

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5797261号  
(P5797261)

(45) 発行日 平成27年10月21日 (2015. 10. 21)

(24) 登録日 平成27年8月28日 (2015. 8. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

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

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 403/04

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

C O 7 D 417/14

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 53 (全 235 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-510173 (P2013-510173)  
 (86) (22) 出願日 平成23年5月4日 (2011. 5. 4)  
 (65) 公表番号 特表2013-527175 (P2013-527175A)  
 (43) 公表日 平成25年6月27日 (2013. 6. 27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/035186  
 (87) 国際公開番号 W02011/143033  
 (87) 国際公開日 平成23年11月17日 (2011. 11. 17)  
 審査請求日 平成26年5月2日 (2014. 5. 2)  
 (31) 優先権主張番号 61/333, 623  
 (32) 優先日 平成22年5月11日 (2010. 5. 11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500203709  
 アムジェン インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 913  
 20, サウザンド オークス, ワン  
 アムジェン センター ドライブ  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ブライアン, マリアン シー,  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 913  
 07, ウェスト ヒルズ, ビクトリー  
 ブールバード 24001

最終頁に続く

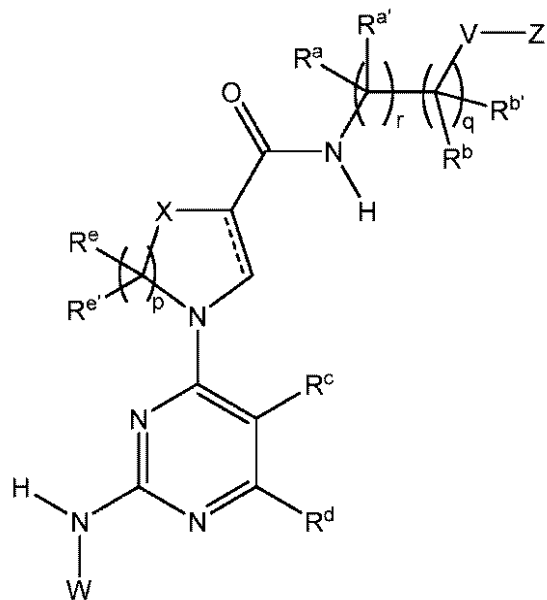
(54) 【発明の名称】 未分化リンパ腫キナーゼを阻害するピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

## 【化 1 3 5】



I

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物であって、

ここで：

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ から選択され；

Vは、存在しないか、または $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NH-$ から選択され；ここでVが $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NH-$ である場合、 $r$ は1であり、 $q$ は1であり；

下付文字  $p$  は、2 であり；

下付文字  $q$  は、0 もしくは 1 から選択され；

下付文字  $r$  は、0 もしくは 1 から選択され；

記号

## 【化 1 3 6】

は、結合が単結合もしくは二重結合であり得ることを示し；

Zは、 $C_6 - C_{10}$ アリール、またはO、S、もしくはNから独立して選択される1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールであり、ここで該 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは該5～10員のヘテロアリールは、置換されていないか、または $-Z'$ 、 $-O-Z'$ 、 $-S-Z'$ 、 $-NH-Z'$ 、 $-CH_2Z'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH-Z'$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH-Z'$ 、 $-NHHSO_2-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NHHSO_2-Z'$ 、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NHC(=O)-Z'$ 、 $-SO_2-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2-Z'$ 、 $-SO-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $NH-C(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-Z'$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $NH_2$ 、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $C(=O)$

10

20

30

40

50

- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - OH、- OH、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- SH、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは該 5 ~ 10 員のヘテロアリール上の 2 個の隣接する置換基は、結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに、該 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールおよび該 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、さらに二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、もしくは該環のうちの一方は、部分飽和であり得かつ他方の環は、芳香族であり得、そして該部分飽和環もしくは該芳香族環のいずれかは、V が存在する場合には V に結合され得るか、もしくは V が存在しない場合には R<sup>b</sup> および R<sup>b'</sup> を有する C 原子に結合され得るか、もしくは V が存在せずかつ q が 0 である場合には R<sup>a</sup> および R<sup>a'</sup> を有する C 原子に結合され得るか、もしくは V が存在せず、q が 0 であり、かつ r が 0 である場合には C(=O) に結合される N 原子に結合され得；そしてさらに、二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの該部分飽和環は、- C(=O) - 環員を含み得；

10

Z' は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで該 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、該 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは該 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または - F、- Cl、- Br、- I、- C<sub>1</sub>N、- NO<sub>2</sub>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - OH、- NH<sub>2</sub>、- NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- C(=O)N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- SO<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- NHSO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- NHC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH - C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CO<sub>2</sub>H、- C(=O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- C(=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH<sub>2</sub>、- C(=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- C(=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - OH、- OH、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- SH、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換されており；

20

30

R<sup>a</sup> および R<sup>a'</sup> は、r が 0 である場合には存在しないか、または - H、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- C<sub>1</sub>N、- OH、もしくは - CF<sub>3</sub> から独立して選択されるか；または R<sup>a</sup> および R<sup>a'</sup> は、一緒に = O を表し得るか；または R<sup>a</sup> および R<sup>a'</sup> は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、3 ~ 6 員を有するシクロアルキル環を形成し得；

40

R<sup>b</sup> および R<sup>b'</sup> は、q が 0 である場合には存在しないか、または - H、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- C<sub>1</sub>N、- OH、もしくは - CF<sub>3</sub> から独立して選択されるか；または R<sup>b</sup> および R<sup>b'</sup> は、= O を一緒に表し得るか；または R<sup>b</sup> および R<sup>b'</sup> は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、3 ~ 6 員を有するシクロアルキル環を形成し得；

R<sup>c</sup> は、- H、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- F、- Cl、- Br、もしくは - I から選択され；

R<sup>d</sup> は、- H、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- F、- Cl、- Br、もしくは

50

は - I から選択され；

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、- H もしくは - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから独立して選択され；

W は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで該 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、該 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは該 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または - W'、- O - W'、- S - W'、- CH<sub>2</sub> - W'、- N(H) - W'、- O - CH<sub>2</sub> - W'、- C(=O) - W'、- C(=O)NH - W'、- SO<sub>2</sub>NH - W'、- NHSO<sub>2</sub> - W'、- NHC(=O) - W'、- SO<sub>2</sub> - W'、- F、- Cl、- Br、- I、- C<sub>1</sub>N、- NO<sub>2</sub>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - OH、- NH<sub>2</sub>、- NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- C(=O)N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- SO<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- NHSO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- NHC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH - C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CO<sub>2</sub>H、- C(=O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- C(=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH<sub>2</sub>、- C(=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- C(=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - OH、- OH、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- SH、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは該 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上の 2 個の隣接する置換基は結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに、該 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールおよび該 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、そしてさらに二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、もしくは該環のうちの一方は、部分飽和であり得かつ他方の環は、芳香族であり得、該部分飽和環もしくは該芳香族環のいずれは、W が結合される N 原子に結合され得；そしてさらに、二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの該部分飽和環は、- C(=O) - 環員を含み得、そして該 5 ~ 7 員のヘテロシクリル基は、- C(=O) - 環員を含み得；そして

W' は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで該 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、該 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは該 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または - F、- Cl、- Br、- I、- C<sub>1</sub>N、- NO<sub>2</sub>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - OH、- NH<sub>2</sub>、- NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- C(=O)N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- SO<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- NHSO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- NHC(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH - C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CO<sub>2</sub>H、- C(=O) -

10

20

30

40

50

O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- C(=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH<sub>2</sub>、  
 - C(=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- C  
 (=O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、- (C<sub>1</sub>  
 - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレ  
 ン - C(=O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C(=O)  
 ) - OH、- OH、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- SH、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アル  
 キル、- OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置  
 換基で必要に応じて置換されている、

化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に  
 受容可能な塩、またはこれらの混合物。

10

【請求項 2】

r は、1 である、請求項 1 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立  
 体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 3】

v は、存在しない、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学  
 的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれ  
 らの混合物。

【請求項 4】

v は、- O - である、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬  
 学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこ  
 れらの混合物。

20

【請求項 5】

v は、- CH<sub>2</sub> - である、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはそ  
 の薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、また  
 はこれらの混合物。

【請求項 6】

x は、- CH<sub>2</sub> - である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬  
 学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこ  
 れらの混合物。

【請求項 7】

x は、- O - である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的  
 に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれら  
 の混合物。

30

【請求項 8】

x は、- S - である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的  
 に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれら  
 の混合物。

【請求項 9】

x は、- N(H) - である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学  
 的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこ  
 れらの混合物。

40

【請求項 10】

q は、0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受  
 容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混  
 合物。

【請求項 11】

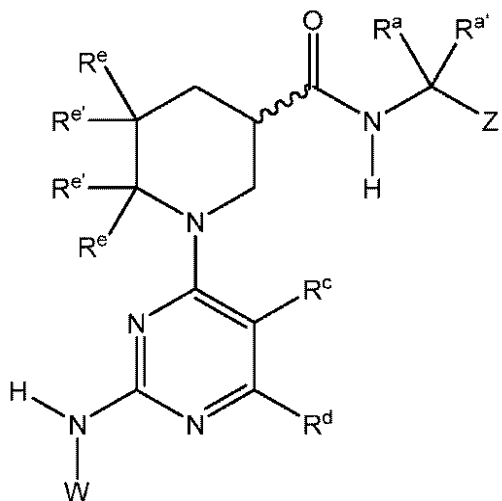
q は、1 であり、R<sup>b</sup> および R<sup>b'</sup> は、- H、- CH<sub>3</sub> から独立して選択されるか、または  
 R<sup>b</sup> および R<sup>b'</sup> は、一緒になる場合、= O を表す、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記  
 載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学  
 的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

50

## 【請求項 12】

前記式 I の化合物は、式 I I の化合物：

## 【化 137】



II

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物であり、ここで記号

## 【化 138】

~~~~~

は、該記号

## 【化 139】

~~~~~

が結合されるキラル炭素原子が、R 立体化学配置、S 立体化学配置を有し得るか、または該 R 立体化学配置を有する化合物および該 S 立体化学配置を有する化合物の混合物であり得ることを示し、ここで該混合物は、ラセミ体であり得るか、または該混合物は、該 S 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、該 R 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得るか、または該混合物は、該 R 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、該 S 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得る、請求項 1 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 13】

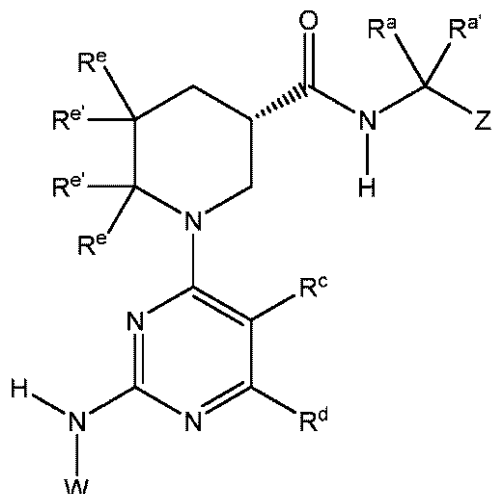
前記式 I I の化合物は、式 I I A の化合物：

10

20

30

## 【化 1 4 0】



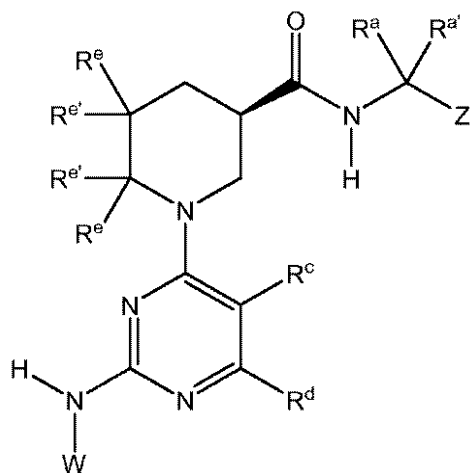
IIA

もしくはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 2 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 1 4】

前記式 I I の化合物は、式 I I B の化合物：

## 【化 1 4 1】



IIB

もしくはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 2 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 1 5】

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、- H もしくは -  $CH_3$  から独立して選択される、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 1 6】

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、ともに - H である、請求項 1 5 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 1 7】

$R^a$  および  $R^{a'}$  は、- H もしくは -  $CH_3$  から独立して選択される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該

10

20

30

40

50

立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 18】

R<sup>a</sup> および R<sup>a'</sup> は、ともに -H である、請求項 17 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 19】

R<sup>c</sup> は、-H もしくは -CH<sub>3</sub> から選択される、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 20】

R<sup>c</sup> は、-H である、請求項 19 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 21】

R<sup>d</sup> は、-H もしくは -CH<sub>3</sub> から選択される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 22】

R<sup>d</sup> は、-H である、請求項 21 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 23】

r は、0 である、請求項 1 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 24】

q は、0 である、請求項 1 または請求項 23 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 25】

Z は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4, 4a, 8a - ヘキサヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル、ピリダジニル、ピラジニル、インダゾリル、イソチアゾリル、もしくはオキサゾリルである、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 26】

Z は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4, 4a, 8a - ヘキサヒドロキノリニル、もしくは 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニルである、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 27】

Z は、置換されていないかもしくは置換されたフェニルである、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 28】

Z は、

10

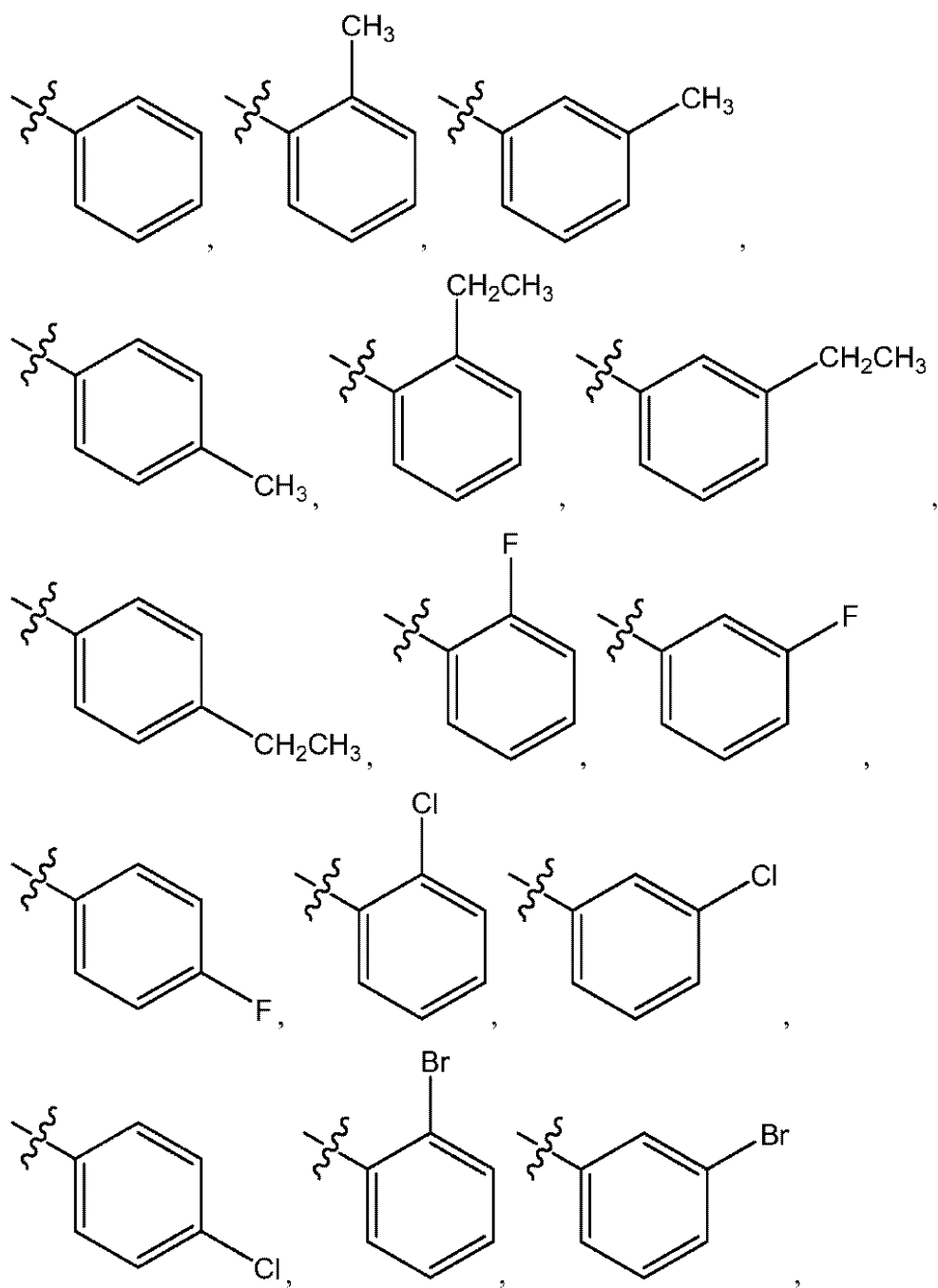
20

30

40



【化 1 4 2】

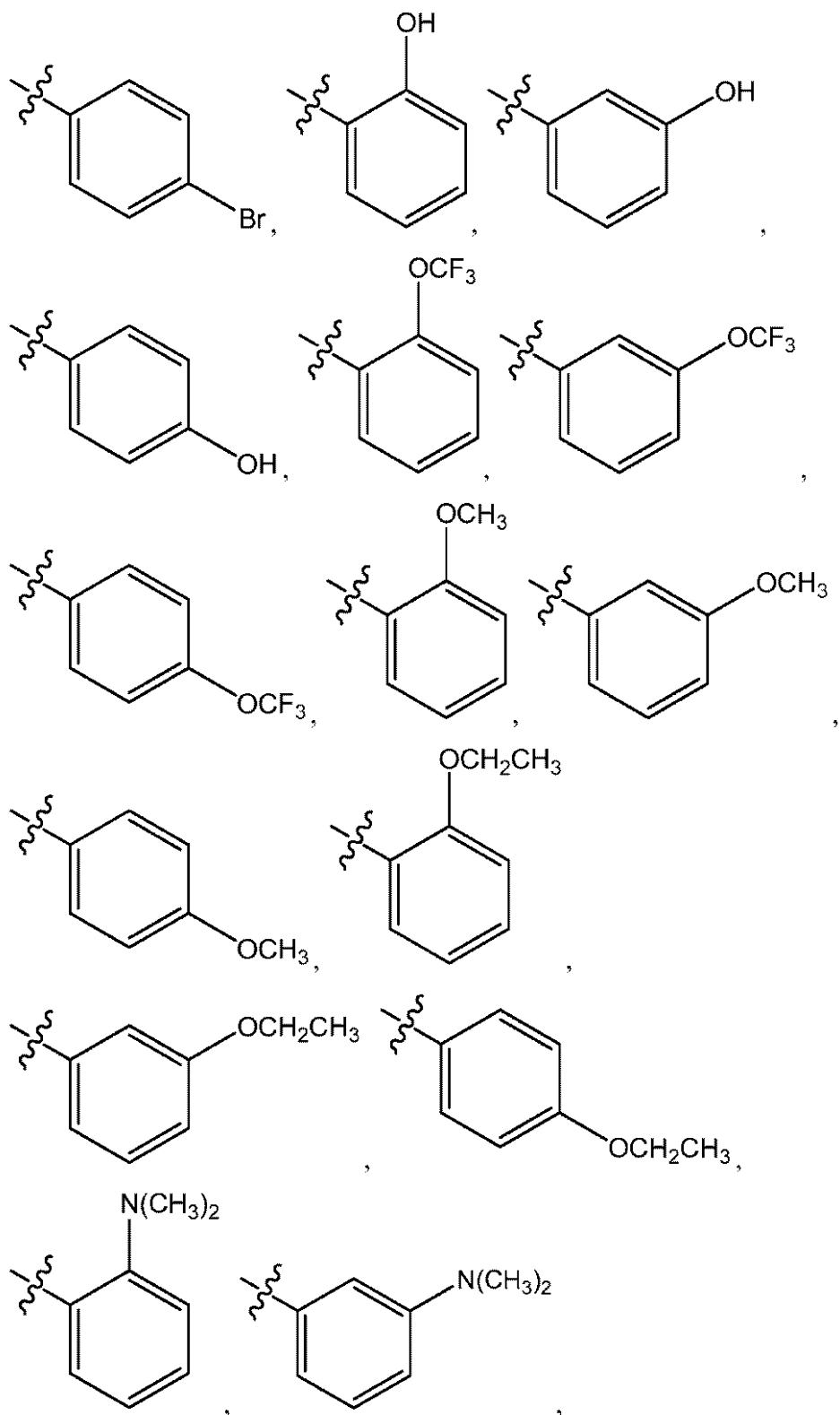


10

20

30

【化 1 4 3】



10

20

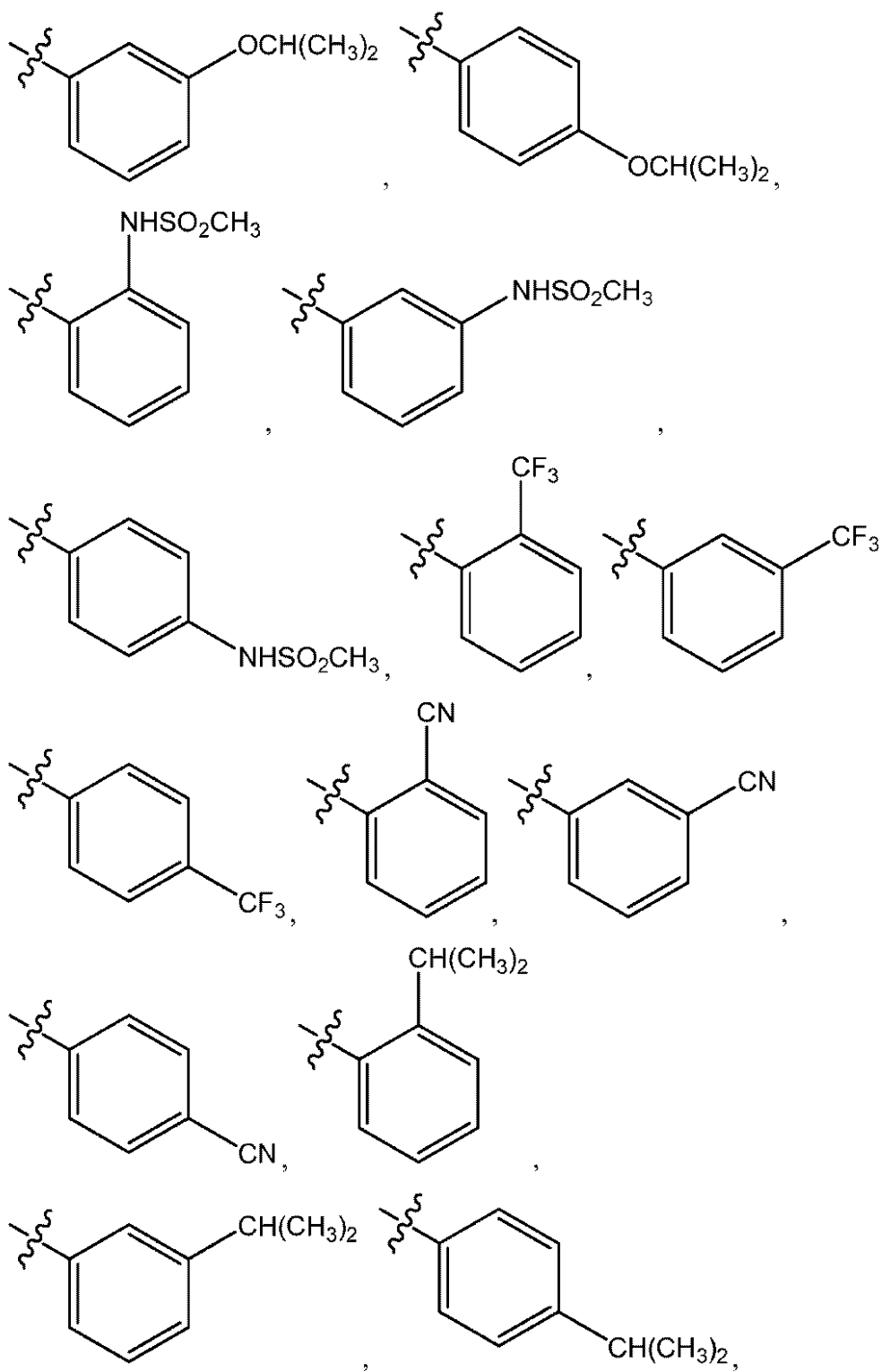
30

40

【化 1 4 4】



【化 1 4 5】



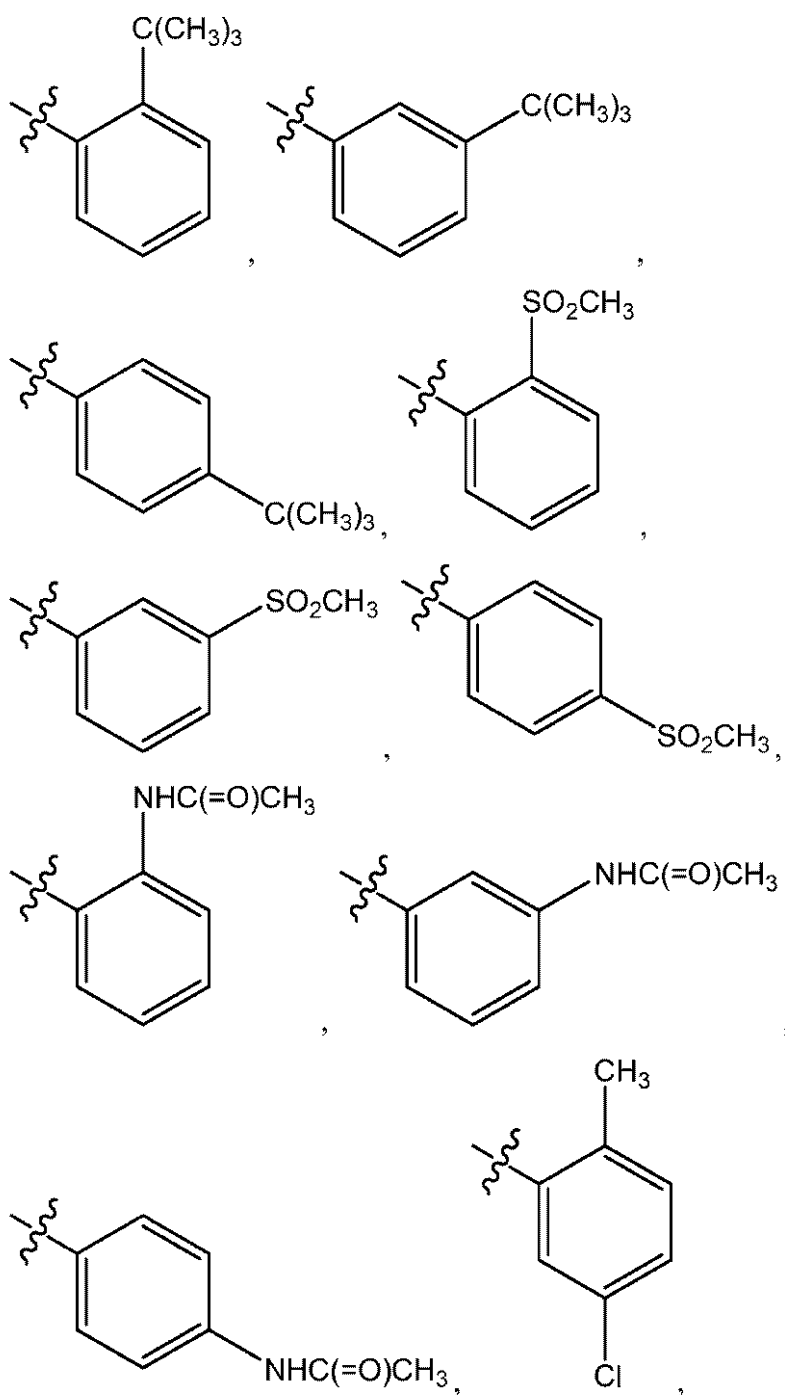
10

20

30

40

【化 1 4 6】

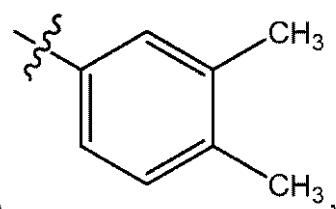
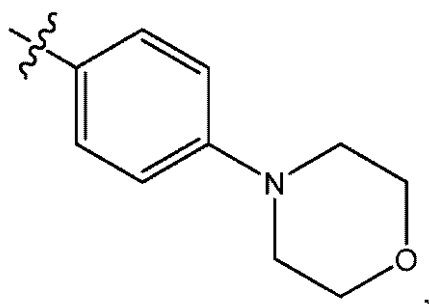
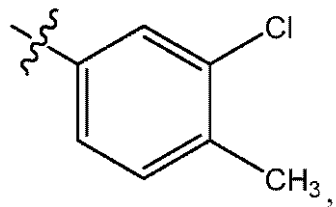
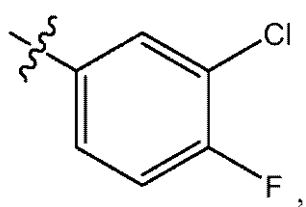
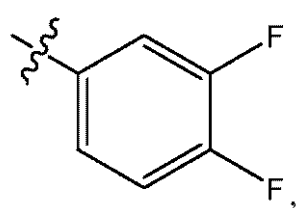
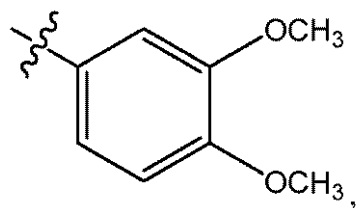
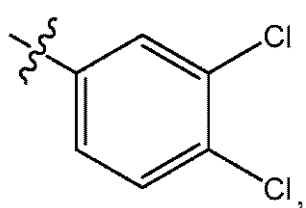
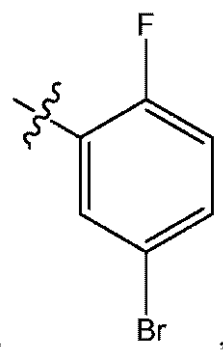
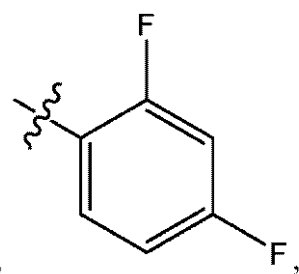
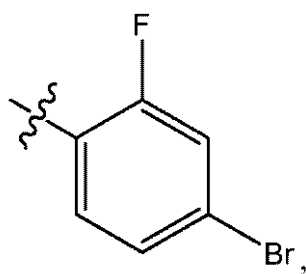
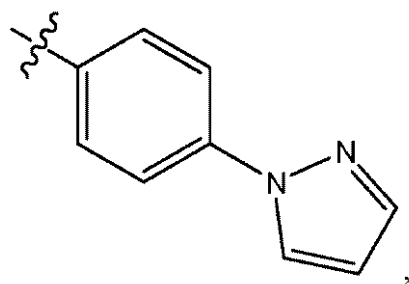
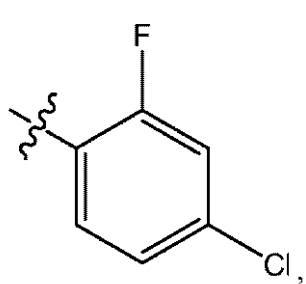


10

20

30

【化 1 4 7】

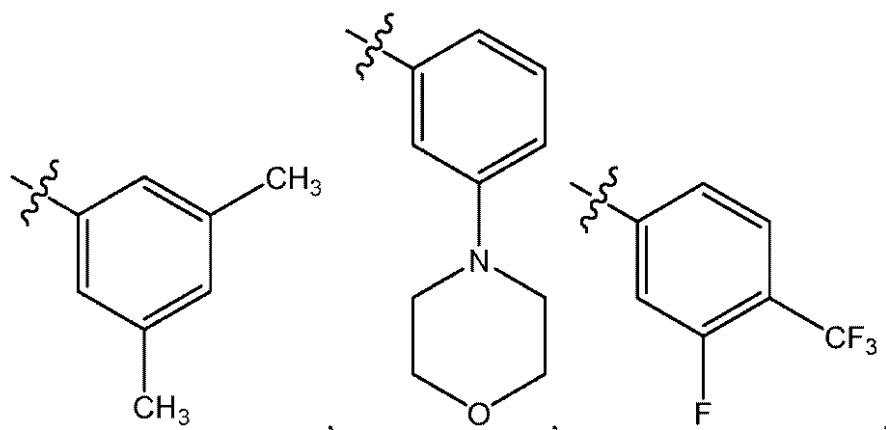


10

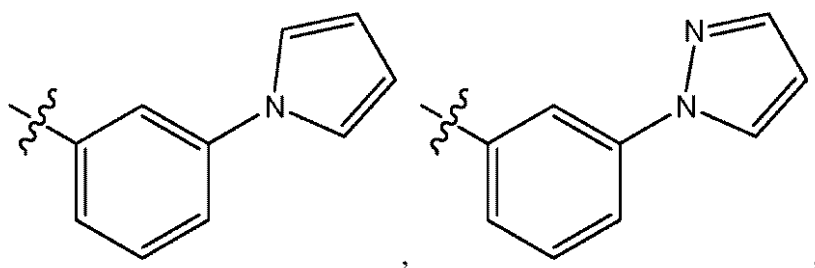
20

30

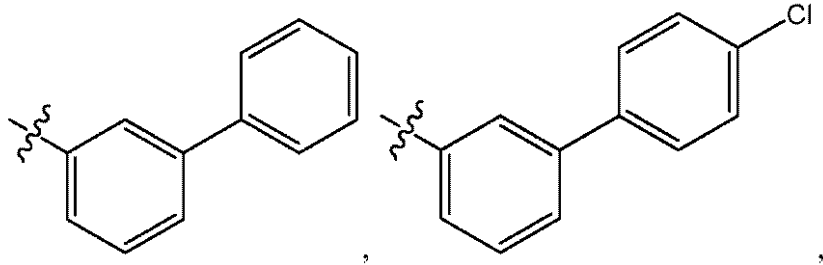
【化 1 4 8】



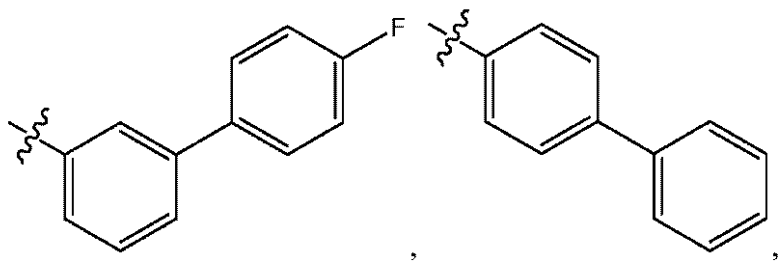
10



20

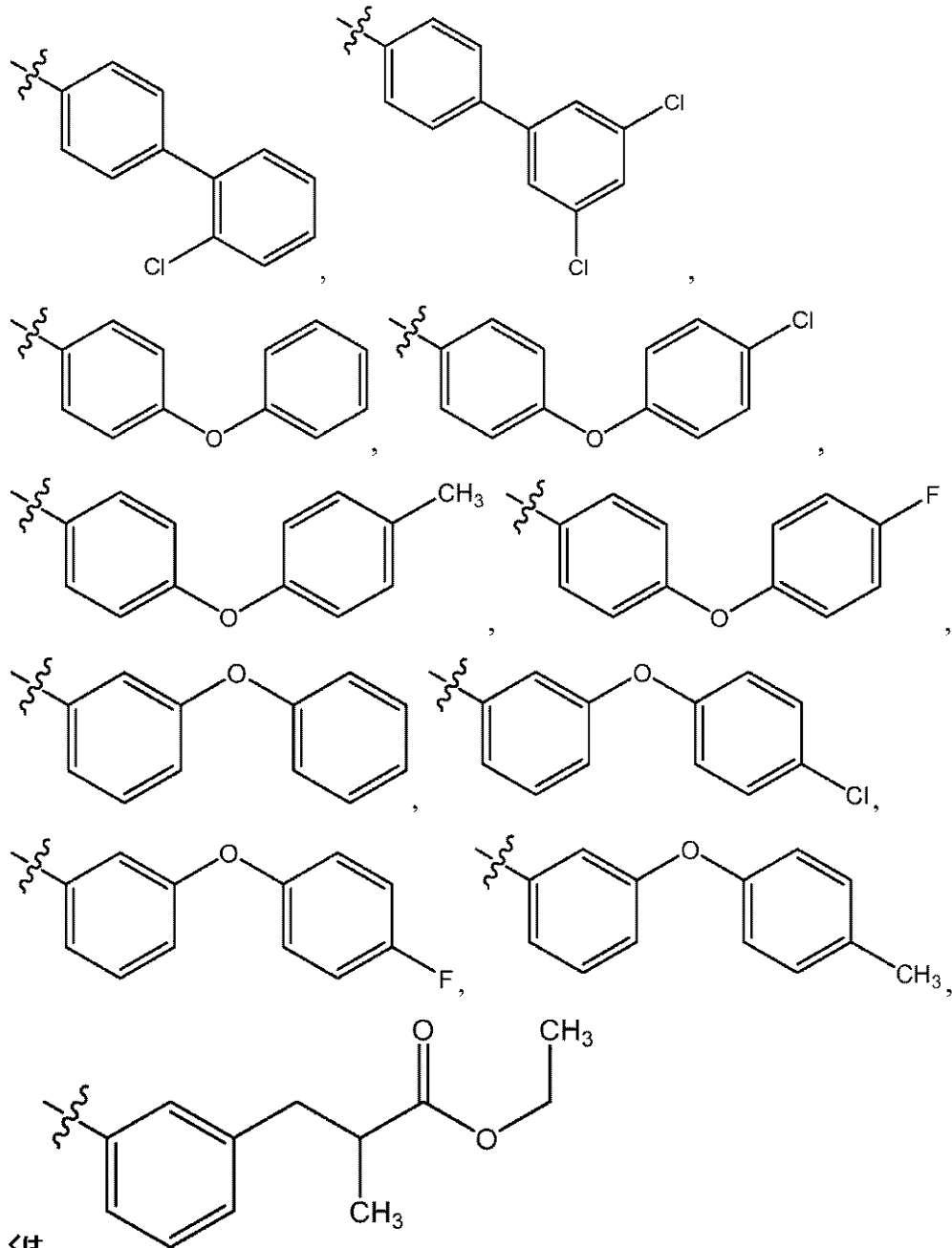


30



40

## 【化 1 4 9】



から選択され、ここで記号

## 【化 1 5 0】



は、結合を貫通して描かれている場合、分子の残りへの結合点を示す、請求項 2 7 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 2 9】

Z は、

10

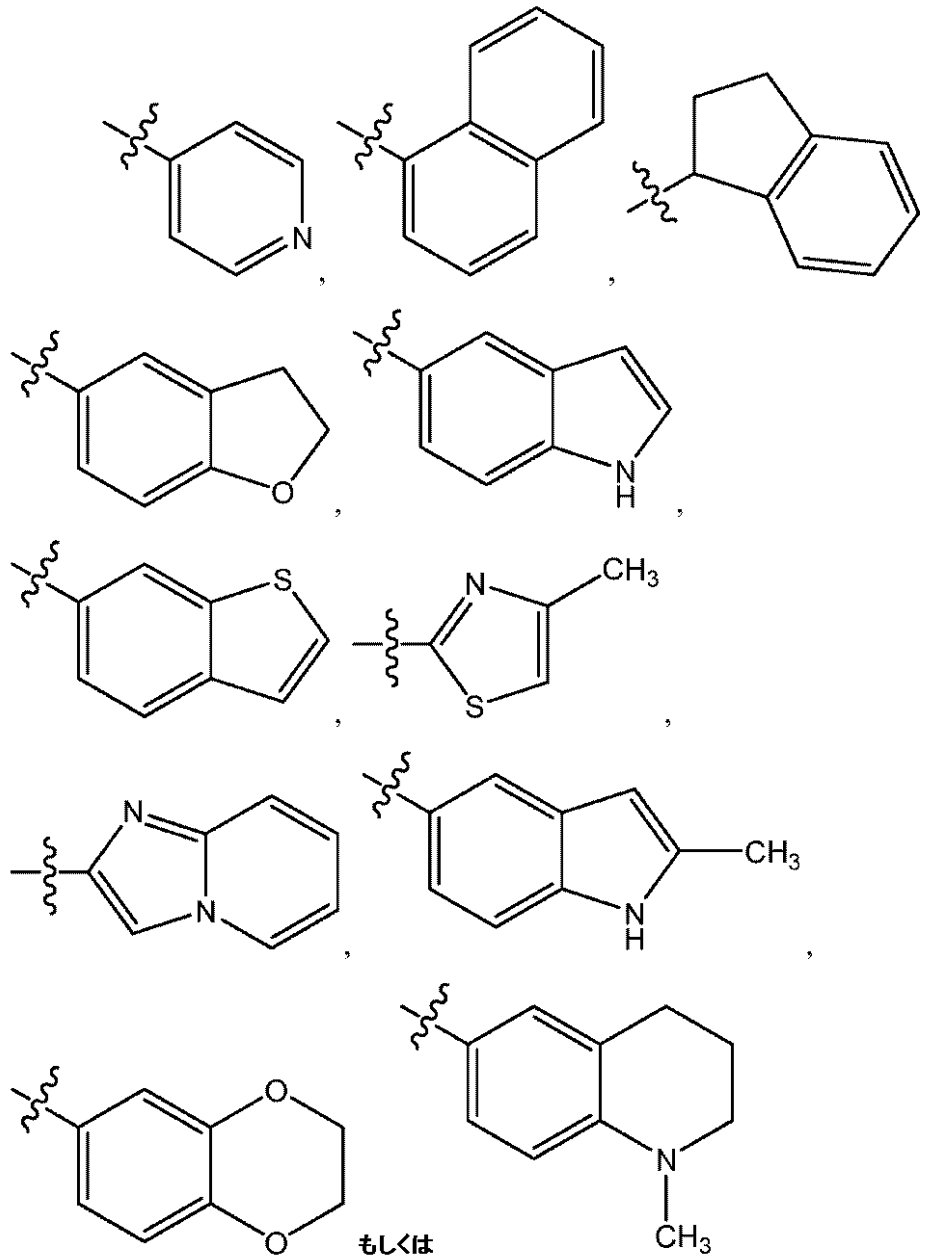
20

30

40



## 【化 1 5 1】



から選択され、ここで記号

## 【化 1 5 2】



は、結合を貫通して描かれている場合、分子の残りへの結合点を示す、請求項 2 5 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 3 0】

Z は、- Z ' もしくは - O Z ' から選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 3 1】

Z は、フェニルであり、Z ' は、必要に応じて置換されたフェニルである、請求項 3 0 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 3 2】

10

20

30

40

50

Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イソインドリン-1-オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4,4a,8a-ヘキサヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニル、ピリダジニル、ピラジニル、インダゾリル、イソチアゾリル、もしくはオキサゾリルである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項33】

10

Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イソインドリン-1-オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4,4a,8a-ヘキサヒドロキノリニル、もしくは2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニルである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項34】

20

Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、インドリル、イソインドリン-1-オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、もしくは2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニルである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項35】

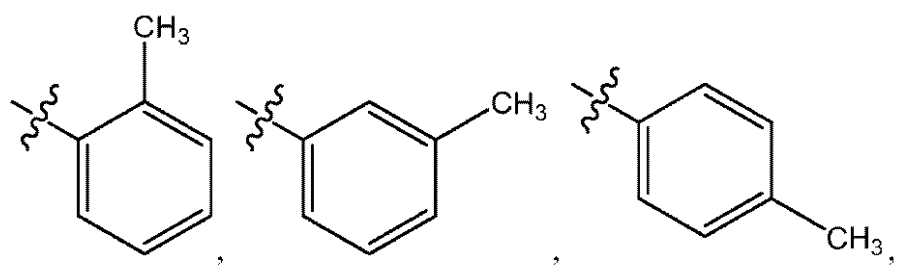
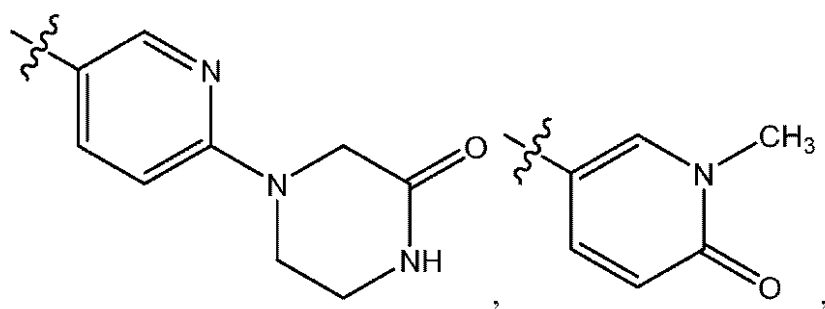
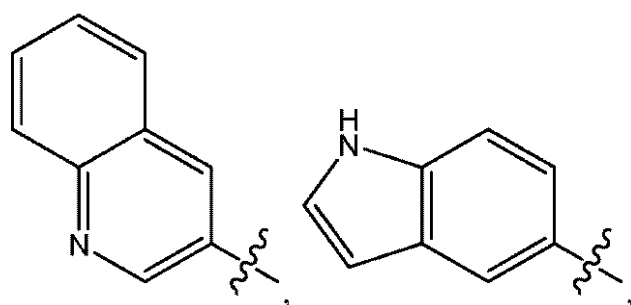
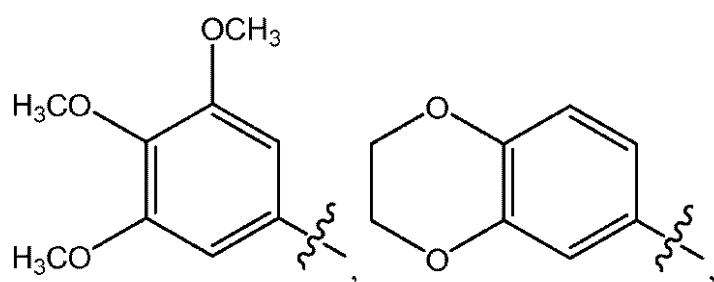
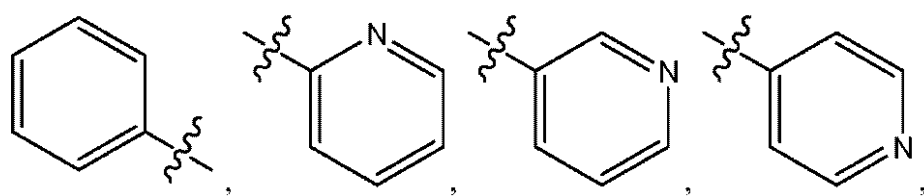
Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニルである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項36】

Wは、

30

【化 1 5 3】

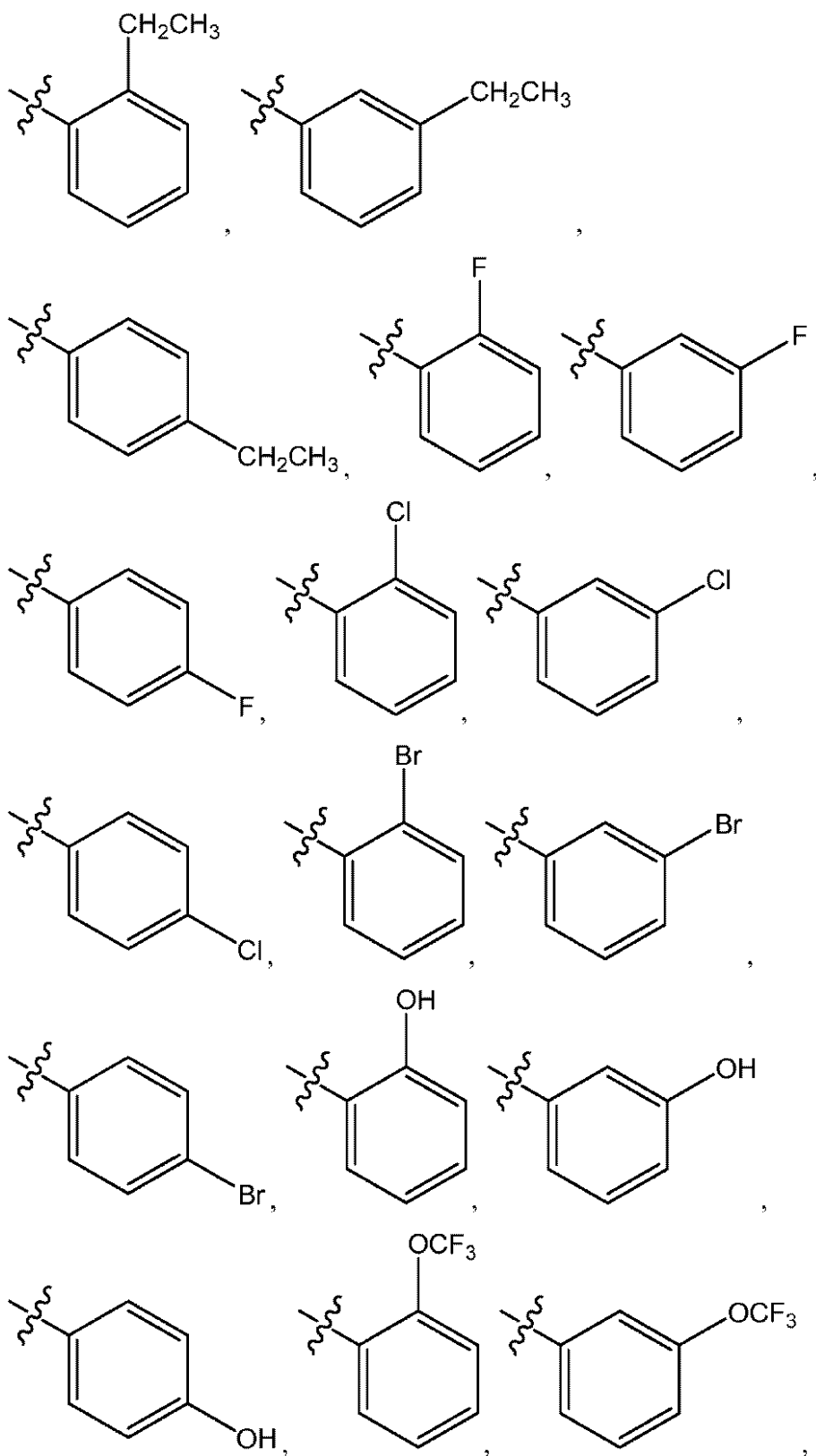


10

20

30

【化 1 5 4】




10


20


30

40



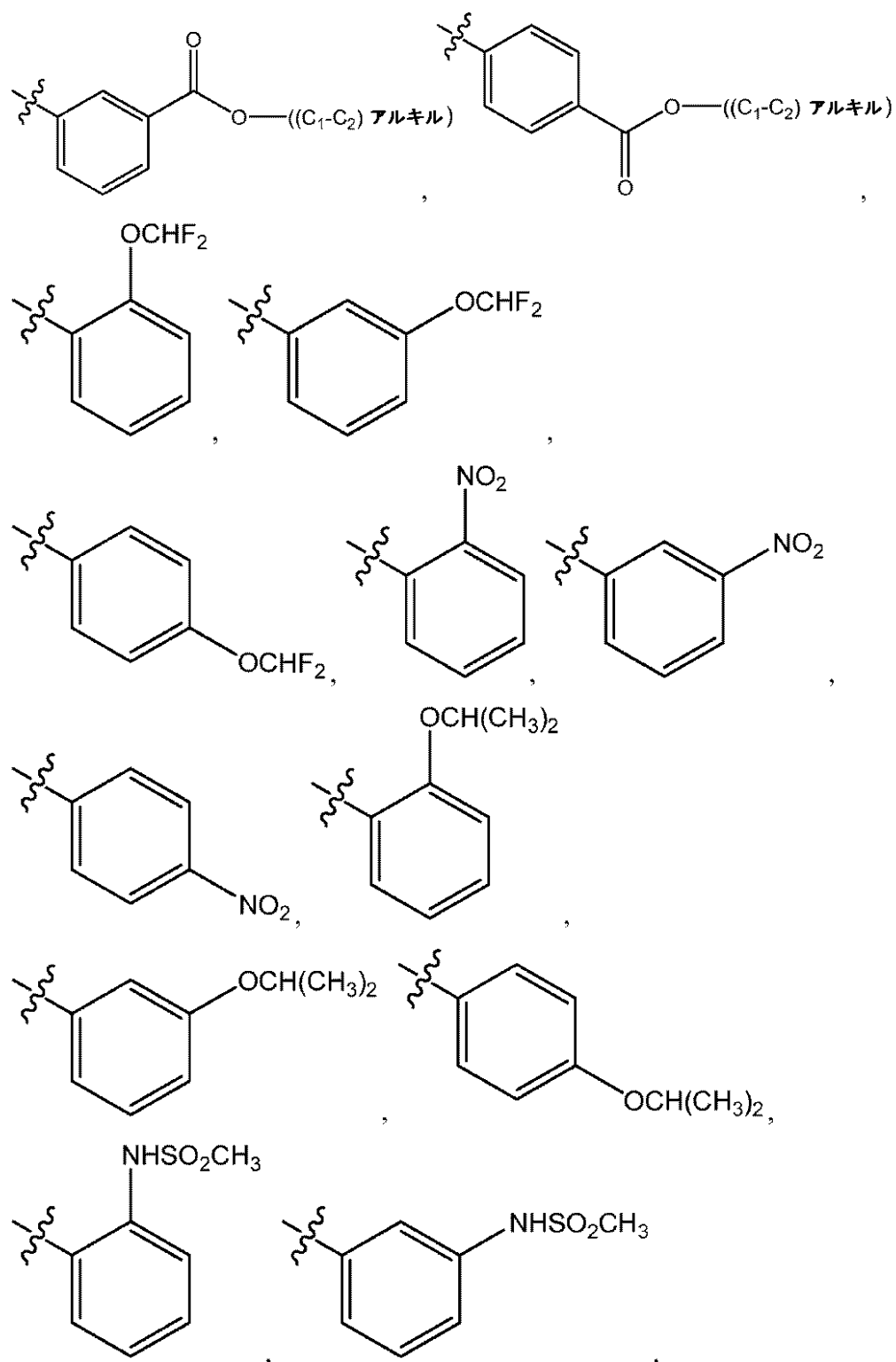
Chemical structures of two monomers: 4-ethoxyphenyl and 4-ethoxyphenyl. The first structure is 4-ethoxyphenyl, with a wavy line at the para position. The second structure is 4-ethoxyphenyl, with a wavy line at the para position. They are separated by a comma.





40

【化 1 5 6】



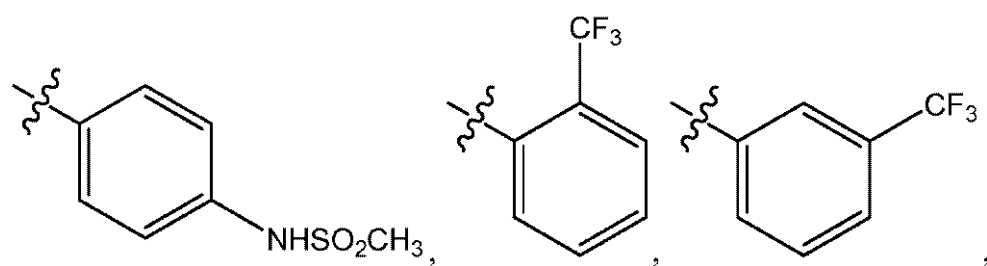
10

20

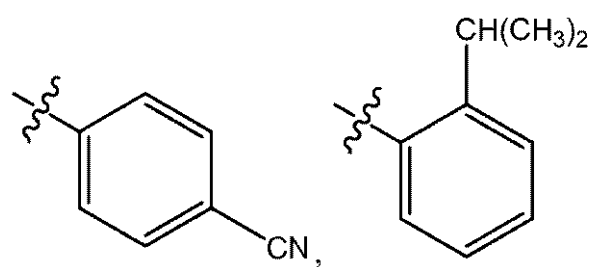
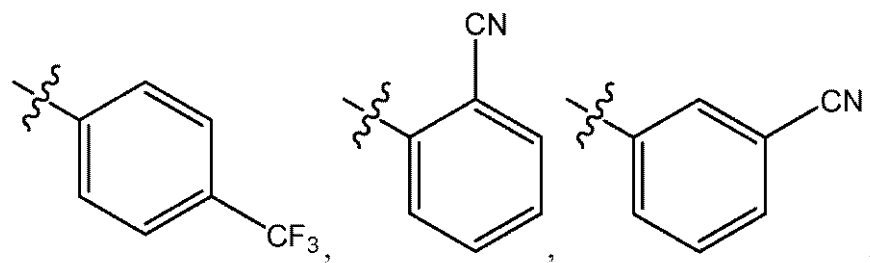
30

40

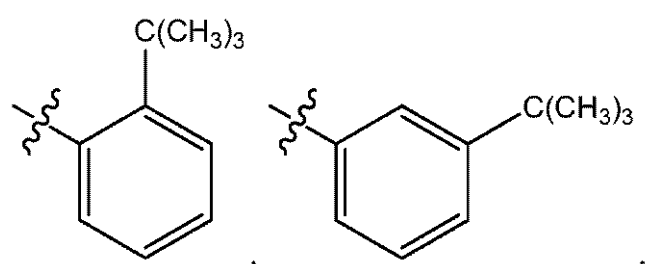
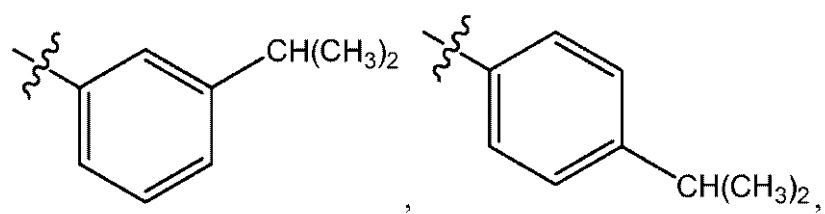
【化 1 5 7】



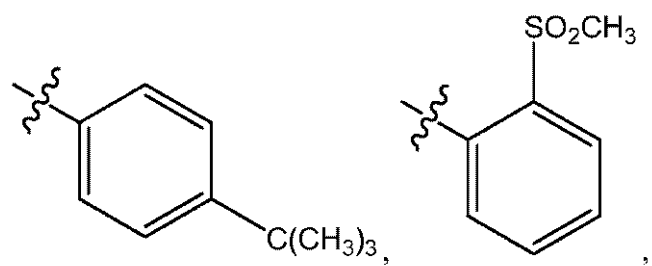
10



20

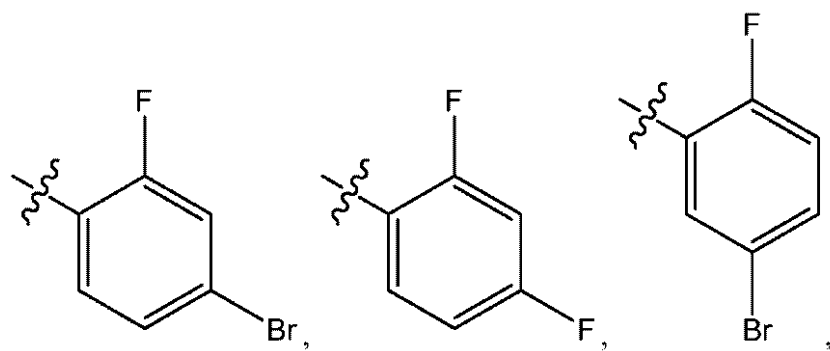
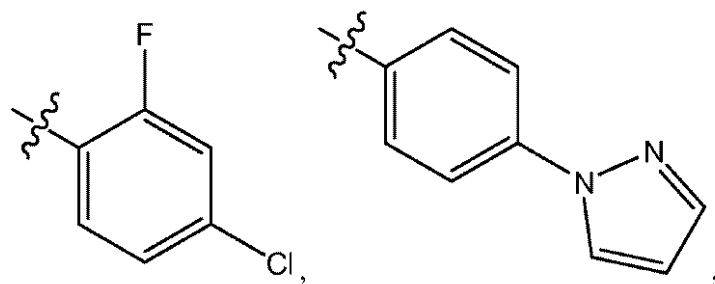
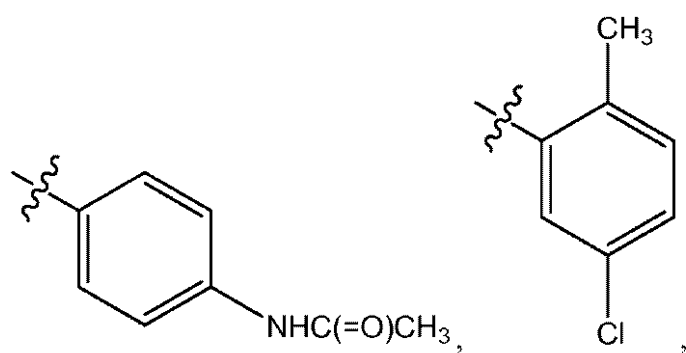
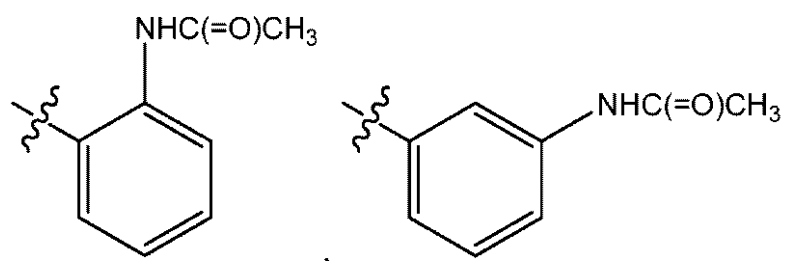
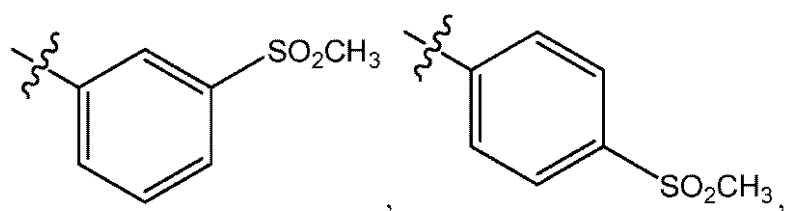


30



40

【化 1 5 8】



10

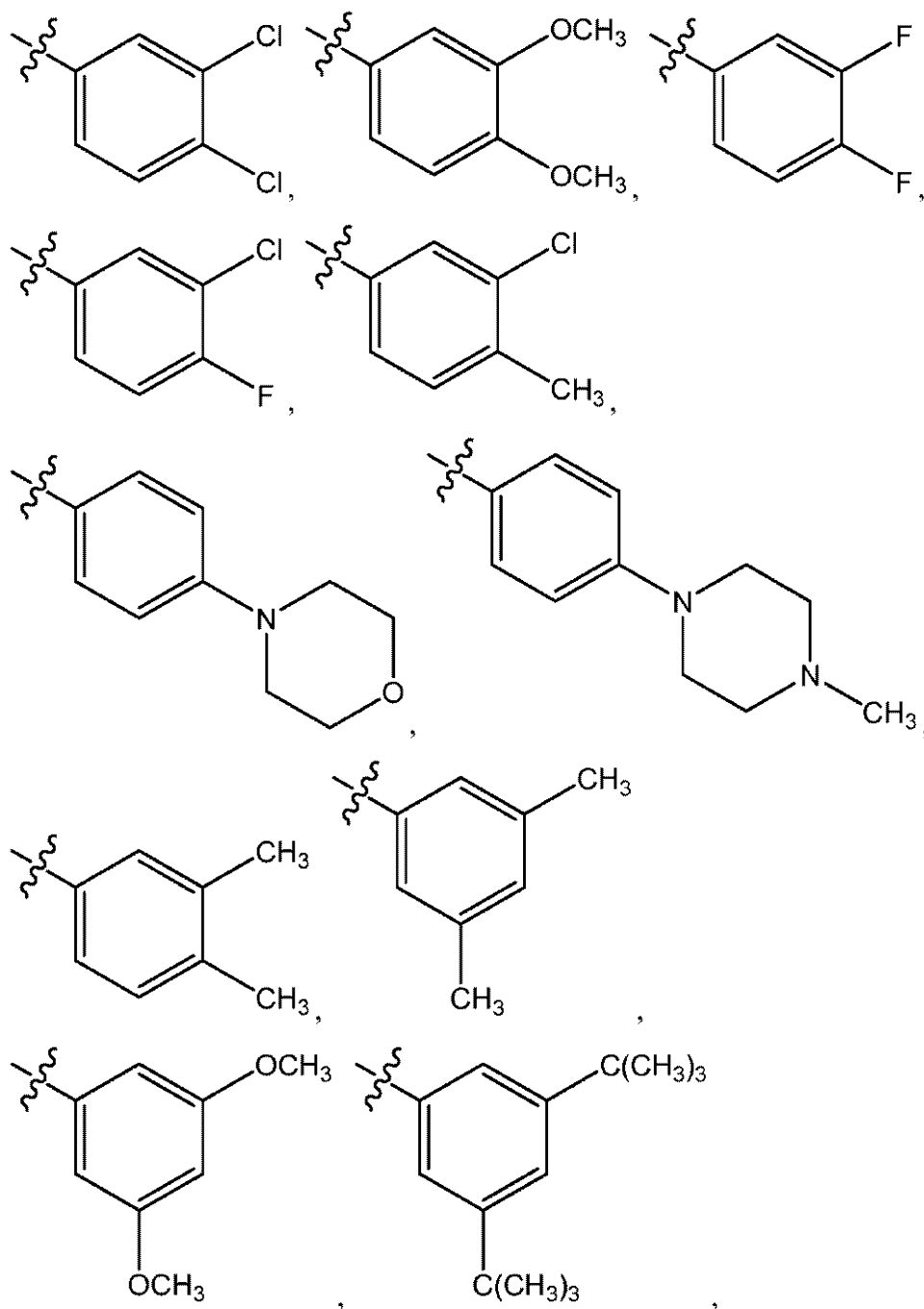
20

30

40



【化 1 5 9】

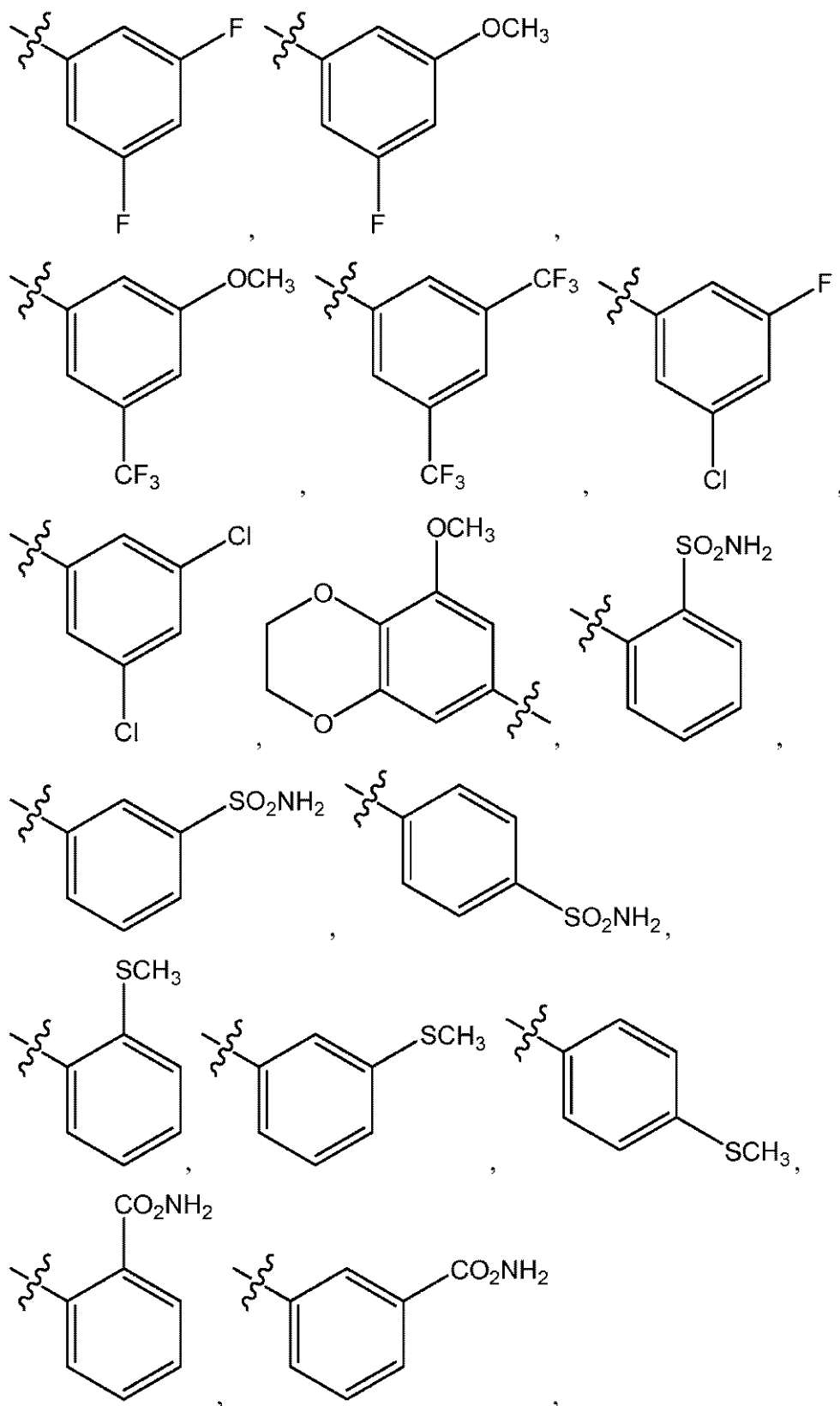


10

20

30

【化 1 6 0】



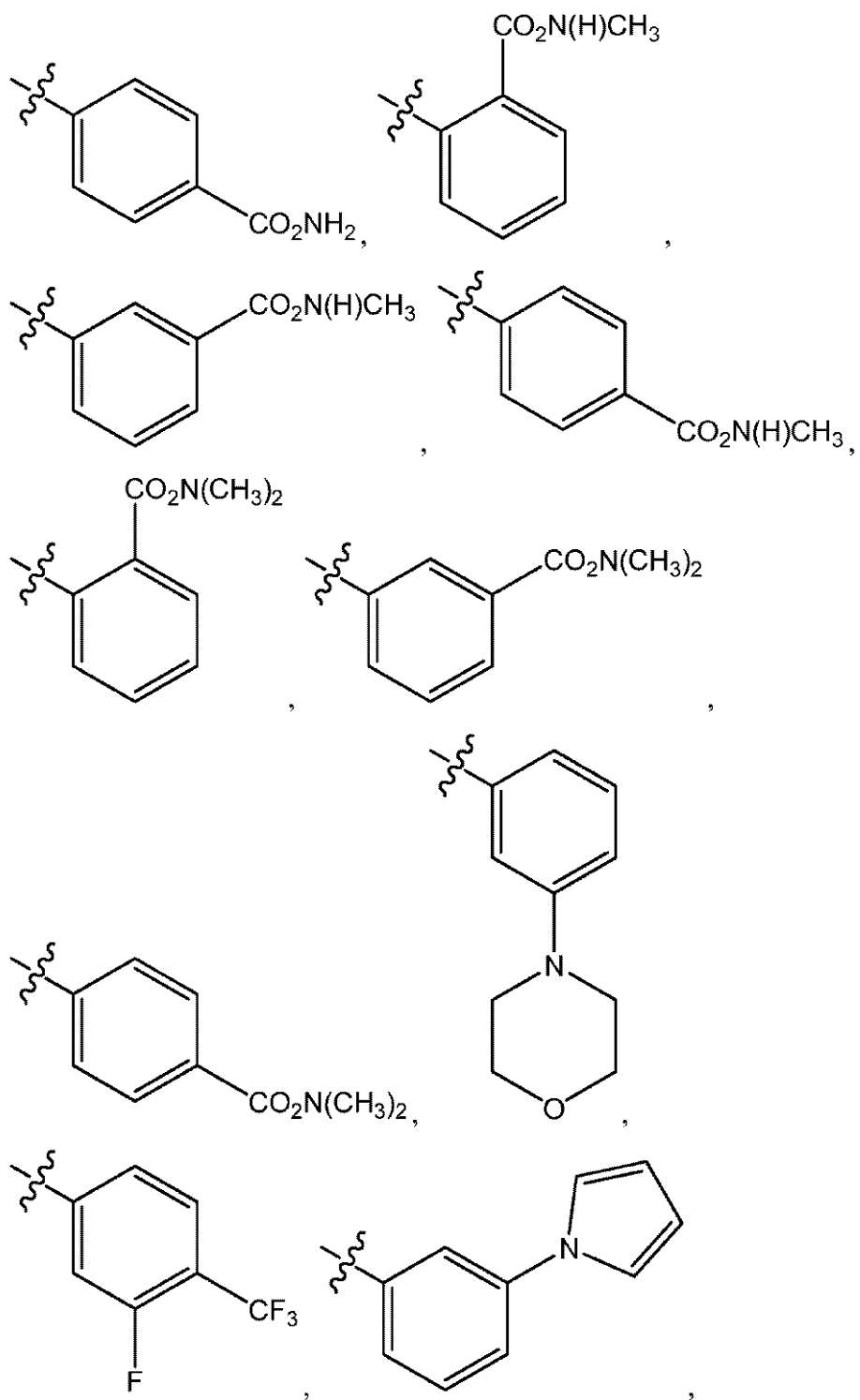
10

20

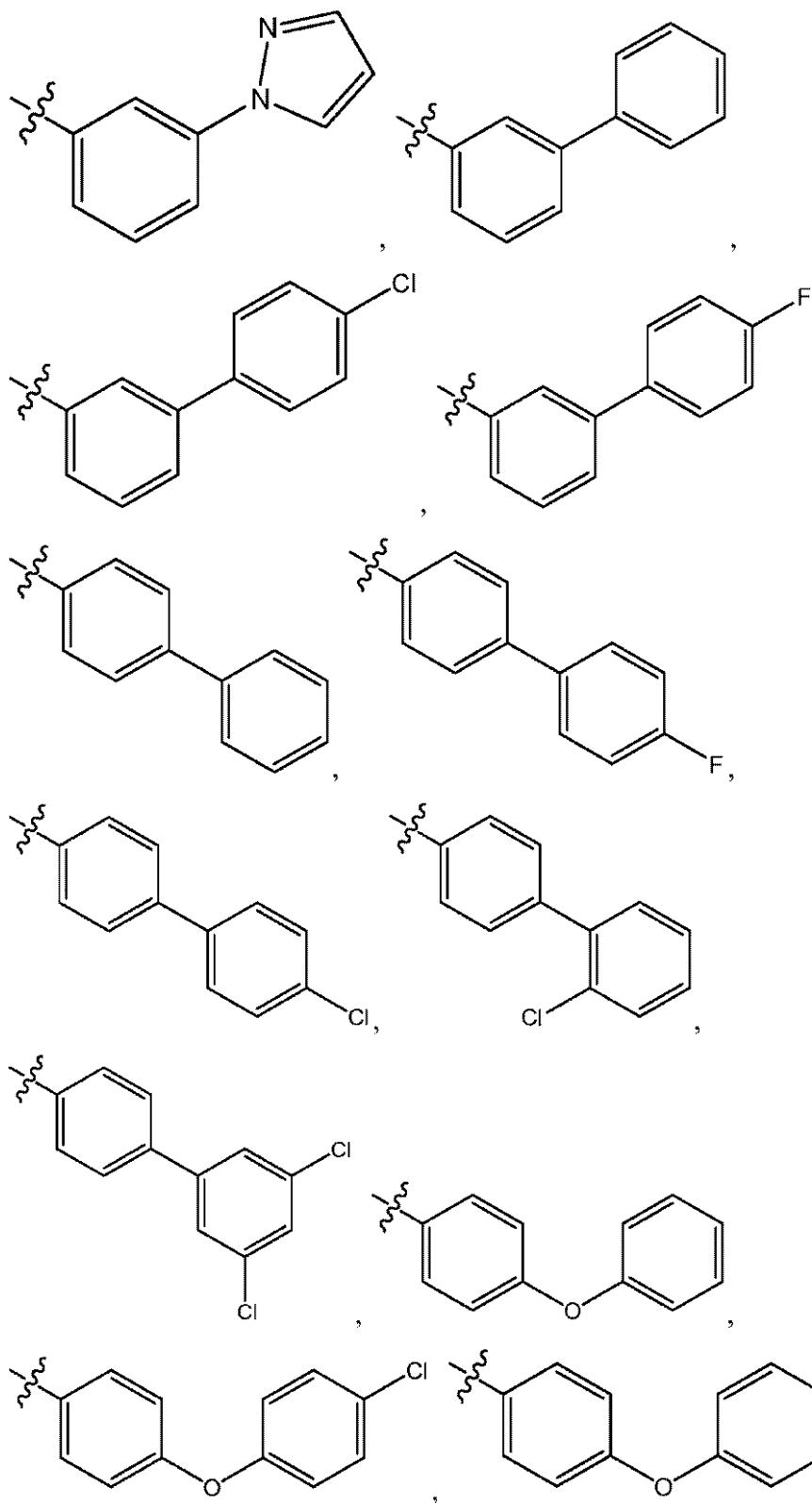
30

40

【化 1 6 1】



【化 1 6 2】



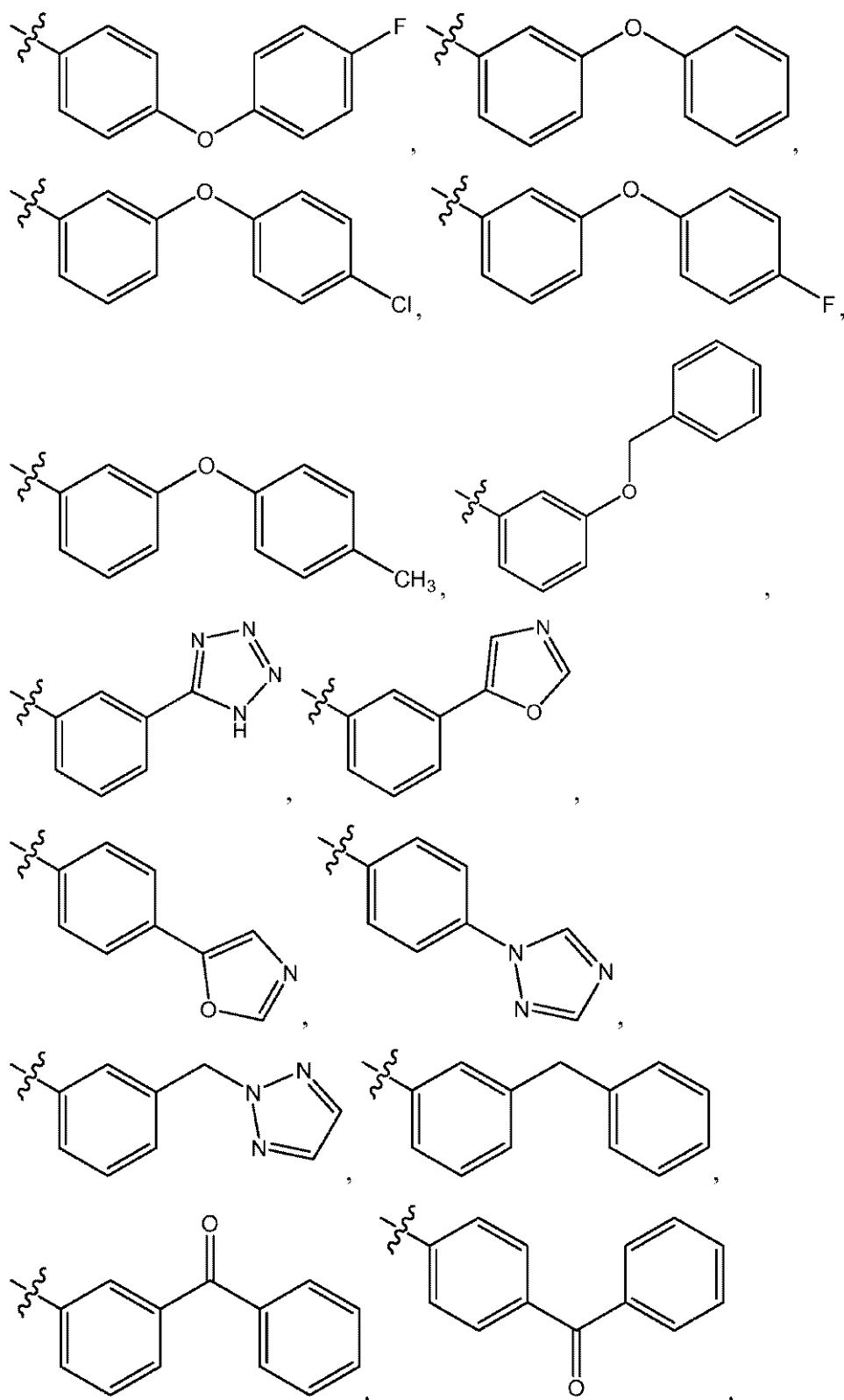
10

20

30

40

## 【化 1 6 3】



10

20

30

40

10

20

30

40



50

立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 37】

Wは、 $-W'$ 、 $-O-W'$ 、 $-CH_2-W'$ 、 $N(H)-W'$ 、 $-O-CH_2-W'$ 、もしくは $-C(=O)-W'$ から選択される少なくとも1個の置換基で置換されている、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

【請求項 38】

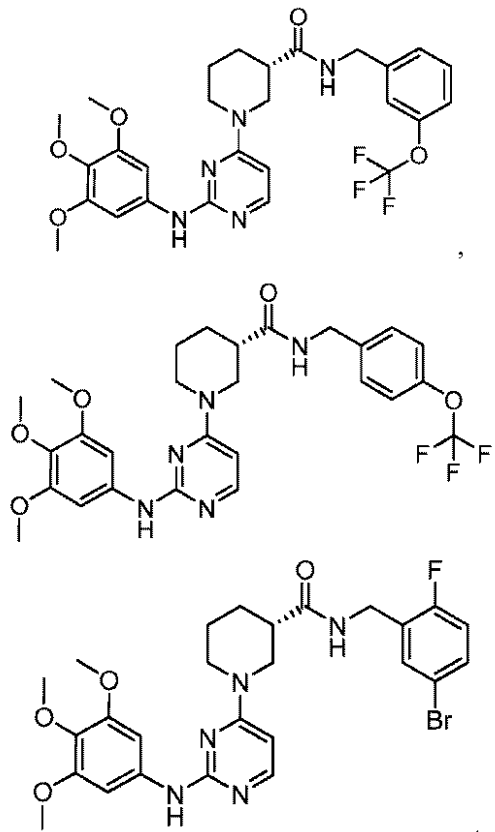
Wは、少なくとも1個の $-O-(C_1-C_6)$ アルキル基で置換されたフェニルである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

10

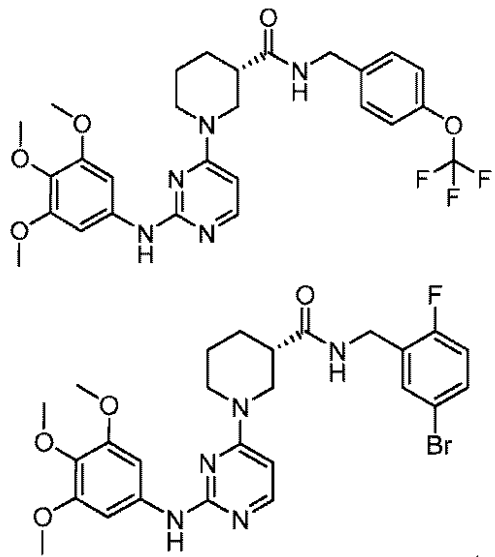
【請求項 39】

前記化合物は、

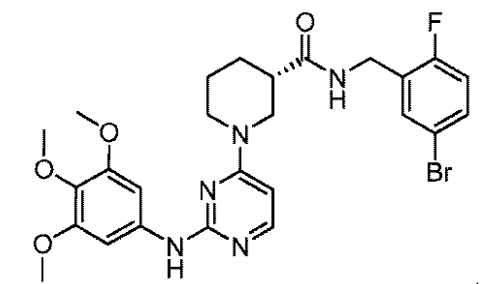
【化 167】



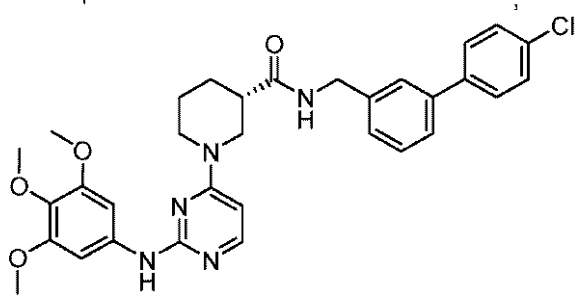
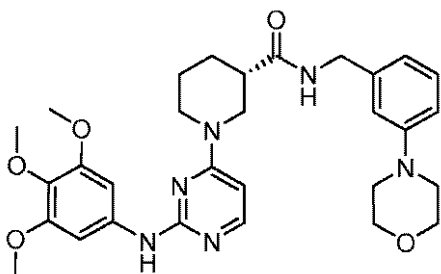
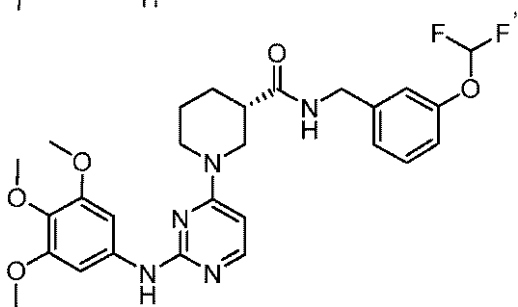
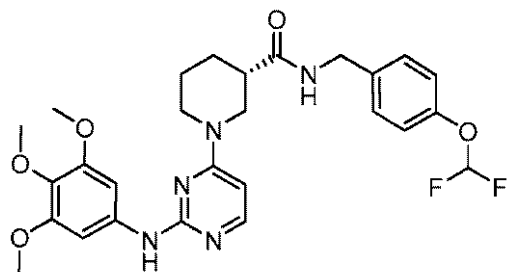
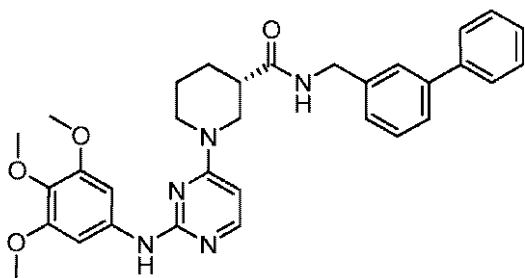
20



30



## 【化 1 6 8】



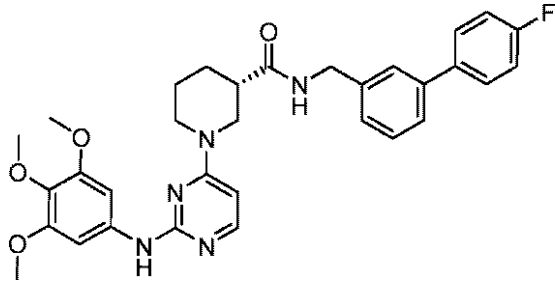
10

20

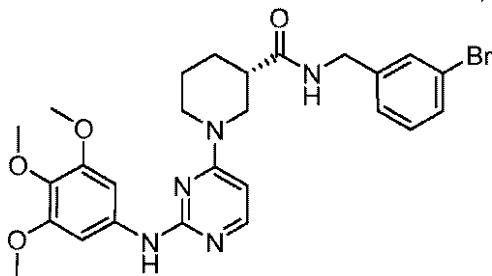
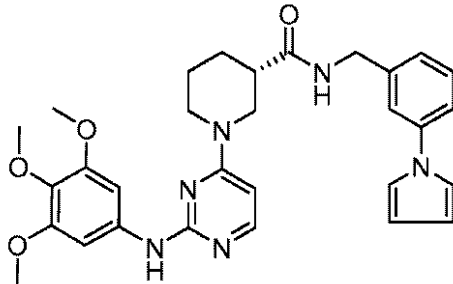
30



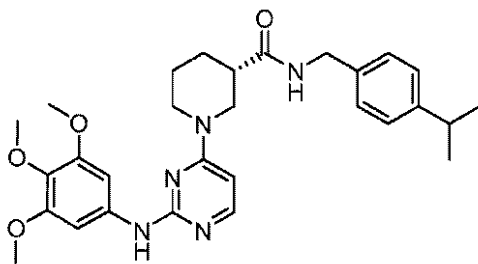
## 【化 1 6 9】



10

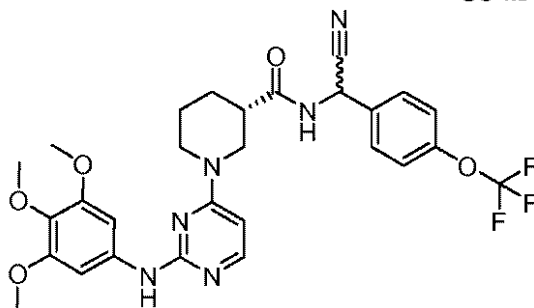


20



30

もしくは



40

またはその薬学的に受容可能な塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

## 【請求項 4 0】

治療上有効な量の請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物、および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア、もしくは希釈剤を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 4 1】

被験体においてがんを処置するための組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 3 9 のいずれ

50

か 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物、あるいは請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 4 2】

前記被験体は、A L K 融合タンパク質を発現するがんを有する、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記 A L K 融合タンパク質は、E M L 4 - A L K 融合タンパク質もしくは N P M - A L K 融合タンパク質である、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記被験体は、ヒトがん患者であり、前記がんは、腺がん、肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、結腸直腸がん、リンパ腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、中皮腫、黒色腫、神経膠芽細胞腫、びまん性大細胞型 B 細胞型リンパ腫、全身性組織球症、もしくは炎症性筋線維芽細胞性腫瘍から選択される、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

A L K 活性を阻害することが望ましい状態を処置するための組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物、あるいは請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 4 6】

がんを処置することにおける使用のための組成物であって、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物、あるいは請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 4 7】

A L K を阻害することにおける使用のための組成物であって、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物、あるいは請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 4 8】

A L K 融合タンパク質を発現するがんを処置することにおける使用のための組成物であって、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物、もしくは請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 4 9】

E M L 4 - A L K 融合タンパク質もしくは N P M - A L K 融合タンパク質を発現するがんを処置することにおける使用のための組成物であって、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物、あるいは請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 5 0】

がんを処置するための医薬の調製における、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物の使用。

【請求項 5 1】

A L K を阻害するための医薬の調製における、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物の使用。

【請求項 5 2】

A L K 融合タンパク質を発現するがんを処置するための医薬の調製における、請求項 1 ~

10

20

30

40

50

39のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物の使用。

【請求項53】

EML4 - ALK融合タンパク質もしくはNPM - ALK融合タンパク質を発現するがんを処置するための医薬の調製における、請求項1～39のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

(関連出願への相互参照)

この出願は、2010年5月11日に出願された米国仮出願第61/333,623号の利益、および上記米国仮出願への優先権を主張し、上記米国仮出願は、その全容が、全ての目的のために、本明細書において完全に示されるかのように、本明細書に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)のキナーゼ活性を阻害し得る化合物、およびALKを阻害する化合物を含む組成物に関する。上記化合物および組成物は、ALKによって調節される疾患もしくは状態(例えば、がん)を処置するために使用され得、神経障害(例えば、鬱病)を処置するために使用され得、そして改変されたALKを発現するがんもしくはALK発現に関するがんを有する患者を処置することにおいて特に有用である。例えば、上記化合物および組成物は、ALK融合タンパク質であるEML4 - ALKおよび/もしくはNPM - ALKについて陽性であるがん、または上記ALKタンパク質においてキナーゼ活性化点変異を有するがん、ならびに染色体2p23上のALK遺伝子座の増幅を有するがんを処置することにおいて特に有用である。

20

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

ALKは、種にわたって保存されたレセプターチロシンキナーゼであり、発生中の胚における神経組織の増殖および分化において重要な役割を果たす。上記レセプターは、インスリンレセプタースーパーファミリーに属する。そして上記レセプターは、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)において構成的キナーゼ活性を有する新規な細胞内融合タンパク質のメンバーとして最初に同定された。非特許文献1；非特許文献2。その後の研究から、びまん性大細胞型B細胞型リンパ腫、全身性組織球症、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、乳がん、結腸直腸がん、および非小細胞肺癌においてALK融合タンパク質が同定された。非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6；非特許文献7。さらに、ALKの活性化点変異、ゲノムDNA増幅、および過剰発現は、神経芽細胞腫において最近記載されている。非特許文献8。

30

【0004】

40

免疫染色および他の方法を使用して、ALCLのうちの60～80%は、ALK融合物陽性であることが見いだされた。非特許文献3；非特許文献9。ALK陽性ALCL細胞は、細胞表面タンパク質CD30を発現し、細胞傷害性T細胞もしくはヌル表現型を示す。このリンパ腫の実体は、今や正式には、NHLのWHO分類において「ALK陽性ALCL」と分類されている。

【0005】

より近年になって、ALKは、非小細胞肺癌患者(NSCLC)のサブセットにおいて同定された。2006年に、NSCLCを有する患者の遺伝分析から、棘皮動物微小管関連タンパク質様(echinoderm microtubule-associated protein-like 4(EML4))遺伝子と、上記未分化リンパ腫キナ

50

ーゼ ( A L K ) 遺伝子との間の新規な融合遺伝子の発見がもたらされた。E M L 4 - A L K の発がん活性は、E M L 4 内の N 末端コイルドコイルドメインを必要とし、これは、構成的二量体化をもたらし、それによって、上記融合タンパク質の活性化をもたらす。非特許文献 6。上記 E M L 4 遺伝子および A L K 遺伝子の両方が、ヒト 2 番染色体の同じ短腕に反対方向において接近してマッピングされるので、上記 2 つの遺伝子に関わる小さな染色体逆位は、上記遺伝子融合物の生成の根底にある機構である可能性がある。このことは、実際に、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション ( F I S H ) およびゲノム P C R 分析の両方によって証明された。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

【0006】

【非特許文献 1】B i s c h o f , D . e t a l . , 「 R o l e o f t h e N u c l e o p h o s m i n ( N P M ) P o r t i o n o f t h e N o n - H o d g k i n ' s L y m p h o m a - A s s o c i a t e d N P M - A n a p l a s t i c L y m p h o m a K i n a s e F u s i o n P r o t e i n i n O n c o g e n e s i s 」 , M o l e c u l a r a n d C e l l u l a r B i o l o g y . ( 1 9 9 7 ) 1 7 , 2 3 1 2 - 2 3 2 5

【非特許文献 2】P u l f o r d , K . e t a l . , 「 T h e E m e r g i n g N o r m a l a n d D i s e a s e - R e l a t e d R o l e s o f A n a p l a s t i c L y m p h o m a K i n a s e 」 , C e l l M o l L i f e S c i . ( 2 0 0 4 ) 6 1 , 2 9 3 9 - 2 9 5 3

20

【非特許文献 3】M o r r i s , S . W . e t a l . , 「 F u s i o n o f a K i n a s e G e n e , A L K , t o a N u c l e o l a r P r o t e i n G e n e , N P M , i n N o n - H o d g k i n ' s L y m p h o m a 」 , S c i e n c e ( N e w Y o r k , N . Y . ( 1 9 9 4 ) 2 6 3 , 1 2 8 1 - 1 2 8 4 )

【非特許文献 4】L a w r e n c e , B . e t a l . , 「 T P M 3 - A L K a n d T P M 4 - A L K O n c o g e n e s i n i n f l a m m a t o r y M y o f o b l o b l a s t i c T u m o r s 」 , T h e A m e r i c a n J o u r n a l o f P a t h o l o g y . ( 2 0 0 0 ) 1 5 7 , 3 7 7 - 3 8 4

30

【非特許文献 5】T o u r i o l , C . e t a l . , 「 F u r t h e r D e m o n s t r a t i o n o f t h e D i v e r s i t y o f C h r o m o s o m a l C h a n g e s I n v o l v i n g 2 p 2 3 i n A L K - P o s i t i v e L y m p h o m a : 2 C a s e s E x p r e s s i n g A L K K i n a s e F u s e d t o C L T C L ( C l a t h r i n C h a i n P o l y p e p t i d e - L i k e ) 」 , B l o o d . ( 2 0 0 0 ) 9 5 , 3 2 0 4 - 3 2 0 7

【非特許文献 6】S o d a , M . e t a l . , 「 I d e n t i f i c a t i o n o f t h e T r a n s f o r m i n g E M L 4 - A L K F u s i o n G e n e i n N o n - S m a l l - C e l l L u n g C a n c e r 」 , N a t u r e . ( 2 0 0 7 ) 4 4 8 , 5 6 1 - 5 6 6

40

【非特許文献 7】L i n , E . e t a l . , 「 E x o n A r r a y P r o f i l i n g D e t e c t s E M L 4 - A L K F u s i o n i n B r e a s t , C o l o r e c t a l , a n d N o n - S m a l l C e l l L u n g C a n c e r s 」 , M o l C a n c e r R e s . ( 2 0 0 9 ) 7 , 1 4 6 6 - 1 4 7 6

【非特許文献 8】M o s s e , Y . P . e t a l . , 「 I d e n t i f i c a t i o n o f A L K a s a M a j o r F a m i l i a l N e u r o b l a s t o m a P r e d i s p o s i t i o n G e n e 」 , N a t u r e . ( 2 0 0 8 ) 4 5 5 , 9 3 0 - 9 3 5

【非特許文献 9】L a d a n y i , M . e t a l . , 「 R e v e r s e T r a n s c r i p t a s e P o l y m e r a s e C h a i n R e a c t i o n f o r

50

the Ki - 1 Anaplastic Large Cell Lymphoma - Associated t ( 2 ; 5 ) Translocation in Hodgkin's Disease」, The American Journal of Pathology . ( 1994 ) 145 , 1296 - 1300

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

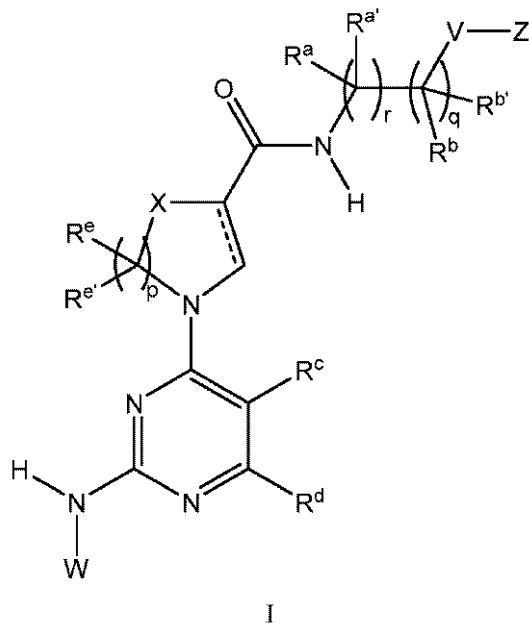
( 発明の要旨 )

一局面において、本発明は、式 I の化合物：

【 0 0 0 8 】

10

【化 1 】



20

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、上記立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物を提供し、

30

ここで：

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ から選択され；

Vは、存在しないか、または $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NH-$ から選択され；ここでVが $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NH-$ である場合、rは、1であり、かつqは1であり；

下付文字pは、0、1、2、もしくは3から選択され、ここでpが0である場合、Xは、 $CH_2$ であり；

下付文字qは、0もしくは1から選択され；

下付文字rは、0もしくは1から選択され；

記号

40

【 0 0 0 9 】

【化 2 】

は、結合が単結合もしくは二重結合であり得ることを示し；

Zは、 $C_6 - C_{10}$ アリール、またはO、S、もしくはNから独立して選択される1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールであり、ここで上記 $C_6 - C_{10}$ アリールもしくは上記5～10員のヘテロアリールは、置換されていないか、または $-Z'$ 、 $-O-Z'$ 、 $-S-Z'$ 、 $-NH-Z'$ 、 $-CH_2Z'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレン-OH、

50

- NH<sub>2</sub>、- NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- C ( = O ) N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH - Z'、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- SO<sub>2</sub> N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH - Z'、- NH SO<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- NH SO<sub>2</sub> - Z'、- NHC ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- NHC ( = O ) - Z'、- SO<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- SO<sub>2</sub> - Z'、- SO - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- CO<sub>2</sub> H、- C ( = O ) - Z'、- C ( = O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - OH、- OH、- O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- SH、- S - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換され；そして上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール上の 2 個の隣接する置換基は結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールおよび上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、そしてさらに、二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、または上記環のうちの一方は部分飽和であり得かつ他方の環は芳香族であり得、上記部分飽和環もしくは上記芳香族環のいずれかは、V が存在する場合には V に、または V が存在しない場合には R<sup>b</sup> および R<sup>b</sup>' を有する C 原子に、または V が存在せずかつ q が 0 である場合には R<sup>a</sup> および R<sup>a</sup>' を有する C 原子に、または V が存在せず、q が 0 でありかつ r が 0 である場合には C ( = O ) に結合される N 原子に結合され得；そしてさらに、二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上記部分飽和環は、- C ( = O ) - 環員を含み得；

Z' は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または - F、- Cl、- Br、- I、- C<sub>1</sub>N、- NO<sub>2</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - OH、- NH<sub>2</sub>、- NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- C ( = O ) N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- SO<sub>2</sub> N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- NH SO<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- NHC ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- SO<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- SO - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- CO<sub>2</sub> H、- C ( = O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - OH、- OH、- O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- SH、- S - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

$R^a$  および  $R^{a'}$  は、 $r$  が 0 である場合には存在しないか、または - H、- ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、-  $C \equiv N$ 、- OH、もしくは -  $CF_3$  から独立して選択されるか；または  $R^a$  および  $R^{a'}$  は、= O を一緒に表し得るか；または  $R^a$  および  $R^{a'}$  は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、3 ~ 6 員を有するシクロアルキル環を形成し得；

$R^b$  および  $R^{b'}$  は、 $q$  が 0 である場合には存在しないか、または - H、- ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、-  $C \equiv N$ 、- OH、もしくは -  $CF_3$  から独立して選択されるか；または  $R^b$  および  $R^{b'}$  は、= O を一緒に表し得るか；または  $R^b$  および  $R^{b'}$  は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、3 ~ 6 員を有するシクロアルキル環を形成し得；

$R^c$  は、- H、- ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、-  $CF_3$ 、- F、- Cl、- Br、もしくは - I から選択され；

$R^d$  は、- H、- ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、-  $CF_3$ 、- F、- Cl、- Br、もしくは - I から選択され；

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、- H もしくは - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルから独立して選択され；

W は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または - W'、- O - W'、- S - W'、-  $CH_2 - W'$ 、-  $N(H) - W'$ 、-  $O - CH_2 - W'$ 、-  $C(=O) - W'$ 、-  $C(=O)NH - W'$ 、-  $SO_2NH - W'$ 、-  $NHSO_2 - W'$ 、-  $NHC(=O) - W'$ 、-  $SO_2 - W'$ 、- F、- Cl、- Br、- I、-  $C \equiv N$ 、-  $NO_2$ 、- ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、- ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、- ( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、- ( $C_1 - C_4$ ) アルキレン - OH、-  $NH_2$ 、-  $NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、-  $N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、-  $C(=O)NH_2$ 、-  $C(=O)NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、-  $C(=O)N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、-  $SO_2NH_2$ 、-  $SO_2NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、-  $SO_2N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、-  $NHSO_2 - (C_1 - C_4)$  アルキル、-  $NHC(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、-  $SO_2 - (C_1 - C_4)$  アルキル、-  $SO - (C_1 - C_4)$  アルキル、- ( $C_1 - C_4$ ) アルキレン -  $NH - C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、-  $CF_3$ 、-  $C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、-  $CO_2H$ 、-  $C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、-  $C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $NH_2$ 、-  $C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、-  $C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、- ( $C_1 - C_4$ ) アルキレン -  $C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、- ( $C_1 - C_4$ ) アルキレン -  $C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、- ( $C_1 - C_4$ ) アルキレン -  $C(=O) - OH$ 、- OH、- O - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、- SH、- S - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、-  $OCF_3$ 、もしくは -  $OCHF_2$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じて必要に応じて置換されており；そして上記  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール上の 2 個の隣接する置換基は結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに、上記  $C_6 - C_{10}$  アリールおよび上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、さらに二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、または上記環のうちの一方は部分飽和であり得かつ他方の環は芳香族であり得、そして上記部分飽和環もしくは上記芳香族環のいずれかは、W が結合される N 原子に結合され得；そしてさらに、二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上記部分飽和環は、-  $C(=O)$  - 環員を含み得、上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリル基は、-  $C(=O)$  - 環員を含み得；そして

W' は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S

10

20

30

40

50

、もしくはNから選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルであり、ここで上記C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、上記5～10員のヘテロアリール、もしくは上記5～7員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-NH-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-CF<sub>3</sub>、-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-CO<sub>2</sub>H、-C(=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-C(=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-C(=O)-OH、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-SH、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-OCF<sub>3</sub>、もしくは-OCHF<sub>2</sub>から独立して選択される1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換される。

#### 【0010】

式Iの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、上記立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物のいくつかの実施形態において、

Xは、-CH<sub>2</sub>-、-N(H)-、-O-、もしくは-S-から選択され；

Vは、存在しないか、または-CH<sub>2</sub>-、-O-もしくは-S-から選択され；ここでVが-O-、-S-である場合に、rは、1でありかつqは、1であり、

下付文字pは、0、1、2、もしくは3から選択され、ここでpが0である場合にはXは、CH<sub>2</sub>であり；

下付文字qは、0もしくは1から選択され；

下付文字rは、0もしくは1から選択され；

記号

#### 【0011】

#### 【化3】

は、結合が単結合もしくは二重結合であり得ることを示し；

Zは、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、またはO、S、もしくはNから独立して選択される1個、2個、3個もしくは4個のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールであり、ここで上記C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールもしくは上記5～10員のヘテロアリールは、置換されていないか、または-Z'、-OZ'、-CH<sub>2</sub>Z'、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-NH-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-CF<sub>3</sub>、-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-CO<sub>2</sub>H、-C(=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-C(=O)NH-(C



$1 - C_4$ ) アルキレン -  $N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - OH$ 、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは  $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換され；そして上記  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール上の 2 個の隣接する置換基は結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに上記  $C_6 - C_{10}$  アリールおよび上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、さらに二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、または上記環のうちの一方は部分飽和であり得かつ他方の環は芳香族であり得、そして上記部分飽和環もしくは上記芳香族環のいずれかは、V が存在する場合には V に、または V が存在しない場合には  $R^b$  および  $R^{b'}$  を有する C 原子に、または V が存在せずかつ q が 0 である場合には  $R^a$  および  $R^{a'}$  を有する C 原子に、または V が存在せず、q が 0 であり、かつ r が 0 である場合には  $C(=O)$  に結合される N 原子に、結合され得；そしてさらに、二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上記部分飽和環は、 $-C(=O) -$  環員を含み得；

10

Z' は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-SO_2N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-NHOSO_2 - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-NHC(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO_2 - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $NH - C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $NH_2$ 、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - OH$ 、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは  $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換され；

20

30

40

$R^a$  および  $R^{a'}$  は、r が 0 である場合には存在しないか、または  $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、もしくは  $-CF_3$  から独立して選択されるか；あるいは  $R^a$  および  $R^{a'}$  は、 $=O$  を一緒に表し得；

$R^b$  および  $R^{b'}$  は、q が 0 である場合には存在しないか、または  $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、もしくは  $-CF_3$  から独立して選択されるか；あるいは  $R^b$  および  $R^{b'}$  は、 $=O$  を一緒に表し得；

$R^c$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、もしくは  $-I$  から選択され；

$R^d$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、もしくは  $-I$  から選択され；

50

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、 $-H$  もしくは  $-(C_1 - C_6)$  アルキルから独立して選択され；  
 $W$  は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $O$ 、 $S$ 、もしくは  $N$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または  $O$ 、 $S$ 、もしくは  $N$  から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-W'$ 、 $-O-W'$ 、 $-CH_2-W'$ 、 $N(H)-W'$ 、 $-O-CH_2-W'$ 、 $-C(=O)-W'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-SO_2N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO_2-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH-C(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH_2$ 、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O)-O-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O)-OH$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは  $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換され；そして上記  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール上の 2 個の隣接する置換基は、結合して、 $O$ 、 $N$ 、もしくは  $S$  から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに、上記  $C_6 - C_{10}$  アリールおよび上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、さらに、二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、または上記環のうちの一方は部分飽和であり得かつ他方の環は芳香族であり得、そして上記部分飽和環もしくは上記芳香族環のいずれかは、 $W$  が結合される  $N$  原子に結合され得；そしてさらに、二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上記部分飽和環は、 $-C(=O)-$  環員を含み得、上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリル基は、 $-C(=O)-$  環員を含み得；そして

$W'$  は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $O$ 、 $S$ 、もしくは  $N$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または  $O$ 、 $S$ 、もしくは  $N$  から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-SO_2N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO_2-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH-C(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH_2$ 、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH((C_1 - C_4)$  アルキル)

、 $-C(=O)NH-(C_1-C_4)$ アルキレン $-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン $-C(=O)-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン $-C(=O)-O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン $-C(=O)-OH$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは $-OCHF_2$ から独立して選択される1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0012】

いくつかの実施形態において、 $p$ は、2である。他の実施形態において、 $p$ は、1である。なおさらなる実施形態において、 $p$ は、3である。

【0013】

いくつかの実施形態において、 $r$ は、1である。いくつかのこのような実施形態において、 $r$ は、1でありかつ $q$ は、1である。他のこのような実施形態において、 $r$ は、1でありかつ $q$ は、0である。他の実施形態において、 $r$ は、0である。

【0014】

いくつかの実施形態において、 $V$ は存在しない。他の実施形態において、 $V$ は、 $-CH_2-$ である。さらに他の実施形態において、 $V$ は、 $-O-$ である。

【0015】

いくつかの実施形態において、 $X$ は、 $-CH_2-$ である。さらに他の実施形態において、 $X$ は、 $-O-$ である。さらに他の実施形態において、 $X$ は、 $-S-$ である。なおさらなる実施形態において、 $X$ は、 $-N(H)-$ である。

【0016】

いくつかの実施形態において、 $q$ は、0である。さらに他の実施形態において、 $q$ は、1である。 $q$ が1であるいくつかの実施形態において、 $R^b$ および $R^{b'}$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ から独立して選択されるか、または $R^b$ および $R^{b'}$ は、一緒になる場合、 $=O$ を表す。いくつかのこのような実施形態において、 $R^b$ および $R^{b'}$ は、ともに $-H$ である。 $q$ が1である他の実施形態において、 $R^b$ および $R^{b'}$ は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル環を形成する。いくつかのこのような実施形態において、 $R^b$ および $R^{b'}$ は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピル環を形成する。

【0017】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、式IAの化合物：

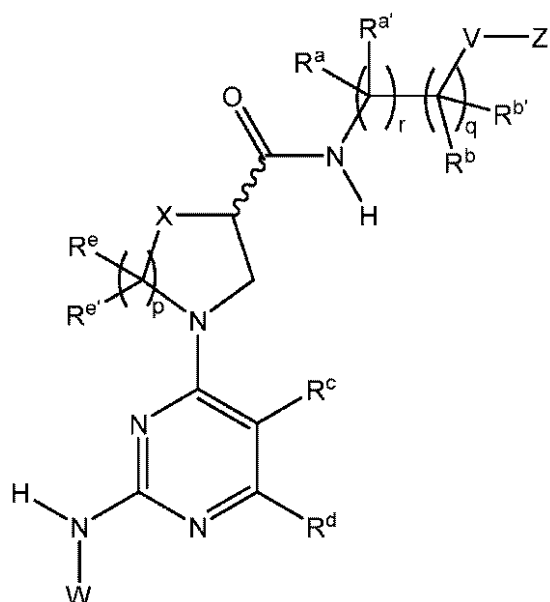
【0018】

10

20

30

## 【化 4】



IA

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、上記立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物であり、ここで記号

【 0 0 1 9 】

## 【化 5】

~~~~~

は、上記記号

【 0 0 2 0 】

## 【化 6】

~~~~~

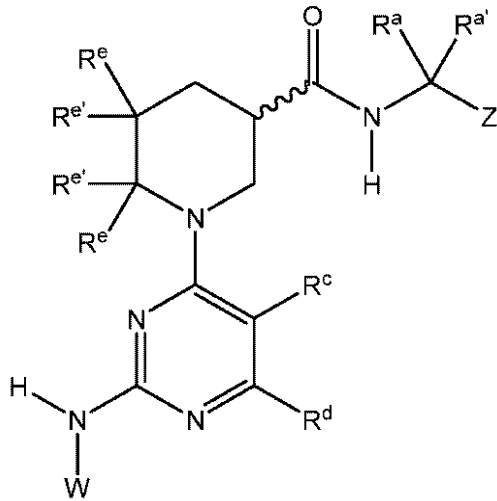
が結合されるキラル炭素原子が、R 立体化学配置 ( s t e r e o c h e m i s t r y )、S 立体化学配置を有し得るか、または上記 R 立体化学配置を有する化合物および S 立体化学配置を有する化合物の混合物であり得ることを示し、ここで上記混合物は、ラセミ体 ( r a c e m i c ) であり得るか、または上記混合物は、上記 S 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、上記 R 立体化学配置を有する化合物のより多くの量を含み得るか、または上記混合物は、上記 R 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、上記 S 立体化学配置を有する化合物のより多くの量を含み得る。このような実施形態において、変数は、式 I の化合物の実施形態のうちのいずれかにおけるものと同じ意味を有する。

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、式 I I の化合物：

【 0 0 2 2 】

【化 7】



II

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、上記立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物であり、ここで記号

【 0 0 2 3 】

【化 8】

~~~~~

は、上記記号

【 0 0 2 4 】

【化 9】

~~~~~

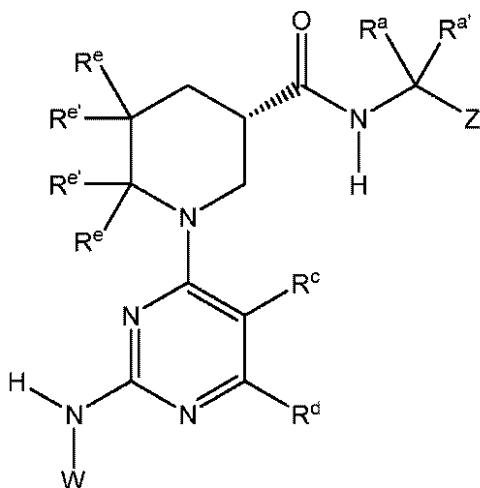
が結合されるキラル炭素原子が、R 立体化学配置、S 立体化学配置を有し得るか、または上記 R 立体化学配置を有する化合物および S 立体化学配置を有する化合物の混合物であり得ることを示し、ここで上記混合物は、ラセミ体であり得るか、または上記混合物は、上記 S 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、上記 R 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得るか、または上記混合物は、上記 R 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、上記 S 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得る。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態において、式 II の化合物は、式 II A の化合物：

【 0 0 2 6 】

【化 10】



IIA

10

20

30

40

50

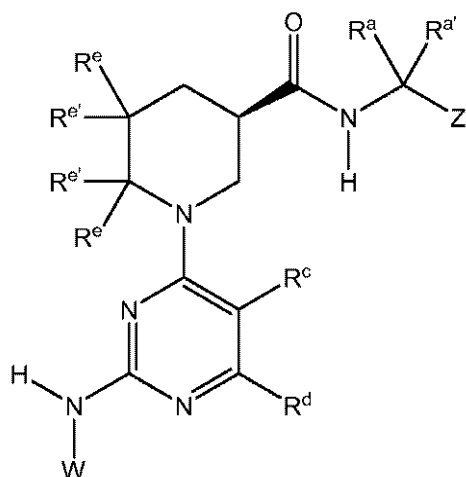
もしくはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態において、式 I I の化合物は、式 I I B の化合物：

【 0 0 2 8 】

【 化 1 1 】



IIB

もしくはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^e$  および  $R^{e'}$  は、 $-H$  もしくは  $-CH_3$  から独立して選択される。いくつかのこのような実施形態において、 $R^e$  および  $R^{e'}$  は、ともに  $-H$  である。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、 $-H$  もしくは  $-CH_3$  から独立して選択される。いくつかのこのような実施形態において、 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、ともに  $-H$  である。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピル、ブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル環を形成する。いくつかのこのような実施形態において、 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピル環を形成する。

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^c$  は、 $-H$  もしくは  $-CH_3$  から選択される。いくつかのこのような実施形態において、 $R^c$  は、 $-H$  である。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^d$  は、 $-H$  もしくは  $-CH_3$  から選択される。いくつかのこのような実施形態において、 $R^d$  は、 $-H$  である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態において、 $Z$  は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4, 4a, 8a - ヘキサヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシニル、ピリダジニル、ピラジニル、インダゾリル、イソチアゾリル、もしくはオキサゾリルである。

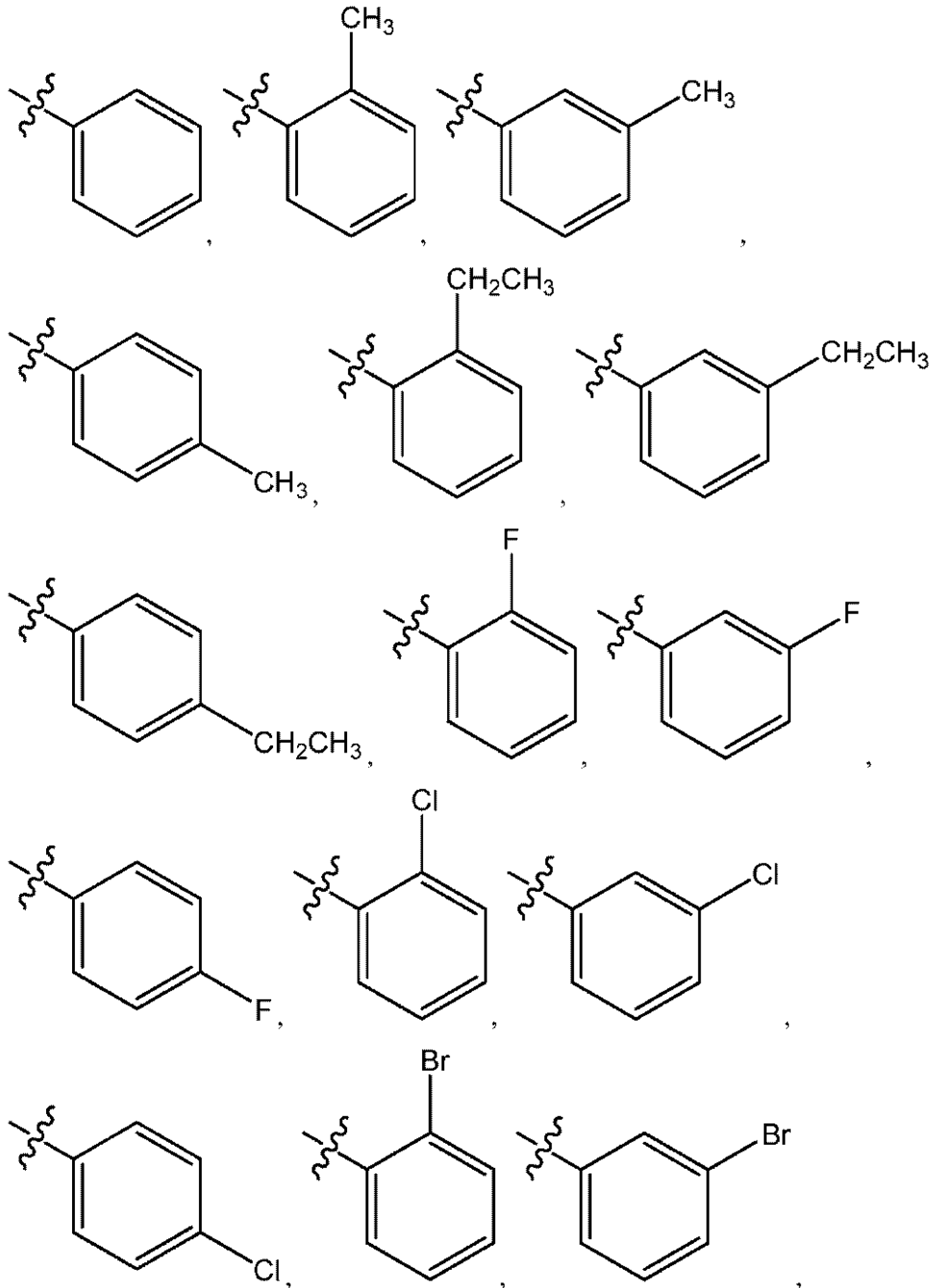
【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態において、 $Z$  は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル

、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4,4a,8a-ヘキサヒドロキノリニル、もしくは2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニルである。いくつかのこのような実施形態において、Zは、置換されていないかもしくは置換されたフェニルである。さらに他のこのような実施形態において、Zは、

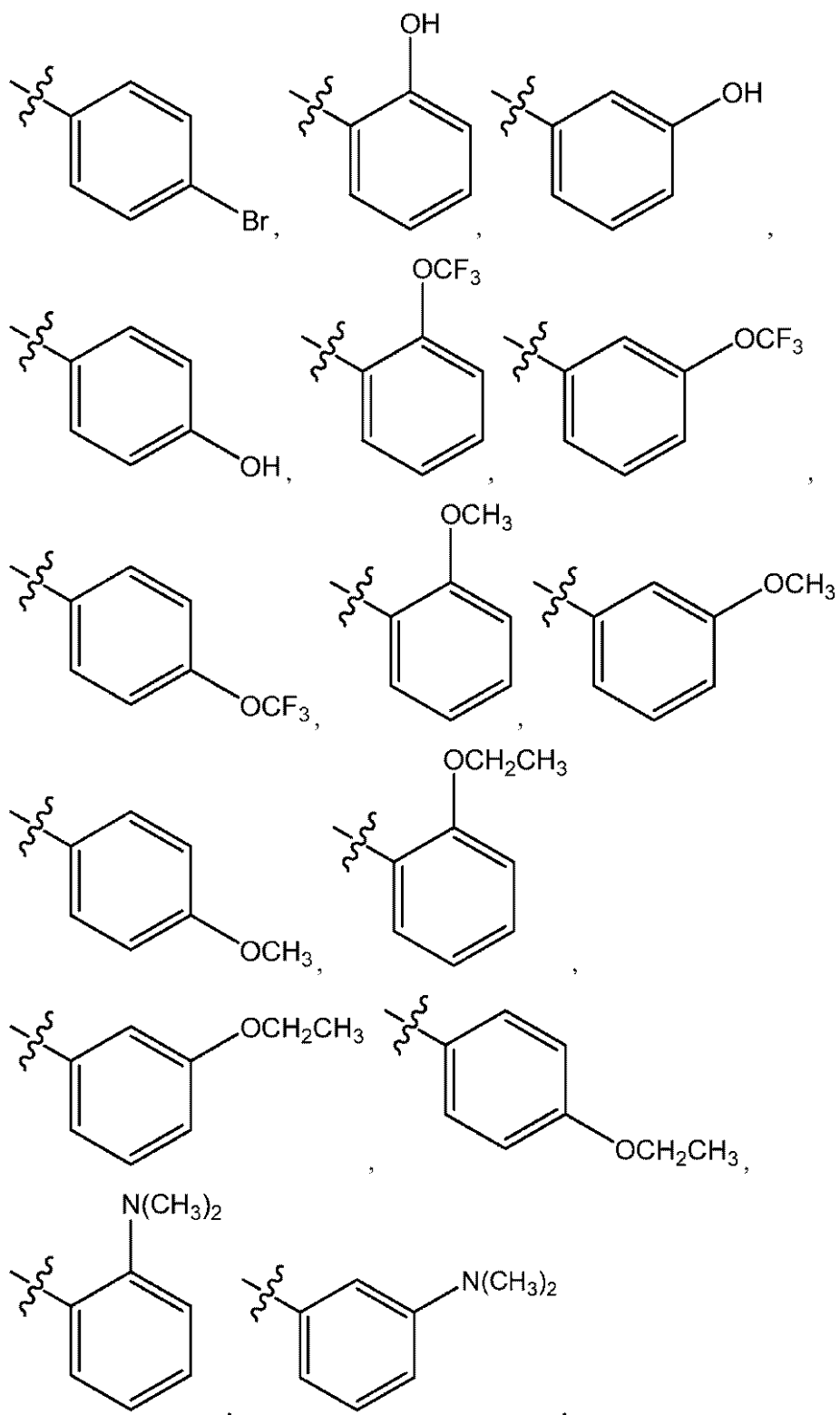
【0036】

【化12】



【0037】

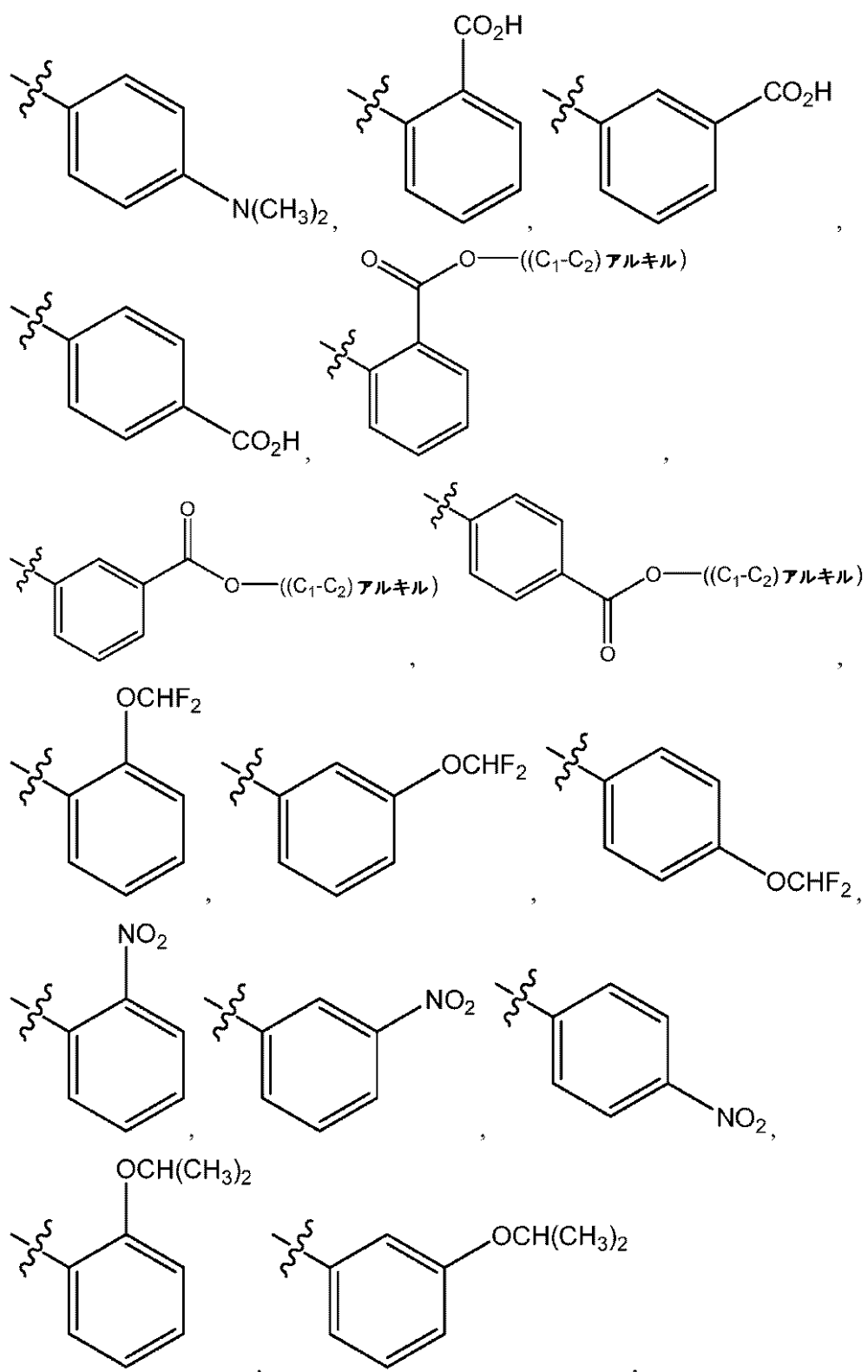
【化 1 3】



【 0 0 3 8 】



【化 1 4】



10

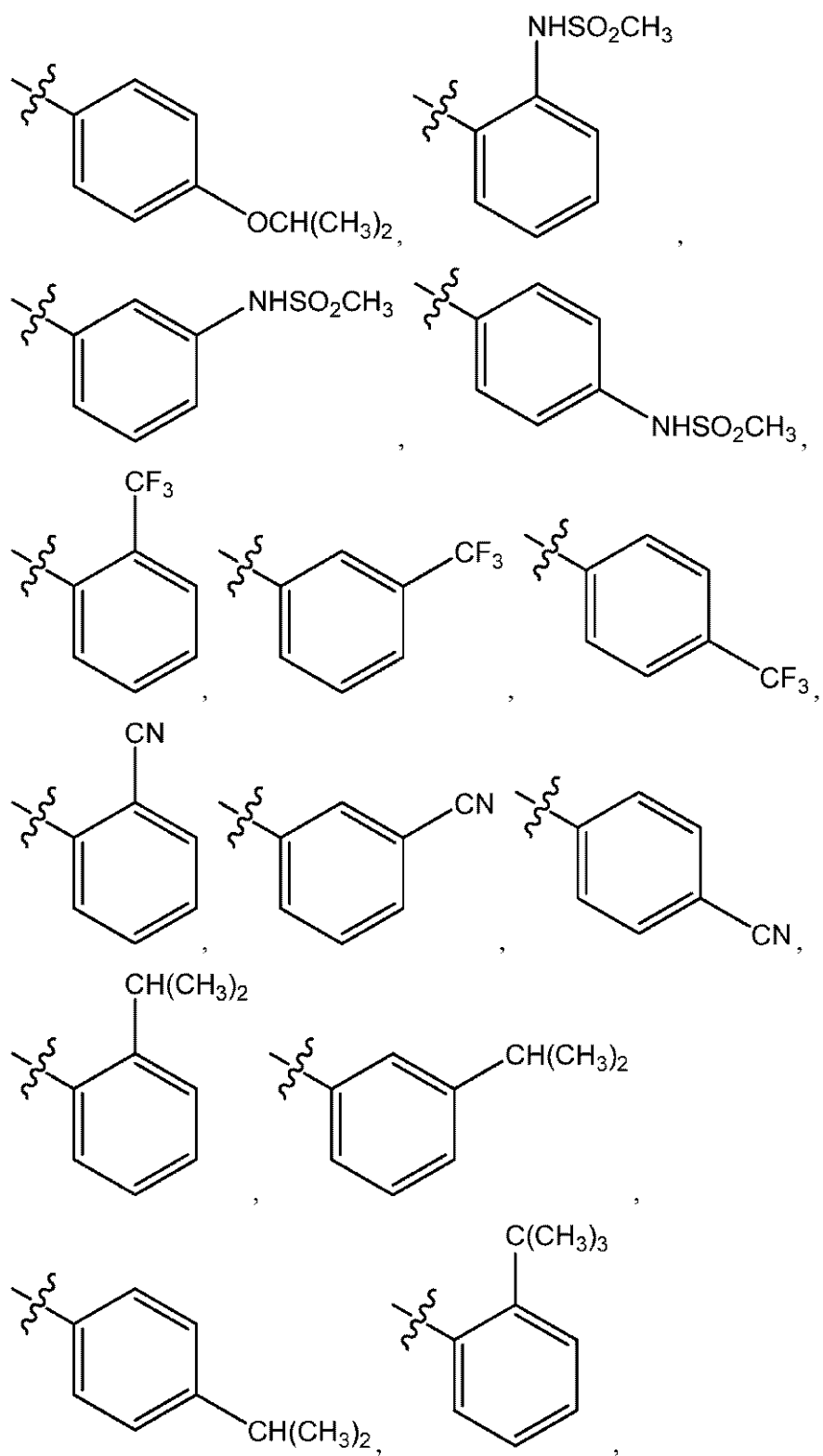
20

30

40

【 0 0 3 9 】

【化 1 5】



10

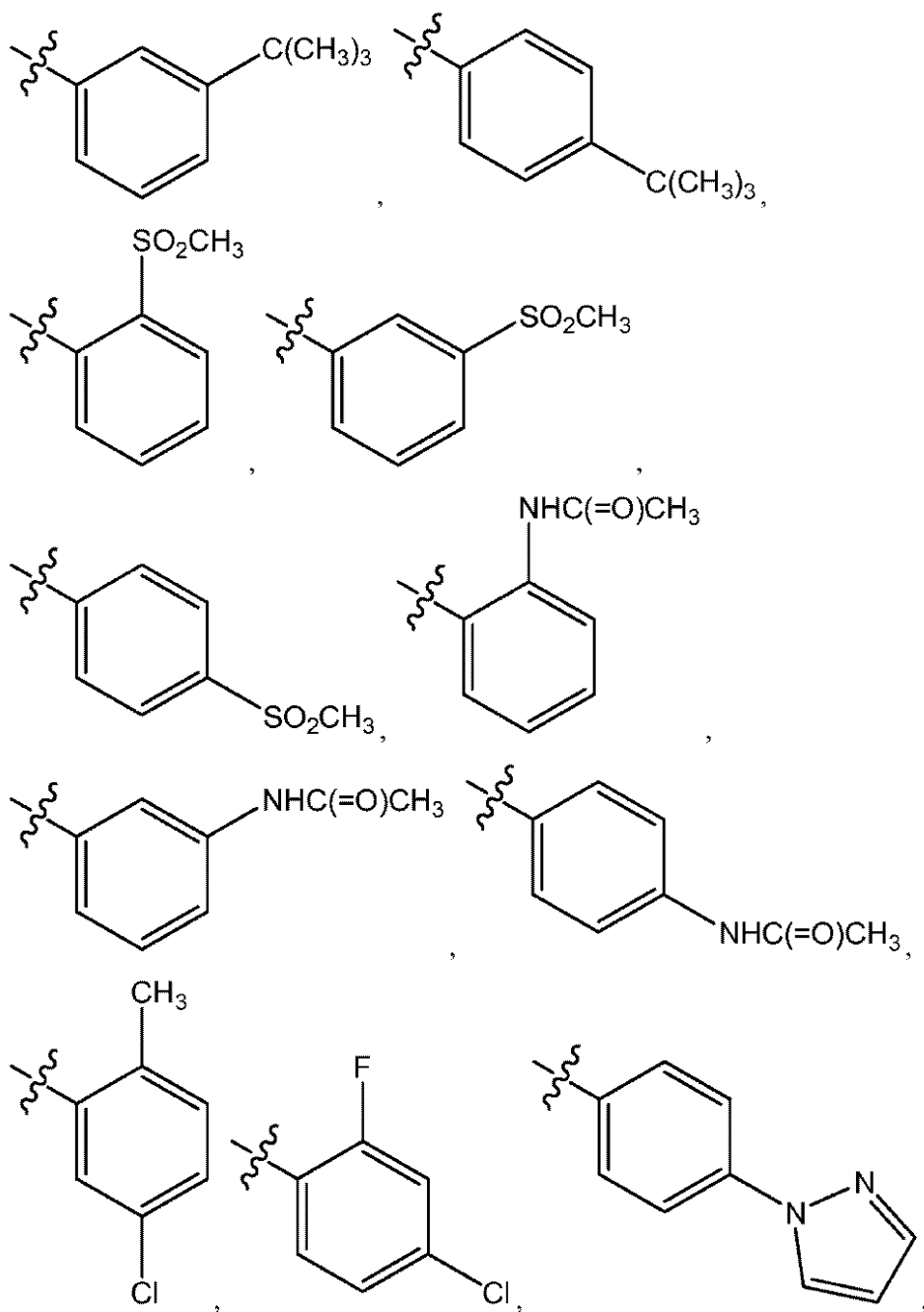
20

30

40

【 0 0 4 0 】

【化 1 6】



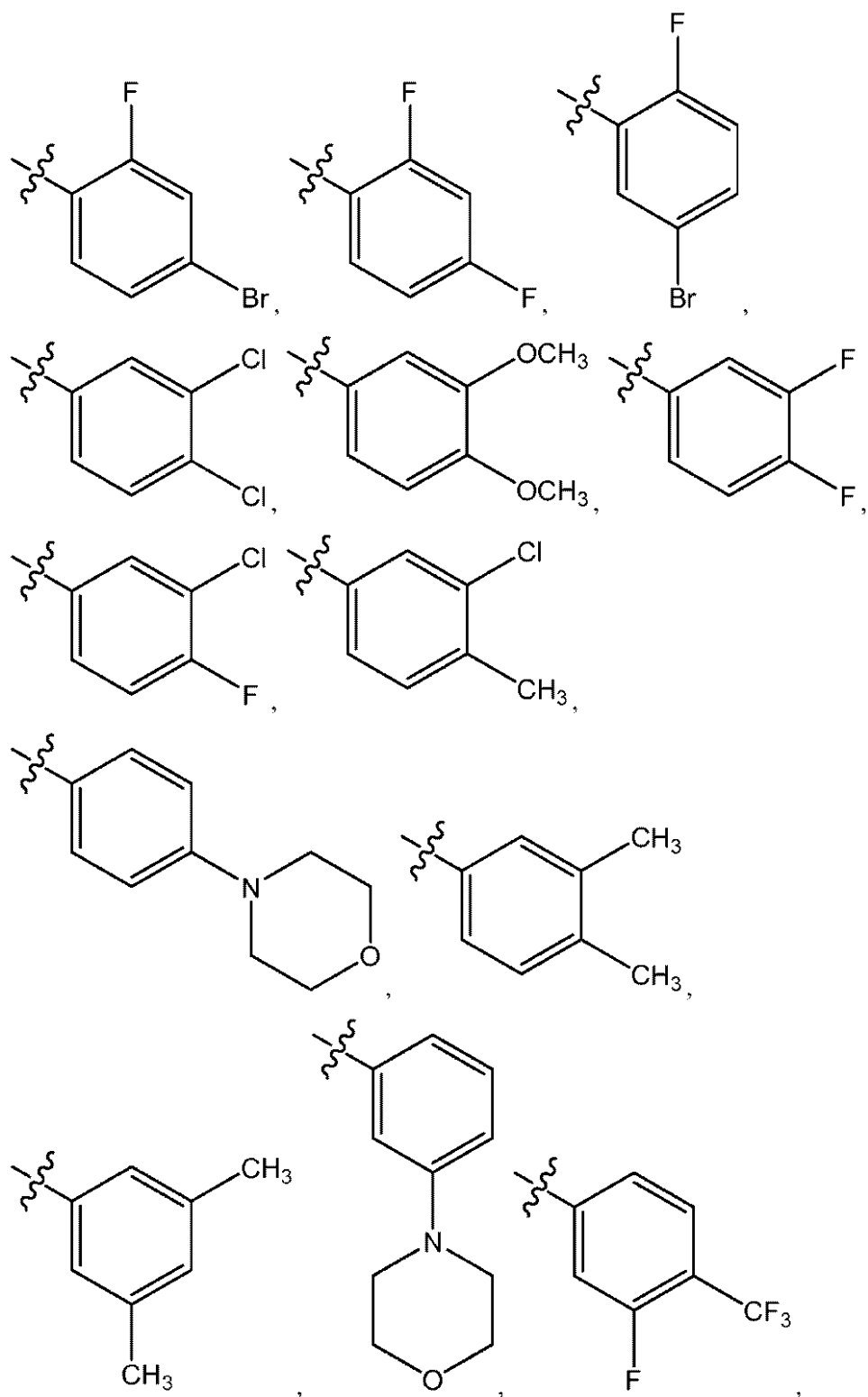
10

20

30

【 0 0 4 1】

【化 1 7】



10

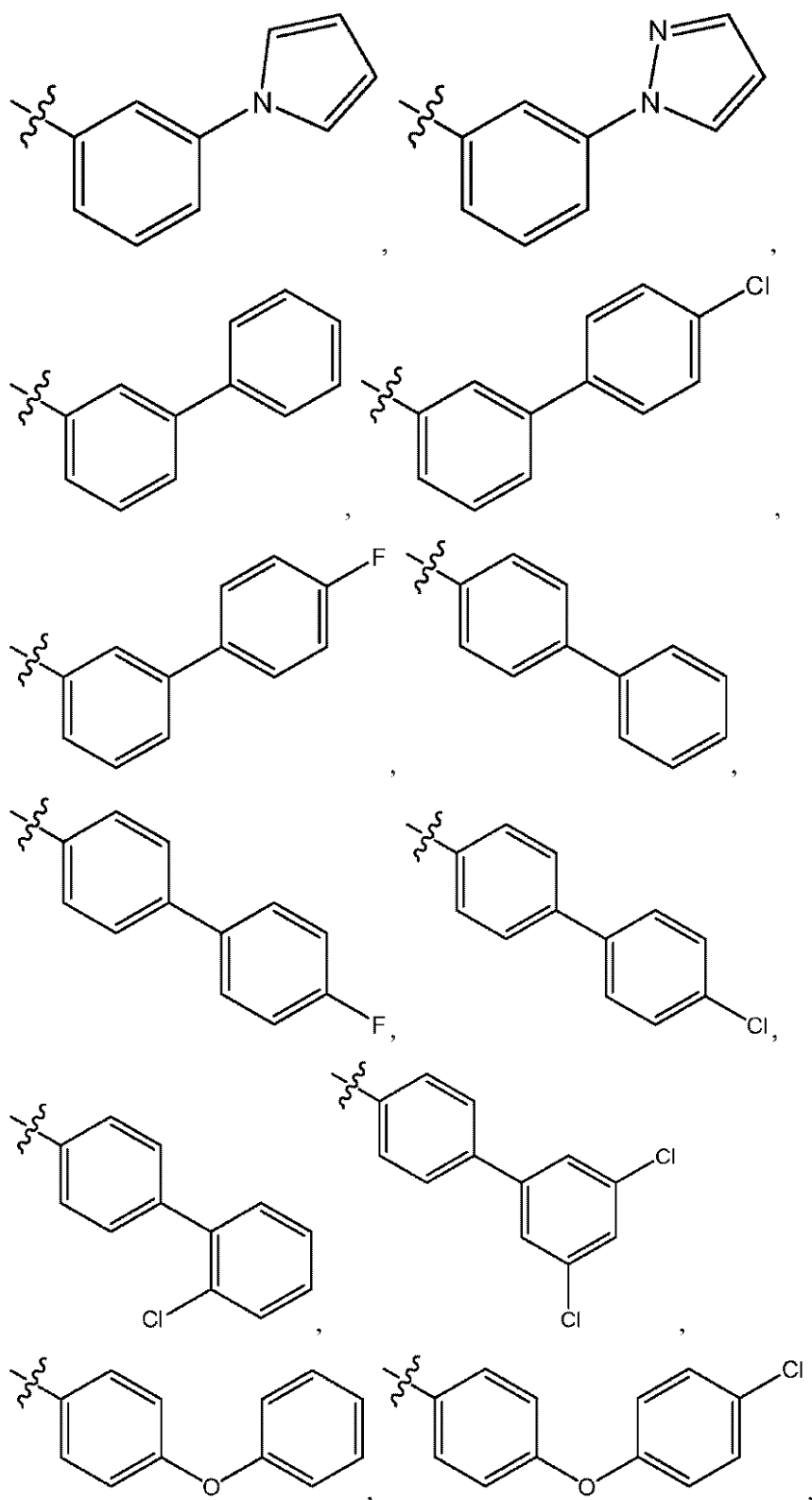
20

30

40

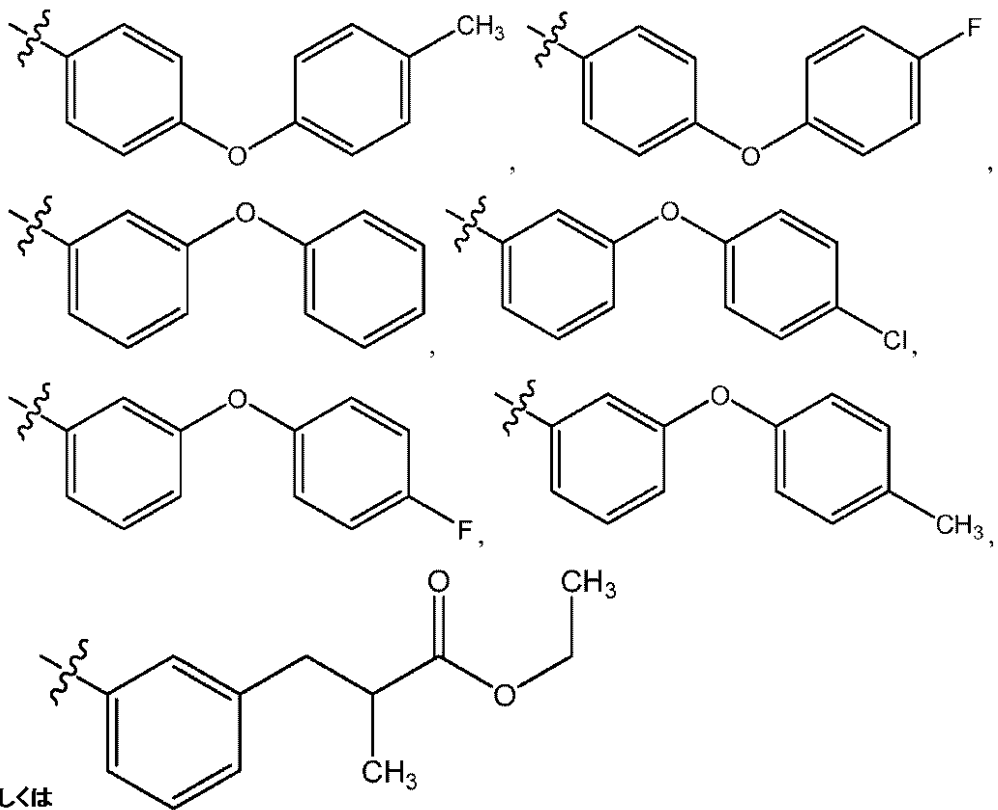
【 0 0 4 2 】

【化 1 8】



【 0 0 4 3】

## 【化 19】



もしくは

から選択され、  
ここで記号

【 0 0 4 4 】

【化 20】

~~~~~

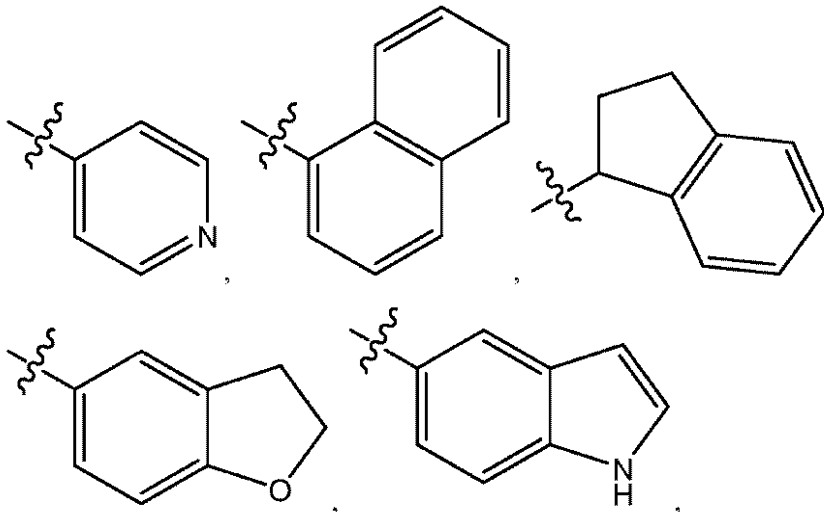
は、結合を貫通して描かれる場合、分子の残りへの結合点を示す。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態において、Zは、

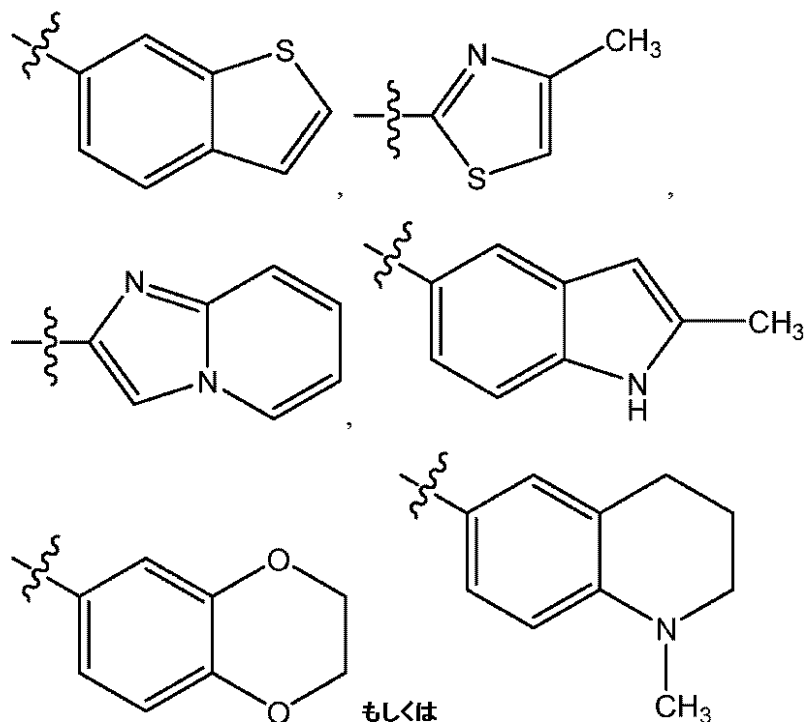
【 0 0 4 6 】

【化 21 - 1】



【 0 0 4 7 】

## 【化 2 1 - 2】



10

20

から選択され、ここで記号

【 0 0 4 8 】

【化 2 2】



は、結合を貫通して描かれる場合、分子の残りへの結合点を示す。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態において、Zは、- Z ' もしくは - O Z ' から選択される少なくとも1個の置換基で置換される。いくつかのこのような実施形態において、Zは、フェニルであり、Z ' は、必要に応じて置換されたフェニルである。

30

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態において、Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジル、イソインドリン - 1 - オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4, 4 a, 8 a - ヘキサヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシニル、ピリダジニル、ピラジニル、インダゾリル、イソチアゾリル、もしくはオキサゾリルである。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジル、イソインドリン - 1 - オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4, 4 a, 8 a - ヘキサヒドロキノリニル、もしくは2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシニルである。

40

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態において、Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、インドリル、イソインドリン - 1 - オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、もしくは2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ]

50

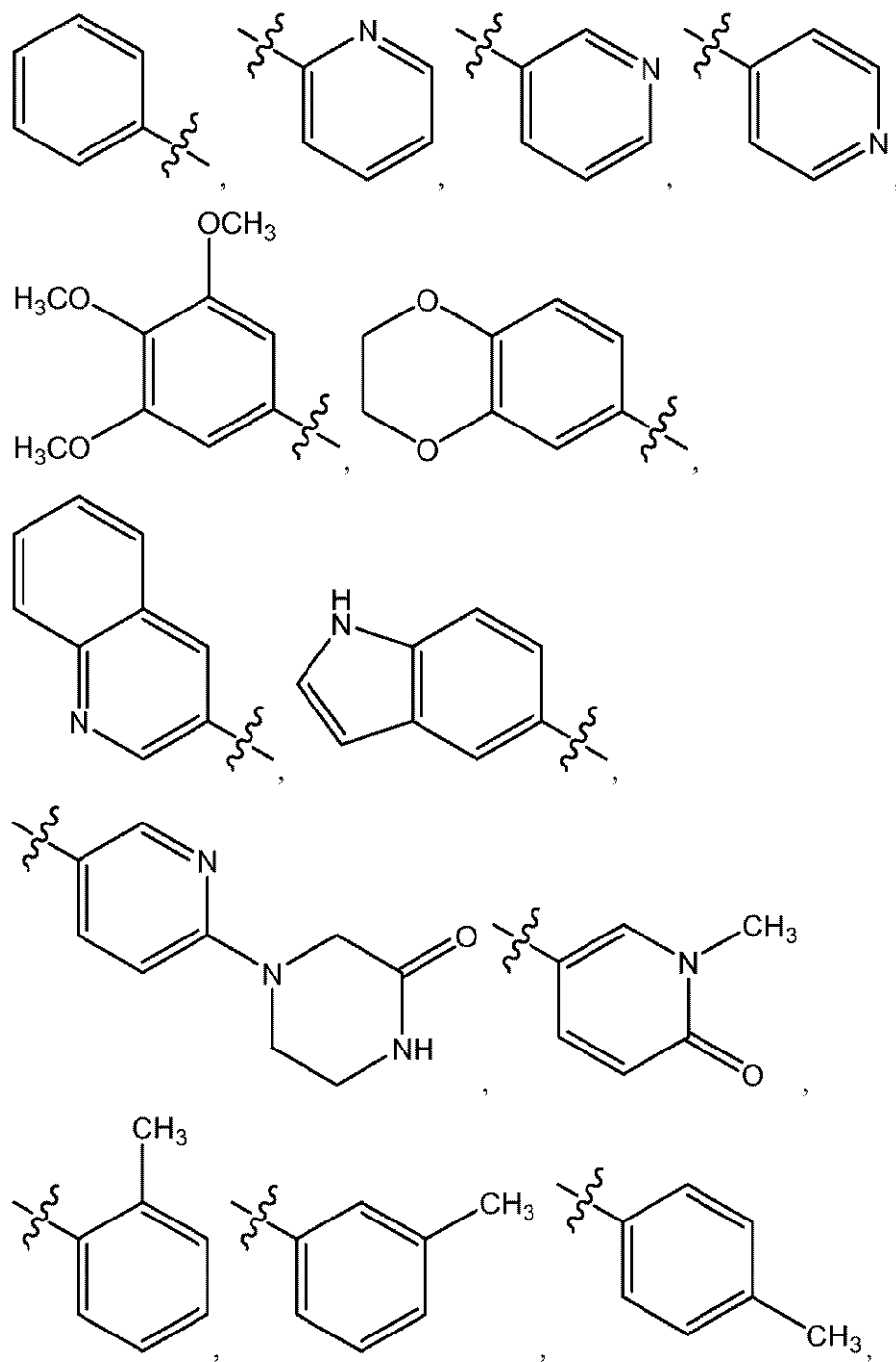
1, 4] ジオキシニルである。いくつかのこのような実施形態において、Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニルである。

【0053】

いくつかの実施形態において、Wは、

【0054】

【化23】



10

20

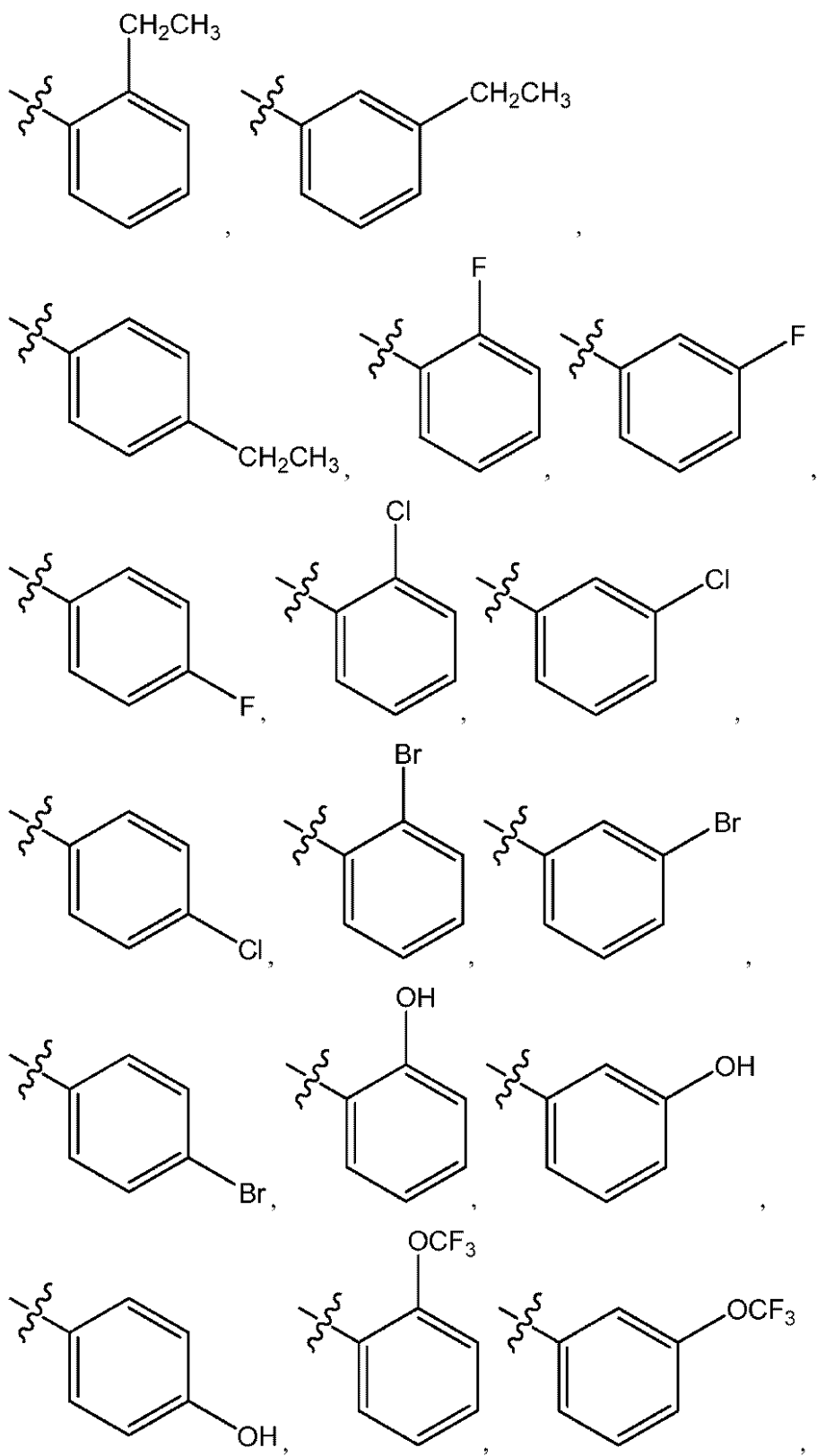
30

40

【0055】



【化 2 4】



10

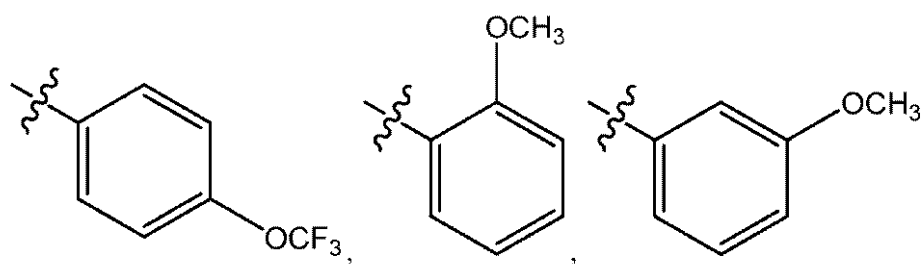
20

30

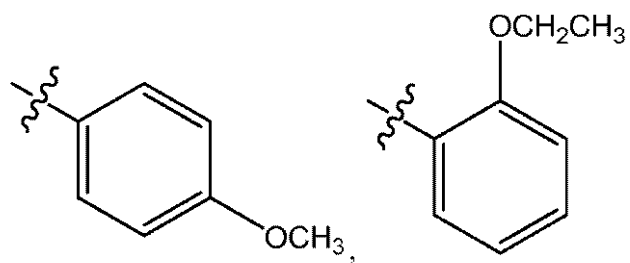
40

【 0 0 5 6 】

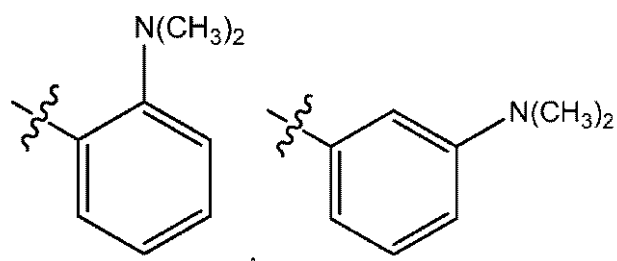
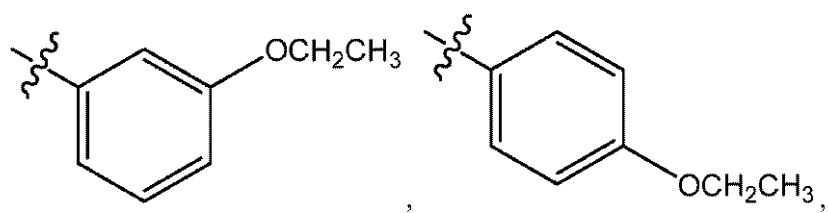
【化 2 5】



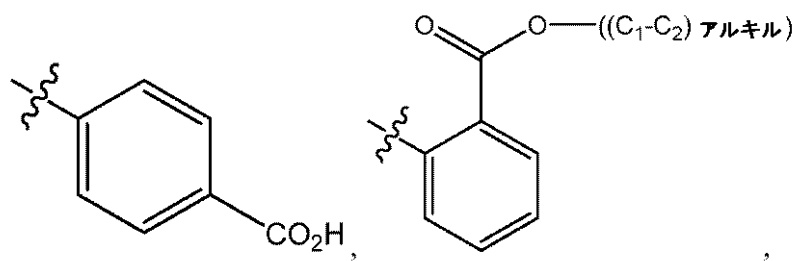
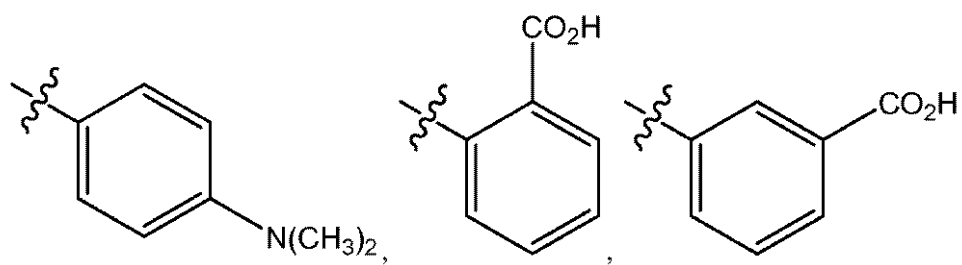
10



20



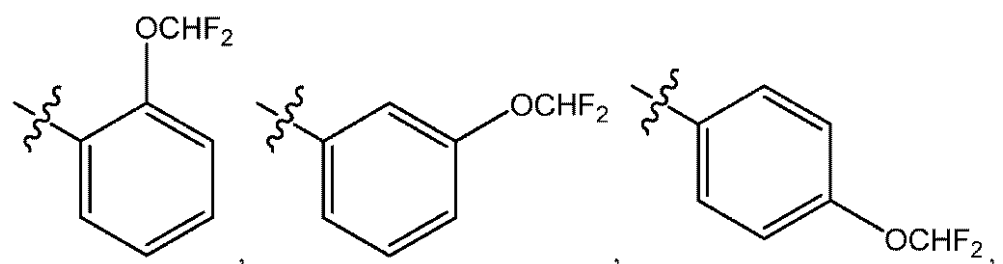
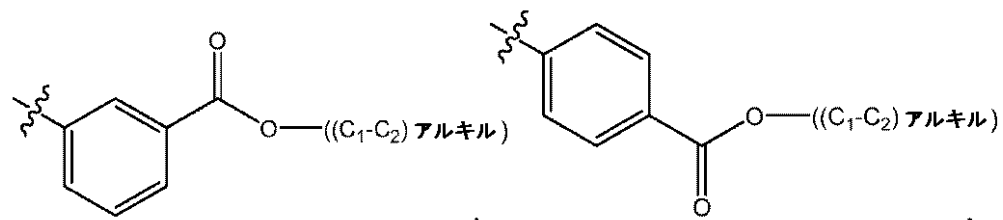
30



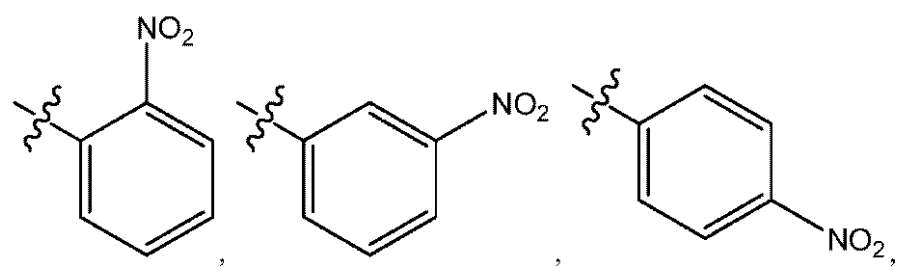
40

【 0 0 5 7 】

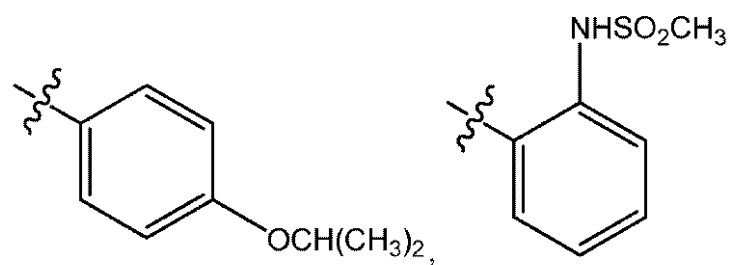
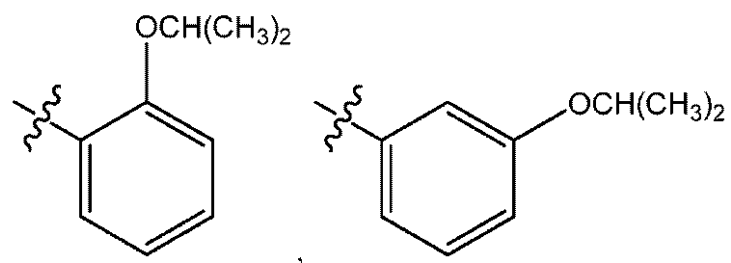
【化 2 6】



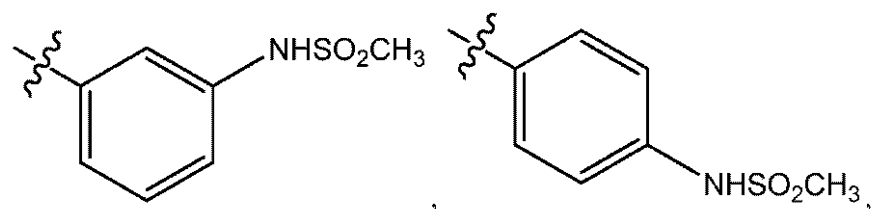
10



20



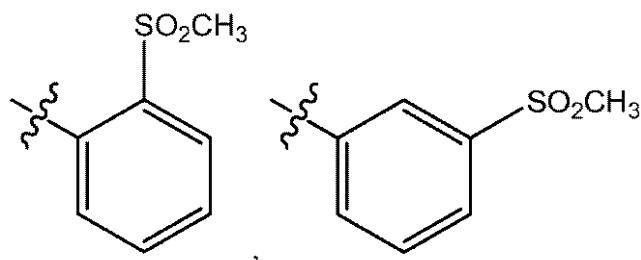
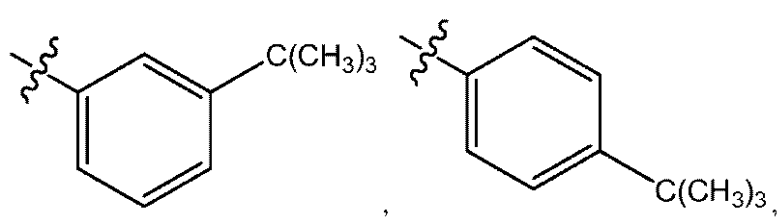
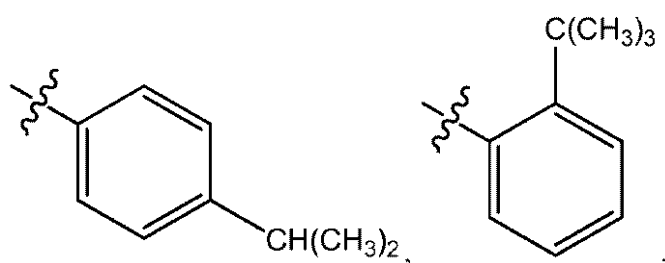
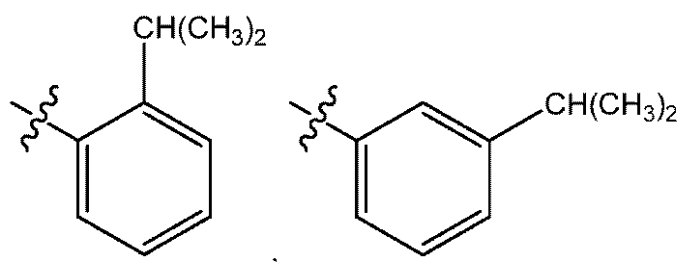
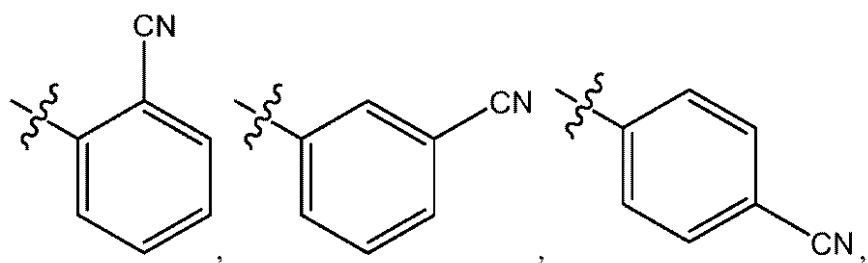
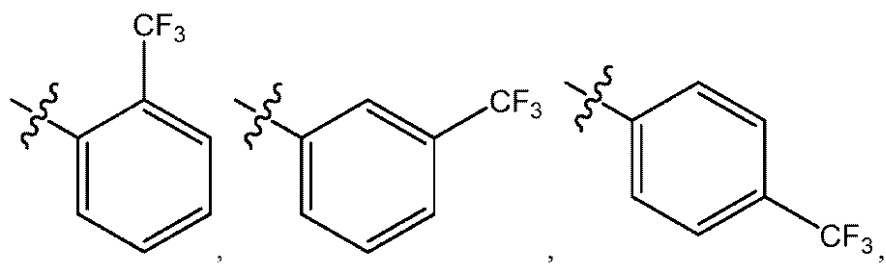
30



40

【 0 0 5 8 】

【化 2 7】



【 0 0 5 9】

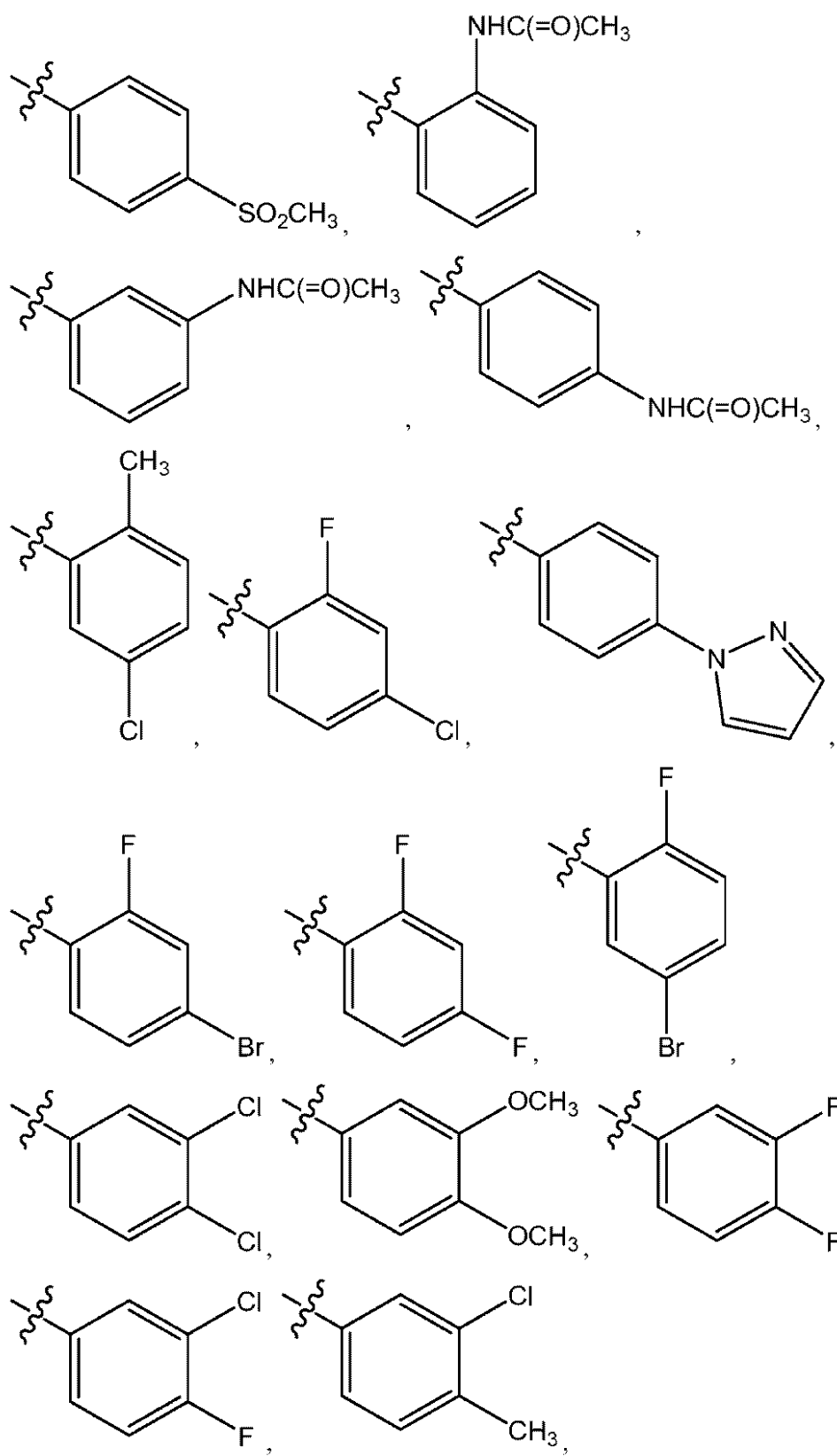
10

20

30

40

【化 2 8】



10

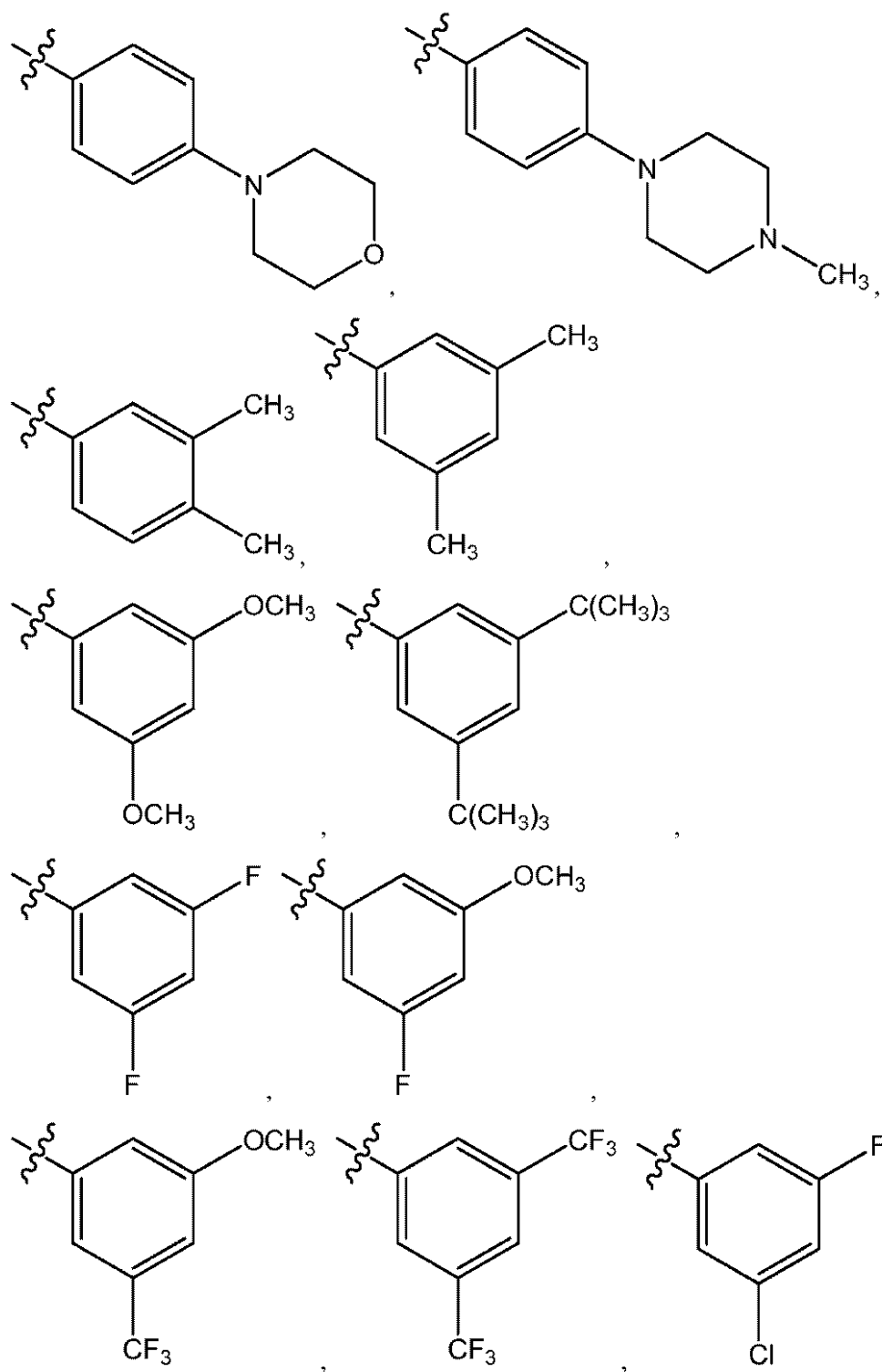
20

30

40

【 0 0 6 0 】

【化 2 9】



10

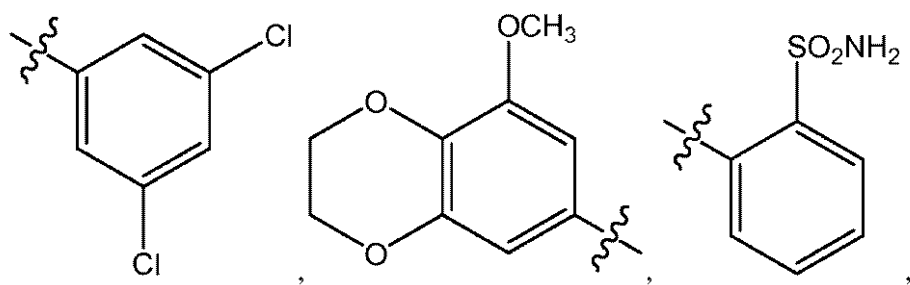
20

30

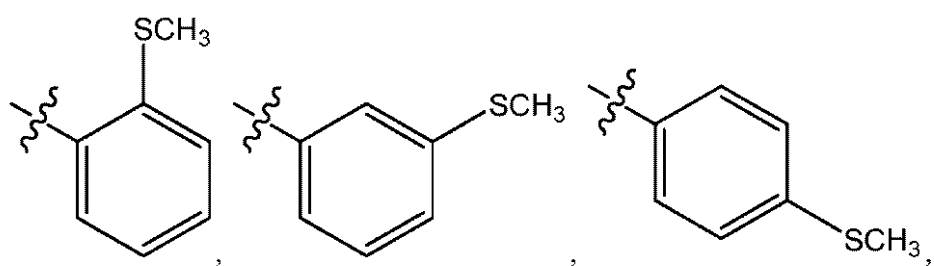
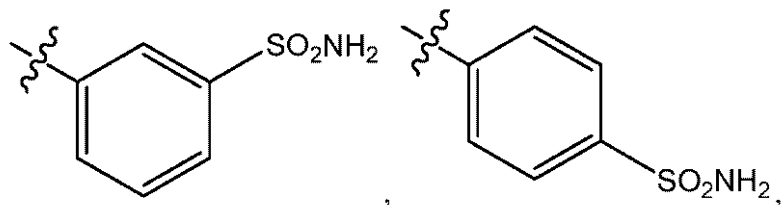
40

【 0 0 6 1】

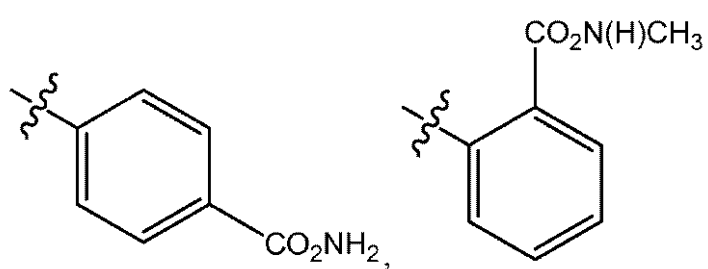
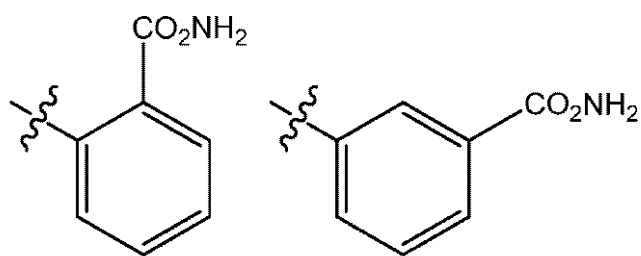
【化 3 0】



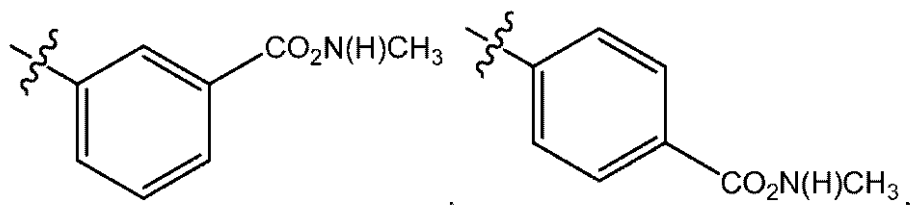
10



20



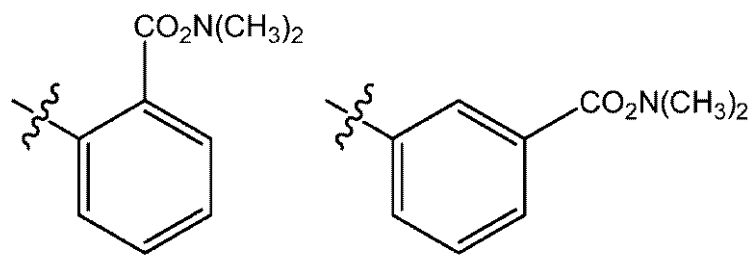
30



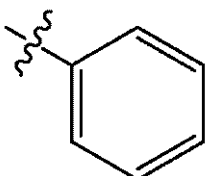
40

【 0 0 6 2】

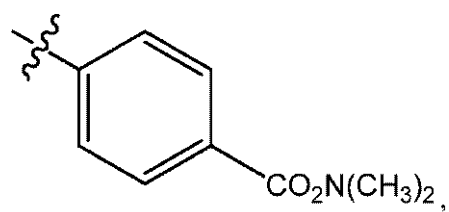
【化 3 1】



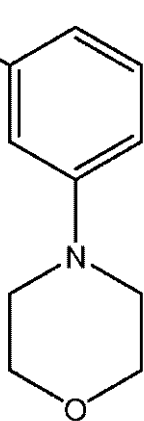
,



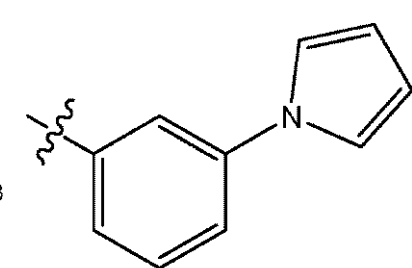
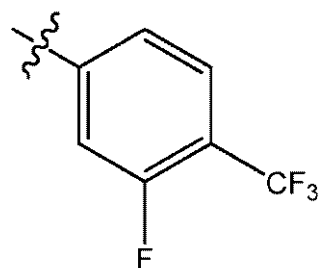
10



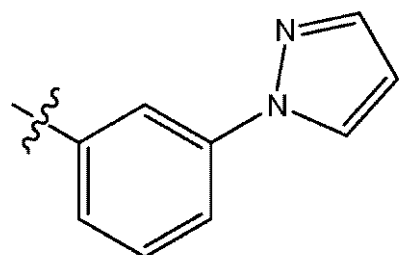
,



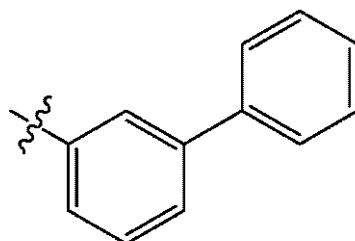
20



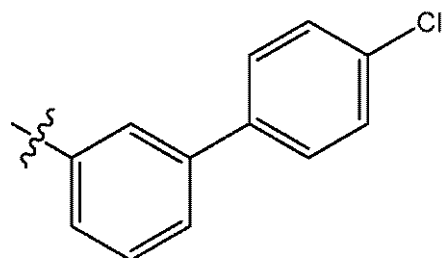
,



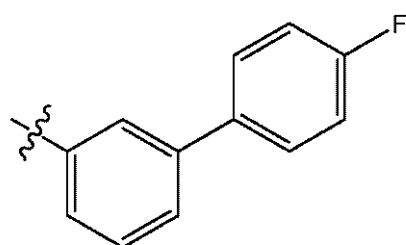
30



,



,

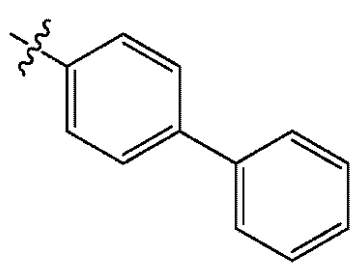


40

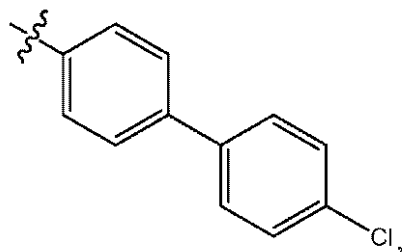
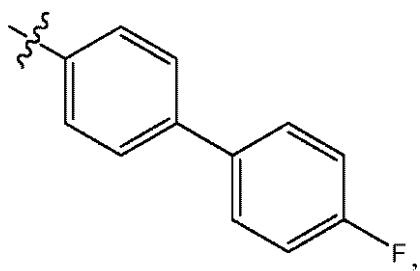
【 0 0 6 3 】



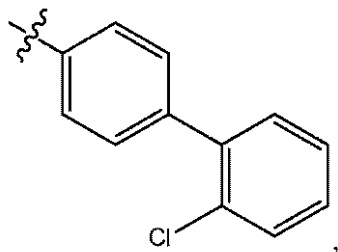
【化 3 2】



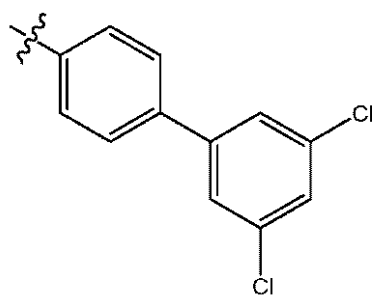
,



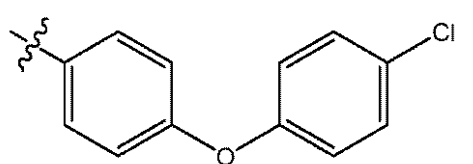
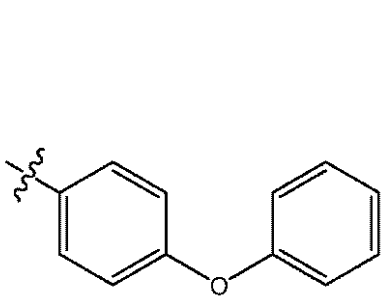
,



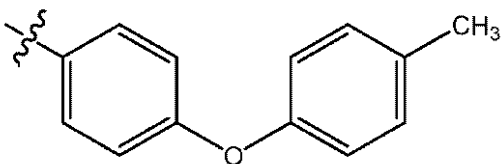
,



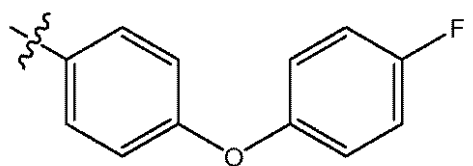
,



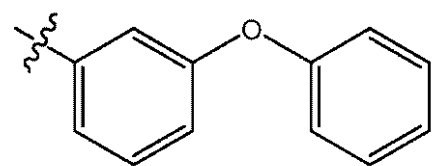
,



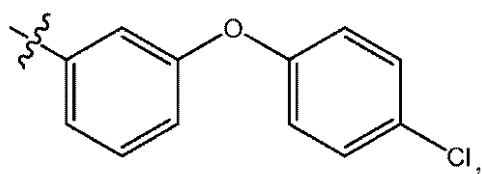
,



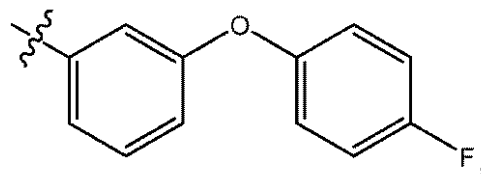
,



,



,



,

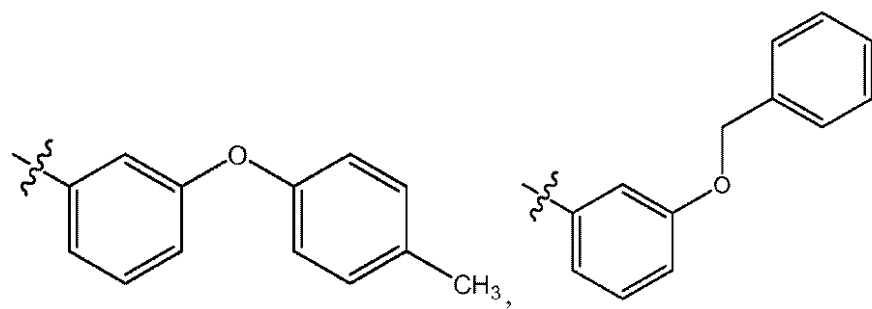
【 0 0 6 4 】

10

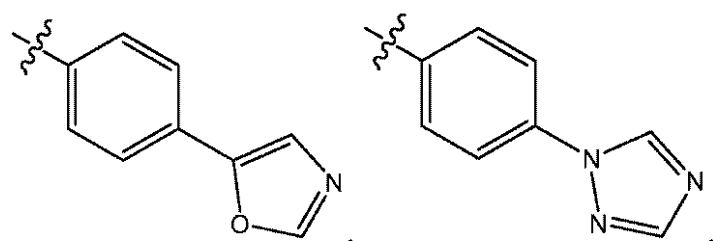
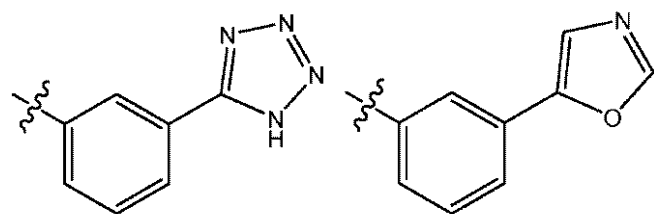
20

30

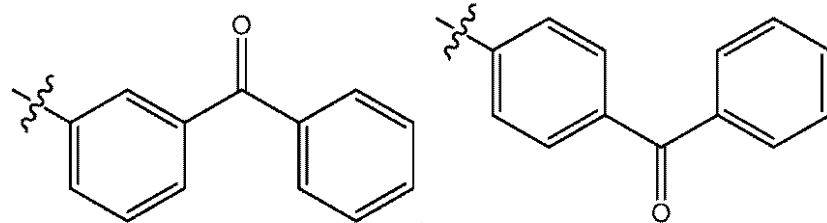
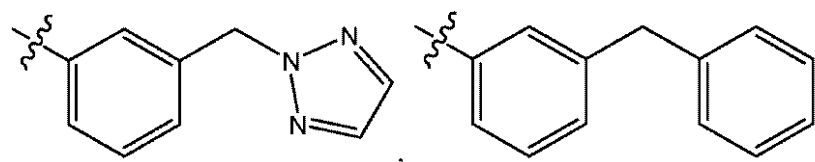
【化 3 3】



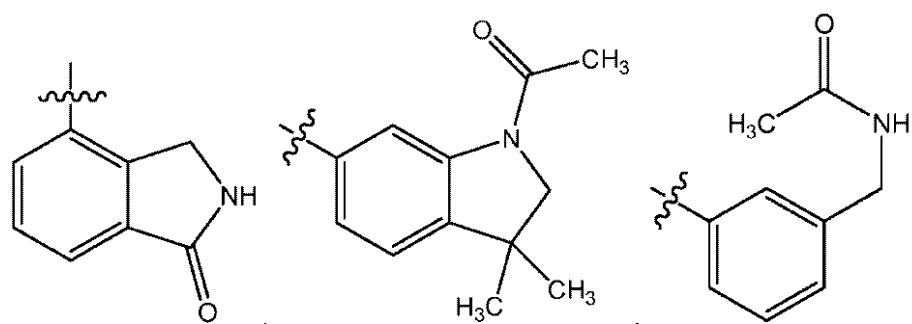
10



20



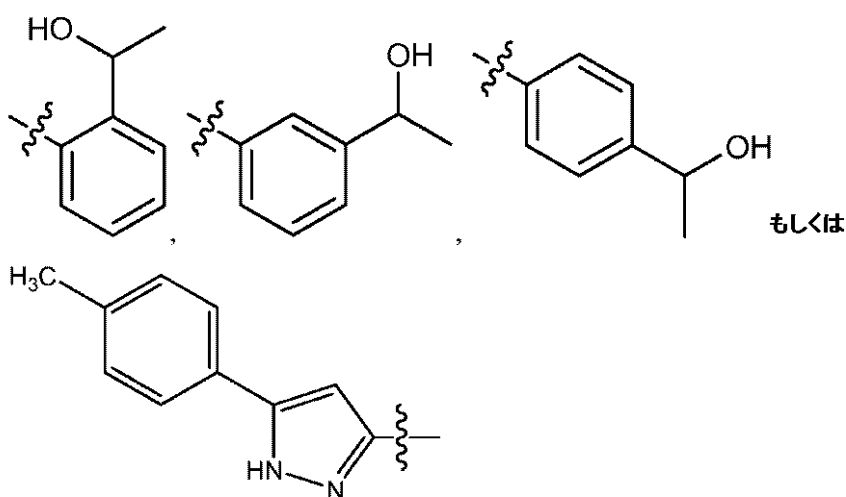
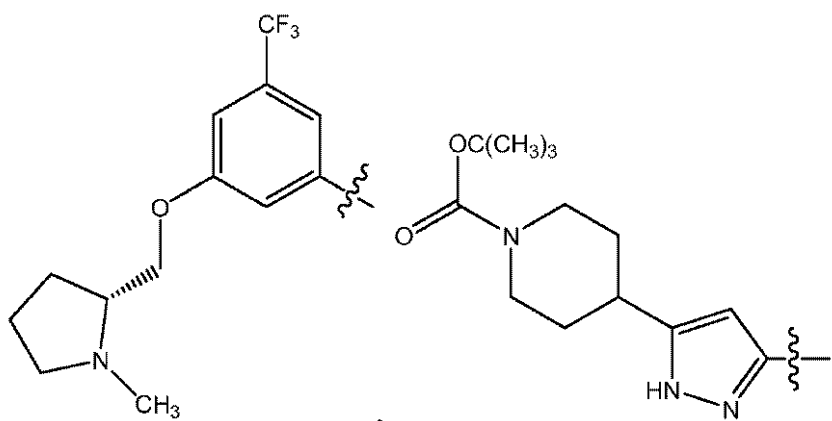
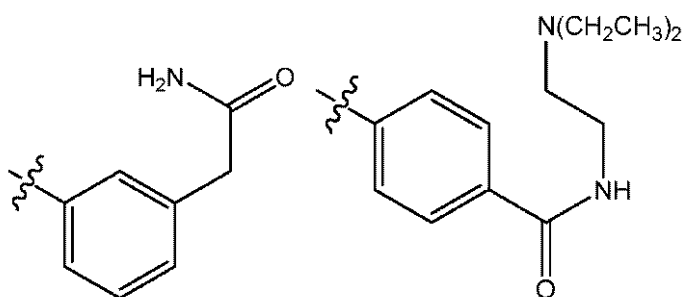
30



40

【 0 0 6 5 】

【化 3 4】



から選択され、

ここで記号

【 0 0 6 6 】

【化 3 5】

は、結合を貫通して描かれる場合、分子の残りへの結合点を示す。

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態において、Wは、 $-W'$ 、 $-O-W'$ 、 $-CH_2-W'$ 、 $N(H)-W'$ 、 $-O-CH_2-W'$ 、もしくは $-C(=O)-W'$ から選択される少なくとも1個の置換基で置換される。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態において、Wは、少なくとも1個の - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル基（例えば、 - OCH<sub>3</sub>、 - OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、もしくは - OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 基）で置換されたフェニルである。いくつかのこのような実施形態において、Wは、少なくとも2個の -

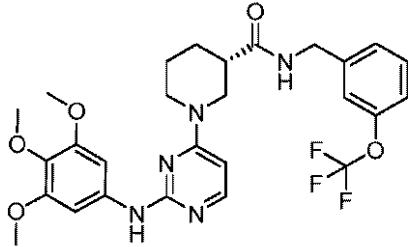
O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基 (これは、同じであってもよいし、異なってもよい) で置換されたフェニルである。なおさらなる実施形態において、Wは、少なくとも3個の - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基 (これは、同じであってもよいし、異なってもよい) で置換されたフェニルである。

【0069】

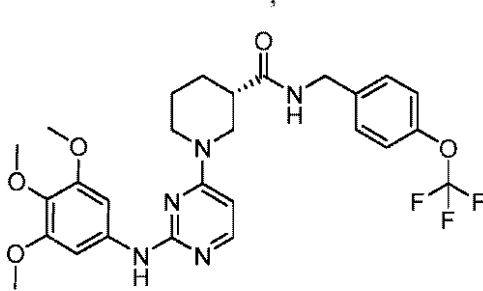
いくつかの実施形態において、上記化合物は、

【0070】

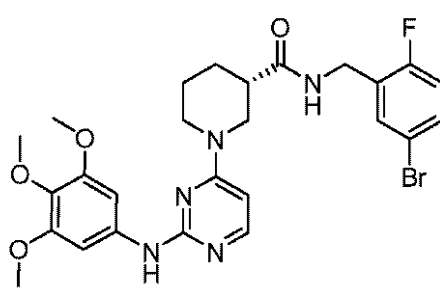
【化36】



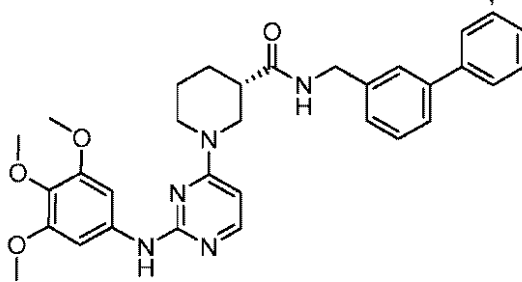
10



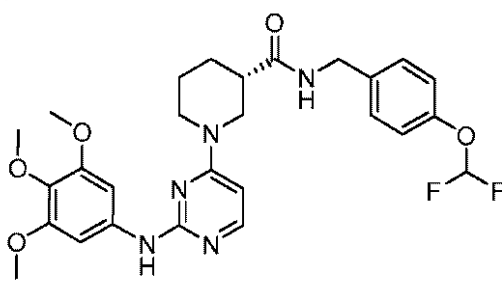
20



30

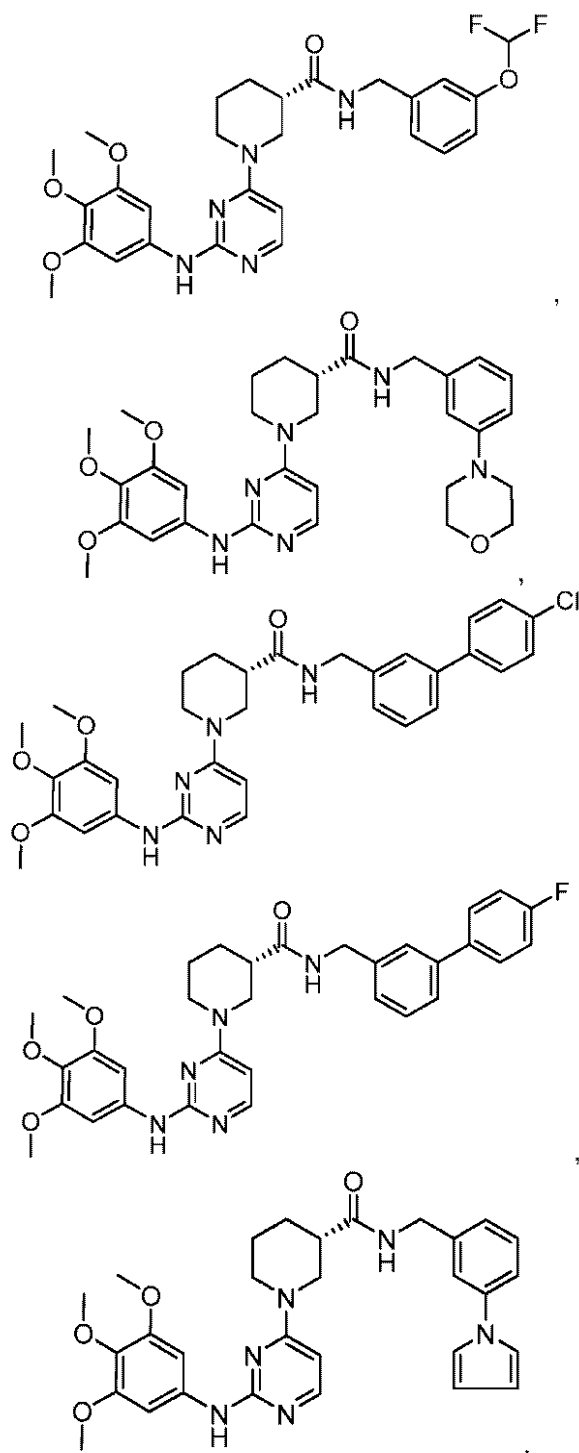


40



【0071】

【化 3 7】



10

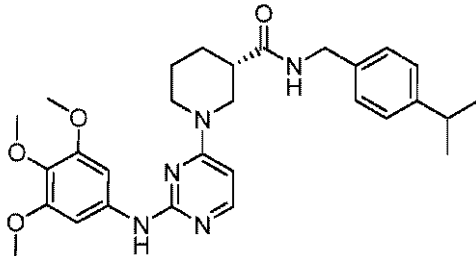
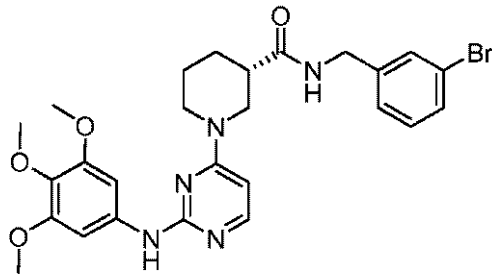
20

30

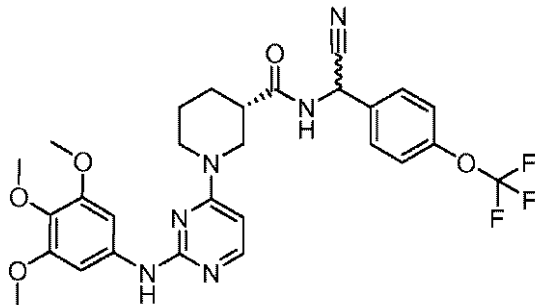
40

【 0 0 7 2 】

## 【化 3 8】



もしくは



もしくはその薬学的に受容可能な塩から選択される。

## 【0073】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、塩である。このような塩は、無水物であってもよいし、水和物として水と会合していてもよい。

## 【0074】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、プロドラッグである。

## 【0075】

少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤もしくは希釈剤、および治療上有効な量の、本明細書で記載される実施形態のうちのいずれかの化合物を含む薬学的処方物もまた、提供される。いくつかのこのような実施形態において、上記化合物は、がんの処置のために有効な量において存在する。

## 【0076】

少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリア、および治療上有効な量の、本明細書に記載される実施形態のうちのいずれかの内容の組成物と、少なくとも1種のさらなる化合物（例えば、細胞傷害性薬剤）もしくは別のキナーゼを阻害する化合物とを組み合わせる含む薬学的処方物が、さらに提供される。

## 【0077】

他の実施形態において、本発明は、がんを処置するための方法を提供する。このような方法は、代表的には、被験体に、有効量の、上記実施形態のうちのいずれか1つの化合物または上記実施形態のうちのいずれかの化合物のいずれかを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。いくつかのこのような実施形態において、上記被験体は、ALK融合タンパク質、点変異もしくは過剰発現を表すがんを有する。他のこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4-ALK融合タンパク質もしくはNPM-ALK融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、上記被験体は、ヒトがん患者であり、上記がんは、腺がん、肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、結腸直腸がん、リンパ腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、中皮腫、黒色腫、神経膠芽細胞腫、びまん性大細胞型B細胞

10

20

30

40

50

胞型リンパ腫、全身性組織球症、もしくは炎症性筋線維芽細胞性腫瘍から選択される。いくつかのこのような実施形態において、上記がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態において、上記がんは、EML4 - ALK陽性がんであるか、もしくはNPM - ALK陽性がんである。

【0078】

さらに他の実施形態において、本発明は、ALK活性を阻害することが望ましい状態を処置するための方法を提供する。このような方法は、代表的には、被験体に、有効量の、上記実施形態のうちのいずれかの化合物または上記実施形態のうちのいずれかの化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0079】

いくつかの実施形態において、上記実施形態のうちのいずれかの化合物は、医薬の調製において使用される。いくつかのこのような実施形態において、上記医薬は、がんを処置することにおける使用のためのものである。いくつかのこのような実施形態において、医薬は、ALKを阻害することにおいて使用するためのものである。さらに他のこのような実施形態において、上記医薬は、ALK融合タンパク質を発現するがんを処置することにおいて使用するためのものである。いくつかのこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4 - ALK融合タンパク質もしくはNPM - ALK融合タンパク質である。いくつかのこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4 - ALK融合タンパク質である。他のこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、NPM - ALK融合タンパク質である。

【0080】

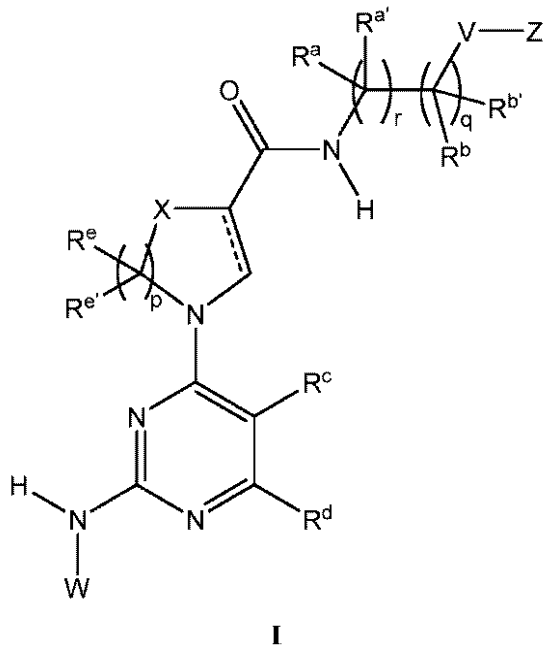
いくつかのこのような実施形態において、上記実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは薬学的処方物は、がんを処置することにおける使用のために提供される。いくつかのこのような実施形態において、上記がんは、ALK融合タンパク質を発現する。いくつかのこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4 - ALK融合タンパク質もしくはNPM - ALK融合タンパク質である。いくつかのこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4 - ALK融合タンパク質である。他のこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、NPM - ALK融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、上記実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは薬学的処方物は、がんを処置することにおいて使用するために提供され、上記がんは、腺がん、肺がん、非小細胞肺癌、乳がん、結腸直腸がん、リンパ腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、中皮腫、黒色腫、神経膠芽細胞腫、びまん性大細胞型B細胞型リンパ腫、全身性組織球症、もしくは炎症性筋線維芽細胞性腫瘍から選択される。いくつかのこのような実施形態において、上記がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）である。さらに他の実施形態において、上記実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは薬学的処方物は、ALKを阻害することにおいて使用するために、またはALKの阻害が望ましい疾患もしくは状態を処置することにおいて使用するために提供される。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

式Iの化合物：

## 【化 1 3 5】



10

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物であって、

20

ここで：

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ から選択され；

Vは、存在しないか、または $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NH-$ から選択され；ここでVが $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NH-$ である場合、rは1であり、qは1であり；

下付文字pは、0、1、2、もしくは3から選択され、ここでXは、pが0である場合、 $CH_2$ であり；

下付文字qは、0もしくは1から選択され；

下付文字rは、0もしくは1から選択され；

30

記号

## 【化 1 3 6】

-----

は、結合が単結合もしくは二重結合であり得ることを示し；

Zは、 $C_6 - C_{10}$ アリール、またはO、S、もしくはNから独立して選択される1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールであり、ここで該 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは該5～10員のヘテロアリールは、置換されていないか、または $-Z'$ 、 $-O-Z'$ 、 $-S-Z'$ 、 $-NH-Z'$ 、 $-CH_2Z'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH-Z'$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH-Z'$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NH-SO_2-Z'$ 、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NHC(=O)-Z'$ 、 $-SO_2-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2-Z'$ 、 $-SO-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $NH-C(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-Z'$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-$

40

50



$C(=O)NH-(C_1-C_4)$  アルキレン- $NH_2$ 、 $-C(=O)NH-(C_1-C_4)$   
 $(C_1-C_4)$  アルキレン- $NH-(C_1-C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)NH-(C_1-C_4)$  アル  
 $(C_1-C_4)$  アルキレン- $N-(C_1-C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン- $C(=O)$   
 $-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン- $C(=O)-O-(C_1-C_4)$   
 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン- $C(=O)-OH$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-$   
 $C_6)$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは $-O$   
 $CHF_2$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じ  
 て置換されており；そして該  $C_6-C_{10}$  アリールもしくは該 5 ~ 10 員のヘテロアリ  
 ール上の 2 個の隣接する置換基は、結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1  
 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに、  
 該  $C_6-C_{10}$  アリールおよび該 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式  
 であり得、さらに二環式  $C_6-C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリ  
 ールの両方の環は、芳香族であり得るか、もしくは該環のうちの一方は、部分飽和であり得  
 かつ他方の環は、芳香族であり得、そして該部分飽和環もしくは該芳香族環のいずれかは  
 、V が存在する場合には V に結合され得るか、もしくは V が存在しない場合には  $R^b$  およ  
 び  $R^{b'}$  を有する C 原子に結合され得るか、もしくは V が存在せずかつ q が 0 である場合  
 には  $R^a$  および  $R^{a'}$  を有する C 原子に結合され得るか、もしくは V が存在せず、q が 0  
 であり、かつ r が 0 である場合には  $C(=O)$  に結合される N 原子に結合され得；そして  
 さらに、二環式  $C_6-C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの該部  
 分飽和環は、 $-C(=O)-$  環員を含み得；

10

20

$Z'$  は、 $C_6-C_{10}$  アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2  
 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S  
 、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘ  
 テロシクリルであり、ここで該  $C_6-C_{10}$  アリール、該 5 ~ 10 員のヘテロアリール、  
 もしくは該 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-$   
 $Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_2-C_6)$  アルケ  
 $(C_2-C_6)$  アルキニル、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン- $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-$   
 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル)、 $-N-(C_1-C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH$   
 $(C_1-C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-(C_1-C_4)$  アルキル)、 $-SO_2N$   
 $(C_1-C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-NH SO_2-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-NHC(=$   
 $O)-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-SO_2-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-SO-(C_1-$   
 $C_4)$  アルキル、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン- $NH-C(=O)-(C_1-C_4)$  アル  
 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-$   
 $O-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1-C_4)$  アルキレン- $NH_2$ 、  
 $-C(=O)NH-(C_1-C_4)$  アルキレン- $NH-(C_1-C_4)$  アルキル)、 $-C$   
 $(=O)NH-(C_1-C_4)$  アルキレン- $N-(C_1-C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-(C_1-$   
 $C_4)$  アルキレン- $C(=O)-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-(C_1-C_4)$  アルキ  
 $(C_1-C_4)$  アルキレン- $C(=O)-O-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン- $C(=O)$   
 $-OH$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6)$  アル  
 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置  
 換基で必要に応じて置換されており；

30

40

$R^a$  および  $R^{a'}$  は、r が 0 である場合には存在しないか、または  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$   
 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、もしくは  $-CF_3$  から独立して選択されるか；または  
 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、一緒に  $=O$  を表し得るか；または  $R^a$  および  $R^{a'}$  は、これらが結  
 合される炭素原子と一緒に結合して、3 ~ 6 員を有するシクロアルキル環を形成し得；

$R^b$  および  $R^{b'}$  は、q が 0 である場合には存在しないか、または  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$   
 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、もしくは  $-CF_3$  から独立して選択されるか；または  
 $R^b$  および  $R^{b'}$  は、 $=O$  を一緒に表し得るか；または  $R^b$  および  $R^{b'}$  は、これらが結  
 合される炭素原子と一緒に結合して、3 ~ 6 員を有するシクロアルキル環を形成し得；

50

$R^c$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、もしくは  
 $-I$  から選択され；

$R^d$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、もしくは  
 $-I$  から選択され；

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、 $-H$  もしくは  $-(C_1 - C_6)$  アルキル から独立して選択され；

$W$  は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $O$ 、 $S$ 、もしくは  $N$  から独立して選択される 1 個、2 個、  
 3 個もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または  $O$ 、 $S$ 、も  
 しくは  $N$  から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロ  
 シクリルであり、ここで該  $C_6 - C_{10}$  アリール、該 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もし  
 くは該 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-W'$ 、 $-O-W'$ 、  
 $-S-W'$ 、 $-CH_2-W'$ 、 $-N(H)-W'$ 、 $-O-CH_2-W'$ 、 $-C(=O)-$   
 $W'$ 、 $-C(=O)NH-W'$ 、 $-SO_2NH-W'$ 、 $-NH-SO_2-W'$ 、 $-NHC(=O)-$   
 $W'$ 、 $-SO_2-W'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、  
 $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $OH$ 、  
 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、  
 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、  
 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-SO_2N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-NH-SO_2-$   
 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO_2-(C_1 - C_4)$  アルキル、  
 $-SO-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH-C(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、  
 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 - C_4)$  アルキル、  
 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH_2$ 、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$  アル  
 キレン- $NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$  アル  
 キレン- $N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O)-(C_1 - C_4)$  アル  
 キル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O)-O-(C_1 - C_4)$  アル  
 キル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O)-OH$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_6)$  アル  
 キル、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは  $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個  
 もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは該 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上  
 の 2 個の隣接する置換基は結合して、 $O$ 、 $N$ 、もしくは  $S$  から選択される 0 個、1 個、も  
 しくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに、該  $C_6$   
 $-C_{10}$  アリールおよび該 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり  
 得、そしてさらに二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリ  
 ールの両方の環は、芳香族であり得るか、もしくは該環のうちの一方は、部分飽和であり得  
 かつ他方の環は、芳香族であり得、該部分飽和環もしくは該芳香族環のいずれは、 $W$  が結  
 合される  $N$  原子に結合され得；そしてさらに、二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環  
 式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの該部分飽和環は、 $-C(=O)-$  環員を含み得、そして  
 該 5 ~ 7 員のヘテロシクリル基は、 $-C(=O)-$  環員を含み得；そして

$W'$  は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $O$ 、 $S$ 、もしくは  $N$  から独立して選択される 1 個、2  
 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または  $O$ 、 $S$   
 、もしくは  $N$  から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘ  
 テロシクリルであり、ここで該  $C_6 - C_{10}$  アリール、該 5 ~ 10 員のヘテロアリール、  
 もしくは該 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-$   
 $Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2 - C_6)$  アルケ  
 ニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-$   
 $NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、  
 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$  アル  
 キル) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-SO_2N$   
 $((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-NHC(=$

10

20

30

40

50

$O$  ) -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 -  $SO_2$  -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 -  $SO$  -  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 -  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $NH - C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 -  $CF_3$ 、 -  $C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 -  $CO_2H$ 、 -  $C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 -  $C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $NH_2$ 、  
 -  $C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $NH((C_1 - C_4)$  アルキル)、 -  $C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン -  $N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 -  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 -  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 -  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $C(=O) - OH$ 、 -  $OH$ 、 -  $O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 -  $SH$ 、 -  $S - (C_1 - C_6)$  アルキル、 -  $OCF_3$ 、もしくは -  $OCHF_2$  から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換されている、

10

化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物。

(項目 2)

$p$  は、2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

$r$  は、1 である、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 4)

$V$  は、存在しない、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5)

$V$  は、-  $O$  - である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 6)

$V$  は、-  $CH_2$  - である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

$X$  は、-  $CH_2$  - である、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

$X$  は、-  $O$  - である、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

$X$  は、-  $S$  - である、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

$X$  は、-  $N(H)$  - である、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 11)

$q$  は、0 である、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

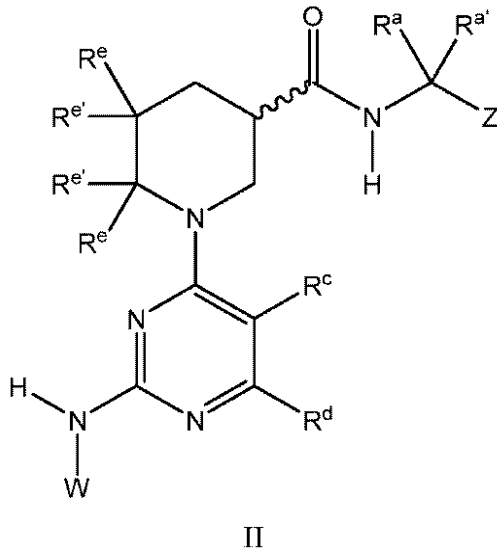
(項目 12)

$q$  は、1 であり、 $R^b$  および  $R^{b'}$  は、-  $H$ 、-  $CH_3$  から独立して選択されるか、または  $R^b$  および  $R^{b'}$  は、一緒になる場合、=  $O$  を表す、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 13)

前記式 I の化合物は、式 II の化合物：

【化 1 3 7】



10

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、該立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物であり、ここで記号

【化 1 3 8】

20



は、該記号

【化 1 3 9】



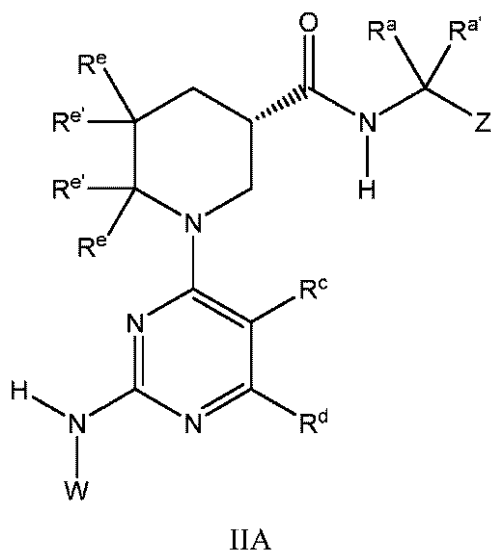
が結合されるキラル炭素原子が、R 立体化学配置、S 立体化学配置を有し得るか、または該 R 立体化学配置を有する化合物および該 S 立体化学配置を有する化合物の混合物であり得ることを示し、ここで該混合物は、ラセミ体であり得るか、または該混合物は、該 S 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、該 R 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得るか、または該混合物は、該 R 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、該 S 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得る、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 1 4)

前記式 I I の化合物は、式 I I A の化合物：

【化 1 4 0】



40

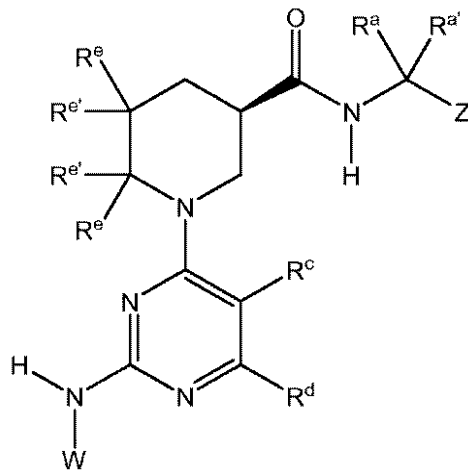
50

もしくはその薬学的に受容可能な塩である、項目 1 3 に記載の化合物。

(項目 1 5)

前記式 I I の化合物は、式 I I B の化合物：

【化 1 4 1】



IIB

もしくはその薬学的に受容可能な塩である、項目 1 3 に記載の化合物。

(項目 1 6)

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、- H もしくは -  $CH_3$  から独立して選択される、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7)

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、ともに - H である、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

$R^a$  および  $R^{a'}$  は、- H もしくは -  $CH_3$  から独立して選択される、項目 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 9)

$R^a$  および  $R^{a'}$  は、ともに - H である、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 0)

$R^c$  は、- H もしくは -  $CH_3$  から選択される、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 1)

$R^c$  は、- H である、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 2)

$R^d$  は、- H もしくは -  $CH_3$  から選択される、項目 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 3)

$R^d$  は、- H である、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 2 4)

$r$  は、0 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 5)

$q$  は、0 である、項目 1 または項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

$Z$  は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4, 4a, 8a - ヘキサヒドロキノリニル、2,

10

20

30

40

50

3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシニル、ピリダジニル、ピラジニル、インダゾリル、イソチアゾリル、もしくはオキサゾリルである、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 2 7 )

Z は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 8 a - ヘキサヒドロキノリニル、もしくは 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシニルである、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

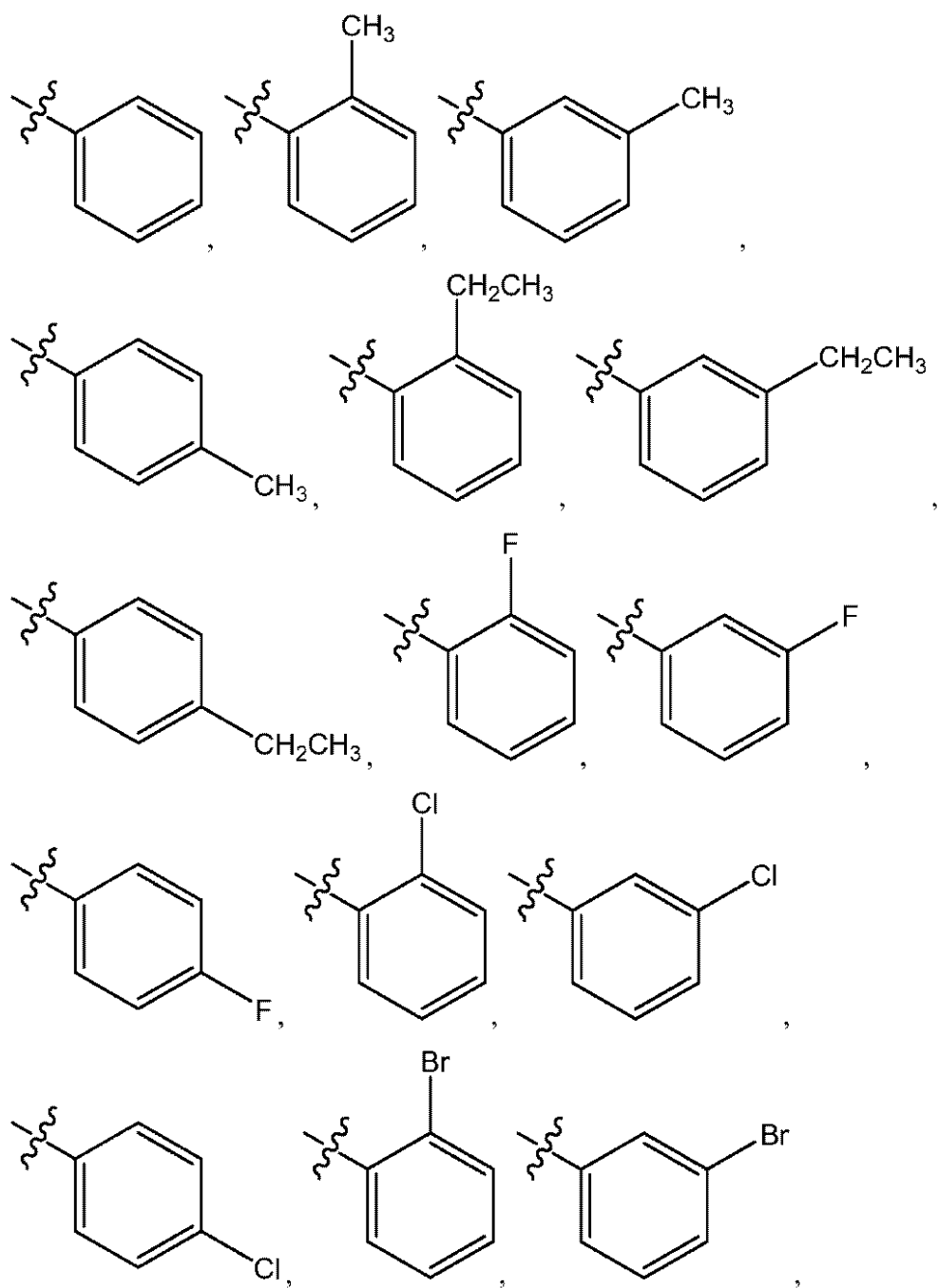
( 項目 2 8 )

Z は、置換されていないかもしくは置換されたフェニルである、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 2 9 )

Z は、

【化 1 4 2】

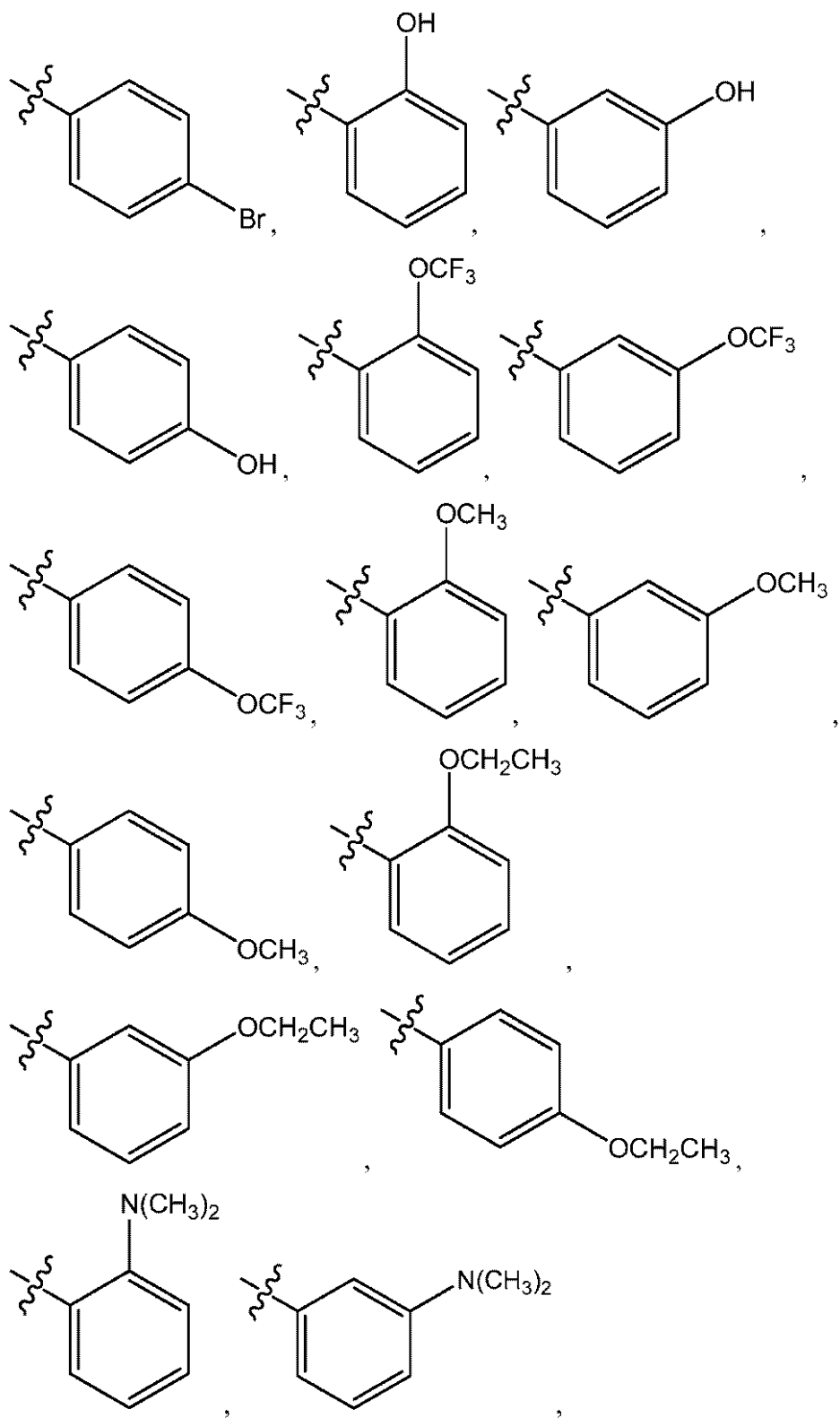


10

20

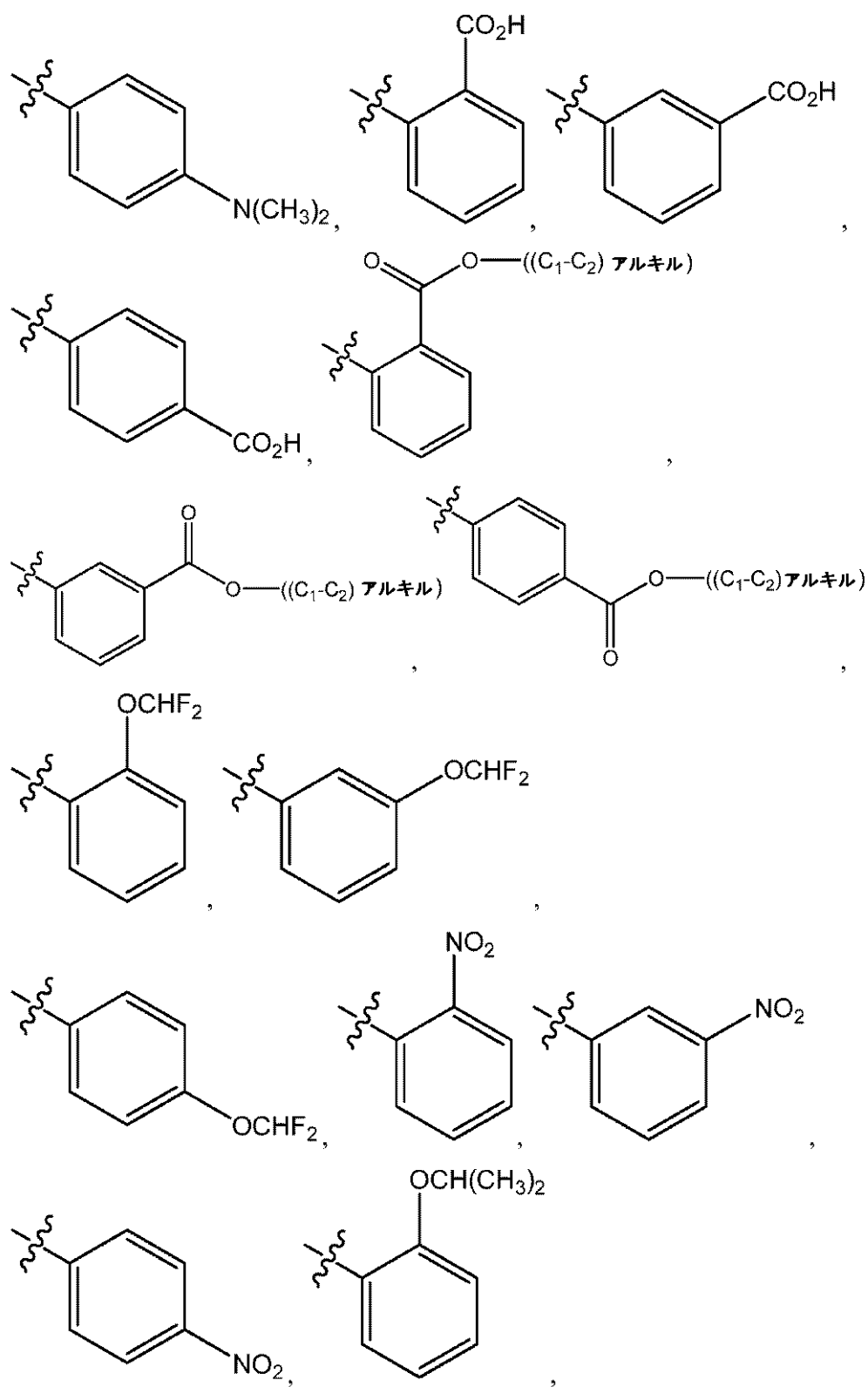
30

【化 1 4 3】

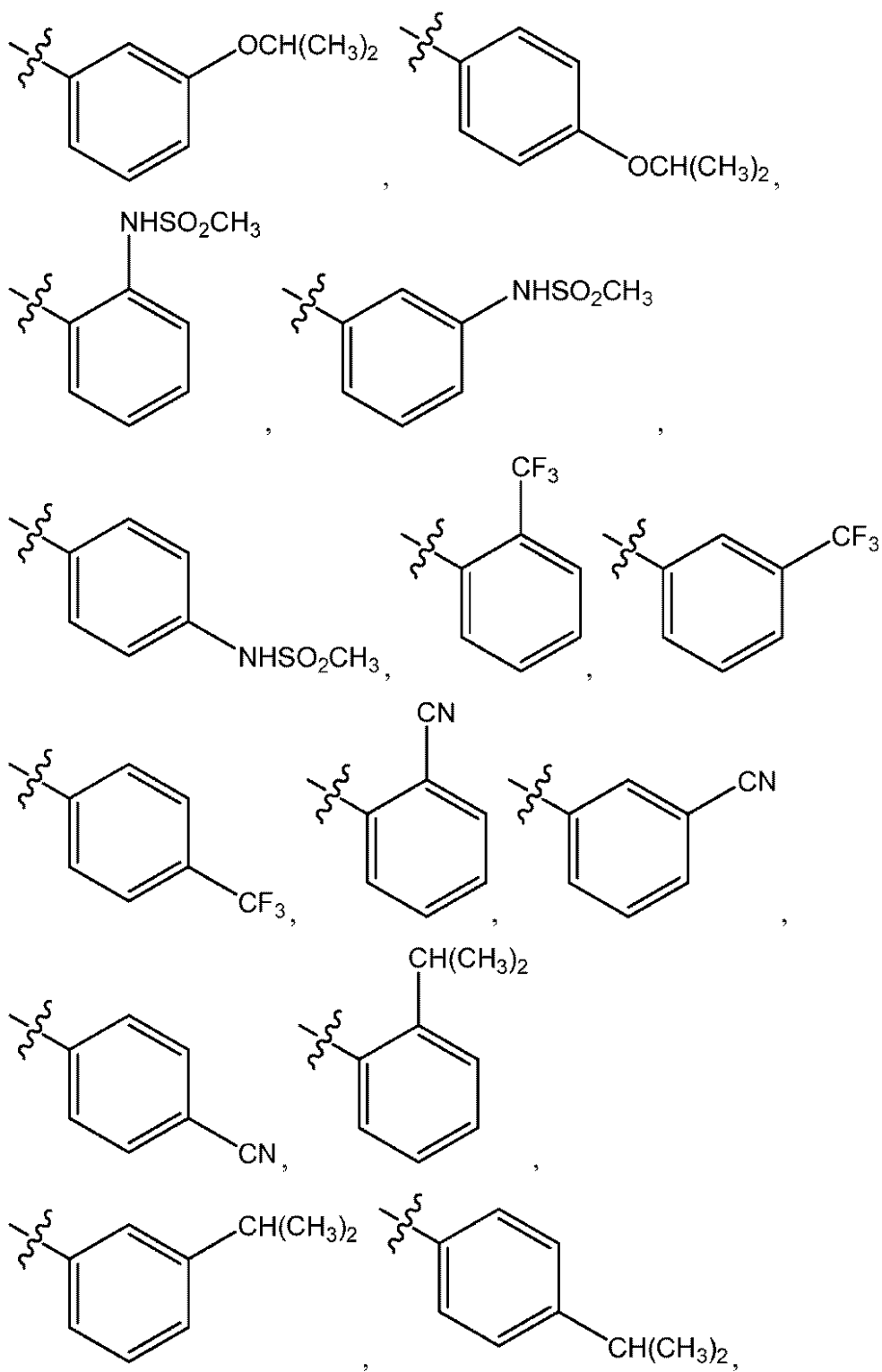




## 【化 1 4 4】



## 【化 1 4 5】



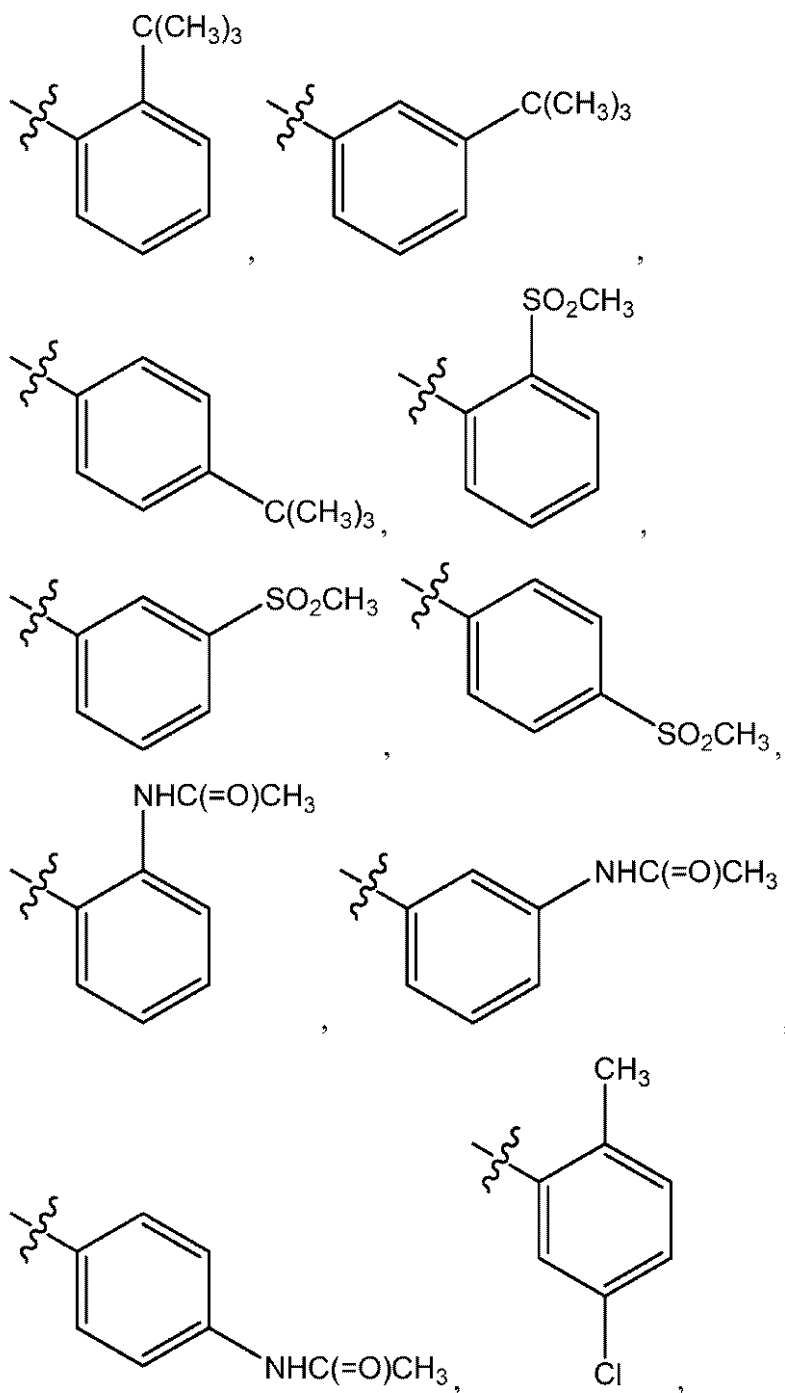
10

20

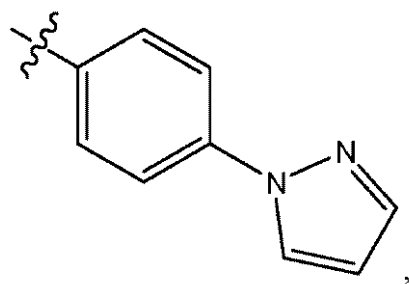
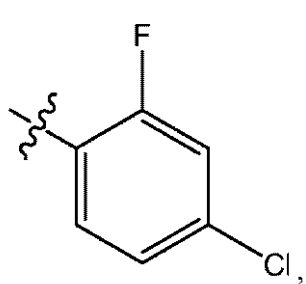
30

40

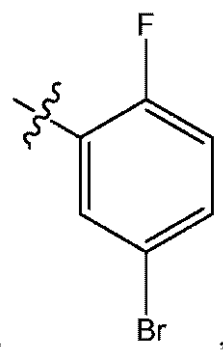
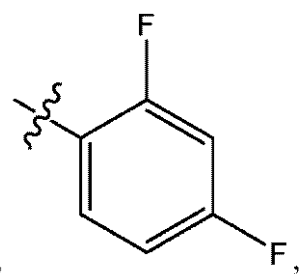
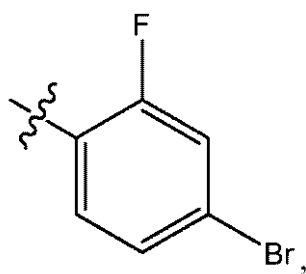
【化 1 4 6】



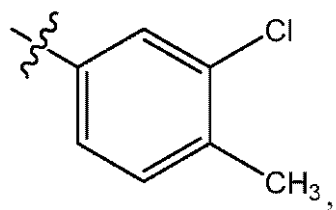
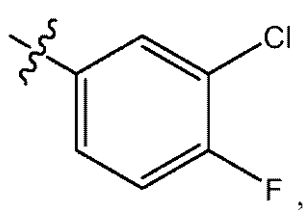
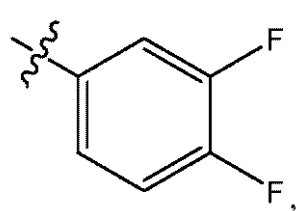
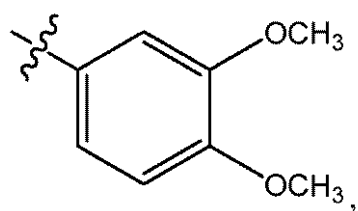
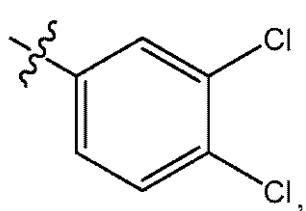
【化 1 4 7】



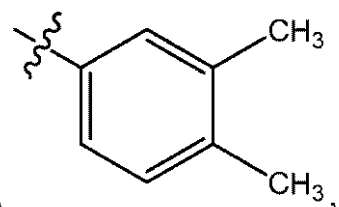
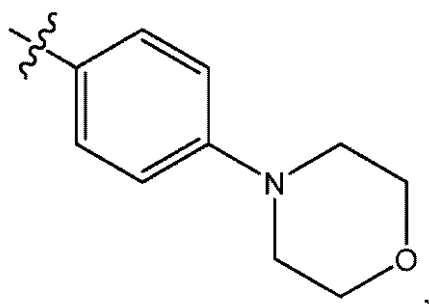
10



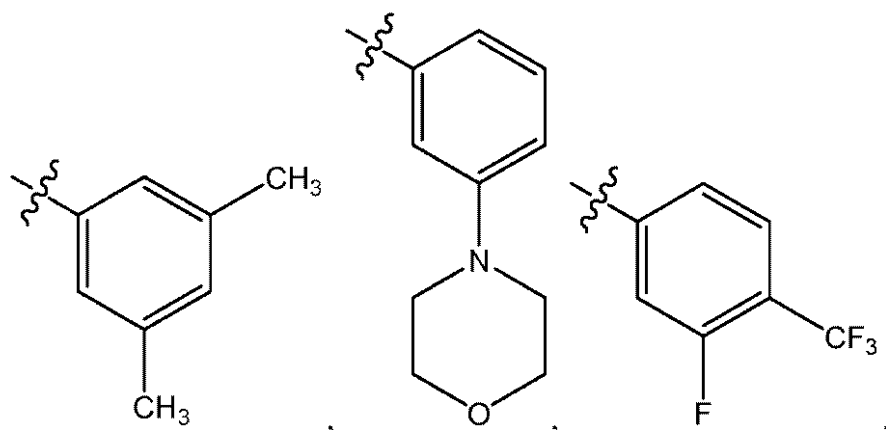
20



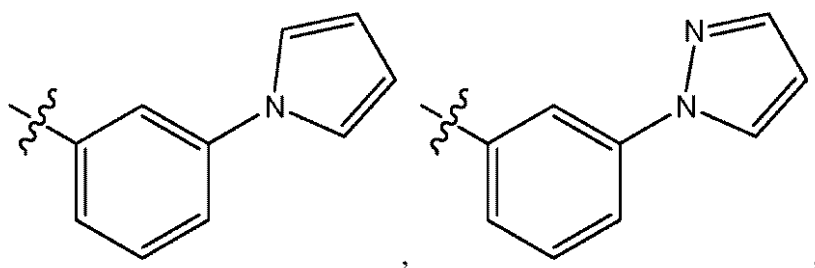
30



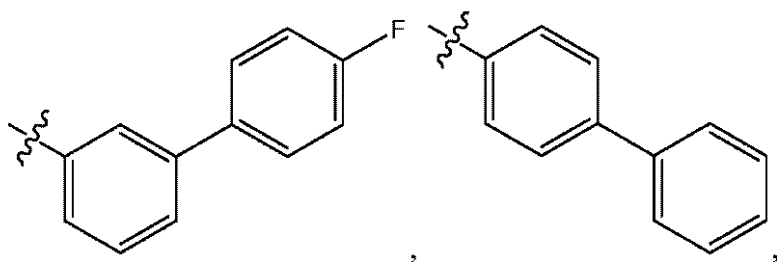
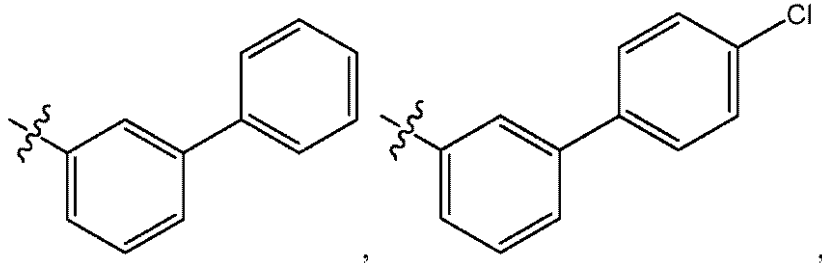
【化 1 4 8】



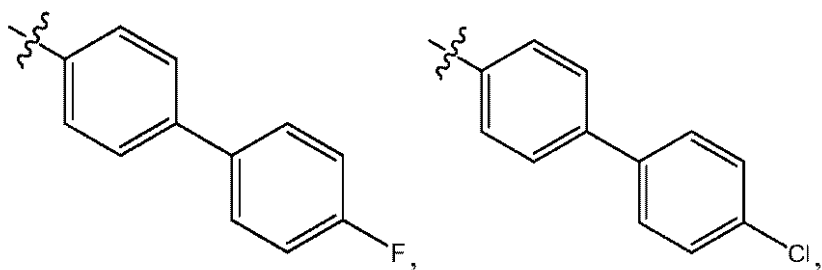
10



20

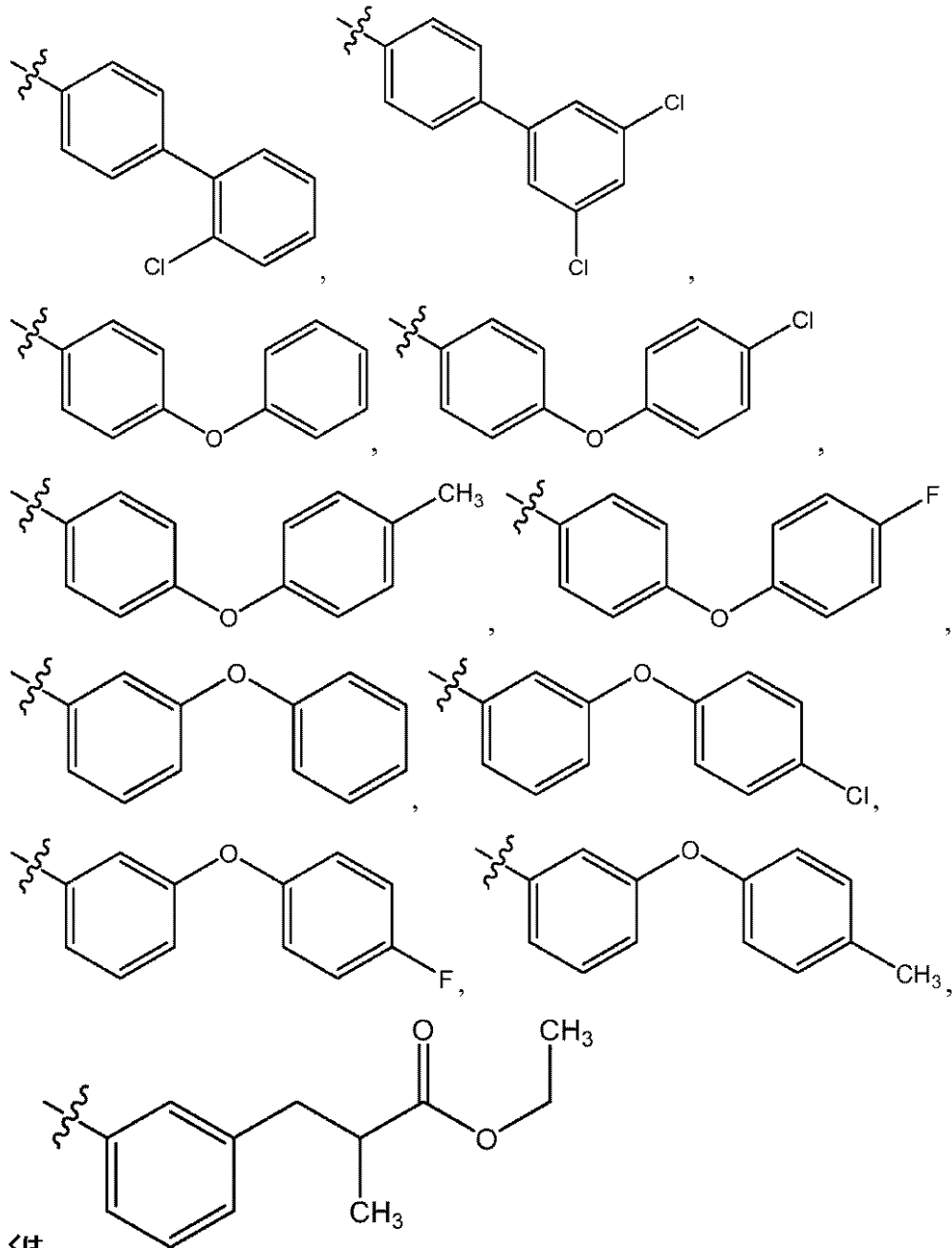


30



40

【化 1 4 9】



から選択され、ここで記号

【化 1 5 0】



は、結合を貫通して描かれている場合、分子の残りへの結合点を示す、項目 2 8 に記載の化合物。

( 項目 3 0 )

Z は、

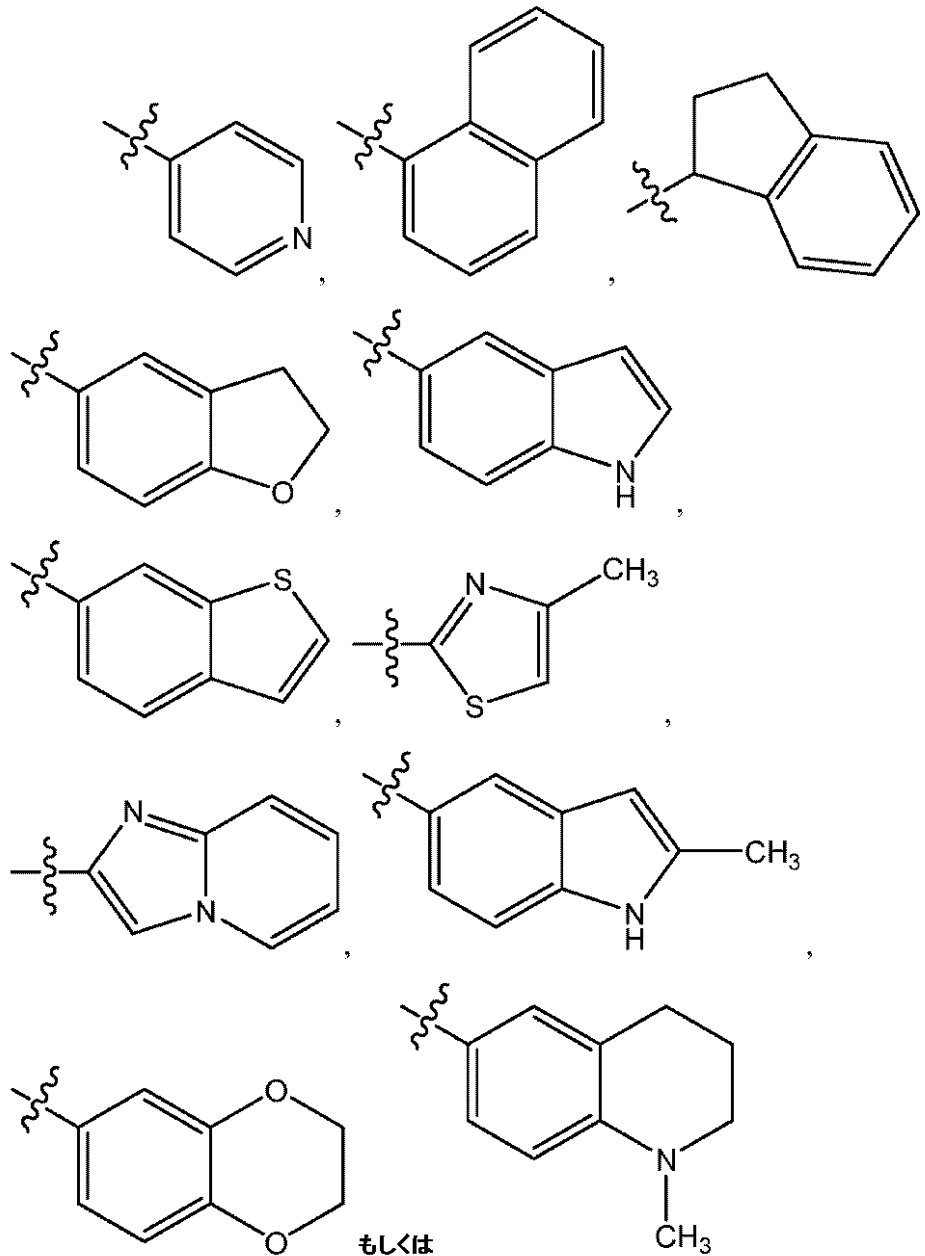
10

20

30

40

## 【化 1 5 1】



から選択され、ここで記号

## 【化 1 5 2】



は、結合を貫通して描かれている場合、分子の残りへの結合点を示す、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 1)

Z は、- Z ' もしくは - O Z ' から選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されている、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 2)

Z は、フェニルであり、Z ' は、必要に応じて置換されたフェニルである、項目 3 1 に記載の化合物。

(項目 3 3)

W は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフ

10

20

30

40

50

チル、インダニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イソインドリン-1-オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4,4a,8a-ヘキサヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニル、ピリダジニル、ピラジニル、インダゾリル、イソチアゾリル、もしくはオキサゾリルである、項目1~32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目34)

Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イソインドリン-1-オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4,4a,8a-ヘキサヒドロキノリニル、もしくは2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニルである、項目1~32のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目35)

Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、インドリル、イソインドリン-1-オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、もしくは2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニルである、項目1~32のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目36)

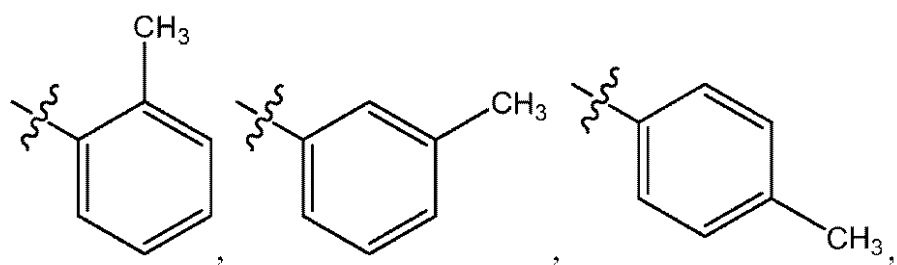
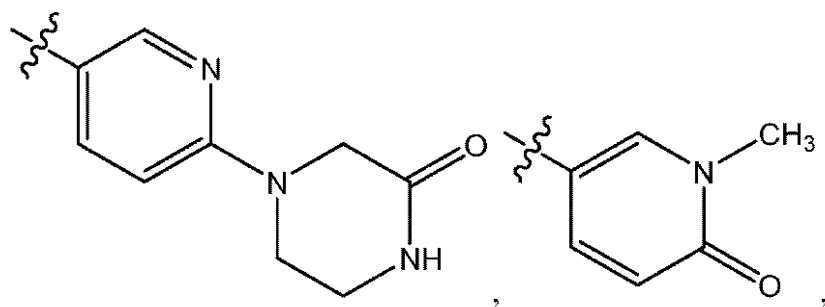
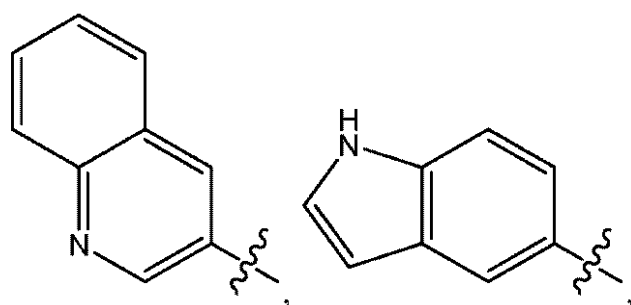
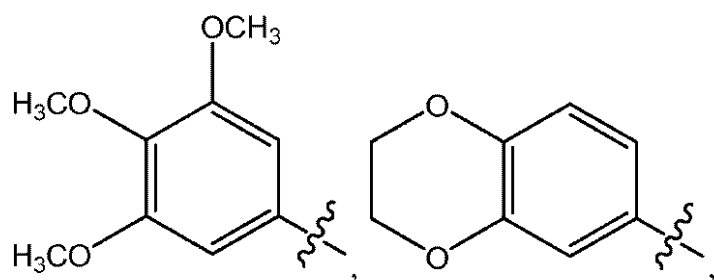
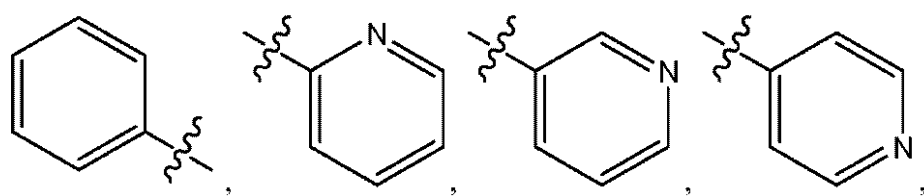
Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニルである、項目1~32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目37)

Wは、



【化 1 5 3】

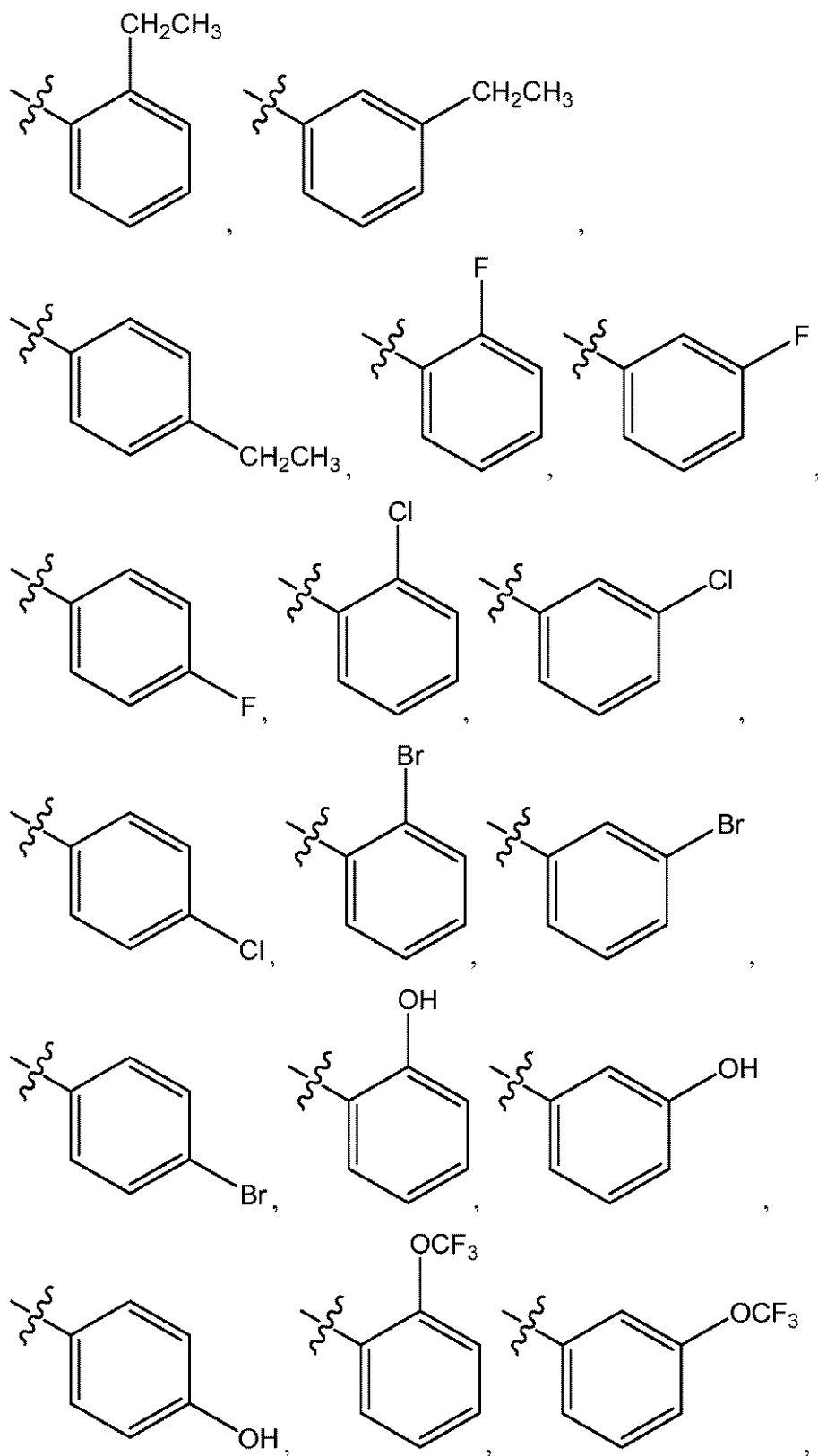


10

20

30

【化 1 5 4】



10


20

30

40


Chemical structures of three monomers:


- 4-(trifluoromethoxy)phenyl: A benzene ring with a trifluoromethoxy group ( $\text{OCF}_3$ ) at the para position and a wavy line at the other para position.
- 3-methoxyphenyl: A benzene ring with a methoxy group ( $\text{OCH}_3$ ) at the meta position and a wavy line at the other meta position.
- 4-methoxyphenyl: A benzene ring with a methoxy group ( $\text{OCH}_3$ ) at the para position and a wavy line at the other para position.



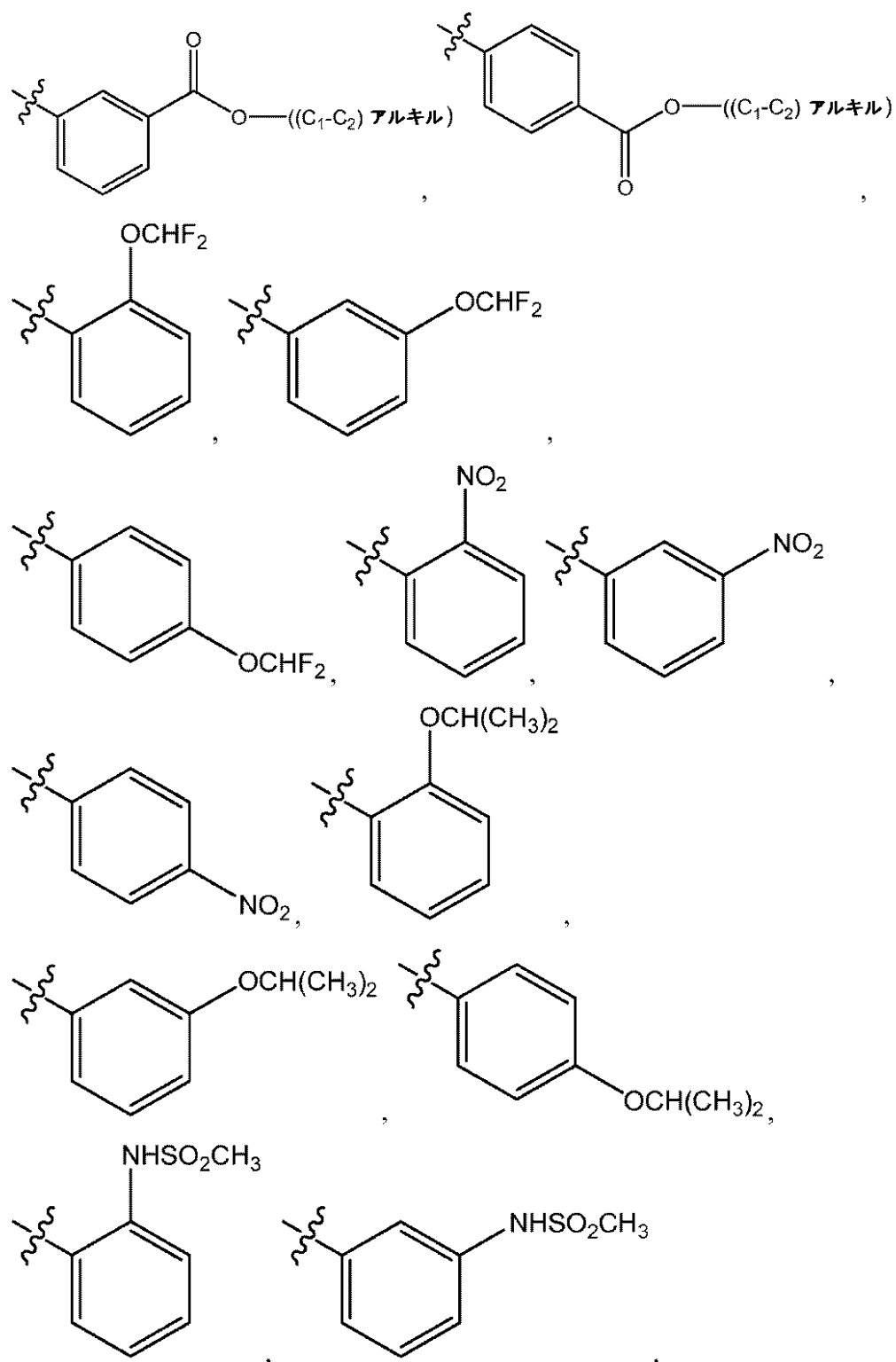
Chemical structures of two monomers: 4-ethoxyphenyl and 4-ethoxyphenyl. The first structure is 4-ethoxyphenyl, with a wavy line at the para position. The second structure is 4-ethoxyphenyl, with a wavy line at the para position. They are separated by a comma.

Chemical structures of 1,3-bis(dimethylamino)benzene and 1,4-bis(dimethylamino)benzene are shown. Both structures consist of a benzene ring with two dimethylamino groups ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) attached at the 1 and 3 positions (left) and 1 and 4 positions (right). The wavy lines indicate the attachment points to the polymer backbone.





## 【化 1 5 6】



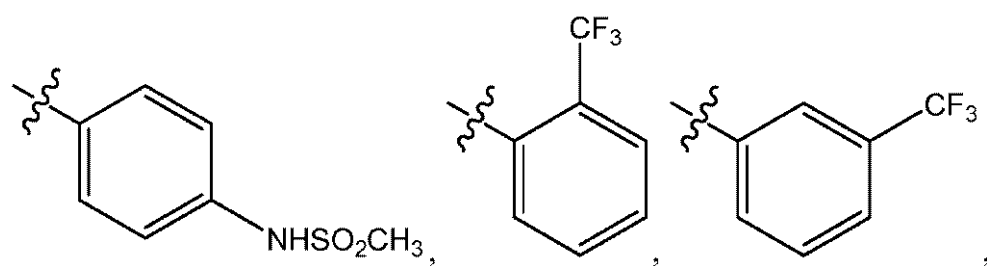
10

20

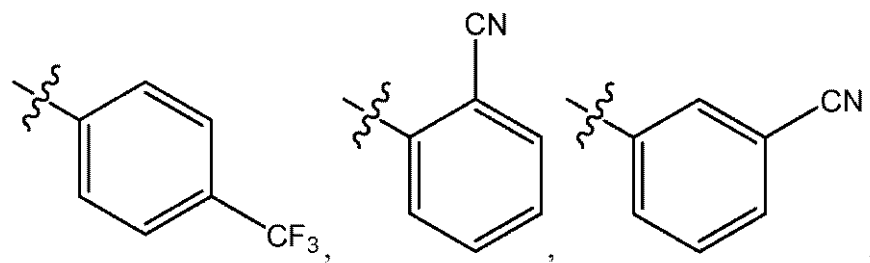
30

40

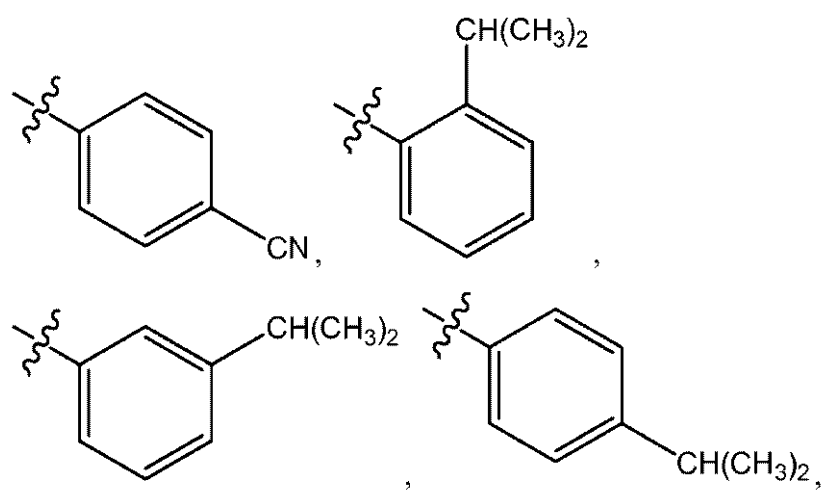
【化 1 5 7】



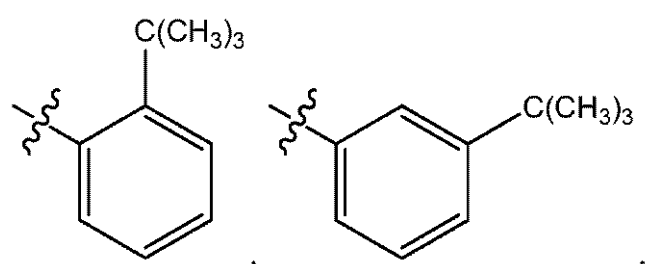
10



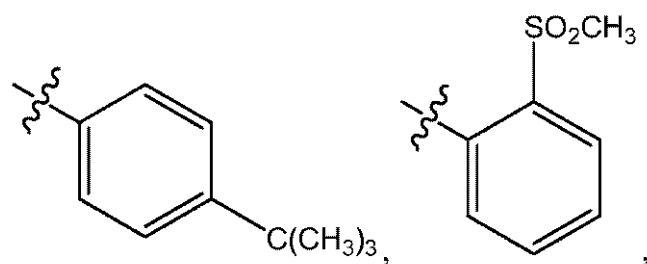
20



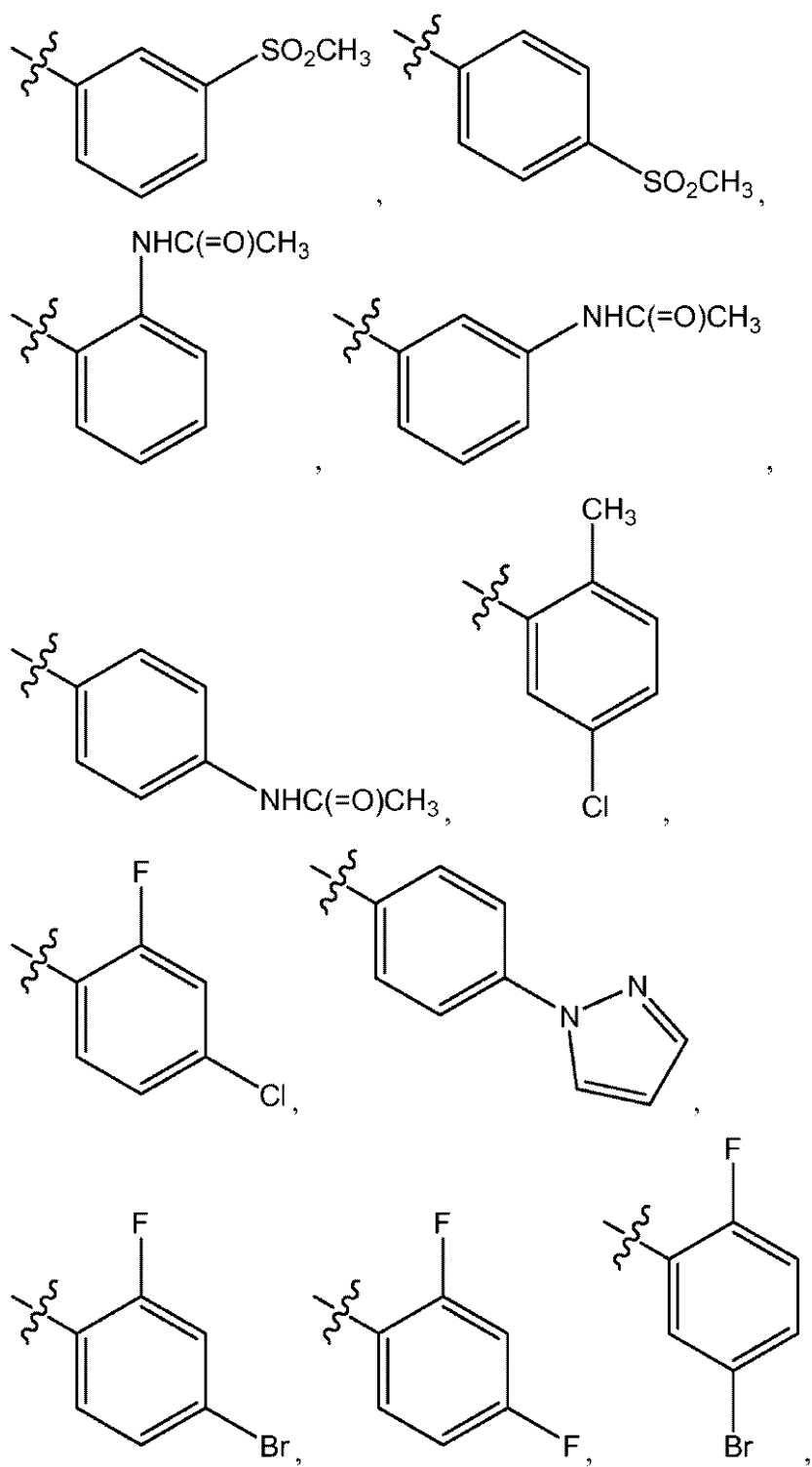
30



40



【化 1 5 8】



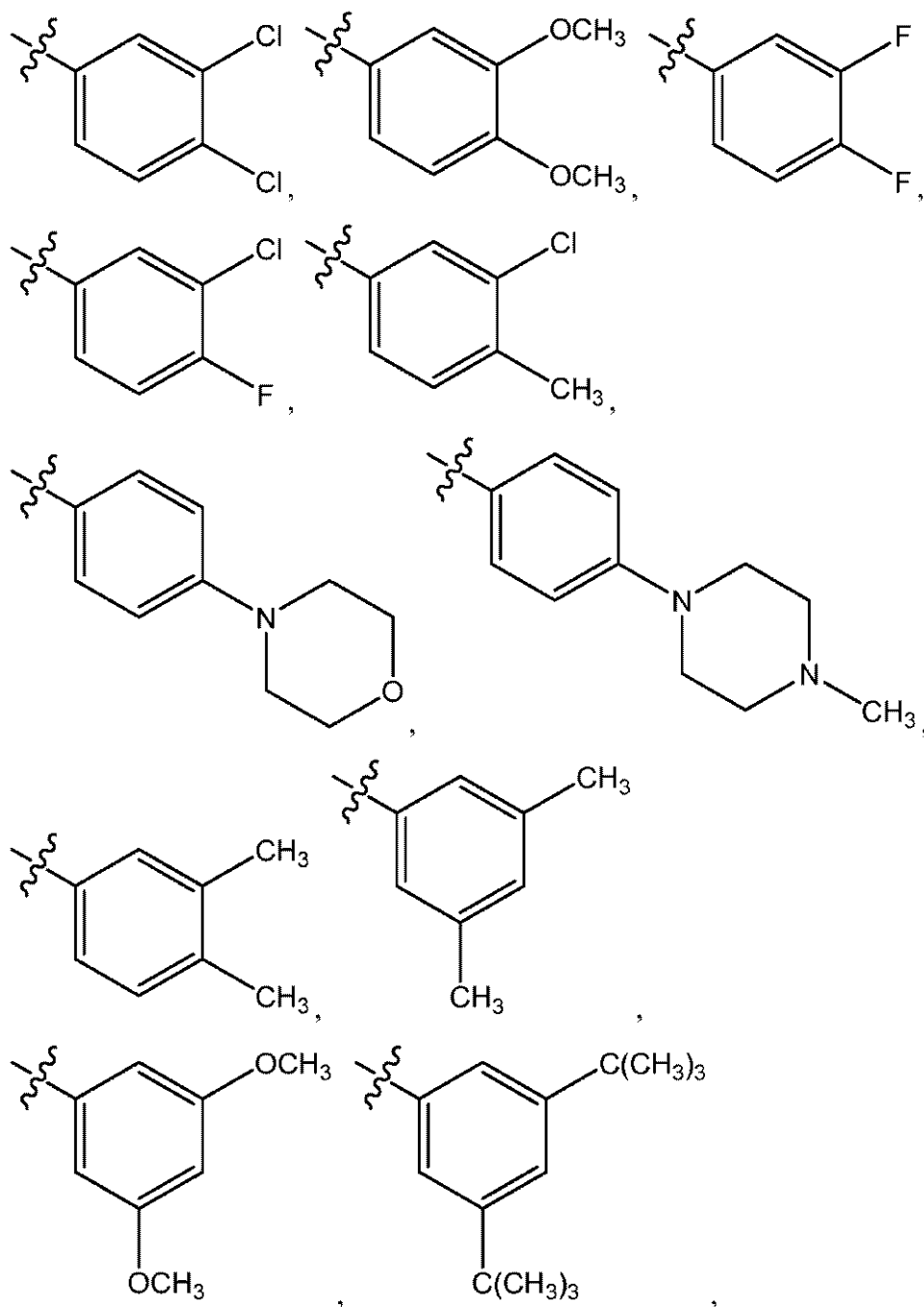
10

20

30

40

【化 1 5 9】

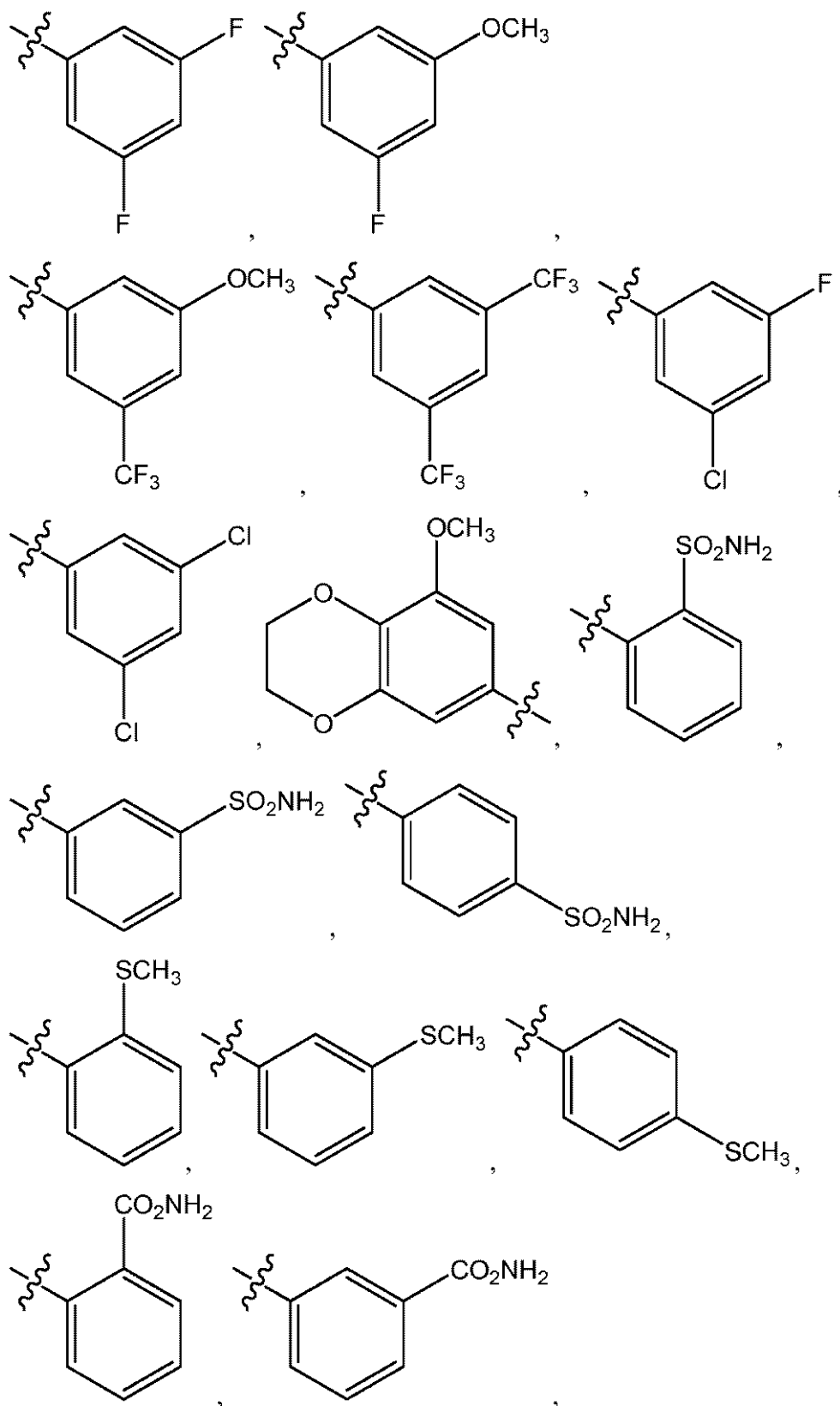


10

20

30

【化 1 6 0】



10

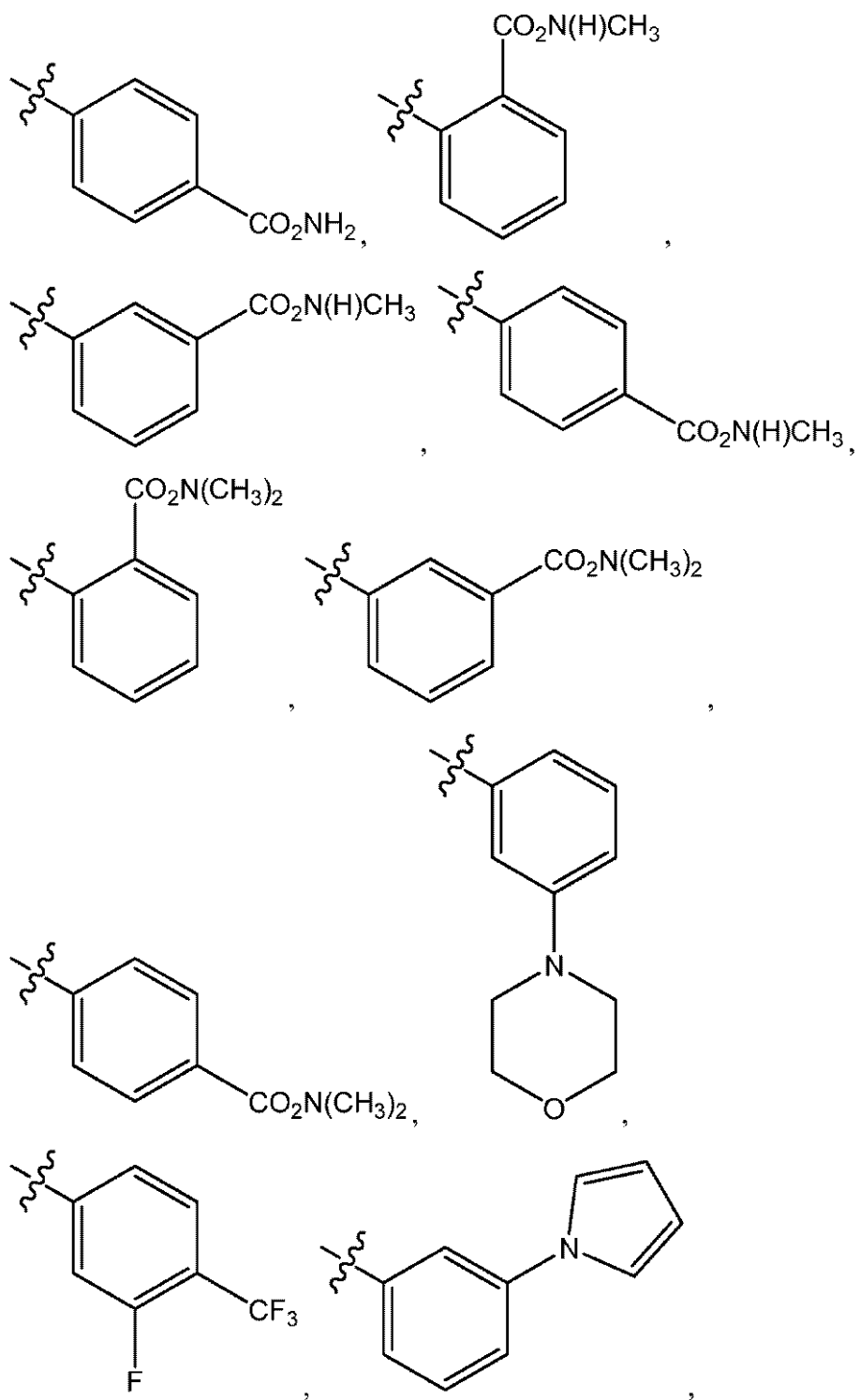
20

30

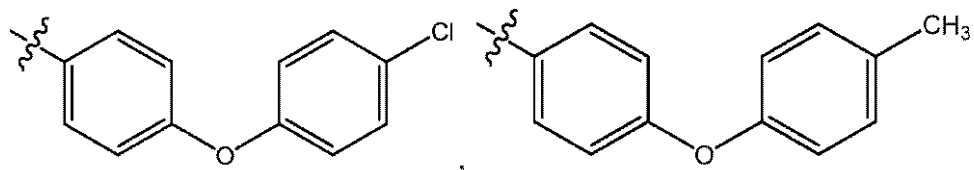
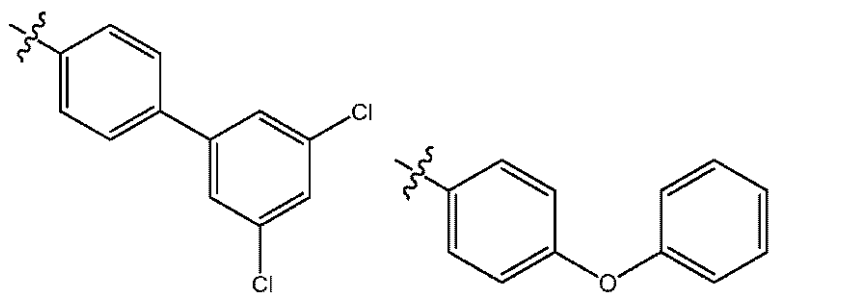
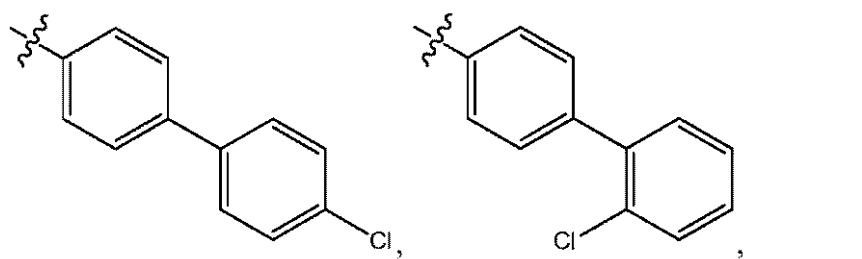
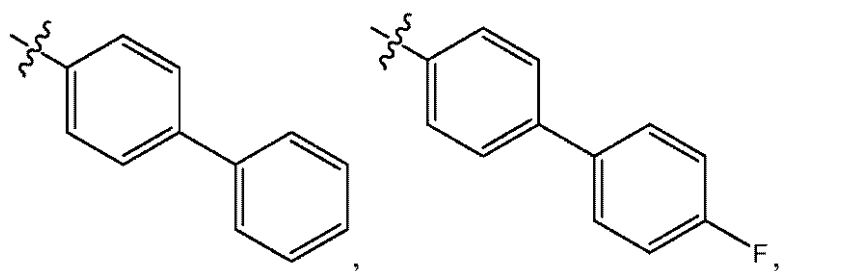
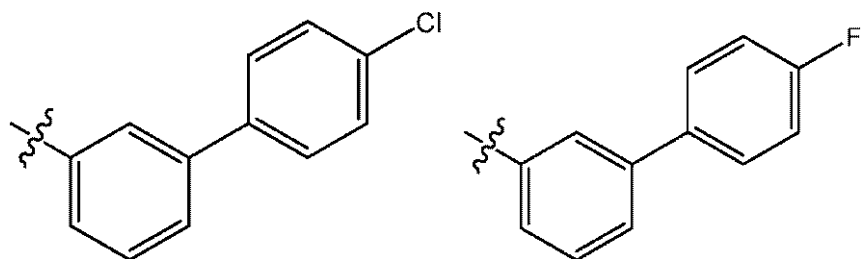
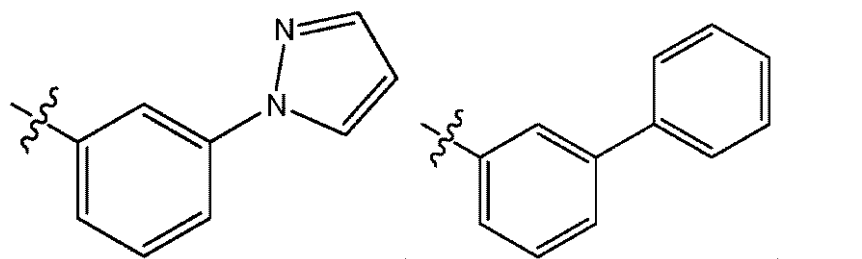
40



【化 1 6 1】



【化 1 6 2】



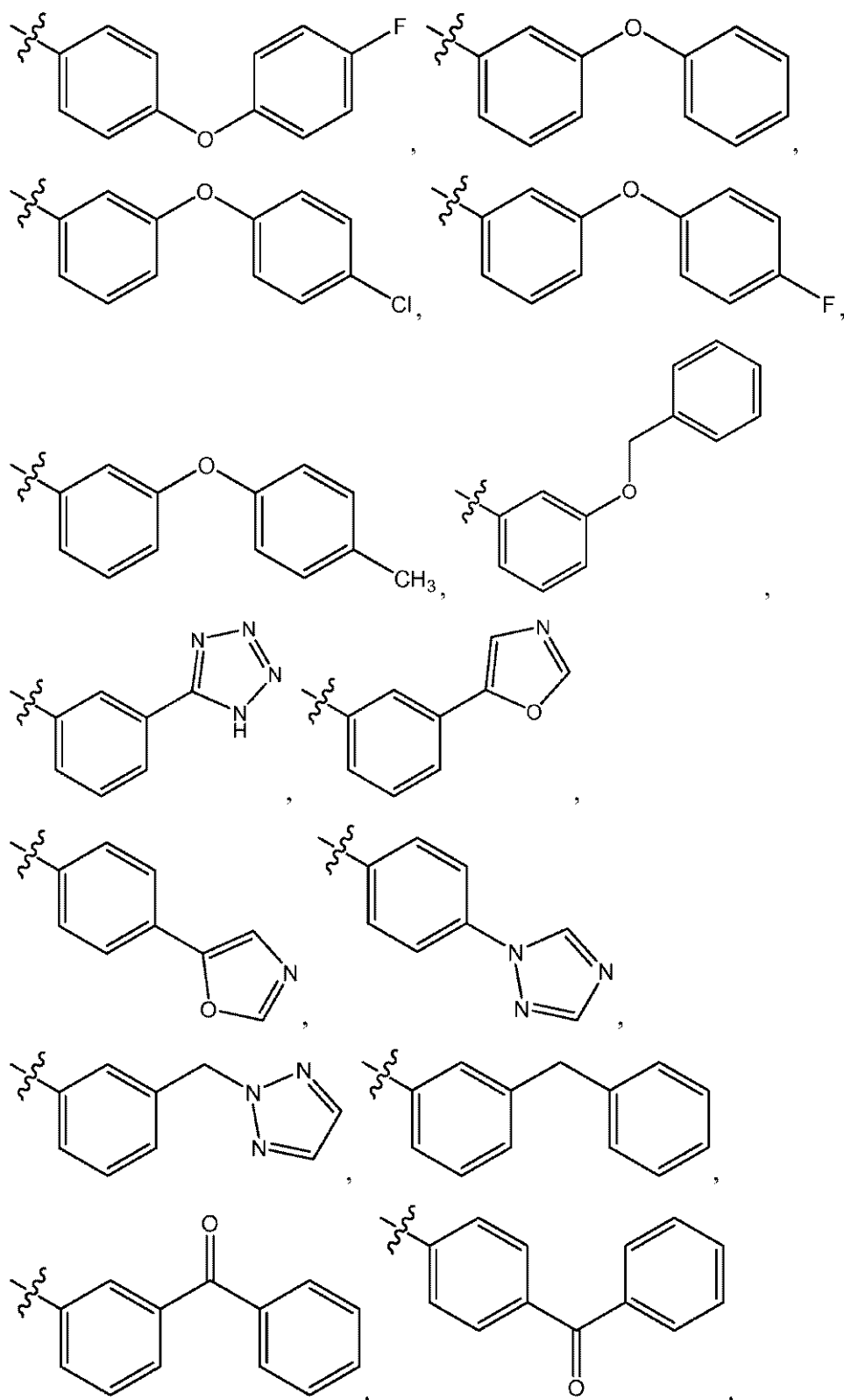
10

20

30

40

## 【化 1 6 3】



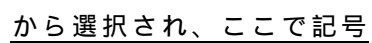
10

20

30

40

## 10



は、結合を貫通して描かれている場合、分子の残りへの結合点を示す、項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 3 8 )

W は、 $-W'$ 、 $-O-W'$ 、 $-CH_2-W'$ 、 $N(H)-W'$ 、 $-O-CH_2-W'$ 、もしくは  $-C(=O)-W'$  から選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されている、項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

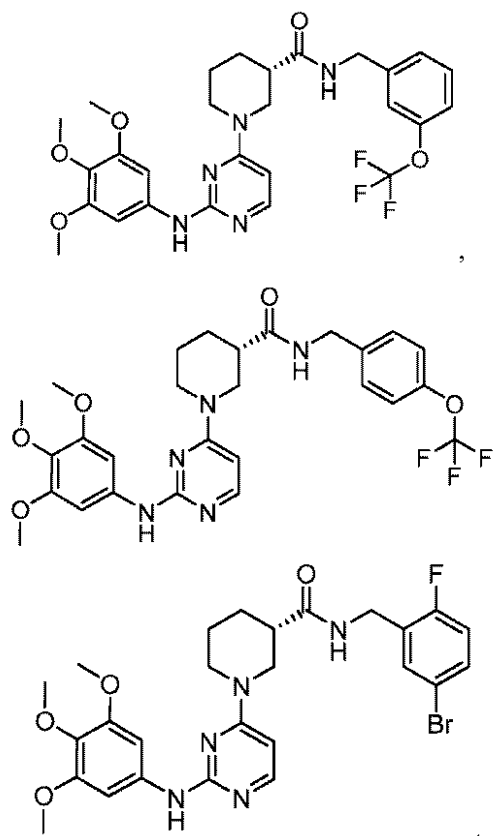
( 項目 3 9 )

W は、少なくとも 1 個の  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル基で置換されたフェニルである、項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 4 0 )

前記化合物は、

【化 1 6 7 】

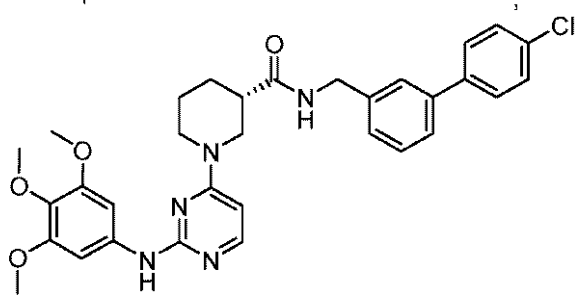
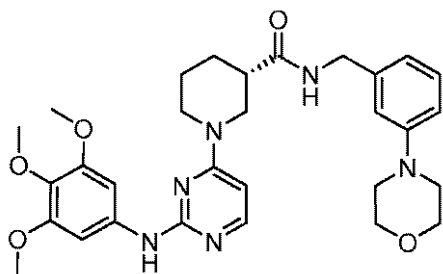
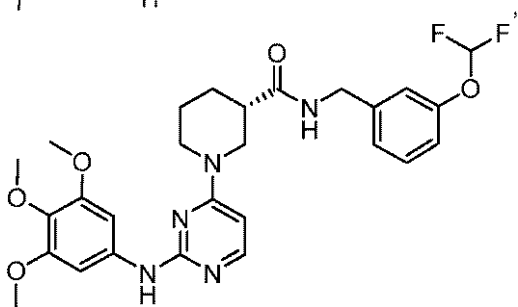
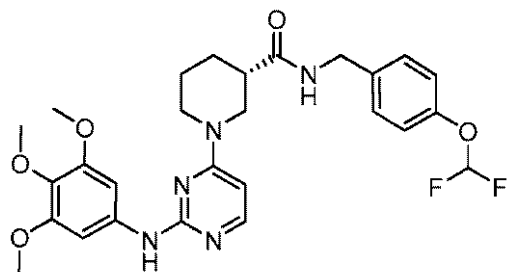
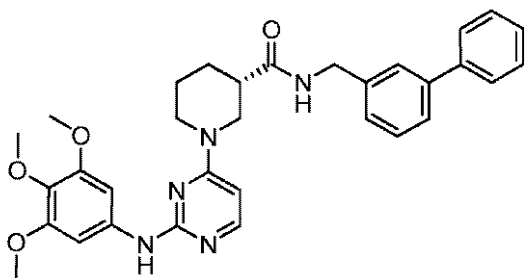


10

20

30

## 【化 1 6 8】

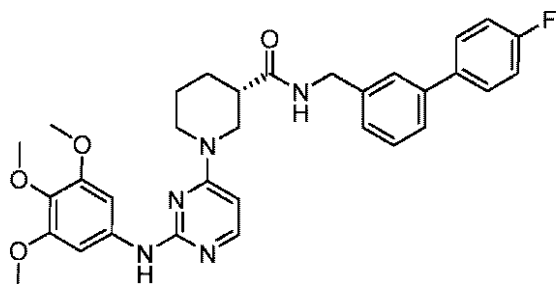


10

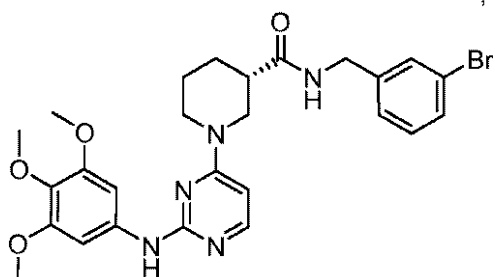
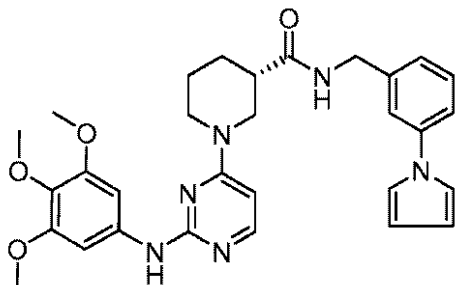
20

30

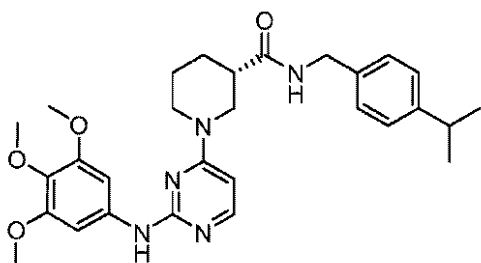
## 【化 1 6 9】



10

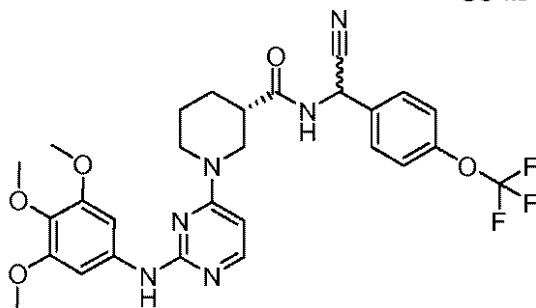


20



30

もしくは



40

またはその薬学的に受容可能な塩から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 1)

治療上有効な量の項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア、もしくは希釈剤を含む、薬学的組成物。

(項目 4 2)

がんを処置するための方法であって、該方法は、被験体に、有効量の項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくは項目 4 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 4 3)

50

前記被験体は、A L K 融合タンパク質を発現するがんを有する、項目 4 2 に記載の方法。

( 項目 4 4 )

前記 A L K 融合タンパク質は、E M L 4 - A L K 融合タンパク質もしくは N P M - A L K 融合タンパク質である、項目 4 3 に記載の方法。

( 項目 4 5 )

前記被験体は、ヒトがん患者であり、前記がんは、腺がん、肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、結腸直腸がん、リンパ腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、中皮腫、黒色腫、神経膠芽細胞腫、びまん性大細胞型 B 細胞型リンパ腫、全身性組織球症、もしくは炎症性筋線維芽細胞性腫瘍から選択される、項目 4 2 に記載の方法。

( 項目 4 6 )

A L K 活性を阻害することが望ましい状態を処置するための方法であって、該方法は、被験体に、有効量の項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくは項目 4 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

( 項目 4 7 )

がんを処置することにおける使用のための、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくは項目 4 1 に記載の薬学的組成物。

( 項目 4 8 )

A L K を阻害することにおける使用のための、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくは項目 4 1 に記載の薬学的組成物。

( 項目 4 9 )

A L K 融合タンパク質を発現するがんを処置することにおける使用のための、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくは項目 4 1 に記載の薬学的組成物。

( 項目 5 0 )

E M L 4 - A L K 融合タンパク質もしくは N P M - A L K 融合タンパク質を発現するがんを処置することにおける使用のための、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくは項目 4 1 に記載の薬学的組成物。

( 項目 5 1 )

がんを処置するための医薬の調製における、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

( 項目 5 2 )

A L K を阻害するための医薬の調製における、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

( 項目 5 3 )

A L K 融合タンパク質を発現するがんを処置するための医薬の調製における、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

( 項目 5 4 )

E M L 4 - A L K 融合タンパク質もしくは N P M - A L K 融合タンパク質を発現するがんを処置するための医薬の調製における、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

**【 0 0 8 1 】**

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の説明および特許請求の範囲から、当業者  
に明らかになる。

**【 発明を実施するための形態 】**

**【 0 0 8 2 】**

( 発明の詳細な説明 )

別段示されなければ、本明細書および特許請求の範囲において使用される成分の量、反  
応条件などを表すすべての数字は、すべての場合において、用語「約」によって修飾され  
ていると理解されるべきである。よって、そうでないと示されなければ、以下の本明細書  
および添付の特許請求の範囲において示される数値パラメーターは、それぞれの試験測定  
値において見いだされた標準偏差に依存して変動し得る近似値である。

10

20

30

40

50



## 【0083】

本明細書で使用される場合、任意の変数が化学式において1回より多く生じる場合、各出現に対するその記述は、あらゆる他の出現におけるその記述とは無関係である。化学構造および化学名が矛盾する場合、上記化学構造は、上記化合物の正体を決定する。本開示の化合物は、1個以上のキラル中心および/もしくは二重結合を含み得、従って、立体異性体（例えば、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマーもしくはジアステレオマー）として存在し得る。よって、全体としてもしくは部分的に、関連する立体配置とともに、記載される本明細書の範囲内の任意の化学構造は、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋な、エナンチオマーとして純粋な、もしくはジアステレオマーとして純粋な）ならびにエナンチオマーおよび立体異性体混合物を含む、示される化合物のすべての考えられるエナンチオマーおよび立体異性体を包含する。エナンチオマーおよび立体異性体混合物は、当業者に周知の分離技術もしくはキラル合成技術を使用して、成分のエナンチオマーもしくは立体異性体へと分離され得る。

10

## 【0084】

本発明の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）もしくは二重結合を有し得る；ラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体および個々の異性体は、すべて本発明の範囲内に包含されると解釈される。さらに、アトロブ異性体およびこれらの混合物（例えば、互いに結合した2個の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環の周りの制限された回転から生じるもの）は、本発明の範囲内に包含されると解釈される。

20

## 【0085】

本明細書で使用される場合、および別段示されなければ、用語「立体異性体」もしくは「立体異性的に純粋な」とは、その化合物の一方の立体異性体を実質的に含まない、他方の化合物の立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、上記化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、上記化合物の他方のジアステレオマーを実質的に含まない。代表的な立体異性的に純粋な化合物は、上記化合物の一方の立体異性体の約80重量%超および上記化合物の他方の立体異性体の約20重量%未満、より好ましくは、上記化合物の一方の立体異性体の約90重量%超および上記化合物の他方の立体異性体の約10重量%未満、さらにより好ましくは、上記化合物の一方の立体異性体の約95重量%超および上記化合物の他方の立体異性体の約5重量%未満、および最も好ましくは、上記化合物の一方の立体異性体の約97重量%超および上記化合物の他方の立体異性体の約3重量%未満を含む。構造の立体化学配置もしくは構造の一部の立体化学配置が、例えば、太線もしくは破線で示されない場合、上記構造もしくは上記構造の一部は、そのすべての立体異性体を包含するとして解釈されるべきである。波線で描かれた結合は、両方の立体異性体が包含されることを示す。

30

## 【0086】

本発明の種々の化合物は、1つ以上のキラル中心を含み、エナンチオマーのラセミ体混合物、ジアステレオマーの混合物、またはエナンチオマーとしてもしくは光学的に純粋な化合物として存在し得る。本発明は、このような化合物の立体異性的に純粋な形態の使用、ならびにそれら形態の混合物の使用を包含する。例えば、本発明の特定の化合物のエナンチオマーを等量もしくは非等量含む混合物は、本発明の方法および組成物において使用され得る。これら異性体は、標準的な技術（例えば、キラルカラムもしくはキラル分離剤）を使用して、不斉合成され得るかもしくは分離され得る。例えば、Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al. (1997) *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*

40

50

p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照のこと。  
【0087】

当業者に公知であるように、本発明の特定の化合物は、1種以上の互変異性形態において存在し得る。1つの化学構造は、1つの互変異性形態を表すためだけに使用され得るので、所定の構造式の化合物への言及は、好都合に上記構造式によって表される構造の互変異性体を含むことは理解される。

【0088】

本開示の化合物は、式Iの化合物およびそのすべての薬学的に受容可能な形態を含むが、これらに限定されない。本明細書に記載される化合物の薬学的に受容可能な形態としては、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、結晶形態（同質異像および包接化合物を含む）、キレート、非共有結合複合体、プロドラッグ、およびこれらの混合物が挙げられる。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に受容可能な塩の形態にある。本明細書で使用される場合、用語「化合物」は、上記化合物自体のみならず、その薬学的に受容可能な塩、その溶媒和物、そのキレート、その非共有結合複合体、そのプロドラッグ、および上述のうちのいずれかの混合物もまた包含する。いくつかの実施形態において、用語「化合物」は、上記化合物自体、その薬学的に受容可能な塩、上記化合物の互変異性体、上記互変異性体の薬学的に受容可能な塩、およびエステルプロドラッグ（例えば、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルエステル)を包含する。他の実施形態において、用語「化合物」は、上記化合物自体、その薬学的に受容可能な塩、上記化合物の互変異性体、上記互変異性体の薬学的に受容可能な塩を包含する。

【0089】

上記のように、プロドラッグはまた、化学的実体の範囲内に入る（例えば、式Iの化合物のエステルもしくはアミド誘導体）。用語「プロドラッグ」は、患者に投与された場合、例えば、上記プロドラッグの代謝プロセスの際に、式Iの化合物になる任意の化合物を含む。プロドラッグの例としては、式Iの化合物における官能基（例えば、アルコール、カルボン酸、エーテル、エステル、もしくはアミノ基）のアセテート、ホルメート、ベンゾエート、カルボメトキシ、カルボエトキシなどの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0090】

用語「溶媒和物」とは、溶媒と化合物との相互作用によって形成される化合物に言及する。適切な溶媒和物は、薬学的に受容可能な溶媒和物（例えば、水和物（一水和物および半水和物を含む））である。

【0091】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する原子のうちの1個以上において、不自然な割合の原子の同位体を含み得る。例えば、上記化合物は、放射活性同位体（例えば、トリチウム（<sup>3</sup>H）、ヨウ素-125（<sup>125</sup>I）もしくは炭素-14（<sup>14</sup>C））で放射標識され得る。放射標識された化合物は、治療剤もしくは予防剤、研究用試薬（例えば、GPR40アッセイ試薬）、および診断剤（例えば、インビボ画像化剤）として有用である。本発明の化合物のすべての同位体バリエーションは、放射活性であろうとそうでなかろうと、本発明の範囲内に包含されると解釈される。例えば、変数がHであるといわれる場合、これは、その変数が、重水素（D）もしくはトリチウム（T）でもあり得ることを意味する。

【0092】

「ALK」とは、未分化リンパ腫キナーゼ（チロシンキナーゼ）に言及する。ALKは、もともと、未分化大細胞リンパ腫と関連したt(2;5)染色体再配列においてキメラのヌクレオフォスミン-ALKタンパク質の一部として同定された。

【0093】

「EML4-ALK融合タンパク質」とは、棘皮動物微小管関連タンパク質様4（EML4）およびALKの融合から生じるタンパク質に言及する。

## 【0094】

「NPM - ALK融合タンパク質」とは、ヌクレオフォスミン(NPM)とALKとの融合から生じるタンパク質に言及する。

## 【0095】

「アルキル」とは、親アルカンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって得られる、飽和した、分枝状、直鎖状、もしくは環式の一価の炭化水素基に言及する。代表的なアルキル基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メチル、エチル、プロピル（例えば、プロパン-1-イル、プロパン-2-イル、およびシクロプロパン-1-イル）、ブチル（例えば、ブタン-1-イル、ブタン-2-イル、2-メチル-プロパン-1-イル、2-メチル-プロパン-2-イル、シクロブタン-1-イル、tert-ブチルなど）。特定の実施形態において、アルキル基は、1～20個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個の炭素原子を含むのに対して、他の実施形態において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、アルキル基は、1個もしくは2個の炭素原子を含む。環式および分枝鎖のアルキル基は、少なくとも3個の炭素原子を含み、代表的には、3～7個、もしくはいくつかの実施形態において、3～6個の炭素原子を含む。1～6個の炭素原子を有するアルキル基は、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル基と言及され得、1～4個の炭素原子を有するアルキル基は、 $-(C_1 - C_4)$ アルキルと言及され得る。

## 【0096】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、親アルケンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって得られる、不飽和の分枝状、直鎖状、もしくは環式の炭化水素基に言及する。上記基は、上記二重結合についてZ形態もしくはE形態（シスもしくはトランス）のいずれかにあり得る。代表的なアルケニル基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：エテニル；プロペニル（例えば、プロプ-1-エン-1-イル、プロプ-1-エン-2-イル、プロプ-2-エン-1-イル（アリル）、プロプ-2-エン-2-イル、シクロプロプ-1-エン-1-イル；シクロプロプ-2-エン-1-イル）；ブテニル（例えば、ブト-1-エン-1-イル、ブト-1-エン-2-イル、2-メチル-プロプ-1-エン-1-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3-ジエン-2-イル、シクロブト-1-エン-1-イル、シクロブト-1-エン-3-イル、シクロブタ-1,3-ジエン-1-イル）；など。特定の実施形態において、アルケニル基は、2～20個の炭素原子を有し、他の実施形態において、2～6個の炭素原子を有する。2～6個の炭素原子を有するアルケニル基は、 $-(C_2 - C_6)$ アルケニル基と言及され得る。

## 【0097】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、親アルキンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって得られる、不飽和の分枝状もしくは直鎖状の炭化水素に言及する。代表的なアルキニル基としては、エチニル；プロピニル；ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、アルキニル基は、2～20個の炭素原子を有し、他の実施形態において、2～6個の炭素原子を有する。2～6個の炭素原子を有するアルキニル基は、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル基と言及され得る。

## 【0098】

「アルコキシ」とは、Rが本明細書で定義されるアルキル基を表す、ラジカル-ORに言及する。代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルコキシ基は、上記R基の中に1～10個の炭素原子、1～6個の炭素原子もしくは1～4個の炭素原子を含む。1～6個の炭素原子を含むアルコキシ基は、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキルもしくは $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル基と称され得る。いくつかの実施形態において、アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含み得、 $-O(C_1 - C_4)$ アルキルもしくは $-O-(C_1 - C_4)$

10

20

30

40

50

）アルキル基と称され得る。

【 0 0 9 9 】

「アルキレン」とは、親アルカンから 2 個の水素原子を除去することによって得られる二価の飽和炭化水素基に言及する。アルキレン基の例としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)(H)-$ などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキレンは、1～6 個の炭素原子を含み得、他の実施形態においては、1～4 個の炭素原子を含み得る。このような基は、 $-(C_1-C_6)$  アルキレン - および  $-(C_1-C_4)$  アルキレン - 基と称され得る。

【 0 1 0 0 】

「アリール」とは、親芳香族環系の 1 個の炭素原子から 1 個の水素原子を除去することによって得られる、一価の芳香族炭化水素基に言及する。アリールは、単環式の炭素環芳香族環（例えば、ベンゼン）；二環式環系（ここで少なくとも 1 個の環は、炭素環式かつ芳香族である）（例えば、ナフタレン、インダン、およびテトラリン）；および三環式環系（ここで少なくとも 1 個の環は、炭素環式かつ芳香族である）（例えば、フルオレン）を含む。アリール基は、一方の環が炭素環式の芳香族環であり、他方の環が芳香族でなく、複素環もしくは炭素環式（*carcocylic*）であり得る縮合環系を含み得る。例えば、アリール基は、炭素環式の芳香族環が、N、O、および S から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む 5 員～7 員の複素環式環に縮合している系を含む。特定の実施形態において、アリール基は、6～10 個の炭素原子を含む。このような基は、 $C_6-C_{10}$  アリール基と言及され得る。しかし、アリールは、以下で別個に定義されるヘテロアリールを包含せず、決して重複しない。よって、1 個以上の炭素環式芳香族環が複素環式芳香族環と縮合される場合、得られる環系は、本明細書で定義される、ヘテロアリールであって、アリールではない。二環式および三環式のアリール基は、芳香族である少なくとも 1 個の環を含む。このような系における他方の環は、部分不飽和であり得る。例えば、テトラリン（1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン）は、飽和を含む環に縮合されたベンゼン環を含み、従って、部分飽和である。部分飽和環を有する他のアリール基の例としては、インダン、1, 4 - ジヒドロナフタレン、クロマン、2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*] [1, 4] ジオキシン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、およびインドリンが挙げられるが、これらに限定されない。このような系の非芳香族環はまた、O に二重結合した炭素を含み得る。このようなアリール基の例としては、2 - インダノン、1 - インダノン、3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 (1H) - オン、クロマン - 3 - オン、インドリン - 2 - オン、および 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 (4H) - オンが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 0 1 】

「カルボニル」とは、ラジカル - C (O) もしくは  $-C(=O)$  基に言及する。

【 0 1 0 2 】

「カルボキシ」とは、ラジカル - C (O) OH に言及する。

【 0 1 0 3 】

「シアノ」とは、ラジカル - CN に言及する。

【 0 1 0 4 】

「シクロアルキル」とは、飽和もしくは不飽和であるが、非芳香族である環式のアルキル基に言及する。飽和の特定のレベルが意図される場合、命名法「シクロアルカニル」、もしくは「シクロアルケニル」が使用される。代表的なシクロアルキル基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどから得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、上記シクロアルキル基は、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル（例えば、例えば、 $C_3-C_6$  シクロアルキル）であり得る。

【 0 1 0 5 】

「複素環式」、「ヘテロシクロ」もしくは「ヘテロシクリル」とは、1 個以上の炭素原子（および任意の結合される水素原子）が、同じかもしくは異なるヘテロ原子および結合

10

20

30

40

50

される水素原子（適切な場合に）で独立して置き換えられている、飽和もしくは不飽和であるが、非芳香族である環式炭化水素基に言及する。上記炭素原子を置き換えるべき代表的なヘテロ原子としては、N、O、およびSが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、3～10個の環員を含み、そのうちの1個、2個、もしくは3個の環員は、N、O、もしくはSから独立して選択される。他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、5～7個の環員を含み、そのうちの1個、2個、もしくは3個は、N、O、もしくはSから独立して選択されるヘテロ原子である。代表的なヘテロシクリル基としては、エポキシド、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランなどから得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。置換されたヘテロシクリルとしてはまた、1個以上のオキソ（=O）もしくはオキシド（-O<sup>-</sup>）置換基で置換された環系、例えば、ピペリジニルN-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニルおよび1,1-ジオキソ-1-チオモルホリニルが挙げられる。

10

**【0106】**

「疾患」とは、任意の疾患、障害、状態、症状、もしくは適応症に言及する。

**【0107】**

「ハロ」もしくは「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード基に言及する。

**【0108】**

「ハロアルキル」とは、少なくとも1個の水素がハロゲンで置き換えられているアルキル基に言及する。従って、用語「ハロアルキル」は、モノハロアルキル（1個のハロゲン原子で置換されたアルキル）およびポリハロアルキル（2個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル）を含む。用語「ペルハロアルキル」とは、別段述べられなければ、水素原子の各々が、ハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を意味する。例えば、用語「ペルハロアルキル」としては、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1,1,1-トリフルオロ-2-ブロモ-2-クロロエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

**【0109】**

「ヘテロアリール」とは、親ヘテロ芳香族環系の1個の原子から1個の水素原子を除去することによって得られた一価のヘテロ芳香族基に言及する。ヘテロアリール基は、代表的には、N、O、およびSから選択される、1個以上の（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）、または特定の実施形態において、1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む（残りの環原子は炭素である）、5員～10員の芳香族の、単環式および二環式の環を含む。用語ヘテロアリールはまた、N、O、およびSから選択される1個以上の（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個の）、または特定の実施形態において、1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含み（残りの環原子は炭素である）、ここで少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環の中に存在する、三環式環系を包含し得る。例えば、ヘテロアリールは、5員～7員のシクロアルキル環に、もしくは炭素環式芳香族環に、もしくは5～7員のヘテロ芳香族環に縮合した5員～7員のヘテロ芳香族環を含み、ヘテロアリールは、5員～7員の複素環式環に縮合した5員～7員のヘテロ芳香族環を含む。環のうちのただ1個が1個以上のヘテロ原子を含む、縮合された、二環式のヘテロアリール環系に関しては、結合点は、上記ヘテロ芳香族環もしくは炭素環式環にあり得る。上記ヘテロアリール基の中のS原子およびO原子の総数が1を超える場合、それらヘテロ原子は、互いに隣り合わない。特定の実施形態において、上記ヘテロアリール基の中のS原子およびO原子の総数は、2を超えない。特定の実施形態において、上記芳香族複素環の中のS原子およびO原子の総数は、1を超えない。ヘテロアリールは、上記で定義されるように、アリールを包含せず、アリールと重複しない。代表的なヘテロアリール基としては、アクリジン、カルバゾール、-カルボリン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イ

30

40

50

ソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾールなどから得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、上記ヘテロアリアル基は、5～20員のヘテロアリアルであり得る（例えば、例えば、5～10員のヘテロアリアル）。特定の実施形態において、ヘテロアリアル基は、チオフエン、ピロール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、オキサゾール、テトラゾール、およびピラジンから得られるものであり得る。

10

#### 【0110】

「スルホニル」とは、Rが、本明細書で定義されるような、アルキル、置換されたアルキル、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクリル、置換されたアリアル、もしくは置換されたヘテロアリアル基である、ラジカル -  $S(O)_2R$  に言及する。代表的な例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0111】

「スルファニル」とは、Rが、本明細書で定義されるように必要に応じて置換され得る、本明細書で定義されるような、アルキル、置換されたアルキル、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクリル、置換されたアリアル、もしくは置換されたヘテロアリアル基である、ラジカル -  $SR$  に言及する。代表的な例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0112】

「薬学的に受容可能な」とは、動物における使用、およびより具体的には、ヒトにおける使用が、一般に認められているということに言及する。

#### 【0113】

「薬学的に受容可能な塩」とは、薬学的に受容可能であり、親化合物の所望の薬理的活性を有する化合物の塩に言及する。このような塩としては、以下が挙げられる：（１）無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）と形成されるか；または有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸など）と形成される、酸付加塩；あるいは（２）親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、もしくはアルミニウムイオン）によって置き換えられる場合に形成される塩；または有機塩基（例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N - メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミンなど）と配位結合する場合に形成される塩。

30

#### 【0114】

「薬学的に受容可能な賦形剤」、「薬学的に受容可能なキャリア」、もしくは「薬学的に受容可能なアジュバント」とは、それぞれ、本開示の少なくとも１種の化合物と一緒に投与される賦形剤、キャリアもしくはアジュバントに言及する。「薬学的に受容可能なビヒクル」とは、本開示の少なくとも１種の化合物と一緒に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤もしくはキャリアのうちのいずれかに言及する。

40

#### 【0115】

「立体異性体」とは、空間における構成原子の配置において異なる異性体に言及する。互いの鏡像でありかつ光学的に活性である立体異性体は、「エナンチオマー」といわれ、互いの鏡像ではなくかつ光学的に活性である立体異性体は、「ジアステレオマー」といわれる。

#### 【0116】

50

「被験体」とは、哺乳動物およびヒトを含む。用語「ヒト」および「被験体」は、本明細書において交換可能に使用される。

【0117】

「治療上有効な量」とは、疾患、疾患もしくは障害の臨床症状のうちの少なくとも1つを処置するために被験体に投与される場合、上記疾患、障害、もしくは症状のためのこのような処置に影響を及ぼすのに十分である化合物の量に言及する。上記「治療上有効な量」は、上記化合物、上記疾患、障害、および/または上記疾患もしくは障害の症状、上記疾患、障害、および/または上記疾患もしくは障害の症状の重篤度、処置されるべき被験体の年齢、ならびに/あるいは処置されるべき被験体の体重に依存して、変動し得る。任意の所定の場合における適切な量は、当業者に容易に明らかであり得るか、または慣用的な実験法によって決定され得る。

10

【0118】

任意の疾患もしくは障害を「処置する」もしくは「処置」とは、疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状のうちの少なくとも1つを、停止させるかもしくは改善すること、疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状のうちの少なくとも1つを獲得するリスクを低下させること、疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状のうちの少なくとも1つの発生を低下させること、あるいは疾患、障害、または疾患もしくは障害の臨床症状のうちの少なくとも1つを発生させるリスクを低下させることに言及する。「処置すること」もしくは「処置」はまた、上記疾患もしくは障害を、物理的に（例えば、認識できる症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメーターの安定化）、またはその両方で阻害すること、あるいは少なくとも1つの物理的パラメーター（上記被験体に認識されていない場合もある）を阻害することに言及する。さらに、「処置する」もしくは「処置」は、疾患もしくは障害に曝され得るか、またはその素因があり得る上記被験体において（上記被験体が、上記疾患もしくは障害を未だ経験しておらず、その症状を見せてもいないとしても）、上記疾患もしくは障害、または少なくともその症状の始まりを遅らせることに言及する。

20

【0119】

本開示の実施形態に対して、ここで詳細に言及がなされる。本開示の特定の実施形態が記載されるが、本開示の実施形態を、その記載される実施形態に限定するとは解釈されないことが理解される。反対に、本開示の実施形態への言及は、添付の特許請求の範囲によって定義されるように、本開示の実施形態の趣旨および範囲内に含まれ得る代替物、改変、および等価物を網羅すると解釈される。

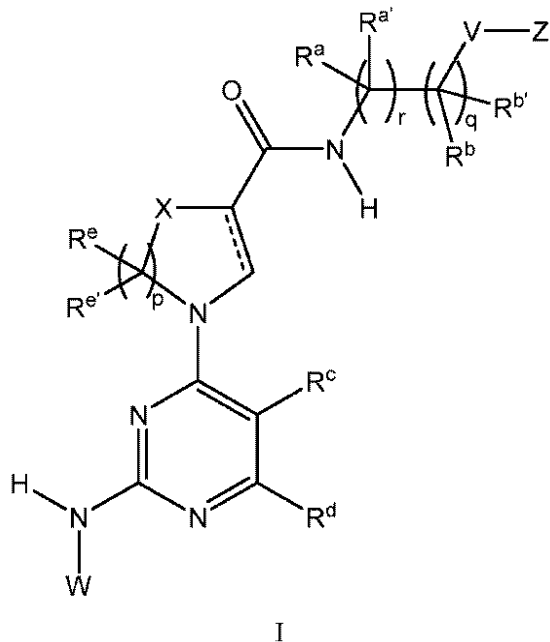
30

【0120】

一局面において、本発明は、式Iの化合物：

【0121】

## 【化 3 9】



10

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、上記立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物を提供し、

20

ここで：

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ から選択され；

Vは、存在しないか、または $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NH-$ から選択され；ここでVが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NH-$ である場合、rは、1でありかつqは1であり；

下付文字pは、0、1、2、もしくは3から選択され、ここでpが0である場合、Xは、 $CH_2$ であり；

下付文字qは、0もしくは1から選択され；

下付文字rは、0もしくは1から選択され；

記号

30

## 【0 1 2 2】

## 【化 4 0】

-----

は、結合が単結合もしくは二重結合であり得ることを示し；

Zは、 $C_6 - C_{10}$ アリール、またはO、S、もしくはNから独立して選択される1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールであり、ここで上記 $C_6 - C_{10}$ アリールもしくは上記5～10員のヘテロアリールは、置換されていないか、または $-Z'$ 、 $-O-Z'$ 、 $-S-Z'$ 、 $-NH-Z'$ 、 $-CH_2Z'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH-Z'$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH-Z'$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NH-SO_2-Z'$ 、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NHC(=O)-Z'$ 、 $-SO_2-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2-Z'$ 、 $-SO-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $NH-C(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)-Z'$ 、 $-C(=O)-O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_4)$ アルキレン- $NH_2$ 、 $-C(=O)NH-(C_1$

40

50



- C<sub>4</sub>) アルキレン - NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、 - C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - OH、 - OH、 - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 - SH、 - S - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、 - OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換され；そして上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール上の 2 個の隣接する置換基は、結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに、上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールおよび上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、さらに、二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、または上記環のうちの一方は、部分飽和であり得かつ他方の環は、芳香族であり得、そして上記部分飽和環もしくは上記芳香族環のいずれかは、V が存在する場合には V に、または V が存在しない場合には R<sup>b</sup> および R<sup>b</sup> ' を有する C 原子に、または V が存在せずかつ q が 0 である場合には R<sup>a</sup> および R<sup>a</sup> ' を有する C 原子に、または V が存在せず、q が 0 でありかつ r が 0 である場合には C ( = O ) に結合される N 原子に結合され得；さらにここで、二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上記部分飽和環は、- C ( = O ) - 環員を含み得；

10

Z' は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または - F、- Cl、- Br、- I、- C<sub>1</sub>N、- NO<sub>2</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルケニル、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキニル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - OH、- NH<sub>2</sub>、- NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- C ( = O ) N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- SO<sub>2</sub> N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- NH SO<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- NH C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- SO<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- SO - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- CO<sub>2</sub> H、- C ( = O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - NH ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )、- C ( = O ) NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - N ( ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル )<sub>2</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン - C ( = O ) - OH、- OH、- O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- SH、- S - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換され；

20

30

40

R<sup>a</sup> および R<sup>a</sup> ' は、r が 0 である場合には存在しないか、または - H、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- C<sub>1</sub>N、- OH、もしくは - CF<sub>3</sub> から独立して選択されるか；あるいは R<sup>a</sup> および R<sup>a</sup> ' は、= O を一緒に表し得るか；あるいは R<sup>a</sup> および R<sup>a</sup> ' は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、3 ~ 6 員を有するシクロアルキル環を形成し得；

R<sup>b</sup> および R<sup>b</sup> ' は、q が 0 である場合には存在しないか、または - H、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、- C<sub>1</sub>N、- OH、もしくは - CF<sub>3</sub> から独立して選択されるか；あるいは R<sup>b</sup> および R<sup>b</sup> ' は、= O を一緒に表し得るか；あるいは R<sup>b</sup> および R<sup>b</sup> ' は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、3 ~ 6 員を有するシクロアルキル環を形成し得

50

;  
 $R^c$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、もしくは  
 $-I$  から選択され;

$R^d$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、もしくは  
 $-I$  から選択され;

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、 $-H$  もしくは  $-(C_1 - C_6)$  アルキル から独立して選択され;

$W$  は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $O$ 、 $S$ 、もしくは  $N$  から独立して選択される 1 個、2 個、  
 3 個もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または  $O$ 、 $S$ 、も  
 しくは  $N$  から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロ  
 シクリルであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、  
 もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-W'$ 、 $-O -$   
 $W'$ 、 $-S - W'$ 、 $-CH_2 - W'$ 、 $-N(H) - W'$ 、 $-O - CH_2 - W'$ 、 $-C(=$   
 $O) - W'$ 、 $-C(=O)NH - W'$ 、 $-SO_2NH - W'$ 、 $-NH SO_2 - W'$ 、 $-N$   
 $H C(=O) - W'$ 、 $-SO_2 - W'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NO$   
 $2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキ  
 ニル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン  $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$  アルキル  
 $)$ 、 $-N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$  アルキル  
 $)$ 、 $-C(=O)N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$   
 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$  アルキル) $-SO_2N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$   
 $-NH SO_2 - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-NHC(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル  
 $-SO_2 - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$   
 $アルキレン - NH - C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)$   
 $-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、  
 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン  $-NH_2$ 、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4)$   
 $アルキレン - NH((C_1 - C_4)$  アルキル) $-C(=O)NH - (C_1 - C_4)$   
 $アルキレン - N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン  $-C(=O)$   
 $-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン  $-C(=O) - O - (C_1 -$   
 $C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン  $-C(=O) - OH$ 、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 -$   
 $C_6)$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは  
 $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に  
 応じて置換され;そして上記  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリ  
 ール上の 2 個の隣接する置換基は、結合して、 $O$ 、 $N$ 、もしくは  $S$  から選択される 0 個、1  
 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得;そしてさらに、  
 上記  $C_6 - C_{10}$  アリールおよび上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二  
 環式であり得、さらに二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロア  
 リールの両方の環は、芳香族であり得るか、または上記環のうちの一方は、部分飽和であ  
 り得かつ他方の環は、芳香族であり得、そして上記部分飽和環もしくは上記芳香族環のい  
 ずれかは、 $W$  が結合される  $N$  原子に結合され得;そしてさらに、二環式  $C_6 - C_{10}$  アリ  
 ールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上記部分飽和環は、 $-C(=O) -$  環  
 員を含み得、上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリル基は、 $-C(=O) -$  環員を含み得;そして

$W'$  は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $O$ 、 $S$ 、もしくは  $N$  から独立して選択される 1 個、2  
 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または  $O$ 、 $S$   
 、もしくは  $N$  から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘ  
 テロシクリルであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリ  
 ール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-F$ 、 $-Cl$ 、  
 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2 - C_6)$   
 アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン  $-OH$ 、 $-NH$   
 $_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4)$  アルキル) $-N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=$   
 $O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4)$  アルキル) $-C(=O)N((C_1 -$   
 $C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4)$  アルキル) $-S$

10

20

30

40

50

$O_2N((C_1 - C_4) \text{アルキル})_2$ 、 $-NH SO_2 - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-NH C(=O) - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-SO - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - NH - C(=O) - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O) - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O) - O - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4) \text{アルキレン} - NH_2$ 、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4) \text{アルキレン} - NH((C_1 - C_4) \text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4) \text{アルキレン} - N((C_1 - C_4) \text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - C(=O) - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - C(=O) - O - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - C(=O) - OH$ 、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6) \text{アルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S - (C_1 - C_6) \text{アルキル}$ 、 $-OCF_3$ 、もしくは  $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換される。

10

#### 【0123】

式 I の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、上記立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物のいくつかの実施形態において、

X は、 $-CH_2-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  から選択され；

V は、存在しないか、または  $-CH_2-$ 、 $-O-$  もしくは  $-S-$  から選択され；ここで V が  $-O-$ 、 $-S-$  である場合に、r は、1 でありかつ q は、1 であり、

下付文字 p は、0、1、2、もしくは 3 から選択され、ここで p が 0 である場合に、X は  $CH_2$  であり；

20

下付文字 q は、0 もしくは 1 から選択され；

下付文字 r は、0 もしくは 1 から選択され；

記号

#### 【0124】

#### 【化 4 1】

-----

は、結合が単結合もしくは二重結合であり得ることを示し；

Z は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、または O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、置換されていないか、または  $-Z'$ 、 $-OZ'$ 、 $-CH_2Z'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6) \text{アルキル}$ 、 $-(C_2 - C_6) \text{アルケニル}$ 、 $-(C_2 - C_6) \text{アルキニル}$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_4) \text{アルキル})$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH((C_1 - C_4) \text{アルキル})$ 、 $-C(=O)N((C_1 - C_4) \text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH((C_1 - C_4) \text{アルキル})$ 、 $-SO_2N((C_1 - C_4) \text{アルキル})_2$ 、 $-NH SO_2 - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-NHC(=O) - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-SO - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - NH - C(=O) - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O) - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O) - O - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4) \text{アルキレン} - NH_2$ 、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4) \text{アルキレン} - NH((C_1 - C_4) \text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4) \text{アルキレン} - N((C_1 - C_4) \text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - C(=O) - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - C(=O) - O - (C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{アルキレン} - C(=O) - OH$ 、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6) \text{アルキル}$ 、 $-SH$ 、 $-S - (C_1 - C_6) \text{アルキル}$ 、 $-OCF_3$ 、もしくは  $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換され；そして上記  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール上の 2 個の隣接する置換基は、結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そし

30

40

50

てさらに、上記  $C_6 - C_{10}$  アリールおよび上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、さらに二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、または上記環のうちの一方は、部分飽和であり得かつ他方の環は、芳香族であり得、そして上記部分飽和環もしくは上記芳香族環のいずれかは、V が存在する場合には V に、または V が存在しない場合には  $R^b$  および  $R^{b'}$  を有する C 原子に、または V が存在せずかつ q が 0 である場合には  $R^a$  および  $R^{a'}$  を有する C 原子に、または V が存在せず、q が 0 でありかつ r が 0 である場合には  $C(=O)$  に結合される N 原子に結合され得；そしてさらに、二環式  $C_6 - C_{10}$  アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上記部分飽和環は、 $-C(=O)-$  環員を含み得；

10

$Z'$  は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-N(C_1 - C_4)$  アルキル $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-C(=O)N(C_1 - C_4)$  アルキル $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO_2N(C_1 - C_4)$  アルキル $_2$ 、 $-NHSO_2$   $-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-NHC(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO_2 - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH - C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン- $NH(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-C(=O)NH - (C_1 - C_4)$  アルキレン- $N(C_1 - C_4)$  アルキル $_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O) - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O) - O - (C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルキレン- $C(=O) - OH$ 、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OCF_3$ 、もしくは  $-OCHF_2$  から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換され；

20

30

$R^a$  および  $R^{a'}$  は、r が 0 である場合には存在しないか、または  $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、もしくは  $-CF_3$  から独立して選択されるか；あるいは  $R^a$  および  $R^{a'}$  は、 $=O$  を一緒に表し得；

$R^b$  および  $R^{b'}$  は、q が 0 である場合には存在しないか、または  $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、もしくは  $-CF_3$  から独立して選択されるか；あるいは  $R^b$  および  $R^{b'}$  は、 $=O$  を一緒に表し得；

$R^c$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、もしくは  $-I$  から選択され；

40

$R^d$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、もしくは  $-I$  から選択され；

$R^e$  および  $R^{e'}$  は、 $-H$  もしくは  $-(C_1 - C_6)$  アルキルから独立して選択され；

W は、 $C_6 - C_{10}$  アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記  $C_6 - C_{10}$  アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または  $-W'$ 、 $-OW'$ 、 $-CH_2 - W'$ 、 $N(H) - W'$ 、 $-O - CH_2 - W'$ 、 $-C(=O) - W'$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2$

50

- C<sub>6</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - OH、  
 - NH<sub>2</sub>、- NH ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- N ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )<sub>2</sub>、  
 - C ( = O ) NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- C ( = O ) N ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )、  
 - SO<sub>2</sub> N ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )<sub>2</sub>、- NH SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、  
 - NHC ( = O ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、  
 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH - C ( = O ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- C ( = O ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CO<sub>2</sub> H、  
 - C ( = O ) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- C ( = O ) NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH<sub>2</sub>、  
 - C ( = O ) NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、  
 - C ( = O ) NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - N ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )<sub>2</sub>、  
 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C ( = O ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C ( = O ) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、  
 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C ( = O ) - OH、- OH、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- SH、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、  
 - OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基で必要に応じて置換され；そして上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール上の 2 個の隣接する置換基は、結合して、O、N、もしくは S から選択される 0 個、1 個、もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の環を形成し得；そしてさらに、上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールおよび上記 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、単環式もしくは二環式であり得、さらに二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの両方の環は、芳香族であり得るか、または上記環のうちの一方は、部分飽和であり得かつ他方の環は、芳香族であり得、そして上記部分飽和環もしくは上記芳香族環のいずれかは、W が結合される N 原子に結合され得；そしてさらに、二環式 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールもしくは二環式 5 ~ 10 員のヘテロアリールの上記部分飽和環は、- C ( = O ) - 環員を含み得、上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリル基は、- C ( = O ) - 環員を含み得；そして

10

20

W' は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、O、S、もしくは N から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、または O、S、もしくは N から選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員のヘテロシクリルであり、ここで上記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、上記 5 ~ 10 員のヘテロアリール、もしくは上記 5 ~ 7 員のヘテロシクリルは、置換されていないか、または - F、- Cl、- Br、- I、- C<sub>1</sub>N、- NO<sub>2</sub>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - OH、- NH<sub>2</sub>、- NH ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- N ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) NH ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- C ( = O ) N ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> NH ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル)、- SO<sub>2</sub> N ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )<sub>2</sub>、- NH SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- NHC ( = O ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH - C ( = O ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- C ( = O ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- CO<sub>2</sub> H、- C ( = O ) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- C ( = O ) NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH<sub>2</sub>、  
 - C ( = O ) NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - NH ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )、  
 - C ( = O ) NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - N ( (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル )<sub>2</sub>、  
 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C ( = O ) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C ( = O ) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、  
 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - C ( = O ) - OH、- OH、- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- SH、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、  
 - OCF<sub>3</sub>、もしくは - OCHF<sub>2</sub> から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換される。

30

40

# 【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態において、p は、2 である。他の実施形態において、p は、1 であ

50

る。なおさらなる実施形態において、 $p$  は、3である。

【0126】

いくつかの実施形態において、 $r$  は、1である。いくつかのこのような実施形態において、 $r$  は、1でありかつ $q$  は、1である。他のこのような実施形態において、 $r$  は、1でありかつ $q$  は、0である。他の実施形態において、 $r$  は、0である。

【0127】

いくつかの実施形態において、 $V$  は、存在しない。他の実施形態において、 $V$  は、 $-CH_2-$ である。さらに他の実施形態において、 $V$  は、 $-O-$ である。

【0128】

いくつかの実施形態において、 $X$  は、 $-CH_2-$ である。さらに他の実施形態において、 $X$  は、 $-O-$ である。さらに他の実施形態において、 $X$  は、 $-S-$ である。なおさらなる実施形態において、 $X$  は、 $-N(H)-$ である。

【0129】

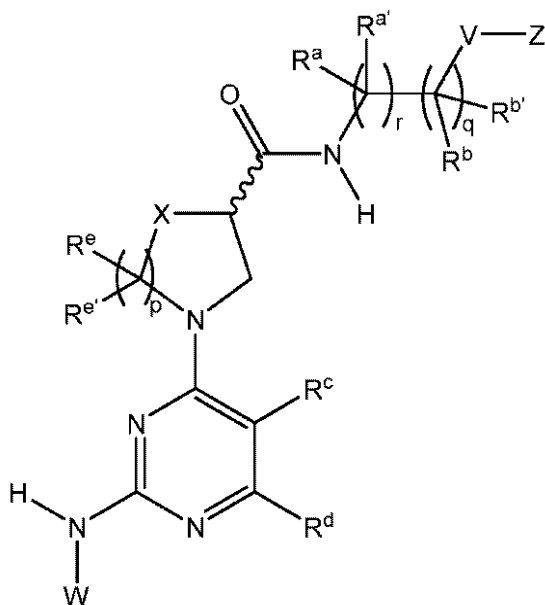
いくつかの実施形態において、 $q$  は、0である。さらに他の実施形態において、 $q$  は、1である。 $q$  が1であるいくつかの実施形態において、 $R^b$  および  $R^{b'}$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  から独立して選択されるか、または  $R^b$  および  $R^{b'}$  は、一緒になる場合、 $=O$ を表す。いくつかのこのような実施形態において、 $R^b$  および  $R^{b'}$  は、ともに  $-H$ である。 $q$  が1である他の実施形態において、 $R^b$  および  $R^{b'}$  は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル環を形成する。いくつかのこのような実施形態において、 $R^b$  および  $R^{b'}$  は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピル環を形成する。

【0130】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、式 I A の化合物：

【0131】

【化42】



IA

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、上記立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物であり、ここで記号

【0132】

【化43】

~~~~~

は、上記記号

【0133】

## 【化 4 4】



が結合されるキラル炭素原子が、R 立体化学配置、S 立体化学配置を有し得るか、または上記 R 立体化学配置を有する化合物および S 立体化学配置を有する化合物の混合物であり得ることを示し、ここで上記混合物は、ラセミ体であり得るか、または上記混合物は、上記 S 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、上記 R 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得るか、または上記混合物は、上記 R 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、上記 S 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得る。このような実施形態において、変数は、式 I の化合物の実施形態のうちのいずれかにおけるものと同じ意味を有する。

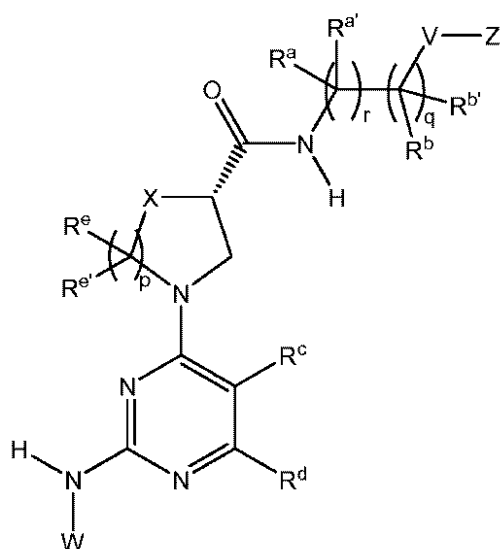
10

## 【 0 1 3 4】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、式 I B の化合物：

## 【 0 1 3 5】

## 【化 4 5】



20

IB

30

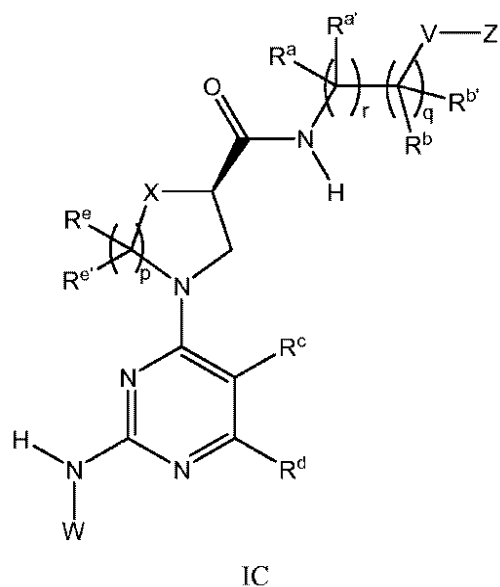
もしくはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 3 6】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、式 I C の化合物：

## 【 0 1 3 7】

## 【化 4 6】



10

もしくはその薬学的に受容可能な塩である。

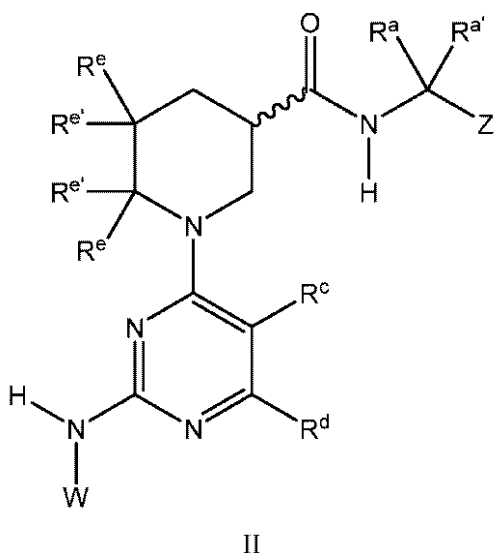
## 【0138】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、式 I I の化合物：

20

## 【0139】

## 【化 4 7】



30

もしくはその薬学的に受容可能な塩、その立体異性体、上記立体異性体の薬学的に受容可能な塩、またはこれらの混合物であり、ここで記号

## 【0140】

40

## 【化 4 8】

~~~~~

は、上記記号

## 【0141】

## 【化 4 9】

~~~~~

が結合されるキラル炭素原子が、R 立体化学配置、S 立体化学配置を有し得るか、または上記 R 立体化学配置を有する化合物および S 立体化学配置を有する化合物の混合物であり得ることを示し、ここで上記混合物は、ラセミ体であり得るか、または上記混合物は、上記 S 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、上記 R 立体化学配置を有する化合物の

50



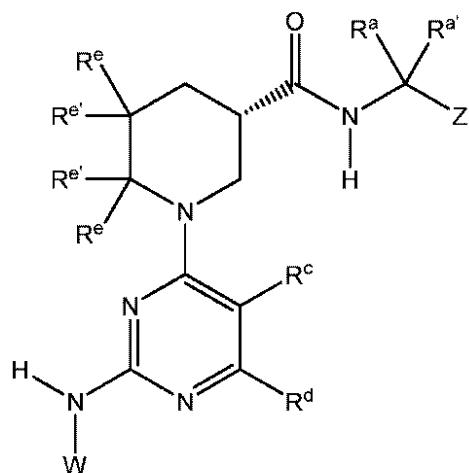
より多い量を含み得るか、または上記混合物は、上記 R 立体化学配置を有する化合物の量と比較して、上記 S 立体化学配置を有する化合物のより多い量を含み得る。

【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態において、式 I I の化合物は、式 I I A の化合物：

【 0 1 4 3 】

【 化 5 0 】



IIA

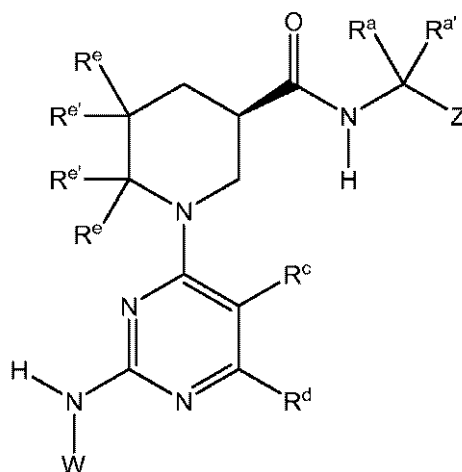
もしくはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態において、式 I I の化合物は、式 I I B の化合物：

【 0 1 4 5 】

【 化 5 1 】



IIB

もしくはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 1 4 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^e$  および  $R^{e'}$  は、 $-H$  もしくは  $-CH_3$  から独立して選択される。いくつかのこのような実施形態において、 $R^e$  および  $R^{e'}$  は、ともに  $-H$  である。

【 0 1 4 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、 $-H$  もしくは  $-CH_3$  から独立して選択される。いくつかのこのような実施形態において、 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、ともに  $-H$  である。

【 0 1 4 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピル、ブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル環を形成する。いくつかのこのような実施形態において、 $R^a$  および  $R^{a'}$  は、これらが結合される炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピル環を形成する。

【0149】

いくつかの実施形態において、 $R^c$  は、 $-H$  もしくは  $-CH_3$  から選択される。いくつかのこのような実施形態において、 $R^c$  は、 $-H$  である。

【0150】

いくつかの実施形態において、 $R^d$  は、 $-H$  もしくは  $-CH_3$  から選択される。いくつかのこのような実施形態において、 $R^d$  は、 $-H$  である。

10

【0151】

いくつかの実施形態において、 $Z$  は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4,4a,8a-ヘキサヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニル、ピリダジニル、ピラジニル、インダゾリル、イソチアゾリル、もしくはオキサゾリルである。

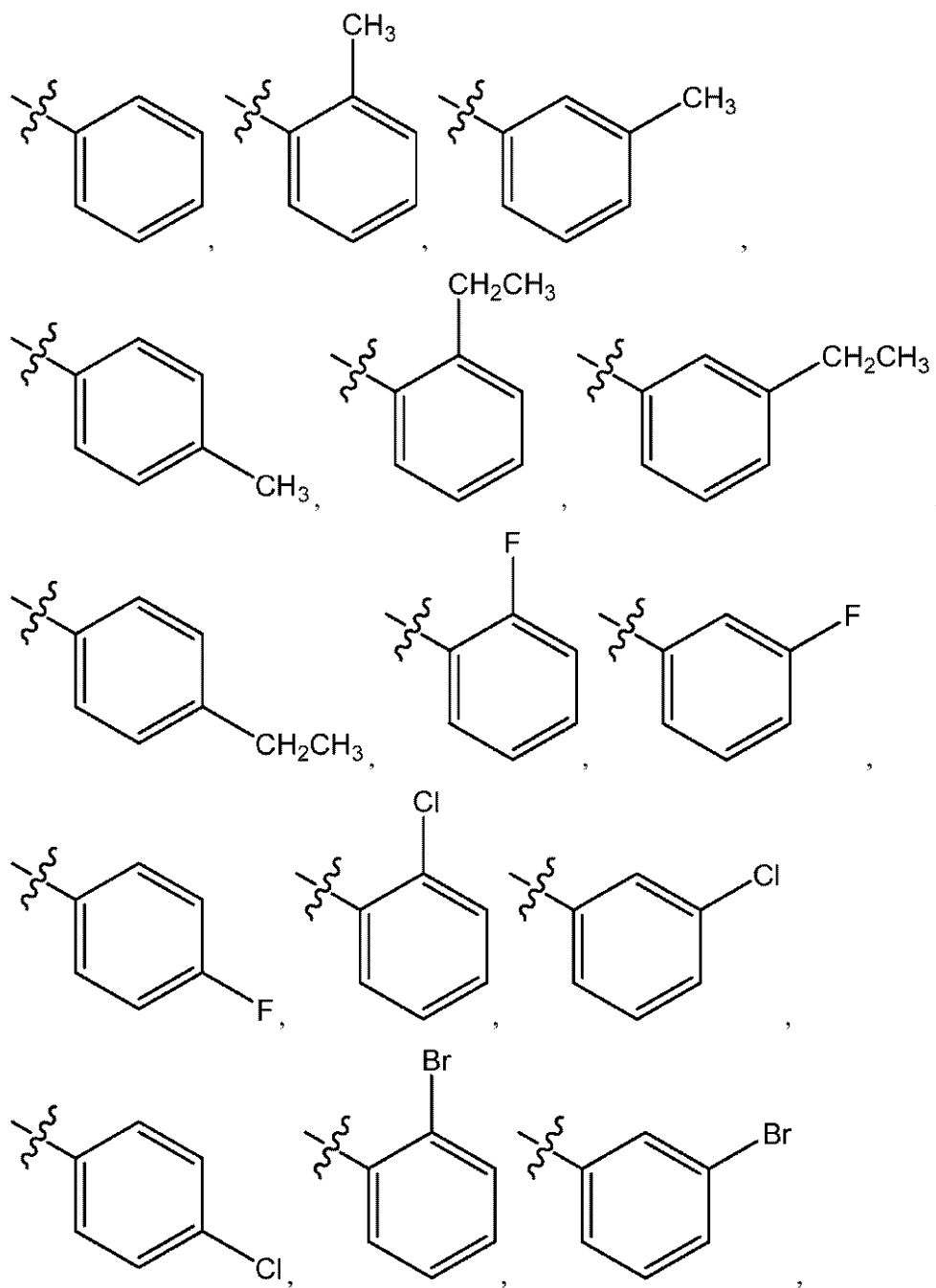
【0152】

いくつかの実施形態において、 $Z$  は、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4,4a,8a-ヘキサヒドロキノリニル、もしくは2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニルである。いくつかのこのような実施形態において、 $Z$  は、置換されていないかもしくは置換されたフェニルである。さらに他のこのような実施形態において、 $Z$  は、

20

【0153】

【化 5 2】



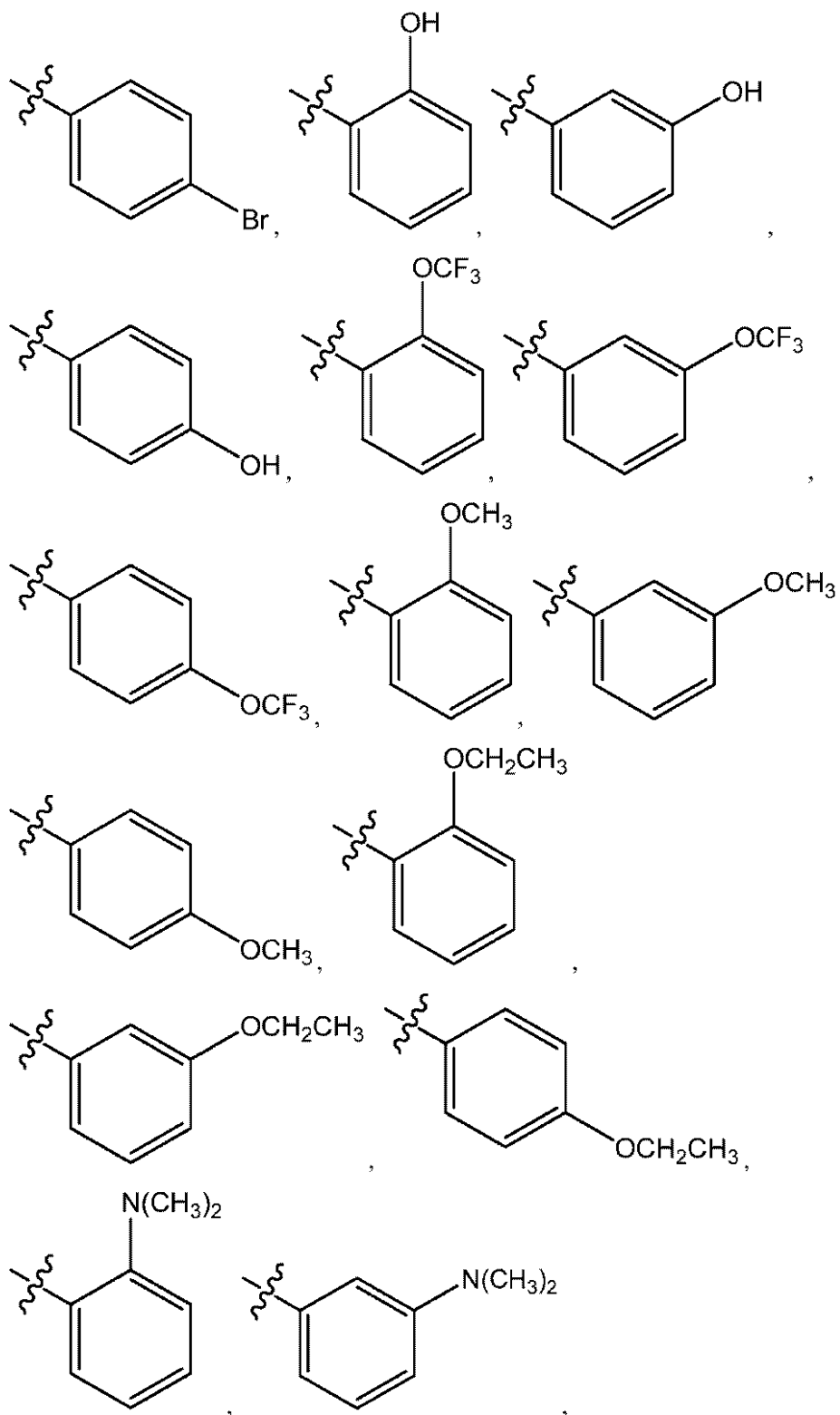
10

20

30

【 0 1 5 4 】

【化 5 3】



10

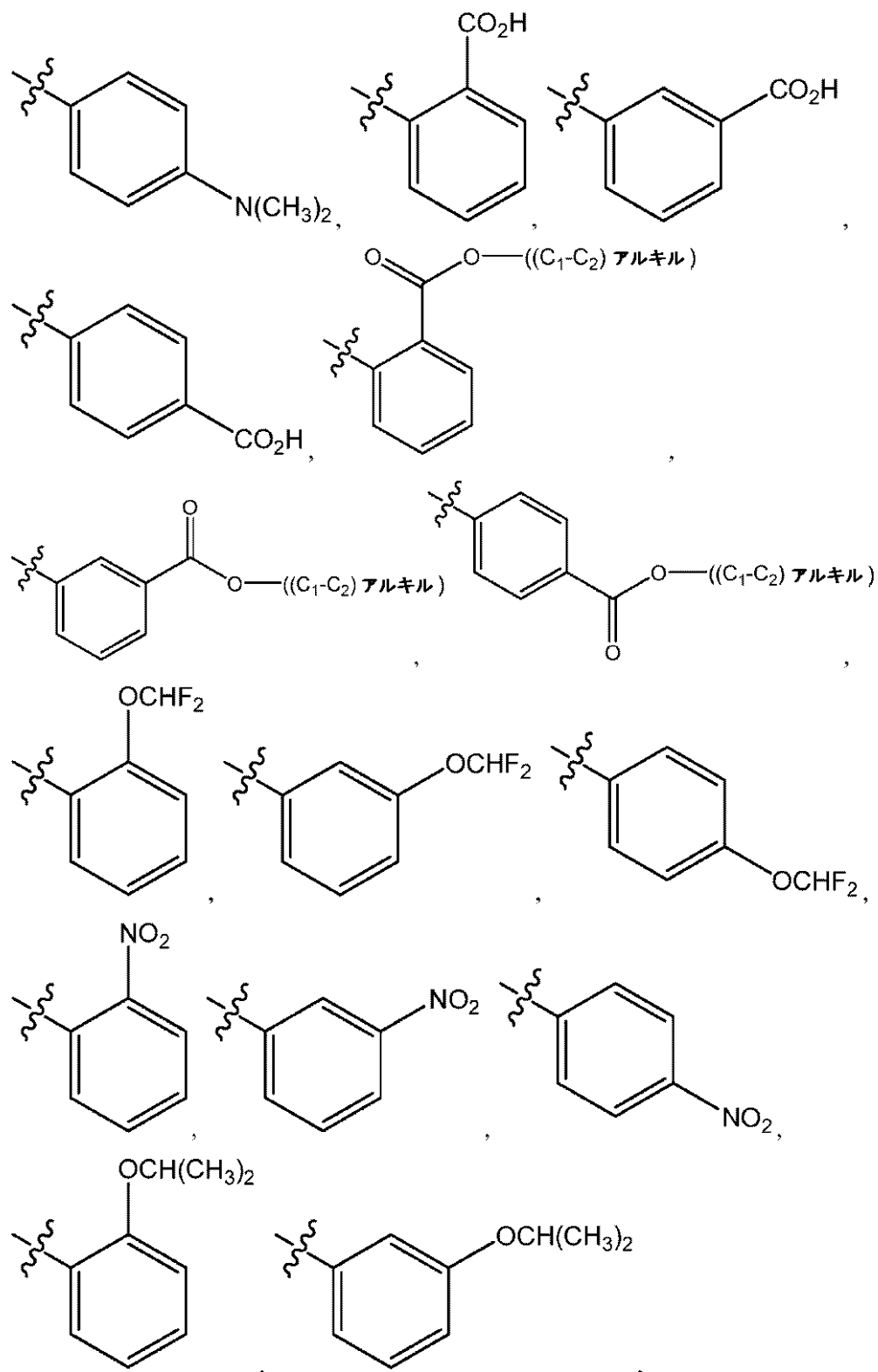
20

30

40

【 0 1 5 5 】

【化 5 4】



10

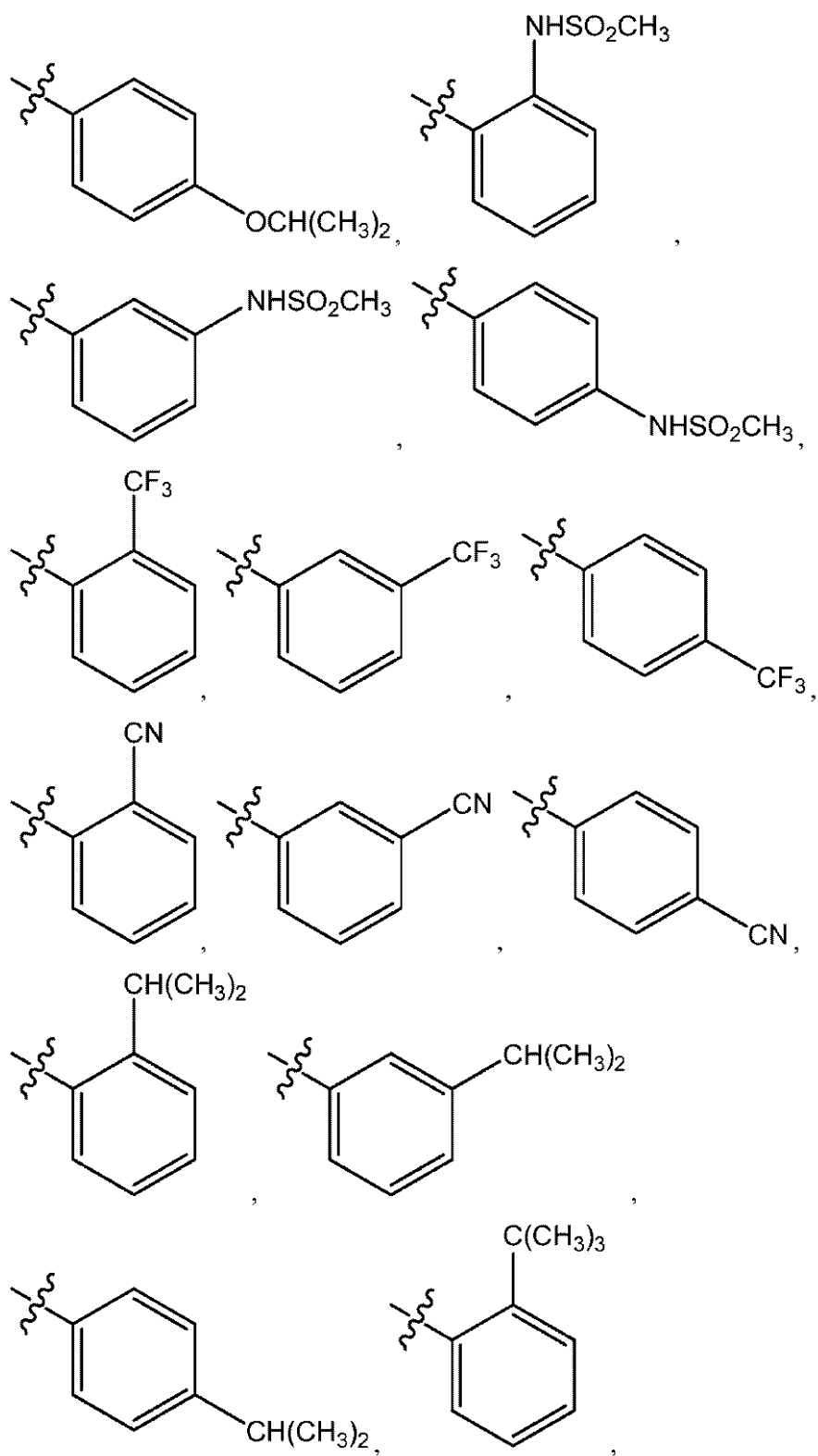
20

30

40

【 0 1 5 6 】

【化 5 5】



10

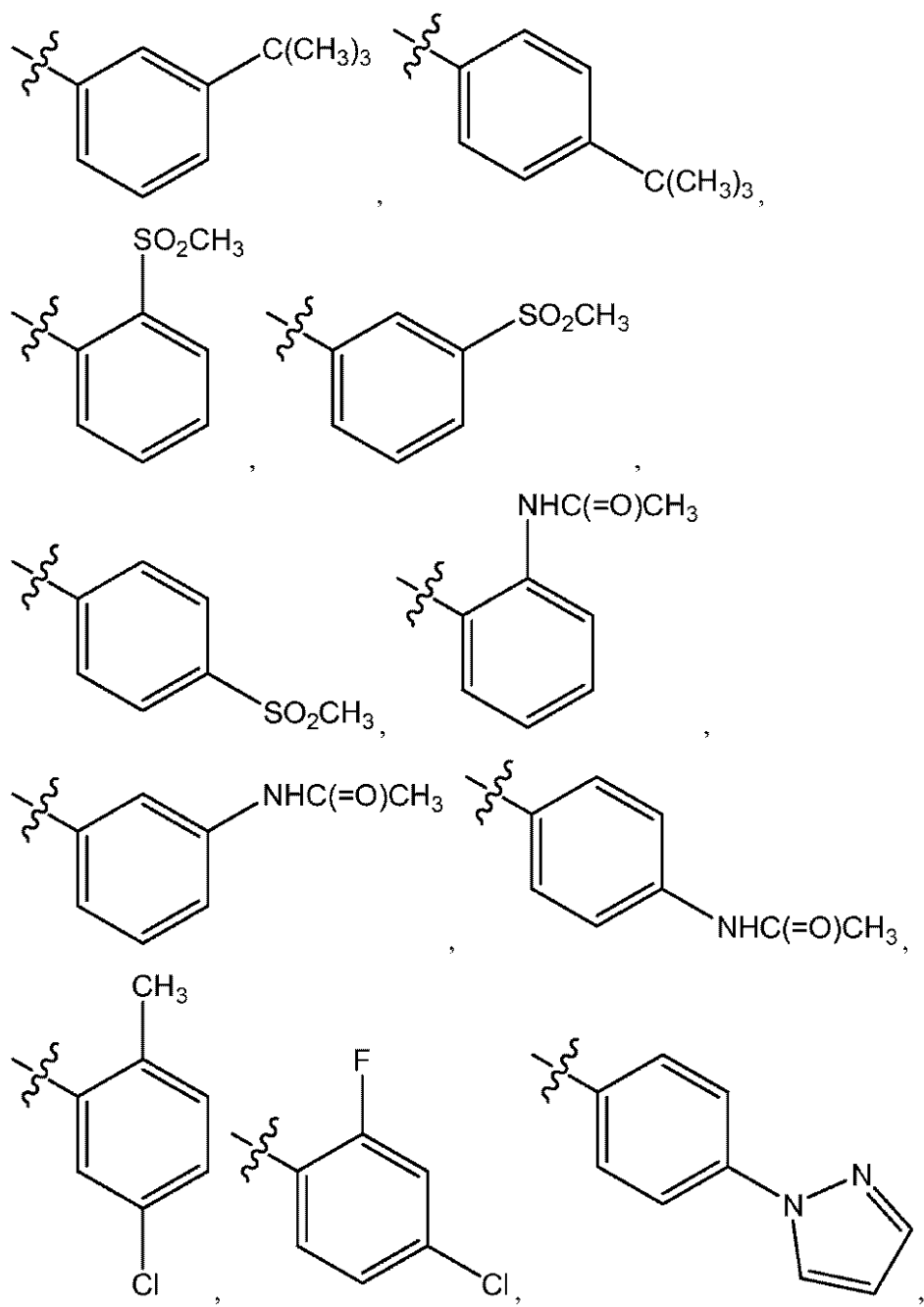
20

30

40

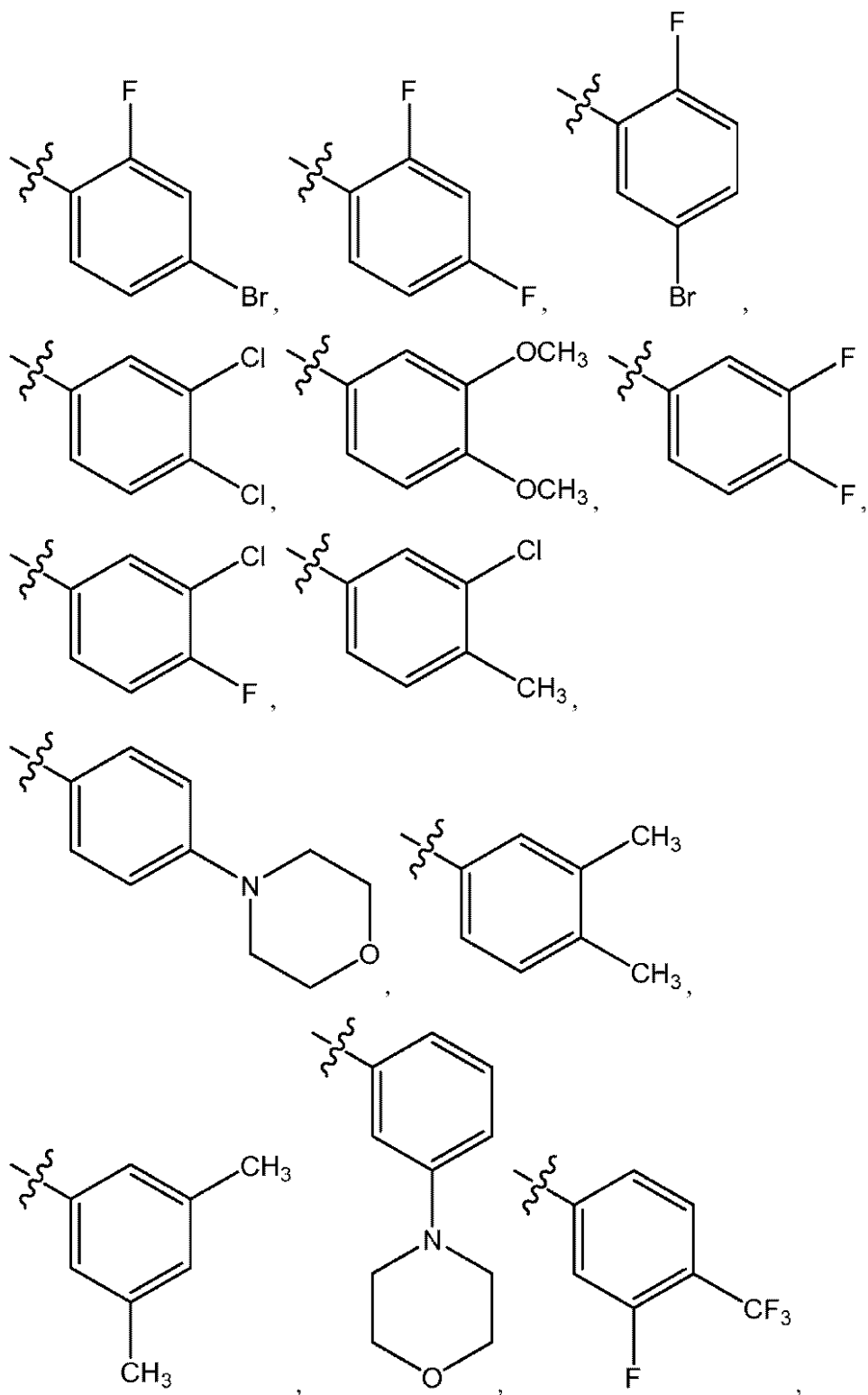
【 0 1 5 7 】

【化 5 6】



【 0 1 5 8 】

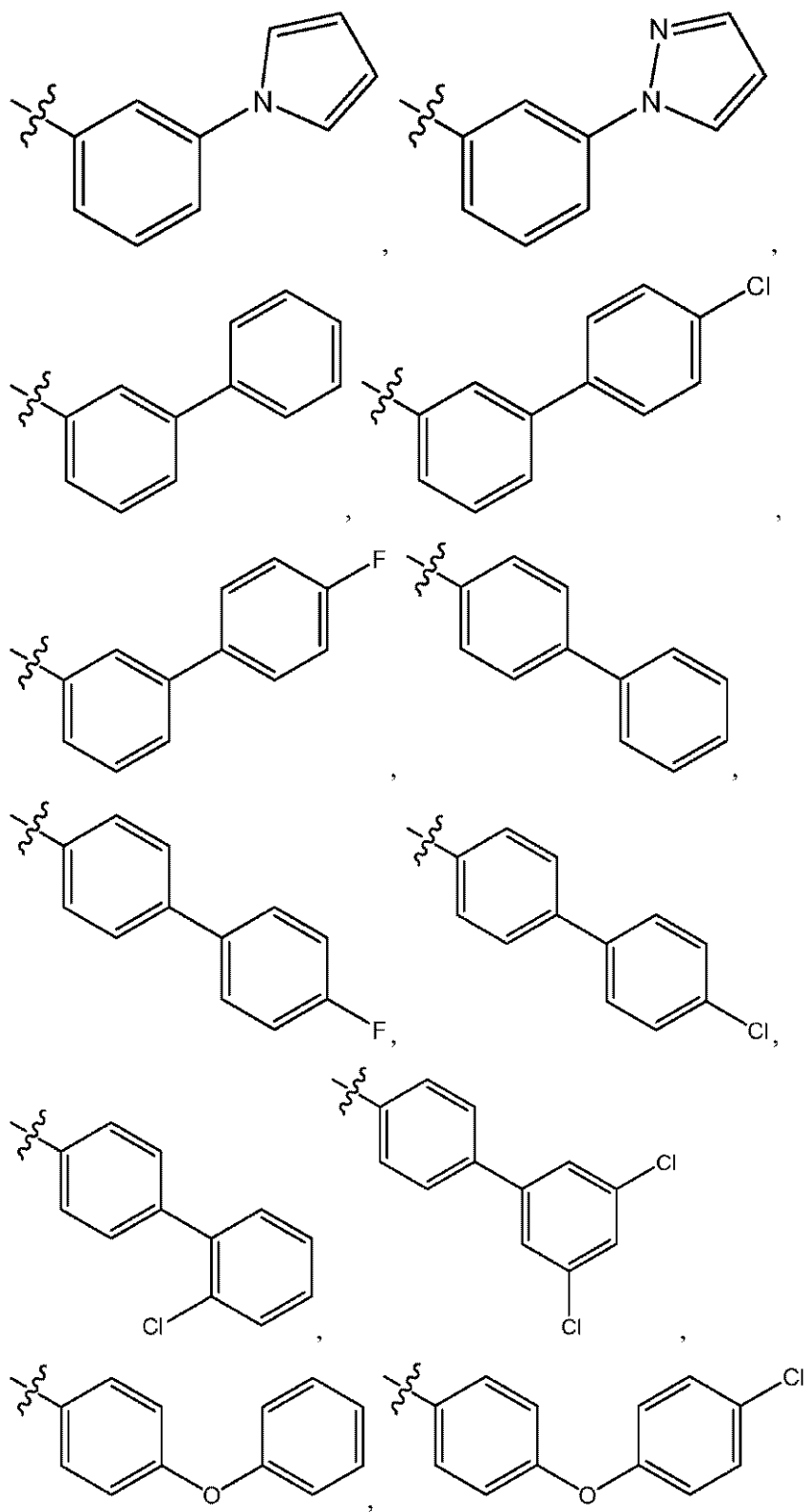
【化 5 7】



【 0 1 5 9 】

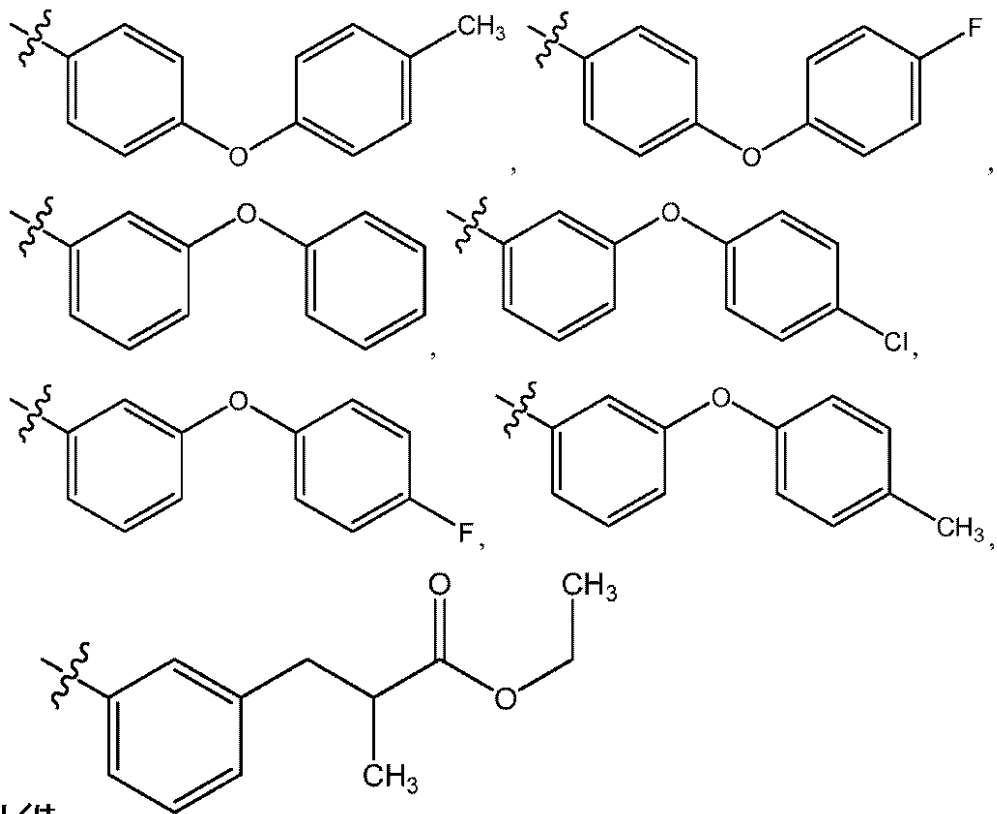


【化 5 8】



【 0 1 6 0 】

【化 5 9】



10

20

もしくは

から選択され、ここで記号

【 0 1 6 1】

【化 6 0】

~~~~~

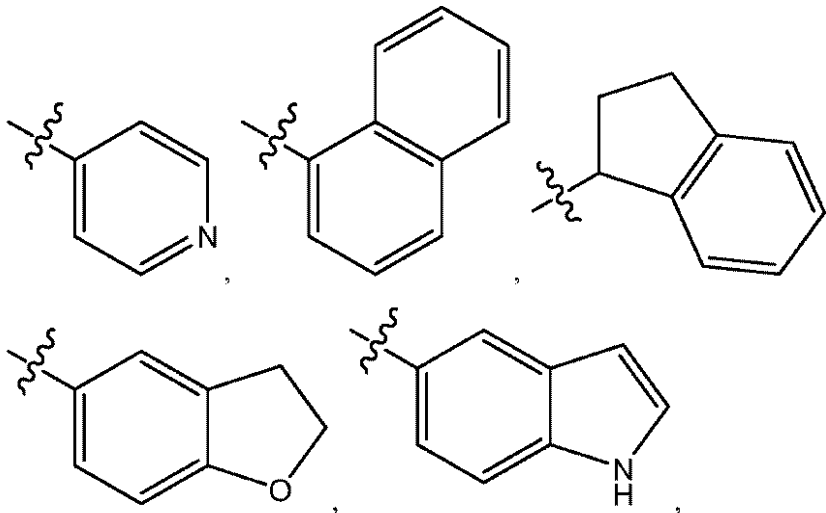
は、結合を貫通して描かれる場合、分子の残りへの結合点を示す。

【 0 1 6 2】

いくつかの実施形態において、Zは、

【 0 1 6 3】

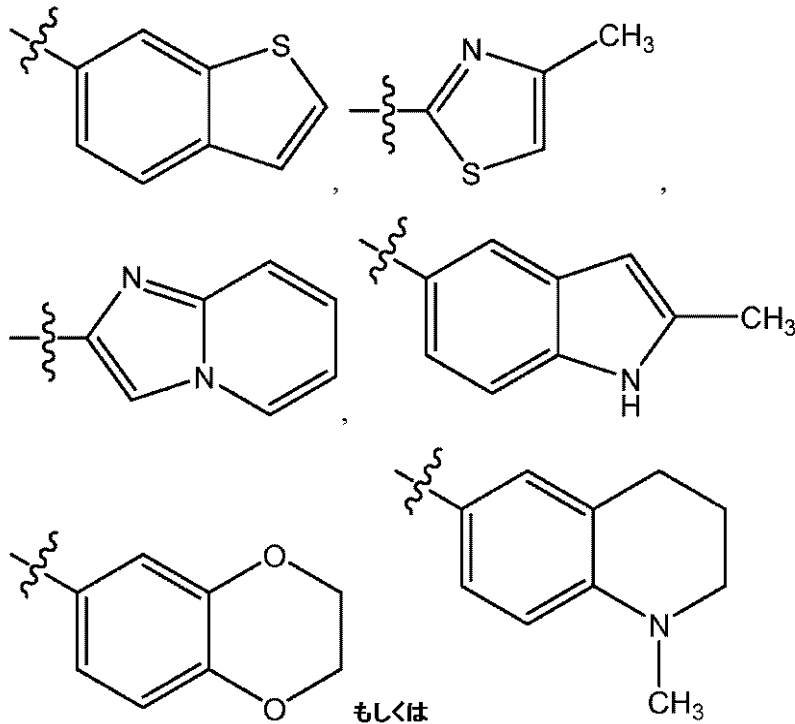
【化 6 1】



40

【 0 1 6 4】

## 【化 6 2】



10

20

から選択され、ここで記号

【 0 1 6 5 】

【化 6 3】

~~~~~

は、結合を貫通して描かれる場合、分子の残りへの結合点を示す。

【 0 1 6 6 】

いくつかの実施形態において、Zは、- Z ' もしくは - O Z ' から選択される少なくとも1個の置換基で置換されている。いくつかのこのような実施形態において、Zは、フェニルであり、Z ' は、必要に応じて置換されたフェニルである。

30

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態において、Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジル、イソインドリン - 1 - オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4, 4 a, 8 a - ヘキサヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシニル、ピリダジニル、ピラジニル、インダゾリル、イソチアゾリル、もしくはオキサゾリルである。

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態において、Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インダニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジル、イソインドリン - 1 - オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4, 4 a, 8 a - ヘキサヒドロキノリニル、もしくは2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシニルである。

40

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態において、Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニル、ピリジル、インドリル、イソインドリン - 1 - オンイル、インドリニル、ピラゾリル、ピリジノニル、キノリニル、イソキノリニル、もしくは2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ]

50

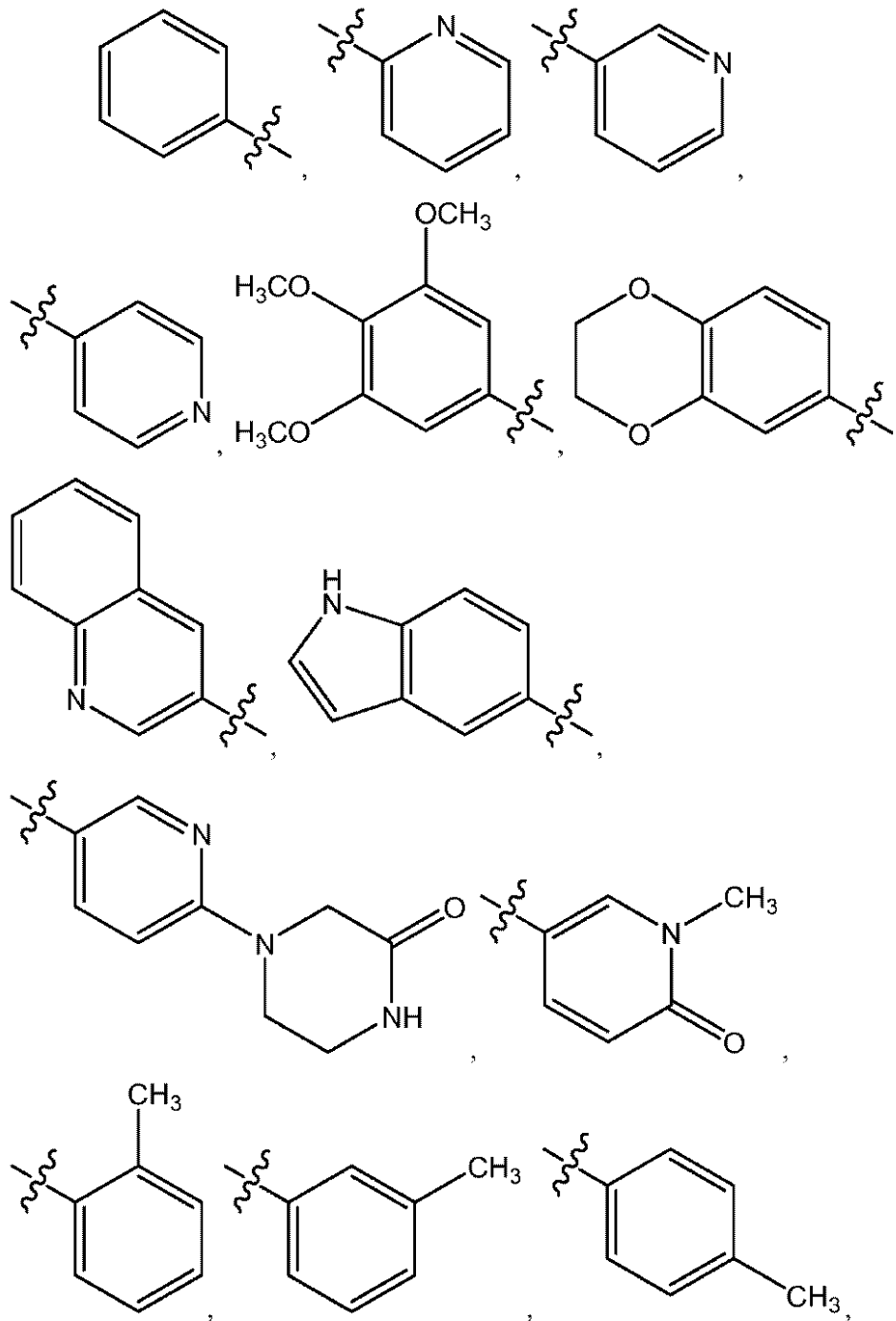
1, 4] ジオキシニルである。いくつかのこのような実施形態において、Wは、置換されていないかもしくは置換されたフェニルである。

【0170】

いくつかの実施形態において、Wは、

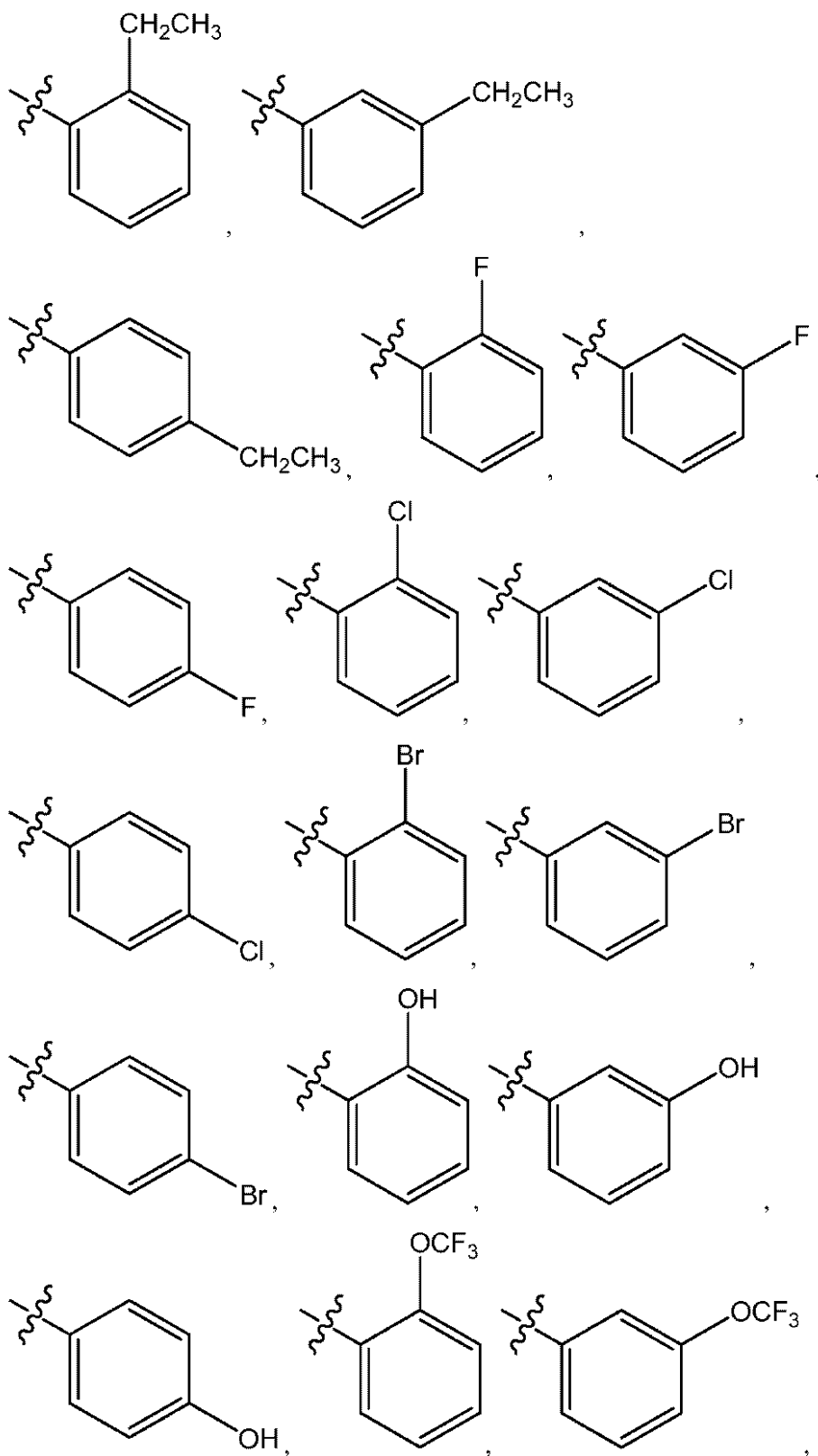
【0171】

【化64】



【0172】

【化 6 5】



10

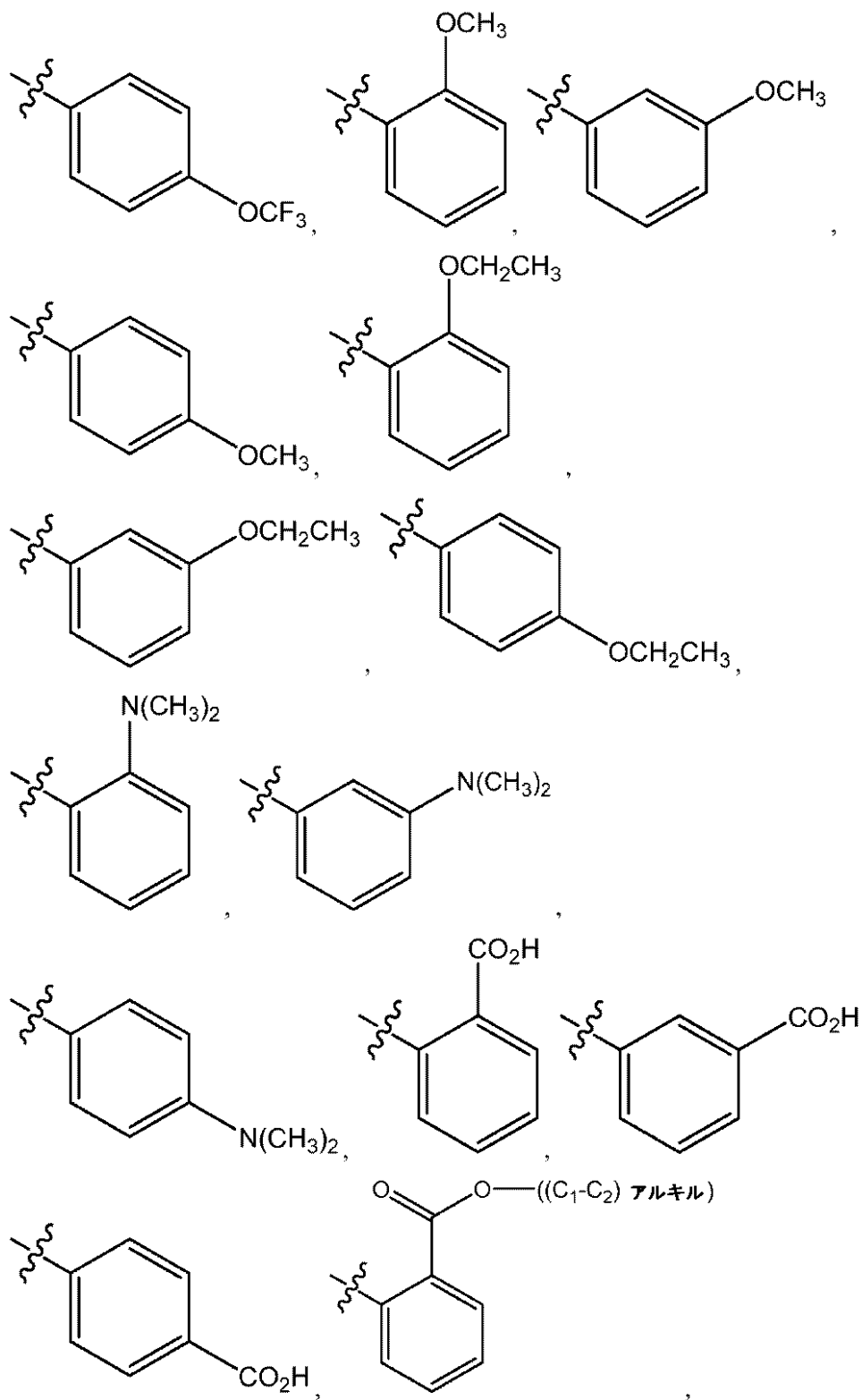
20

30

40

【 0 1 7 3 】

【化 6 6】



10

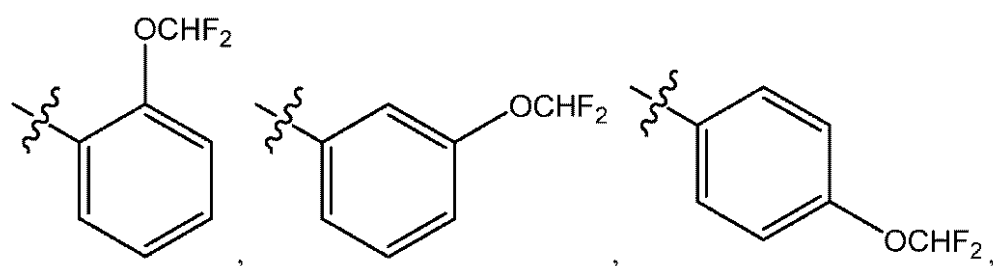
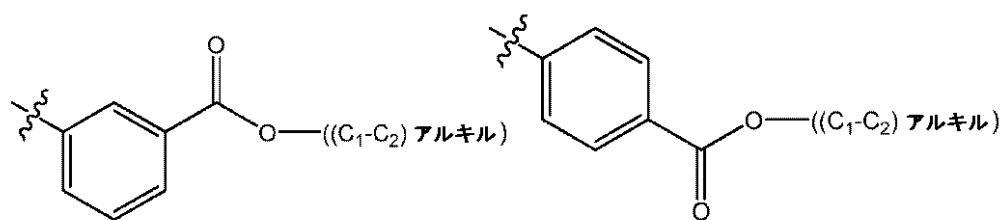
20

30

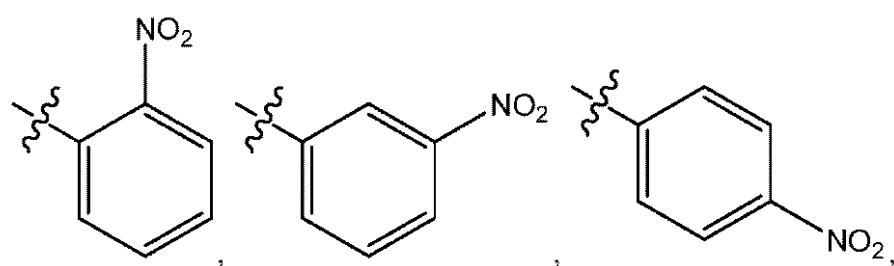
40

【 0 1 7 4】

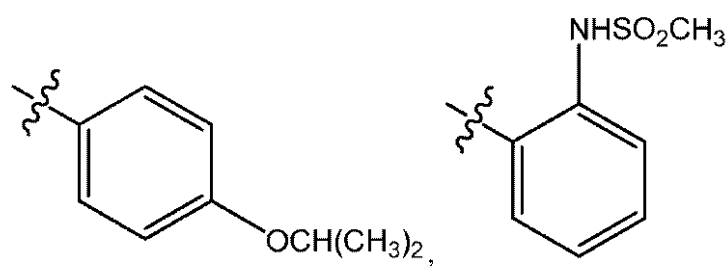
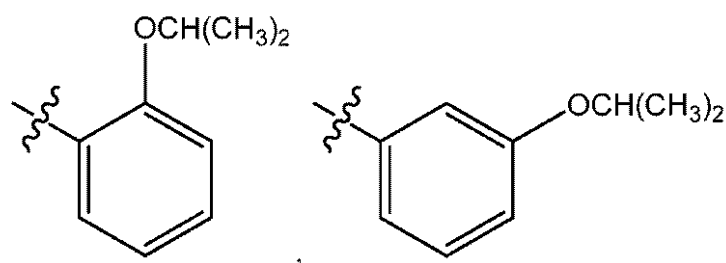
【化 6 7】



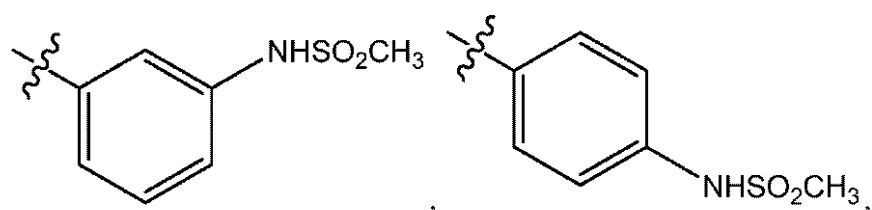
10



20



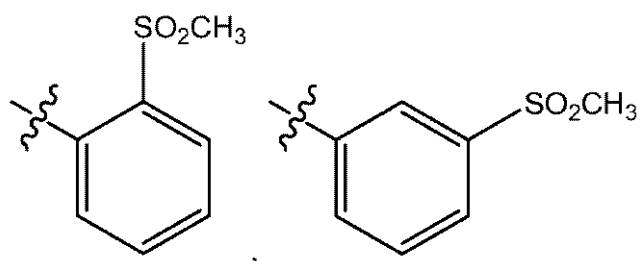
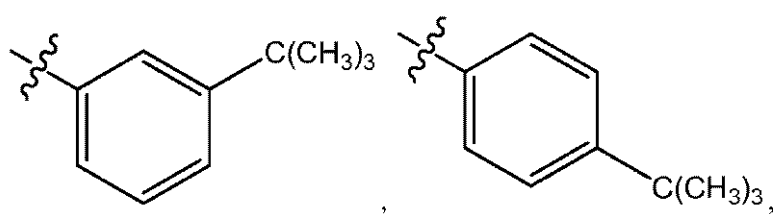
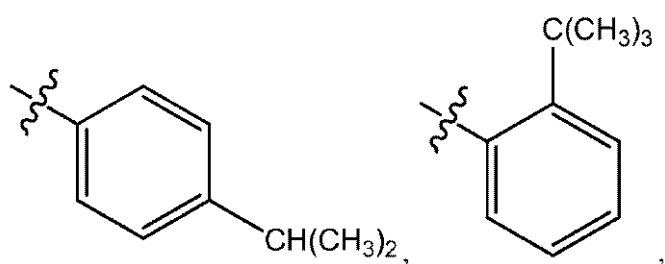
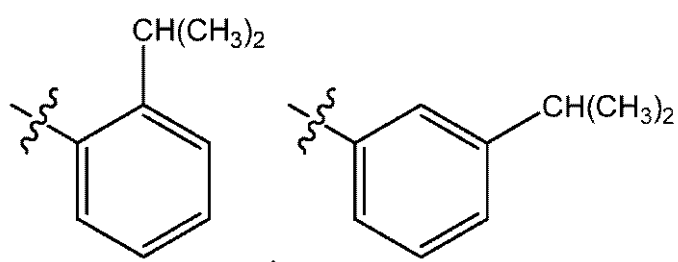
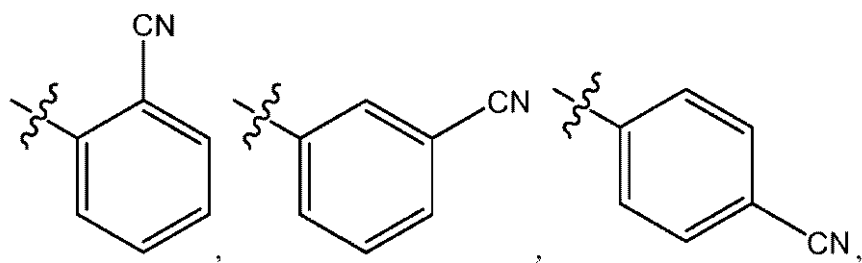
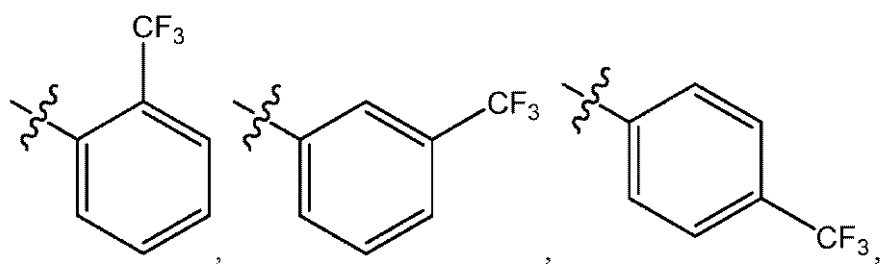
30



40

【 0 1 7 5 】

【化 6 8】



【 0 1 7 6 】

10

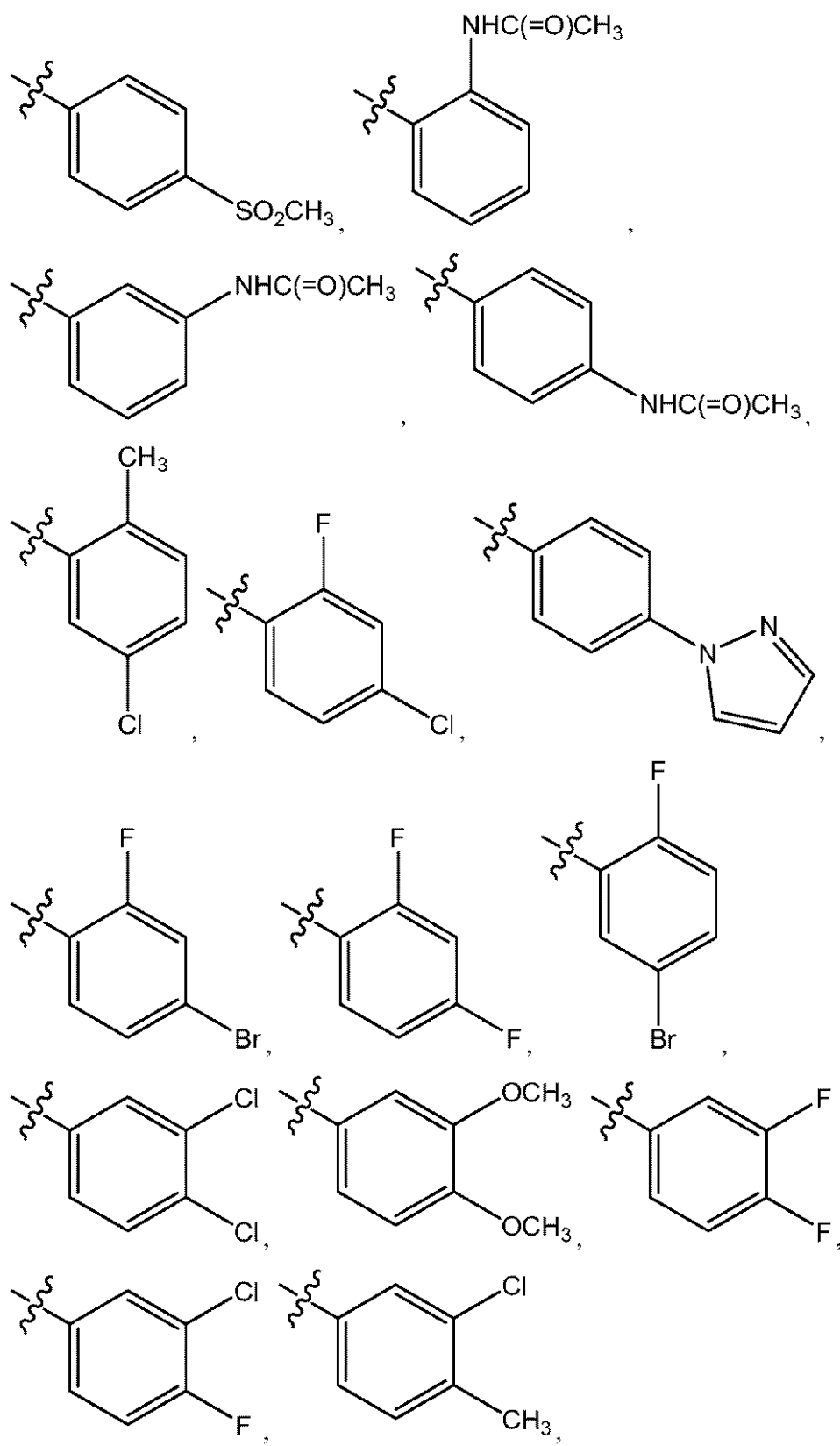
20

30

40



【化 6 9】



10

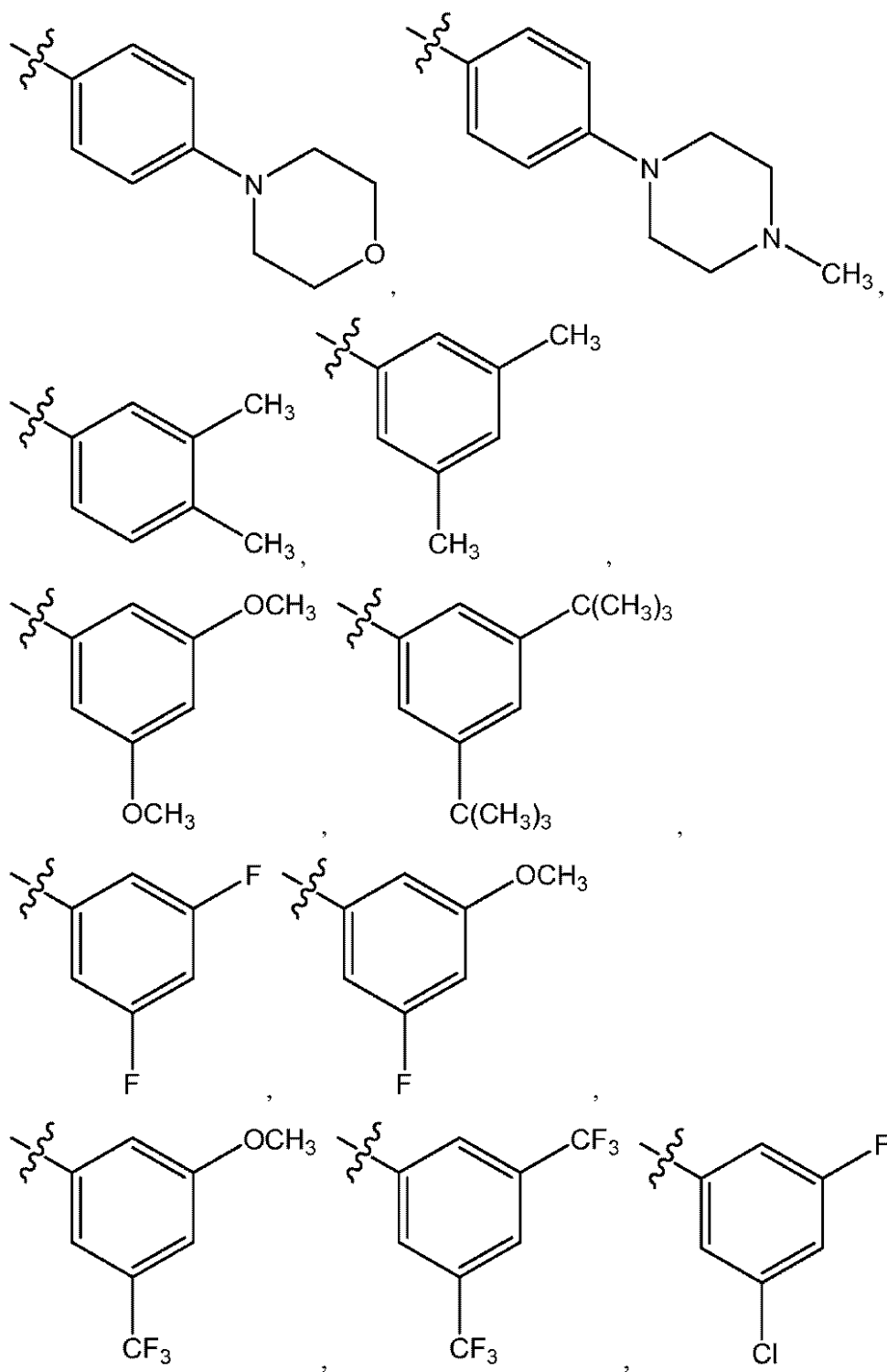
20

30

40

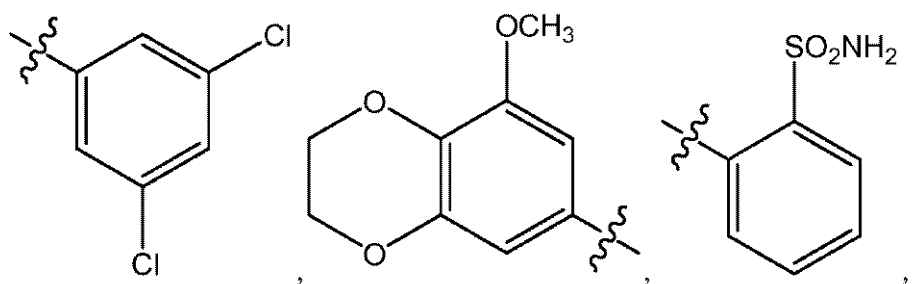
【 0 1 7 7 】

【化 7 0】

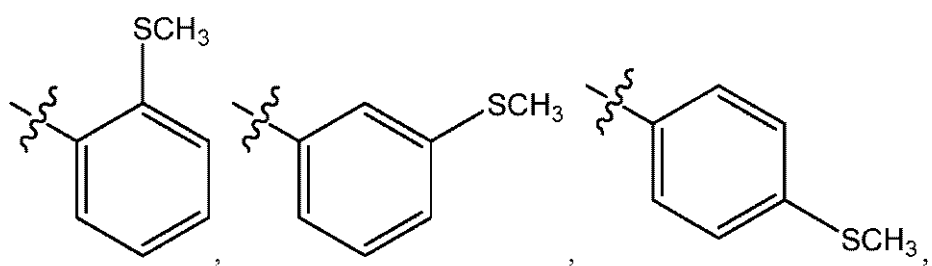
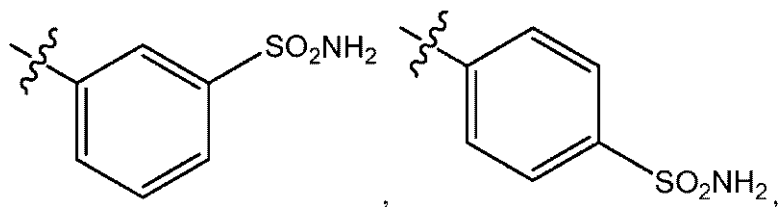


【 0 1 7 8】

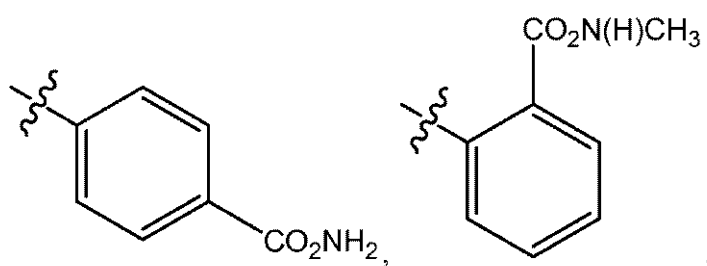
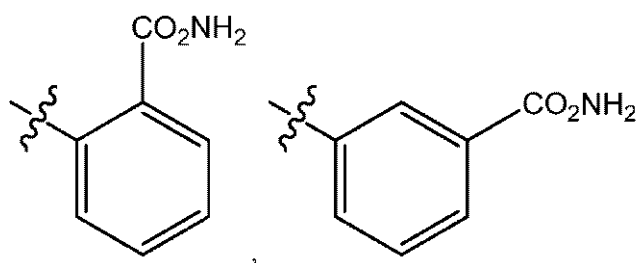
【化 7 1】



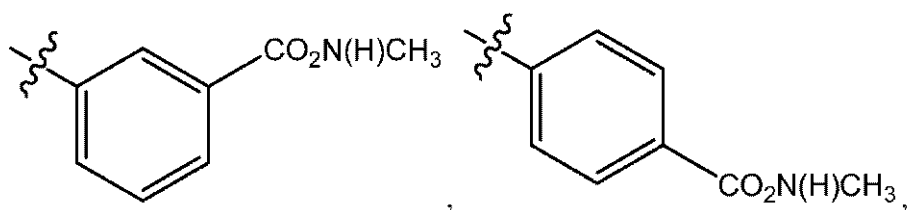
10



20



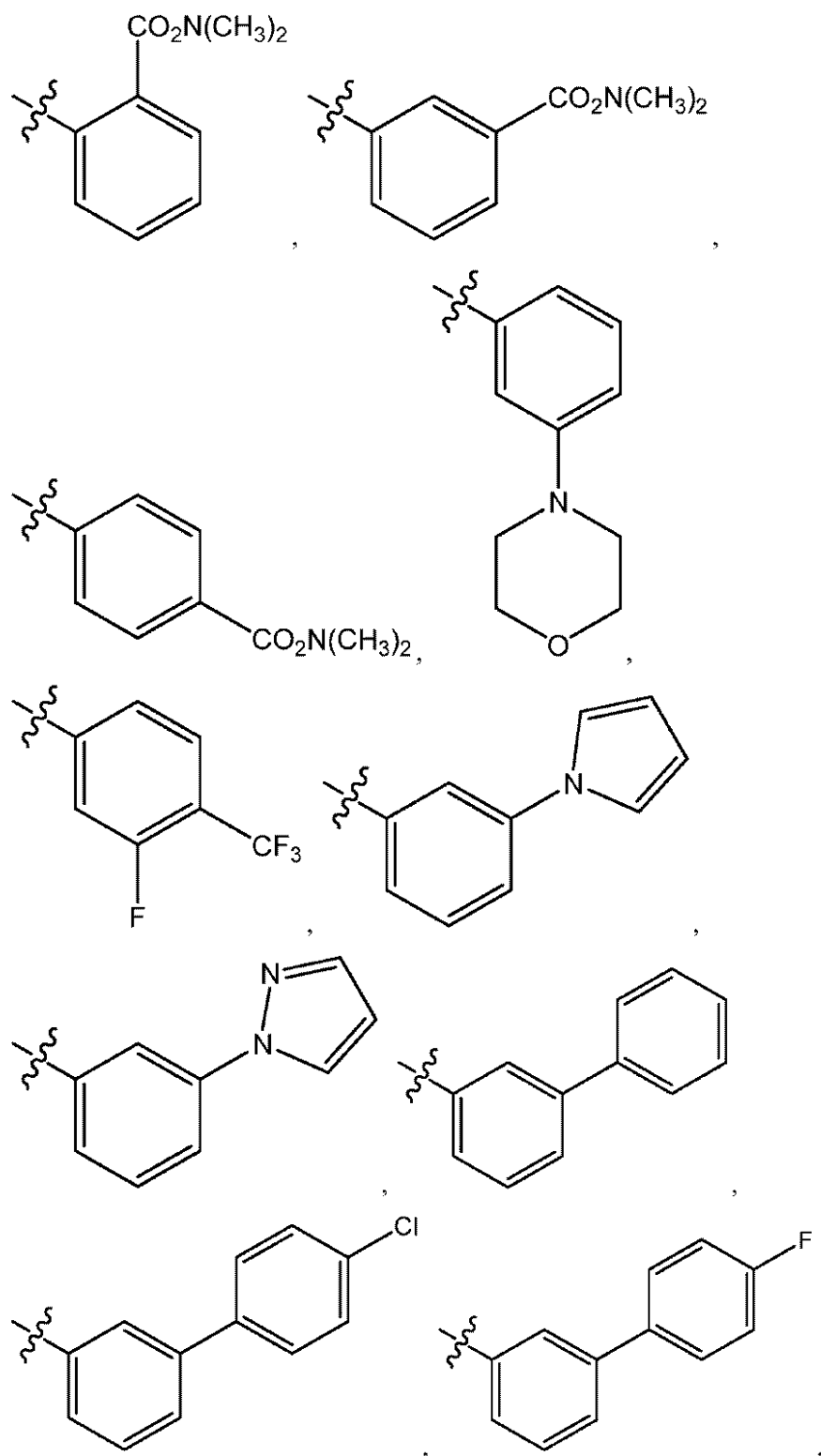
30



40

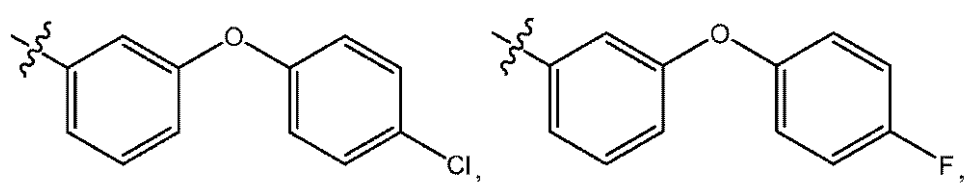
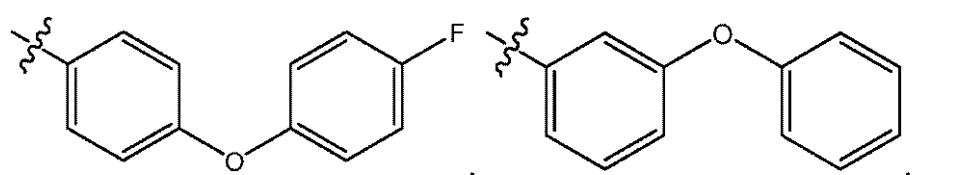
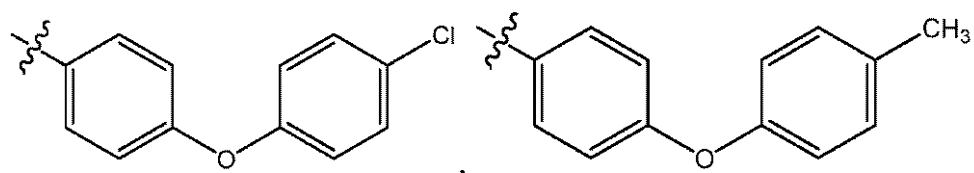
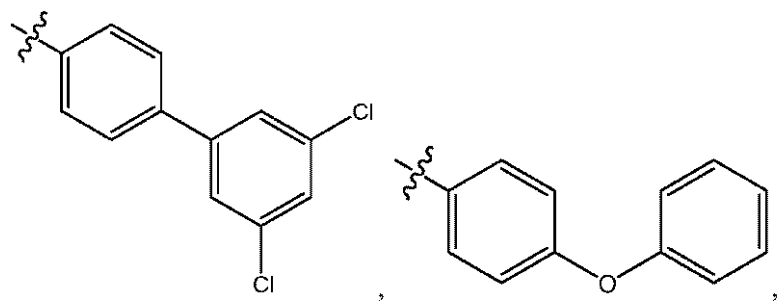
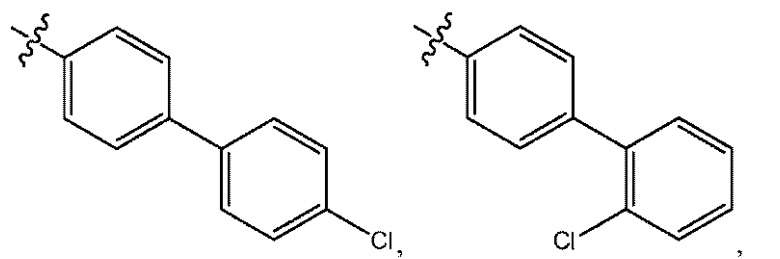
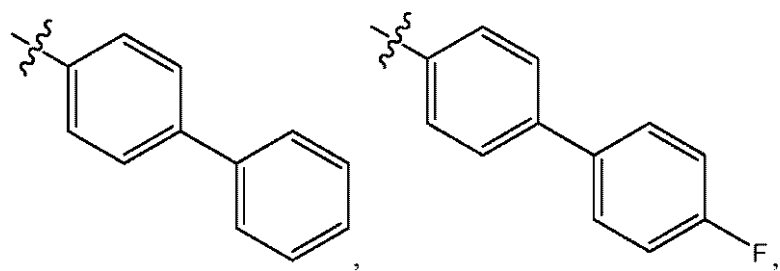
【 0 1 7 9 】

【化 7 2】



【 0 1 8 0 】

【化 7 3】

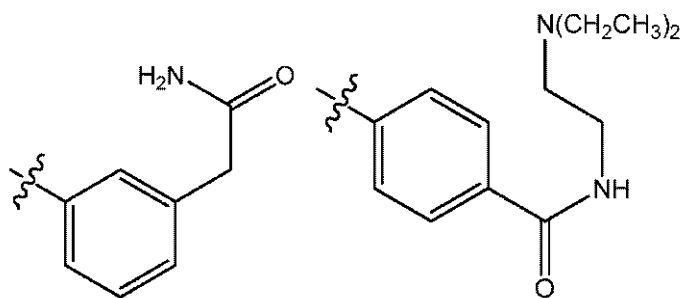


【 0 1 8 1】

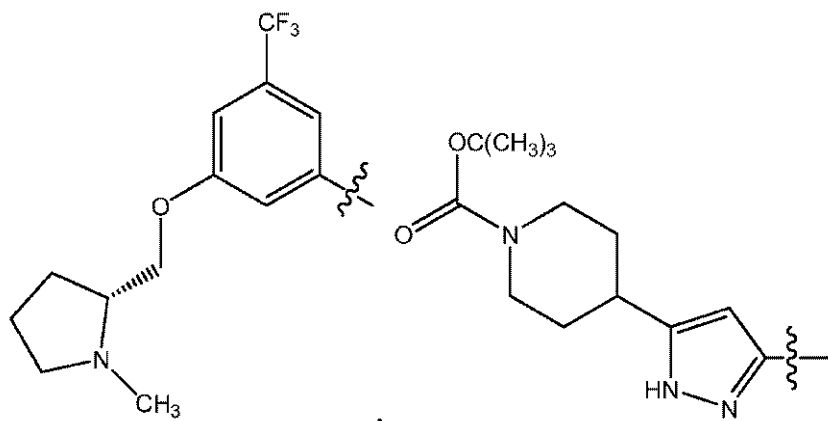
[illegible]

【 0 1 8 2 】

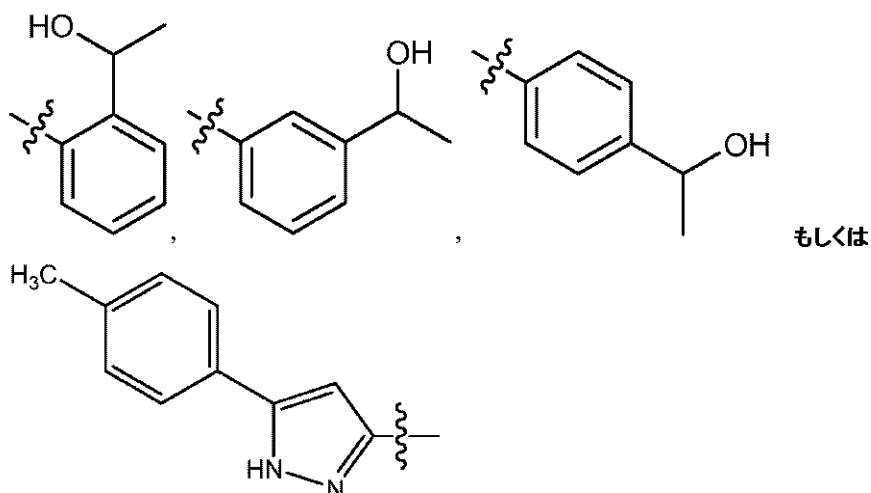
【化 7 5】



10



20



もしくは

30

から選択され、ここで記号

【 0 1 8 3 】

【化 7 6】

は、結合を貫通して描かれている場合、分子の残りへの結合点を示す。

【 0 1 8 4 】

40

いくつかの実施形態において、Wは、 $-W'$ 、 $-O-W'$ 、 $-CH_2-W'$ 、 $N(H)-W'$ 、 $-O-CH_2-W'$ 、もしくは $-C(=O)-W'$ から選択される少なくとも1個の置換基で置換される。

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態において、Wは、少なくとも1個の-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基(例えば、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、もしくは-O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>基)で置換されたフェニルである。いくつかのこのような実施形態において、Wは、少なくとも2個の-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基(これは、同じかもしくは異なり得る)で置換されたフェニルである。なおさらなる実施形態において、Wは、少なくとも3個の-O-(C<sub>1</sub>-C

50

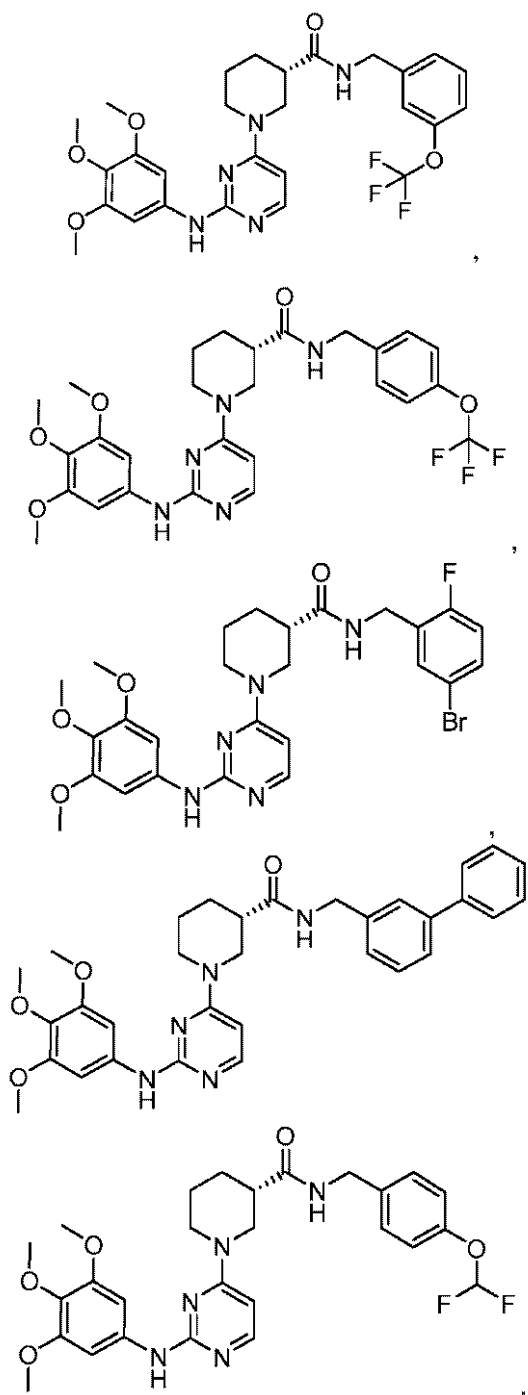
6) アルキル基(これは、同じかもしくは異なり得る)で置換されたフェニルである。

【0186】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、

【0187】

【化77】



10

20

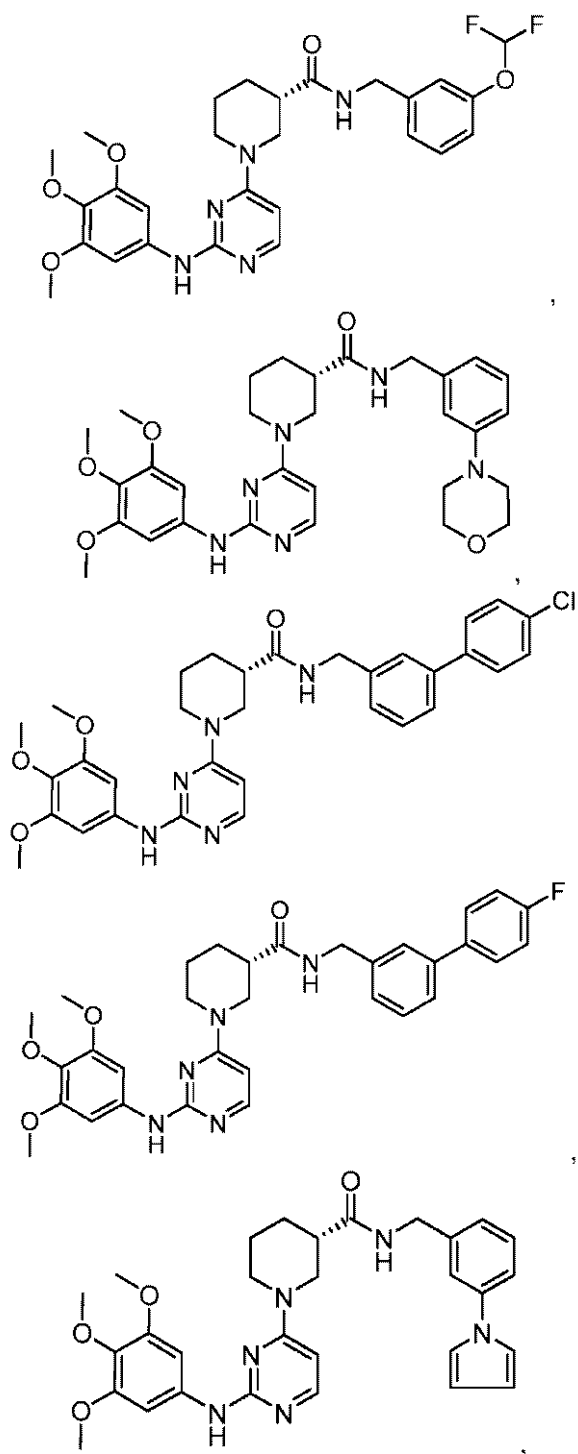
30

40

【0188】



【化 7 8】



10

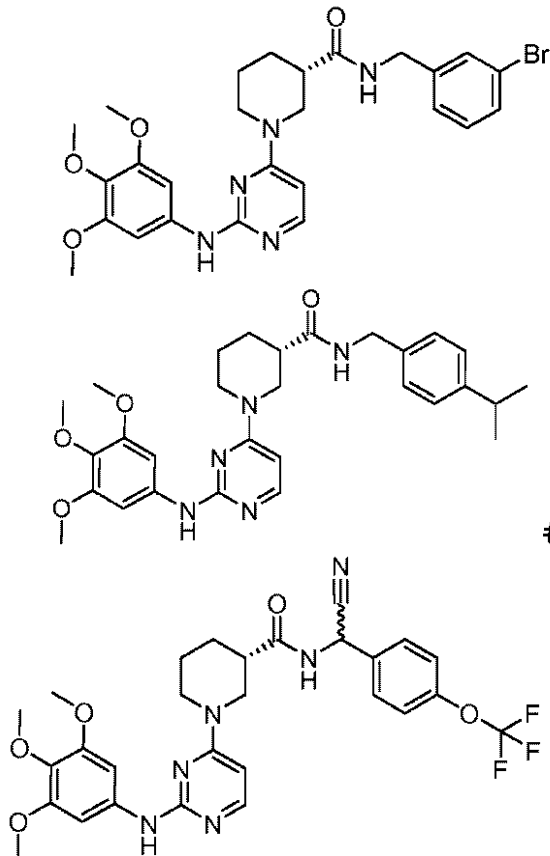
20

30

40

【 0 1 8 9】

## 【化 7 9】



10

もしくは

20

もしくはその薬学的に受容可能な塩から選択される。

## 【0190】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、塩である。このような塩は、無水物であってもよいし、もしくは水和物として水と会合され得る。

## 【0191】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、プロドラッグである。

30

## 【0192】

少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤もしくは希釈剤、および治療上有効な量の、本明細書に記載される実施形態のうちのいずれかの上記化合物を含む薬学的処方物もまた、提供される。いくつかのこのような実施形態において、上記化合物は、がんの処置に有効な量で存在する。

## 【0193】

少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリア、および治療上有効な量の、本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかの内容の組成物と、少なくとも1種のさらなる化合物（例えば、細胞傷害性薬剤もしくは別のキナーゼを阻害する化合物）とを組み合わせる含む薬学的処方物が、さらに提供される。

40

## 【0194】

他の実施形態において、本発明は、がんを処置するための方法を提供する。このような方法は、代表的には、被験体に、有効な量の、上記実施形態のうちのいずれか1つの化合物または上記実施形態のうちのいずれかの上記化合物のうちのいずれかを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。いくつかのこのような実施形態において、上記被験体は、ALK融合タンパク質、点変異、もしくは過剰発現を表すがんを有する。他のこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4-ALK融合タンパク質もしくはNPM-ALK融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、上記被験体は、ヒトがん患者であり、上記がんは、腺がん、肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、結腸直腸がん、リンパ腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、中皮腫、黒色腫、神経膠芽細胞腫、びまん

50

性大細胞型B細胞型リンパ腫、全身性組織球症、もしくは炎症性筋線維芽細胞性腫瘍から選択される。いくつかのこのような実施形態において、上記がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）である。

【0195】

さらに他の実施形態において、本発明は、ALK活性を阻害することが望まれる状態を処置するための方法を提供する。このような方法は、代表的には、被験体に、有効な量の、上記実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは上記実施形態のうちのいずれかの化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0196】

いくつかの実施形態において、上記実施形態のうちのいずれかの上記化合物は、医薬の調製において使用される。いくつかのこのような実施形態において、上記医薬は、がんを処置することにおいて使用するためのものである。いくつかのこのような実施形態において、医薬は、ALKを阻害することにおいて使用するためのものである。さらに他のこのような実施形態において、上記医薬は、ALK融合タンパク質を発現するがんを処置することにおいて使用するためのものである。いくつかのこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4-ALK融合タンパク質もしくはNPM-ALK融合タンパク質である。いくつかのこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4-ALK融合タンパク質である。他のこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、NPM-ALK融合タンパク質である。

【0197】

いくつかのこのような実施形態において、上記実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは薬学的処方物は、がんを処置することにおいて使用するために提供される。いくつかのこのような実施形態において、上記がんは、ALK融合タンパク質を発現する。いくつかのこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4-ALK融合タンパク質もしくはNPM-ALK融合タンパク質である。いくつかのこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、EML4-ALK融合タンパク質である。他のこのような実施形態において、上記ALK融合タンパク質は、NPM-ALK融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、上記実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは薬学的処方物は、がんを処置することにおいて使用するために提供され、上記がんは、腺がん、肺がん、非小細胞肺癌、乳がん、結腸直腸がん、リンパ腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、中皮腫、黒色腫、神経膠芽細胞腫、びまん性大細胞型B細胞型リンパ腫、全身性組織球症、もしくは炎症性筋線維芽細胞性腫瘍から選択される。いくつかのこのような実施形態において、上記がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）である。さらに他の実施形態において、上記実施形態のいずれかのうちの化合物もしくは薬学的処方物は、ALKを阻害することにおいて使用するため、またはALKの阻害が望ましい疾患もしくは状態を処置することにおいて使用するために提供される。

【0198】

一実施形態において、本発明は、必要な哺乳動物において増殖関連障害を処置するための方法を提供する。このような方法は、上記哺乳動物に、治療上有効な量の、本明細書に記載される実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは上記化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。本発明の別の実施形態は、治療上有効な量の、本発明の化合物もしくは本発明の薬学的組成物を、必要な被験体に投与することによる、異常な細胞増殖を処置する工程を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、異常な細胞増殖を処置するための、上記実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは本発明の薬学的組成物の使用を提供する。上記異常な細胞増殖は、良性の増殖もしくは悪性の増殖であり得る。特に、上記異常な細胞増殖は、がん腫、肉腫、リンパ腫、もしくは白血病であり得る。この方法の一実施形態において、上記異常な細胞増殖は、がんである。上記がんとしては、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚もしくは眼内の黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、子宮がん、卵管のがん腫、子宮内膜のがん腫、子宮頸がん、膣のがん腫、外陰部のがん腫、ホジキン病、

10

20

30

40

50

食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織の肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性もしくは急性の白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管のがん、腎細胞がん、腎盂のがん腫、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄の腫瘍（spinal axis tumor）、脳幹部神経膠腫、下垂体腺腫、または上記のがんのうちの1種以上の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法はまた、がんを有する患者を処置する工程を包含し、ここで上記がんは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、食道がん、腎臓がん、膵臓がん、黒色腫、膀胱がん、乳がん、結腸がん、肝臓がん、肺がん、肉腫、胃がん、胆管がん、中皮腫、もしくは前立腺がんからなる群より選択される。上記方法の別の実施形態において、上記異常な細胞増殖は、良性増殖性疾患であり、上記疾患としては、乾癬、良性前立腺肥大もしくは再狭窄が挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0199】

本発明の化合物の投与のための薬学的組成物もしくは処方物は、便宜的に単位投与形態において提示され得、当該分野で周知の方法のうちのいずれかによって調製され得る。すべての方法は、活性成分を、1種以上の補助的成分を構成するキャリアと会合した状態にする工程を包含する。一般に、上記薬学的組成物は、上記活性成分を、液体キャリアもしくは微細に分割した固体キャリア、またはその両方と均一にかつ密に会合した状態にする工程、次いで、必要であれば、生成物を所望の処方物へと形作る工程によって調製される。上記薬学的組成物において、活性目的化合物は、プロセスもしくは疾患の状態に対して所望の影響を生じるに十分な量で含まれる。

20

## 【0200】

上記活性成分を含む薬学的組成物は、経口的使用に適した形態（例えば、錠剤、トローチ剤、舐剤、水性もしくは油性の懸濁物、分散性散剤もしくは顆粒剤、エマルジョン、硬質もしくは軟質のカプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤として）にあり得る。経口的使用について意図された組成物は、薬学的組成物の製造に関して、当該分野で公知の任意の方法に従って調製され得る。このような組成物は、薬学的に上質かつ口に合う調製物を提供するために、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤および保存剤から選択される1種以上の薬剤を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適した他の非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤との混合において、上記活性成分を含む。これら賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム）；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、コーンスターチ、もしくはアルギン酸）；結合剤（例えば、デンプン、ゼラチンもしくはアカシア）、および潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくはタルク）であり得る。上記錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、胃腸管における崩壊および吸収を遅らせ、それによって、長期間にわたって持続した作用を提供するための公知の技術によってコーティングされてもよい。例えば、時間遅延材料（例えば、グリセリルモノステアレートもしくはグリセリルジステアレート）が、使用され得る。それらはまた、制御放出のための浸透性治療錠剤を形成するために、米国特許第4,256,108号、同第4,160,452号、および同第4,265,874号において記載される技術によってコーティングされ得る。

30

40

## 【0201】

経口的使用のための処方物はまた、硬質ゼラチンカプセル剤として（ここで上記活性成分は、不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリン）と混合される）か、または軟質ゼラチンカプセル剤として（ここで上記活性成分は、水もしくは油性媒体（例えば、ピーナッツ油、流動性パラフィン、もしくはオリーブ油）と混合される）提示され得る。

## 【0202】

水性懸濁物は、水性懸濁物の製造に適した賦形剤との混合において、活性材料を含む。このような賦形剤は、懸濁剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニ

50

ル - ピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガム) であり; 分散剤もしくは湿潤剤は、天然に存在するホスファチド (例えば、レシチン)、もしくはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物 (例えば、ポリオキシ - エチレンステアレート)、もしくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物 (例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、もしくはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物 (例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)、もしくはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物 (例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート) であり得る。上記水性懸濁物はまた、1 種以上の保存剤 (例えば、エチル、もしくは *n* - プロピル、*p* - ヒドロキシベンゾエート)、1 種以上の着色剤、1 種以上の矯味矯臭剤、および 1 種以上の甘味剤 (例えば、スクロースもしくはサッカリン) を含み得る。

10

#### 【0203】

油性懸濁物は、植物性油 (例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ごま油、もしくはココナツ油) 中に、またはミネラルオイル (例えば、流動性パラフィン) 中に、上記活性成分を懸濁することによって、処方され得る。上記油性懸濁物は、濃化剤 (例えば、蜜蝋、固形パラフィン、もしくはセチルアルコール) を含み得る。甘味剤 (例えば、上記のもの) および矯味矯臭剤は、口に合う経口調製物を提供するために添加され得る。これら組成物は、抗酸化剤 (例えば、アスコルビン酸) の添加によって保存され得る。

#### 【0204】

水の添加による水性懸濁物の調製に適した分散性分散剤および顆粒剤は、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁剤および 1 種以上の保存剤との混合において、上記活性成分を提供する。適切な分散剤もしくは湿潤剤、および懸濁剤は、上記で既に言及されたものによって例示される。さらなる賦形剤 (例えば、甘味剤、矯味矯臭剤および着色剤) もまた、存在し得る。

20

#### 【0205】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態にあり得る。油相は、植物性油 (例えば、オリーブ油もしくはラッカセイ油) もしくはミネラルオイル (例えば、流動性パラフィン) もしくはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然に存在するガム (例えば、アカシアガムもしくはトラガカントガム)、天然に存在するホスファチド (例えば、大豆、レシチン)、および脂肪酸およびヘキシトール無水物から得られるエステルもしくは部分エステル (例えば、ソルビタンモノオレエート)、および上記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物 (例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート) であり得る。上記エマルジョンはまた、甘味剤および矯味矯臭剤を含み得る。

30

#### 【0206】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤 (例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはスクロース) とともに処方され得る。このような処方物はまた、粘滑剤、保存剤、ならびに矯味矯臭剤および着色剤を含み得る。

#### 【0207】

上記薬学的組成物は、滅菌注射用水性懸濁物もしくは油性懸濁物の形態にあり得る。この懸濁物は、上記で言及された適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知技術に従って処方され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤もしくは溶媒における (例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として)、滅菌注射用の溶液もしくは懸濁物であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の固定油は、溶媒もしくは懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、任意の刺激の強くない固定油が使用され得る (合成モノグリセリドもしくはジグリセリドが挙げられる)。さらに、脂肪酸 (例えば、オレイン酸) は、注射物の調製における使用が見いだされる。

40

#### 【0208】

上記薬学的組成物はまた、薬物の直腸投与のための坐剤の形態において投与され得る。

50

これら組成物は、上記薬物と、通常の温度では固体であるが、直腸温では液体であり、従って、直腸において溶けて上記薬物を放出する、適切な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製され得る。このような材料としては、例えば、カカオ脂およびポリエチレングリコールが挙げられる。

#### 【0209】

局所的使用のために、本発明の化合物を含む、クリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、液剤、もしくは懸濁物などが、使用される。本明細書で使用される場合、局所適用はまた、マウスウォッシュおよび含そう薬の使用を含むことが意味される。

#### 【0210】

本発明の化合物は、種々のキナーゼ関連障害を処置もしくは予防するために使用され得る。従って、本発明は、このような障害を処置もしくは予防するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、被験体においてキナーゼ媒介性障害を処置するための方法を提供し、上記方法は、治療上有効な量の、本発明の実施形態のうちのいずれかの化合物もしくは薬学的組成物を、上記被験体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、上記被験体は、哺乳動物であり、いくつかのこのような実施形態においては、ヒトである。いくつかの実施形態において、上記障害は、IGF-1R、インスリンレセプター、ALK KDR、Tie2、EGFR、PKA、PKB、PKC、FKHR、TSC1/2、SGK、LCK、BTK、Erk、MSK、MK2、MSK、p38、P70S6K、PIM1、PIM2、ROCK2、GSK3、もしくはCDK複合体によって媒介される。いくつかのこのような実施形態において、上記障害は、ALKによ

10

20

#### 【0211】

本発明の化合物はまた、増殖関連障害を処置するために使用され得る。従って、本発明は、被験体においてこのような増殖関連障害を処置するための方法をさらに提供する。このような方法は、必要な被験体に、治療上有効な量の、上記実施形態のうちのいずれかの上記化合物もしくは薬学的組成物を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、上記被験体は、哺乳動物である。いくつかのこのような実施形態において、上記哺乳動物は、ヒトである。いくつかの実施形態において、上記増殖関連障害は、異常な細胞増殖である。他の実施形態において、上記障害は、炎症もしくは炎症関連障害である。さらに他の実施形態において、上記障害は、代謝性疾患（例えば、糖尿病）である。さらに他の実施形態において、上記障害は、がんである。いくつかのこのような実施形態において、上記がんは、固形腫瘍である。

30

#### 【0212】

がんもしくは他の疾患もしくは他の状態の急性もしくは慢性の処置もしくは予防において、上記実施形態のうちのいずれかの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物、もしくは立体異性体の予防上もしくは治療上の用量の大きさは、上記状態の性質および攻撃性、ならびに上記活性成分が投与される経路とともに変動する。用量、およびいくつかの場合においては、上記用量の頻度はまた、個々の患者の処置されるべき状態、年齢、体重、および応答に従って変動する。適切な投与レジメンは、このような因子を十分に考えて、当業者によって容易に選択され得る。一実施形態において、投与される用量は、使用されるべき特定の化合物、ならびに上記患者の体重および状態に依存する。一般に、1日あたりの用量は、約0.001~100mg/kg、好ましくは、約1~25mg/kg、より好ましくは、約1~約5mg/kgの範囲にある。がんを有するヒトの処置に関しては、約0.1mg~約15g/日が、1日に約1~4回に分けて投与され、好ましくは、10mg~12g/日、より好ましくは、40mg~500mg/日である。一実施形態において、本発明の化合物は、1日に約1~4回に分けて、40mg~5

40

50

0.0 mg / 日、投与される。さらに、単一薬剤としてもしくは他の治療剤との組み合わせにおいて、推奨される 1 日用量は、周期的に投与され得る。一実施形態において、上記 1 日用量は、単一用量において、もしくは等分された用量において、投与される。関連する実施形態において、上記推奨される 1 日用量は、1 週間に 1 回、1 週間に 2 回、1 週間に 3 回、1 週間に 4 回もしくは 1 週間に 5 回投与され得る。

【0213】

本発明の化合物は、上記被験体内での上記化合物の全身分布を提供するために投与され得る。従って、いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、身体において全身効果を生じるために投与される。

【0214】

本発明の化合物はまた、ある状態によって影響を受ける部位に（例えば、皮膚がんもしくは食道がんのアクセス可能な領域の処置において）、直接投与され得る。

【0215】

上記で示されるように、本発明の化合物は、経口投与、粘膜投与（舌下、口内、直腸、鼻、もしくは膣を含む）、非経口投与（皮下、筋肉内、ボラス注射、動脈内、もしくは静脈内を含む）、経皮投与、もしくは局所投与を介して投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、粘膜投与（舌下、口内、直腸、鼻、もしくは膣を含む）、非経口投与（皮下、筋肉内、ボラス注射、動脈内、もしくは静脈内を含む）、経皮投与、もしくは局所投与を介して投与される。他の実施形態において、本発明の化合物は、経口投与を介して投与される。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、経口投与を介して投与されない。

【0216】

様々な治療上有効な量が、様々な条件に適用可能であり得、それは当業者であれば容易に知ることができる。同様に、このような状態を処置もしくは予防するのに十分であるが、従来の治療と関連した有害効果を引き起こすには不十分であるか、または上記有害効果を低下させるのに十分な量はまた、上記の投与量および投与頻度スケジュールによって包含される。

【0217】

本発明のいくつかの方法は、本発明の化合物およびさらなる治療剤（すなわち、本発明の化合物以外の治療剤）の投与を包含する。従って、本発明の化合物は、少なくとも 1 種の他の治療剤と組み合わせて使用され得る。さらなる治療剤の例としては、抗生物質、制吐剤、抗うつ剤、抗真菌剤、抗炎症剤、抗新生物剤、抗ウイルス剤、細胞傷害性薬剤、および他の抗がん剤、免疫調節剤、インターフェロン、インターフェロン、アルキル化剤、ホルモン、ならびにサイトカインが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、本発明は、抗がん活性を示すさらなる治療剤の投与を包含する。別の実施形態において、細胞傷害性活性を示すさらなる治療剤は、被験体（例えば、がん患者）に投与される。

【0218】

本発明の化合物および上記他の治療剤は、付加的に、もしくは好ましくは、相乗的に作用し得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物を含む組成物は、別の治療剤の投与と同時に投与される。これは、同じ組成物の一部であり得るか、または本発明の上記化合物を含むものとは異なる組成物中にあり得る。他の実施形態において、本発明の化合物は、別の治療剤の投与の前に、もしくはその投与の後に投与される。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、別の治療剤での処置を以前受けていなかったか、もしくは上記処置を現在受けていない患者に投与される。本発明の化合物は、放射線療法を受けたことがあるか、現在受けているか、もしくは受ける予定である被験体に投与され得る。いくつかのこのような実施形態において、上記被験体は、がん患者である。

【0219】

組み合わせとして投与される場合、上記治療剤は、同時に投与されるかもしくは異なる時点で逐次的に投与される、別個の組成物として処方され得るか、または上記治療剤は、

10

20

30

40

50

単一組成物として与えられ得る。上記語句「共治療 (co-therapy)」（もしくは「組み合わせ治療」）は、本発明の化合物および別の薬学的薬剤の使用を定義するにあたって、薬物の組み合わせの有益な効果を提供するレジメンにおいて逐次的様式における各薬剤の投与を包含することが意図され、ならびに実質的に同時の様式における（例えば、これら活性薬剤の固定比を有する単一カプセル剤において、または各薬剤のための複数の別個のカプセル剤において）これら薬剤の共投与を包含することもまた、意図される。具体的には、本発明の化合物の投与は、新生物の予防もしくは処置において当業者に公知のさらなる治療と（例えば、放射線療法と、もしくは細胞増殖抑制剤もしくは細胞傷害性薬剤と）ともにであり得る。

#### 【0220】

10

固定された用量として処方される場合、このような組み合わせ生成物は、受け入れられた投与量範囲内で本発明の化合物を使用する。本明細書に記載される実施形態のうちのいずれかの化合物はまた、組み合わせ処方物が不適切である場合に、公知の抗がん剤もしくは細胞傷害性薬剤と逐次的に投与され得る。本発明は、投与の順序において限定されない。なぜなら、本発明の化合物は、公知の抗がん剤もしくは細胞傷害性薬剤の投与の前、上記投与と同時、もしくは上記投与の後のいずれかに、投与され得るからである。

#### 【0221】

商業的使用において、臨床評価において、および前臨床開発において、利用可能な多数の抗新生物薬剤がある。これらは、組み合わせ薬物化学療法による新生物の処置のために選択され得る。このような抗新生物薬剤は、いくつかの大きなカテゴリー、すなわち、抗生物質タイプの薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質薬剤、ホルモン剤、免疫学的薬剤、インターフェロントタイプの薬剤および種々雑多な薬剤のカテゴリーの中に入る。

20

#### 【0222】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る抗新生物薬剤の第1のファミリーは、代謝拮抗物質タイプ/チミジル酸シンターゼインヒビター抗新生物薬剤からなる。適切な代謝拮抗物質の抗新生物薬剤は、5-FU-フィブリノゲン、アカンチホル酸 (acanthifolic acid)、アミノチアジアゾール、ブレキナルナトリウム、カルモフル、Ciba-Geigy CGP-30694、シクロペンチルシトシン、シタラビンホスフェートステアレート、シタラビン結合体、Lilly DATHF、Merrell Dow DDFC、デアザグアニン (dezaguanine)、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、didox、Yoshitomi DMDC、ドキシフルリジン、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-015、ファザラビン、フロクスウリジン、フルダラビンホスフェート、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、Daiichi Seiyaku FO-152、イソプロピルピロリジン、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、メトベンザプリム (methobenzaprim)、メトトレキサート、Wellcome MZPES、ノルスペルミジン、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、チオグアニン、チアゾフリン、Erbamont TIF、トリメトレキサート、チロシンキナーゼインヒビター、Taiho UFT、およびウリシチン (uricytin) からなる群より選択され得るが、これらに限定されない。

30

40

#### 【0223】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る抗新生物薬剤の第2のファミリーは、アルキル化タイプの抗新生物薬剤からなる。適切なアルキル化タイプの抗新生物薬剤は、Shionogi 254-S、アルド-ホスファミドアナログ、アルトレタミン、アナキシロン、Boehringer Mannheim BBR-2207、ベストラブシル、ブドチタン、Wakunaga CA-102、カルボプラチン、カルムスチン、Chinoiin-139、Chinoiin-153、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホ

50



スファミド、American Cyanamid CL - 286558、Sanofi CY - 233、シプラテート(cyplatate)、Degussa D - 19 - 384、Sumimoto DACHP(Myri)2、ジフェニルスピロムスチン、細胞増殖抑制二白金(diplatinum cytostatic)、Erba ジスタマイシン誘導体、Chugai DWA - 2114R、ITI E09、エルムスチン、Erbamont FCE - 24517、エストラムスチンホスフェートナトリウム(estramustine phosphate sodium)、フォテムスチン、Unimed G - 6 - M、Chinoïn GYKI - 17230、ヘプスルファミン(hepsul-fam)、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マホスファミド、ミトラクトール、Nippon Kayaku NK - 121、NCI NSC - 264395、NCI NSC - 342215、オキサリプラチン、Upjohn PCNU、ブレドニムスチン、Proter PTT - 119、ラニムスチン、セムスチン、Smith Kline SK&F - 101772、Yakult Honsha SN - 22、スピロムスチン、Tanabe Seiyaku TA - 077、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン(teroxirone)、テトラプラチン、およびトリメラモール(trimelamol)からなる群より選択され得るが、これらに限定されない。

#### 【0224】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る抗新生物薬剤の第3のファミリーは、抗生物質タイプの抗新生物薬剤からなる。適切な抗生物質タイプの抗新生物薬剤は、Taiho 4181 - A、アクリルピシン、アクチノマイシンD、アクチノプラノン(actinoplanone)、Erbamont ADR - 456、アエロプリシニン(aeroplysin)誘導体、Ajinomoto AN - 201 - II、Ajinomoto AN - 3、Nippon Soda アニソマイシン、アントラサイクリン、アジノマイシン(azino-mycin) - A、ビスカベリン(bisucaberin)、Bristol-Myers BL - 6859、Bristol-Myers BMY - 25067、Bristol-Myers BMY - 25551、Bristol-Myers BMY - 26605、Bristol-Myers BMY - 27557、Bristol-Myers BMY - 28438、プレオマイシンスルフェート、プリオスタチン - 1、Taiho C - 1027、カリケマイシン(caliche mycin)、クロモキシマイシン(chromoximycin)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、Kyowa Hakko DC - 102、Kyowa Hakko DC - 79、Kyowa Hakko DC - 88A、Kyowa Hakko DC89 - A1、Kyowa Hakko DC92 - B、ジトリサルピシン(ditrisarubicin)B、Shionogi DOB - 41、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン - フィブリノゲン、エルサミシン(elsamicin) - A、エピルピシン、エルブスタチン、エソルピシン、エスペラミシン - A1、エスペラミシン - Alb、Erbamont FCE - 21954、Fujisawa FK - 973、フォストリエシン(fostriecin)、Fujisawa FR - 900482、グリドバクチン(glidobactin)、グレガチン(gregatin) - A、グリーンカマイシン、ハービマイシン(herbimycin)、イダルピシン、イルジン(illudin)、カズサマイシン(kazusamycin)、ケサリロジン(kesarirhodin)、Kyowa Hakko KM - 5539、Kirin Brewery KRN - 8602、Kyowa Hakko KT - 5432、Kyowa Hakko KT - 5594、Kyowa Hakko KT - 6149、American Cyanamid LL - D49194、Meiji Seika ME 2303、メノガリル(menogaril)、マイトマイシン、ミトキサントロン、Smith Kline M - TAG、ネオエナクチン(neoenactin)、Nippon Kayaku NK - 313、Nippon Kayaku NKT - 01、SRI International NSC - 357704、オキサリシン(oxalysine)、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルピシン、ポロトラマイシン、ピリンダナイシン(pyri

10

20

30

40

50

ndanycin) A、Tobishii RA-I、ラパマイシン、リゾキシ、ロドル  
 ピシン、シバノミシン、シウエンマイシン、Sumitomo SM-5887、Snow  
 Brand SN-706、Snow Brand SN-07、ソランギシン-A  
 、スパルソマイシン、SS Pharmaceutical SS-21020、SS  
 Pharmaceutical SS-7313B、SS Pharmaceutical SS-9816B、ステフィマイシンB、Taiho 4181-2、タリソマイシ  
 ン、Takeda TAN-868A、テルペンテシン、トラジン(thrazine)  
 、トリクロザリンA、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN  
 -10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-250  
 24、およびゾルピシンからなる群より選択され得るが、これらに限定されない。

10

# 【0225】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る抗新生物薬剤の第4のファミリーは、種々  
 雑多な抗新生物薬剤のファミリーからなり、これらとしては、チューブリン相互作用薬剤  
 、トポイソメラーゼIIインヒビター、トポイソメラーゼIインヒビター、およびホルモ  
 ン剤が挙げられ、 - カロテン、 - ジフルオロメチル-アルギニン、アシトレチン、B  
 iotec AD-5、Kyorin AHC-52、アルストニン、アモナフィド、ア  
 ンフェチニル、アムサクリン、アンジオスタット(Angiostat)、アンキノマイ  
 シン、アンチ-ネオプラストン(anti-neoplaston)A10、アンチネオ  
 プラストンA2、アンチネオプラストンA3、アンチネオプラストンA5、アンチネオプ  
 ラストンAS2-1、Henkel APD、アフジコリングリシナート、アスパラギ  
 ナーゼ、Avarol、パッカリン、パトラシリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、I  
 psen-Beaufour BIM-23015、ピサントレン、Bristol-M  
 yers BMY-40481、Vestar boron-10、プロモホスファミド  
 、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、カラセミド、カル  
 メチゾールヒドロクロリド、Ajinomoto CDAF、クロルスルファキノキサ  
 ロン(chlorsulfaquinoxalone)、Chemes CHX-205  
 3、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、W  
 arner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-9  
 41、Warner-Lambert CI-958、クランフェヌル、クラビリデノン  
 、ICN compound 1259、ICN compound 4711、コント  
 ラカン(Contracan)、Yakult Honsha CPT-11、クリスナ  
 トール、グラダーム(curaderm)、サイトカラシンB、シタラビン、サイトシチ  
 ン、Merz D-609、DABISマレエート、ダカルバジン、ダテリプチニウム(d  
 atelliptinium)、ジデムニン-B、ジヘマトポルフィリンエーテル(d  
 ihaematoporphyrin ether)、ジヒドロレンペロン(dihyd  
 rolenperone)、ジナリン、ジスタマイシン、Toyo Pharmer D  
 M-341、Toyo Pharmer DM-75、Daiichi Seiyaku  
 DN-9693、ドセタキセル、エリブラビン(elliprabrin)、エリプチニ  
 ウムアセテート、Tsumura EPMTc、エボチロン、エルゴタミン、エトボシド  
 、エトレチナート、フェンレチニド、Fujisawa FR-57704、硝酸ガリウ  
 ム、ゲンクワダフニン、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、  
 grifolan NMF-5N、ヘキサデシルホスホコリン、Green Cross  
 HO-221、ホモハリングトニン、ヒドロキシウレア、BTG ICRF-187、  
 イルモホシン、イソグルタミン、イソトレチノイン、Otsuka JI-36、Ram  
 ot K-477、Otsuak K-76COONa、Kureha Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanam  
 id L-623、ロイコレグリン(leukoregulin)、ロニダミン、Lun  
 dbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI (US)  
 MAP、マリシン(marycin)、Merrel Dow MDL-27048、  
 Medco MEDR-340、メルパロン、メロシアニン(merocyanine)

20

30

40

50

誘導体、メチルアニリノアクリジン、Molecular Genetics MGI - 136、ミナクチピン (minactivin)、ミトナフィド、ミトキドン、モピダモール、モトレチニド、Zenyaku Kogyo MST - 16、N - (レチノイル) アミノ酸、Nisshein Flour Milling N - 021、N - アシル化 - デヒドロアラニン、ナファザトロム、Taisho NCU - 190、ノコダゾール誘導体、Normosang、NCI NSC - 145813、NCI NSC - 361456、NCI NSC - 604782、NCI NSC - 95580、オクレオチド (ocreotide)、Ono ONO - 112、オキザノシン (oquizanocine)、Akzo Org - 10172、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリプチン、Warner - Lambert PD - 111707、Warner - Lambert PD - 115934、Warner - Lambert PD - 131141、Pierre Fabre PE - 1001、ICRT peptide D、ピロキサントロン (piroxantrone)、ポリヘマトボルフィリン、ポリブレイン酸 (polypreic acid)、エファモルボルフィリン (Efamol porphyrin)、プロビマン (probimane)、プロカルバジン、プログルミド、Invitron プロテアーゼネキシン I、Tobishi RA - 700、ラゾキサン、Sapporo Breweries RBS、レストリクチン (restrictin) - P、レテリプチン (retelliptine)、レチノイン酸、Rhone - Poulenc RP - 49532、Rhone - Poulenc RP - 56976、SmithKline SK&F - 104864、Sumitomo SM - 108、Kuraray SMANCS、SeaPharm SP - 10094、スパツール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、Unimed, SS Pharmaceutical SS - 554、ストリボルジノン (stryboldinone)、スチボルジオン、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、スーパーオキシド・ジスムターゼ、Toyama T - 506、Toyama T - 680、タキソール、Teijin TEI - 0303、テニボシド、タリブラスチン、Eastman Kodak TJB - 29、トコトリエノール、トボテカン、トボスチン、Teijin TT - 82、Kyowa Hakko UCN - 01、Kyowa Hakko UCN - 1028、ウクライン、Eastman Kodak USB - 006、硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド (vinestramide)、ピノレルピン、ピントリプトール、ピンゾリジン、ウィタノリド、および Yamano uchi YM - 534 からなる群より選択されるが、これらに限定されない。

#### 【0226】

あるいは、本化合物はまた、他の抗新生物薬剤との共治療 (co - therapies) において使用され得、上記他の抗新生物薬剤としては、例えば、アセマンナン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、ANCER、アンセスチム、ARGLABIN、三酸化ヒ素、BAM 002 (Novelos)、ベキサロテン、ピカルタミド、プロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリピン、クロトリマゾール、シタラピンオクフオスファート、DA 3030 (Dong - A)、ダクリズマブ、デニロイキンディフテイトクス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼブ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキソルピシン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HITジクロフェナク、インターフェロン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、トレチノイン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルピシン、エボエチン、エトボシドホスフェート、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステリド、フルダラビンホスフェート、ホルメスタン、ホテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガマイシン (gemtuzumab zogamicin)、ギメラシル / オテラシル / テガフル組み合わせ、グリコピン (glycopine)、ゴセレ

10

20

30

40

50

リン、ヘプタプラチン (heptaplatin)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児 フェトプロテイン、イバンドロン酸 (ibandronic acid)、イダルビシン、イミキモド、インターフェロン、インターフェロン、天然、インターフェロン - 2、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、インターフェロン - N1、インターフェロン - n3、インターフェロン con - 1、インターフェロン、天然、インターフェロン、インターフェロン - 1a、インターフェロン - 1b、インターフェロン、天然インターフェロン - 1a、インターフェロン - 1b、インターロイキン - 1、ヨーベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC 9018 (Yakult)、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球 インターフェロン、リユープロレリン、レバミゾール+フルオロウ  
 ラシル、リアロゾール、ロバプラチン (lobaplatin)、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム (mirimostim)、ミスマツチ二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤  
 血球生成刺激タンパク質、NSC 631570オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、バクリタキセル、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ (pegaspargase)、peg インターフェロン - 2b、ペントサンポリスルフェートナトリウム、ペントスタチン、ピシバニル、ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロン - 2a、ボルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ (rasburicase)、  
 レニウムRe 186エチドロネート、RIIレチンアミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム (153 Sm)レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン (sonermin)、塩化ストロンチウム - 89、スラミン、タソネルミン (tasonermin)、タザロテン、テガフル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、サイマルファシン (thymalfasin)、サイロトロピン、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ - ヨウ素131、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキサート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子、天然、ウベニメクス、膀胱がん  
 ワクチン、丸山ワクチン、黒色腫溶解物ワクチン、バルルビシン、ベルテボルフィン、ビ  
 ノレルピン、VIRULIZIN、ジノスタチンスチマラマー、もしくはゾレドロン酸；  
 アバレリクス；AE 941 (Aeterna)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl - 2 (Genta)、APC 8015 (Dendreon)、セツキシマブ、デシタピン、デキサミノグルテチミド (dexaminoglutethimide)、ジアジコン、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endorecherche)、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムSD01 (Amgen)、フルベストラント、ガロシタピン、ガストリン17免疫原、HLA - B7遺伝子治療 (Vical)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミンジヒドロクロリド、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM 862 (Cytran)、インターロイキン - 2、イプロキシフェン、LDI 200 (Milkhaus)、レリジスチム、リンツズマブ、CA 125 MAb (Biomira)、がんMAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER - 2およびFc MAb (Medarex)、イディオタイプ105AD7 MAb (CRC Technology)、イディオタイプCEA MAb (Trilex)、LYM - 1 - ヨウ素131 MAb (Techniclone)、多型性上皮ムチン - イットリウム90 MAb (Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ (mitumomab)、モテキサフィンガドリニウム、MX 6 (Galderma)、ネララビン、ノラトレキセド、P 30タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ボルフィロマイシン、プリノマスタット、RL 0903 (Shire)、ルビテカン、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルホス酸 (sparfosic a

10

20

30

40

50

cid)、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (Tanabe)、テトラチオモリブデート、タリプラスチン、トロンボポエチン、エチルエチオプルプリンスズ (tin ethyl etiopurpurin)、チラパザミン、がんワクチン (Biomira)、黒色腫ワクチン (New York University)、黒色腫ワクチン (Sloan Kettering Institute)、黒色腫腫瘍溶解物ワクチン (New York Medical College)、ウイルス性黒色腫細胞溶解物ワクチン (Royal Newcastle Hospital)、またはバルスポダールが挙げられる。

#### 【0227】

本発明の化合物は、さらに、VEGFRインヒビターとともに使用され得る。以下の特許および特許出願において記載される他の化合物は、組み合わせ治療において使用される：米国特許第6,258,812号、US 2003/0105091、WO 01/37820、米国特許第6,235,764号、WO 01/32651、米国特許第6,630,500号、米国特許第6,515,004号、米国特許第6,713,485号、米国特許第5,521,184号、米国特許第5,770,599号、米国特許第5,747,498号、WO 02/68406、WO 02/66470、WO 02/55501、WO 04/05279、WO 04/07481、WO 04/07458、WO 04/09784、WO 02/59110、WO 99/45009、WO 00/59509、WO 99/61422、米国特許第5,990,141号、WO 00/12089、およびWO 00/02871。

#### 【0228】

いくつかの実施形態において、上記組み合わせは、少なくとも1種の抗脈管形成薬剤と組み合わせた本発明の組成物を含む。薬剤としては、インビトロ合成によって調製された化学組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種、ならびにこれらの組み合わせおよび結合体が挙げられるが、これらに限定されない。薬剤は、アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリック調節因子、毒素であり得るか、またはより一般には、標的を阻害もしくは刺激（例えば、レセプターもしくは酵素活性化もしくは阻害）するように作用し得、それによって、細胞死を促進するもしくは細胞増殖を停止させる。

#### 【0229】

例示的な抗腫瘍剤としては、ハーセプチン<sup>TM</sup>（トラスツズマブ）（これは、乳がんおよび他の形態のがんを処置するために使用され得る）、およびリツキシマブ<sup>TM</sup>（リツキシマブ）、ZEVALLIN<sup>TM</sup>（イブリツモマブチウキセタン）、およびLYMPHOCIDE<sup>TM</sup>（エブラツズマブ）（これは、非ホジキンリンパ腫および他の形態のがんを処置するために使用され得る）、GLEEVAC<sup>TM</sup>（これは、慢性骨髄性白血病および消化管間質腫瘍を処置するために使用され得る）、およびBEXXAR<sup>TM</sup>（ヨウ素131トシツモマブ）（これは、非ホジキンリンパ腫の処置のために使用され得る）が挙げられる。

#### 【0230】

例示的な抗脈管形成薬剤としては、ERBITUX<sup>TM</sup>（IMC-C225）、KDR（キナーゼドメインレセプター）阻害剤（例えば、上記キナーゼドメインレセプターに特異的に結合する抗体および抗原結合領域）、抗VEGF剤（例えば、VEGFに特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域、または可溶性VEGFレセプターもしくはそのリガンド結合領域）、例えば、アバスチン<sup>TM</sup>もしくはVEGF-TRAP<sup>TM</sup>、および抗VEGFレセプター薬剤（例えば、これらに特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域）、EGFR阻害剤（例えば、これらに特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域）、例えば、ABX-EGF（パニツムマブ）、イレッサ<sup>TM</sup>（ゲフィニチブ）、タルセバ<sup>TM</sup>（エルロチニブ）、抗Ang1および抗Ang2薬剤（例えば、これらもしくはそれらのレセプター（例えば、Tie2/Tek）に特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域）、および抗Tie2キナーゼ阻害剤（例えば、これらに特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域）が挙げられる。本発明の薬学的組成物はまた、増殖因子に特異的に結合し

て、その活性を阻害する１種以上の薬剤（例えば、抗体、抗原結合領域、もしくは可溶性レセプター）、例えば、肝細胞増殖因子（HGF、散乱因子（Scatter Factor）としても公知）のアンタゴニスト、およびそのレセプター「c-met」に特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域を含み得る。

#### 【0231】

他の抗脈管形成薬剤としては、Campath、IL-8、B-FGF、Tekアンタゴニスト（Ceretti et al., 米国公開第2003/0162712号；米国特許第6,413,932号）、抗TWEAK剤（例えば、特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域、または可溶性TWEAKレセプターアンタゴニスト；Wiley, 米国特許第6,727,225号を参照のこと）、ADAMディスインテグリンドメイン（リガンドへのインテグリンの結合と拮抗する）（Fanslow et al., 米国公開第2002/0042368号）、特異的に結合する抗ephレセプターおよび／もしくは抗エフリン抗体もしくは抗原結合領域（米国特許第5,981,245号；同第5,728,813号；同第5,969,110号；同第6,596,852号；同第6,232,447号；同第6,057,124号およびこれらの特許ファミリーのメンバー）、ならびに抗PDGF-BBアンタゴニスト（例えば、特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域）、ならびにPDGF-BBリガンドに特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域、ならびにPDGFRキナーゼ阻害剤（例えば、これに特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域）が挙げられる。

#### 【0232】

さらなる抗脈管形成／抗腫瘍剤としては、以下が挙げられる：SD-7784（Pfizer, USA）；シレンギチド（Merck KGaA, Germany, EPO 770622）；ペガプタニブオクタソディウム（pegaptanib octasodium）（Gilead Sciences, USA）；スタチン（BioActa, UK）；M-PGA（Celgene, USA, US 5712291）；イロマスット（Arriva, USA, US 5892112）；セマキサニブ（emaxanib）（Pfizer, USA, US 5792783）；バタラニブ（Novartis, Switzerland）；2-メトキシエストラジオール（EntreMed, USA）；TLC ELL-12（Elan, Ireland）；酢酸アネコルタブ（Alcon, USA）；-D148 Mab（Amgen, USA）；CEP-7055（Cephalon, USA）；抗Vn Mab（Crucell, Netherlands）  
DAC：抗脈管形成剤（ConjuChem, Canada）；アンジオシジン（Angiocidin）（InKine Pharmaceutical, USA）；KM-2550（Kyowa Hakko, Japan）；SU-0879（Pfizer, USA）；CGP-79787（Novartis, Switzerland, EP 970070）；ARGENT technology（Ariad, USA）；YIGSR-Stealth（Johnson & Johnson, USA）；フィブリノゲン-Eフラグメント（BioActa, UK）；血管新生インヒビター（Trigen, UK）；TBC-1635（Encysive Pharmaceuticals, USA）；SC-236（Pfizer, USA）；ABT-567（Abbott, USA）；メタスタチン（EntreMed, USA）；血管新生インヒビター（Tripep, Sweden）；マスピン（Sosei, Japan）；2-メトキシエストラジオール（Oncology Sciences Corporation, USA）；ER-68203-00（IVAX, USA）；ベネフィン（Lane Labs, USA）；Tz-93（Tsumura, Japan）；TAN-1120（Takeda, Japan）；FR-111142（Fujisawa, Japan, JP 02233610）；血小板因子4（Repligen, USA, EP 407122）；血管内皮増殖因子アンタゴニスト（Boreau, Denmark）；がん治療（University of South Carolina, USA）；ペバシズマブ（pINN）、（Genentech, USA）；血管新生インヒビター（SUGEN, USA）；XL 784（

Exelixis, USA); XL 647 (Exelixis, USA); Mab, 53 インテグリン、第二世代 (Applied Molecular Evolution, USA および MedImmune, USA); 遺伝子治療, 網膜症 (Oxford BioMedica, UK); エンザスタウリン塩酸塩 (USAN) (Lilly, USA); CEP 7055 (Cephalon, USA および Sanofi-Synthelabo, France); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italy); 血管新生インヒビター (Alchemia, Australia); VEGF アンタゴニスト (Regeneron, USA); rBPI 21 および BPI 由来抗脈管形成剤 (XOMA, USA); PI 88 (Progen, Australia); シレンジタイド (pINN) (Merck KGaA, Germany; Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA); セツキシマブ (INN) (Aventis, France); AVE 8062 (Ajinomoto, Japan); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, New Zealand); SG 292 (Telios, USA); エンドスタチン (Boston Childrens Hospital, USA); ATN 161 (Attenuon, USA); アンジオスタチン (Boston Childrens Hospital, USA); 2-メトキシエストラジオール (Boston Childrens Hospital, USA); ZD 6474 (AstraZeneca, UK); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458 (Praecis, USA); AZD 9935 (AstraZeneca, UK); AZD 2171 (AstraZeneca, UK); バタラニブ (pINN) (Novartis, Switzerland および Schering AG, Germany); 組織因子経路インヒビター (EntreMed, USA); ペガプタニブ (Pinn) (Gilead Sciences, USA); キサントリゾール (Yonsei University, South Korea); ワクチン、遺伝子ベースの VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation, USA); SPV5.2 (Supratek, Canada); SDX 103 (University of California at San Diego, USA); PX 478 (Prolx, USA); メタスタチン (EntreMed, USA); トロポニン I (Harvard University, USA); SU 6668 (SUGEN, USA); OXI 4503 (OXIGENE, USA); o-グアニジン (Dimensional Pharmaceuticals, USA); モツボラミン C (British Columbia University, Canada); CDP 791 (Celltech Group, UK); アチプリモード (pINN) (GlaxoSmithKline, UK); E 7820 (Eisai, Japan); CYC 381 (Harvard University, USA); AE 941 (Aeterna, Canada); ワクチン、脈管形成 (EntreMed, USA); ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (Dendreon, USA); オグルファニド (oglu fanide) (pINN) (Melmotte, USA); HIF-1 インヒビター (Xenova, UK); CEP 5214 (Cephalon, USA); BAY RES 2622 (Bayer, Germany); アンジオシジン (InKine, USA); A6 (Angstrom, USA); KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea); GW 2286 (GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101 (ExonHit, France); CP 868596 (Pfizer, USA); CP 564959 (OSI, USA); CP 547632 (Pfizer, USA); 786034 (GlaxoSmithKline, UK); KRN 633 (Kirin Brewery, Japan); 薬物送達系、眼内、2-メトキシエストラジオール

(EntreMed, USA); アンジネクス(anginex)(Maastricht University, Netherlands, および Minnesota University, USA); ABT 510(Abbott, USA); AAL 993(Novartis, Switzerland); VEGI(ProteomTech, USA); 腫瘍壊死因子 - インヒビター(National Institute on Aging, USA); SU 11248(Pfizer, USA および SUGEN USA); ABT 518(Abbott, USA); YH16(Yantai Rongchang, China); S-3APG(Boston Childrens Hospital, USA および EntreMed, USA); MAb, KDR(ImClone Systems, USA); MAb, 51(Protein Design, USA); KDRキナーゼインヒビター(Celltech Group, UK, および Johnson & Johnson, USA); GFB 116(South Florida University, USA および Yale University, USA); CS 706(Sankyo, Japan); コンプレタスタチンA4プロドラッグ(Arizona State University, USA); コンドロイチナーゼAC(IBEX, Canada); BAY RES 2690(Bayer, Germany); AGM 1470(Harvard University, USA、Takeda, Japan、およびTAP, USA); AG 13925(Agouron, USA); テトラチオモリブデート(University of Michigan, USA); GCS 100(Wayne State University, USA) CV 247(Ivy Medical, UK); CKD 732(Chong Kun Dang, South Korea); MAb, 血管内皮増殖因子(Xenova, UK); イルソグラジン(INN)(Nippon Shinyaku, Japan); RG 13577(Aventis, France); WX 360(Wilex, Germany); スクアラミン(pINN)(Genaera, USA); RPI 4610(Sirna, USA); がん治療(Marinova, Australia); ヘパラナーゼインヒビター(Insight, Israel); KL 3106(Kolon, South Korea); ホノキオール(Emory University, USA); ZK CDK(Schering AG, Germany); ZK Angio(Schering AG, Germany); ZK 229561(Novartis, Switzerland, およびSchering AG, Germany); XMP 300(XOMA, USA); VGA 1102(Taisho, Japan); VEGFレセプター調節因子(Pharmacopeia, USA); VE-カドヘリン-2アンタゴニスト(ImClone Systems, USA); バソスタチン(National Institutes of Health, USA); ワクチン、Flk-1(ImClone Systems, USA); TZ 93(Tsumura, Japan); TumStatatin(Beth Israel Hospital, USA); 短縮型可溶性FLT 1(血管内皮増殖因子レセプター1)(Merck & Co, USA); Tie-2リガンド(Regeneron, USA); ならびにトロンスポンジン1インヒビター(Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)。

#### 【0233】

あるいは、本発明の化合物はまた、他の抗新生物薬剤、例えば、VEGFアンタゴニスト、他のキナーゼインヒビター、例えば、p38インヒビター、c-metインヒビター、KDRインヒビター、EGFインヒビターおよびCDKインヒビター、TNFインヒビター、マトリクスメタロプロテイナーゼ(MMP)インヒビター、COX-2インヒビター(セレコキシブを含む)、NSAIDもしくは  $\nu_3$  インヒビターとの共治療において使用され得る。

#### 【0234】

本発明の化合物は、スキーム1において以下に示され、かつ実施例においてより詳細に

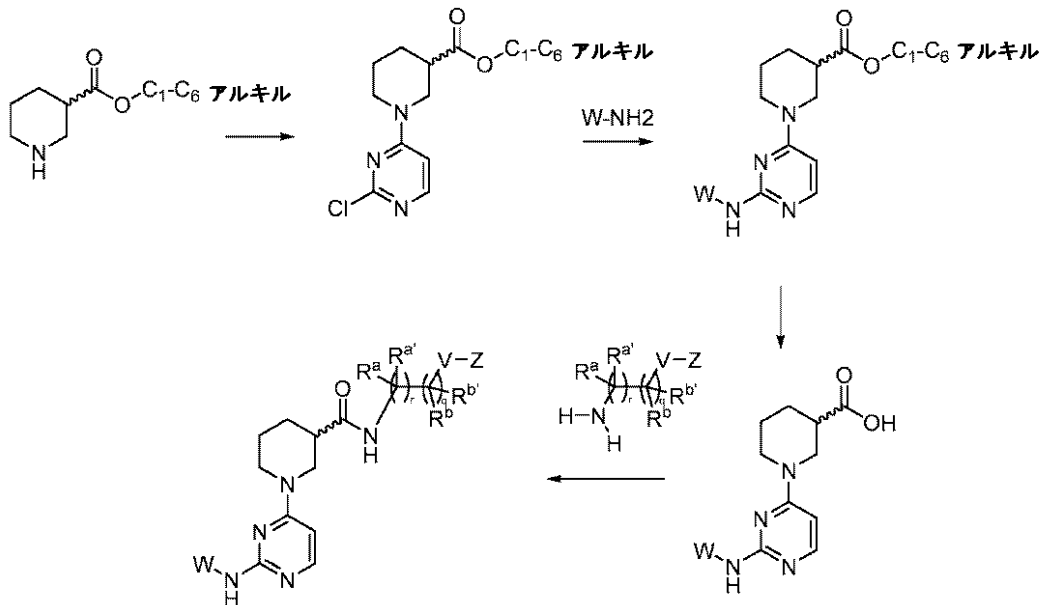


記載される一般的合成経路を使用して調製され得る。この方法において、ピペラジン環を含むフラグメントは、ピリミジンに結合され、次いで、Z基を含むフラグメントに結合される。

【0235】

【化80】

スキーム1



10

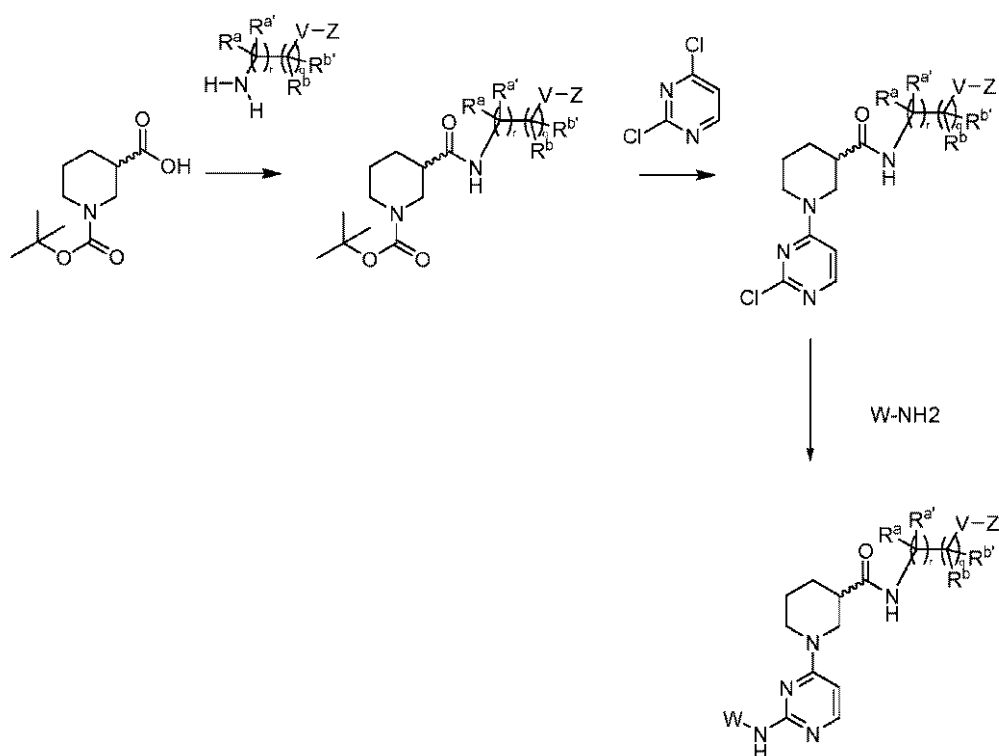
20

本発明の化合物はまた、スキーム2において以下に示され、また、実施例においてより詳細に記載されるもう1つの一般的合成経路を使用して調製され得る。この方法において、Z基を有するフラグメントは、ピペリジンフラグメントに結合され、これは、続いて、ピリミジン基に結合される。

【0236】

## 【化 8 1】

スキーム 2



上記スキームの改変は、当業者に明らかなように、上記ピペリジンがピペラジン（実施例 2 を参照のこと）、チオモルホリン（実施例 4 を参照のこと）、もしくはモルホリン（実施例 5 を参照のこと）と置き換えられている化合物を合成するために使用され得る。さらに、これらスキームは、上記ピペリジン環が、4 員環、5 員環、もしくは 7 員環によって置き換えられている本発明の化合物を調製するために改変され得る。

## 【0237】

本発明は、以下の実施例を参照することによってさらに記載され、以下の実施例は、本願発明を例示することを意図するが、決してそれを限定しない。

## 【実施例】

## 【0238】

別段述べられなければ、すべての化合物を、市販の供給元から得たか、または本明細書に記載される方法および実験手順を使用して調製した。以下の略語は、種々の試薬および溶媒に言及するために使用される：

A c N	アセトニトリル
A c O H	酢酸
D C E	ジクロロエタン
D C M	ジクロロメタン
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
H A T U	O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N
' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
i P r O H	イソプロパノール
M e O H	メタノール
P S	ポリスチレン
T E A	トリエチルアミン

T F A トリフルオロ酢酸。

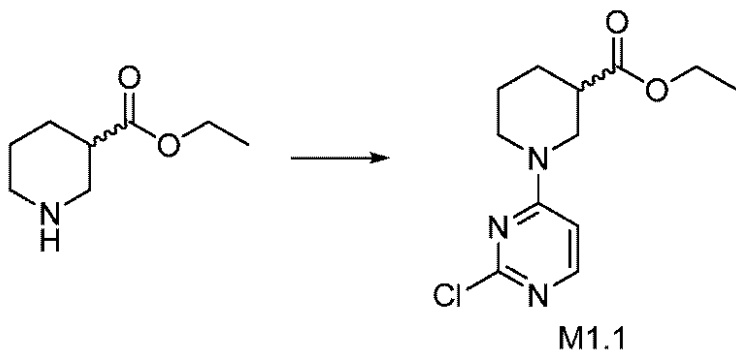
【 0 2 3 9 】

上記化合物の調製：方法

方法 1

【 0 2 4 0 】

【 化 8 2 】



10

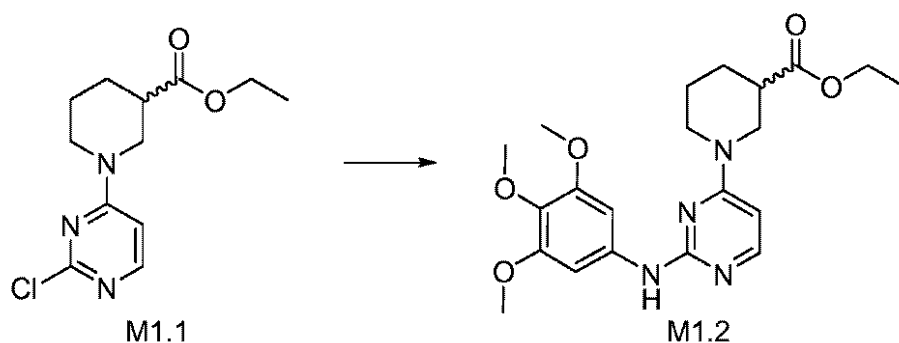
エチル 1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( M 1 . 1 ) 。 0 において、 E t O H ( 6 8 . 5 m L ) 中の 2 , 4 - ジクロロピリミジン ( A l f a A e s a r , 1 0 g , 6 5 . 8 m m o l ) および T E A ( S i g m a - A l d r i c h , 9 . 1 5 m L , 6 5 . 8 m m o l ) の溶液に、 E t O H ( 1 3 . 7 0 m L ) 中のエチル ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( S i g m a - A l d r i c h , 1 0 . 6 4 m L , 6 5 . 8 m m o l ) を添加した。次いで、上記反応系を、攪拌しながら室温へと加温した。1時間後、上記反応系を濃縮し、その残渣を、10% ~ 80% E t O A c / ヘキサンで溶出する、340 g シリカゲルカラムを通すクロマトグラフィーによって精製して、エチル 1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレートを無色油状物として得た ( 80% 収率 ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 300 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) p p m 0 . 9 4 ( t , J = 6 . 9 4 H z , 3 H ) 1 . 2 6 ( d , J = 9 . 3 5 H z , 1 H ) 1 . 3 8 - 1 . 6 2 ( m , 2 H ) 1 . 6 6 - 1 . 8 5 ( m , 1 H ) 2 . 2 6 ( m , 1 H ) 2 . 9 0 - 3 . 2 0 ( m , 2 H ) 3 . 6 4 ( m , 1 H ) 3 . 6 9 - 4 . 0 9 ( m , 3 H ) 6 . 2 3 ( d , J = 5 . 8 5 H z , 1 H ) 7 . 6 8 ( d , J = 5 . 9 9 H z , 1 H ) ; E S I - M S M + H 270 . 0 。

20

30

【 0 2 4 1 】

【 化 8 3 】



40

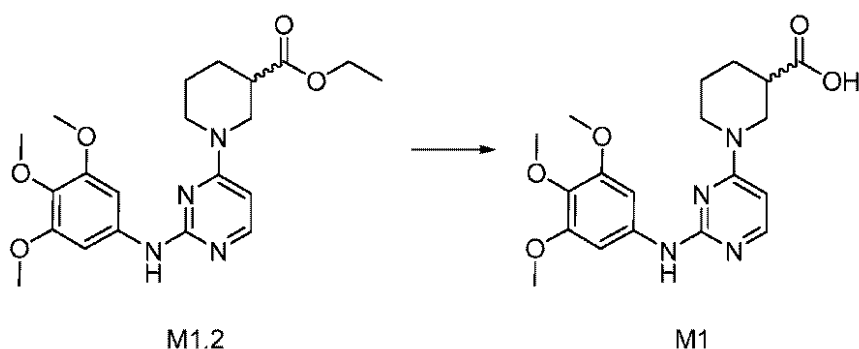
トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( M 1 . 2 ) 。 D M F ( 5 2 . 7 m L ) 中の M 1 . 1 ( 1 4 2 2 m g , 5 . 2 7 m m o l ) の溶液に、 3 , 4 , 5 - トリメトキシアニリン ( A c r o s O r g a n i c s , 9 6 6 m g , 5 . 2 7 m m o l ) を添加した。得られた溶液を、攪拌しながら 90 へと加熱した。20時間後、上記反応系を室温へと冷却し、D C M で希釈した。その有機相を

50

、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。上記残渣をシリカゲルのプラグに吸着させ、100 gシリカゲルカラムを通して、10% ~ 100% EtOAc / ヘキサンで溶出してクロマトグラフィーによって精製して、M1.2を灰白色発泡体として得た(55%収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.26 (t, J = 7.09 Hz, 3 H) 1.47 - 1.66 (m, 2 H) 1.66 - 1.84 (m, 2 H) 2.05 - 2.17 (m, 1 H) 2.45 - 2.58 (m, 1 H) 2.89 - 3.02 (m, 1 H) 3.08 - 3.19 (m, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 8 H) 4.15 (q, J = 7.02 Hz, 2 H) 4.55 - 4.65 (m, 1 H) 4.77 - 4.88 (m, 1 H) 5.93 (d, J = 5.70 Hz, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 7.99 (d, J = 5.70 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 417.1。

【0242】

【化84】



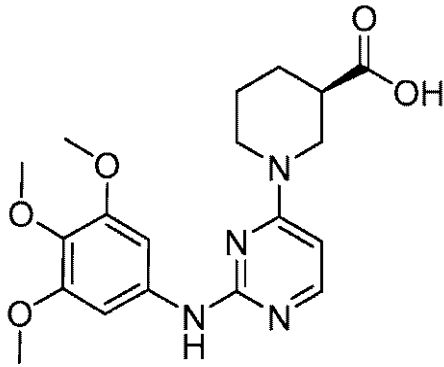
1 - (2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - カルボン酸 (M1)。ジオキサン (8.59 mL) 中の M1.2 (1073.4 mg, 3.18 mmol) の溶液に、水 (8.59 mL) 中の水酸化リチウム - 水和物 (Sigma - Aldrich, 162 mg, 3.87 mmol) を添加した。得られた反応系を室温において攪拌した。1時間後、上記反応系をDCMで希釈し、1N 塩酸で洗浄した。その有機層を、水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。次いで、その水層を、5N 塩酸で酸性化して、沈殿物を得た。次いで、所望の生成物を濾過して、M1を白色固体として得た(86% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.67 (br. s., 1 H) 1.89 (br. s., 2 H) 2.12 (br. s., 1 H) 2.66 (br. s., 1 H) 3.49 - 3.92 (m, 12 H) 4.03 (br. s., 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.80 (s, 2 H) 7.72 (s, 1 H); ESI-MS M+H 389.0。

【0243】

方法2

【0244】

## 【化 8 5】



M2

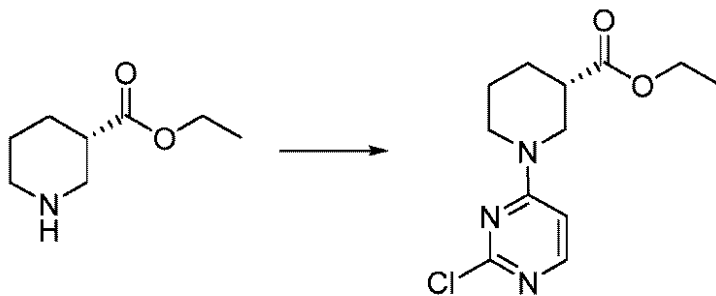
(R) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( M 2 ) 。 M 2 を、エチル ピペリジン - 3 - カルボキシレート 20  
の代わりに ( R ) - ( - ) - ニベコチン酸 エチルエステル ( T C I T o k y o K a s e i K o g y o C o . , L t d . ) を使用する M 1 に類似の方法において調製して、所望の生成物を薄紫色固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) ppm 1 . 6 7 ( m , 1 H ) ; 1 . 8 0 - 1 . 9 6 ( m , 2 H ) ; 2 . 1 0 ( m , 1 H ) ; 2 . 6 6 ( m , 1 H ) ; 3 . 7 7 - 3 . 8 4 ( m , 1 2 H ) ; 4 . 0 0 - 4 . 0 9 ( m , 1 H ) ; 6 . 6 1 ( d ,  $J = 7 . 4 5$  H z , 1 H ) ; 6 . 7 9 ( s , 2 H ) ; 7 . 6 9 ( d ,  $J = 7 . 1 6$  H z , 1 H ) ; E S I - M S  $M + H$  3 8 9 . 1 。

## 【 0 2 4 5 】

方法 3

## 【 0 2 4 6 】

## 【化 8 6】



M3.1

( S ) - エチル 1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( M 3 . 1 ) 。 M 3 . 1 を、エチル ピペリジン - 3 - カルボキシレート 40  
の代わりに ( s ) - ( + ) - ニベコチン酸 エチルエステル ( T C I A m e r i c a ) を使用する M 1 . 1 に類似の方法において調製して、所望の生成物を透明油状物として得た ( 8 8 % 収率 ) 。 E S I - M S  $M + H$  2 7 0 . 0 。

## 【 0 2 4 7 】

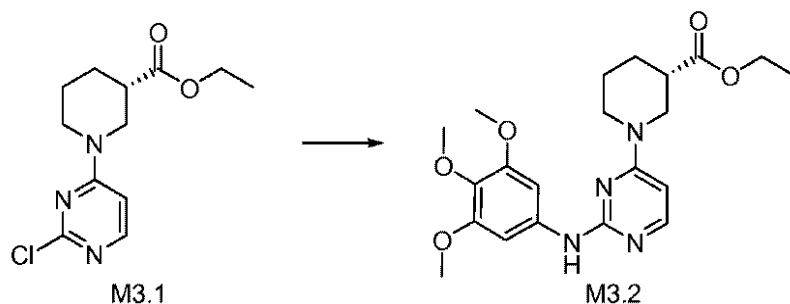
10

20

30

40

## 【化 8 7】

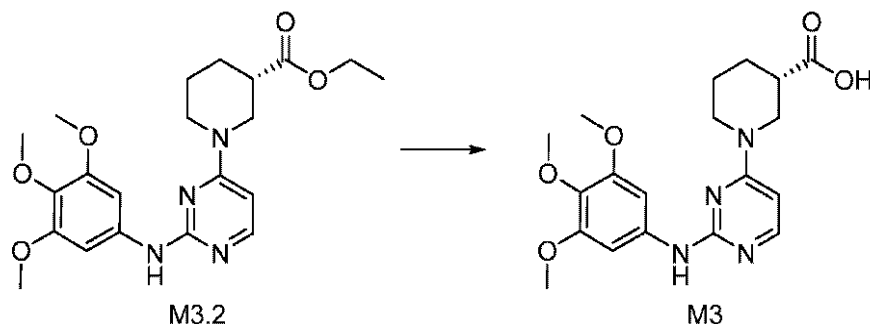


10

(S) - エチル 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( M 3 . 2 ) 。 M 3 . 2 を、M 3 . 1 を M 1 . 1 の代わりに使用して M 1 . 2 に類似の方法において調製して、所望の生成物を透明油状物として得た ( 88 % 収率 ) 。 E S I - M S M + H 417 . 1 。

【 0 2 4 8 】

## 【化 8 8】



20

(S) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( M 3 ) 。 M 3 を、M 3 . 2 を M 1 . 2 の代わりに使用して M 1 に類似の方法において調製して、(S) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸を薄紫色固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 300 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 1 . 47 - 1 . 65 ( m , 1 H ) ; 1 . 65 - 1 . 86 ( m , 2 H ) ; 1 . 93 - 2 . 07 ( m , 1 H ) ; 2 . 53 - 2 . 64 ( m , 1 H ) ; 3 . 57 - 3 . 77 ( m , 12 H ) ; 3 . 98 - 4 . 21 ( m , 1 H ) ; 6 . 69 ( d , J = 7 . 60 H z , 1 H ) ; 6 . 86 ( s , 2 H ) ; 7 . 95 ( d , J = 7 . 60 H z , 1 H ) ; 10 . 49 ( s , 1 H ) ; E S I - M S M + H 389 . 1 。

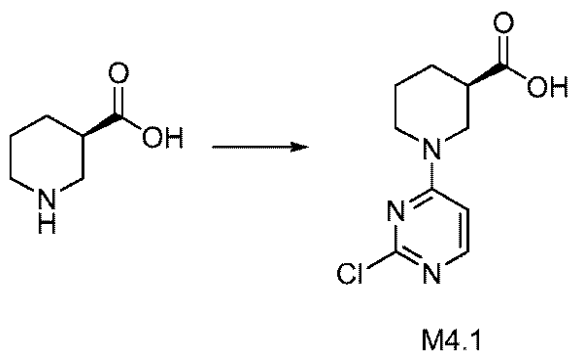
30

【 0 2 4 9 】

方法 4

【 0 2 5 0 】

## 【化 8 9】



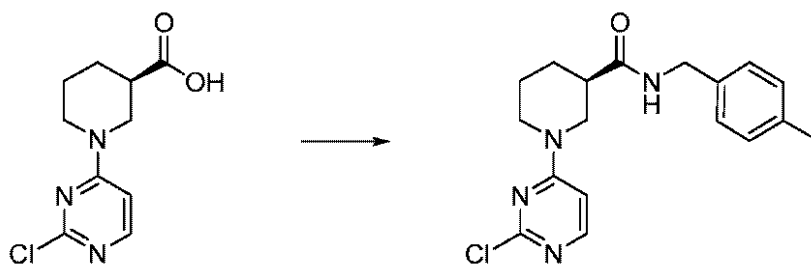
40

50

(R)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボン酸(M4.1)。-10において、EtOH(19.36mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(2.307, 15.49mmol)およびTEA(2.15mL, 15.49mmol)の溶液に、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸(Sigma Aldrich, 2g, 15.49mmol)を添加した。上記反応系を、攪拌しながら室温へとゆっくり加温した。20時間後、上記反応系を濃縮した。その残渣を、シリカゲルのプラグに吸着させ、100gシリカゲルカラムを通して、DCM中の2%~10% MeOH、続いて、20%~50% 5:45:50 葉酸:EtOH:DCMで溶出するクロマトグラフィーによって精製して、M4.1を白色固体として得た(21% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.51 - 1.63 (m, 1 H) 1.76 - 1.91 (m, 2 H) 2.09 (dd, J = 8.71, 4.40 Hz, 1 H) 2.51 - 2.60 (m, 1 H) 3.33 - 3.51 (m, 3 H) 4.01 (br. s., 1 H) 6.74 (d, J = 6.46 Hz, 1 H) 7.96 (d, J = 6.26 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 241.9。

【0251】

【化90】



M4.1

M4

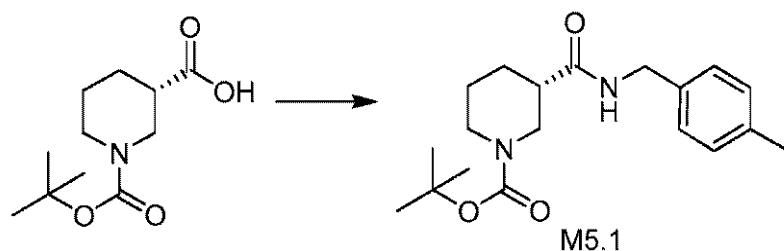
(R)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド(M4)。DCM(350mL)中の4-メチルベンジルアミン(Acros Organics, 7.61mL, 59.8mmol)およびM4.1(15.38g, 29.9mmol)の溶液に、PS-カルボジイミド(Argonaut Technologies Inc., 53.4g, 59.8mmol)を添加した。上記反応系を、室温において1時間にわたって攪拌した。次いで、上記反応物を濾過し、その濾液を濃縮した。その残渣をシリカゲルのプラグに吸着させ、340gシリカゲルカラムを通して1% MeOH/DCMで溶出し、続いて、30~100% EtOAc/ヘキサンで溶出する340gシリカゲルカラムのクロマトグラフィーによって精製して、M4を白色固体として得た(13% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.60 (s, 1 H) 1.79 (d, J = 13.30 Hz, 1 H) 1.91 - 2.13 (m, 2 H) 2.27 - 2.45 (m, 4 H) 3.16 (br. s., 1 H) 3.55 (d, J = 4.24 Hz, 1 H) 4.02 (br. s., 1 H) 4.18 (br. s., 1 H) 4.26 - 4.48 (m, 2 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.40 (d, J = 6.14 Hz, 1 H) 7.13 (s, 4 H) 8.00 (d, J = 6.28 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 345.0。

【0252】

方法5

【0253】

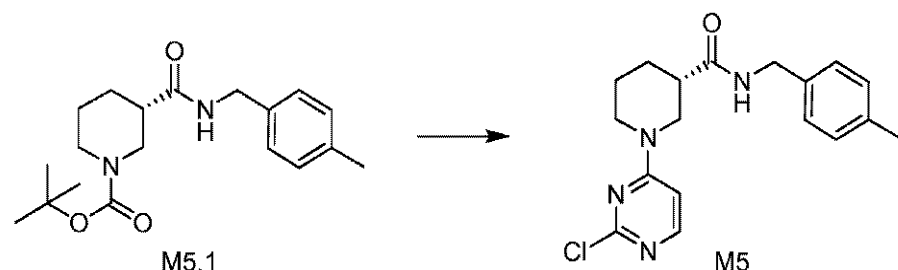
## 【化 9 1】



(S) - TERT - ブチル 3 - ( 4 - メチルベンジルカルバモイル ) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( M5 . 1 ) 。 DCM ( 11 mL ) 中の ( S ) - 1 - ( tert - 10  
ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( Beta Pharma Inc .  
, 500 mg , 2 . 181 mmol ) および TEA ( 0 . 912 mL , 6 . 54 mmol )  
の溶液に、HATU ( 912 mg , 2 . 399 mmol )、続いて、4 - メチルベンジ  
ルアミン ( 0 . 305 mL , 2 . 399 mmol ) を添加した。得られた溶液を、室温に  
おいて 48 時間にわたって撹拌した。上記反応物を濃縮し、その残渣を、シリカゲルのプ  
ラグに吸着させ、50 g シリカゲルカラムを通して、DCM 中の 0 . 5 % ~ 5 % MeO  
H で溶出するクロマトグラフィーによって精製して、M5 . 1 を 70 % 収率において白  
色発泡体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ppm  
7 . 08 - 7 . 20 ( m , 4 H ) , 6 . 13 ( br . s . , 1 H )  
, 4 . 38 ( d , J = 5 . 26 Hz , 2 H ) , 3 . 92 ( d , J = 1  
3 . 30 Hz , 1 H ) , 3 . 62 - 3 . 83 ( m , 1 H ) , 3 . 2  
1 ( dd , J = 13 . 01 , 9 . 65 Hz , 1 H ) , 3 . 00 ( dd ,  
J = 10 . 40 Hz , 1 H ) , 2 . 33 ( s , 3 H ) , 2 . 20 -  
2 . 30 ( m , 1 H ) , 1 . 80 - 1 . 95 ( m , 2 H ) , 1 .  
58 - 1 . 71 ( m , 1 H ) , 1 . 43 - 1 . 52 ( m , 1 H )  
, 1 . 42 ( s , 9 H ) ; ESI - MS M + Na 355 . 2。

## 【 0 2 5 4 】

## 【化 9 2】



( S ) - 1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - メチルベンジル ) ピ  
ペリジン - 3 - カルボキサミド ( M5 ) 。 DCM ( 15 . 200 mL ) 中の M5 . 1 ( 50  
6 . 1 mg , 1 . 522 mmol ) の溶液に、ジエチルエーテル ( 7 . 61 mL , 7 . 6  
1 mmol ) 中の 1 M HCl を添加した。上記反応系を、撹拌しながら室温において 2  
0 時間にわたって維持した。上記反応系を乾燥するまで濃縮し、さらに精製せずに、次の  
工程に進んだ。EtOH ( 3043 μL ) 中の上記中間体 ( 409 mg , 1 . 522 mm  
ol ) の溶液に、2 , 4 - ジクロロピリミジン ( 227 mg , 1 . 522 mmol )、お  
よび TEA ( 423 μL , 3 . 04 mmol ) を添加した。得られた溶液を、室温におい  
て 20 時間にわたって撹拌した。次いで、上記反応系を濃縮し、その残渣をシリカゲルの  
プラグに吸着させ、50 g シリカゲルカラムを通して DCM 中の 0 . 5 % ~ 5 % MeO  
H で溶出するクロマトグラフィーによって精製して、( S ) - 1 - ( 2 - クロロピリミジ  
ン - 4 - イル ) - N - ( 4 - メチルベンジル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ( 32 %  
収率 ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> )  
ppm 1 . 49 - 1 . 63 ( m , 1 H ) 1 . 74 - 1 . 85 ( m



, 1 H) 1.93 - 2.09 (m, 2 H) 2.29 - 2.43 (m, 4 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 3.57 (m, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 4.18 (m, 1 H) 4.40 (m, 2 H) 6.40 (d, J = 6.28 Hz, 1 H) 7.14 (s, 4 H) 8.00 (d, J = 6.14 Hz, 1 H); ESI-MS M + H 345.0。

【0255】

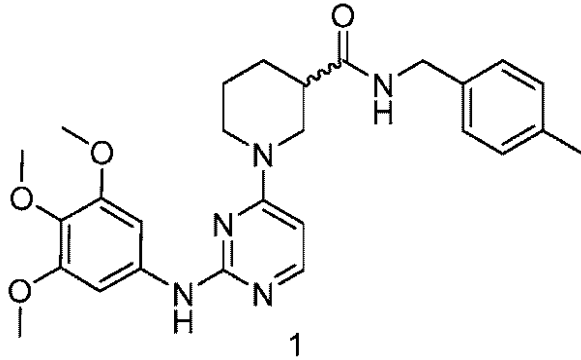
(実施例)

(実施例1)

【0256】

10

【化93】



20

N-(4-メチルベンジル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド(1)。実施例1を、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸の代わりにM1を使用する、M5.1に類似の方法において合成して、1を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.55 (br. s., 1 H), 1.69 (br. s., 1 H), 1.97 (br. s., 2 H), 2.24 - 2.43 (m, 4 H), 3.04 - 3.23 (m, 1 H), 3.48 - 3.62 (m, 1 H), 3.74 - 3.89 (m, 9 H), 3.99 (br. s., 1 H), 4.19 - 4.43 (m, 3 H), 6.02 (d, J = 5.85 Hz, 1 H), 6.33 (br. s., 1 H), 6.82 (s, 2 H), 7.02 - 7.17 (m, 5 H), 7.95 (d, J = 5.85 Hz, 1 H); M + H 492.26019。

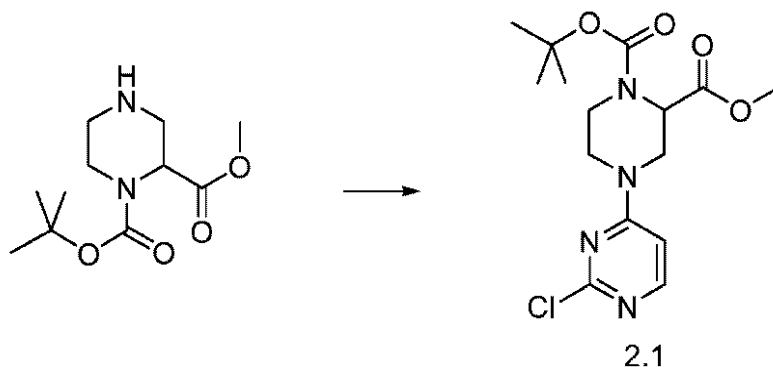
30

【0257】

(実施例2)

【0258】

【化94】



40

2.1

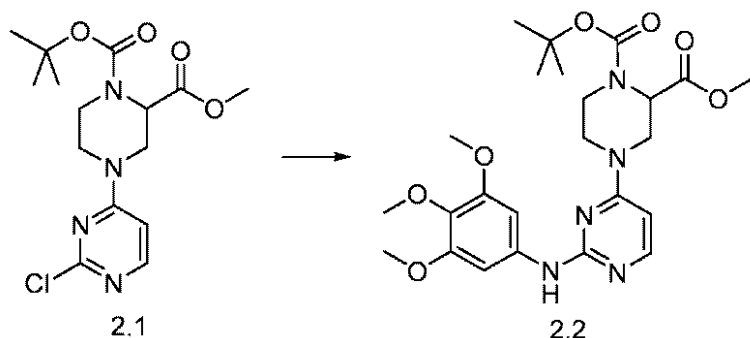
1-TERT-ブチル 2-メチル 4-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート(2.1)。2.1を、エチル ピペリジン-3-カ

50

ルボキシレート代わりに1-tert-ブチル 2-メチル ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート (AstaTech) を使用する、M1.1に類似の方法において調製して、1-tert-ブチル 2-メチル 4-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレートを得た(69% 収率)。ESI-MS M+H 357.2。

【0259】

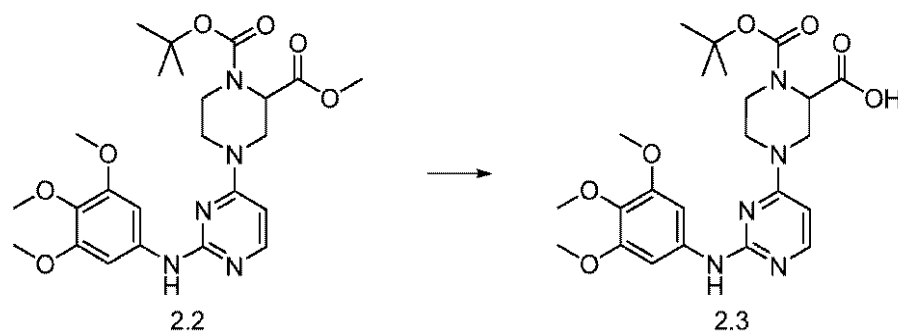
【化95】



1-TERT-ブチル 2-メチル 4-(2-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート(2.2)。2.2を、M1.1の代わりに2.1を使用する、M1.2に類似の方法において調製して、1-tert-ブチル 2-メチル 4-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレートを得た(41% 収率)。ESI-MS M+H 504.2。

【0260】

【化96】



1-(TERT-ブトキシカルボニル)-4-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-カルボン酸(2.3)。ジオキサン(0.331 mL)中の2.2(0.05 g, 0.099 mmol)に、水(0.331 mL)中の水酸化リチウム一水和物(6.25 mg, 0.149 mmol)を添加した。上記反応系を、室温において1時間にわたって撹拌した。次いで、上記反応系を、1N HClで酸性化し、DCMで希釈した。その有機層を抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2.3を淡黄色固体として得た。ESI-MS M+H 490.0。

【0261】

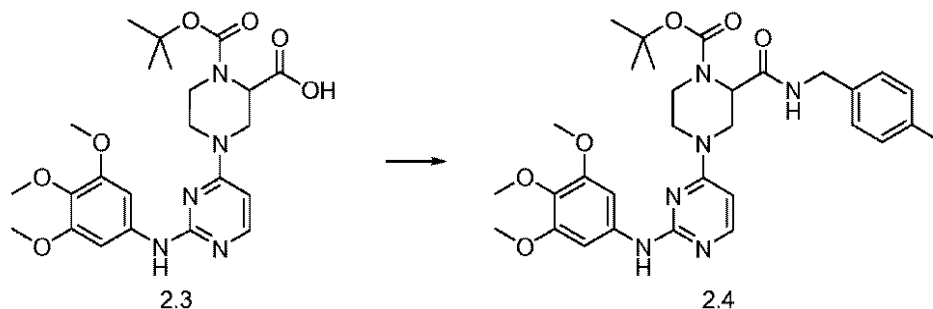
10

20

30

40

## 【化 9 7】

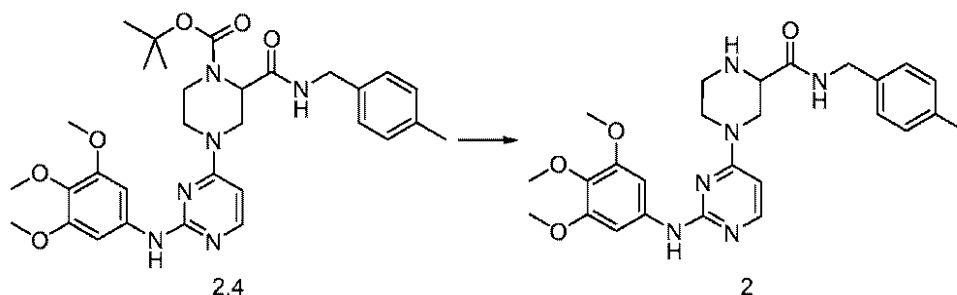


10

TERT - ブチル 2 - ( 4 - メチルベンジルカルバモイル ) - 4 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 2 . 4 ) 。 2 . 4 を、 1 . 1 の代わりに 2 . 3 を使用する M 5 . 1 に類似の方法において調製して、tert - ブチル 2 - ( 4 - メチルベンジルカルバモイル ) - 4 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを白色固体として得た。ESI - MS M + H 593.2。

## 【 0 2 6 2】

## 【化 9 8】



20

N - ( 4 - メチルベンジル ) - 4 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 2 - カルボキサミド ( 2 ) 。 DCM 中の 2 . 4 ( 43 mg , 0.073 mmol ) の溶液に、TFA ( 10.8  $\mu$  L , 0.145 mmol ) を添加した。得られた溶液を、室温において攪拌した。18 時間後に、さらなる TFA ( 0.145 mmol ) を導入した。30 時間後、上記反応系を濃縮した。上記物質を、MeOH ( 2 mL ) 中にとり、Si - カーボネートカートリッジを通して濾過して、2 を得た ( 89 % 収率 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ppm 1.86 ( br. s. , 1 H ) 2.31 ( s , 3 H ) 2.79 - 3.07 ( m , 2 H ) 3.25 - 3.37 ( m , 1 H ) 3.40 - 3.54 ( m , 2 H ) 3.75 - 3.97 ( m , 10 H ) 4.09 - 4.22 ( m , 1 H ) 4.39 ( d , J = 5.41 Hz , 2 H ) 6.10 ( d , J = 6.14 Hz , 1 H ) 6.87 ( s , 2 H ) 7.11 ( s , 4 H ) 7.26 - 7.34 ( m , 1 H ) 8.00 ( d , J = 5.99 Hz , 1 H ) ; M + H 493.25580。

30

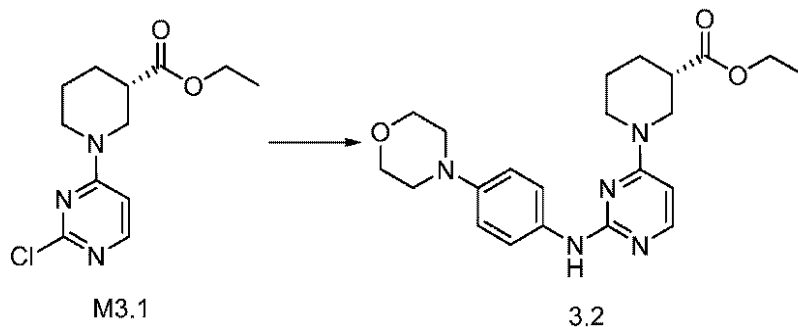
40

## 【 0 2 6 3】

( 実施例 3 )

## 【 0 2 6 4】

## 【化 9 9】



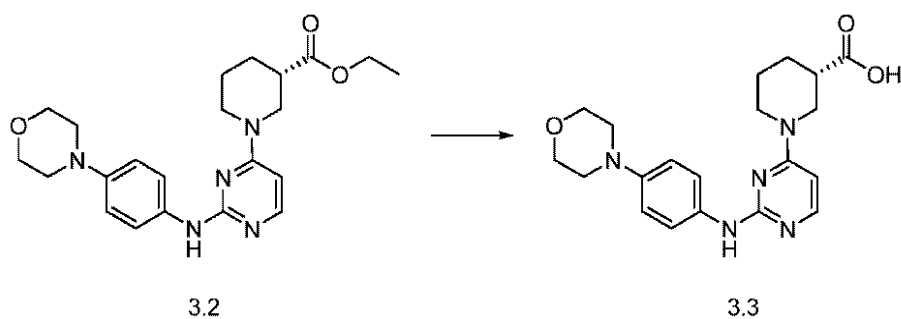
10

(S) - エチル 1 - ( 2 - ( 4 - モルホリノフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 3 . 2 ) 。 M 3 . 1 ( 3 4 5 . 2 m g , 1 . 2 8 0 m m o l ) および 4 - モルホリノアニリン ( M a y b r i d g e , 2 2 8 m g , 1 . 2 8 0 m m o l ) の溶液を、DMSO ( 5 1 1 9  $\mu$  L ) 中に合わせ、90  $^{\circ}$  へと加熱した。18時間後、上記反応系を室温へと冷却し、水で希釈し、10% iPrOHを含むDCM ( 5  $\times$  ) で抽出した。その合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、濃縮して、(S) - エチル 1 - ( 2 - ( 4 - モルホリノフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレートを紫色固体として得た。ESI - MS M + H 412 . 0。

【 0 2 6 5 】

20

【化 1 0 0】

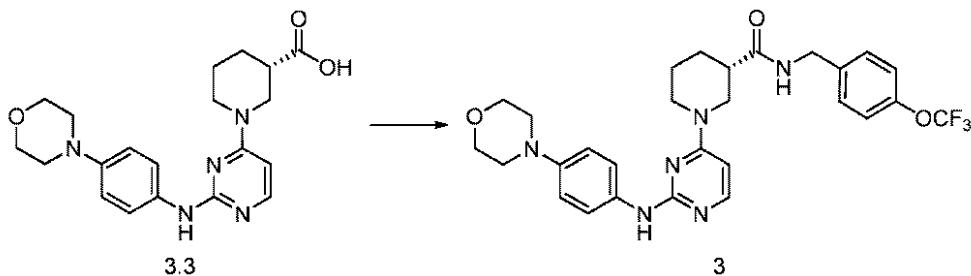


30

(S) - 1 - ( 2 - ( 4 - モルホリノフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 3 . 3 ) 。 3 . 3 を、M 1 . 2 の代わりに 3 . 2 を使用する M 1 に類似の方法において調製して、(S) - 1 - ( 2 - ( 4 - モルホリノフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸を薄紫色固体として得た。ESI - MS M + H 384 . 0。

【 0 2 6 6 】

【化 1 0 1】



40

(S) - 1 - ( 2 - ( 4 - モルホリノフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンジル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ( 3 ) 。 DCM ( 6 4 0 2  $\mu$  L ) 中の 3 . 3 ( 4 9 1 m g , 1 . 2 8 0 m m o l ) および TEA ( 5 3 5  $\mu$  L , 3 . 8 4 m m o l ) の溶液に、HATU ( 5 3 6 m g , 1 . 4 0 9 m m o l ) 、続いて、4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンジルアミン ( A p o l l o S c i e n t

50

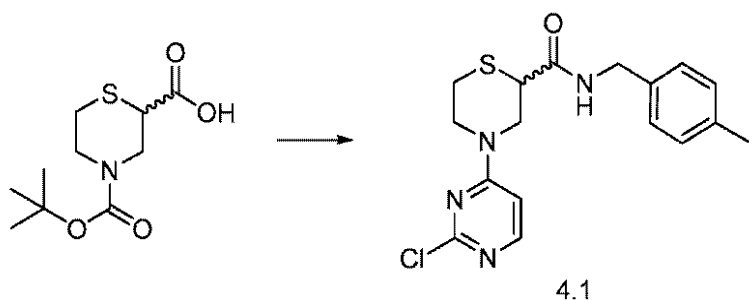
ific Ltd., 215  $\mu$ L, 1.409 mmol) を添加した。上記反応系を、室温において 40 時間にわたって撹拌した。次いで、上記反応系を濃縮し、その残渣をシリカゲルのプラグに吸着させ、50 g シリカゲルカラムを通して、DCM 中の 0.5 ~ 5 % MeOH で溶出するクロマトグラフィーによって精製して、3 を薄紫色固体として得た (23 % 収率)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.62 (br. s., 1 H) 1.79 - 1.93 (m, 2 H) 1.93 - 2.10 (m, 1 H) 2.54 (br. s., 1 H) 3.12 (br. s., 4 H) 3.35 - 3.52 (m, 2 H) 3.81 (br. s., 4 H) 4.22 - 4.37 (m, 4 H) 6.45 (d,  $J = 7.31$  Hz, 1 H) 6.99 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2 H) 7.21 (d,  $J = 8.04$  Hz, 2 H) 7.33 (t,  $J = 8.40$  Hz, 4 H) 7.65 (d,  $J = 7.31$  Hz, 1 H);  $M + H$  557.24764。

【0267】

(実施例 4)

【0268】

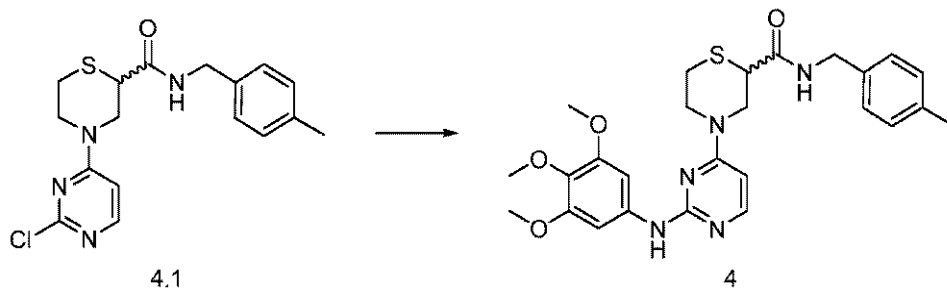
【化102】



4 - メチルベンジル 4 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) チオモルホリン - 2 - カルボキシレート (4.1)。4.1 を、(S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - カルボン酸の代わりに 4 - (tert - ブトキシカルボニル) チオモルホリン - 2 - カルボン酸 (Oakwood) を使用する M5 に類似の方法において調製して、4 - メチルベンジル 4 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) チオモルホリン - 2 - カルボキシレート を白色固体として得た。ESI - MS  $M + Na$  373.2。

【0269】

【化103】



N - (4 - メチルベンジル) - 4 - (2 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル) チオモルホリン - 2 - カルボキサミド (4)。DMSO (237  $\mu$ L) 中の 4.1 (21.5 mg, 0.059 mmol) の溶液に、3, 4, 5 - トリメトキシアニリン (10.85 mg, 0.059 mmol) を添加した。得られた混合物を、50 に加熱した。20 時間後、上記反応系を 90 へと加温した。36 時間後、上記反応系を室温へと冷却し、DCM で希釈し、水で抽出した (2 x)。その有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を、シリカゲルのプラグに吸着し、10 g シリカゲルカラムを通して 0.5 % ~ 3 % MeOH で溶出するクロマトグラフ

イーによって精製して、4を得た(49% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2.26 (s, 3 H) 2.47 - 2.59 (m, 1 H) 2.66 - 2.79 (m, 1 H) 3.41 - 3.61 (m, 2 H) 3.74 - 3.90 (m, 10 H) 4.21 - 4.34 (m, 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 1 H) 4.64 - 4.69 (m, 2 H) 6.27 (d, J = 6.14 Hz, 1 H) 6.85 (s, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.00 - 7.11 (m, 4 H) 7.22 - 7.31 (br. s., 1 H) 8.01 (d, J = 6.14 Hz, 1 H); ESI-MS M+Na 510.21582。

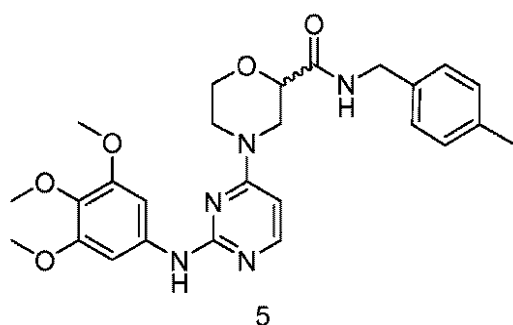
10

【0270】

(実施例5)

【0271】

【化104】



20

N-(4-メチルベンジル)-4-(2-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-カルボキサミド(5)。5を、4-(tert-ブトキシカルボニル)チオモルホリン-2-カルボン酸の代わりに4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-2-カルボン酸(Chem Impex International)を使用する実施例4に類似の方法において調製して、N-(4-メチルベンジル)-4-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-カルボキサミドを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2.34 (s, 3 H) 2.88 - 3.09 (m, 2 H) 3.66 (t, J = 11.18 Hz, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 9 H) 3.96 - 4.10 (m, 2 H) 4.28 (d, J = 12.72 Hz, 1 H) 4.44 (d, J = 5.70 Hz, 2 H) 4.55 (d, J = 13.01 Hz, 1 H) 6.11 (d, J = 6.14 Hz, 1 H) 6.87 (s, 3 H) 7.08 (s, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 4 H) 8.04 (d, J = 5.85 Hz, 1 H); M+H 494.24052。

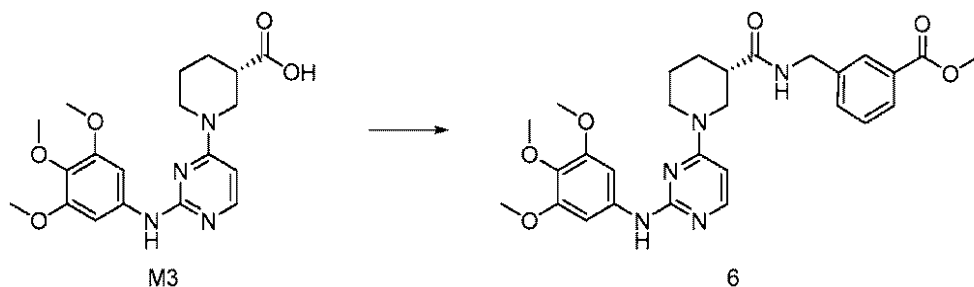
30

【0272】

(実施例6)

【0273】

【化105】



50

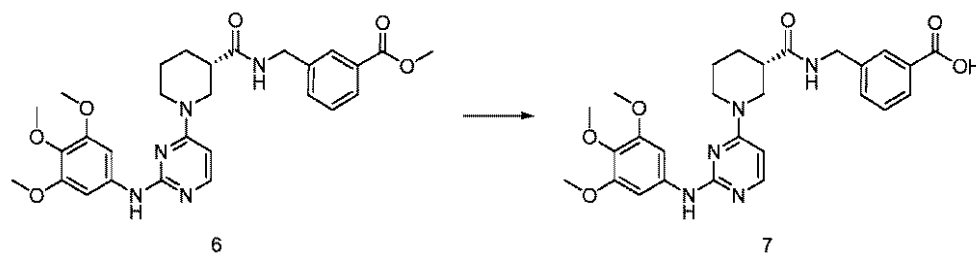
(S) - メチル 3 - ( ( 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルアミノ )  
 ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ) メチル ) ベンゾエート ( 6 )  
 。 6 を、M 2 の代わりに M 3 を、および 4 - フルオロベンジルアミンの代わりにメチル  
 3 - ( アミノメチル ) ベンゾエート ( Maybridge ) を使用する実施例 3 に類似の  
 方法において調製して、(S) - メチル 3 - ( ( 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキ  
 シフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ) メチル )  
 ベンゾエートを薄紫色発泡体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> )  
 ppm 1.49 - 1.65 ( m , 1 H ) 1.65 - 1.8  
 0 ( m , 1 H ) 1.89 - 2.03 ( m , 1 H ) 2.03 - 2  
 .15 ( m , 1 H ) 2.39 - 2.52 ( m , 1 H ) 3.68 -  
 3.96 ( m , 15 H ) 4.13 ( dd , J = 13.59 , 2.48  
 Hz , 1 H ) 4.29 - 4.51 ( m , 2 H ) 6.06 ( d , J  
 = 6.28 Hz , 1 H ) 6.69 - 6.84 ( m , 3 H ) 6.92  
 - 7.19 ( m , 1 H ) 7.29 - 7.40 ( m , 2 H ) 7.  
 81 - 7.92 ( m , 3 H ) ; M + H 536.24978。

【 0 2 7 4 】

( 実施例 7 )

【 0 2 7 5 】

【 化 1 0 6 】



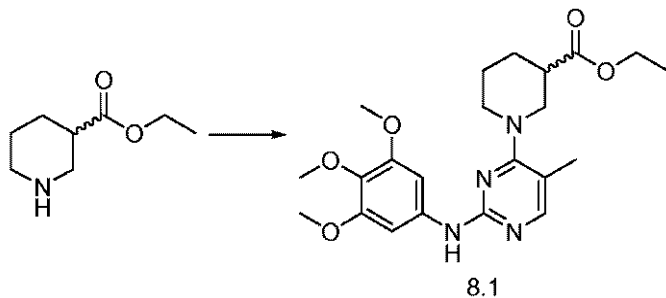
(S) - 3 - ( ( 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジ  
 ン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ) メチル ) - 安息香酸 ( 7 ) 。 ジオキサ  
 ン ( 3302 μL ) と水 ( 3302 μL ) との混合物中の 6 ( 353.7 mg , 0.66  
 0 mmol ) の溶液に、水酸化リチウム水和物 ( 27.7 mg , 0.660 mmol )  
 を添加した。上記反応系を、室温において 72 時間にわたって撹拌した。次いで、上記反  
 応混合物を、DCM で抽出した。その水層を、1 N HCl で希釈した。沈殿物を形成し  
 、濾過によって分離して、7 を薄紫色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz  
 , CDCl<sub>3</sub> with 1% TFA ) ppm 1.50 - 1.70 ( m , 1 H ) 1.83 - 2.00 ( m , 2 H ) 2.00 - 2.13  
 ( m , 1 H ) 2.43 - 2.56 ( m , 1 H ) 3.23 - 3.  
 30 ( m , 1 H ) 3.50 - 3.61 ( m , 1 H ) 3.78 - 3  
 .92 ( m , 10 H ) 4.01 ( d , J = 14.08 Hz , 1 H )  
 4.45 ( d , J = 10.76 Hz , 2 H ) 6.25 - 6.37 ( m  
 , 1 H ) 6.86 ( s , 2 H ) 7.38 - 7.51 ( m , 2 H )  
 7.69 ( d , J = 7.43 Hz , 1 H ) 7.89 - 7.99 ( m  
 , 2 H ) ; M + H 522.23432。

【 0 2 7 6 】

( 実施例 8 )

【 0 2 7 7 】

## 【化 107】



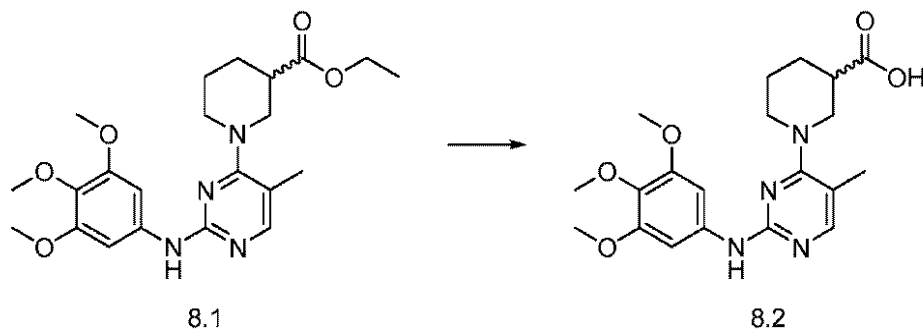
エチル 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 8 . 1 ) 。 EtOH ( 6 . 3 9 mL ) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン ( Sigma - Aldrich , 1 g , 6 . 1 3 mmol ) および TEA ( 0 . 8 5 5 mL , 6 . 1 3 mmol ) の溶液に、EtOH ( 1 . 2 7 8 mL ) 中のエチル ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 9 9 3 mL , 6 . 1 3 mmol ) を添加した。次いで、上記反応系を、室温において攪拌した。4 時間後、3 , 4 , 5 - トリメトキシアニリン ( 1 . 1 2 4 g , 6 . 1 3 mmol ) を添加し、上記反応系を、マイクロ波において 1 5 0 ℃ へ 3 0 分間にわたって加熱した。次いで、上記反応系を室温へと冷却し、乾燥するまで濃縮した。その残渣をシリカゲルのプラグに吸着させ、1 0 0 g シリカゲルカラムを通して、ヘキサン中の 1 0 % ~ 1 0 0 % EtOAc で溶出するクロマトグラフィーによって精製して、8 . 1 を得た。ESI - MS

10

20

## 【 0 2 7 8 】

## 【化 108】

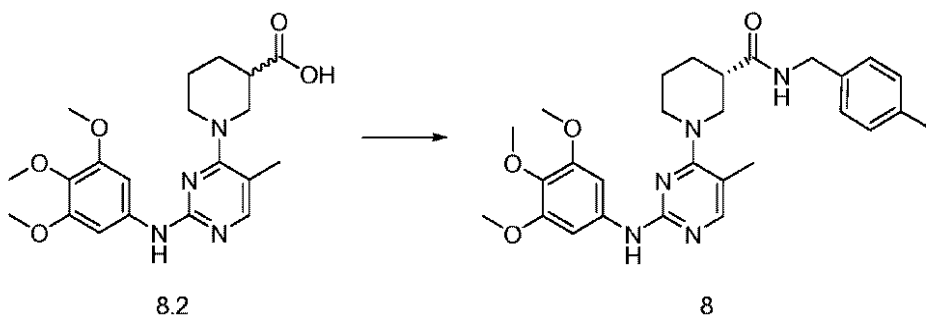


30

1 - ( 5 - メチル - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 8 . 2 ) 。 8 . 2 を、M 1 . 2 の代わりに 8 . 1 を使用する M 1 に類似の方法において調製して、1 - ( 5 - メチル - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸を淡黄褐色固体として得た。ESI - MS

## 【 0 2 7 9 】

## 【化 109】



40

( S ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル - アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - メチルベンジル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ( 8

50



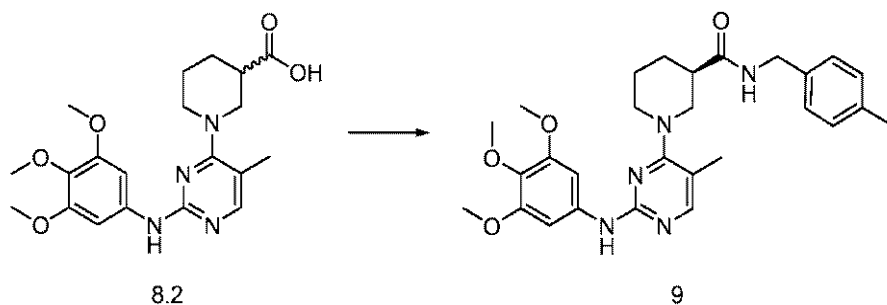
)。DCM (21.7 mL) 中の 8.2 (380 mg, 0.866 mmol)、TEA (0.362 mL, 2.60 mmol) および 4-メチルベンジルアミン (0.331 mL, 2.60 mmol) の溶液に、HATU (494 mg, 1.299 mmol) を添加した。上記反応系を、室温において 2 時間にわたって攪拌した。次いで、上記反応系を濃縮し、その残渣を、シリカゲルのプラグに吸着させ、50 g シリカゲルカラムを通して、DCM 中の 0.5 ~ 10% MeOH で溶出するクロマトグラフィーによって精製して、8 をステレオマー混合物 (stereomeric mixture) として得た。この混合物を、MeOH と DCM との混合物中にとり、ODH (21 x 250 mm, 5  $\mu$ m) カラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって精製した。次いで、上記立体異性体を、4 分間で流速 65 mL / 分で、40% MeOH および 0.2% ジエチルアミンへと向かう 35% MeOH および 0.2% ジエチルアミンの混合物を用いて分離し、8 を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.61 (br. s., 1 H) 1.66 - 1.81 (m, 1 H) 1.81 - 2.00 (m, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 - 2.72 (m, 1 H) 2.76 - 3.12 (m, 1 H) 3.16 - 3.55 (m, 1 H) 3.55 - 3.88 (m, 10 H) 3.99 (d, J = 11.98 Hz, 1 H) 4.13 - 4.50 (m, 2 H) 6.51 (br. s., 1 H) 6.84 (s, 2 H) 6.95 - 7.26 (m, 4 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.85 (s, 1 H); M + H 506.27637。

【0280】

(実施例 9)

【0281】

【化 110】



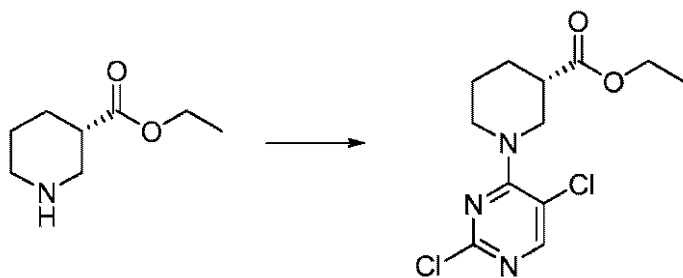
(R)-1-(5-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド(9)。9 を、8 と同じ様式において、8.2 から生成した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.52 - 1.93 (m, 4 H) 2.03 - 2.12 (m, 3 H) 2.26 - 2.34 (m, 3 H) 2.42 - 2.56 (m, 1 H) 2.93 - 3.12 (m, 1 H) 3.34 (dd, J = 13.15, 9.35 Hz, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 10 H) 3.99 (d, J = 13.01 Hz, 1 H) 4.24 - 4.47 (m, J = 14.40, 14.18, 14.18, 5.77 Hz, 2 H) 6.79 - 6.88 (m, 2 H) 7.11 (br. s., 4 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) HR - MS 506.27620。

【0282】

(実施例 10)

【0283】

## 【化 1 1 1】



10.1

10

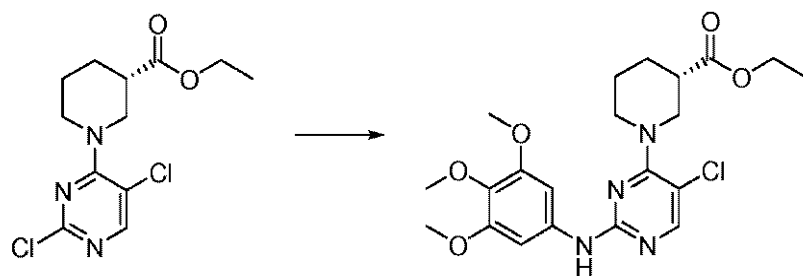
(S) - エチル 1 - ( 2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル ) - ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 10 . 1 ) 。 10 . 1 を、 2 , 4 - ジクロロピリミジンの代わりに 2 , 4 , 5 - トリクロロピリミジン ( Sigma - Aldrich ) を使用する M 3 . 1 に類似の方法において調製して、所望の生成物を透明油状物として得た ( 90 % 収率 ) 。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 1 . 25 ( t ,  $J = 7 . 04$  Hz , 3 H ) 1 . 59 - 1 . 72 ( m , 1 H ) 1 . 73 - 1 . 91 ( m , 2 H ) 2 . 08 - 2 . 18 ( m , 1 H ) 2 . 60 - 2 . 71 ( m , 1 H ) 3 . 16 - 3 . 26 ( m , 1 H ) 3 . 39 ( dd ,  $J = 13 . 40$  , 9 . 88 Hz , 1 H ) 4 . 15 ( q ,  $J = 7 . 04$  Hz , 2 H ) 4 . 23 ( d ,  $J = 13 . 69$  Hz , 1 H ) 4 . 46 ( dd ,  $J = 13 . 50$  , 2 . 15 Hz , 1 H ) 8 . 09 ( s , 1 H ) ; ESI - MS  $M + H$  304 . 0 。

20

## 【 0 2 8 4 】

## 【化 1 1 2】



10.1

10.2

30

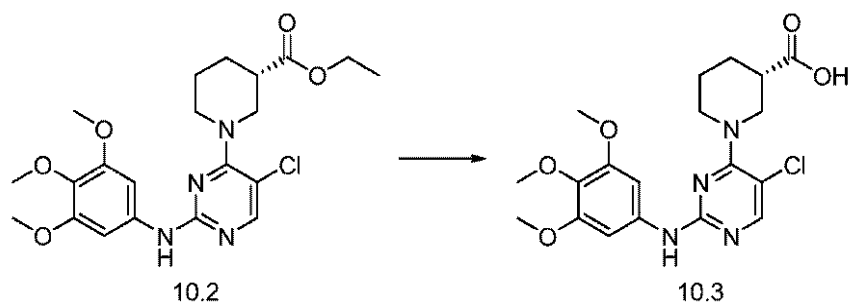
(S) - エチル 1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 10 . 2 ) 。 10 . 2 を、 M 1 . 1 の代わりに 10 . 1 を使用する M 1 . 2 に類似の方法において調製して、(S) - エチル 1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレートを灰白色発泡体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 1 . 19 - 1 . 30 ( m , 3 H ) 1 . 63 - 1 . 90 ( m , 3 H ) 2 . 08 - 2 . 20 ( m , 1 H ) 2 . 60 - 2 . 73 ( m , 1 H ) 2 . 97 - 3 . 10 ( m , 1 H ) 3 . 22 ( dd ,  $J = 13 . 01$  , 10 . 38 Hz , 1 H ) 3 . 78 - 3 . 92 ( m , 9 H ) 4 . 07 - 4 . 28 ( m , 3 H ) 4 . 43 ( dt ,  $J = 13 . 04$  , 1 . 66 Hz , 1 H ) 6 . 85 ( s , 2 H ) 8 . 02 ( s , 1 H ) ESI - MS  $M + H$  451 . 0 。

40

## 【 0 2 8 5 】

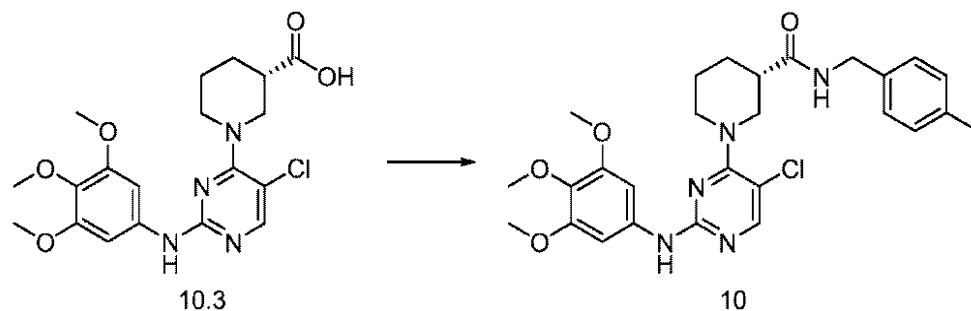
## 【化 1 1 3】



(S)-1-(5-クロロ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボン酸(10.3)。10.3を、M1.2の代わりに10.21を使用するM1に類似の方法において調製して、(S)-1-(5-クロロ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボン酸を灰白色固体として得た。ESI-MS  $M+H^+$  423.0。

## 【0286】

## 【化 1 1 4】



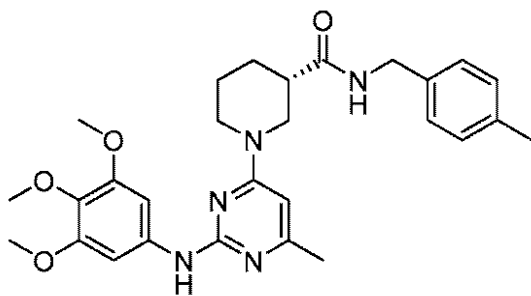
(S)-1-(5-クロロ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド(10)。10を、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸の代わりに10.3を使用するM5.1に類似の方法において調製して、(S)-1-(5-クロロ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 1 H) 1.86 - 2.01 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.45 - 2.54 (m, 1 H) 3.11 (ddd, J = 13.16, 10.81, 2.84 Hz, 1 H) 3.33 (dd, J = 13.11, 9.78 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.85 (s, 6 H) 4.16 - 4.24 (m, 1 H) 4.26 - 4.38 (m, 2 H) 4.38 - 4.47 (m, 1 H) 6.06 (br. s., 1 H) 6.81 (s, 3 H) 7.13 (m, 4 H) 7.99 (s, 1 H);  $M+H^+$  526.22074。

## 【0287】

(実施例 11)

## 【0288】

## 【化 1 1 5】



11

10

(S)-1-(6-メチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド(11)。11を、2,4,5-トリクロロピリミジンの代わりに2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン(Sigma-Aldrich)を使用する実施例10に類似の方法において調製して、所望の生成物を薄紫色発泡体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.39 - 1.52 (m, 1 H) 1.62 - 1.72 (m, 1 H) 1.79 - 1.98 (m, 2 H) 2.22 (d, J = 18.98 Hz, 6 H) 2.38 (td, J = 8.90, 4.30 Hz, 1 H) 3.04 (t, J = 10.76 Hz, 1 H) 3.40 (dd, J = 12.91, 9.98 Hz, 1 H) 3.75 (d, J = 4.30 Hz, 9 H) 3.96 - 4.09 (m, 1 H) 4.17 - 4.36 (m, 3 H) 5.94 (s, 1 H) 6.80 (s, 2 H) 6.96 - 7.07 (m, 5 H) 7.58 (br. s., 1 H); M+H 506.27554。

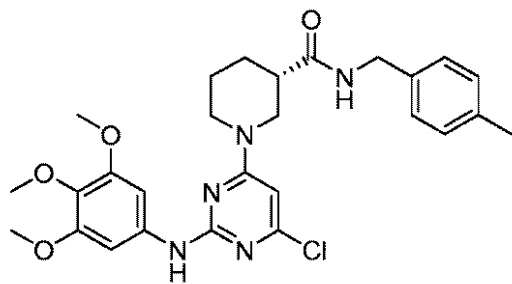
20

## 【0289】

(実施例12)

## 【0290】

## 【化 1 1 6】



12

30

(S)-1-(6-クロロ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル-アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド(12)。12を、2,4,5-トリクロロピリミジンの代わりに2,4,6-トリクロロ-6-メチルピリミジン(Sigma-Aldrich)を使用する実施例10に類似の方法において調製して、所望の生成物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.38 - 1.51 (m, 1 H) 1.63 - 1.73 (m, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 2 H) 2.24 - 2.36 (m, 4 H) 3.00 (t, J = 11.05 Hz, 1 H) 3.37 (dd, J = 13.01, 10.27 Hz, 1 H) 3.72 - 3.81 (m, 9 H) 3.95 - 4.17 (m, 2 H) 4.29 (qd, J = 14.51, 5.58 Hz, 2 H) 5.99 (s, 1 H) 6.66 (t, J = 5.48 Hz, 1 H) 6.77 - 6.81 (m, 2 H) 7.06 (s, 4 H); M+H 526.

40

50

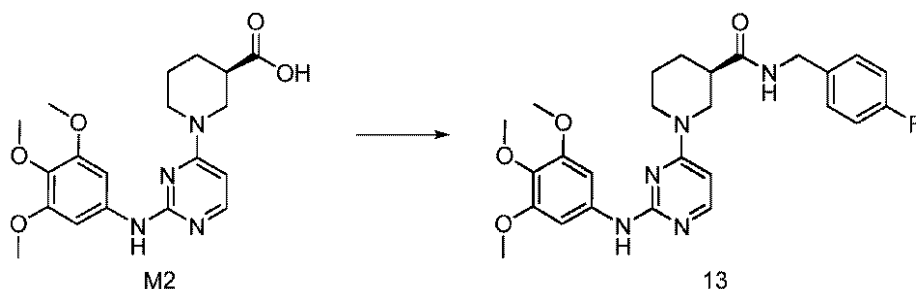
2 2 0 6 6。

【 0 2 9 1 】

( 実 施 例 1 3 )

【 0 2 9 2 】

【 化 1 1 7 】



10

( R ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ( 1 3 ) 。 2 4 ウェルプレート ( Thomson Instrument Company ) において、 DCE ( 1 . 5 m L ) 中の M 2 ( 5 0 m g , 0 . 1 1 8 m m o l ) の溶液に、 TEA ( 1 6 . 4 0 μ L , 0 . 1 1 8 m m o l ) を添加した。この混合物に、 DCE ( 1 m L ) 中の HATU ( 6 7 . 1 m g , 0 . 1 7 7 m m o l ) を、続いて、 4 - フルオロベンジルアミン ( Acros , 3 5 3 μ L , 0 . 3 5 3 m m o l ) を添加した。次いで、上記反応プレートを、 2 5 6 r p m において 2 4 時間にわたって振盪した。次いで、上記反応系を MeOH ( 2 m L ) で希釈し、濾過した。その濾液を濃縮し、上記反応混合物を、 C 1 8 5 μ m 1 9 × 1 0 0 カラム ( Sunfire Prep ) を通して、 0 . 1 % TFA を含む水と 0 . 1 % TFA を含む MeOH との間で 2 . 5 0 分間にわたって溶出する分取用 HPLC によって精製して、 1 3 を薄紫色固体として得た。 <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> with 1 % TFA ) ppm 1 . 4 7 ( b r . s . , 1 H ) 1 . 6 6 - 1 . 8 4 ( m , 2 H ) 1 . 8 4 - 2 . 0 1 ( m , 1 H ) 2 . 3 4 ( b r . s . , 1 H ) 3 . 0 7 - 3 . 1 8 ( m , 1 H ) 3 . 2 3 - 3 . 3 9 ( m , 1 H ) 3 . 6 5 - 3 . 7 5 ( m , 9 H ) 4 . 0 7 - 4 . 1 9 ( m , 2 H ) 4 . 1 9 - 4 . 3 1 ( m , 1 H ) 4 . 5 9 - 4 . 8 5 ( m , 1 H ) 6 . 1 7 - 6 . 2 7 ( m , 1 H ) 6 . 6 7 - 6 . 7 4 ( m , 2 H ) 6 . 8 1 - 6 . 9 2 ( m , 2 H ) 7 . 0 9 ( b r . s . , 2 H ) 7 . 5 0 - 7 . 6 0 ( m , 1 H ) ; M + H 4 9 6 . 2 3 5 1 0 。

20

30

【 0 2 9 3 】

【表 1 - 1】

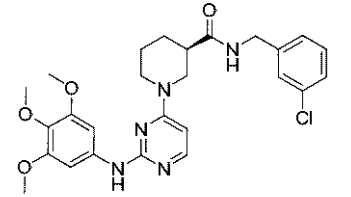
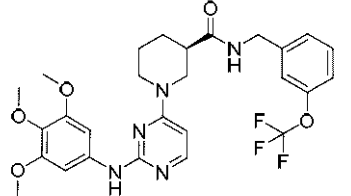
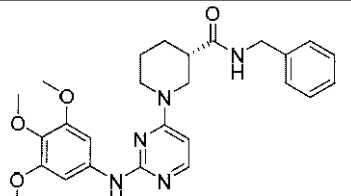
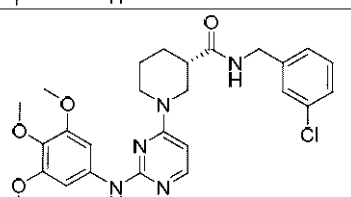
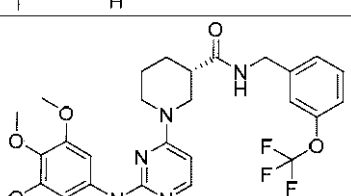
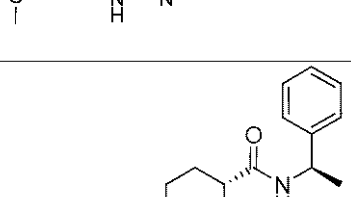
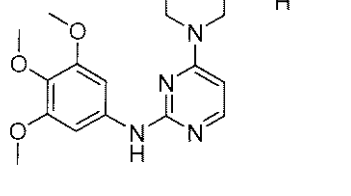
表 1. 実施例 14 ~ 124

以下の表中のすべての実施例化合物を、13に例示される方法に従って、  
中間体M2もしくはM3のいずれかを使用して合成した。

実施例	構造	最終化合物名	MS (計 算値)	M+H (実測 値)
14		(S)-N-((4-フルオロフェ ニル)メチル)-1-(2- (3,4,5-トリス(メチルオ キシ)フェニル)アミノ)- 4-ピリミジニル)-3-ピペ リジンカルボキサミド	495.55	496.23574
15		(S)-N-((4-(メチルオキ シ)フェニル)メチル)-1- (2-((3,4,5-トリス(メチ ルオキシ)フェニル)アミ ノ)-4-ピリミジニル)-3- ピペリジンカルボキサミ ド	507.59	508.25490
16		(S)-N-(4-メチルベンジ ル)-1-(2-((3,4,5-トリメ トキシフェニル)アミノ)- 4-ピリミジニル)-3-ピペ リジンカルボキサミド	491.59	492.26004
17		(R)-N-(4-メチルベンジ ル)-1-(2-((3,4,5-トリメ トキシフェニル)アミノ)- 4-ピリミジニル)-3-ピペ リジンカルボキサミド	491.59	492.26048
18		(R)-N-(4-ピリジニルメチ ル)-1-(2-((3,4,5-トリ メトキシフェニル)アミ ノ)-4-ピリミジニル)-3- ピペリジンカルボキサミ ド	478.55	479.23994
19		(R)-N-(4-フルオロベン ジル)-1-(2-((3,4,5-トリ メトキシフェニル)アミ ノ)-4-ピリミジニル)-3- ピペリジンカルボキサミ ド	495.55	496.23574

【 0 2 9 4 】

【表 1 - 2】

20		(R)-N-(3-(3-クロロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	511.20	512.20583
21		(R)-N-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	561.56	562.22712
22		(S)-N-ベンジル-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	477.56	478.24470
23		(S)-N-(3-(3-クロロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	511.20	512.20556
24		(S)-N-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	561.56	562.2267
25		(S)-N-((R)-1-フェニルエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	491.59	492.26028
26		(S)-N-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	569.16	570.17072

【表 1 - 3】

27		(S)-N-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	570.48	570.17099
28		(S)-N-(5-クロロ-2-メチルベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	522.21	526.22136
29		(S)-N-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	530.00	530.19596
30		(S)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	545.56	546.23180
31		(S)-N-(1-ナフタレニルメチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	527.62	528.25990
32		(S)-N-(2-メトキシベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	507.59	508.25521
33		(S)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	561.56	562.2261

10

20

30

40



【表 1 - 4】

34		(S)-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	545.56	546.23177
35		(S)-N-(2-メチルベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	491.59	492.26019
36		(S)-N-(2-クロロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	511.20	512.20556
37		(S)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	545.56	546.23179
38		(S)-N-(3-メトキシベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	507.59	508.25469
39		(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	503.60	504.25983
40		(S)-N-(3-メチルベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	491.59	492.26017

【 0 2 9 7 】

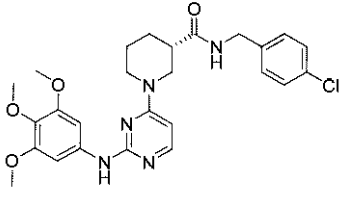
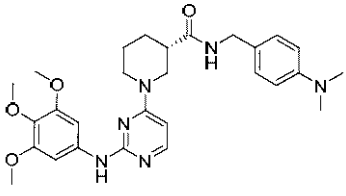
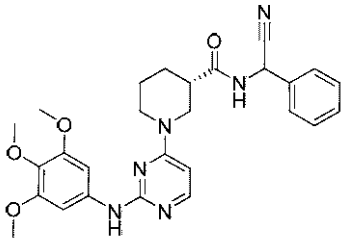
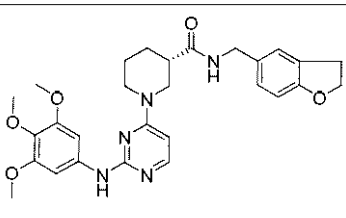
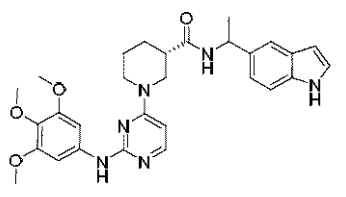
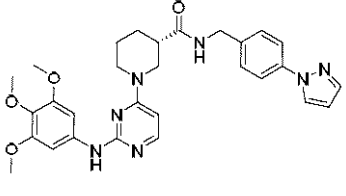
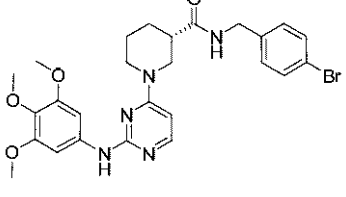
10

20

30

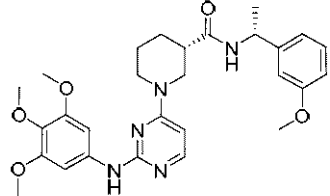
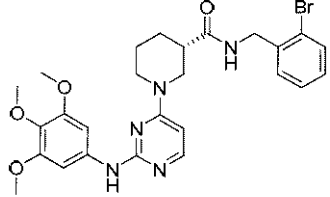
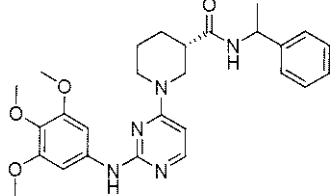
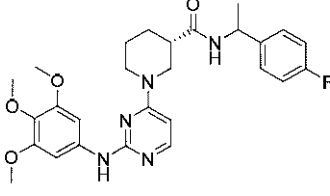
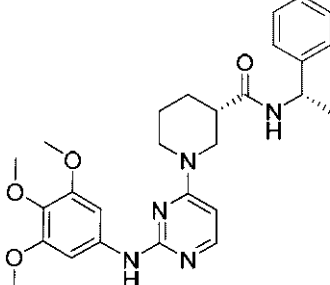
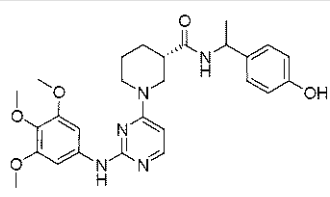
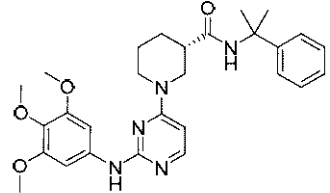
40

【表 1 - 5】

41		(S)-N-(4-クロロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	511.20	512.20560
42		(S)-N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	520.63	521.28648
43		(S)-N-(シアノ(フェニル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	502.57	503.23967
44		(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	519.60	520.25507
45		(S)-N-(1-(1H-インドール-5-イル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	530.63	531.27140
46		(S)-N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	543.62	544.26635
47		(S)-N-(4-ブロモベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	555.15	556.15594

【 0 2 9 8 】

【表 1 - 6】

48		(S)-N-((R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	521.61	522.27053
49		(S)-N-(2-ブロモベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	555.15	556.15499
50		(S)-N-(1-フェニルエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	491.59	492.26019
51		(S)-N-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	509.58	510.25075
52		(S)-N-((S)-1-フェニルエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	491.59	492.25997
53		(S)-N-(1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	507.59	508.25494
54		(S)-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.62	506.27592

【 0 2 9 9 】

10

20

30

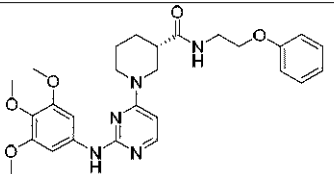
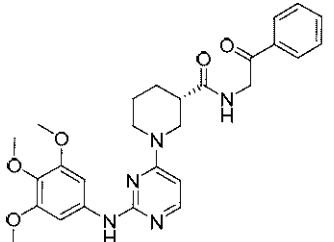
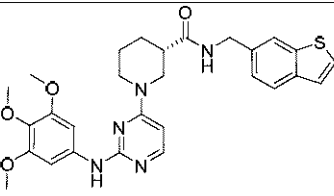
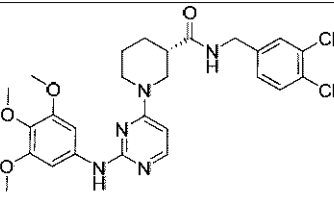
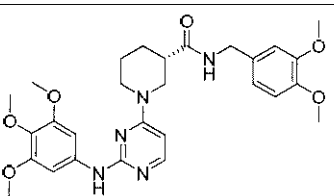
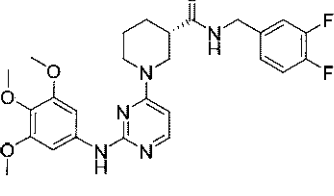
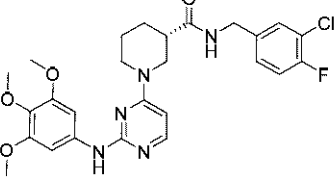
40

【表 1 - 7】

55		(S)-N-(1-(4-メチルフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.62	506.27598
56		(S)-N-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	574.45	574.14618
57		(S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	513.54	514.22624
58		(S)-N-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	573.14	574.14608
59		(S)-N-((4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	498.61	499.21218
60		(S)-N-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	570.48	570.17116
61		(S)-N-(2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	531.61	532.26694

【 0 3 0 0 】

【表 1 - 8】

62		(S)-N-(2-フェノキシエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	507.59	508.25538
63		(S)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.57	506.23970
64		(S)-N-(1-ベンゾチオフェン-6-イルメチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	533.65	534.21666
65		(S)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	546.45	546.16654
66		(S)-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	537.61	538.26567
67		(S)-N-(3,4-ジフルオロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	513.54	514.22538
68		(S)-N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	530.00	530.19617

【 0 3 0 1 】

【表 1 - 9】

69		(S)-N-(3-ビフェニルイルメチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	553.66	554.2758
70		(S)-N-(4-tert-ブチルベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	533.67	534.30703
71		(S)-N-(4-ニトロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	522.56	523.22945
72		(S)-N-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	587.65	588.26126
73		(S)-N-((1-メチルー1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	546.67	547.30207
74		(S)-N-(3-クロロ-4-メチルベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	526.03	526.22136
75		(S)-N-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	543.57	544.23563

【 0 3 0 2 】

【表 1 - 10】

76		(S)-N-((2-メチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	530.63	531.27110
77		(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	535.60	536.25020
78		(S)-N-(4-(4-モルホリニル)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	562.67	563.29671
79		(S)-N-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	543.57	544.23613
80		(S)-N-(3-ニトロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	522.56	523.22929
81		(S)-N-(3,5-ジメチルベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.62	506.27598
82		(S)-メチル 4-((1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド)メチル)ベンゾエート	535.60	536.25000

10

20

30

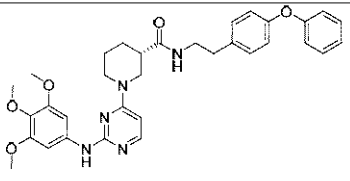
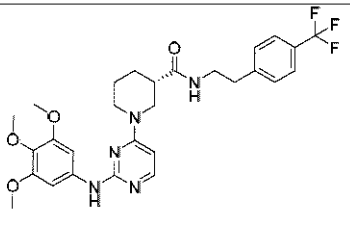
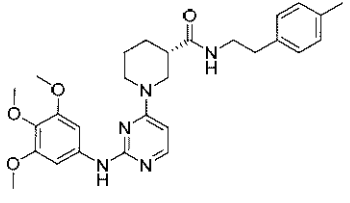
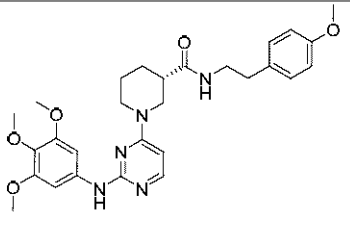
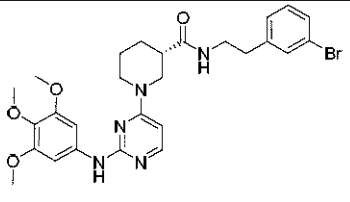
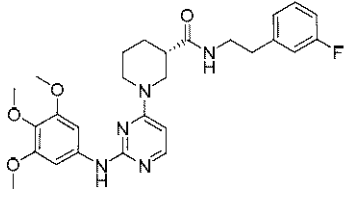
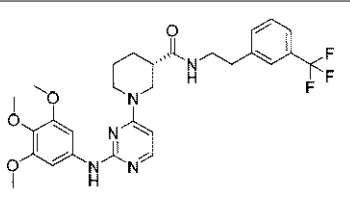
40

【表 1 - 1 1】

83		(S)-N-(3-(4-(3,4,5-トリメチルベンジル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505. 62	506. 27639
84		(S)-N-(3-(4-(3,4,5-トリメチルベンジル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	570. 67	571. 23258
85		(S)-N-(3-(4-(3,4,5-トリメチルベンジル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	562. 67	563. 29729
86		(S)-N-(3-(4-(3,4,5-トリメチルベンジル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	563. 55	564. 22255
87		(S)-N-(3-(4-(3,4,5-トリメチルベンジル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	535. 64	536. 28697
88		(S)-N-(3-(4-(3,4,5-トリメチルベンジル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	535. 64	536. 28687
89		(S)-N-(2-(3-メチルフェニル)エチル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505. 62	506. 27680



【表 1 - 1 2】

90		(S)-N-(2-(4-フェノキシフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	583.69	584.28630
91		(S)-N-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	559.59	560.24829
92		(S)-N-(2-(4-メチルフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.62	506.27674
93		(S)-N-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	521.61	522.27087
94		(S)-N-(2-(3-ブロモフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	569.16	570.17103
95		(S)-N-(2-(3-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	509.58	510.25112
96		(S)-N-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	559.59	560.24789

【 0 3 0 5 】

【表 1 - 13】

97		(S)-N-(2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	519.64	520.29187
98		(S)-N-((S)-2-フェニルプロピル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.62	506.27611
99		(S)-N-(2-(2-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	525.21	526.22155
100		(S)-N-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	509.58	510.25080
101		(S)-N-((R)-2-フェニルプロピル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.62	506.27669
102		(S)-N-(2-(2-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	509.58	510.25074
103		(S)-N-(2-フェニルエチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	491.25	492.2

【0306】

【表 1 - 14】

104		(S)-N-(3-(フルオロベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	495.55	496.23474
105		(S)-N-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	603.22	604.23182
106		(S)-N-(4-(4'-クロロ-3-ビフェニルイル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	587.23	588.23703
107		(S)-N-(3-フェノキシベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	569.66	570.27077
108		(S)-N-(4-(4'-フルオロ-3-ビフェニルイル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	571.65	572.26598
109		エチル 2-メチル-3-(3-(((S)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)プロパノエート	591.70	592.31226
110		(S)-N-(3-(1H-ピロール-1-イル)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	542.64	543.27068

【0307】

10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

111		(S)-N-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	543.62	544.26644
112		(S)-N-フェニル-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	463.54	464.22892
113		(S)-N-(3-(4-ブロモベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	556.46	556.15536
114		(S)-N-(3-(4-メチルフェノキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	583.69	584.28588
115		(S)-N-(4-シアノベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	502.57	503.23983
116		(S)-N-(4-フェノキシベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	569.66	570.27068
117		(S)-N-(4-(1-メチルエチル)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	519.64	520.29131

10

20

30

40

【表 1 - 16】

118		(S)-N-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	603.22	604.23154
119		(S)-N-(4-(4-メチルフェノキシ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	583.69	584.28628
120		(S)-N-(3',5'-ジクロロ-4-ビフェニル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	622.55	622.19795
121		(S)-N-(2'-クロロ-4-ビフェニル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	587.23	588.237158
122		(S)-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	555.65	556.22170
123		(S)-N-(4-(4-フルオロ-4-ビフェニル)メチル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	571.65	572.26649
124		(S)-N-(4-(アセチルアミノ)ベンジル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	534.61	535.26570

【 0 3 0 9 】

10

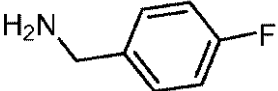
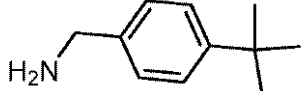
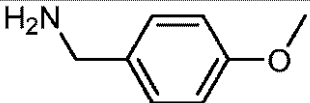
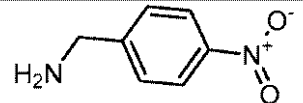
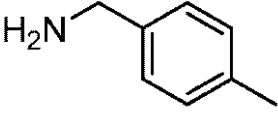
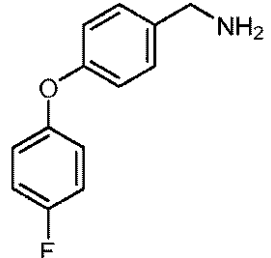
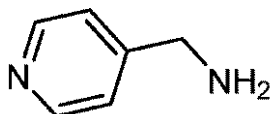
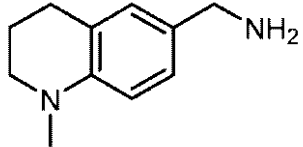
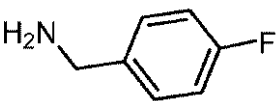
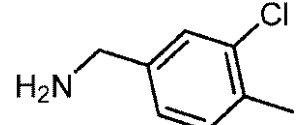
20

30

40

【表 1 a - 1】

表1a. 実施例14～124の出発物質

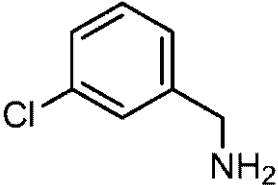
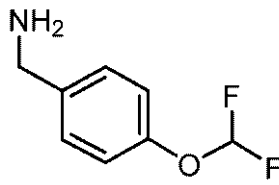
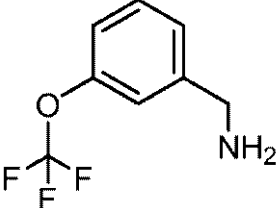
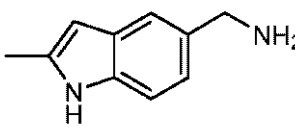
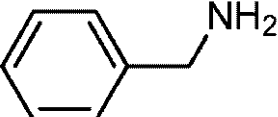
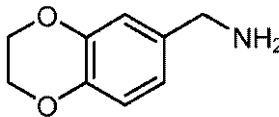
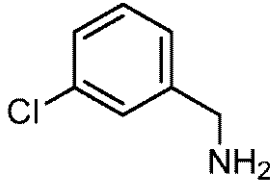
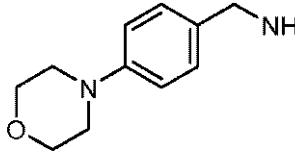
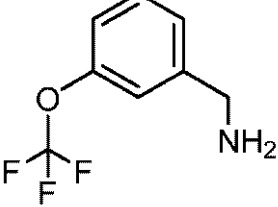
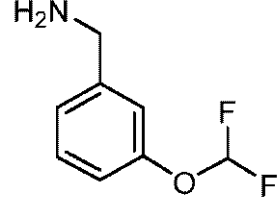
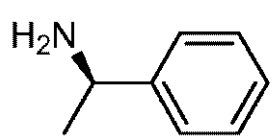
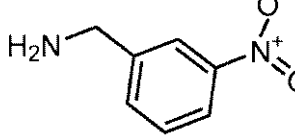
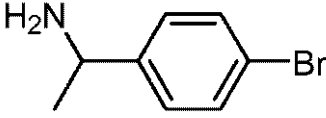
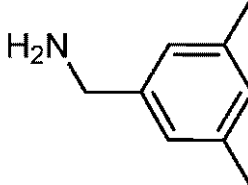
実施例	出発物質	供給元	実施例	出発物質	供給元
14		Acros	70		ASDI
15		ASDI	71		ASDI
16, 17		Alfa Aesar	72		ASDI
18		Sigma-Aldrich	73		ASDI
19		Acros	74		ASDI

【 0 3 1 0 】

10

20

【表 1 a - 2】

20		Sigma-Aldrich	75		ASDI
21		Lancaster	76		ASDI
22		Sigma-Aldrich	77		ASDI
23		Sigma-Aldrich	78		ASDI
24		Lancaster	79		ASDI
25		Sigma-Aldrich	80		ASDI
26		ASDI	81		ASDI

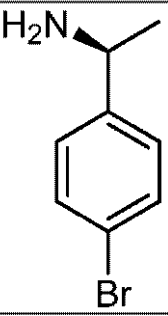
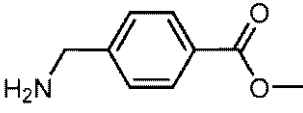
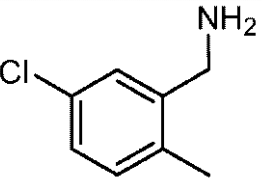
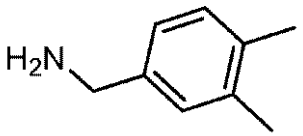
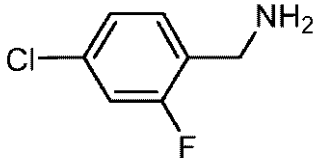
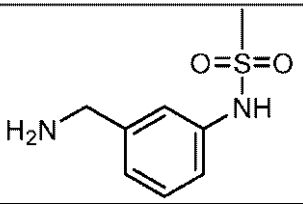
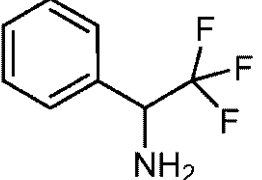
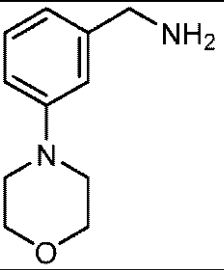
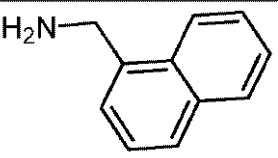
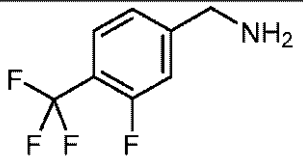
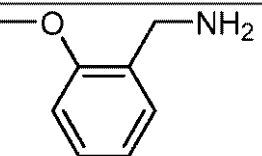
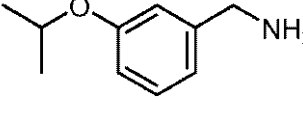
10

20

30

【 0 3 1 1 】

【表 1 a - 3】

27		ASDI	82		ASDI
28		ASDI	83		Oakwood Products
29		ASDI	84		J & W PharmLab
30		J & W Pharmlab	85		Maybridge
31		ASDI	86		Apollo
32		ASDI	87		Matrix Scientific

【 0 3 1 2 】

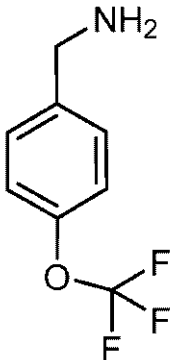
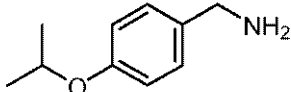
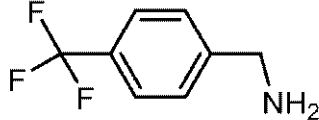
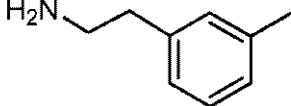
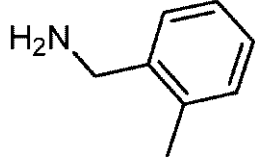
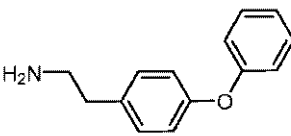
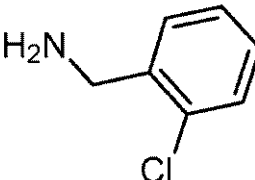
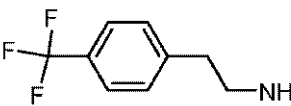
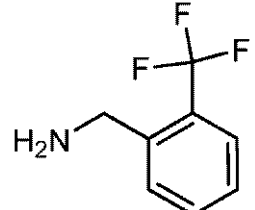
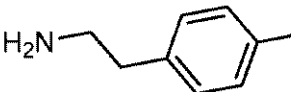
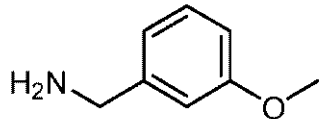
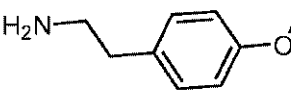
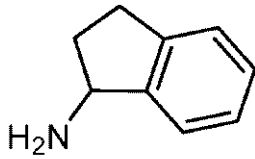
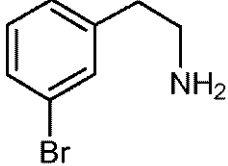
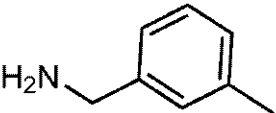
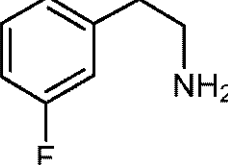
10

20

30

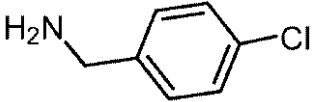
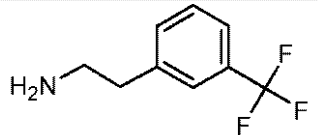
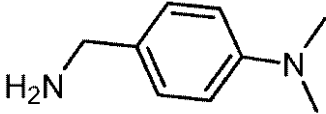
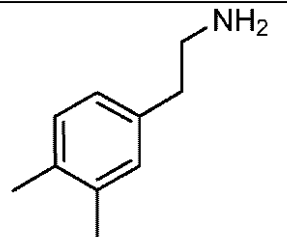
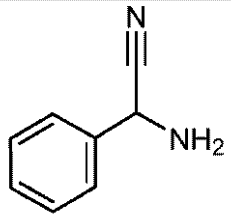
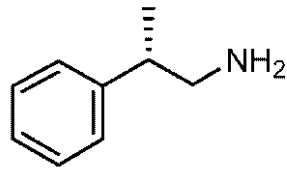
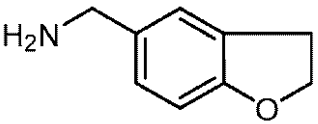
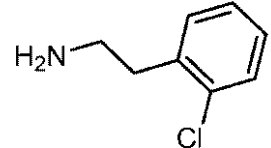
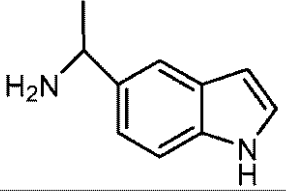
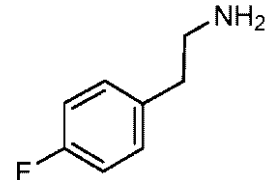
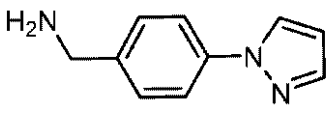
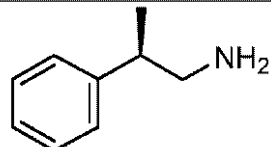
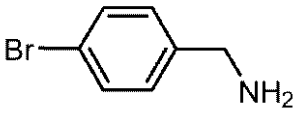
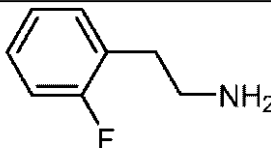
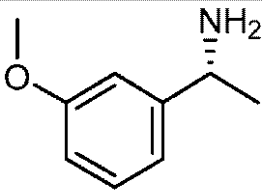
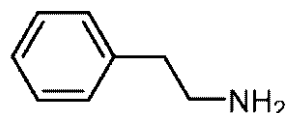


【表 1 a - 4】

33		ASDI	88		Matrix Scientific
34		ASDI	89		Trans World Chemicals, Inc.
35		ASDI	90		Trans World Chemicals, Inc.
36		ASDI	91		J & W PharmLab
37		ASDI	92		Sigma-Aldrich
38		ASDI	93		TCI America
39		ASDI	94		Sigma-Aldrich
40		ASDI	95		Sigma-Aldrich

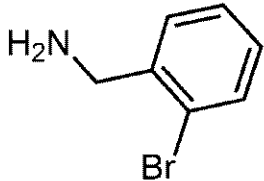
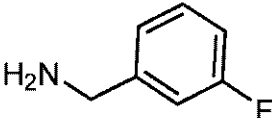
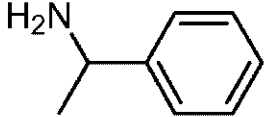
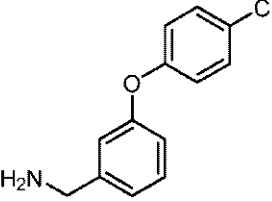
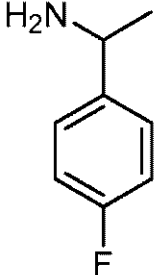
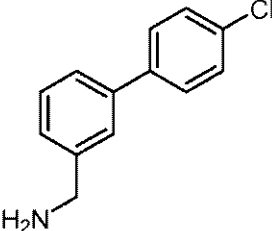
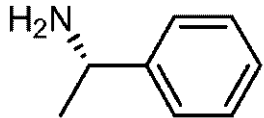
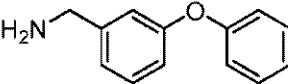
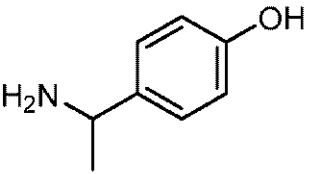
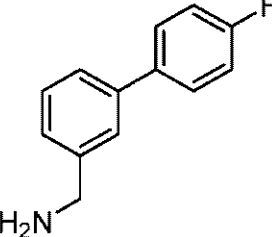
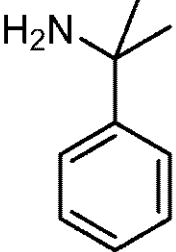
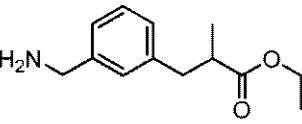
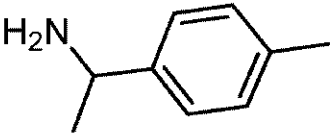
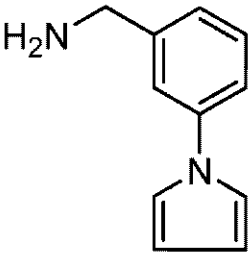
【 0 3 1 3 】

【表 1 a - 5】

41		ASDI	96		Trans World Chemicals, Inc.
42		ASDI	97		Oakwood Products
43		ASDI	98		Aldrich Chemical company
44		ASDI	99		Aaron Chemistry
45		ASDI	100		Sigma-Aldrich
46		ASDI	101		Aldrich Chemical company
47		ASDI	102		Sigma-Aldrich
48		ASDI	103		Sigma-Aldrich

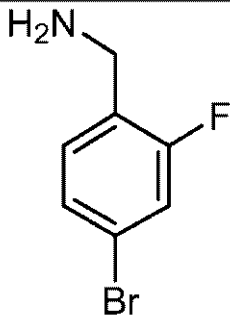
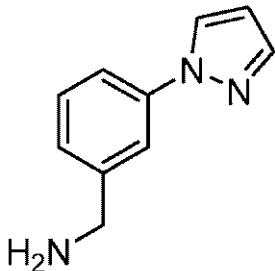
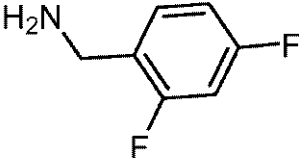
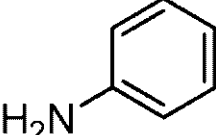
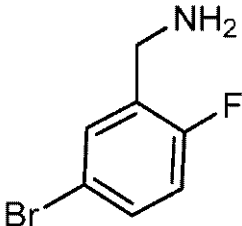
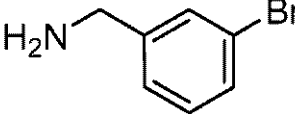
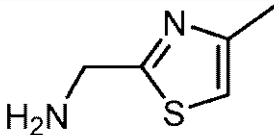
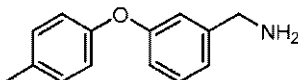
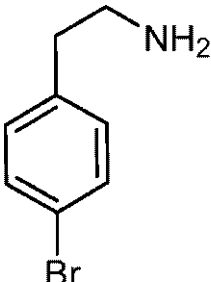
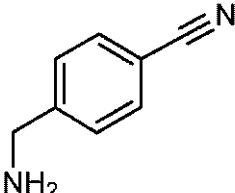
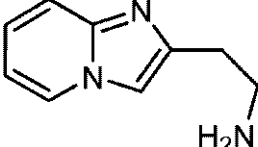
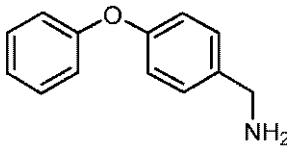
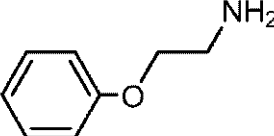
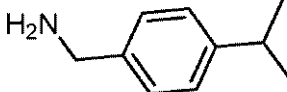
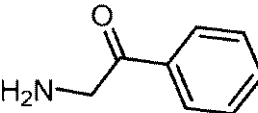
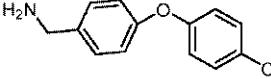
【 0 3 1 4 】

【表 1 a - 6】

49		ASDI	104		Sigma-Aldrich
50		Sigma-Aldrich	105		ASDI
51		Sigma-Aldrich	106		ASDI
52		Fluka	107		ASDI
53		Frinton Laboratories	108		ASDI
54		TCI America	109		ASDI
55		Sigma-Aldrich	110		ASDI

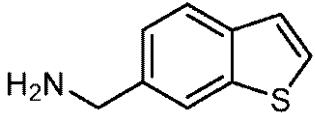
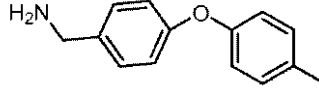
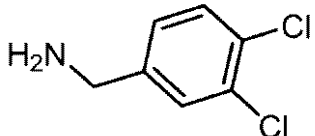
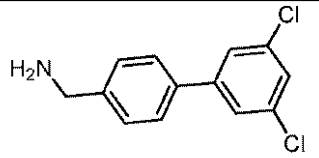
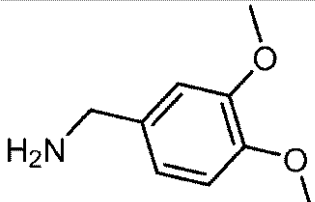
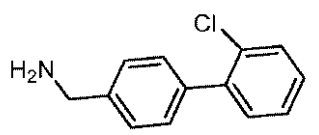
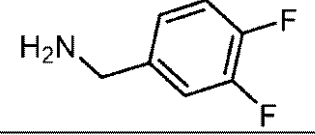
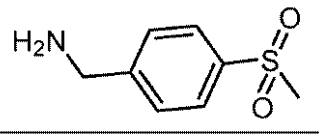
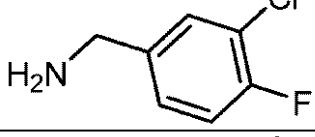
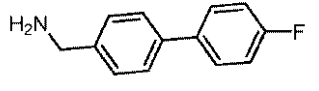
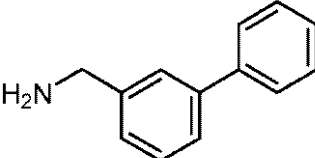
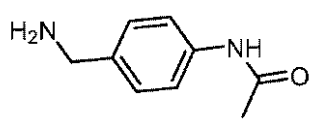
【 0 3 1 5 】

【表 1 a - 7】

56		ASDI	111		ASDI
57		ASDI	112		Fluka
58		ASDI	113		Alfa-Aesar
59		ASDI	114		Array BioPharma
60		ASDI	115		Sigma-Aldrich
61		ASDI	116		Array BioPharma
62		ASDI	117		Trans World Chemicals, Inc.
63		ASDI	118		ASDI

【 0 3 1 6 】

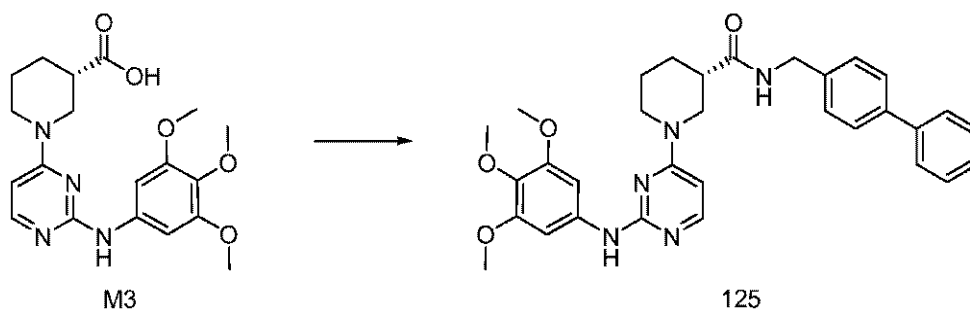
【表 1 a - 8】

64		PCT Int Appl 20050828 59	119		ASDI
65		ASDI	120		ASDI
66		ASDI	121		ASDI
67		ASDI	122		ASDI
68		ASDI	123		ASDI
69		ASDI	124		ASDI

( 実施例 1 2 5 )

【 0 3 1 7 】

【 化 1 1 8 】



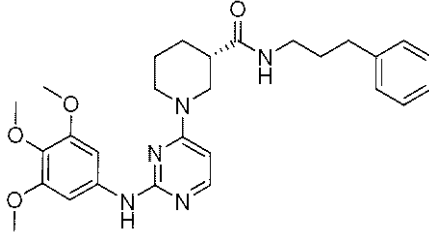
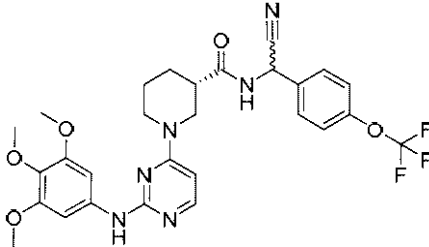
( S ) - N - ( ピフェニル - 4 - イルメチル ) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ( 1 2 5 ) 。 D C M ( 3 2 1 8 μ L ) 中の M 3 ( 5 0 m g , 0 . 1 2 9 m m o l ) の溶液に、 4 - ジメチルアミノピリジン ( 3 . 9 3 m g , 0 . 0 3 2 m m o l ) および N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( 2 6 . 6 m g , 0 . 1 2 9 m m o l ) を添加した。得られた混合物を、 1 0 分間にわたって撹拌した。次いで、ピフェニル - 4 - イルメタンアミン ( S i g m a - A l d r i c h , 3 5 m g , 0 . 1 9 3 m m o l ) を添加し、上記反応系を室温において撹拌した。 2 4 時間後、上記反応系を濾過し、濃縮した。その残渣を、 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H を含む水と、 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H を含むアセトニトリルとの間で、流速 4 4 m L / 分において 1 0 分間にわたって溶出する、 P h e n o m e n e x G e m i n

i - NX C 1 8 1 1 0 A 5 u m 2 1 × 1 0 0 カラムを通す分取用 H P L C によって精製して、1 2 5 を薄紫色固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) p p m 1 . 5 0 - 2 . 1 1 ( m , 4 H ) 2 . 3 6 - 2 . 4 9 ( m , 1 H ) 3 . 2 4 ( d d d , J = 1 2 . 3 5 , 9 . 7 9 , 2 . 2 7 H z , 1 H ) 3 . 6 7 - 3 . 8 5 ( m , 1 0 H ) 3 . 8 6 - 3 . 9 9 ( m , 1 H ) 4 . 1 4 ( d d , J = 1 3 . 4 5 , 2 . 9 2 H z , 1 H ) 4 . 4 2 ( d , J = 5 . 4 1 H z , 2 H ) 6 . 0 4 ( d , J = 6 . 1 4 H z , 1 H ) 6 . 4 3 ( b r . s . , 1 H ) 6 . 8 1 ( s , 2 H ) 6 . 8 9 ( b r . s . , 1 H ) 7 . 2 3 ( s , 2 H ) 7 . 2 9 - 7 . 5 7 ( m , 7 H ) 7 . 9 5 ( d , J = 6 . 1 4 H z , 1 H ) ; M + H 5 5 4 . 2 7 5 1 2 .

【 0 3 1 8 】

【表 2】

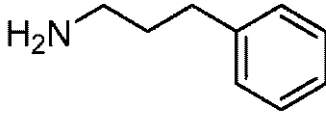
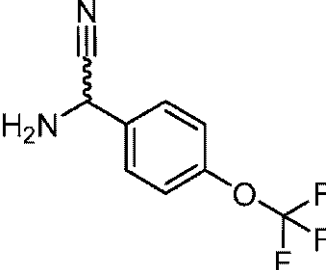
表 2. 実施例 1 2 6 および 1 2 7

実施例	最終化合物(構造)	最終化合物名	MS (計算値)	M+H (実測値)
126		(S)-N-(3-フェニルプロピル)-1-(2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.62	506.27559
127		(S)-N-(シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-1-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	586.56	587.22158

【 0 3 1 9 】

【表 2 a】

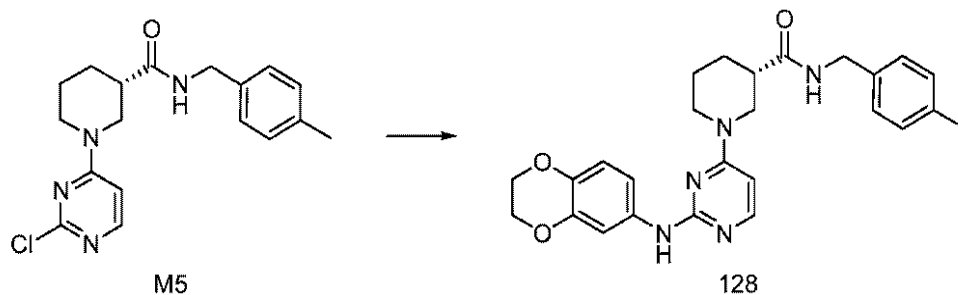
表2a. 実施例126および実施例127の方法および出発物質

実施例	出発物質	供給元	中間体	方法
126		Alfa Aesar	M3	実施例 122
127		UkrOrgSynthesis	M3	実施例 122

( 実施例 1 2 8 )

【 0 3 2 0 】

## 【化 1 1 9】



(S)-1-(2-(2,3-ジヒドロベンゾ[B][1,4]ジオキシン-6-イル  
 アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボ  
 キサミド(128)。DMSO(0.6mL)中の1,4-ベンゾジオキサン-6-アミ  
 ン(Sigma-Aldrich, 65.8mg, 0.435mmol)と(S)-1-  
 (2-クロロピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カル  
 ボキサミド(M5, 100mg, 0.290mmol)との混合物を、90℃において  
 16時間にわたって加熱した。次いで、上記混合物を室温へと冷却し、濾過し、逆相HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μL 110, AXIA充填  
 カラム, 100×50mm, 60mL/分, 10~95% ACN/H<sub>2</sub>O, 0.1%  
 TFA, 10分勾配)で精製した。減圧蒸溜(vacuum distillation)  
 による画分の濃縮後、生成物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で希釈し、DCMで抽出した  
 (3×)。その合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生  
 成物を得た(18% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 ppm 1.66 - 1.79 (m, 2 H), 1.85 - 2.00 (m,  
 1 H), 2.04 - 2.19 (m, 1 H), 2.30 (s, 3  
 H), 2.45 (br. s., 1 H), 3.24 (t, J=9.9  
 Hz, 1 H), 3.69 (dd, J=13.7, 8.0 Hz, 1 H),  
 3.83 (d, J=12.6 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=1  
 2.1 Hz, 1 H), 4.19 (s, 4 H), 4.34 (d, J=5.4  
 Hz, 2 H), 6.00 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.  
 39 (br. s., 1 H), 6.76 (d, J=8.6 Hz, 1  
 H), 6.85 (dd, J=10.7, 9.1 Hz, 1 H), 6.79  
 - 6.92 (m, 1 H), 7.07 (s, 4 H), 7.17 -  
 7.22 (m, 1 H), 7.89 (d, J=6.3 Hz, 1 H);  
 M+H 460.23367。

## 【0321】

## 【表 3 - 1】

表 3. 実施例 129 ~ 193

以下の表中のすべての実施例化合物を、128に例示される方法に従って、  
中間体M5を使用して合成した。

実施例	最終化合物構造	最終化合物名	MS (計算値)	M+H (実測値)
129		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-(フェニルアミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	401.51	402.22850
130		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-(3-キノリニルアミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	452.56	453.23956
131		(3S)-1-(2-(1H-インドール-5-イルアミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	440.55	441.23938
132		(3S)-1-(2-(3-クロロフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	435.96	436.18952
133		(3S)-1-(2-(2-メトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	431.54	432.23975

【0322】



【表 3 - 2】

134		(3S)-1-(2-((4-メトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	431. 54	432. 23946
135		(3S)-1-(2-((3-メトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	431. 54	432. 23922
136		(3S)-1-(2-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	461. 56	462. 25005
137		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	469. 51	470. 21601
138		(3S)-1-(2-((5-(アセチルアミノ)-2-メトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	488. 59	489. 26085
139		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((4-(4-モルホリニル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	486. 62	487. 28130
140		(3S)-1-(2-((3,4-ジメトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	461. 56	462. 24982

【 0 3 2 3 】

【表 3 - 3】

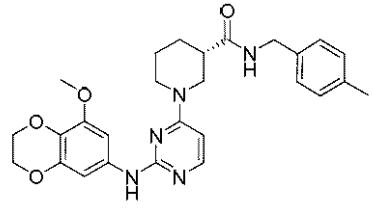
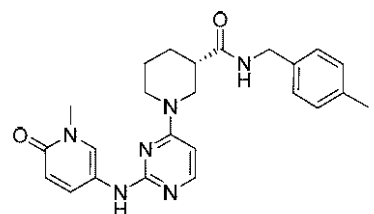
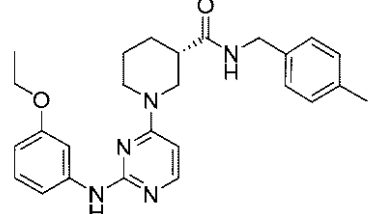
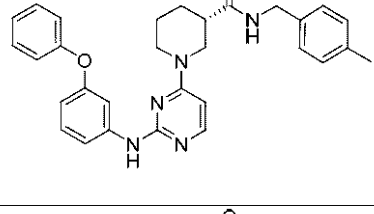
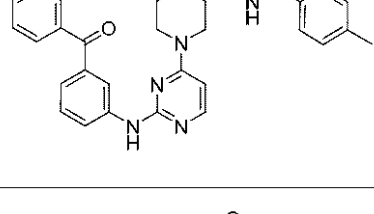
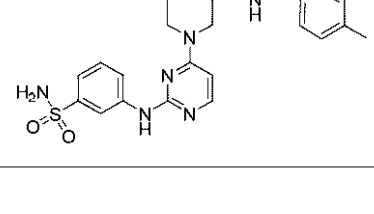
141		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	456.55	457.23453
142		(3S)-1-(2-((1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	512.65	513.29698
143		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	482.59	483.26135
144		tert-ブチル 4-(3-((4-((3S)-3-(4-メチルベンジル)カルバモイル)-1-ピペリジニル)-2-ピリミジニル)アミノ)-1H-ピラゾール-5-イル)-1-ピペリジンカルボキシレート	574.73	575.34527
145		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	481.60	482.26611

10

20

30

【表 3 - 4】

146		(3S)-1-(2-((8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-イル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	489.57	490.24428
147		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	432.53	433.23483
148		(3S)-1-(2-((3-エトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	445.56	446.25426
149		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-フェノキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	493.61	494.25446
150		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-(フェニルカルボニル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	505.62	506.25438
151		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-スルファモイルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	480.59	481.20125

【 0 3 2 5 】

【表 3 - 5】

152		(3S)-1-(2-((3-ベンジルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	491.64	492.27538
153		(3S)-1-(2-((3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	513.73	514.35308
154		(3S)-1-(2-((4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	472.59	473.26567
155		(3S)-1-(2-((3,5-ジメチルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	429.56	430.25984
156		(3S)-1-(2-((4-エチルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	429.56	430.25979
157		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-(メチルスルファニル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	447.6041	448.21637
158		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-メチルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	415.5381	416.24424

10

20

30

40

【表 3 - 6】

159		(3S)-1-((2-((3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	437.4915	438.20975
160		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-((2-((3-(1-メチルエトキシ)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	459.5907	460.27055
161		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-((2-((4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	499.6593	500.31259
162		(3S)-1-((2-((3-エチルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	429.5649	430.25594
163		(3S)-1-((2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	537.5055	538.20320
164		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-((2-((3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	485.5074	486.21078

10

20

30

40

【 0 3 2 7 】

【表 3 - 7】

165		(3S)-1-(2-((4-(アセチルアミノ)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	458.563	459.25001
166		(3S)-1-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	426.5214	427.22380
167		(3S)-1-(2-((3-(1-ヒドロキエチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	445.5639	446.25489
168		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-(メチルカルバモイル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	458.563	459.25017
169		(3S)-1-(2-((3-フルオロ-5-メトキシフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	449.5272	450.22971
170		(3S)-1-(2-((3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	499.5342	500.22652

【 0 3 2 8 】

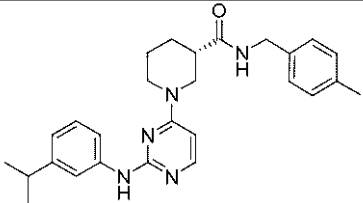
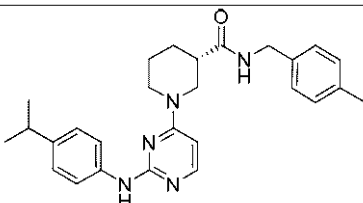
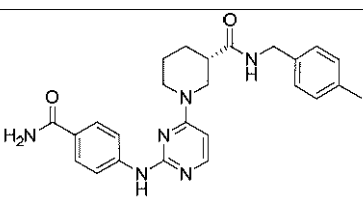
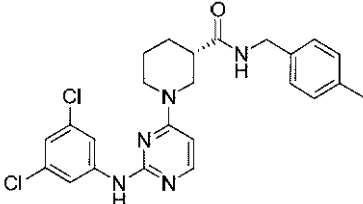
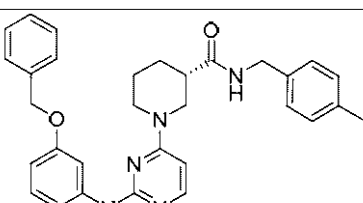
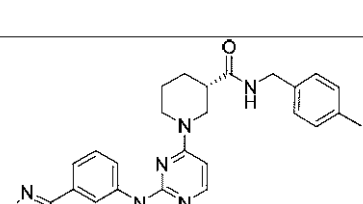
10

20

30

40

【表 3 - 8】

171		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	443. 5917	444. 27548
172		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((4-(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	443. 5917	444. 27555
173		(3S)-1-(2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	444. 5362	445. 23447
174		(3S)-1-(2-((3, 5-ジクロロフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	469. 14	470. 15074
175		(3S)-1-(2-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	507. 6347	508. 27044
176		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	469. 5503	470. 24082

10

20

30

40

【表 3 - 9】

177		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	468.5582	469.23442
178		(3S)-1-(2-((3-(アセチルアミノ)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	458.563	459.24998
179		(3S)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	419.5014	420.21920
180		(3S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-((4-メチルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-3-ピペリジンカルボキサミド	415.5381	416.24435
181		(3S)-1-(2-((3-tert-ブチルフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	457.6185	458.29131
182		(3S)-1-(2-((3-ビフェニルイルアミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	477.6089	478.25999

【 0 3 3 0 】

10

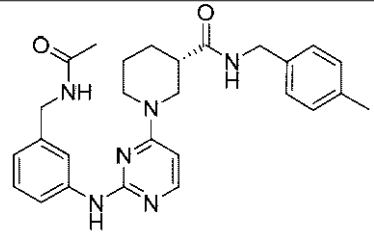
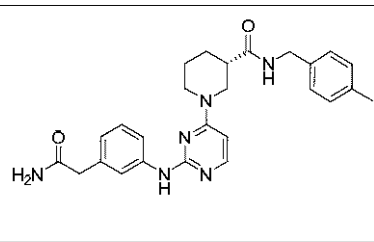
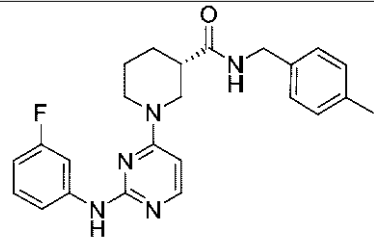
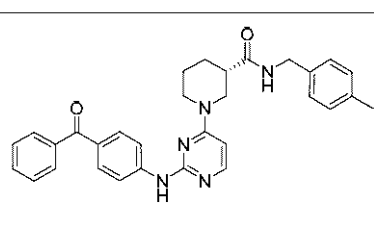
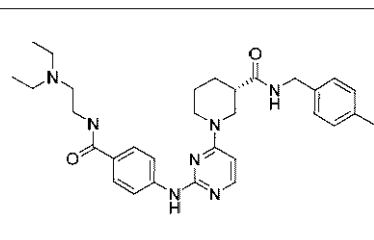
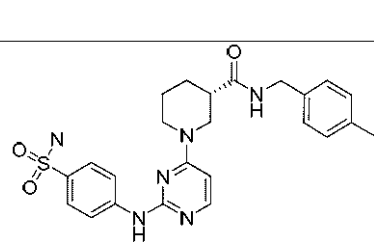
20

30

40



【表 3 - 1 0】

183		(3S)-1-(2-((3-((アセチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	472. 5898	473. 26595
184		(3S)-1-(2-((3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	458. 563	459. 24999
185		(3S)-1-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-ピリミジニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-ピペリジンカルボキサミド	419. 5014	420. 21912
186		(S)-1-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド	505. 61	506. 25434
187		(S)-1-(2-(4-(2-(ジエチルアミノ)エチルカルバモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド	543. 70	544. 33912
188		(S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	480. 58	481. 20089

10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

189		(S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	468.55	469.23385
190		(S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-(3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	582.66	583.29970
191		(S)-1-(2-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド	468.55	469.24523
192		(S)-1-(2-(4-エトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3-カルボキサミド	445.56	446.25455
193		(S)-N-(4-メチルベンジル)-1-(2-(6-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	500.60	501.27191

10

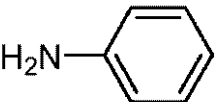
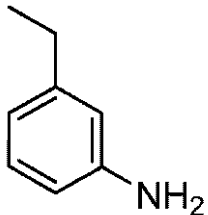
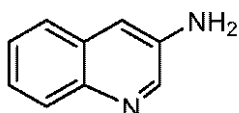
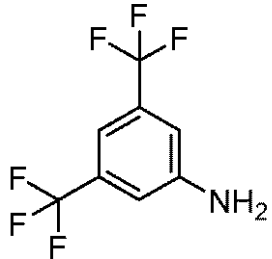
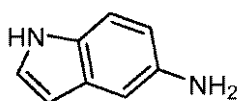
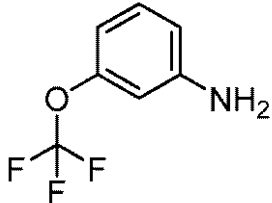
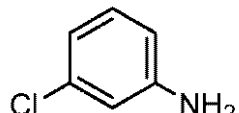
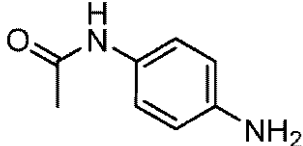
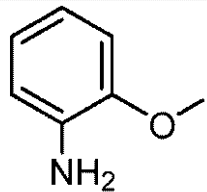
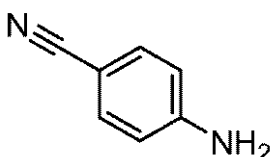
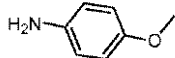
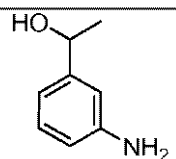
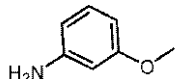
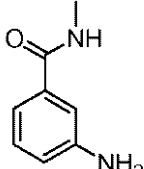
20

30

【 0 3 3 2 】

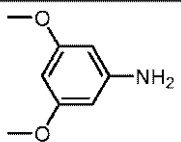
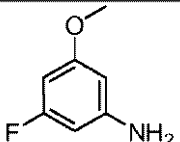
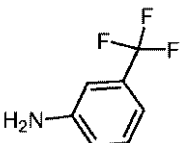
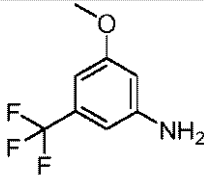
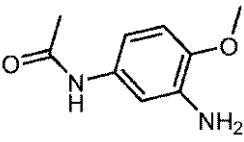
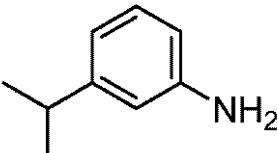
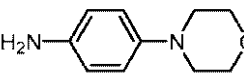
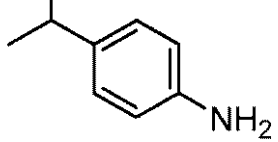
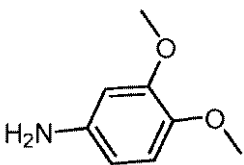
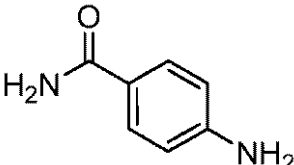
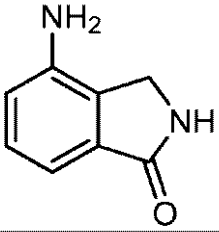
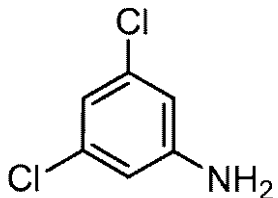
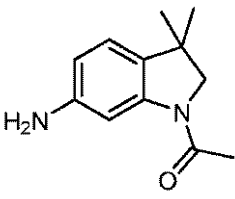
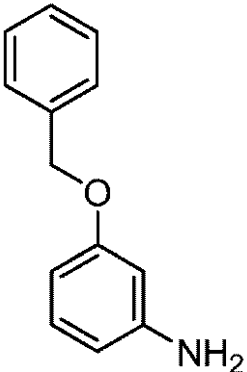
【表 3 a - 1】

表3a. 実施例129～193の出発物質および供給元

実施例	出発物質	供給元	実施例	出発物質	供給元
129		ASDI	162		Aldrich Chemical Company
130		Sigma-Aldrich	163		Oakwood Products, Inc.
131		Sigma-Aldrich	164		Avocado Research
132		Sigma-Aldrich	165		Alfa Aesar
133		Sigma-Aldrich	166		Sigma-Aldrich
134		ASDI	167		Sigma-Aldrich
135		ASDI	168		TCI Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.

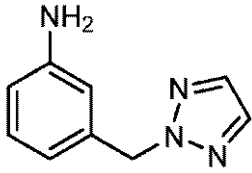
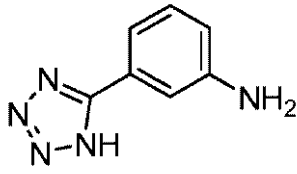
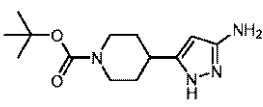
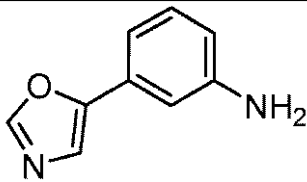
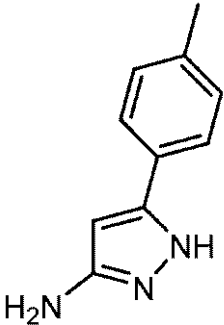
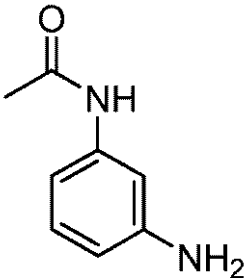
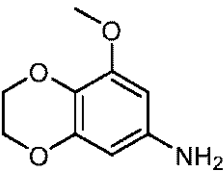
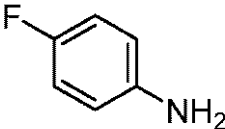
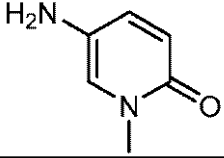
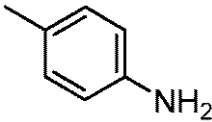
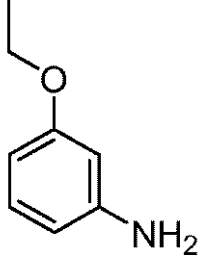
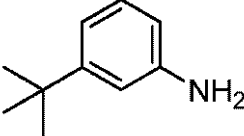
【 0 3 3 3 】

【表 3 a - 2】

136		ASDI	169		Apollo Scientific Ltd.
137		ASDI	170		Aldrich Chemical Company
138		ASDI	171		TCI EUROPE N.V.
139		ASDI	172		Sigma-Aldrich
140		ASDI	173		Sigma-Aldrich
141		Matrix Scientific	174		Sigma-Aldrich
142		AstaTech, Inc	175		Aldrich Chemical Company

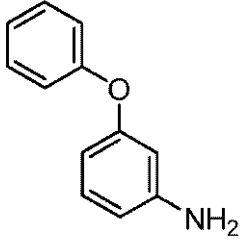
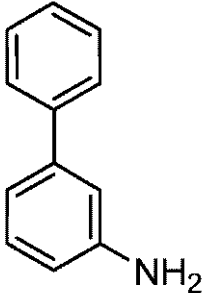
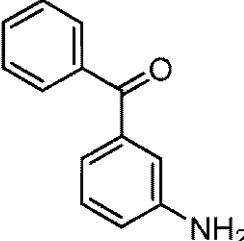
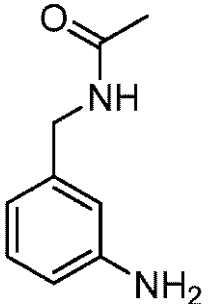
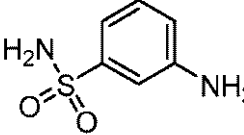
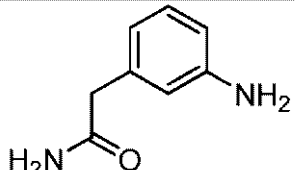
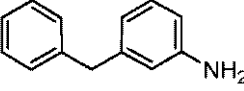
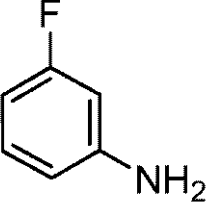
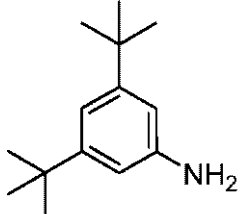
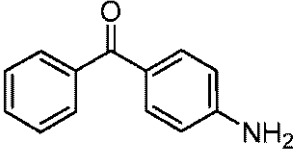
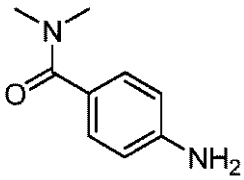
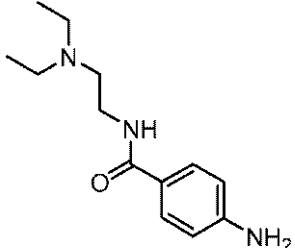
【 0 3 3 4 】

【表 3 a - 3】

143		DE 4303657	176		Avocado Research
144		WO 200911127 9 A1	177		Maybridge
145		Ryan Scientific	178		Sigma- Aldrich
146		SU 639886 A1	179		Sigma- Aldrich
147		Milestone PharmTech LLC	180		Alfa Aesar
148		ASDI	181		Maybridge

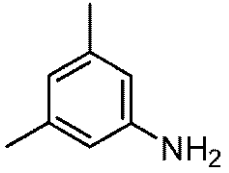
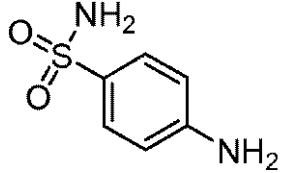
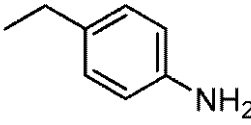
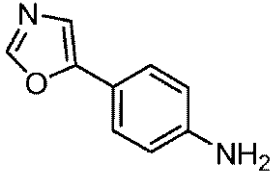
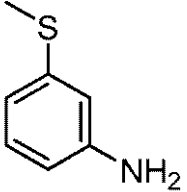
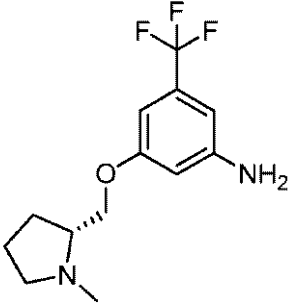
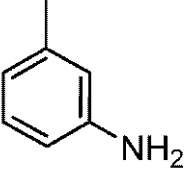
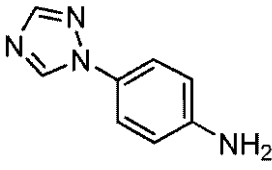
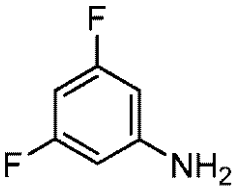
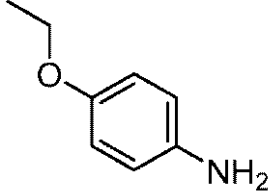
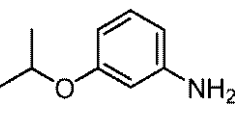
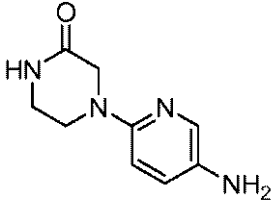
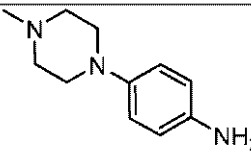
【 0 3 3 5 】

【表 3 a - 4】

149		ASDI	182		TCI
150		ASDI	183		ASDI
151		ASDI	184		ChemBridge Corporation
152		ASDI	185		ASDI
153		ASDI	186		Sigma-Aldrich
154		ASDI	187		ASDI

【 0 3 3 6 】

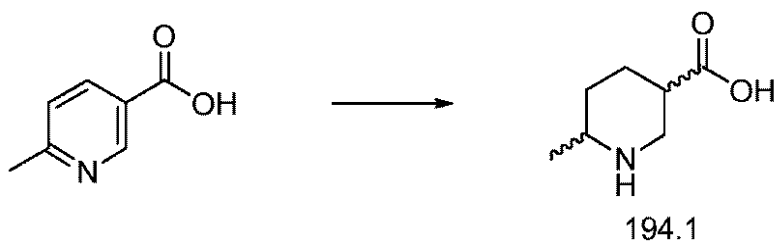
【表 3 a - 5】

155		TCI America	188		ASDI
156		Sigma-Aldrich	189		ASDI
157		Sigma-Aldrich	190		US 7531553B2
158		TCI America	191		ASDI
159		Sigma-Aldrich	192		Sigma-Aldrich
160		Sigma-Aldrich	193		Enamine, UkrOrgSyntesis Ltd.
161		Key Organics Limited/Bio net Research			

( 実施例 1 9 4 )

【 0 3 3 7 】

【 化 1 2 0 】



6 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 9 4 . 1 ) 。 1 9 4 . 1 を、メチル

10

20

30

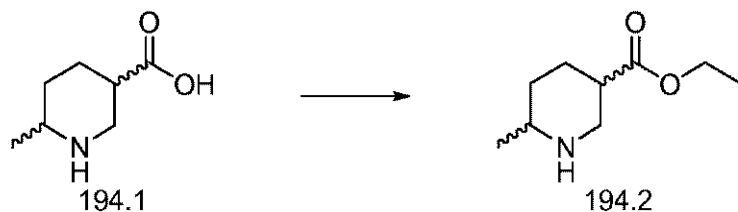
40

50

メチルニコチネートの代わりに 6 - メチルニコチン酸 ( A l f a A e s a r ) を使用する 1 9 3 . 1 に類似の方法において調製して、所望の物質を得た。E S I - M S M + H 1 4 4 . 0 。

【 0 3 3 8 】

【 化 1 2 1 】



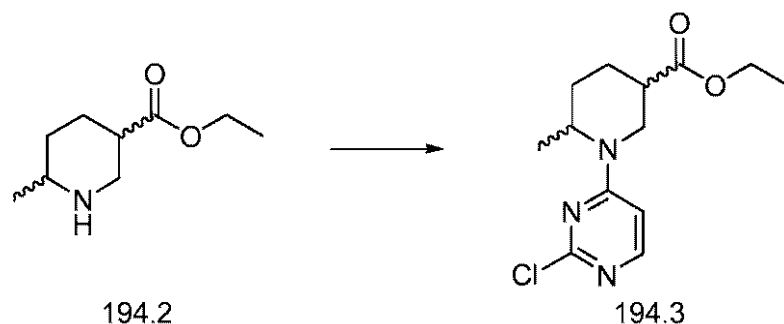
10

エチル 6 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 1 9 4 . 2 )。E t O H ( 5 2 0 7  $\mu$  L ) 中の 1 9 4 . 1 ( 1 0 4 4 m g , 7 . 2 9 m m o l ) に、濃塩酸 ( 4 0 5  $\mu$  L , 7 . 2 9 m m o l ) を添加した。得られた溶液を、還流して 1 8 時間にわたって加熱した。次いで、上記反応混合物を室温へと冷却し、水の上に注いだ。上記反応系を、水中の 1 N 水酸化ナトリウムで p H 1 0 にし、次いで、E t O A c で抽出した。次いで、その有機相を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、エチル 6 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレートを得た。E S I - M S M + H 1 7 2 . 2 。

【 0 3 3 9 】

【 化 1 2 2 】

20



エチル 1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 6 - メチル - ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 1 9 4 . 3 )。1 9 4 . 3 を、エチル ピペリジン - 3 - カルボキシレートの代わりに 1 9 4 . 2 を使用する M 1 . 1 に類似の方法において調製して、所望の物質を薄紫色固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) p p m 1 . 1 7 - 1 . 2 5 ( m , 6 H ) 1 . 4 8 - 1 . 5 5 ( m , 1 H ) 1 . 8 4 - 2 . 0 3 ( m , 2 H ) 2 . 0 7 - 2 . 1 6 ( m , 1 H ) 2 . 7 4 ( b r . s . , 1 H ) 3 . 2 2 ( d d , J = 1 3 . 8 9 , 4 . 1 1 H z , 1 H ) 4 . 0 6 - 4 . 1 6 ( m , 2 H ) 4 . 6 1 ( d , J = 1 3 . 8 9 H z , 1 H ) 4 . 6 6 - 4 . 7 7 ( m , 1 H ) 6 . 4 7 ( d , J = 6 . 2 6 H z , 1 H ) 8 . 0 0 ( d , J = 6 . 2 6 H z , 1 H ) E S I - M S M + H 2 8 4 . 0 。

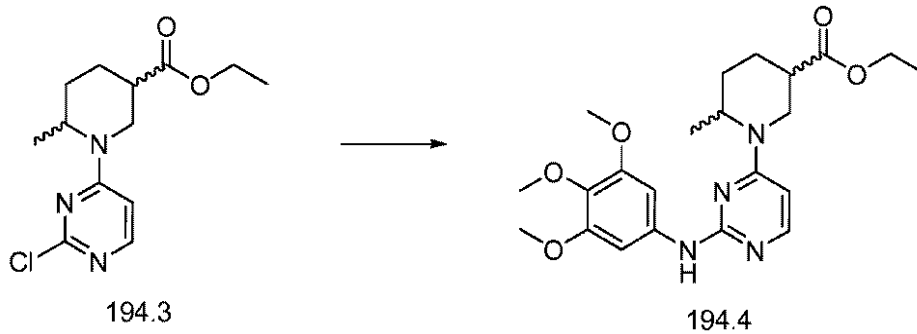
【 0 3 4 0 】

30

40



## 【化 1 2 3】

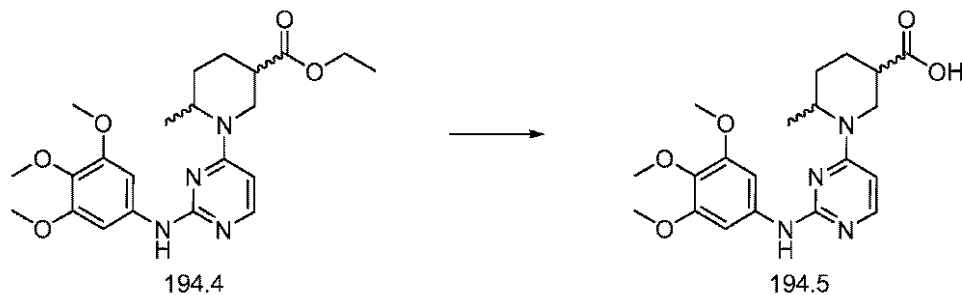


10

エチル 6 - メチル - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル - アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 1 9 4 . 4 ) 。 1 9 4 . 4 を、M 1 . 1 の代わりに 1 9 4 . 3 を使用する M 1 . 2 に類似の方法において調製して、所望の物質を薄紫色固体として得た。E S I - M S M + H 4 3 1 . 1 。

## 【 0 3 4 1】

## 【化 1 2 4】

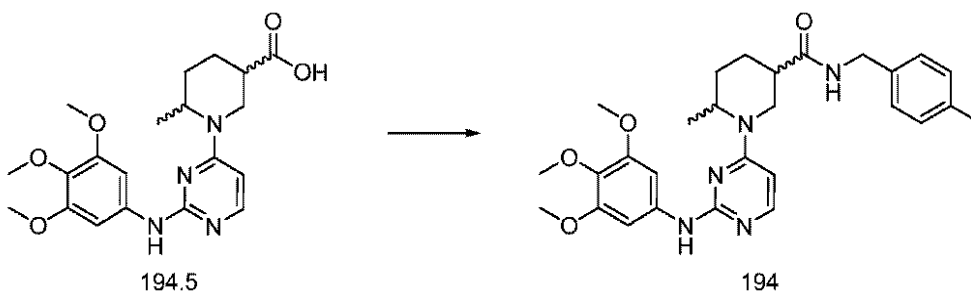


20

6 - メチル - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル - アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 9 4 . 5 ) 。 1 9 4 . 5 を、2 . 2 の代わりに 1 9 4 . 4 を使用する実施例 2 . 3 に類似の方法において調製して、6 - メチル - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸を得た。E S I - M S M + H 4 0 3 . 1 。

## 【 0 3 4 2】

## 【化 1 2 5】



30

6 - メチル - N - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ( 1 9 4 ) 。 1 9 4 を、( S ) - 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸の代わりに 1 9 4 . 5 を使用する M 5 . 1 に類似の方法において調製して、6 - メチル - N - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミドを得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) p p m 1 . 2 3 ( d , J = 6 . 8 5 H z , 3 H ) 1 . 6 4 - 1 . 7 3 ( m , 2 H ) 1 . 7 9 ( d d , J = 1 3 . 1 1 , 2 . 5 4 H z , 1 H ) 1 . 9 3 - 2 . 0 6 ( m , 1 H ) 2 . 1 6 - 2 . 2 8 ( m , 1 H ) 2 . 3 2 ( s , 3 H ) 3 . 1 7 ( t , J = 1 2 . 6 2 H z , 1 H ) 3 . 7 5 - 3 . 8 4 ( m , 9 H

40

50

) 4.28 (dd,  $J = 14.48$ ,  $5.09$  Hz, 1 H) 4.47 (dd,  $J = 14.48$ ,  $5.87$  Hz, 2 H) 4.59 (br. s., 1 H) 6.01 (d,  $J = 6.26$  Hz, 1 H) 6.06 (t,  $J = 5.18$  Hz, 1 H) 6.85 (s, 2 H) 7.09 - 7.18 (m, 4 H) 7.41 (br. s., 1 H) 7.94 (d,  $J = 6.26$  Hz, 1 H);  $M + H$  506.27545.

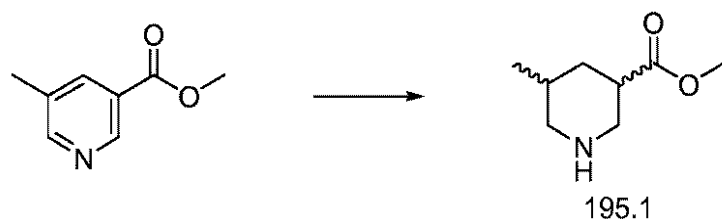
【0343】

(実施例195)

【0344】

【化126】

10

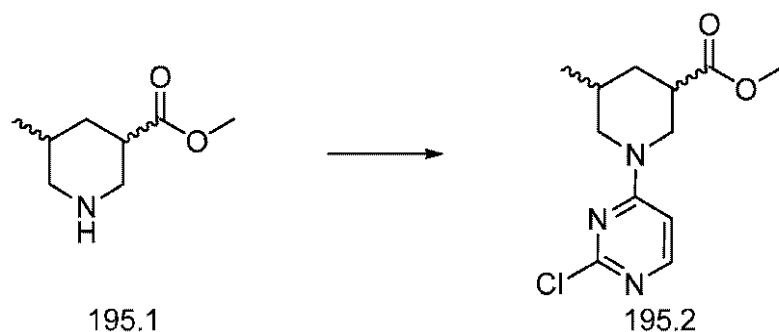


メチル 5 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (195.1)。EtOH (12.03 mL) 中のメチル 5 - メチルニコチネート (Alpha Aesar, 1 g, 6.62 mmol) を含む反応容器に、AcOH (1.203 mL) を添加した。上記反応容器に、窒素ガスをパージし (3 ×)、10 重量% パラジウム炭素 (0.5 g, 4.70 mmol) を添加した。次いで、上記反応容器に、水素をパージし (バルーン, 1 気圧) (3 ×)、撹拌しながら水素下で維持した。48 時間後に、上記反応物をセライト (登録商標) ブランドのフィルタ補助器具に対して濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 5 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレートを得た。ESI - MS  $M + H$  158.0。

20

【0345】

【化127】



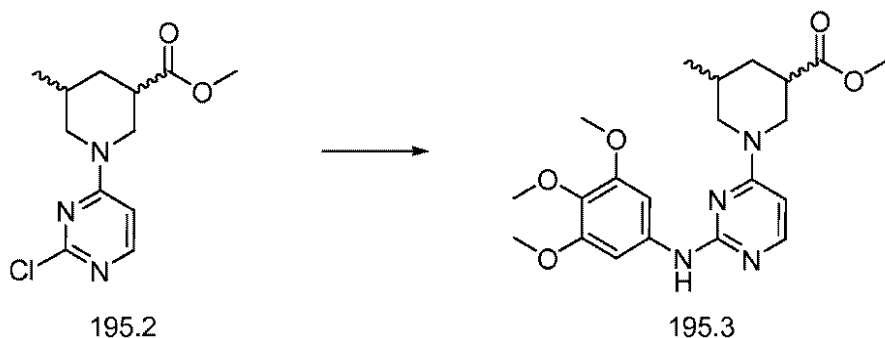
30

メチル 1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - カルボキシレート (195.2)。195.2 を、エチル ピペリジン - 3 - カルボキシレートの代わりに 195.1 を使用する M1.1 に類似の方法において調製して、所望の物質を薄紫色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 0.98 (d,  $J = 6.65$  Hz, 3 H) 1.52 (dddd,  $J = 13.64$ ,  $9.44$ ,  $4.69$  Hz, 1 H) 1.91 (br. s., 1 H) 2.21 (d,  $J = 13.50$  Hz, 1 H) 2.75 - 2.90 (m, 2 H) 3.48 (br. s., 1 H) 3.66 (s, 3 H) 4.22 (dd,  $J = 13.50$ ,  $3.72$  Hz, 2 H) 6.50 (d,  $J = 6.26$  Hz, 1 H) 8.00 (d,  $J = 6.26$  Hz, 1 H) ESI - MS  $M + H$  270.0。

40

【0346】

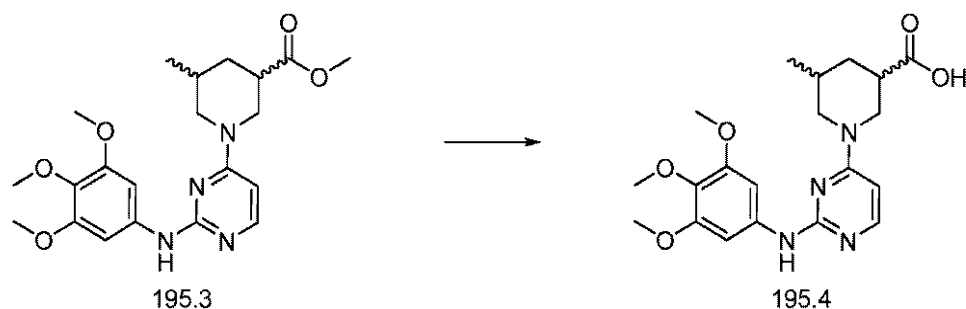
## 【化 1 2 8】



メチル 5 - メチル - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 1 9 5 . 3 ) 。 1 9 5 . 3 を、M 1 . 1 の代わりに 1 9 5 . 2 を使用する M 1 . 2 に類似の方法において調製して、所望の物質を薄紫色固体として得た。E S I - M S  $M + H$  4 1 7 . 2 。

## 【 0 3 4 7】

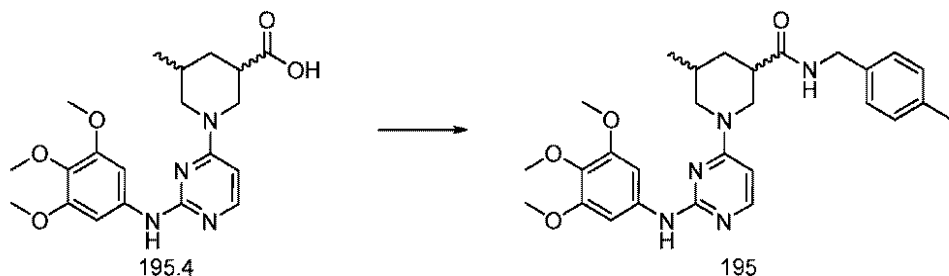
## 【化 1 2 9】



5 - メチル - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル - アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 9 5 . 4 ) 。 1 9 5 3 . 4 を、2 . 2 の代わりに 1 9 5 . 3 を使用する実施例 2 . 3 に類似の方法において調製して、5 - メチル - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸を得た。E S I - M S  $M + H$  4 0 3 . 1 。

## 【 0 3 4 8】

## 【化 1 3 0】



5 - メチル - N - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ( 1 9 5 ) 。 1 9 5 を、( S ) - 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸の代わりに 1 9 5 . 4 を使用する M 5 . 1 に類似の方法において調製して、5 - メチル - N - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミドを得た。 $^1H$  NMR ( 3 0 0 MHz ,  $CDCl_3$  ) ppm 0 . 9 5 ( d ,  $J = 6 . 5 8$  Hz , 3 H ) 1 . 4 1 - 1 . 5 5 ( m , 1 H ) 1 . 7 9 ( b r . s . , 1 H ) 2 . 2 4 ( s , 3 H ) 2 . 4 0 ( d ,  $J = 1 3 . 1 5$  Hz , 1 H ) 2 . 5 7 - 2 . 6 9 ( m , 1 H ) 2 . 8 6 - 2 . 9 9 ( m ,

10

20

30

40

50

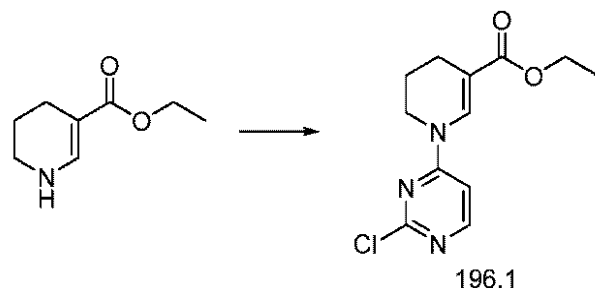
2 H) 3.40 (dd, J = 14.18, 3.22 Hz, 1 H) 3.77 - 3.91 (m, 9 H) 4.01 - 4.14 (m, 1 H) 4.26 - 4.38 (m, 1 H) 4.53 - 4.68 (m, 1 H) 6.03 (d, J = 6.43 Hz, 1 H) 6.77 (s, 2 H) 6.85 - 7.06 (m, 5 H) 7.78 (d, J = 6.43 Hz, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H); M+H 506.27601。

【0349】

(実施例196)

【0350】

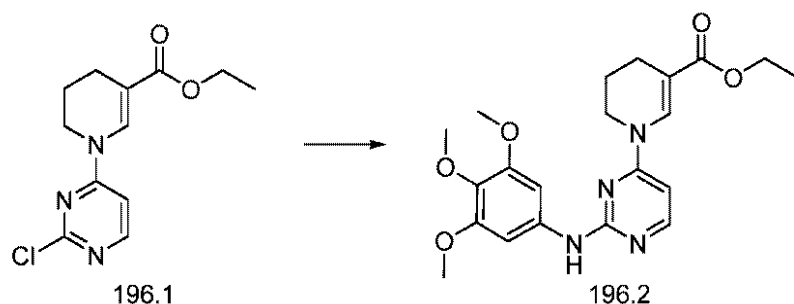
【化131】



エチル 1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( 196 . 1 ) 。実施例 196 . 1 を、エチル ピペリジン - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( European Journal of Organic Chemistry ( 2006 ) , ( 19 ) , 4343 - 4347 ) を使用する M 1 . 1 に類似の方法を使用して合成する。

【0351】

【化132】



エチル 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( 196 . 2 ) 。実施例 196 . 2 を、M 1 . 1 の代わりに 196 . 1 を使用する M 1 . 2 に類似の方法において合成する。

【0352】

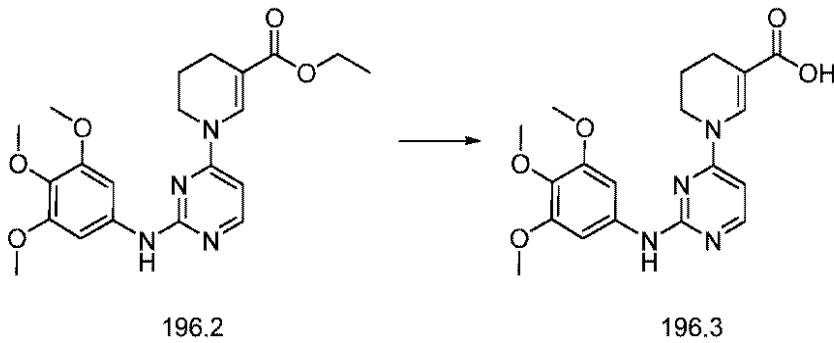
10

20

30

40

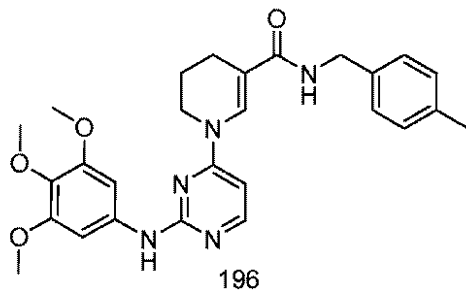
## 【化 1 3 3】



1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 9 6 . 3 ) 。 実施例 1 9 6 . 3 を、 M 1 . 2 の代わりに 1 9 6 . 2 を使用する M 1 . 3 に類似の方法において合成する。

## 【 0 3 5 3 】

## 【化 1 3 4】



N - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 トリメトキシフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ( 1 9 6 ) 。 実施例 1 9 6 を、 ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸の代わりに 1 9 6 . 3 を使用する M 5 . 1 に類似の方法において合成する。

## 【 0 3 5 4 】

( 酵素アッセイにおける A L K 阻害 )

野生型ヒト A L K の細胞質ドメイン ( アミノ酸 1 0 5 8 ~ 1 6 2 0 ) を、 N 末端 G S T 融合タンパク質として S F 9 細胞において発現した。精製タンパク質のキナーゼ活性を、 L a n c e ( 登録商標 ) T R - F R E T アッセイを使用して評価した。上記キナーゼ反応を、 2 0 m M H E P E S ( p H 7 . 5 ) 、 0 . 0 5 % B S A 、 2 m M D T T 、 1 0 m M M g C l <sub>2</sub> 、 1 μ M ペプチド基質 ( ビオチン - A h x - E Q E D E P E G I Y G V L F - O H ) ( 配列番号 1 ) 、 および 4 0 μ M の A T P ( 見かけの K<sub>m</sub> ) 中の 2 n M 酵素を使用して、 3 8 4 ウェルマイクロタイタープレートにおいて行った。上記反応を、 9 0 分間にわたって室温において進行させ、次いで、 5 0 m M T r i s ( p H 7 . 5 ) 、 1 0 0 m M N a C l 、 0 . 0 5 % B S A 、 および 0 . 1 % T w e e n - 2 0 中の 2 0 m M E D T A で終了させた。上記ペプチド基質のリン酸化を、 L a n c e ( 登録商標 ) 検出試薬ストレプトアビジン - アロフィコシアニン ( S A - A P C ) および E u - W 1 0 2 4 抗ホスホチロシン抗体 ( P T 6 6 ) ( P e r k i n E l m e r L i f e S c i e n c e s ( W a l t h a m , M A ) 製 ) を使用して検出した。上記プレートを、励起波長 3 2 0 n m を用いて R U B Y スタープレートリーダー ( B M G L A B T E C H , C a r y , N C ) で読み取った。発光を、 6 1 5 n m および 6 6 5 n m においてモニターした。6 6 5 n m での発光の増大は、ペプチドリッ酸化を示す。化合物 I C <sub>50</sub> 値を、 6 5 5 n m 発光チャネルにおけるシグナルの大きさから計算し、三連の平均として表した。

## 【 0 3 5 5 】

以下の表は、本明細書に記載される実施例化合物に関して上記に記載される手順を使用して得たALK IC<sub>50</sub>値を含む。

【 0 3 5 6 】

【表 4 - 1】

実施例化合物のALK IC<sub>50</sub>値の表

実施例	ALK IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>	実施例	ALK IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>
1	++++	99	+++
2	+++	100	++++
3	++++	101	+++
4	+++	102	++++
5	+++	103	++++
6	+++++	104	++++
7	+++	105	+++
8	+++	106	+++++
9	++++	107	++++
10	++++	108	+++++
11	++	109	++++
12	+	110	+++++
13	+++	111	++++
14	++++	112	++++
15	++++	113	+++++
16	++++	114	+++
17	++++	115	++++
18	++	116	+++++
19	+++	117	+++++
20	+++	118	++++
21	++++	119	++++
22	++++	120	+++
23	++++	121	++++

【 0 3 5 7 】

10

20

30

【表 4 - 2】

24	++++++	122	+++
25	+++	123	++++
26	++++	124	+++
27	++++	125	++++
28	+++++	126	++
29	+++++	127	+++++
30	+++	128	+++
31	+++	129	+++
32	++	130	+++
33	++++++	131	+++
34	+++++	132	+++
35	++++	133	+++
36	++++	134	++++
37	++	135	+++
38	++++	136	++++
39	+++	137	+++
40	+++++	138	+++
41	+++++	139	+++
42	+++	140	++++
43	++++	141	++++
44	++++	142	+++
45	++++	143	++++
46	+++	144	+++
47	+++++	145	++
48	+++	146	++++
49	+++	147	++
50	+++	148	++++
51	++++	149	++++
52	+++	150	++++
53	++	151	++++
54	+++	152	++++
55	++++	153	+++
56	++++++	154	+++

10

20

30

40

【 0 3 5 8 】

【表 4 - 3】

57	+++++	155	+++
58	++++++	156	+++
59	+++	157	++++
60	+++++	158	++++
61	++	159	+++
62	++++	160	++++
63	+++	161	++++
64	++++	162	++++
65	++++	163	++++
66	+++	164	+++
67	++++	165	+++
68	++++	166	+++
69	++++++	167	++++
70	++++++	168	+++
71	+++	169	++++
72	++++	170	++++
73	+++	171	++++
74	++++	172	+++
75	++++++	173	+++
76	+++++	174	+++
77	+++	175	+++
78	+++	176	++
79	++++++	177	++++
80	+++++	178	++++
81	++	179	+++
82	+++	180	+++
83	++++	181	++++
84	+++	182	++++
85	++++++	183	++++
86	++++	184	++++
87	++++	185	+++
88	+++++	186	++
89	+++++	187	++++

10

20

30

40

【 0 3 5 9 】



【表 4 - 4】

90	++++	188	++++
91	+++++	189	+++
92	++++	190	+++++
93	++++	191	+++
94	+++++	192	+++
95	++++	193	+++
96	+++++	194	++++
97	+++	195	+++
98	++++	196	ND <sup>b</sup>
<sup>a</sup> IC <sub>50</sub> 範囲 :           + IC <sub>50</sub> > 10 μM ++ 5 μM ≤ IC <sub>50</sub> ≤ 10 μM +++ 1 μM ≤ IC <sub>50</sub> < 5 μM ++++ 0.1 μM ≤ IC <sub>50</sub> < 1 μM +++++ 0.05 μM ≤ IC <sub>50</sub> < 0.1 μM ++++++ IC <sub>50</sub> < 0.05 μM <sup>b</sup> ND は決定されていないことを意味する。			

10

20

本明細書において引用されるすべての刊行物および特許出願は、各個々の刊行物もしくは特許出願が、参考として援用されるように具体的にかつ個々に示され、各参考文献がその全体において完全に示されるかのように、それらのすべてにおいてかつすべての目的のために本明細書に参考として援用される。前述の発明は、理解を明瞭にする目的で図示および例示によっていくらか詳細に記載されてきたものの、特定の変更および改変が、添付の特許請求の範囲の趣旨もしくは範囲から逸脱することなく、本発明に対して行われ得ることは、本発明の教示に鑑みれば、当業者に容易に明らかである。

## 【配列表】

0005797261000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/5355	(2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
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 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 チェン, アラン シー.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ハーバード ストリート  
3 3 4, ナンバーエー 6
- (72)発明者 ドハティー, エリザベス エム.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 6 0, サウザンド オークス, キャンベル アベニ  
ュー 1 5 4 2
- (72)発明者 フォルシー, ジェイムズ アール.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 3 0 2 1, ムーアパーク, ホリーグレン コート 4 9  
4 3
- (72)発明者 フェローズ, イングリッド エム.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 3 6 1 9, クロービス, ノース ピア イル プラト  
1 2 3 7 0
- (72)発明者 キム, ジョセフ エル.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 8, ウェイランド, グリーン ウェイ 2 0
- (72)発明者 ルウィス, リチャード ティー.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 0 1, フレーミングハム, グローブ ストリート  
7 2 2
- (72)発明者 ボタッシュマン, ミッシェル エイチ.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, クラリー ストリート 1  
9
- (72)発明者 ホイッティントン, ダグラス エー.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, オレンジ ストリート 1 1

審査官 吉田 直裕

- (56)参考文献 特表2003-519143(JP,A)  
特表2007-538092(JP,A)  
特表2008-510765(JP,A)  
特表2003-515602(JP,A)  
米国特許出願公開第2009/0286778(US,A1)  
国際公開第2009/131687(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D

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