(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド、

20

1-[5-(5-tert-ブチル-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸-(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド、

1-[5-(1-アセチル-6-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸-(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド、

5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-{3-[4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-4-メチル-フェニル}-アミド、

30

5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-{3-[4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-4-メチル-フェニル}-アミド、

5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-フェニル]-アミド、

【0 0 1 1】

5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-フェニル]-アミド、

5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-(3-{4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-[1,2,3]トリアゾール-1-イル}-4-メチル-フェニル)-アミド

40

、
5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-(3-{4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリジン-3-イル]-[1,2,3]トリアゾール-1-イル}-4-メチル-フェニル)-アミド、

5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-{4-メチル-3-[4-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-アミド、

5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-{4-メチル-3-[4-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-フェニル}-アミド、

5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-{3-[4-(2-シクロプロピル-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-4-メチル-フェニル}-アミド

及び

50

5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸-{3-[4-(2-シクロプロピル-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イル]-4-メチル-フェニル}-アミドが除かれることを条件とする。

【発明を実施するための形態】

【0012】

一局面において、本発明は

(a) R^1 が $-C(O)NR^cR^c$ を表し、かつLが $(R^2)-NHC(O)-$ を表す場合、 R^2 が6員以下のヘテロアリールであってもよく、かつ

(b) R^2 がピラゾリルを表し、かつLが $(R^2)-C(O)NH-$ を表す場合、ピラゾール環の窒素原子にある水素がメチル又は4-メチルフェニルにより置換されていなくてもよいことを条件とする、化合物に関する。

10

別の局面において、本発明は

Lが $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(NH)NH-$ 、 $-NHC(NH)-$ 、 $-NHS(O)-$ 及び $-NHS(O)_2-$ の中から選ばれ、又は結合を表す、化合物に関する。

別の局面において、本発明は

nが値0を有する、化合物に関する。

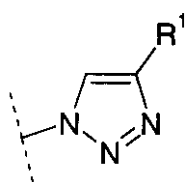
別の局面において、本発明は

Qが部分構造(vi)-(xiii)

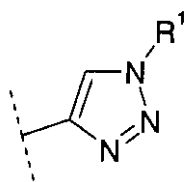
【0013】

【化4】

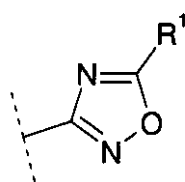
20



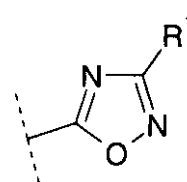
(vi)



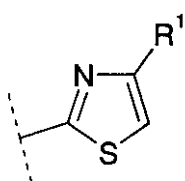
(vii)



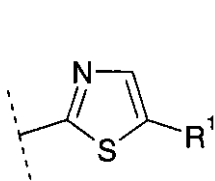
(viii)



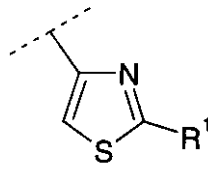
(ix)



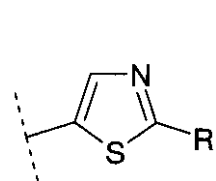
(x)



(xi)



(xii)



(xiii)

30

の中から選ばれた部分構造を有し、かつ R^1 が先に定義されたとおりである、化合物に関する。

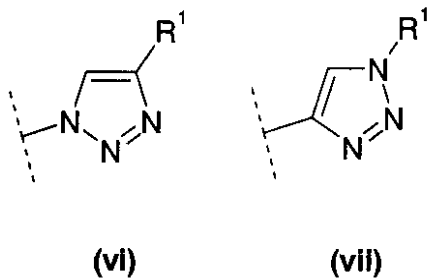
40

【0014】

別の局面において、本発明は

Qが部分構造(vi)及び(vii)

【化 5】



10

の中から選ばれた部分構造を有し、かつ R^1 が先に定義されたとおりである、化合物に関する。

【0015】

別の局面において、本発明は

R^1 が C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（必要により1個以上の同じ又は異なる R^{b1} 及び/又は R^{c1} により置換されていてもよい）を表し、又は R^1 が $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 及び $-C(O)R^{c1}$ の中から選ばれ、

夫々の R^{b1} が好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-SR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{c1}$ 、 $-NHC(O)OR^{c1}$ 、 $-NHC(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)R^{c1}$ 及び $-S(O)_2R^{c1}$ の中から選ばれ、

20

夫々の R^{c1} が夫々の場合に互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（必要により1個以上の同じ又は異なる R^{d1} 及び/又は R^{e1} により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^{d1} が好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^{e1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{e1}$ 、 $-C(O)OR^{e1}$ 、 $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$ 、 $-OC(O)R^{e1}$ 、 $-OC(O)OR^{e1}$ 、 $-OC(O)NR^{e1}R^{e1}$ 、 $-NHC(O)R^{e1}$ 、 $-NHC(O)OR^{e1}$ 及び $-NHC(O)NR^{e1}R^{e1}$ の中から選ばれ、かつ

30

夫々の R^{e1} が夫々の場合に独立に水素、 C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれる、化合物に関する。

【0016】

別の局面において、本発明は

R^1 が C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール及び6-18員ヘテロアリールアルキルの中から選ばれた基（必要により1個以上の同じ又は異なる R^{b1} 及び/又は R^{c1} により置換されていてもよい）であり、かつ

40

R^{b1} 及び R^{c1} が先に定義されたとおりである、化合物に関する。

別の局面において、本発明は

R^1 がピリジル、ピリミジル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、フラニル、フェニル、ベンジル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、チアゾリルメチル及びオキサゾリルメチルの中から選ばれた基（必要により1個以上の同じ又は異なる R^{b1} 及び/又は R^{c1} により置換されていてもよい）であり、かつ R^{b1} 及び R^{c1} が先に定義されたとおりである、化合物に関する。

別の局面において、本発明は

R^2 がピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル及びオキサ

50

ゾリルの中から選ばれ、全ての上記基が必要により 1 個以上の同じ又は異なる R^{5b} により置換されていてもよく、かつ

R^{5b} が先に定義されたとおりである、化合物に関する。

【 0 0 1 7 】

別の局面において、本発明は

夫々の R^{5b} が互いに独立に R^{a2} 及び R^{b2} の中から選ばれ、

夫々の R^{a2} が C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（必要により 1 個以上の同じ又は異なる R^{b2} 及び / 又は R^{c2} により置換されていてもよい）であり、

夫々の R^{b2} が好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^{c2}$ 、 $-SR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-OC(O)OR^{c2}$ 、 $-OC(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-NHS(O)_2R^{c2}$ 、 $-NHC(O)OR^{c2}$ 、 $-NHC(O)NR^{c2}R^{c2}$ の中から選ばれ、

夫々の R^{c2} が互いに独立に水素又は C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれた基（必要により 1 個以上の同じ又は異なる R^{d2} 及び / 又は R^{e2} により置換されていてもよい）を表し、

夫々の R^{d2} が好適な基を表し、夫々の場合に独立に $=O$ 、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-OC(O)R^{e2}$ 、 $-OC(O)OR^{e2}$ 、 $-OC(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$ 、 $-NHC(O)OR^{e2}$ 及び $-NHC(O)NR^{e2}R^{e2}$ の中から選ばれ、かつ

夫々の R^{e2} が夫々の場合に独立に水素、 C_{1-6} アルキル、2-6員ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、5-12員ヘテロアリール、6-18員ヘテロアリールアルキル、3-14員ヘテロシクロアルキル及び4-14員ヘテロシクロアルキルアルキルの中から選ばれる、化合物に関する。

【 0 0 1 8 】

別の局面において、本発明は医薬組成物としての一般式(1)の化合物又はこれらの薬理学上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は必要により通常の賦形剤及び / 又は担体と組み合わせて一般式(1)の一種以上の化合物又はこれらの薬理学上許される塩を活性物質として含む、医薬製剤に関する。

別の局面において、本発明は癌、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び / 又は予防のための医薬組成物を調製するための一般式(1)の化合物の使用に関する。

別の局面において、本発明は一般式(1)の化合物及び式(1)とは異なる少なくとも一種のその他の細胞増殖抑制性活性物質又は細胞傷害性活性物質（必要によりこれらの互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及び混合物の形態、また必要によりこれらの薬理学上許される塩であってもよい）を含むことを特徴とする医薬製剤に関する。

定義

本明細書に使用されるように、特にことわらない限り、下記の定義が適用される。

接頭辞 C_{x-y} (x 及び y は夫々自然数 ($x < y$) を表す) の使用は、こうして表示され、直接関連して述べられる鎖もしくは環構造又は鎖と環構造の組み合わせが合計で y 以下かつ x 以上の炭素原子からなってもよいことを示す。

アルキルはサブグループ飽和炭化水素鎖及び不飽和炭化水素鎖から構成されるが、後者は二重結合を有する炭化水素鎖（アルケニル）及び三重結合を有する炭化水素鎖（アルキニル）に更に細分されてもよい。アルケニルは少なくとも一つの二重結合を含み、アルキニルは少なくとも一つの三重結合を含む。炭化水素鎖が少なくとも一つの二重結合及び少なくとも一つの三重結合の両方を有するべきである場合、定義によればそれはアルキニル

サブグループに属する。全ての上記サブグループは直鎖（非分岐）及び分岐に更に細分されてもよい。アルキルが置換されている場合、それは全ての水素を有する炭素原子の位置で互いに独立に一置換又は多置換されていてもよい。

個々のサブグループの例が以下にリストされる。

直鎖（非分岐）又は分岐、飽和炭化水素鎖：

メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル（1-メチルエチル）、n-ブチル、1-メチルプロピル、イソブチル（2-メチルプロピル）、sec.-ブチル（1-メチルプロピル）、tert.-ブチル（1,1-ジメチルエチル）、n-ペンチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、イソペンチル（3-メチルブチル）、ネオペンチル（2,2-ジメチル-プロピル）、n-ヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-メチル-ペンチル、3-メチルペンチル、n-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、2,2,3-トリメチルブチル、3-エチルペンチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等。

10

【 0 0 1 9 】

直鎖（非分岐）又は分岐アルケニル

ビニル（エテニル）、プロプ-1-エンイル（prop-1-enyl）、アリル（プロプ-2-エンイル）、イソプロペニル、ブト-1-エンイル（but-1-enyl）、ブト-2-エンイル、ブト-3-エンイル、2-メチル-プロプ-2-エンイル、2-メチル-プロプ-1-エンイル、1-メチル-プロプ-2-エンイル、1-メチル-プロプ-1-エンイル、1-メチリデンプロピル、ペント-1-エンイル（pent-1-enyl）、ペント-2-エンイル、ペント-3-エンイル、ペント-4-エンイル、3-メチル-ブト-3-エンイル、3-メチル-ブト-2-エンイル、3-メチル-ブト-1-エンイル、ヘキサ-1-エンイル（hex-1-enyl）、ヘキサ-2-エンイル、ヘキサ-3-エンイル、ヘキサ-4-エンイル、ヘキサ-5-エンイル、2,3-ジメチル-ブト-3-エンイル、2,3-ジメチル-ブト-2-エンイル、2-メチリデン-3-メチルブチル、2,3-ジメチル-ブト-1-エンイル、ヘキサ-1,3-ジエンイル、ヘキサ-1,4-ジエンイル、ペンタ-1,4-ジエンイル、ペンタ-1,3-ジエンイル、ブタ-1,3-ジエンイル（buta-1,3-dienyl）、2,3-ジメチルブタ-1,3-ジエン等。

20

直鎖（非分岐）又は分岐アルキニル

エチニル、プロプ-1-インイル（prop-1-ynyl）、プロプ-2-インイル、ブト-1-インイル（but-1-ynyl）、ブト-2-インイル、ブト-3-インイル、1-メチル-プロプ-2-インイル等。

用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等は、特にことわらない限り、相当する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基（全ての異性体形態を含む）を意味する。

30

用語プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等は、特にことわらない限り、相当する数の炭素原子及び二重結合を有する不飽和炭化水素基（全ての異性体形態、また適用可能な場合には、(Z)/(E)-異性体を含む）を意味する。

用語ブタジエニル、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、特にことわらない限り、相当する数の炭素原子及び二つの二重結合を有する不飽和炭化水素基（全ての異性体形態、また適用可能な場合には、(Z)/(E)-異性体を含む）を意味する。

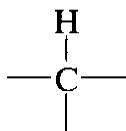
40

用語プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等は、特にことわらない限り、相当する数の炭素原子及び三重結合を有する不飽和炭化水素基（全ての異性体形態を含む）を意味する。

【 0 0 2 0 】

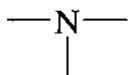
ヘテロアルキルという用語はその最も広い意味で先に定義されたアルキルから、炭化水素鎖中で、1個以上の基-CH₃を互いに独立に基-OH、-SH又は-NH₂により置換し、1個以上の基-CH₂-を互いに独立に基-O-、-S-又は-NH-により置換し、1個以上の基

【化 6】



を基

【化 7】



により置換し、1個以上の基=CH-を基=N-により置換し、1個以上の基=CH₂を基=NHにより置換し、又は1個以上の基≡CHを基≡Nにより置換することにより誘導される基を意味し、合計で3個以下のヘテロ原子が1個のヘテロアルキル中に存在してもよいが、2個の酸素原子の間また2個の硫黄原子の間又は1個の酸素原子と1個の硫黄原子の間に少なくとも1個の炭素原子がある必要があり、全体としての基が化学安定性を有する必要がある。

アルキルからの間接的な定義/誘導体化の直接の結果はヘテロアルキルがサブグループ1個以上のヘテロ原子を有する飽和炭化水素鎖、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルから構成されることであり、それは直鎖（非分岐）及び分岐に更に細分されてもよい。ヘテロアルキルが置換されている場合、それは全ての水素を有する酸素原子、硫黄原子、窒素原子及び/又は炭素原子の位置で互いに独立に一置換又は多置換されていてもよい。置換基としてのヘテロアルキルそれ自体は炭素原子及びヘテロ原子の両方を介して分子に結合されてもよい。

【0021】

下記の基が例としてリストされる：

ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル（1-ジメチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル）、ジメチルアミノプロピル（1-ジメチルアミノプロピル、2-ジメチルアミノプロピル、3-ジメチルアミノプロピル）、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル（1-ジエチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル）、ジエチルアミノプロピル（1-ジエチルアミノプロピル、2-ジエチルアミノプロピル、3-ジエチルアミノプロピル）、ジイソプロピルアミノエチル（1-ジイソプロピルアミノエチル、2-ジイソプロピルアミノエチル）、ビス-2-メトキシエチルアミノ、[2-(ジメチルアミノ-エチル)-エチル-アミノ]-メチル、3-[2-(ジメチルアミノ-エチル)-エチル-アミノ]-プロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、メトキシメチル、2-メトキシエチル等。

【0022】

ハロアルキルはその最も広い意味で先に定義されたアルキルから、炭化水素鎖の1個以上の水素原子を互いに独立にハロゲン原子（これらは同じであってもよく、また異なってもよい）により置換することにより誘導される。アルキルからの間接的な定義/誘導体化の直接の結果はハロアルキルがサブグループ飽和水素ハロゲン鎖、ハロアルケニル及びハロアルキニルから構成されることであり、それは直鎖（非分岐）及び分岐に更に細分されてもよい。ハロアルキルが置換されている場合、それは全ての水素を有する炭素原子の位置で互いに独立に一置換又は多置換されていてもよい。

下記の基が例としてリストされる：

-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃、-CHFCH₃、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CHFCH₃、-CF₂CF₂CF₃、-CF₂CH₂CH₃、-CF=CF₂、-CCl=CH₂、-CBr=CH₂、-Cl=CH₂、-C≡C-CF₃、-CHFCH₂CH₃、-CHFCH₂CF₃等。

ハロゲンはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及び/又はヨウ素原子に関する。

シクロアルキルはサブグループ単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環から構成され、夫々のサブグループは飽和及び不飽和（シクロアルケニル）に更に細分されてもよい。不飽和は環系中に少なくとも一つの二重結合があることを意味するが、

芳香族系が形成されない。二環式炭化水素環中で、二つの環はそれらが少なくとも二つの炭素原子を共有するように結合される。スピロ炭化水素環中で、1個の炭素原子（スピロ原子）が二つの環により共有される。シクロアルキルが置換されている場合、それは全ての水素を有する炭素原子の位置で互いに独立に一置換又は多置換されていてもよい。置換基としてのシクロアルキルそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して分子に結合されてもよい。

【0023】

下記の個々のサブグループが例としてリストされる。

飽和、単環式炭化水素環：

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、シクロヘプチル等。

10

不飽和、単環式炭化水素環：

シクロプロプ-1-エンイル、シクロプロプ-2-エンイル、シクロブト-1-エンイル、シクロブト-2-エンイル、シクロペント-1-エンイル、シクロペント-2-エンイル、シクロペント-3-エンイル、シクロヘキサ-1-エンイル、シクロヘキサ-2-エンイル、シクロヘキサ-3-エンイル、シクロヘプト-1-エンイル、シクロヘプト-2-エンイル、シクロヘプト-3-エンイル、シクロヘプト-4-エンイル、シクロブタ-1,3-ジエンイル、シクロペンタ-1,4-ジエンイル、シクロペンタ-1,3-ジエンイル、シクロペンタ-2,4-ジエンイル、シクロヘキサ-1,3-ジエンイル、シクロヘキサ-1,5-ジエンイル、シクロヘキサ-2,4-ジエンイル、シクロヘキサ-1,4-ジエンイル、シクロヘキサ-2,5-ジエンイル等。

二環式炭化水素環（飽和及び不飽和）：

20

ビスクロ[2.2.0]ヘキシル、ビスクロ[3.2.0]ヘプチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビスクロ[4.4.0]デシル（デカヒドロナフタレン）、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエンイル（ノルボルナ-2,5-ジエンイル）、ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-エンイル（ノルボルネニル）、ビスクロ[4.1.0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビスクロ[3.1.1]ヘプチル（ピナニル）等。

スピロ炭化水素環（飽和及び不飽和）：

スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチル、スピロ[4.5]デカ-2-エン等。

【0024】

シクロアルキルアルキルは、夫々の場合にそれらの最も広い意味で、先に定義されたアルキル基及びシクロアルキル基の組み合わせを表す。置換基としてのアルキル基は分子に直接結合され、順にシクロアルキル基により置換される。両方の基中のアルキル及びシクロアルキルの結合はあらゆる好適な炭素原子により行なわれてもよい。アルキル及びシクロアルキルのサブグループがまたその二つの基の組み合わせ中に含まれる。

30

アリールは少なくとも一つの芳香族環を含む単環式炭素環、二環式炭素環又は三環式炭素環を表す。アリールが置換されている場合、その置換は夫々の場合に、全ての水素を有する炭素原子の位置で、互いに独立に一置換又は多置換であってもよい。アリールそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

典型例が以下にリストされる。

フェニル、ナフチル、インダニル（2,3-ジヒドロインデニル）、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、フルオレニル等。

40

アリールアルキルは、夫々の場合にそれらの最も広い意味で、先に定義されたアルキル基及びアリール基の組み合わせを表す。置換基としてのアルキル基は分子に直接結合され、順にアリール基により置換される。アルキル及びアリールは両方の基中でこの目的に適したあらゆる炭素原子を介して結合されてもよい。アルキル及びアリールの夫々のサブグループがまたその二つの基の組み合わせ中に含まれる。

典型例が以下にリストされる：

ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、フェニルビニル、フェニルアリル等。

【0025】

ヘテロアリールは単環式芳香族環又は少なくとも一つの芳香族環を含む多環式環を表し

50

、これらは、相当するアリール又はシクロアルキルと比較して、1個以上の炭素原子に代えて互いに独立に窒素、硫黄及び酸素の中から選ばれた、1個以上の同じ又は異なるヘテロ原子を含むが、得られる基は化学的に安定である必要がある。ヘテロアリールが置換されている場合、その置換は夫々の場合に、全ての水素を有する炭素原子及び/又は窒素原子の位置で、互いに独立に一置換又は多置換であってもよい。ヘテロアリールそれ自体は環系のあらゆる好適な位置(炭素及び窒素の両方)を介して置換基として分子に結合されてもよい。

典型例が以下にリストされる。

単環式ヘテロアリール：

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-オキサイド、ピロリル-N-オキサイド、ピリミジニル-N-オキサイド、ピリダジニル-N-オキサイド、ピラジニル-N-オキサイド、イミダゾリル-N-オキサイド、イソオキサゾリル-N-オキサイド、オキサゾリル-N-オキサイド、チアゾリル-N-オキサイド、オキサジアゾリル-N-オキサイド、チアジアゾリル-N-オキサイド、トリアゾリル-N-オキサイド、テトラゾリル-N-オキサイド等。

多環式ヘテロアリール：

インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、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、インドリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフリル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、ベンゾテトラヒドロフリル、ベンゾテトラヒドロ-チエニル、プリニル、ベンゾジオキサリル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサジニル、ベンゾイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニル、キノリニル-N-オキサイド、インドリル-N-オキサイド、インドリニル-N-オキサイド、イソキノリル-N-オキサイド、キナゾリニル-N-オキサイド、キノキサリニル-N-オキサイド、フタラジニル-N-オキサイド、インドリジニル-N-オキサイド、インダゾリル-N-オキサイド、ベンゾチアゾリル-N-オキサイド、ベンゾイミダゾリル-N-オキサイド、ベンゾチオピラニル-S-オキサイド及びベンゾチオピラニル-S,S-ジオキサイド等。

【0026】

ヘテロアリールアルキルは、夫々の場合にそれらの最も広い意味で、先に定義されたアルキル基及びヘテロアリール基の組み合わせを表す。置換基としてのアルキル基は分子に直接結合され、順にヘテロアリール基により置換される。アルキル及びヘテロアリールの結合はこの目的に適したあらゆる炭素原子を介してアルキル側で、またこの目的に適したあらゆる炭素原子又は窒素原子によりヘテロアリール側で達成されてもよい。アルキル及びヘテロアリールの夫々のサブグループがまたその二つの基の組み合わせ中に含まれる。

ヘテロシクロアルキルという用語は炭化水素環中で1個以上の基-CH₂-が互いに独立に基-O-、-S-もしくは-NH-により置換され、又は1個以上の基=CH-が基=N-により置換される場合に先に定義されたシクロアルキルから誘導される基を意味し、合計で5個以下のヘテロ原子が存在してもよく、2個の酸素原子の間また2個の硫黄原子の間又は1個の酸素原子と1個の硫黄原子の間に少なくとも1個の炭素原子がある必要があり、また全体とし

10

20

30

40

50

ての基が化学的に安定である必要がある。ヘテロ原子は全ての可能な酸化段階で同時に存在してもよい（硫黄→スルホキシド-SO₂-；窒素→N-オキサイド）。ヘテロシクロアルキルはサブグループ単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環及びスピロヘテロ環から構成されることがシクロアルキルからの間接的定義/誘導体化から直ちに明らかであり、夫々のサブグループはまた飽和及び不飽和（ヘテロシクロアルケニル）に更に細分し得る。不飽和という用語は当該環系中に少なくとも一つの二重結合があることを意味するが、芳香族系は形成されない。二環式ヘテロ環では、二つの環はそれらが共有して少なくとも2個の原子を有するように結合される。スピロヘテロ環では、1個の炭素原子（スピロ原子）が二つの環により共有される。ヘテロシクロアルキルが置換されている場合、置換は全ての水素を有する炭素原子及び/窒素原子の位置で、互いに独立に、夫々の場合に一置換又は多置換であってもよい。置換基としてのヘテロシクロアルキルそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して分子に結合されてもよい。

10

【0027】

個々のサブグループの典型例が以下にリストされる。

単環式ヘテロ環（飽和及び不飽和）：

テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキサイド、チオモルホリニル-S、S-ジオキサイド、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル-S,S-ジオキサイド、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、ジヒドロピリジニル、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-オキサイド、テトラヒドロチエニル-S,S-ジオキサイド、ホモチオモルホリニル-S-オキサイド、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等。

20

【0028】

二環式ヘテロ環（飽和及び不飽和）：

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]ノニル等。

30

スピロヘテロ環（飽和及び不飽和）：

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、及び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。

ヘテロシクロアルキルアルキルは、夫々の場合にそれらの最も広い意味で、先に定義されたアルキル基及びヘテロシクロアルキル基の組み合わせを表す。置換基としてのアルキル基は分子に直接結合され、順にヘテロシクロアルキル基により置換される。アルキル及びヘテロシクロアルキルの結合はこの目的に適したあらゆる炭素原子を介してアルキル側で、またこの目的に適したあらゆる炭素原子又は窒素原子によりヘテロシクロアルキル側で達成されてもよい。アルキル及びヘテロシクロアルキルの夫々のサブグループがまたその二つの基の組み合わせ中に含まれる。

40

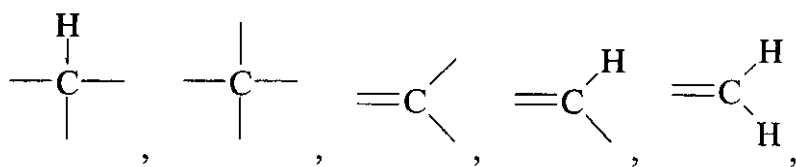
【0029】

“置換された”という用語は当該原子に直接結合されている水素原子が別の原子又は原子の別の基により置換されることを示す。2価の置換基、例えば、=O、=S、=NR、=NOR、=NNRR、=NN(R)C(O)NRR、=N₂等のみが炭素原子の位置にある置換基であってもよい。それらは二つのジェミナル水素原子、即ち、置換前に飽和された同じ炭素原子に結合されている

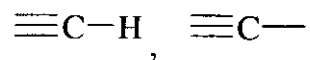
50

水素原子を交換することを必要とする。それ故、2 価の置換基による置換は基

【化 8】



10



ではなく、また芳香族炭素原子ではなく、基-CH₃及び-CH₂-の位置でのみ可能である。

更に、“好適な置換基 / 好適な基”という用語は、一方でその原子価のために好適であり、他方で化学安定性を有する系をもたらす置換基を意味する。

【0030】

略号のリスト

【表 1】

abs.	無水
Ac	アセチル
Bn	ベンジル
Boc	tert.-ブチルオキシカルボニル
Bu	ブチル
c	濃度
chex	シクロヘキサン
d	日
DBAD	ジ-tert.-ブチル-アゾジカルボキシレート
DC、TLC	薄層クロマトグラフィー
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (ヒューニツヒ塩基)
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EE	酢酸エチル
eq	当量
ESI	電子噴霧イオン化
Et	エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロホスフェート
hex	ヘキシル
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
ヒューニツヒ塩基	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン
i	イソ
IR	赤外分光分析
cat.	触媒

10

20

30

【 0 0 3 1 】

【表 1 - 2】

conc.	濃
b. p.	沸点
LC	液体クロマトグラフィー
LHMDs	リチウム-ヘキサメチルジシラザン
soln.	溶液
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
MPLC	中間圧力液体クロマトグラフィー
MS	質量分光分析
NMP	N-メチルピロリドン
NP	常圧
n. a.	入手し得ない
Ph	フェニル
Pr	プロピル
PS	ポリスチレン
Py	ピリジン
rac	ラセミ体の
R _f (R _f)	保持係数
RP	逆相
RT	周囲温度
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボレート
temp.	温度
tert.	ターシャリー
Tf	トリフレート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
t _{Ret}	保持時間 (HPLC)
TsOH	パラートルエンスルホン酸
UV	紫外

【0032】

本発明の特徴及び利点が下記の詳細な実施例から明らかになり、これらの実施例は本発明の基礎を例として説明するものであり、その範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0033】

本発明の化合物の調製

全般

特にことわらない限り、化学研究室で通常使用される方法を使用して、全ての反応を商業上得られる装置で行なう。

空気及び/又は水分に敏感な出発物質を保護ガスの雰囲気下で貯蔵し、それらを使用する相当する反応及び操作を保護ガス（窒素又はアルゴン）の雰囲気下で行なう。

マイクロウェーブ反応を、好ましくは攪拌しながら、シールされた容器（好ましくは2、5又は20mL）中でバイオテージ製イニシアター又はCEM製エクスポローラー中に行な

10

20

30

40

50

う。

クロマトグラフィー

分取中間圧カクロマトグラフィー (MPLC、標準相) について、ミリポア製シリカゲル (名称: グラヌラ・シリカ Si-60A 35-70 μm) 又はマチュレイ・ナゲル製 C-18 RP-シリカゲル (RP-相) (名称: ポリゴブレブ 100-50 C18) を使用する。薄層クロマトグラフィーをメルク製ガラス (蛍光インジケータ F-254 を含む) の上の既製シリカゲル 60 TLC プレートで行なう。

ウォーターズ製カラム (名称: XTerra Prep. MS C18、5 μm 、30 x 100mm もしくは XTerra Prep. MS C18、5 μm 、50 x 100mm OBD 又は シンメトリー C18、5 μm 、19 x 100mm 或いは サンファイアー C18 OBD、19 x 100mm、5 μm 又は サンファイアー・プレブ C 10 μm OBD 50 x 150mm もしくは X-ブリッジ・プレブ C18 5 μm OBD 19 x 50mm)、アギレント製カラム (名称: ゴルバックス SB-C8 5 μm PrepHT 21.2 x 50mm) 及び フェノメネクス製カラム (名称: ジェミニ C18 5 μm AXIA 21.2 x 50mm 又は ジェミニ C18 10 μm 50 x 150mm) を使用して分取高圧クロマトグラフィー (HPLC) を行ない、アギレント製カラム (名称: ゴルバックス SB-C8、5 μm 、21.2 x 50mm 又は ゴルバックス SB-C8 3.5 μm 2.1 x 50mm) 及び フェノメネクス製カラム (名称: ジェミニ C18 3 μm 2 x 30mm) を用いて分析 HPLC (反応制御) を行なう。

【0034】

HPLC-質量分光分析 / UV 分光分析

アギレント製 HPLC-MS 装置 (質量検出器を備えた高性能液体クロマトグラフィー) を使用して、実施例を特性決定するための保持時間 / MS-ESI⁺ を得る。注出ピークで溶離する化合物を保持時間 $t_{\text{Ret.}}=0.0$ 分とする。

その装置は下記の仕様を有する:

カラム: ウォーターズ、Xterra MS C18、2.5 μm 、2.1 x 30mm、部品番号 186000592

溶離剤: A: 0.1% の HCOOH を含む H₂O; B: アセトニトリル (HPLC 等級)

検出: MS: ポジティブモード及びネガティブモード

質量範囲: 120-900 m/z

フラグメンター: 120

ゲイン EMV: 1; 閾値: 150; ステップサイズ: 0.25; UV: 254nm; バンド幅: 1

注入: 注入容積 5 μL

分離: 流量 1.10 mL/分

カラム温度: 40

勾配: 0.00分: 5% の溶媒 B

0.00-2.50分: 5% → 95% の溶媒 B

2.50-2.80分: 95% の溶媒 B

2.81-3.10分: 95% → 5% の溶媒 B

【0035】

加えて、下記の装置使用を幾つかの場合に使用する。

カラム: ウォーターズ、Xterra MS C18、2.5 μm 、2.1 x 50mm、部品番号 186000594

溶離剤: A: 0.1% の HCOOH を含む脱イオン水; B: 0.1% の HCOOH を含むアセトニトリル

検出: MS: ポジティブモード及びネガティブモード

質量範囲: 100-1200 m/z

フラグメンター: 70

ゲイン EMV: 閾値: 1mAU; ステップサイズ: 2nm; UV: 254nm だけでなく 230nm; バンド幅: 8

注入: 標準 1 μL

流量: 0.6 mL/分

カラム温度: 35

勾配: 0.00分: 5% の溶媒 B

0.00-2.50分: 5% → 95% の溶媒 B

2.50-4.00分：95%の溶媒 B

4.00-4.50分：95% → 5%の溶媒 B

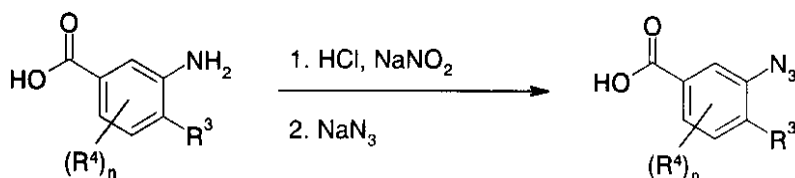
4.50-6.00分：95%の溶媒 A

本発明の化合物は下記の合成の方法により調製されてもよく、一般式の置換基は前記された意味を有する。これらの方法は本発明を説明することを目的とするものであり、それをそれらの内容に限定するものではなく、また特許請求された化合物の範囲をこれらの実施例に限定するものではない。出発化合物の調製が記載されていない場合、それらは商業上得られ、又は既知の化合物もしくは本明細書に記載された方法と同様にして調製されてもよい。文献に記載された物質は公表された合成の方法と同様にして調製される。

【0036】

反応スキーム A

【化9】



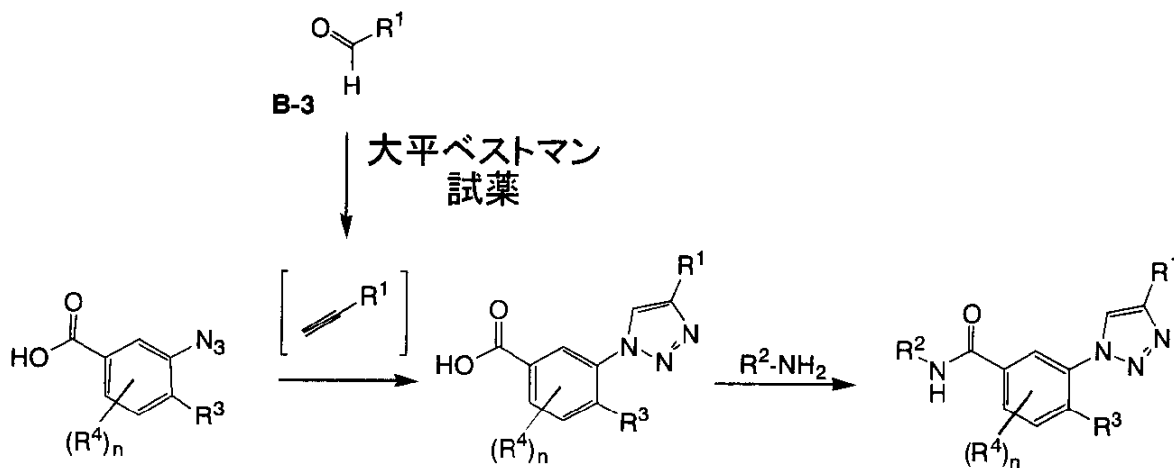
A-1

化合物A-1は文献から知られている方法により、3-アミノ安息香酸を塩酸性NaNO₂溶液中でジアゾ化し、それらをナトリウムアジドと反応させて芳香族アジドを生成することにより入手される。

【0037】

反応スキーム B

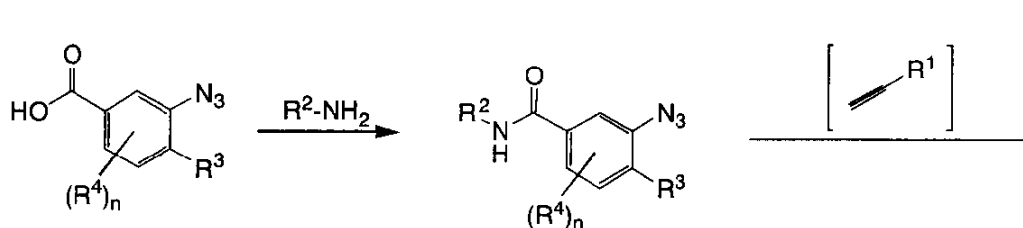
【化10】



A-1

B-1

1



A-1

B-2

10

20

30

40

50

【 0 0 3 8 】

型 I の実施例を化合物 A-1 から環化付加（基 R^1 を挿入するため）及びアミドカップリング反応（基 R^2 を挿入するため）により合成し、これらの二つの部分工程はあらゆる所望の順序で行なわれてもよい。アミドカップリングは文献から知られている方法を使用して普通のカップリング試薬、例えば、HATU もしくは TBTU の助けにより行なわれ、又は化合物 A-1 もしくは B-1 が文献から知られている方法を使用して塩化チオニル、塩化オキサリル もしくは Ghosez 試薬により活性化されて相当する酸クロリドを生成し、次いでアミン R^2-NH_2 と反応させられる。使用したアミンは商業上得られ、又は文献から知られている方法を使用して合成される。夫々の化合物 A-1 及び B-2 による環化付加はまた文献から知られている方法を使用して相当するアルキン、 $CuSO_4$ 及びアスコルビン酸ナトリウムを使用して行なわ

10

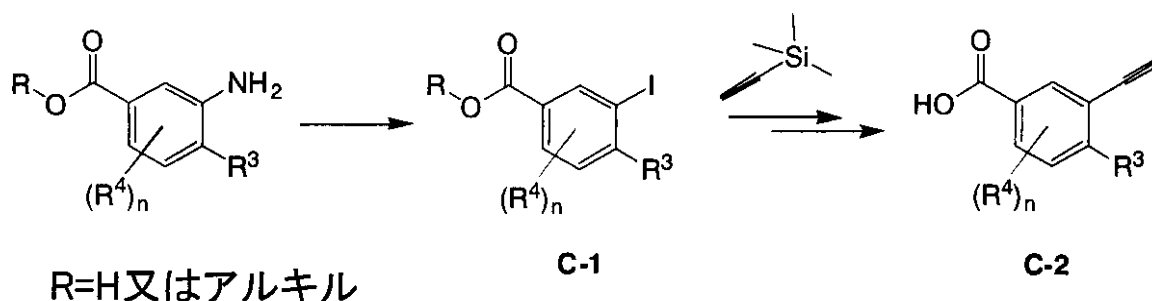
れる。
基 R^1 を導入するのに使用したアルキンは商業上得られ、又は商業上得られるアルデヒド もしくは文献から知られている方法を使用して、例えば、大平ベストマン試薬により合成されたアルデヒドから調製される。

これらの反応方法により直接調製し得る型 I の化合物はその後に文献から知られている方法又は文献と同様の方法で R^1 にて更に変化される。

【 0 0 3 9 】

反応スキーム C

【 化 1 1 】



20

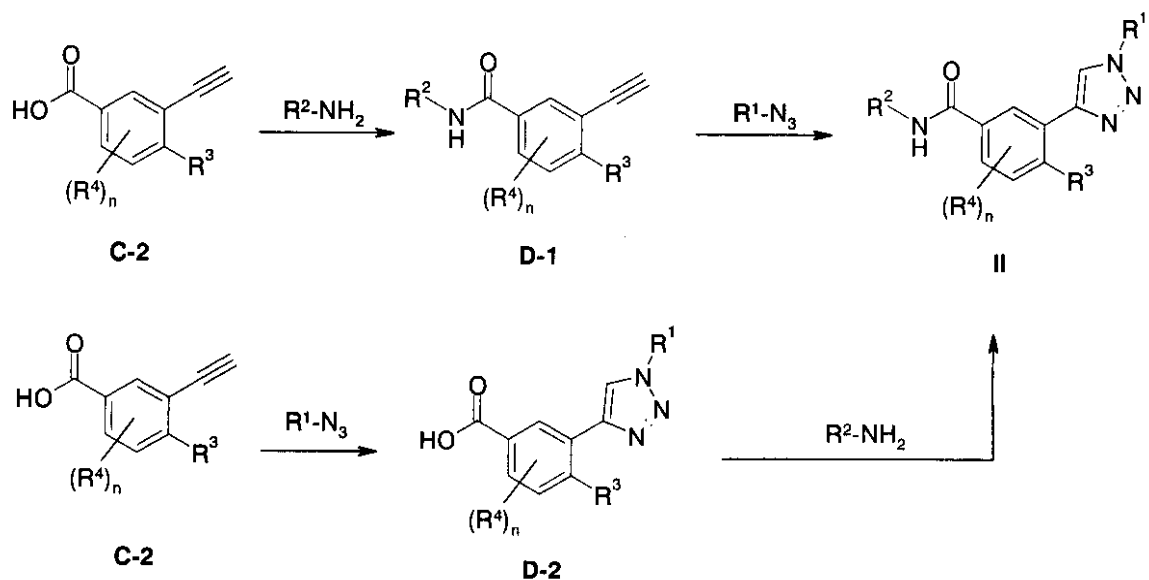
化合物 C-2 は幾つかの方法で入手されてもよい。文献から知られている方法を使用して、型 C-1 の化合物をソノガシラ反応で TMS-アセチレンとカップリングさせる。シリル基の開裂はまた文献から知られている方法を使用して（例えば、 K_2CO_3 又は TBAF を用いて）行なわれてもよい。エステル開裂はまた文献から知られている方法を使用して行なわれる。化合物 C-1 は、それらが商業上得られない場合には、相当するアニリンから順に既知の方法によりジアゾ化及びその後のヨウ化カリウムとの反応により得られる。

30

【 0 0 4 0 】

反応スキーム D

【化 1 2】



10

【 0 0 4 1】

型IIの実施例を化合物C-2からアミドカップリング反応（基R²を挿入するため）及びアジドによる環化付加（基R¹を挿入するため）により合成し、これらの二つの部分工程はあらゆる順序で行なわれてもよい。アミドカップリングは文献から知られている方法を使用して普通のカップリング試薬、例えば、HATUもしくはTBTUの助けにより行なわれ、又は化合物C-2及びD-2が夫々文献から知られている方法を使用して塩化チオニル、塩化オキサリルもしくはGhosez試薬により活性化されて相当する酸クロリドを生成し、次いでアミンR²-NH₂と反応せられる。使用したアミンは商業上得られ、又は文献から知られている方法を使用して合成される。化合物C-2又はD-1による環化付加はまた文献から知られている方法を使用してCuSO₄及びアスコルビン酸ナトリウムの助けにより行なわれる。

20

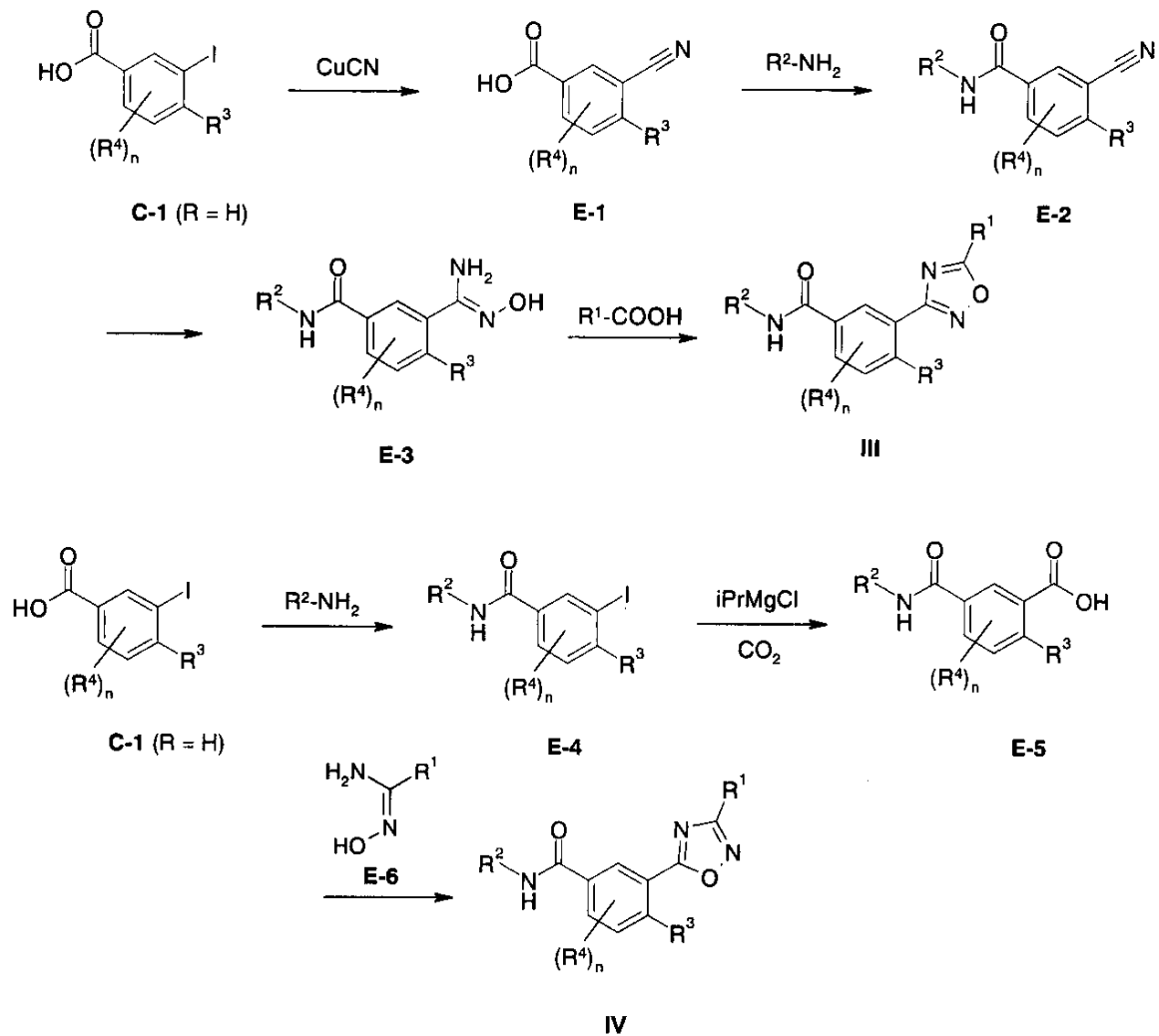
基R¹を導入するためのアリールアジド又はヘテロアリールアジドは既知の方法により相当するアミンからジアゾ化及びナトリウムアジドとの反応により得られる。アリールアルキル-アジド、ヘテロアリールアルキル-アジドだけでなく、殆どのその他のアジドはナトリウムアジドによる相当するハライド、例えば、プロミドの求核置換により得られる。

30

【 0 0 4 2】

反応スキーム E

【化 1 3】



【 0 0 4 3 】

30

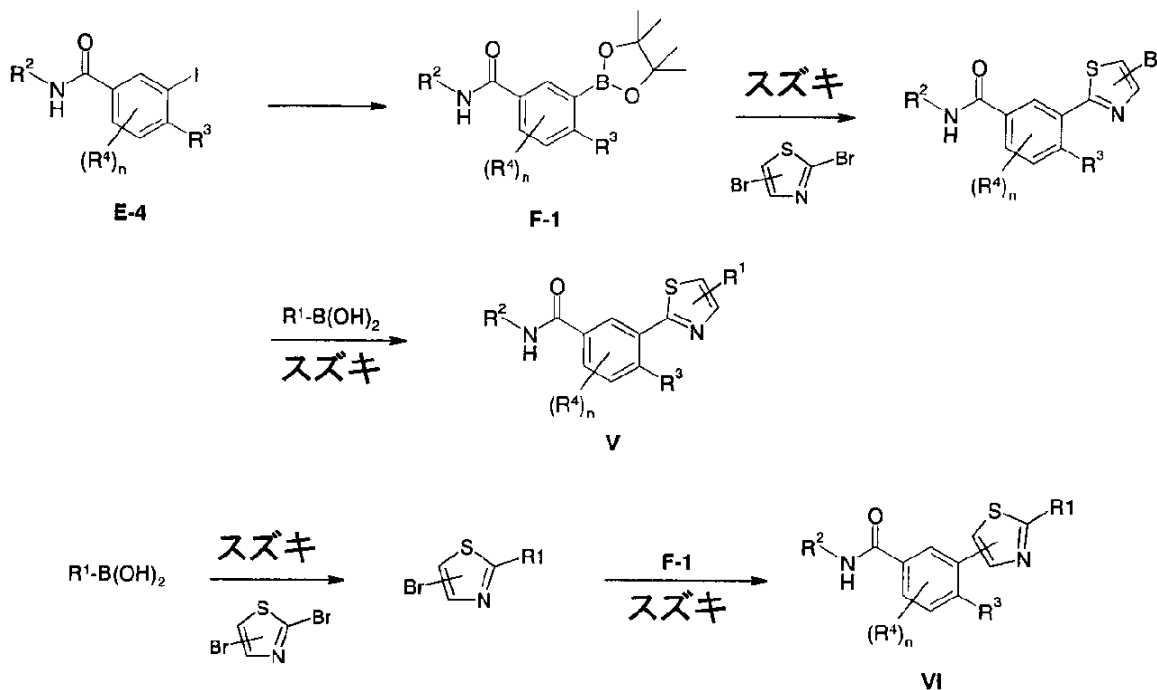
型IIIの実施例は中間体E-2（これはC-1から出発してCuCNとの反応、続いて基R²を導入するためのアミドカップリングにより得られる）を経由して合成される。文献から知られている方法を使用してE-2を最初にヒドロキシルアミンと反応させてE-3を得、次いで活性化されたカルボン酸と反応させて型IIIの実施例を得る。

型IVの化合物はC-1から出発してカルボン酸中間体E-5（これらは文献から知られている方法を使用してヒドロキシアミジンE-6と環化される）を経由して得られる。

【 0 0 4 4 】

反応スキームF

【化 1 4】

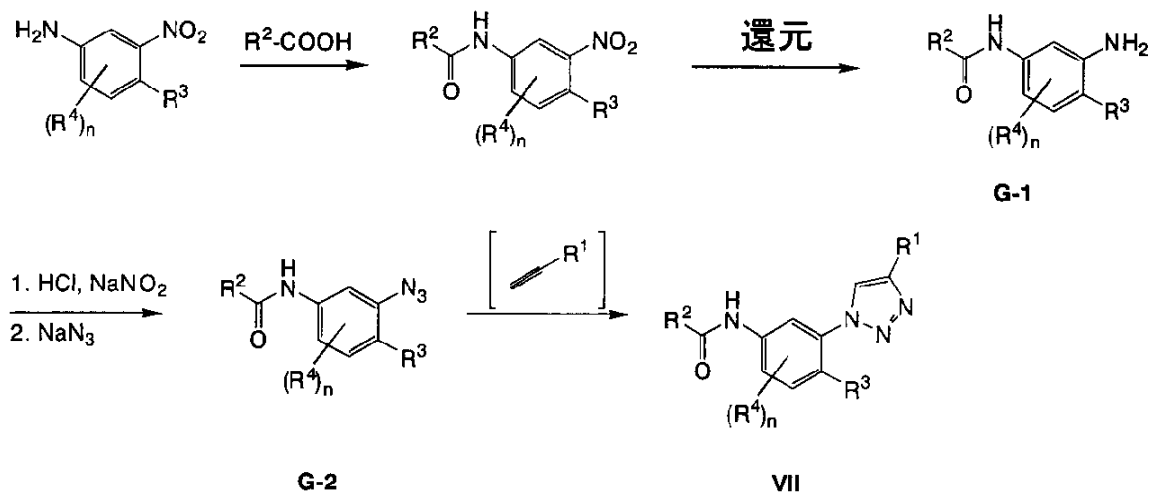


型 V 及び VI の化合物はホウ酸エステル F-1 (これらは文献から知られている方法により中間体 E-4 から調製される) を経由して合成される。型 V 及び VI の化合物は文献から知られている方法を使用して商業上得られるジプロモチアゾール、F-1 及び $R^1-B(OH)_2$ を用いる二つの連続スズキカップリング反応により得られる。

【 0 0 4 5】

反応スキーム G1

【化 1 5】



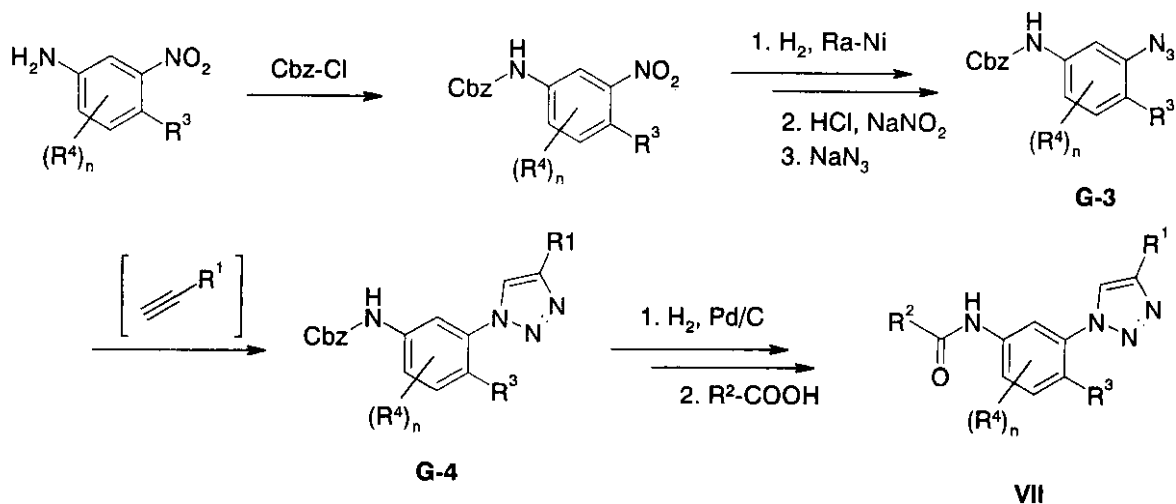
型 VII の化合物 (これらは一般スキーム G1 に従って調製される) は、型 I (反応スキーム B) のものと較べて逆にされたアミド結合を有する。その合成はメタ-ニトロアニリン (これらは商業上得られ、又は文献から知られている方法を使用して得られる) から開始する。最初に、酸官能基の活性化後のカルボン酸 R^2-COOH を、例えば、カップリング試薬、例えば、TBTU もしくは HATU により、又は、例えば、塩化オキサリル、塩化チオニル もしくは Ghosez 試薬による、酸クロリドを得るための反応後にアニリン誘導体にカップリングする。次いで芳香族ニトロ基を文献から知られている様式で、例えば、鉄によりアミン G-1 に還元する。アミン G-1 を既知の様式で相当するアジド G-2 に変換し、これらが、例えば、商業上得られ、又は文献に記載されたように調製し得るアルキンにより環化付加で反応

して一般型VIIの化合物を生成する。

【0046】

反応スキームG2

【化16】



10

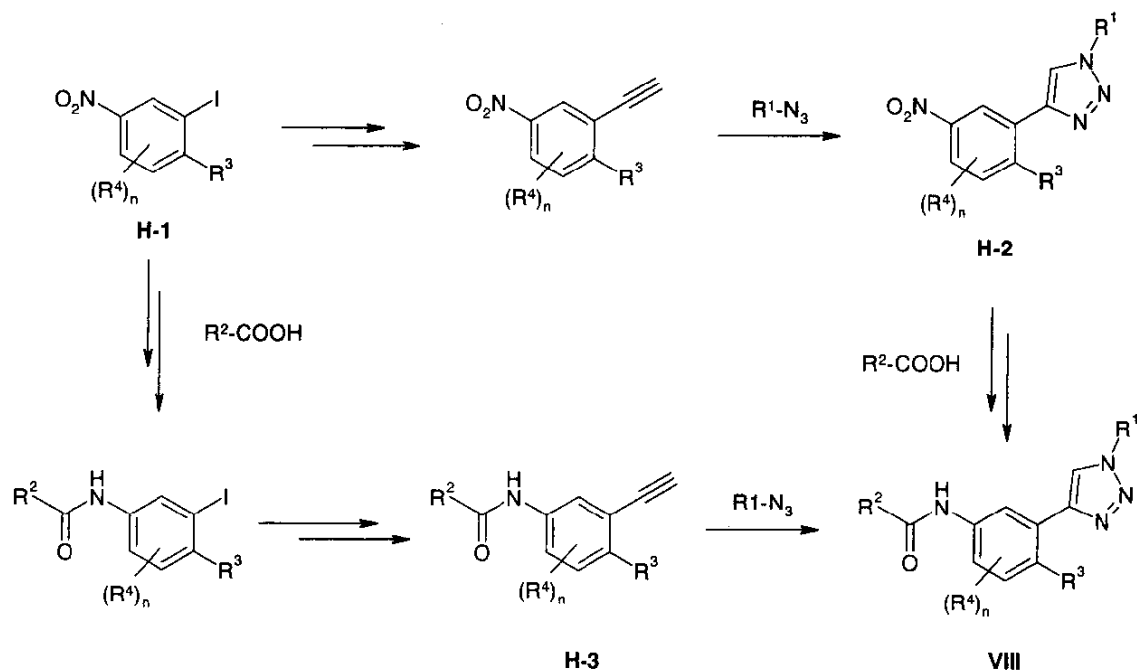
反応スキームG2は型VIIの化合物を得る別法を示す。同じニトロアニリンから出発して、中間体G-3はアミノ官能基に適した保護基（例えば、Cbz）を導入し、続いてニトロ基の還元及びアジド生成により得られる。その後の環化付加の結果として、 R^1 が導入され、中間体生成物G-4が得られる。基 R^2 が続いて保護基を開裂し、既知のアミドカップリング方法、例えば、HATU又は酸クロリド活性化によりヘテロアリアル-カルボン酸（これらは商業上得られ、又は文献から知られている方法を使用して合成されてもよい）と反応させることにより導入されてもよい。

20

【0047】

反応スキームH

【化17】



30

40

型VIII化合物はまた逆にされたアミド結合を有し（型VIIと同様に）、H-1から出発して中間体H-2又はH-3を経由して、反応スキームC及びDにおいて型IIの化合物について記載された様式と同様にして、好適な順序のソノガシラカップリング反応、アミドカップリン

50

グ及び環化付加の使用により合成される。

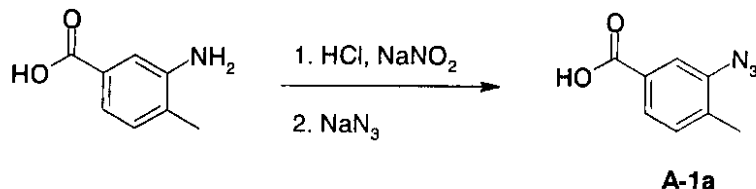
反応スキームG1、G2（型VII）及びH（型VIII）に提示された逆にされたアミド結合を得る方法（夫々、型I及び型IIをベースとする）はまた同様の変換により型III、IV、V及びVIの化合物の反転に適用し得る。

【0048】

実施例I-1～I-68の合成

A-1aの合成方法

【化18】



10

3-アミノ-4-メチル安息香酸（10g、65.5ミリモル）を2N HCl（300mL）に溶解し、0 に冷却し、水30mL中の亜硝酸ナトリウム（5.42g、69ミリモル）の溶液と合わせ、30分間攪拌する。次いで水30mL中のナトリウムアジド（4.73g、72ミリモル）の溶液を滴下して添加し、それが全て添加された後に、その混合物を更に30分間攪拌し、次いで周囲温度に加熱する。

20

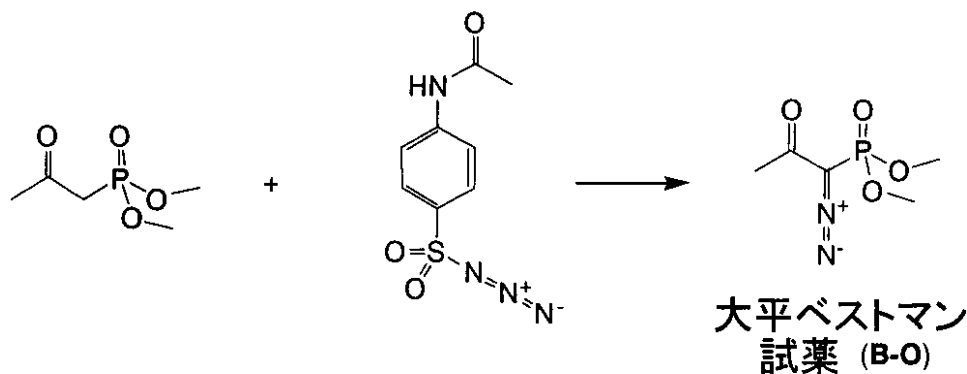
生成されたA-1aの沈殿を濾過し、水で数回洗浄し、次いで凍結乾燥する（HPLC-MS： $t_{R\text{e}}$ $t=1.61$ 分；MS（M+H） $^{+}=178$ ）。

この方法と同様にして相当する3-アミノ安息香酸誘導体からその他の化合物A-1を得る。

【0049】

大平ベストマン試薬の調製方法

【化19】



30

ジメチル-アセチル-メチルホスホネート（14.123g、82ミリモル）をトルエン（80mL）に入れ、0 に冷却し、水素化ナトリウム（3.28g、60%、82ミリモル）を約45分の期間にわたってそれに回分添加する。ガスの発生が終了した後、THF（30mL）に溶解された4-アセトアミドベンゼンスルホン酸アジド（20.31g、82ミリモル）を0 で滴下して添加し、次いでその混合物を周囲温度で一晩攪拌する。

40

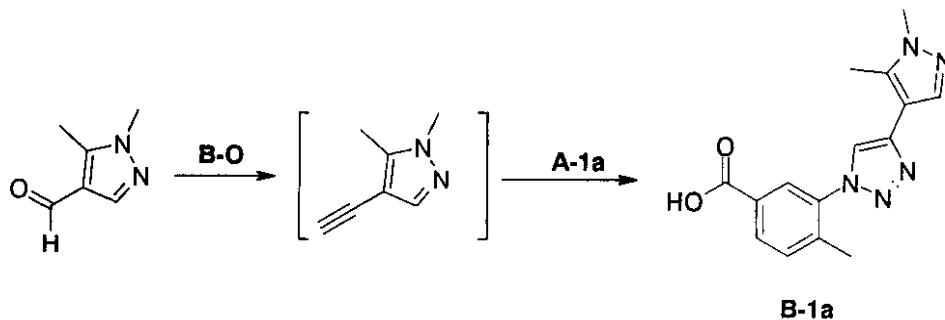
処理のために、その混合物をジエチルエーテル（200mL）で希釈し、セライトにより濾過し、ジエチルエーテルで繰り返し洗浄し、濾液を減圧で蒸発させる。

粗大平ベストマン試薬(B-O)を更に精製しないで以下の反応におけるアルキン生成のためにこの形態で使用する。

【0050】

B-1aの合成方法：

【化 2 0】



10

1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (2.803g、22.58ミリモル) 及び大平ベストマン試薬 (B-O、5.964g、31.05ミリモル) をメタノール (75mL) に入れ、炭酸カリウム (6.241g、45.16ミリモル) と合わせる。周囲温度で3日間撹拌した後、アジドA-1a (2.5g、14.11ミリモル) を添加し、その混合物を撹拌する。次いで水12.5mLに溶解されたアスコルビン酸ナトリウム (3.075g、15.52ミリモル) 及び0.1M CuSO_4 溶液28.2mL (2.82ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で3日間撹拌する。

処理するために、その混合物を減圧で蒸発させ、水と混合し、1N塩酸溶液の添加により酸pH (5未満のpH) に調節する。生成された沈殿を濾過し、少量のアセトニトリルで洗浄し、真空乾燥機中で乾燥させる。B-1aは更に直接使用されてもよく、又はRP-HPLC分離 (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}}=1.59$ 分; MS $(\text{M}+\text{H})^+=298$) により精製されてもよい。

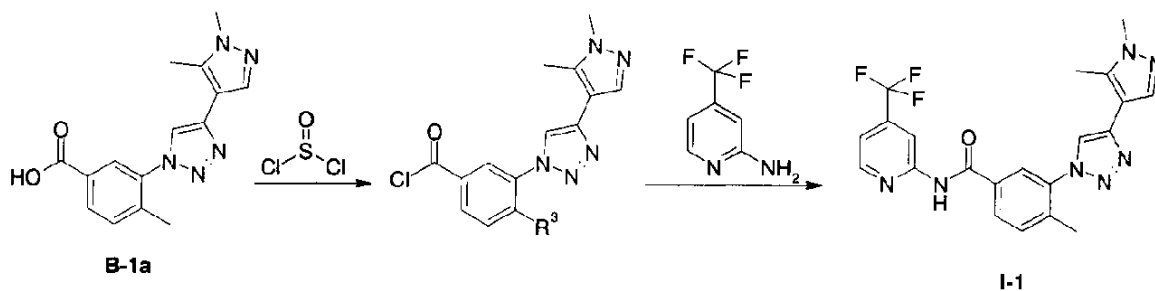
20

この方法と同様にして相当するA-1中間体から、その他の化合物B-1を得る。

【0051】

実施例I-1の合成方法：

【化 2 1】



30

【0052】

カルボン酸B-1a (0.9g、3.03ミリモル) を塩化チオニル1.814mL (25ミリモル) に溶解し、65℃で8時間撹拌する。処理するために、過剰の塩化チオニルを減圧で除き、残渣をDCM (30mL) に吸収させ、相当するアミンと直接反応させる。

このために、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.42g、2.5ミリモル) をDCM (10mL) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.562mL、3.36ミリモル) に入れ、先に新たに調製された酸クロリド (DCM中) と合わせ、周囲温度で一晩撹拌する。

処理するために、その混合物を減圧で蒸発させ、残っている残渣をDMFに吸収させる。R

40

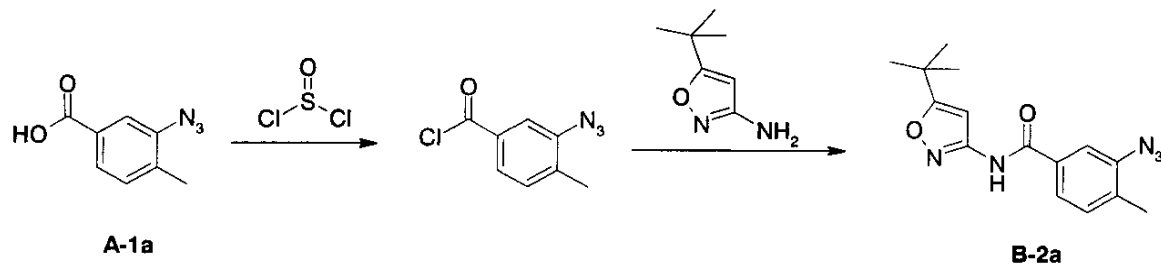
P-HPLCによりクロマトグラフィー精製して化合物I-1を得る。

上記一般方法と同様にして、実施例I-2～I-59を相当する成分から合成する。

【0053】

B-2aの合成方法：

【化 2 2】



アジドA-1a (1g、5.655ミリモル) を塩化チオニル3.38mL (46.62ミリモル) に溶解し、
 周囲温度で一夜攪拌する。過剰の塩化チオニルを減圧で除去し、残っている固体をDCM (2
 0mL) に吸収させ、ヒューニツヒ塩基1.05mL (6.27ミリモル) と合わせ、次いでDCM (10mL
) に溶解された3-アミノ-5-tert.-ブチル-イソオキサゾール (714.6mg、5.098ミリモル)
 を周囲温度で滴下して添加し、30分間攪拌する。処理するために、溶媒を減圧で除き、残
 っている残渣を少量のDMFに吸収させる。濾過及びRP-HPLC (勾配: 15-98%のアセトニト
 リル) によるクロマトグラフィー精製により、B-2aを得る (HPLC-MS: t_{Ret} = 2.36分; MS (M+H)⁺ = 300)。

10

この方法と同様にして相当するA-1中間体から、その他の化合物B-2を得る。

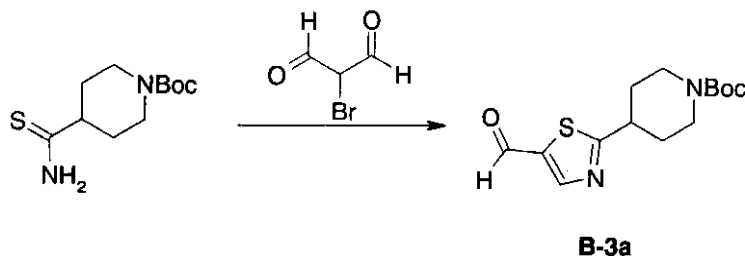
【0054】

実施例I-60及びI-61の合成方法:

20

a) B-3aの合成方法:

【化 2 3】



30

tert.-ブチル-4-(アミノカルボチオイル)-テトラヒドロピリジン-1-(2H)-カルボキシレ
 ート (3.03g、12.4ミリモル) をヒューニツヒ塩基 (2.1mL、12.3ミリモル) とともにTHF
 (30mL) に入れ、臭素マロンアルデヒド (1.853g、12.3ミリモル) を周囲温度で添加する
 。周囲温度で3日間攪拌した後、溶媒を減圧で除き、残っている残渣をDCMに吸収させ、
 炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾
 過し、濾液を減圧で蒸発させる。次いでシリカゲルを使用して粗生成物をクロマトグラフ
 ィー (シクロヘキサン/EE 60:40から50:50まで) により精製する。B-3aを得る (HPLC-M
 S: t_{Ret} = 1.91分; MS (M+H-tBu)⁺ = 240)。

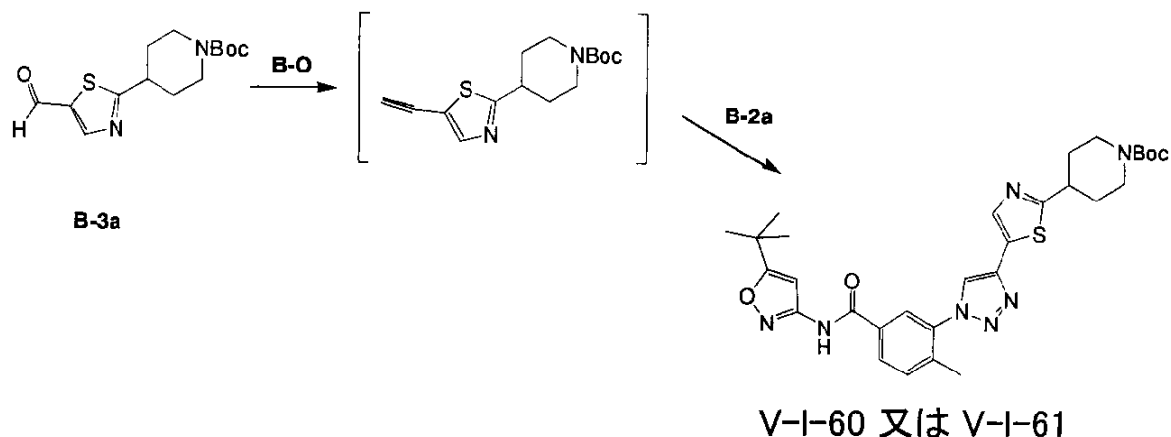
実施例I-60～I-68を合成するのに必要とされる全てのその他のアルデヒドB-3及びその
 他の匹敵するアルデヒドをこの方法と同様にして得る。

40

【0055】

b) 実施例I-60～I-68のBoc保護前駆体 (夫々、V-I-60及びV-I-61を例として、V-I-60～V-I
 -68) の合成方法

【化 2 4】



10

アルデヒドB-3a (437.6mg、1.476ミリモル) 及び大平ベストマン試薬 (B-O、415.3mg、2.162ミリモル) をMeOH (15mL) に溶解し、炭酸カリウム (323mg、2.337ミリモル) と合わせ、周囲温度で一夜攪拌する。次いでアジドB-2a (217mg、0.725ミリモル) を添加し、続いて水 (1mL) に溶解されたアスコルビン酸ナトリウム (158.5mg、0.8ミリモル) 及び0.1N CuSO₄ 溶液1.5mL (0.15ミリモル) を添加する。周囲温度で5日後に、その混合物を減圧で蒸発させ、半濃NaHCO₃ 溶液と合わせ、EEで数回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させ、粗生成物をこの形態で更に直接使用する。

20

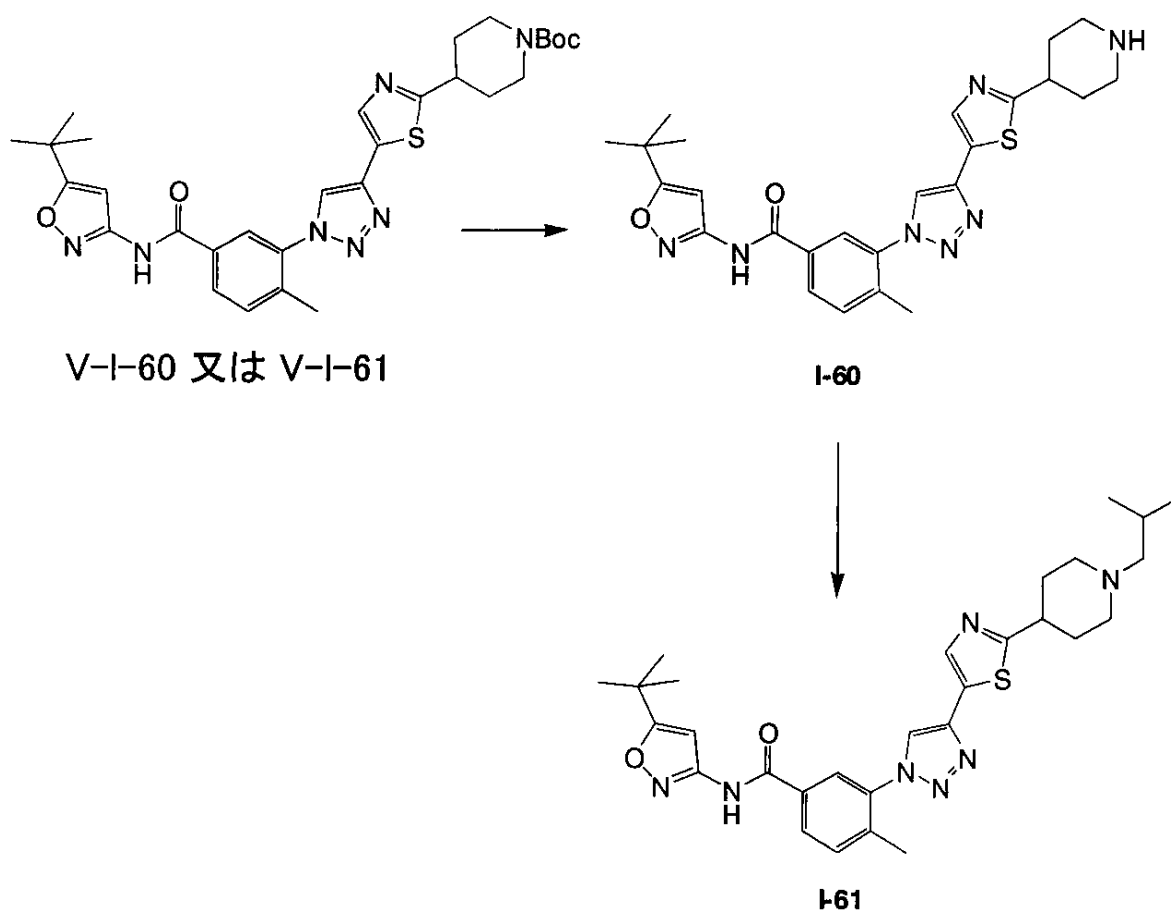
V-I-60及びV-I-61を得る (HPLC-MS: t_{Ret} = 2.18分; MS (M+H)⁺ = 292)。

この方法と同様にして、実施例I-60～I-68を合成するのに必要とされる、全てのその他のアルデヒドB-3、又はそれと匹敵するその他の付加的なアルデヒドを、相当する成分B-2と反応させて化合物V-I-62～V-I-68又は相当するその他の化合物を得る。

【0056】

c) Boc保護基を開裂し、必要により更に還元アミン化を行なうことによる実施例I-60～I-68を合成する一般方法 (I-60又はI-61の合成の実施例に基づく) :

【化 2 5】



10

20

V-I-60又はV-I-61 (429mg、0.725ミリモル)をDCM (50mL)に溶解し、周囲温度でトリフルオロ酢酸 (3.8mL)と合わせる。周囲温度で45分間撹拌した後、水を添加し、その混合物をNaOH溶液の添加によりわずかに塩基性にし、有機相を分離する。水相をDCMでもう2回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧で蒸発させる。残っている残渣をアセトニトリル及び水に吸収させ、凍結し、最後に凍結乾燥する。

30

【0057】

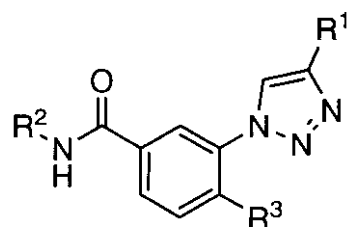
こうして得られた化合物I-60 (75.3mg、0.153ミリモル)をDMF (1mL)に溶解し、周囲温度でイソブチルアルデヒド (16 μ L、0.176ミリモル)と合わせ、15分間撹拌する。酢酸 (9.636 μ L、0.168ミリモル)及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (32.8mg、0.155ミリモル)をこの反応溶液に添加し、その混合物を周囲温度で3日間撹拌する。処理するために、その混合物を減圧で蒸発させ、残渣を少量のDMFに吸収させ、分取RP-HPLC-MS装置によりクロマトグラフィー (勾配: 10-98%のアセトニトリル) にかき、精製された化合物I-61を得る。

40

上記一般方法a)-c)と同様にして、実施例I-62~I-68又は匹敵する付加的な実施例が相当する前駆体 (これらは商業上得られ、又は文献から知られている方法を使用して調製されてもよい) から得られてもよい。

【0058】

【化 2 6】

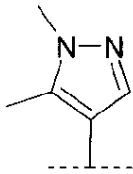
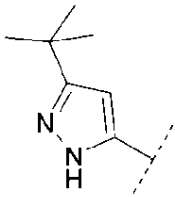
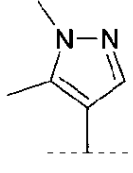
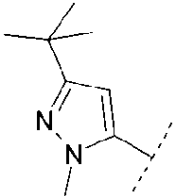
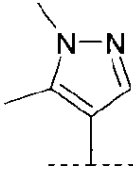
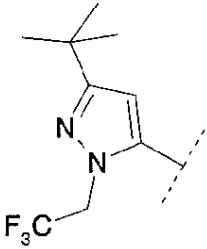
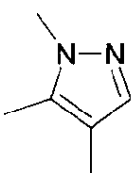
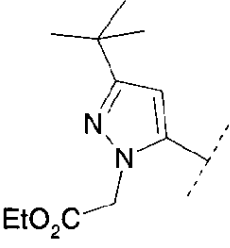
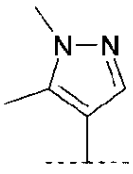
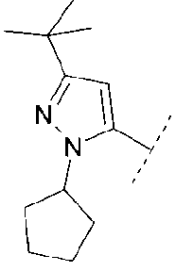
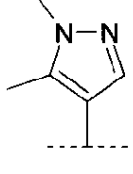
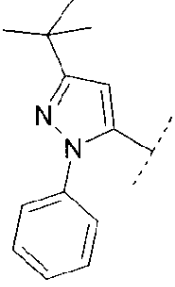


実施例 I-1~I-68

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-1			CH ₃	2.08	442
I-2			CH ₃	1.45	391
I-3			CH ₃	1.94	420
I-4			CH ₃	1.71	442
I-5			CH ₃	2.07	436

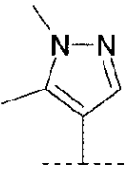
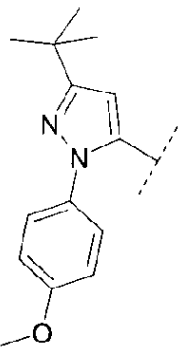
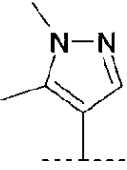
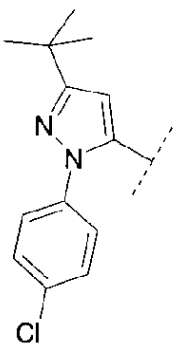
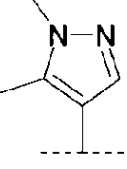
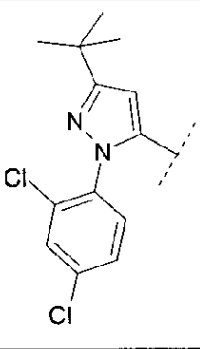
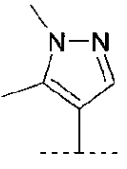
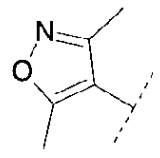
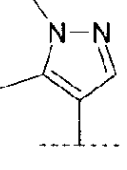
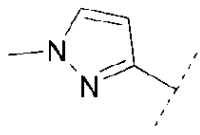
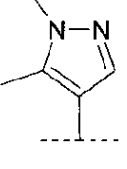
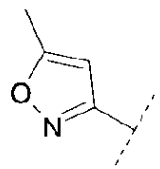
【 0 0 5 9 】

【化 2 7】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-6			CH ₃	1.72	419
I-7			CH ₃	1.91	433
I-8			CH ₃	2.11	501
I-9			CH ₃	2.02	505
I-10			CH ₃	2.31	487
I-11			CH ₃	2.16	495

【 0 0 6 0 】

【化 2 8】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-12			CH ₃	2.15	525
I-13			CH ₃	2.28	520
I-14			CH ₃	2.3	563
I-15			CH ₃	1.68	392
I-16			CH ₃	1.63	377
I-17			CH ₃	1.75	378

【 0 0 6 1】

10

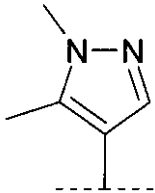
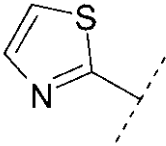
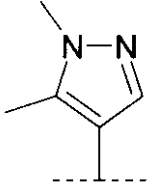
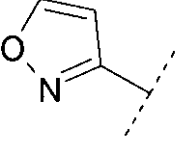
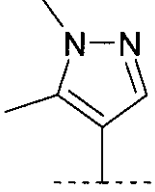
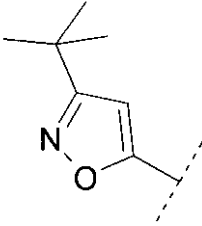
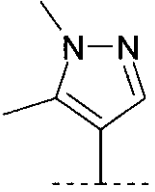
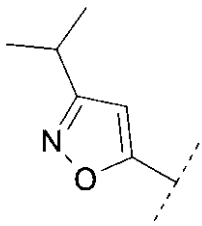
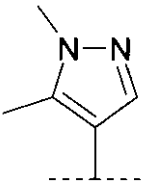
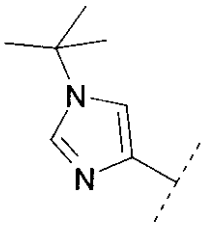
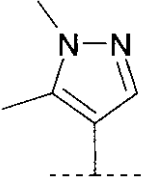
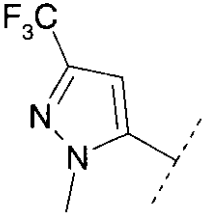
20

30

40

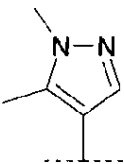
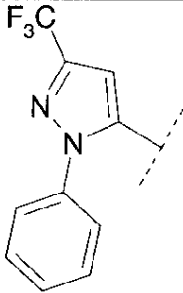
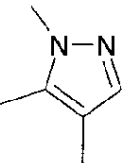
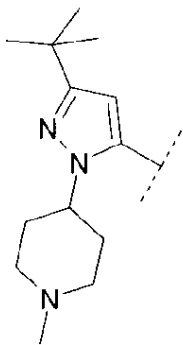
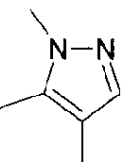
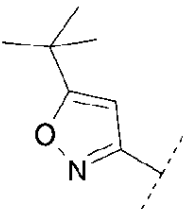
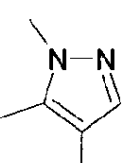
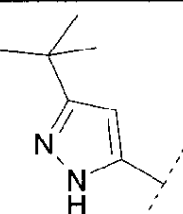
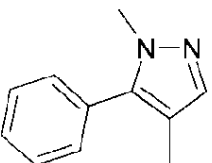
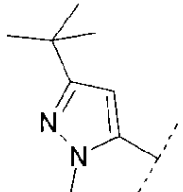
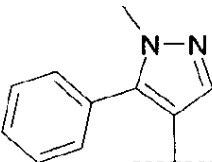
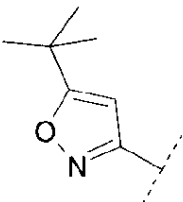
50

【化 2 9】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-18			CH ₃	1.77	380
I-19			CH ₃	1.69	364
I-20			CH ₃		
I-21			CH ₃		
I-22			CH ₃		
I-23			CH ₃		

【 0 0 6 2 】

【化 3 0】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-24			CH ₃		
I-25			CH ₃		
I-26			Cl		
I-27			Cl		
I-28			CH ₃	2.14	495
I-29			CH ₃	2.30	482

【 0 0 6 3 】

10

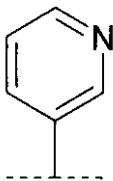
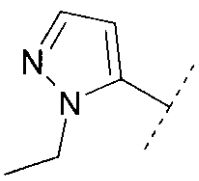
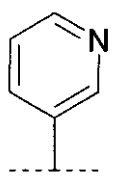
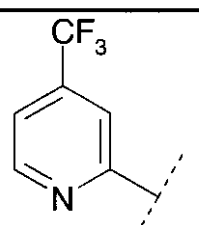
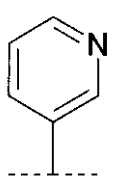
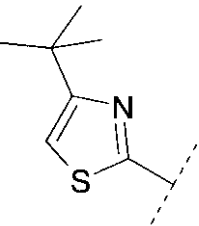
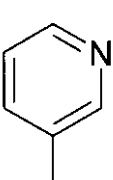
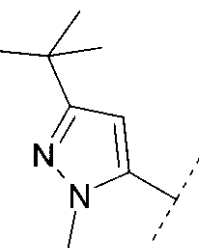
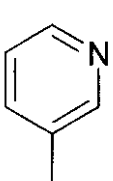
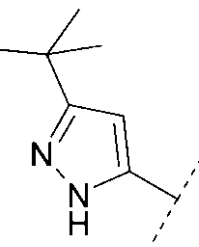
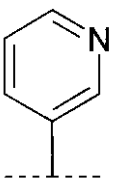
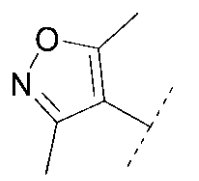
20

30

40

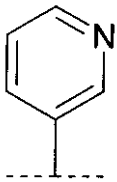
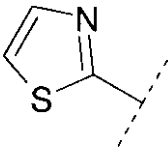
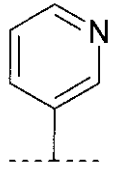
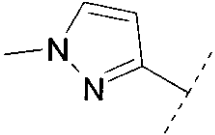
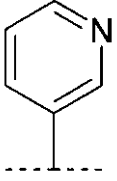
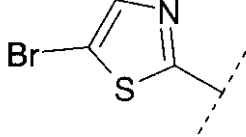
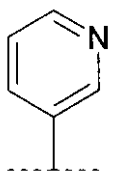
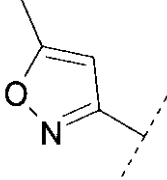
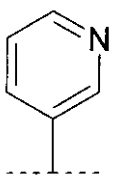
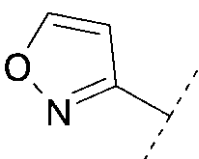
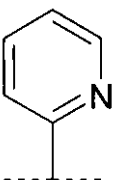
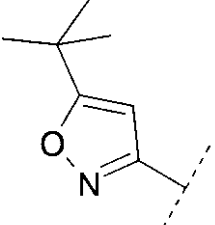
50

【化 3 1】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-30			CH ₃	1.33	374
I-31			CH ₃	1.76	425
I-32			CH ₃	2.07	419
I-33			CH ₃	1.73	416
I-34			CH ₃	1.72	402
I-35			CH ₃	1.40	375

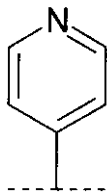
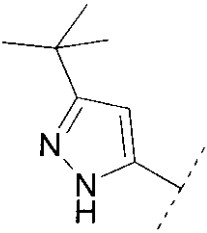
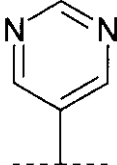
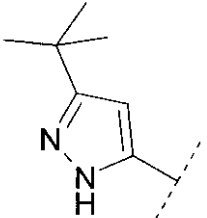
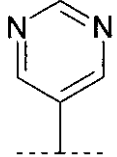
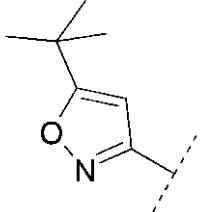
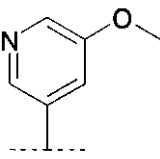
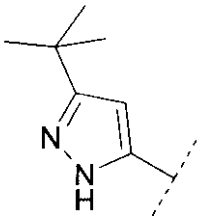
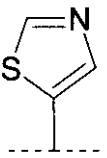
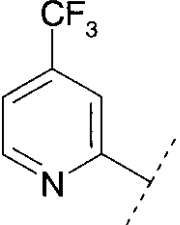
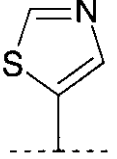
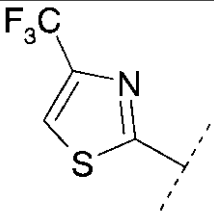
【 0 0 6 4 】

【化 3 2】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-36			CH ₃	1.51	363
I-37			CH ₃	1.25	360
I-38			CH ₃	1.87	441/443
I-39			CH ₃	1.52	361
I-40			CH ₃	1.36	347
I-41			CH ₃	1.90	403

【 0 0 6 5 】

【化 3 3】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-42			CH ₃	1.56	402
I-43			CH ₃	1.80	403
I-44			CH ₃	2.02	404
I-45			CH ₃	1.87	432
I-46			CH ₃	2.09	431
I-47			CH ₃	2.09	437

【 0 0 6 6 】

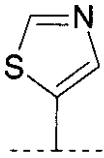
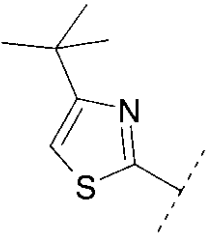
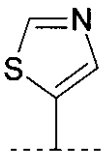
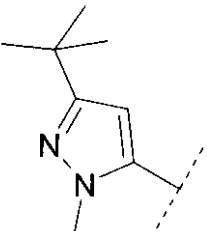
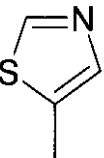
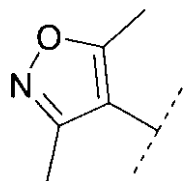
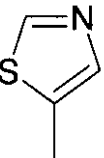
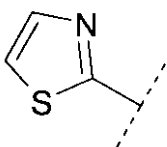
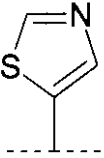
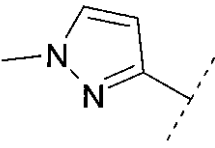
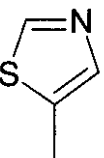
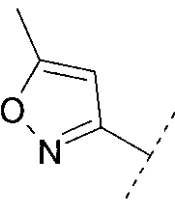
10

20

30

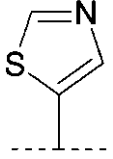
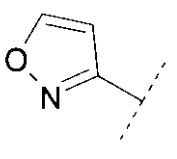
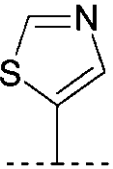
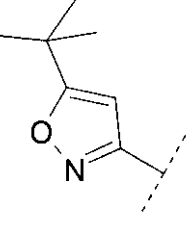
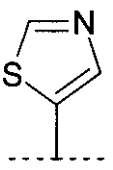
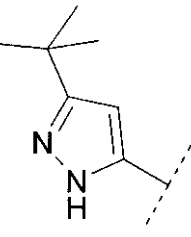
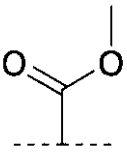
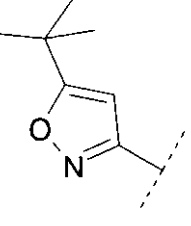
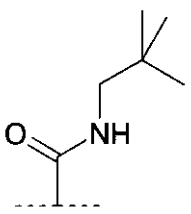
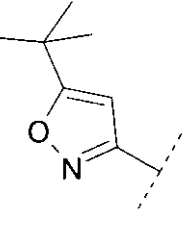
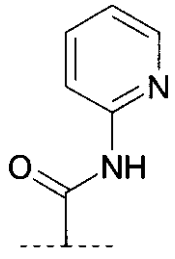
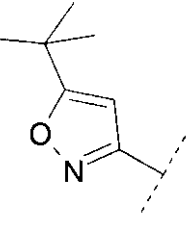
40

【化 3 4】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-48			CH ₃	2.25	425
I-49			CH ₃	1.94	422
I-50			CH ₃	1.67	381
I-51			CH ₃	1.80	369
I-52			CH ₃	1.64	366
I-53			CH ₃	1.79	367

【 0 0 6 7 】

【化 3 5】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-54			CH ₃	1.67	353
I-55			CH ₃	2.10	409
I-56			CH ₃	1.90	408
I-57			CH ₃		
I-58			CH ₃		
I-59			CH ₃		

【 0 0 6 8 】

10

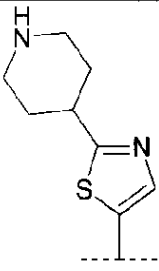
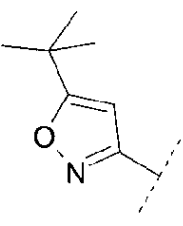
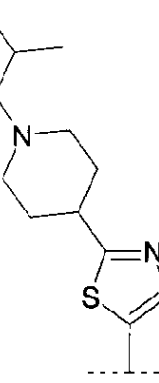
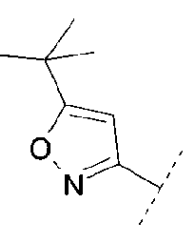
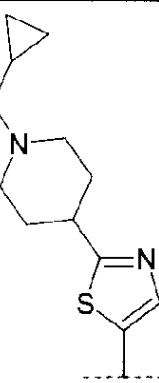
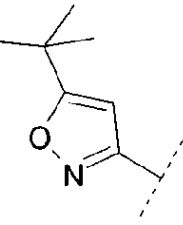
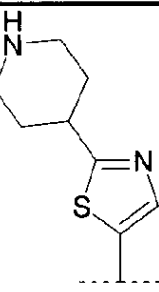
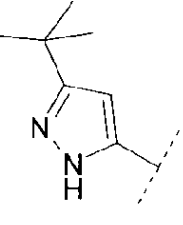
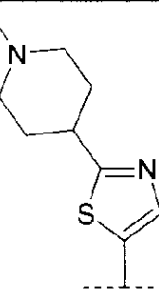
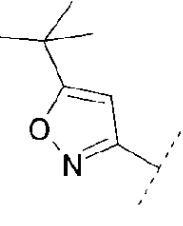
20

30

40

50

【化 3 6】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-60			CH ₃	1.62	492
I-61			CH ₃	1.72	548
I-62			CH ₃	1.71	546
I-63			CH ₃	1.51	491
I-64			CH ₃		

【 0 0 6 9 】

10

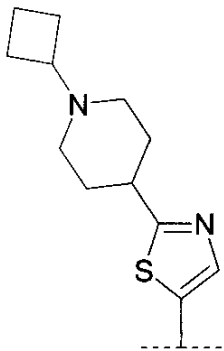
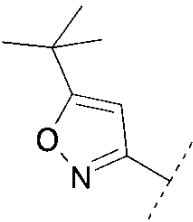
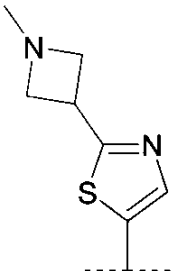
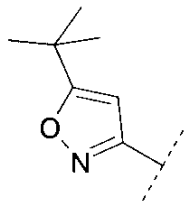
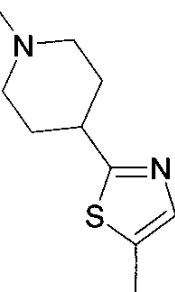
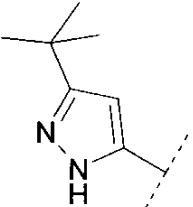
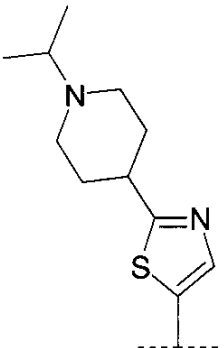
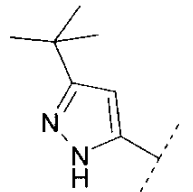
20

30

40

50

【化 3 7】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
I-65			CH ₃		
I-66			CH ₃		
I-67			CH ₃		
I-68			CH ₃		

10

20

30

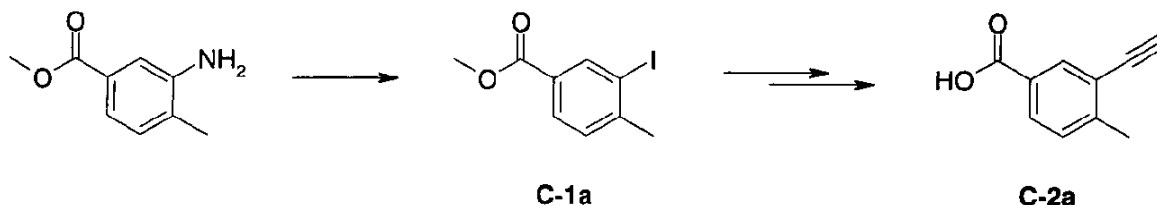
40

【 0 0 7 0 】

実施例II-1～II-10の合成

C-2aの合成方法：

【化 3 8】



メチル3-アミノ-4-メチルベンゾエート（1.652g、10ミリモル）を35%の硫酸（18mL）及び酢酸（6mL）に溶解し、0℃に冷却する。次いで水3mL中の亜硝酸ナトリウム（0.76g、11ミリモル）の溶液を滴下して添加し、その混合物を0℃で1時間そして周囲温度で1時間撹拌し、次いで水4mL中のヨウ化カリウム（2.0g、12ミリモル）の溶液を添加し、その混合物を2時間撹拌する。処理するために、その反応混合物をDCMと合わせ、2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させる。得られた残渣をシリカゲルによりクロマトグラフィー精製（シクロヘキサン中5%のEE）してC-1aを得る（HPLC-MS： t_{Ret} =3.89分；MS（M+H）⁺=277）。

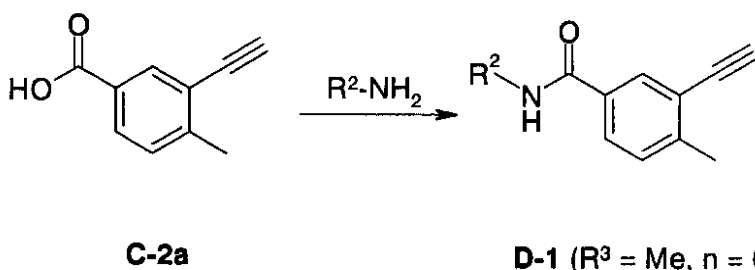
C-1a（0.2g、0.724ミリモル）をビス-トリフェニルホスフィン-パラジウムジクロリド（25.424mg、0.036ミリモル）及びヨウ化銅(I)とともに保護ガス雰囲気下で無水THF（3mL）及びトリエチルアミン（1mL）に入れる。次いでトリメチルシリル-エチンを周囲温度で添加し、その混合物を一夜撹拌する。処理するために、それをEEで希釈し、0.5Mアンモニア溶液に注ぎ、水相をEEで再度抽出する。合わせた有機相を0.5M塩酸及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、EEで再度抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させる。残渣をメタノール性KOH（1mL）と合わせ、周囲温度で2時間撹拌する。その反応混合物をEEで希釈し、5%のNaHCO₃溶液に注ぎ、EEで2回抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させる。短いシリカゲルフリットによりクロマトグラフィー精製してC-2aを得る（HPLC-MS： t_{Ret} =3.65分；MS（M+H）⁺=175）。

この方法と同様にしてその他の化合物C-2を相当する3-アミノ安息香酸誘導体から得る。

【0071】

中間体D-1を合成する一般方法：

【化 3 9】



カルボン酸C-2a（1.00ミリモル）を無水THF（2.5mL）及び無水DCM（10mL）に溶解し、周囲温度でα-クロロ-エナミン試薬（Ghosez試薬、1.10ミリモル）を滴下して添加する。周囲温度で1時間後に、アミン（0.95ミリモル）を添加し、DIPEA（2.50ミリモル）を滴下して添加し、その混合物を24時間撹拌する。

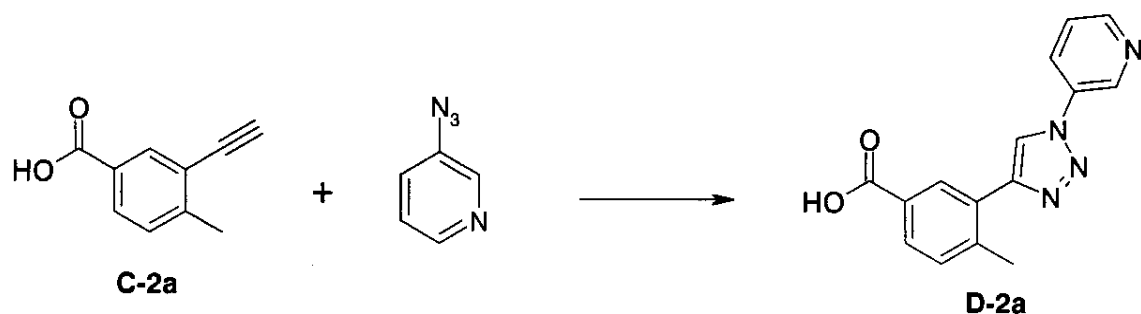
処理するために、その混合物をEEで希釈し、1M塩酸溶液で酸性にし、水相をEEで繰り返し抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させる。残っている残渣をRP-HPLC分離により精製し、相当する化合物D-1を得る。

この方法と同様にして、化合物D-1を一般に相当するC-2中間体から得る。

【 0 0 7 2 】

中間体D-2aの合成方法：

【 化 4 0 】



10

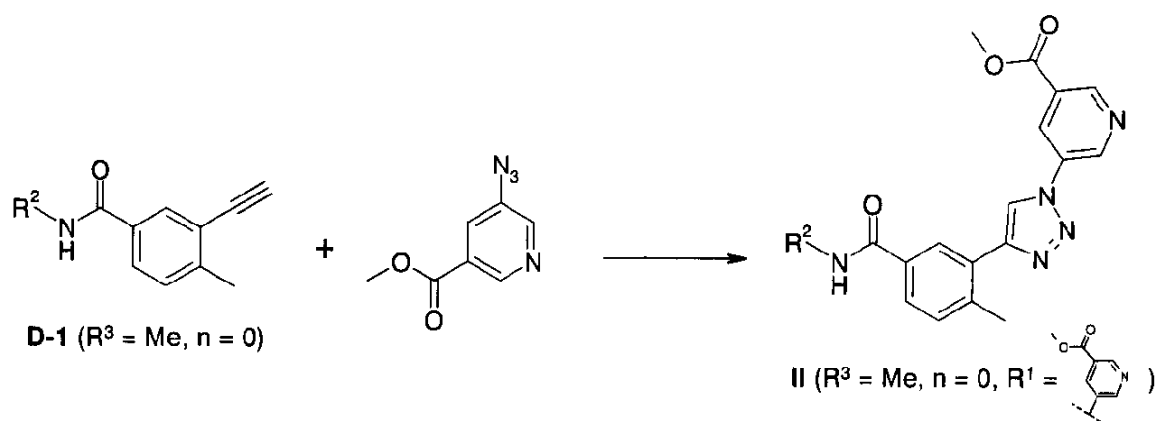
1Mアスコルビン酸ナトリウム溶液15mL及び0.1M CuSO_4 溶液20mLをMeOH (200mL) に溶解されたカルボン酸C-2a (2.00g、12.5ミリモル) 及びアジド (1.12g、9.32ミリモル) に連続して添加する。その混合物を周囲温度で8日間撹拌する。生成されたC-2aの沈殿を濾過し、少量の水で洗浄し、真空で乾燥させる (HPLC-MS : $t_{\text{Ret}}=1.64$ 分 ; MS $(\text{M}+\text{H})^+=281$)。

この方法と同様にして、その他の化合物D-2を相当するC-2中間体から得る。

【 0 0 7 3 】

型IIの化合物を合成する一般方法 (別法1)：

【 化 4 1 】



30

アルキンD-1 (1.00ミリモル) 及びアジド (1.10ミリモル) をアセトニトリル/MeOH (1:1) 10mLに溶解し、トリエチルアミン1.2mL及び1Mアスコルビン酸ナトリウム溶液2.2mLと合わせ、1分後に0.1M CuSO_4 溶液2.1mLを添加する。その反応混合物を周囲温度で一夜撹拌し、次いで反応が一旦完結すると、その混合物を若干のDMFで希釈し、濾過する。RP-HP LCによりクロマトグラフィー精製して型IIの化合物を得る。

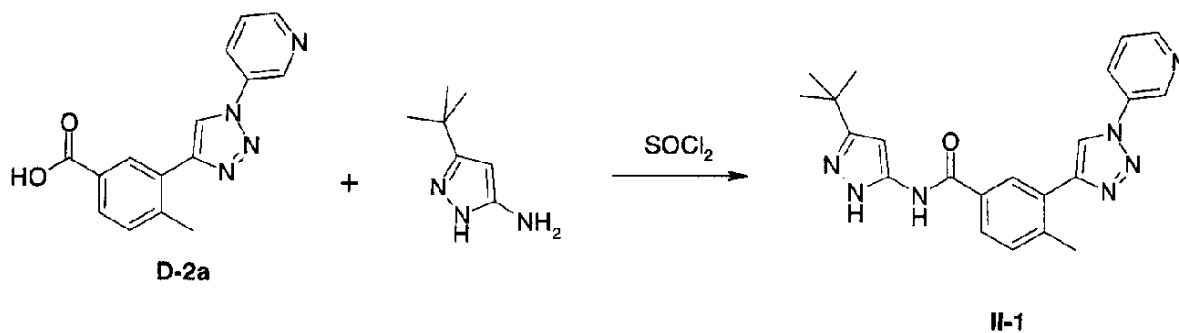
この方法と同様にして、型IIの付加的な化合物を相当する中間体D-1及び相当するアジドから得る。

40

【 0 0 7 4 】

型IIの化合物を合成する一般方法 (別法2)：

【化 4 2】



10

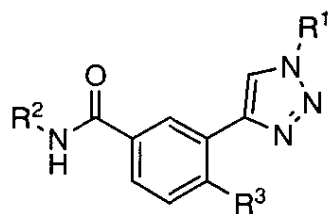
カルボン酸D-2a (152mg、0.54ミリモル) を塩化チオニル (2.0mL) に溶解し、65 で6時間加熱する。次いでロータリーエバポレーターを使用してその混合物を蒸発させ、残渣をDCM (10mL) に吸収させ、0 に冷却する。DCM (5mL) 中のアミン (68.0mg、0.49ミリモル) 及びヒューニツヒ塩基 (98 μ L、0.60ミリモル) の溶液を徐々に滴下して添加し、次いで冷却を取り除き、その混合物を20時間攪拌する。ロータリーエバポレーターを使用してその反応混合物を蒸発させ、DMFに吸収させ、精製された化合物II-1をRP-HPLCにより得る。

この方法と同様にして、型IIのその他の化合物を相当する中間体D-2及び相当するアミンから得る (下記の表を参照のこと)。

20

【 0 0 7 5 】

【化 4 3】

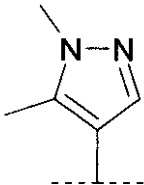
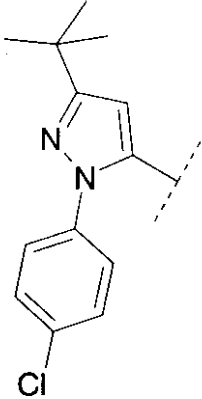
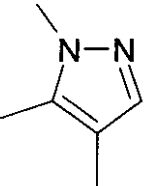
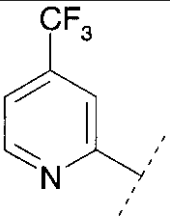
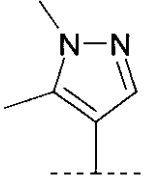
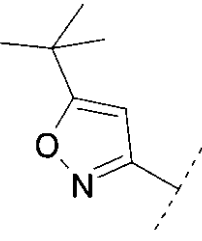
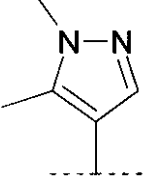
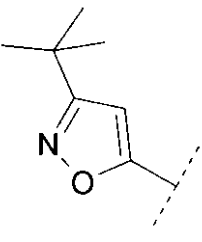
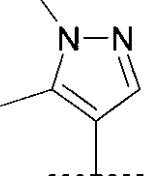
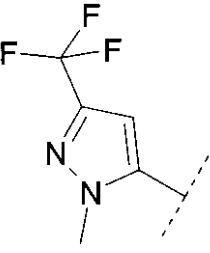


実施例 II-1～II-10

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
II-1			CH ₃	1.91	402
II-2			CH ₃	2.14	403
II-3			CH ₃		
II-4			CH ₃		
II-5			CH ₃		

【 0 0 7 6 】

【化 4 4】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
II-6			CH ₃		
II-7			CH ₃		
II-8			CH ₃		
II-9			CH ₃		
II-10			CH ₃		

10

20

30

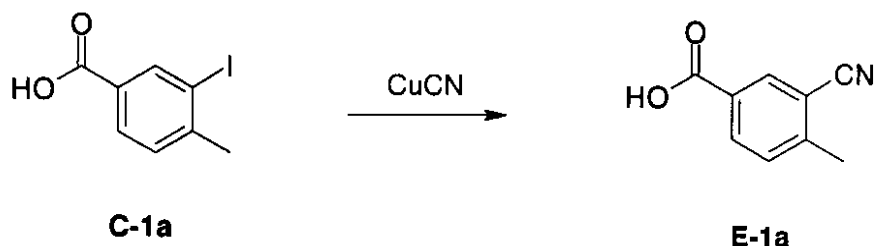
40

【 0 0 7 7 】

実施例III-1～III-10の合成

E-1aの合成方法：

【化 4 5】



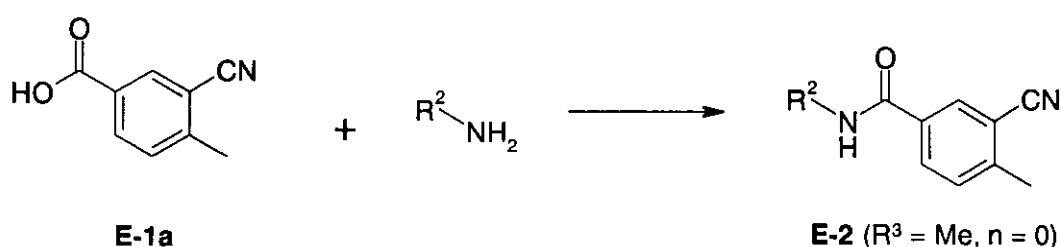
C-1a (1.00g、3.82ミリモル) を無水DMF (4mL) に入れ、CuCN (449mg、4.96ミリモル) と合わせ、100 で20時間攪拌する。水処理し、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させてE-1aを得る (HPLC-MS: t_{Ret} = 1.39分; MS (M+H)⁺ = 162)。

この方法と同様にして、更なる化合物E-1を相当する3-ヨード安息香酸から得る。

【0078】

中間体E-2を合成する一般方法

【化 4 6】



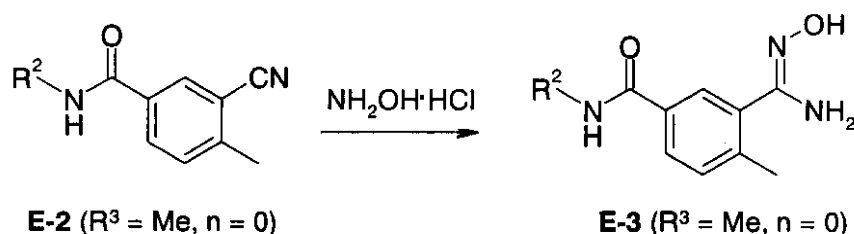
無水THF/DCM (8mL、1:1) 中のE-1a (1.00ミリモル) を塩化オキサリル (1.10ミリモル) 及び1滴のDMFと滴下して合わせる。その混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターを使用してその混合物を完全に蒸発させる。残渣をDCMに吸収させ、THF (1mL) と合わせる。THF及びヒューニツヒ塩基 (3.00ミリモル) 中のアミン (1.10ミリモル) の溶液を滴下して添加し、その混合物を周囲温度で3時間攪拌する。水処理し、EtOHから再結晶して化合物E-2を得る。

この方法と同様にして、化合物E-2を一般に相当するE-1中間体から得る。

【0079】

中間体E-3を合成する一般方法

【化 4 7】



E-2 (1.00ミリモル)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.20ミリモル) 及びNEt₃ (2.50ミリモル) をEtOH (2.5mL) 中で2時間還流する。ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させ、RP-HPLCによりクロマトグラフィー精製して化合物E-3を得る。

この方法と同様にして、化合物E-3を一般に相当するE-2中間体から得る。

【0080】

型IIIの化合物を合成する一般方法

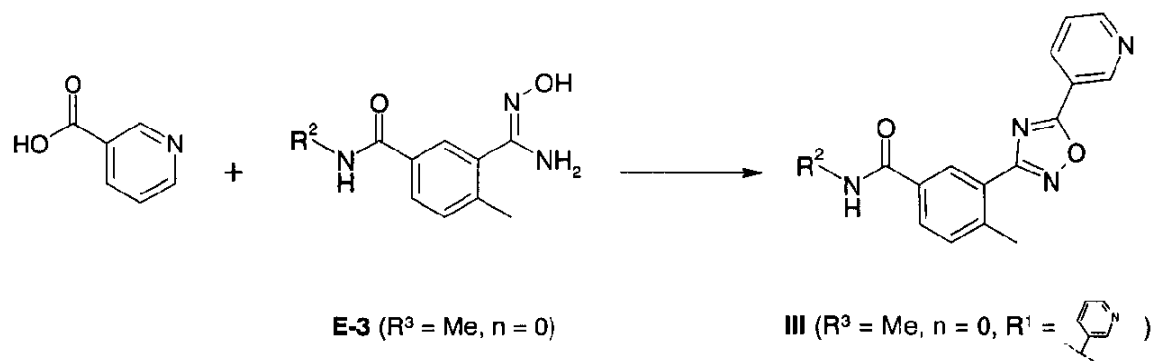
10

20

30

40

【化 4 8】



10

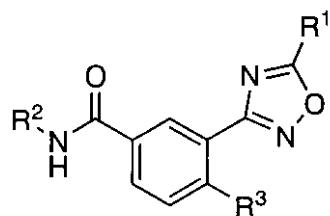
カルボン酸（1.00ミリモル）をDMF（4.5mL）に溶解し、ヒューニツヒ塩基（4.00ミリモル）及びTBTU（1.00ミリモル）と合わせ、周囲温度で15分間攪拌する。次いでE-3（0.90ミリモル）を添加し、その混合物を周囲温度で3時間攪拌する。その混合物を素早く100℃に加熱する。冷却及びRP-HPLCによるクロマトグラフィー精製後に、型IIの化合物を得る。

この方法と同様にして、型IIIの付加的な化合物を相当する中間体E-3及び相当するカルボン酸から得る（下記の表を参照のこと）

【 0 0 8 1 】

20

【化 4 9】

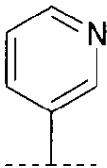
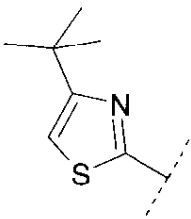
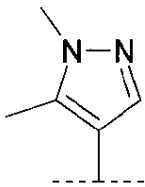
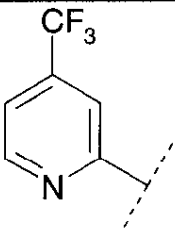
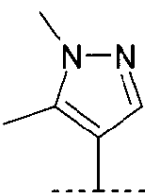
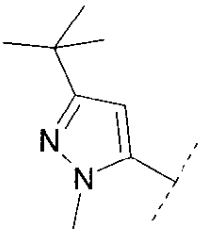
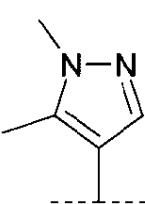
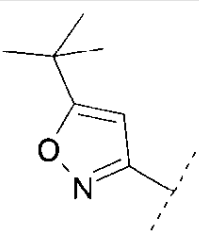
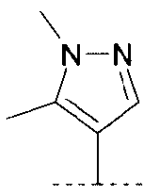
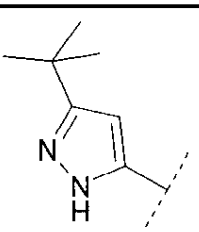
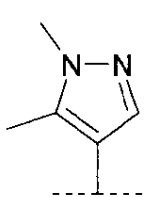
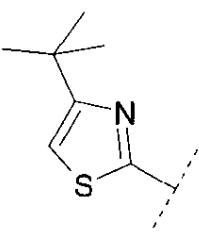


実施例 III-1～III-10

#	R¹	R²	R³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
III-1			CH ₃		
III-2			CH ₃		
III-3			CH ₃		
III-4			CH ₃		

【 0 0 8 2 】

【化 5 0】

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
III-5			CH ₃		
III-6			CH ₃		
III-7			CH ₃		
III-8			CH ₃		
III-9			CH ₃		
III-10			CH ₃		

【 0 0 8 3】

10

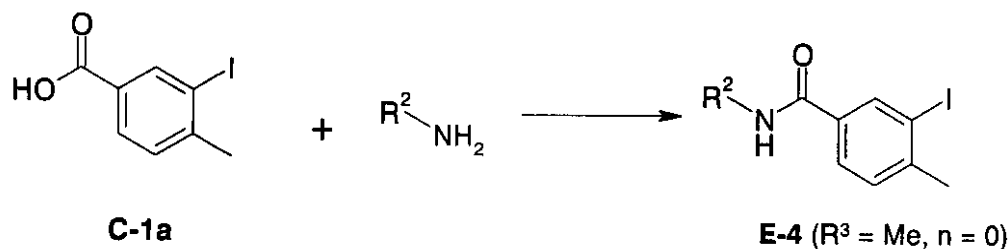
20

30

40

50

実施例 IV-1 ~ IV-10 の合成
 中間体 E-4 を合成する一般方法
 【化 5 1】



10

安息香酸 C-1a (1.00 ミリモル) を無水 DCM/THF (2:1) 10 mL に溶解し、塩化オキサリル (1.05 ミリモル) と滴下して合わせる。次いで数滴の DMF を添加し、その混合物を周囲温度で 2 時間撹拌する。ロータリーエバポレーターを使用して、その混合物を完全に蒸発させ、DCM 5 mL に溶解し、THF 中のアミン (0.95 ミリモル) 及びヒューニッヒ塩基 (2.80 ミリモル) の溶液を滴下して添加する。次いでその混合物を周囲温度で 3 時間撹拌する。水処理し、EtOH から再結晶した後、化合物 E-4 を得る。

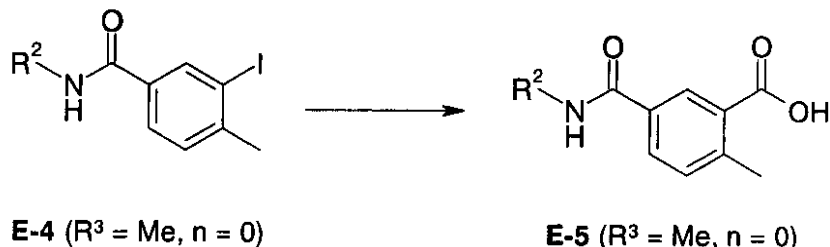
この方法と同様にして、付加的な化合物 E-4 を相当する 3-ヨード安息香酸及び相当するアミン $R^2\text{-NH}_2$ から得る。

20

【0084】

中間体 E-5 を合成する一般方法

【化 5 2】



30

E-4 (1.00 ミリモル) を保護ガス雰囲気下で無水 THF (20 mL) に溶解し、-20 °C に冷却し、iPrMgCl 溶液 (2.20 mL、1.8 M) と合わせる。その混合物をこの温度で 2 時間撹拌する。次いで CO_2 を反応混合物に通す。1 時間後、 NH_4Cl 溶液を添加し、その混合物を EE で 2 回抽出する。合わせた有機相を 2 M NaOH 溶液で 3 回抽出し、次いで合わせた水相を 6 M HCl で酸性にし、EE で数回抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させて化合物 E-5 を得る。

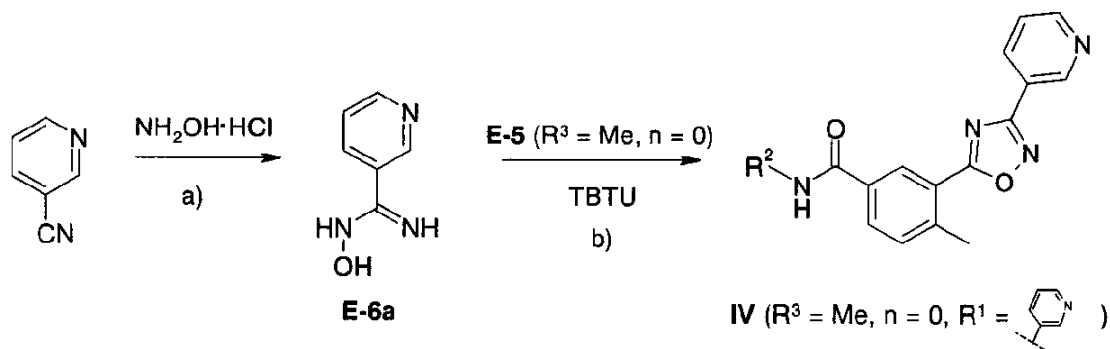
この方法と同様にして、付加的な化合物 E-5 を相当する化合物 E-4 から得る。

【0085】

型 IV の化合物を合成する一般方法

40

【化 5 3】



10

a) 3-シアノピリジン (1.00ミリモル)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.20ミリモル) 及び NEt_3 (2.20ミリモル) を MeOH (2.5mL) 中で 2 時間還流する。次いでロータリーエバポレーターを使用してその反応混合物を蒸発させ、水性条件下で処理する。ヒドロキシルアミン E-6a を得る (HPLC-MS: $t_{\text{Ret}} = 0.00$ 分; MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 138$)。

この方法と同様にして、ヒドロキシルアミジン E-6 を一般に相当するニトリルから得る

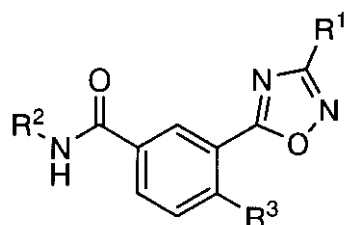
b) E-5 (1.00ミリモル) を DMF (5mL) に溶解し、ヒューニツヒ塩基 (5.00ミリモル) 及び TBTU (1.00ミリモル) と合わせ、周囲温度で 15 分間撹拌する。次いで E-6a (1.15ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で 4 日間撹拌する。水処理し、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させた後、残渣を DMF (5mL) に吸収させ、110 で 4 時間撹拌する。冷却後、例としての型 IV の化合物を RP-HPLC によるクロマトグラフィー精製により得る。

20

前記方法と同様にして、一般に型 IV の化合物を、相当するアミン $\text{R}^2\text{-NH}_2$ 及び相当するニトリル $\text{R}^1\text{-CN}$ を使用して合成する (下記の表を参照のこと)。

【 0 0 8 6 】

【化 5 4】

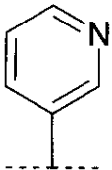
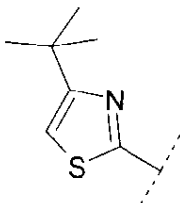
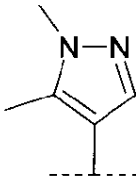
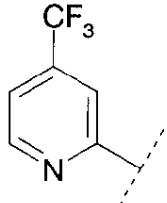
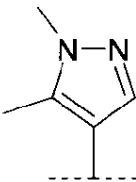
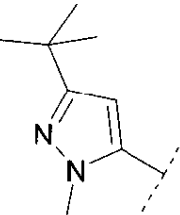
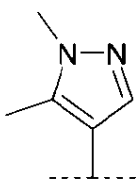
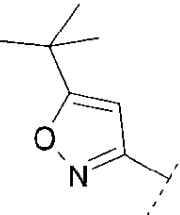
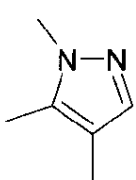
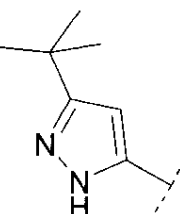
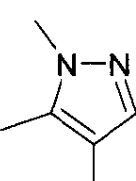
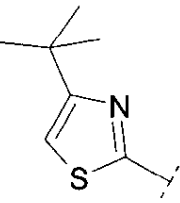


実施例 IV-1~IV-10

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
IV-1			CH ₃		
IV-2			CH ₃		
IV-3			CH ₃		
IV-4			CH ₃		

【 0 0 8 7 】

【化 5 5】

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
IV-5			CH ₃		
IV-6			CH ₃		
IV-7			CH ₃		
IV-8			CH ₃		
IV-9			CH ₃		
IV-10			CH ₃		

【 0 0 8 8 】

10

20

30

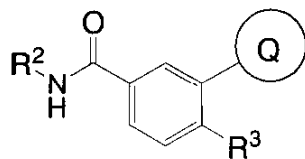
40

50

実施例V-1、V-2、VI-1及びVI-2の合成

一般型V及びVIの化合物を反応スキームFに示された合成経路に従って一般に知られている方法により得る。

【化56】



V-1/V-2 及び VI-1/VI-2

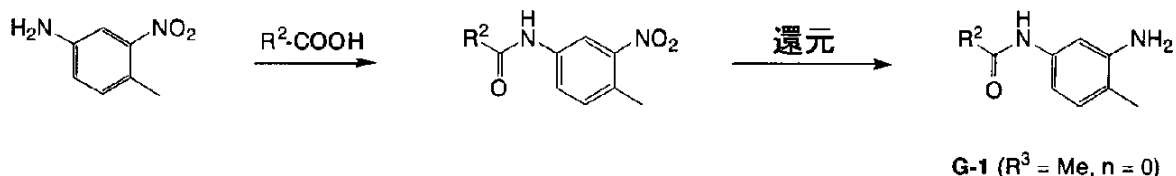
#	R ¹	R ²	R ³	Q--(R ¹)	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
V-1			CH ₃			
V-2			CH ₃			
VI-1			CH ₃			
VI-2			CH ₃			

【0089】

型VIIの化合物の合成

中間体G-1を合成する一般方法

【化 5 7】



カルボン酸 R^2 -COOH (1.00ミリモル) をDCM (5mL) に入れ、 SOCl_2 (3.00ミリモル) 及び触媒量のDMFと合わせ、120 で15時間撹拌する。次いでロータリーエバポレーターを使用してその混合物をトルエンとともに数回共沸蒸発させる。残渣をDCM5mLに吸収させ、ニトロ

10

ロアニン (1.00ミリモル) 及びヒューニッヒ塩基 (1.00ミリモル) と合わせ、周囲温度で2時間撹拌する。次いでその反応混合物をDCM (10mL) で希釈し、水性条件下で抽出する。 MgSO_4 で乾燥させ、有機相を蒸発させることにより、アミドを得、これを更に精製工程にかけないで更に反応させる。

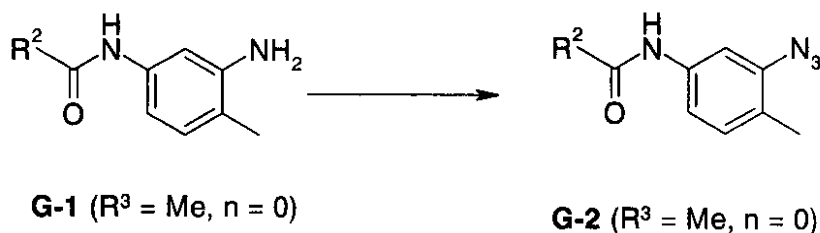
得られたアミド (1.00ミリモル) をMeOH (5mL) に吸収させ、 NH_4Cl 溶液 (H_2O 5mL中0.5ミリモル) と合わせ、75 に加熱する。次いで鉄粉末 (5.00ミリモル) を回分添加し、その混合物を75 で30分間撹拌する。過剰の鉄の除去 (磁石を使用する) 及びロータリーエバポレーターを使用する反応混合物の蒸発後に、化合物G-1を残りの水相から沈殿させる。(注: 化合物が沈殿しない場合、G-1はまた抽出又はクロマトグラフィー方法により得られてもよい。更に、ニトロ基はまた文献から知られているその他の方法、例えば、触媒

20

【0090】

中間体G-2を合成する一般方法

【化 5 8】



30

アニリンG-1 (1.00ミリモル) を2M HCl 10mL及びTHF10mLに溶解し、0 に冷却する。この温度で NaNO_2 溶液 (H_2O 5mL中1.20ミリモル) を添加し、その混合物を60分間撹拌する。次いで NaN_3 溶液 (H_2O 5mL中1.10ミリモル) を0 で徐々に添加する。その反応混合物を0 で30分間次いで周囲温度で1時間撹拌する。水処理後、化合物G-2を得、これらを更に精製工程にかけないで更に反応させる。

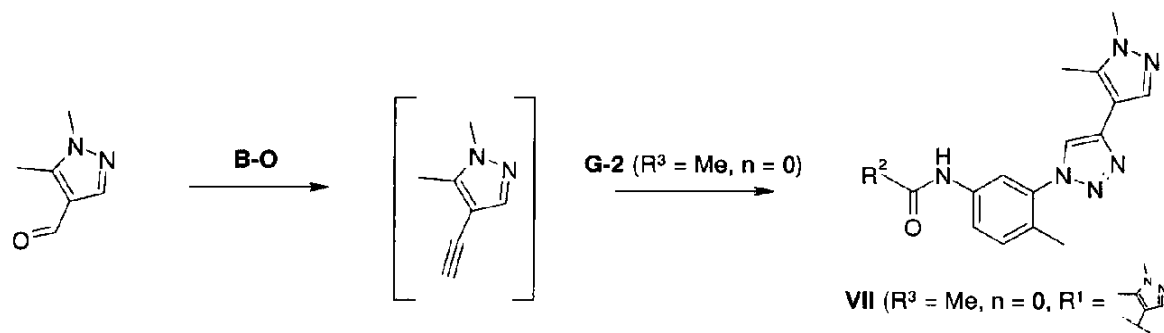
この方法と同様にして、化合物G-2を一般に化合物G-1から得る。

40

【0091】

型VIIの化合物を合成する一般方法

【化 5 9】



10

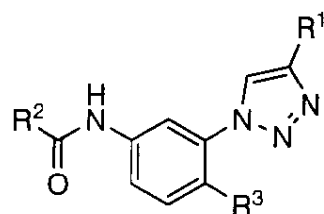
1,5-ジメチルピラゾール-4-カルボアルデヒド (1.50ミリモル) 及び大平ベストマン試薬 (B-O、2.40ミリモル) をメタノール (7.5mL) に入れ、炭酸カリウム (3.40ミリモル) と合わせる。周囲温度で12時間撹拌した後、相当するアジドG-2 (1.00ミリモル) を添加し、その混合物を撹拌する。1Mアスコルビン酸ナトリウム溶液1.1mL (1.10ミリモル) 及び0.1M CuSO_4 溶液2.0mL (0.20ミリモル) を添加し、その混合物を40℃で7日間撹拌する。処理するために、その混合物を減圧で蒸発させ、水と混合し、2M HCl溶液の添加により酸pHを得る。次いでその混合物をEEで繰り返し抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させる。RP-HPLCによるクロマトグラフィー精製により、化合物VII-1~VII-5を得る。化合物VII-6、VII-7及びVII-8を同様の方法により相当する商業上得られる3-ピリジル-エチンから得る。

20

前記方法と同様にして、型VIIの化合物を、相当するアルデヒド $R^1\text{-CHO}$ 及び相当するアジドG-2を使用して一般に合成する。

【0092】

【化 6 0】

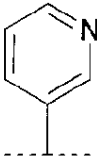
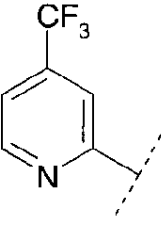
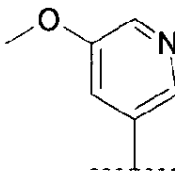
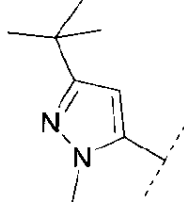
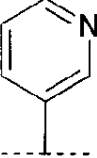
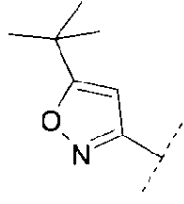
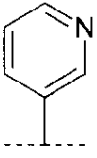
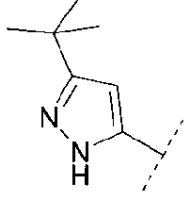
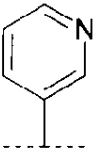
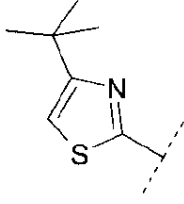
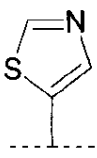
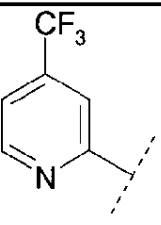
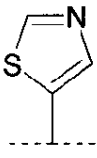
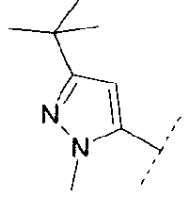


実施例 VII-1～VII-15

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
VII-1			CH ₃		
VII-2			CH ₃		
VII-3			CH ₃		
VII-4			CH ₃		
VII-5			CH ₃		

【 0 0 9 3 】

【化 6 1】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
VII-6			CH ₃		
VII-7			CH ₃		
VII-8			CH ₃		
VII-9			CH ₃		
VII-10			CH ₃		
VII-11			CH ₃		
VII-12			CH ₃		

【 0 0 9 4 】

10

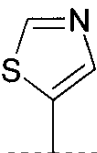
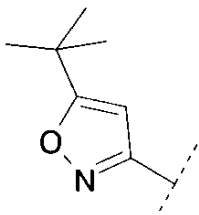
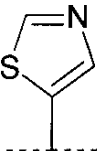
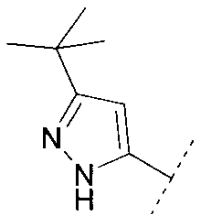
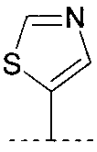
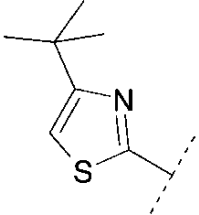
20

30

40

50

【化 6 2】

実施例	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
VII-13			CH ₃		
VII-14			CH ₃		
VII-15			CH ₃		

10

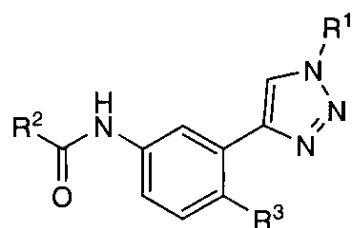
20

【 0 0 9 5 】

型VIIIの化合物の合成

一般型VIIIの化合物を反応スキームHに示された合成経路に従って一般に知られている方法により得る。

【化 6 3】



実施例 VIII-1~VIII-10

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
VIII-1			CH ₃		
VIII-2			CH ₃		
VIII-3			CH ₃		
VIII-4			CH ₃		
VIII-5			CH ₃		

【 0 0 9 6 】

10

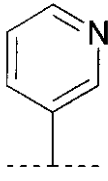
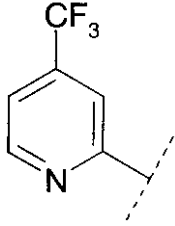
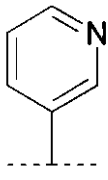
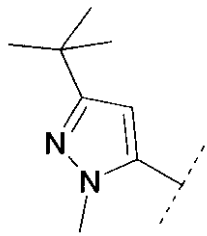
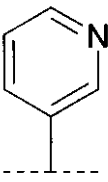
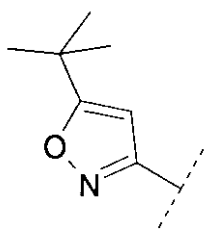
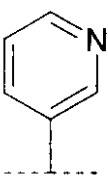
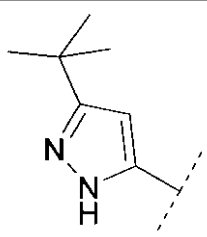
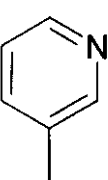
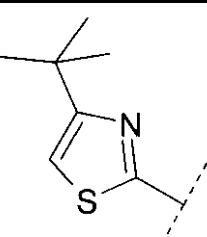
20

30

40

50

【化 6 4】

#	R ¹	R ²	R ³	t _{Ret} (HPLC) [分]	MS (M+H) ⁺
VIII-6			CH ₃		
VIII-7			CH ₃		
VIII-8			CH ₃		
VIII-9			CH ₃		
VIII-10			CH ₃		

【 0 0 9 7 】

下記の実施例は本発明の化合物の生物学的活性を記載するが、本発明をこれらの実施例に限定しない。

一般式(1)の化合物は治療分野におけるそれらの広範囲の適用を特徴とする。特定のシグナル酵素の抑制、特に培養されたヒト腫瘍細胞の増殖だけでなく、その他の細胞、例えば、内皮細胞の増殖に関する抑制効果が役割を果たすこれらの適用が特に挙げられるべきである。

キナーゼ試験B-Raf (V600E)

一連の希釈において、試験物質溶液の10 μL アリコートマルチウェルプレートに入れる。一連の希釈を50 μM から 1 nM までの濃度の範囲をカバーするように選ぶ。DMSOの最

10

20

30

40

50

終濃度は 5 % である。

B-Raf(V600E)キナーゼ溶液10 μ L (20mM TrisHCl pH7.5、0.1mM EDTA、0.1mM EGTA、0.286mM オルトバナジン酸ナトリウム、10 % のグリセロール、1mg/mLのウシ血清アルブミン、1mMジチオスレイトール中に2.5ngのB-Raf(V600E)キナーゼを含む) をピペットで入れ、周囲温度で攪拌しながら24時間インキュベートする。そのキナーゼ反応を20 μ L のATP溶液[625 μ M ATP、75mM TrisHCl pH7.5、0.05 % のBrij、0.5mMオルトバナジン酸ナトリウム、25mM酢酸マグネシウム、ホスファタイズカクテル (シグマP2850、製造業者により推奨された希釈) 、0.25mM EGTA]及び10 μ L のMEK1溶液[20mM TrisHCl pH7.5、0.1mM EDTA、0.1mM EGTA、0.286mM オルトバナジン酸ナトリウム、10 % のグリセロール、1mg/mLのウシ血清アルブミン、1mMジチオスレイトール中に50ngのピオチニル化MEK1 (標準操作に従って、例えば、試薬EZ-リンク・スルホ-NHS-LC-ピオチン、ピアス21335を用いて精製MEK1から調製された) を含む]の添加により開始し、周囲温度で一定の攪拌により60分間行なう。その反応を100mM EDTA溶液12 μ L の添加により停止し、更に 5 分間インキュベートする。

その反応溶液55 μ L をストレプトアビジン被覆プレート (例えば、ストレプタウェル・ハイボンド、ロシュ#11989685) に移し、ピオチニル化MEK1をプレートに結合するために、周囲温度で 1 時間にわたって穏やかに振とうする。液体の除去後に、プレートを1xPBS200 μ L で 3 回洗浄し、夫々デルフィア・アッセイ・バッファ (パーキン・エルマー4002-0010) 中で1:2000に希釈された、一次抗体 + ユーロピウム標識二次抗体[アンチ・ホスホ-MEK (Ser217/221) 、セル・シグナリング#9121及びEu-N1標識抗ウサギ抗体、パーキン・エルマー#AD01015]の溶液100 μ L を添加する。周囲温度で 1 時間攪拌した後、その溶液を注ぎ出し、デルフィア洗浄バッファ (パーキン・エルマー#4010-0010) で 3 回洗浄する。エンハンスメント溶液 (パーキン・エルマー4001-0010) 200 μ L の添加後に、製剤を周囲温度で10分間振とうし、次いでプログラム “ デルフィア時間分解蛍光 (ユーロピウム) ” を使用するワラック・ビクター中で測定する。

標準レベンブルグ・マーカード (Levenburg Marquard) アルゴリズム (GraphPadPrizm) を使用して、 IC_{50} 値をこれらの用量-活性曲線から測定する。

型I-VIIIの殆どの化合物はこのB-Raf(V600E)抑制試験で良好～非常に良好な抑制効果を示し、即ち、それらは 1 μ M 未満、一般に100nM未満の IC_{50} 値を有する。

【 0 0 9 8 】

培養されたヒトメラノーマ細胞(SK-MEL28)の増殖の抑制の測定

培養されたヒト腫瘍細胞の増殖を測定するために、メラノーマ細胞系SK-MEL28[アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ATCC)]の細胞を10 % のウシ胎児血清、0.15 % の $NaHCO_3$ 、1mM ピルビン酸ナトリウム、1 % の非必須アミノ酸 (ギブコ11140-035) 及び2mM グルタミンを補給された、MEM培地中で培養する。SK-MEL28細胞を補給されたMEM培地 (上を参照のこと) 中でウェル当り2500細胞の密度で96ウェル平底プレートに入れ、インキュベーター中で一夜インキュベートする (37 ° で 5 % の CO_2 で) 。活性物質を50 μ M から1nMまでの濃度の範囲をカバーするように種々の濃度で細胞に添加する。更に72時間のインキュベーション後に、アラマーブルー試薬 (セロテック社) 20 μ L を夫々のウェルに添加し、細胞を更に3-6時間インキュベートする。アラマーブルー試薬の色の変化を蛍光スペクトロフォトメーター (例えば、ジェミニ、モレキュラー・デバイシズ) 中で測定する。標準レベンブルグ・マーカードアルゴリズム (GraphPadPrizm) を使用して、 EC_{50} 値を計算する。

【 0 0 9 9 】

Rafシグナル伝達カスケード (ERKのリン酸化状態) の抑制の測定

B-Rafの活性化はシグナル伝達カスケードを誘発し、これがMEKのリン酸化及び活性化をもたらす。その結果として、ERKの特異的リン酸化をもたらす。ERKタンパク質のリン酸化状態の測定をRafタンパク質の細胞活性の測定として使用する。

ヒトメラノーマ細胞系SK-MEL28を10 % のウシ胎児血清、0.15 % の $NaHCO_3$ 、1mM ピルビン酸ナトリウム、1 % の非必須アミノ酸 (ギブコ11140-035) 及び2mM グルタミンを補給さ

10

20

30

40

50

れた、MEM培地中で培養する。7500の細胞をマルチウェル・プレートに接種し、インキュベーター中で一夜インキュベートする（37℃で5%のCO₂で）。活性物質を50 μMから1nMまでの濃度の範囲をカバーするように異なる濃度で細胞に添加する。物質を2時間にわたって作用させた後、上澄みを除去し、細胞を4%のホルムアルデヒド溶液（1xPBS中）150 μLで20分間処理する。ホルムアルデヒド溶液の除去後、細胞を5分間にわたって毎回0.1%のトリトンX100（1xPBS中）200 μLで、5回透過性にし、次いで90分の期間にわたってブロッッキング溶液[TBST（10mM TrisHCl pH8.0、150mM NaCl、0.05%のトウイーン）中5%の粉末ミルク]150 μLで処理する。ブロッッキング溶液を除去し、一次抗体を含む溶液（ブロッッキング溶液（上を参照のこと）中で1:500に希釈された、マウス抗pERK1&2、シグマM8159）50 μLにより交換し、4℃で一夜インキュベートする。溶液の排除及び夫々の場合に5分間にわたる0.1%のトウイーン（1xPBS中）による5回の洗浄後に、細胞を1時間にわたって二次抗体の溶液（ブロッッキング溶液（上を参照のこと）中で1:1000に希釈された、ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼに結合された、ウサギ抗マウス、例えば、DAKO P0161）50 μLとともにインキュベートする。二次抗体を含む溶液を除去し、夫々の場合に5分間にわたって0.1%のトウイーン（1xPBS中）で5回洗浄し、ペルオキシダーゼ反応を行なう。このために、100 μLの染色溶液、TMBペルオキシダーゼ基質（例えば、カークガード&ペリイ・ラボラトリイズ#50-76-02）及びペルオキシダーゼ溶液B（H₂O₂、例えば、カークガード&ペリイ・ラボラトリイズ#50-65-02）の1:1混合物を添加し、その混合物を5-20分間インキュベートする。その反応を1Mリン酸100 μLの添加により終了し、吸収をフォトメーター（例えば、スペクトラマックス・プラス、モレキュラー・デバイシズ）で450nmの波長で測定する。標準レベンブルグ・マーカードアルゴリズム（Graph PadPrizm）を使用してEC₅₀値を用量-活性曲線から計算する。

型I-VIIIの殆どの化合物は記載された二つの細胞アッセイで良好～非常に良好な活性を示し、即ち、それらは5 μM未満のEC₅₀値を有する。

【0100】

本発明の物質はB-Rafキナーゼインヒビターである。DNA染色続いてFACS又はセロミックス・アレイ・スキャン分析により実証し得るように、本発明の化合物により得られる増殖の抑制は主としてDNA合成期に入ることを防止することによりもたらされる。処理された細胞は細胞サイクルのG1期で静止する。それらの生物学的性質のために、本発明の一般式(1)の化合物、これらの異性体、薬理学的に許される塩及び多形はそれ故過度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。

それ故、本発明の化合物はまたその他の腫瘍細胞について試験される。例えば、これらの化合物は結腸癌腫細胞系Colo205に対し活性であり、この指示に使用し得る。これは種々の型の腫瘍を治療することについての本発明の化合物の有用性を実証する。

過度又は異常な細胞増殖による疾患の例として、例えば、ウイルス感染症（例えば、HIV及びカポージー肉腫）；炎症性疾患及び自己免疫疾患（例えば、大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、腎炎及び創傷治癒）；細菌、菌類及びノミ又は寄生虫感染症；白血病、リンパ腫及び充実性腫瘍（例えば、癌腫及び肉腫）；皮膚疾患（例えば、乾癬）；細胞（例えば、繊維芽細胞、肝細胞、骨及び骨髄細胞、軟骨細胞もしくは平滑筋細胞又は上皮細胞（例えば、子宮内膜過形成））の数の増大を特徴とする過形成に基づく疾患；骨疾患及び心血管疾患（例えば、再狭窄及び肥大）が挙げられる。それらはまた増殖している細胞（例えば、毛髪細胞、腸細胞、血液細胞及び始原細胞）を放射線、UV治療及びノミ又は細胞増殖抑制治療により生じるDNA損傷から保護するのに有益である。

【0101】

例えば、下記の癌が本発明の化合物で治療し得るが、これらに限定されない：脳腫瘍、例えば、聴神経鞘腫、星状細胞腫、例えば、毛様細胞性星状細胞腫、原線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性星状膠腫、未分化星状細胞腫及びグリア芽細胞腫、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍、例えば、プロラクチノーマ(prolactinoma)、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、髄芽細胞腫、髄膜腫及び乏突起膠腫；神経腫瘍、例えば、栄養神経系の腫瘍、例えば、交感

神経芽細胞腫、神経節神経腫、パラガングリオーマ（クロム親和性細胞腫、クロム親和性腫瘍）及び頸動脈小体腫瘍、末梢神経系の腫瘍、例えば、切断神経腫、神経繊維腫、ノイリノーマ（神経鞘腫、シュワン鞘腫）及び悪性シュワン鞘腫だけでなく、中枢神経系、例えば、脳の腫瘍及び骨髄腫瘍；腸癌、例えば、直腸、結腸、肛門、小腸及び十二指腸の癌腫；眼瞼腫瘍、例えば、基底細胞腫又は基底細胞癌；脾臓癌又は脾臓の癌腫；膀胱癌又は膀胱の癌腫；肺癌（気管支癌）、例えば、小細胞気管支癌（燕麦細胞癌）及び非小細胞気管支癌、例えば、扁平上皮癌、腺癌及び大細胞気管支癌；乳癌、例えば、乳癌、例えば、浸潤性腺管癌、膠様癌、小葉侵食癌、管状癌、腺のう癌及び乳頭状癌；非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、バーキットリンパ腫、低悪性非ホジキンリンパ腫(NHL)及び菌状息肉症；子宮癌もしくは子宮内膜癌又は子宮体癌；CUP症候群（未知の原発性の癌）；卵巣癌又は卵巣癌腫、例えば、粘液性、子宮内膜の、又はしょう液性の癌；胆嚢癌；胆管癌、例えば、クラトスキ(Klatskin)腫瘍；精巣癌、例えば、精上皮腫及び非精上皮腫；リンパ腫（リンパ肉腫）、例えば、悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、慢性リンパ性白血病、白血性細網内症、免疫細胞腫、プラズマ細胞腫（多発性ミエローマ）、免疫芽細胞腫、バーキットリンパ腫、T-ゾーン菌状息肉腫、大細胞退生リンパ芽細胞腫及びリンパ芽細胞腫；喉頭癌、例えば、声帯の腫瘍、声門上、声門及び声門下の咽頭腫瘍；骨の癌、例えば、骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液繊維腫、骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、巨細胞腫瘍、線維性形成異常、若年性骨のう胞及び動脈瘤の骨のう胞；頭部及び首の腫瘍、例えば、唇、舌、口の床、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭及び中耳の腫瘍；肝臓癌、例えば、肝細胞癌(HCC)；白血病、例えば、急性白血病、例えば、急性リンパ性／リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)；慢性白血病、例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)；胃癌、例えば、乳頭状腺癌、管状腺癌及び粘液性腺癌、印環細胞癌腫、扁平腺癌、小細胞癌及び未分化癌腫；メラノーマ、例えば、表在性、結節性、悪性のほくろ性の、また末端性ほくろ性のメラノーマ；腎臓癌、例えば、腎臓細胞癌もしくは副腎腫又はグラービッツ腫瘍；食道癌又は食道の癌腫；陰茎癌；前立腺癌；咽頭癌又は咽頭の癌腫、例えば、鼻咽頭癌、中咽頭癌及び下咽頭癌；網膜芽細胞腫；膣癌又は膣癌腫；扁平上皮癌、腺癌、in situ癌腫、悪性メラノーマ及び肉腫；甲状腺癌、例えば、乳頭状、のう胞状また延髄の甲状腺癌だけでなく、退生癌腫；棘細胞癌、類表皮癌及び皮膚の扁平上皮癌；胸腺腫、尿道の癌及び外陰部の癌。

【 0 1 0 2 】

新規化合物は、必要によりまた放射線治療又はその他の“技術水準”の化合物、例えば、細胞増殖抑制性物質もしくは細胞傷害性物質、細胞増殖インヒビター、坑脈管形成物質、ステロイド又は抗体と組み合わせて、上記疾患の予防、短期治療又は長期治療に使用し得る。

一般式(1)の化合物は、それら自体で、又は本発明のその他の活性物質と組み合わせて、必要によりまたその他の薬理的活性物質と組み合わせて使用し得る。

本発明の化合物と組み合わせて投与し得る化学治療薬として、ホルモン、ホルモン類似体及び坑ホルモン（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、メゲストロールアセテート、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、シプロテロンアセテート、フィナステリド、ブセレリンアセテート、フルドロコルチンゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマターゼインヒビター（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アゴニスト及びアンタゴニスト（例えば、ゴセレリンアセテート、ルプロリド）、成長因子（成長因子、例えば、“血小板由来成長因子”及び“肝細胞成長因子”）のインヒビター（インヒビターは、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インヒビター、例えば、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ及びトラスツズマブである）；坑代謝産物（例えば、坑葉酸塩、例えば、メトトレキセート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例

10

20

30

40

50

例えば、5-フルオロウラシル、カペシタピン及びゲムシタピン、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、クラドリピン及びペントスタチン、シタラビン及びフルダラビン）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン及びイダルビシン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン）；白金誘導体（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イフォスファミド、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、チオテパ）、坑有糸分裂剤（例えば、ピンカアルカロイド、例えば、ピンブラスチン、ピンデシン、ビノレルビン及びピンクリスチン；並びにタキサン、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル）；トポイソメラーゼインヒビター（例えば、エピドフィロトキシン、例えば、エトポシド及びエトポフォス、テニボシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン）及び種々の化学治療薬、例えば、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナト、フィルグラスチン、インターフェロンアルファ、ロイコボリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロネート及びポリフィマーが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0103】

好適な製剤として、例えば、錠剤、カプセル、座薬、溶液、特に注射用の溶液（s.c.、i.v.、i.m.）及び注入用の溶液、エリキシル剤、エマルジョン又は分散可能な粉末が挙げられる。一種以上の医薬上活性な化合物の含量は全体としての組成物の0.1～90重量%、好ましくは0.5～50重量%の範囲、即ち、以下に明記される用量範囲を得るのに充分である量であるべきである。明記された用量は、必要により、1日に数回与えられてもよい。

20

好適な錠剤は、例えば、一種以上の活性物質を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸、バインダー、例えば、澱粉又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク及び/又は放出を遅延するための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層を含んでもよい。

従って、被覆錠剤は錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤被覆に通常使用される物質、例えば、コリドン又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することにより調製されてもよい。遅延放出を得、又は不適合性を防止するために、コアはまた幾つかの層からなってもよい。同様に、錠剤被覆物はおそらく錠剤について上記された賦形剤を使用して、遅延放出を得るために幾つかの層からなってもよい。

30

本発明の活性物質又はこれらの組み合わせを含むシロップ又はエリキシル剤は更に甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖及び風味増強剤、例えば、風味料、例えば、バニリン又はオレンジエキスを含んでもよい。それらはまた懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物、又は防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

40

【0104】

注射溶液及び注入溶液は必要により乳化剤及び/又は分散剤を使用して、通例の方法で、例えば、等張剤、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート、又は安定剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩を添加しながら調製され、例えば、水を希釈剤として使用する場合、有機溶媒が必要により可溶化剤又は溶解助剤として使用され、注射バイアルもしくはアンプル又は注入びんに移されてもよい。

一種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることにより調製し得る。

好適な座薬は、例えば、この目的に用意された担体、例えば、中性脂肪もしくはポリエ

50

チレングリコール又はそれらの誘導体と混合することにより製造し得る。

使用し得る賦形剤として、例えば、水、医薬上許される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一官能性又は多官能性アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散されたケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、使用済み亜硫酸塩液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン）及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

製剤は通例の方法で、好ましくは経口経路もしくは経皮経路、特に好ましくは経口経路により投与される。経口投与について、錠剤は、勿論、上記担体とは別に、種々の添加剤、例えば、澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチン等と一緒に添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸ニカルシウムを含んでもよい。更に、滑剤、例えば、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が錠剤形成プロセスに同時に使用されてもよい。水性懸濁液の場合、活性物質が上記賦形剤に加えて種々の風味増強剤又は着色剤と合わされてもよい。

非経口使用のために、好適な液体担体とともに活性物質の溶液が使用されてもよい。

静脈内使用のための用量は時間当たり1-1000mg、好ましくは時間当たり5-500mgである。

しかしながら、体重、投与の経路、薬物に対する個々の応答、その製剤の性質及び薬物が投与される時間又は間隔に応じて、明記された量から逸脱することが時々必要であるかもしれない。こうして、或る場合には、先に示された最小用量より少ない量を使用することが充分であるかもしれない。一方、その他の場合には上限が超えられる必要があるかもしれない。多量を投与する場合、それらをその日にわたって広げられる幾つかの一層少ない用量に分けることが推奨されるかもしれない。

下記の製剤実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

【0105】

医薬製剤の実施例

A) 錠剤	錠剤当り
式(1)の活性物質	100mg
ラクトース	140mg
トウモロコシ澱粉	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

微粉碎された活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉の一部と一緒に混合する。その混合物を篩分け、次いで水中ポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。顆粒、残りのトウモロコシ澱粉及びステアリン酸マグネシウムを篩分け、一緒に混合する。その混合物を圧縮して好適な形状及びサイズの錠剤を製造する。

B) 錠剤	錠剤当り
式(1)の活性物質	80mg
ラクトース	55mg
トウモロコシ澱粉	190mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ナトリウムカルボキシメチル澱粉	23mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
	400mg

微粉碎された活性化合物、トウモロコシ澱粉の一部、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、その混合物を篩分け、残りのトウモロコシ澱粉及び水で処理して顆粒を生成し、これを乾燥させ、篩分ける。ナトリウムカルボキシメ

チル澱粉及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、その混合物を圧縮して好適なサイズの錠剤を形成する。

【 0 1 0 6 】

C) アンプル溶液

式(1)の活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用の水	5ml

活性物質を水にそれ自体のpH又は必要によりpH5.5～6.5で溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張性にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除き、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでこれらを滅菌し、溶融によりシールする。アンプルは活性物質5mg、25mg及び50mgを含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
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 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(72)発明者 シュトイラー シュテフェン

オーストリア アー１１９０ ヴィエナ ヴァイマラー シュトラーセ １０３／７

(72)発明者 エットマイアー ペーター

オーストリア アー１２３０ ヴィエナ シラープロムナーデ ７／１３

(72)発明者 マントウリディス アンドレアス

オーストリア アー１１２０ ヴィーン オットー ボンディ プラッツ ４ ハウス デー１
トップ ００１

(72)発明者 サバウンツィス ヨアニス

オーストリア アー１１２０ ヴィエンナ ルッカーガッセ １０／９

(72)発明者 シュティークマイアー マルティン

ドイツ連邦共和国 ７２７６２ ロイトリンゲン レニー マテイ ヴェーク ２９

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第２００５／０４０１５２(WO, A1)

国際公開第２００３／０３７２７４(WO, A1)

特表平１０－５１３４４２(JP, A)

米国特許出願公開第２００６／０１００２０４(US, A1)

国際公開第２００５／０９０３３３(WO, A1)

国際公開第2005/056535(WO, A1)
国際公開第2005/115991(WO, A1)
特表2003-501420(JP, A)
国際公開第2006/053227(WO, A1)
国際公開第97/003967(WO, A1)
国際公開第2004/009156(WO, A1)
国際公開第2004/050642(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/14
C07D 403/14
C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 417/14
A61K 31/4192
A61K 31/422
A61K 31/4245
A61K 31/427
A61K 31/4439
A61K 31/454
A61K 31/506
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)