

## (12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2008年1月3日 (03.01.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/001883 A1

## (51) 国際特許分類:

C07D 513/04 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)  
 A61K 31/429 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
 A61K 31/4439 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

## (21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/063092

## (22) 国際出願日:

2007年6月29日 (29.06.2007)

## (25) 国際出願の言語:

日本語

## (26) 国際公開の言語:

日本語

## (30) 優先権データ:

特願2006-179704 2006年6月29日 (29.06.2006) JP  
 特願2006-265957 2006年9月28日 (28.09.2006) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP). 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 生頬一彦 (OHRAI, Kazuhiko). 安達倫明 (ADACHI, Michiaki). 外山公二 (TOYAMA, Koji). 清水孝紀 (SHIMIZU, Takanori). 林圭史 (HAYASHI, Keishi). 南昌孝 (MINAMI, Masataka). 鈴木好幸 (SUZUKI, Yoshiyuki). 杉山昌一 (SUGIYAMA, Masakazu). 大田雅照 (OHTA, Masateru). 門野正次郎 (KADONO, Shojiro). 白石拓也 (SHIRAI SHI, Takuya). 佐藤晴彦 (SATO, Haruhiko). 渡辺佳晃 (WATANABE, Yoshiaki). 石井暢也 (ISHII, Nobuya). 堀谷政弘 (SAKAITANI, Masahiro). 長谷川雅巳 (HASEGAWA, Masami).

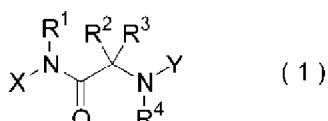
(74) 代理人: 津国肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

/ 続葉有 /

(54) Title:  $\alpha$ -AMINO ACID DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPRISING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

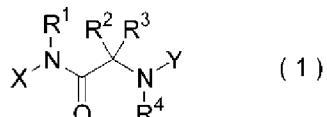
(54) 発明の名称:  $\alpha$  アミノ酸誘導体及びそれを有効成分として含む医薬



(57) Abstract: A novel  $\alpha$ -amino acid derivative represented by the formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof. (1) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X and Y are as defined in the claims. The derivative of the formula (1) has a  $\beta$  ARK1-inhibiting activity and is therefore useful for the prevention or treatment of heart failure. The derivative also has an anti-tumor activity, particularly a dual inhibitory activity against both Aurora kinase and CDK and is therefore useful for a cell proliferative disease such as cancer.

## (57) 要約:

本発明は、式(1) :



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X及びYは、請求項に定義したとおりである]で表される新規  $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物を提供する。前記式(1)の誘導体は、 $\beta$  ARK1阻害作用を有し、心不全の予防又は治療に有用である。更には、抗腫瘍活性、特にAuroraキナーゼ及びCDKのデュアル阻害作用を有し、癌などの細胞増殖性疾患にも有用である。

WO 2008/001883 A1



GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

### $\alpha$ アミノ酸誘導体及びそれを有効成分として含む医薬

#### 技術分野

[0001] 本発明は、新規  $\alpha$ -アミノ酸誘導体に関する。かかる誘導体は、 $\beta$  ARK1阻害作用を有し、心不全の予防又は治療に有用である。更には、抗腫瘍活性、特にAuroraキナーゼ及びCDKのデュアル阻害作用を有し、癌などの細胞増殖性疾患にも有用である。

#### 背景技術

[0002] Gタンパク質共役型受容体キナーゼ[G protein-coupled receptor kinase (GRK)]は、アゴニストによって活性化されたGタンパク質共役型受容体[G protein-coupled receptor (GPCR)]をリン酸化し、脱感作(desensitization)する酵素である。GRKファミリーの生理機能に関する研究は、その一つである $\beta$ アドレナリン作動性受容体キナーゼ1[ $\beta$  Adrenergic Receptor Kinase 1 ( $\beta$  ARK1=GRK2)]と、GPCRの一つである $\beta$ アドレナリン作動性受容体[ $\beta$  Adrenergic Receptor( $\beta$  AR)]を中心に進められている。GRKが種々の疾患の病態形成に関与することを示唆する報告はあるが、 $\beta$  ARK1による心臓 $\beta$  ARリン酸化及び脱感作と心不全病態との関係が最もよく研究されている。

[0003] 心不全患者の心臓では $\beta$  ARK1のmRNA発現量が著明に増加し、心臓 $\beta$  ARは脱感作していることが良く知られている(例えば、非特許文献1及び2参照)。同様の結果は、種々の心不全動物モデルでも得られており、 $\beta$  ARK1による心臓 $\beta$  ARリン酸化及び脱感作が心不全病態の悪化因子である可能性が考えられる。

[0004]  $\beta$  ARK1はそのC末とG $\beta$  $\gamma$ の結合により細胞膜にトランスロケート(translocate)されることで活性化されることから、 $\beta$  ARK1のC末( $\beta$  ARKct:495番目のアミノ酸から689番目のアミノ酸からなるペプチド)を優性陰性(dominant negative) $\beta$  ARK1として種々の心不全動物モデルの心臓に発現させ、 $\beta$  ARK1阻害による心不全病態の予防・治療効果を検討することが出来る。これまでに、ウサギ心筋梗塞後心不全モデルの心臓に $\beta$  ARKctを導入することで心機能が改善すること(例えば、非特許文

献3及び4参照)、拡張型心筋症モデルの一つである筋LIMプロテインノックアウト[*m*uscle LIM protein knockout (MLP-/-)]マウスと $\beta$ ARKctトランスジェニックマウスとの交配により、MLP-/-マウスの心不全発症が抑制されること(例えば、非特許文献5参照)、拡張型心筋症モデルの一つであるカルセクエストリン[calsequestrin (CSQ)]トランスジェニックマウスと $\beta$ ARKctトランスジェニックマウスとの交配により、CSQトランスジェニックマウスの心機能低下及び死亡が抑制されること(例えば、非特許文献6参照)、 $\beta$ ARKctトランスジェニックマウスでは心筋梗塞後心不全による死亡が抑制されること(例えば、特許文献1参照)などが報告されている。したがって、 $\beta$ ARK1阻害薬は、心不全の予防・治療薬として有望であると考えられる。

- [0005] しかし、これまでに $\beta$ ARK1阻害作用を有する化合物に関する報告は数報あるものの(例えば、非特許文献7及び特許文献2~4参照)、 $\beta$ ARK1阻害作用を有する $\alpha$ -アミノ酸誘導体に関する報告は未だなされていない。
- [0006] 現在、強心薬、 $\beta$ -遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンI拮抗薬、カルシウム拮抗薬などが心不全の治療に用いられているが、強心薬は長期投与により死亡率が上昇、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII拮抗薬は効果が不十分、 $\beta$ -遮断薬は陰性変力作用のため入院管理が必要などの問題を抱えており、より安全で効果の高い薬剤が望まれている。
- [0007] 一方、我々の体の中の細胞の大部分は、組織の損傷などで細胞の再生が必要な場合を除いて、細胞分裂をしていない。しかしながら、腫瘍細胞などある限られた細胞は一定の頻度で増殖する。このような細胞を“細胞周期にある”という。細胞周期には4つの決まった順番の期が存在し、これらはG1期、S期、G2期、M期と呼ばれる。細胞周期の進行はサイクリン依存性キナーゼ(CDK)やオーロラ(Aurora)キナーゼなどの種々のキナーゼにより厳密にコントロールされている。細胞周期の破綻と腫瘍発生・増殖との関係が明らかになるにしたがい、腫瘍の本質に深く関与するものとして細胞周期研究の重要性が高まった。このような経緯から、従来は腫瘍の機構解明と医薬品開発のために、細胞周期進行のしくみ、細胞周期の制御機構、細胞周期の阻害方法の研究が進められてきたが、近年では、細胞死、老化、再生などの分野でも細胞周期解析は重要な解析手法のひとつとなっている。

- [0008] セリン・スレオニン・キナーゼのひとつであるAuroraキナーゼはC末端のキナーゼドメインに高い相同意を持った3種類のサブタイプ(Aurora A、B、C)の存在が知られており、それらはAurora familyと呼ばれている。これまでの研究からAurora familyは分裂期における中心体の分離、双極紡錘体の形成等、有糸分裂を正確にコントロールするのに必須であることが分かっている(例えば、非特許文献8参照)。Auroraキナーゼと腫瘍の関係は、Aurora -A及びBが結腸癌に過剰発現されているという報告から始まり(例えば、非特許文献9参照)、その後、乳癌、卵巣癌、肝臓癌、胃癌、胰臓癌などの多くの腫瘍においてAurora Aが高発現していることが報告された。また、Auroraキナーゼが高レベルに発現している癌患者ほど予後が悪いという結果も報告されており(例えば、非特許文献10参照)、現在臨床評価中のAuroraキナーゼ阻害剤もいくつか知られている。
- [0009] セリン・スレオニン・キナーゼであるサイクリン依存性キナーゼ(CDK)もまた細胞周期調節においては、極めて重要な役割を果たしている。キナーゼ活性を持つ触媒サブユニットであるCDK1、CDK2、CDK3、CDK4あるいはCDK6と、細胞周期特異的に発現される活性調節サブユニットであるサイクリンA、B、D1、D2、D3及びEが、細胞周期特異的に複合体を形成する(本明細書において、触媒サブユニットであるCDK#と活性調節サブユニットであるサイクリン\*からなる複合体を、「CDK#/サイクリン\*」複合体と表現することにより機能を発現することで細胞周期を厳密にコントロールしている(例えば、非特許文献11参照)。
- [0010] 例えばCDK1／サイクリンB複合体は細胞周期のG2期からM期への移行に必要であり、さらに有糸分裂の完了のためにも必要である(例えば、非特許文献12参照)。CDK2／サイクリンE複合体は、G1期からS期への移行をコントロールしている(例えば、非特許文献13参照)。CDK3は、G1期の進行において機能すると考えられ、G1-S移行において重要である(例えば、非特許文献14参照)と考えられていたが、最近の報告では細胞周期にない細胞(G0期)が細胞増殖を開始するためにG1期に移行する際に機能しているともいわれている(例えば、非特許文献15参照)。
- [0011] Aurora familyと同様に多くの腫瘍細胞における、CDK及びサイクリンの遺伝子変異や高発現は数多く報告されている。その結果、CDKも癌治療における重要なターゲット

ゲット分子として注目されており、多くの製薬会社がCDKのATP結合領域を標的にする低分子の研究開発を進めている。これらのCDK阻害剤も、in vitroにおいてもin vivoにおいても腫瘍細胞の増殖を阻害する(例えば、非特許文献16参照)。現在臨床評価中のCDK阻害剤は、多数知られている。

- [0012] Auroraキナーゼ阻害剤及びサイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤は、いずれもヒト腫瘍細胞系(human tumor cell lines)においてもヒト腫瘍細胞を担持したxenograft mouseの系においても腫瘍細胞の増殖を阻害する。しかし、ヒトの癌は遺伝学的、生物学的にヘテロな細胞から構成されているため、個々の抗腫瘍剤に対する感受性も個々の細胞毎に異なっていることが知られている。それ故に効果の高い抗腫瘍剤を開発するためには、Auroraキナーゼ阻害剤やCDK阻害剤などを個々に開発するよりも、細胞増殖に関する複数の標的を同時に阻害する薬剤を開発することが好ましい。このことは、多くのマルチ・キナーゼ阻害剤、例えば、マレイン酸スニチニブ(SU 11248 malate: VEGFR-1,2,3, PDGFR, KIT, Flt3, CSF1Rなど)、メシル酸イマチニブ(Gleevec: Bcr-Abl kinase, C-KIT, PDGFRなど)、ラバチニブ(EGFR, HER2)などが強い臨床効果を示していることからも支持されている。
- [0013] Auroraキナーゼ及びCDKのデュアル阻害剤(本明細書において「Aurora/CDKデュアル阻害剤」と呼ぶ。)として実際に販売されるに至った抗腫瘍剤は現在のところ存在しない。唯一、前臨床段階のものでJNJ-7706621が知られているものの、この薬剤の最大効果を引き出すためには毎日連続でかつ皮下注射であることが必要なため、患者のQOLを考えれば臨床への応用は困難と予想される(例えば、特許文献5又は非特許文献17参照)。すなわち、Aurora/CDKデュアル阻害作用を有する癌に対する予防又は治療薬として実用的な治療薬は、現在のところ存在していない。
- [0014] この他、現在研究段階にあるAuroraキナーゼ及びCDKを同時に阻害するものは多数知られている。しかし、これまでにAuroraキナーゼ及びCDKを同時に阻害する化合物として、ピラゾロベンゾチアゾール骨格を有するものは知られていない。
- [0015] 非特許文献1: Ungerer Mら, Circulation 1993; 87: 454-463  
非特許文献2: Ungerer Mら, Cir Res 1994; 74: 206-213  
非特許文献3: White DCら, Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 5428-5433

非特許文献4:Shah ASら, Circulation 2001; 103: 1311–1316

非特許文献5:Rockman HAら, Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 7000–7005

非特許文献6:Harding VBら, Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 5809–5814

非特許文献7:Iino Mら, J Med Chem. 2002; 45: 2150–2159

非特許文献8:Crane, Richard; Gadea, Bedrick; Littlepage, Laurie; Wu, Hua; Rberman, Joan V. Biology of the Cell (2004), 96(3), 215–229

非特許文献9:BISCHOFF JR, ANDERSON L, ZHU Yら, EMBO J. (1998) 17(11):30 52–3065

非特許文献10:Fancelli, Daniele; Moll, Juergen. Expert Opinion on Therapeutic Pat ents (2005), 15(9), 1169–1182

非特許文献11:Sanchez, Irma; Dynlacht, Brian David. Seminars in Cell & Developm ental Biology (2005), 16(3), 311–321

非特許文献12:Saya, Hideyuki; Hirota, Toru. Jikken Igaku (2004), 22(9), 1237–1241

非特許文献13:Sherr CJ. Cell 1994; 79: 551–5

非特許文献14:Zariwala, Maimoona; Liu, Jidong; Xiong, Yue. Oncogene (1998), 17( 21), 2787–2798

非特許文献15:Ren, Shengjun; Rollins, Barrett J. Cell (2004), 117(2), 239–251

非特許文献16:Pevarello, Paolo; Villa, Manuela. Expert Opinion on Therapeutic Pat ents (2005), 15(6), 675–703

非特許文献17:Cancer Research 2005; 65(19), 9038–9046

特許文献1:国際公開第03／20312号パンフレット

特許文献2:国際公開第02／27314号パンフレット

特許文献3:国際公開第02／18350号パンフレット

特許文献4:特開2003－321472号公報

特許文献5:国際公開第02／57240号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0016] 本発明者らはこれらの課題を解決するために、化合物の探索研究を実施した結果

、下記一般式(1)で表される新規  $\alpha$ -アミノ酸誘導体が、強い  $\beta$  ARK1阻害作用を有し、心不全の予防又は治療に有用であることを見出し、本発明を完成させた。

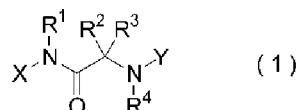
[0017] さらに、本発明者らは、下記式(1)で表される新規  $\alpha$ -アミノ酸誘導体が、Aurora/CDKデュアル阻害作用を有し、癌などの細胞増殖性疾患にも有用であること、即ち、優れた腫瘍細胞への抗腫瘍効果をも有し、また経口投与によって動物モデルにおいても高い抗腫瘍効果を示す化合物群であることを見出し、本発明を完成させた。

### 課題を解決するための手段

[0018] 即ち、本発明は、

式(1)

[0019]



[0020] 式中、

$\text{R}^1$ は、水素原子を意味し、

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ基、ベンジルオキシ基、 $-\text{CONH}_2$ 及びフェニル基から選択される置換基で任意に置換されてもよい $\text{C}_{1-4}$ アルキル基；又はフェニル基を意味するか、あるいは

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、一緒になって $-(\text{CH}_2)_n-$ を形成し、ここで、該nは、2、3、4若しくは5の整数を意味するか、又は

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、それらが結合する炭素原子と共に $\text{C}=\text{O}$ を形成し、

$\text{R}^4$ は、水素原子を意味するか、又は

$\text{R}^4$ 及び $\text{R}^2$ は、一緒になって $-(\text{CH}_2)_m-$ を形成し、ここで、該mは、1、2、3若しくは4の整数を意味し、

$\text{Y}$ は、置換基 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ で任意に置換された $\text{C}_{6-10}$ アリール基又は $\text{C}_{4-9}$ ヘテロシクリル基であり、

ここで、該置換基 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は、それぞれ独立して、

水素原子；

ハロゲン原子；

水酸基；

ニトロ基；

シアノ基；

ホルミル基；

$-NHCOR^{11}$ 、

ここで、 $R^{11}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、又は水酸基で任意に置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基を意味する；

$-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{12}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 又は $-NHSO_2R^{12}$ 、

ここで、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-4}$ アルキル基を意味する；

アミノ基；

$-CONH_2$ ；

$-CO_2H$ ；

$C_{1-4}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基又はジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基、

ここで、これらの基は、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、及び水酸基で任意に置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基から選択される置換基で任意に置換されていてもよい；

$C_{3-6}$ シクロアルキルアミノカルボニル基；

ベンジルオキシアミノカルボニル基；

$C_{1-4}$ アルコキシアミノカルボニル基；

$N-C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基；

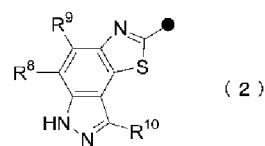
$C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又は $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基、

ここで、これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 及び $-CO_2H$ から選択される置換基で任意に置換されていてもよい；あるいは

1～3個の窒素原子を含む5～6員の単環式ヘテロシクリル基を意味し、

[0021] Xは、式(2)：

[0022]



[0023] 式中、

 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、

水素原子；

ハロゲン原子；

 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基； $-CO_2H$ ；

ニトロ基；又は

ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基及び $-CO_2H$ から選択される置換基で任意に置換されていてよい $C_{1-4}$ アルキル基、  
を意味する

の基あるいはその互変異性体の基を意味する

で表される $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又  
は溶媒和物に関する。

## 発明の効果

[0024] 本発明化合物は、強い $\beta$ ARK1阻害作用を有し、心不全の予防・治療薬として用  
いることができる。

[0025] 本発明化合物は、Auroraキナーゼ及びCDKのデュアル阻害作用を有し、従来知  
られているCDKのみ、Auroraキナーゼのみの阻害に比べ、遺伝学的、生物学的に  
ヘテロな細胞から構成されている人の腫瘍に対してより効果的に作用し、腫瘍の縮  
小効果及び再発予防効果を示すことが期待できる。

[0026] また、本発明化合物は、ヒト腫瘍を担持させたxenograft mouse modelにおいて経口  
で効果を示したことから、臨床での応用においてJNJ-7706621に比べ、患者へのQO  
Lが良く、より容易に、かつ現実的になると考えられる。

## 図面の簡単な説明

[0027] [図1]図1は、ヒト前立腺癌細胞DU 145移植ヌードマウスを用いた抗腫瘍試験の結果

を示す。合成例35(▲)、60(◆)、99(\*)、126(■)投与群及び対照群(●)における、腫瘍体積の経時的推移を示す。

[図2]図2は、ヒト大腸癌細胞SW620移植ヌードマウスを用いた抗腫瘍試験の結果を示す。合成例35(▲)、126(■)投与群及び対照群(●)における、腫瘍体積の経時的推移を示す。

### 発明を実施するための最良の形態

[0028] 次に、本発明の式(1)で表される化合物の各置換基を具体的に説明する。

なお、本明細書中「n」はノルマルを、「i」はイソを、「sec」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを、「Me」はメチルを、「Et」はエチルを、「Pr」はプロピルを、「Ac」はアセチルを、「Bn」はベンジルを、「Bz」はベンゾイルを意味する。

[0029]  $C_{1-4}$  アルキル基は、炭素原子を1～4個有する直鎖又は分枝アルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチルが挙げられる。好ましくはメチル、エチル及びi-ブチルが挙げられる。

[0030]  $C_{1-4}$  アルコキシ基は、前記 $C_{1-4}$  アルキル基に酸素原子が結合した基を意味し、例えば、メキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。好ましくはメキシ及びエトキシが挙げられる。

[0031]  $C_{6-10}$  アリール基は、炭素原子を6～10個有する芳香族炭化水素基を意味し、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基が挙げられる。好ましくはフェニル基である。

[0032]  $C_{4-9}$  ヘテロシクリル基は、炭素原子4～9個と、O、N及びSからなる群より選択されるヘテロ原子1、2又は3個とを含有する、飽和若しくは不飽和の、単環式若しくは2環式基を意味する。例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、1-インダゾリル基、3-インダゾリル基、4-インダゾリル基、5-インダゾリル基、6-インダゾリル基、7-インダゾリル基、2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル基、2-オキソ-4-ベンズイミダゾリニル基、2-オキソ-5-ベンズイミダゾリニル基、2-チエニル基又は3-チエニル基が挙げられる。好ましくは5-インダゾリル基及び6-インダゾリル基が挙げられる。

- [0033] ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。好ましくはフッ素原子及び塩素原子が挙げられる。
- [0034]  $C_{3-6}$  シクロアルキル基は、炭素原子を3～6個有する、環式構造をもつ飽和炭化水素基を意味する。例えば、c—プロピル、c—ブチル、2—メチル—c—プロピル、c—ペンチル、2—メチル—c—ブチル、3—メチル—c—ブチル、2, 2—ジメチル—c—プロピル、2, 3—ジメチル—c—プロピル、2—エチル—c—プロピル、c—ヘキシル、2—メチル—c—ペンチル、3—メチル—c—ペンチル、2—エチル—c—ブチル、3—エチル—c—ブチル、2, 2—ジメチル—c—ブチル、2, 3—ジメチル—c—ブチル、2, 4—ジメチル—c—ブチル、3, 3—ジメチル—c—ブチルなどが挙げられる。好ましくはc—プロピル、c—ブチル、c—ペンチル及びc—ヘキシルが挙げられる。
- [0035]  $C_{1-4}$  アルキルアミノ基は、前記 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n—プロピルアミノ、i—プロピルアミノ、n—ブチルアミノ、i—ブチルアミノ、sec—ブチルアミノ、t—ブチルアミノが挙げられる。好ましくはメチルアミノ、エチルアミノ、n—プロピルアミノ及びi—プロピルアミノが挙げられる。
- [0036] ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノ基は、同一又は異なった、前記 $C_{1-4}$  アルキル基で二置換されたアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ—n—プロピルアミノ、ジ—i—プロピルアミノ、ジ—n—ブチルアミノ、ジ—i—ブチルアミノ、N, N—エチルメチルアミノが挙げられる。好ましくはジメチルアミノ及びジエチルアミノが挙げられる。
- [0037]  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基は、前記 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されたアミノカルボニル基を意味し、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n—プロピルアミノカルボニル、i—プロピルアミノカルボニル、n—ブチルアミノカルボニル、i—ブチルアミノカルボニル、sec—ブチルアミノカルボニル、t—ブチルアミノカルボニルが挙げられる。好ましくはメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n—プロピルアミノカルボニル及びn—ブチルアミノカルボニルが挙げられる。
- [0038] ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基は、同一又は異なった、前記 $C_{1-4}$  アルキル基で二置換されたアミノカルボニル基を意味し、例えば、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ—n—プロピルアミノカルボニル、ジ—i—プロピルアミノカルボニル、ジ—n—ブチルアミノカルボニル、ジ—i—ブチルアミノカルボニル、N, N—

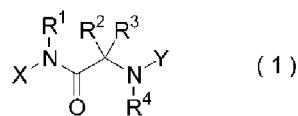
エチルメチルアミノカルボニルが挙げられる。好ましくはジメチルアミノカルボニル及びジエチルアミノカルボニルが挙げられる。

- [0039]  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基は、前記 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されたカルボニル基を意味し、例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルが挙げられる。好ましくはメキシカルボニル及びエトキシカルボニルが挙げられる。
- [0040]  $C_{3-6}$  シクロアルキルアミノカルボニル基は、前記 $C_{3-6}$  シクロアルキル基で置換されたアミノカルボニル基を意味し、例えば、c-プロピルアミノカルボニル、c-ブチルアミノカルボニル、2-メチル-c-プロピルアミノカルボニル、c-ペンチルアミノカルボニル、2-メチル-c-ブチルアミノカルボニル、3-メチル-c-ブチルアミノカルボニル、2, 2-ジメチル-c-プロピルアミノカルボニル、2, 3-ジメチル-c-プロピルアミノカルボニル、2-エチル-c-プロピルアミノカルボニル、c-ヘキシルアミノカルボニル、2-メチル-c-ペンチルアミノカルボニル、3-メチル-c-ペンチルアミノカルボニル、2-エチル-c-ブチルアミノカルボニル、3-エチル-c-ブチルアミノカルボニル、2, 2-ジメチル-c-ブチルアミノカルボニル、2, 3-ジメチル-c-ブチルアミノカルボニル、2, 4-ジメチル-c-ブチルアミノカルボニル、3, 3-ジメチル-c-ブチルアミノカルボニルなどが挙げられる。好ましくはc-プロピルアミノカルボニル及びc-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。
- [0041]  $C_{1-4}$  アルコキシアミノカルボニル基は、前記 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されたアミノカルボニル基を意味し、例えば、メキシアミノカルボニル、エトキシアミノカルボニル、n-プロポキシアミノカルボニル、i-プロポキシアミノカルボニル、n-ブトキシアミノカルボニル、i-ブトキシアミノカルボニル、sec-ブトキシアミノカルボニル、t-ブトキシアミノカルボニルが挙げられる。好ましくはメキシアミノカルボニル及びエトキシアミノカルボニルが挙げられる。
- [0042]  $N-C_{1-4}$  アルコキシ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノカルボニル基は、N原子上で、前記 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換された前記 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基を意味し、例えば、N-メキシメチルアミノカルボニル、N-メキシエチルアミノカルボニル、N-エト

キシーメチルアミノカルボニル、N—エトキシーエチルアミノカルボニルなどが挙げられる。好ましくはN—メキシーメチルアミノカルボニル及びN—メキシーエチルアミノカルボニルが挙げられる。

- [0043] 1～3個の窒素原子を含む5～6員の単環式ヘテロシクリル基は、部分的に若しくは完全に飽和されていてもよく、またオキソで修飾されていてもよい。具体例としては、2—オキソ—2, 3—ジヒドロ—イミダゾール—1—イル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、1—ピラゾリル基、1—イミダゾリル基、1—トリアジリル基、イミダゾリニル基、ピリジル基、2—オキソ—ピリジル基、ピラジニル基、トリアジニル基などが挙げられ、好ましくは2—オキソ—2, 3—ジヒドロ—イミダゾール—1—イル基である。
- [0044] 本明細書において、「 $R^2$ 及び $R^3$ は、一緒になって $-(CH_2)_n-$ を形成し、ここで、該nは、2、3、4若しくは5の整数を意味する」場合、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロ pentan 環又はシクロヘキサン環、好ましくは、シクロプロパン環を形成することを意味する。
- [0045] 本明細書において、「 $R^4$ 及び $R^2$ は、一緒になって $-(CH_2)_m-$ を形成し、ここで、該mは、1、2、3若しくは4の整数を意味する」場合、 $R^4$ 及び $R^2$ は、それらが結合する原子と一緒にになって、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環又はピペリジン環、好ましくはピロリジン環を形成することを意味する。
- [0046] 本明細書において、「任意に置換されていてもよい」とは、当該置換基が、非置換である場合に加え、さらに少なくとも1個の、好ましくは1～3個の所与の基により置換されている場合を含むことを意味する。2種以上の所与の基が存在する場合、当該置換基は、同一又は異なった所与の基により置換されていてもよい。例えば、「水酸基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、ベンジルオキシ基、 $-CONH_2$ 及びフェニル基から選択される置換基で任意に置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基」とは、非置換の前記 $C_{1-4}$ アルキル基と共に、少なくとも1個の、好ましくは1～3個の、同一又は異なった、水酸基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、ベンジルオキシ基、 $-CONH_2$ 及びフェニル基から選択される置換基で置換されている前記 $C_{1-4}$ アルキル基を意味する。
- [0047] したがって、本発明は、式(1)：

[0048]



[0049] 式中、

 $R^1$ は、水素原子を意味し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、ベンジルオキシ基、 $-CONH_2$ 及びフェニル基から選択される置換基で任意に置換されてもよい $C_{1-4}$ アルキル基；又はフェニル基を意味するか、あるいは $R^2$ 及び $R^3$ は、一緒になって $-(CH_2)_n-$ を形成し、ここで、該nは、2、3、4若しくは5の整数を意味するか、又は $R^2$ 及び $R^3$ は、それらが結合する炭素原子と共に $C=O$ を形成し、 $R^4$ は、水素原子を意味するか、又は $R^4$ 及び $R^2$ は、一緒になって $-(CH_2)_m-$ を形成し、ここで、該mは、1、2、3若しくは4の整数を意味し、 $Y$ は、置換基 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ で任意に置換された $C_{6-10}$ アリール基又は $C_{4-9}$ ヘテロシクリル基であり、ここで、該置換基 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それぞれ独立して、

水素原子；

ハロゲン原子；

水酸基；

ニトロ基；

シアノ基；

ホルミル基；

 $-NHCOR^{11}$ 、ここで、 $R^{11}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、又は水酸基で任意に置換されてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基を意味する； $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{12}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 又は $-NHSO_2R^{12}$ 、

ここで、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-4}$ アルキル基を意味する；

アミノ基；

$-CONH_2$ ；

$-CO_2H$ ；

$C_{1-4}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基又はジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基、

ここで、これらの基は、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、及び水酸基で任意に置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基から選択される置換基で任意に置換されていてもよい；

$C_{3-6}$ シクロアルキルアミノカルボニル基；

ベンジルオキシアミノカルボニル基；

$C_{1-4}$ アルコキシアミノカルボニル基；

$N-C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基；

$C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又は $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基、

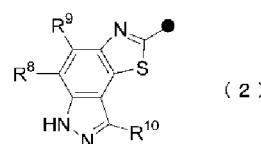
ここで、これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 及び $-CO_2H$ から選択される置換基で任意に置換されていてもよい；あるいは

1～3個の窒素原子を含む5～6員の単環式ヘテロシクリル基

を意味し、

Xは、式(2)：

[0050]



[0051] 式中、

$R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、

水素原子；

ハロゲン原子；

$C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基；

$-CO_2H$ ；

ニトロ基; 又は

ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基及び-CO<sub>2</sub>Hから選択される置換基で任意に置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、を意味する

の基あるいはその互変異性体の基を意味する

で表されるα-アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物に関する。

[0052] 式(1)の化合物は、好ましくは、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>の一方が水素原子であり、もう一方が、それぞれ独立して、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ベンジルオキシ基、-CONH<sub>2</sub>及びフェニル基から選択される置換基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、又はフェニル基であるか、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が共に水素原子であるか、又は共にC<sub>1-4</sub>アルキル基であるか、あるいはR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を形成し、ここで、該nは、2、3、4若しくは5の整数を意味するものより選択される。

[0053] さらに好ましくは、式(1)の化合物は、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、共に水素原子、若しくは共にメチル基であるか、又はR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、シクロプロパンを形成するものより選択される。

[0054] Yが、置換基R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>で任意に置換されたフェニル基であり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、前記定義のとおりである、式(1)の化合物もまた好ましい。

[0055] そのような化合物の中でも、式(3):



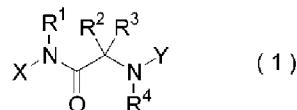
(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びXは、前記定義のとおりである)で表される化合物が好ましい。

[0056] 特には、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>のうち少なくとも一つが水素原子であり、残り二つが、それぞれ独立して、ハロゲン原子; 水酸基; -NHCOR<sup>11</sup>、ここで、R<sup>11</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、又は水酸基で任意に置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を意味する; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、ここで、R<sup>12</sup>は、C<sub>1-4</sub>ア

ルキル基を意味する;  $-\text{CONH}_2$ ;  $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基、ジ $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基、ここで、該 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基又はジ $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基は、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、及び $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ から選択される置換基で任意に置換されていてもよく、該 $p$ は、1、2若しくは3の整数を意味する; $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキルアミノカルボニル基; ベンジルオキシアミノカルボニル基;  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシアミノカルボニル基;あるいは $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ基又は $\text{C}_{1-4}$  アルコキシカルボニル基、ここで、該 $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ基又は $\text{C}_{1-4}$  アルコキシカルボニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  及び $-\text{COOH}$ から選択される置換基で任意に置換されていてよい、である、式(1)の化合物が好ましい。

[0057] また、各置換基の具体的な組み合わせによる好ましい化合物は、式(1):

[0058]



[0059] 式中、

$\text{R}^1$ が、水素原子であり;

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が、それぞれ独立して、

水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、メタキシメチル基、2-メタキシエチル基、1-メタキシエチル基、ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、ベンジル基又はフェニル基であるか、あるいは

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、若しくはシクロヘキサン環を形成するか、又は

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が、それらが結合する炭素原子と共に、オキソ( $\text{C}=\text{O}$ )を形成する化合物である。

[0060] より好ましくは、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、i-ブチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、カルバモイルメチル基又はフェニル基

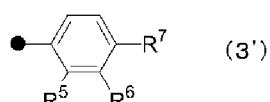
であるか、あるいはR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペタン環、又はシクロヘキサン環を形成する、上記式(1)の化合物である。

[0061] さらに好ましくは、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、共に水素原子又は共にメチル基であるか、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のどちらか一方が水素原子であり、もう一方がメチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基又はフェニル基であるか、あるいはR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素原子と一緒にになってシクロプロパン環を形成する、上記式(1)の化合物である。

[0062] R<sup>4</sup>が、水素原子であるか、またR<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>が、それらが結合する原子と一緒にになって、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、好ましくはピロリジン環を形成する、上記式(1)の化合物が好ましい。より好ましくは、R<sup>4</sup>が水素原子の場合である。

[0063] また、Yが、式(3'):

[0064]



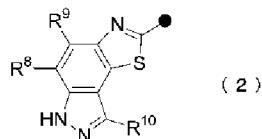
[0065] 式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、前記定義のとおりであるで表される、上記式(1)の化合物が好ましい。

[0066] Yが、式(3')で表される場合に関する本発明の一つの実施態様において、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、  
水素原子；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子；水酸基；ニトロ基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ピバロイルアミノ基、シクロプロピルカルボニルアミノ基、-NHCONHMe、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、-NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OH; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHMe、-NHSO<sub>2</sub>Me；アミノ基；カルバモイル基；カルボキシル基；メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、i-プロピルカルバモイル基、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>CONH<sub>2</sub>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>COOH、-CONHCH<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OH；シクロプロピルカルバモイル基；ベンジルオキシアミノカルボニル基；メ

トキシアミノカルボニル基、エトキシアミノカルボニル基;  $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$ ; メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}\text{H}_2\text{k})\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{k})\text{CONH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{k})\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOEt}$ 、 $-\text{COO}(\text{n-Pr})$ 、 $-\text{COO}(\text{i-Pr})$ ; 2-オキソ-1-イミダゾリル基であり(前記記載において、kは1, 2, 3又は4の整数を表す)から選ばれる基である。

[0067] また、Xは、式(2):

[0068]



[0069] で表され、式(2)に関する本発明の一つの実施態様において、

$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ はそれぞれ独立して、

水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基であり、

より好ましくは、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{10}$ が水素原子であり、 $\text{R}^9$ が水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシカルボニル基であり、

さらに好ましくは、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{10}$ が水素原子であり、 $\text{R}^9$ が水素原子、トリフルオロメチル基である。

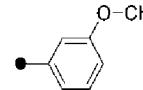
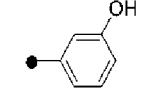
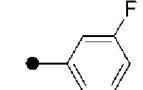
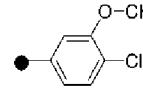
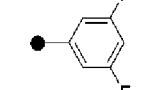
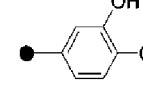
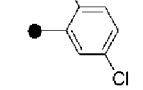
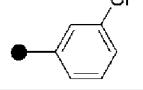
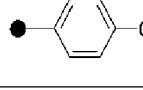
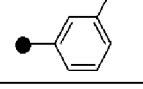
[0070] また、式(2)で表されるXにおいては、以下で表されるように互変異性化が可能であり、本発明においては互変異性体の基も包含される。

[0071]

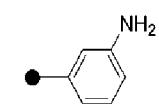
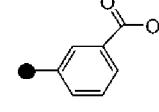
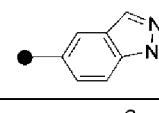
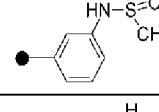
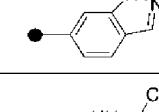
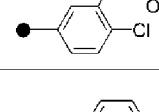
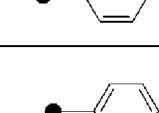
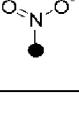
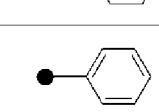
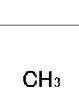
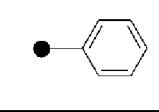
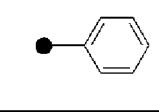
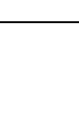


[0072] 本発明によって提供される特定の化合物として、好ましくは以下のものがある。

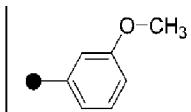
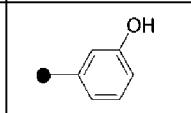
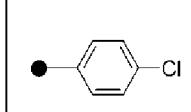
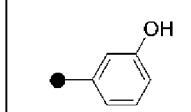
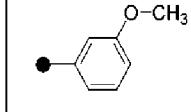
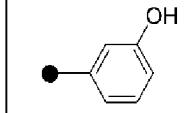
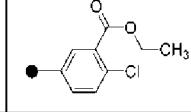
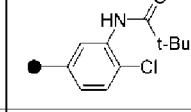
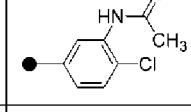
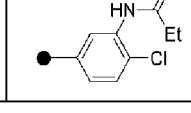
[0073] [表1]

NO.	R1	R2	R3	R4	Y	R8	R9	R10
1	H	H	H	H		H	H	H
2	H	H	H	H		H	H	H
3	H	H	H	H		H	H	H
4	H	H	H	H		H	H	H
5	H	H	H	H		H	H	H
6	H	H	H	H		H	H	H
7	H	H	H	H		H	H	H
8	H	H	H	H		H	H	H
9	H	H	H	H		H	H	H
10	H	H	H	H		H	H	H

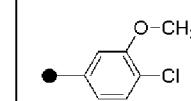
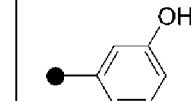
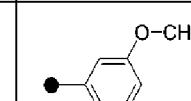
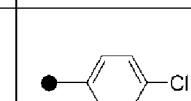
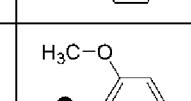
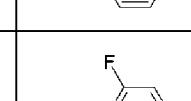
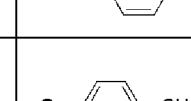
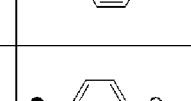
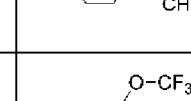
[0074]

11	H	H	H	H		H	H	H
12	H	H	H	H		H	H	H
13	H	H	H	H		H	H	H
14	H	H	H	H		H	H	H
15	H	H	H	H		H	H	H
16	H	H	H	H		H	H	H
17	H	H	H	H		H		H
18	H	H	H	H		H		H
19	H	H	H	H		H		H
20	H	H	H	H		H	F	H
21	H	H	H	H		H		H

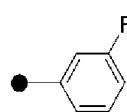
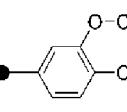
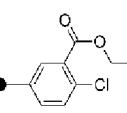
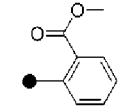
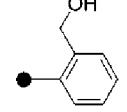
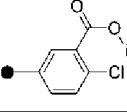
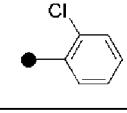
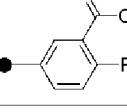
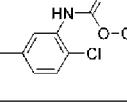
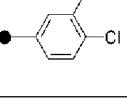
[0075]

22	H	CH <sub>3</sub>	H	H		H	H	H
23	H	CH <sub>3</sub>	H	H		H	H	H
24	H	CH <sub>3</sub>	H	H		H	H	H
25	H	t-Bu	H	H		H	H	H
26	H	t-Bu	H	H		H	H	H
27	H	Ph	H	H		H	H	H
28	H	Ph	H	H		H	CF <sub>3</sub>	H
29	H	Ph	H	H		H	CF <sub>3</sub>	H
30	H	Ph	H	H		H	CF <sub>3</sub>	H
31	H	Ph	H	H		H	CF <sub>3</sub>	H

[0076]

32	H	Ph	H	H		H	H	H
33	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
34	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
35	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
36	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
37	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
38	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
39	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
40	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
41	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H

[0077]

42	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
43	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
44	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
45	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
46	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
47	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
48	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
49	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
50	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H	
51	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H	

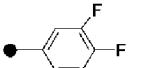
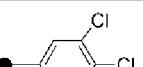
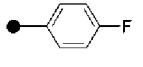
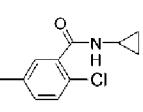
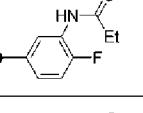
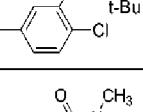
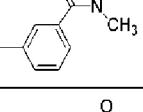
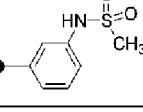
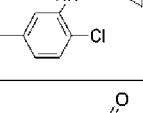
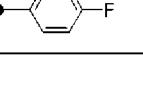
[0078]

52	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
53	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
54	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
55	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
56	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
57	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
58	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
59	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
60	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
61	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H

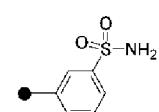
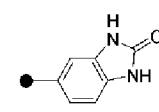
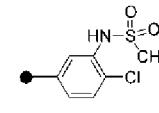
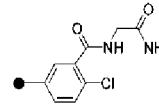
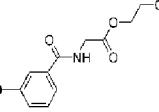
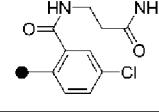
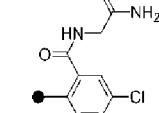
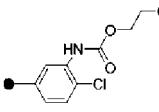
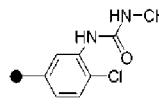
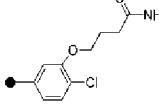
[0079]

62	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
63	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
64	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
65	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
66	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
67	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
68	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
69	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
70	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
71	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H

[0080]

72	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
73	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
74	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
75	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
76	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
77	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
78	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
79	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
80	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
81	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H

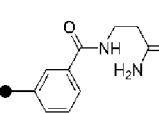
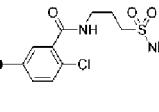
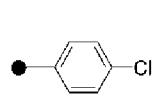
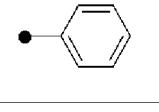
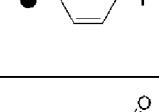
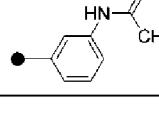
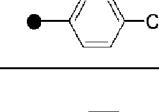
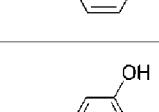
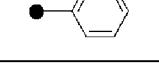
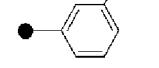
[0081]

82	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
83	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
84	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
85	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
86	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
87	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
88	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
89	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
90	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
91	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H

[0082]

92	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
93	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
94	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
95	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
96	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
97	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
98	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
99	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
100	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H

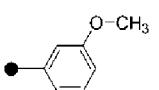
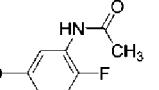
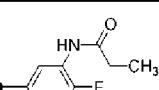
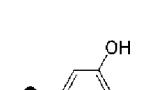
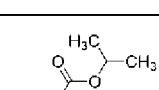
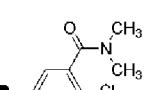
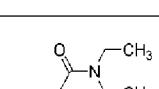
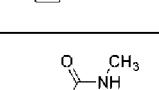
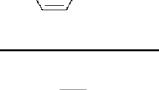
[0083]

101	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
102	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
103	H		H	H		H	H	H
104	H	H	H	H		H	H	H
105	H	H	H	H		H	H	H
106	H	H	H	H		H	H	H
107	H	H	H	H		H	H	H
108	H	H	H	H		H	H	Cl
109	H		H	H		H	H	H
110	H		H	H		H	H	H

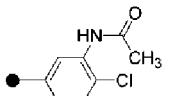
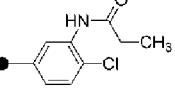
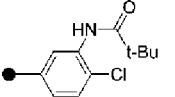
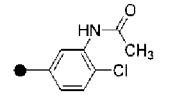
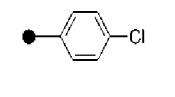
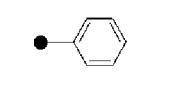
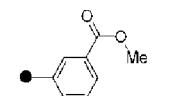
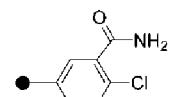
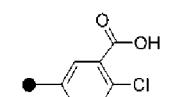
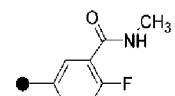
[0084]

111	H	-	H	R2, R4 及び R4 の結合す る窒素原子が 一緒にになって ピロリジン環 形成 		H	H	H
112	H		H	H		H	H	H
113	H		H	H		H	H	H
114	H	R2, R3 と一緒になって シクロブタン環形成 		H		H	H	H
115	H	R2, R3 と一緒になって シクロペンタノン環形成 		H		H	H	H
116	H	R2, R3 と一緒になって シクロヘキサン環形 成 		H		H	H	H
117	H	R2, R3 と一緒になって シクロプロパン環形成 		H		H	H	H
118	H	R2, R3 と一緒になって シクロプロパン環形成 		H		H	H	H

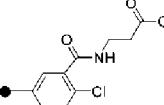
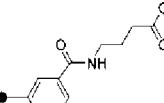
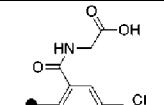
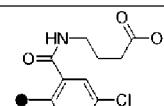
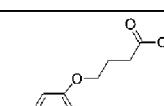
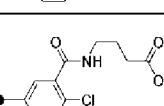
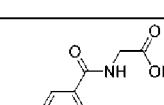
[0085]

		R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成						
119	H		H		H	H	H	H
120	H	R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成 	H		H	H	H	H
121	H	R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成 	H		H	H	H	H
122	H	R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成 	H		H	H	H	H
123	H	R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成 	H		H	H	H	H
124	H	R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成 	H		H	H	H	H
125	H	R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成 	H		H	H	H	H
126	H	R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成 	H		H	H	H	H
127	H	R2, R3 と一緒にあって シクロプロパン環形成 	H		H	CH <sub>3</sub>	H	

[0086]

128	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
129	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
130	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	H	H
131	H	Ph	H	H		H	H	H
132	H		H	H		H	H	H
133	H	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> 一緒になってオキソ(C=O)形成		H		H	H	H
134	H	H	H	H		H	H	H
135	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
136	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
137	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H

[0087]

138	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
139	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
140	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
141	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
142	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
143	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
144	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H
145	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	CF <sub>3</sub>	H

[0088] 以下に、本発明に用いることができる特に好ましい化合物の具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。

[0089] 2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
2-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、

d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
1-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
2-クロロ-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-安息香酸エチルエステル、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
1-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
1-(4-フルオロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド、  
2-(4-クロロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-ベンズアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
2-(4-クロロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド

2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

1-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(4-メチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、

N-エチル-2-フルオロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-クロロ-N-エチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-フェニル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、

2-クロロ-N-シクロプロピル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-(4-フルオロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、

2-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、

2-メチル-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、

N-カルバモイルメチル-2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイ

ル)－エチルアミノ]－ベンズアミド、  
 3－{2－クロロ－5－[1－メチル－1－(4－トリフルオロメチル－6H－ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－エチルアミノ]－ベンゾイルアミノ}－プロピオン酸、  
 2－(4－クロロ－3－ヒドロキシフェニルアミノ)－2－メチル－N－(4－トリフルオロメチル－6H－ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール－2－イル)－プロピオンアミド、  
 4－{2－クロロ－5－[1－メチル－1－(4－トリフルオロメチル－6H－ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－エチルアミノ]－ベンゾイルアミノ}－酪酸、  
 {2－クロロ－5－[1－メチル－1－(4－トリフルオロメチル－6H－ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－エチルアミノ]－ベンゾイルアミノ}－酢酸、  
 2－[4－クロロ－3－(2－オキソ－2, 3－ジヒドロイミダゾール－1－イル)－フェニルアミノ]－2－メチル－N－(4－トリフルオロメチル－6H－ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール－2－イル)－プロピオンアミド CAN-1388、  
 2－[4－クロロ－3－(2, 3－ジヒドロキシ－プロポキシ)－フェニルアミノ]－2－メチル－N－(4－トリフルオロメチル－6H－ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール－2－イル)－プロピオンアミド、及び  
 2－(3－メトキシフェニルアミノ)－N－(6H－ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール－2－イル)－プロピオンアミド。

[0090] また、塩の形成可能な化合物であるときはその医薬的に許容し得る塩も有効成分として用いることができる。

[0091] 医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジア

ルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などが挙げられる。

[0092] 好ましくは、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩が挙げられる。

[0093] また、本発明の一般式(1)で示される化合物及びその塩は、ある種の溶媒を含む溶媒和物となったりする場合があるが、溶媒和物も本発明に包含される。

[0094] さらに、本発明の一般式(1)で示される化合物及びその塩は、水和物になる場合があるが、水和物も本発明に包含される。

[0095] 溶媒和物とは、結晶中に溶媒を一定の化学量論比で含有する化合物を言う。また、溶媒和している溶媒が水の場合を水和物という。

[0096] ある種の溶媒としては、ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、ヘプタン又はペンタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール又はイソプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒が挙げられる。

[0097] また、本発明の一般式(1)で示される化合物、あるいはその医薬的に許容し得る塩、水和物又は溶媒和物は製造条件により任意の結晶形として存在することができるが、これらの結晶形も本発明の範囲に含有される。また、ガラス状態(非晶質形)も本発明の範囲に含有される。

[0098] プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理的条件下のインビボにおいて薬理学的に活性な本発明を形成する化合物となる化合物である。適切なプロドラッグ誘導体を選択する方法及び製造する方法は、例えばデザイン オブ プロドラッグス(Design of Prodrugs, El

sevier,Amsterdam 1985)に記載されている。本発明を構成する化合物が水酸基を有する場合は、その化合物と適切なアシルハライド又は適切な酸無水物とを反応させることによって製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては $-OCOC_2H_5$ 、 $-OCO(t-Bu)$ 、 $-OCOC_{15}H_{31}$ 、 $-OCO(m-CO_2Na-Ph)$ 、 $-OCOCH_2CH_2CO_2Na$ 、 $-OCOCH(NH_2)_2CH_3$ 、 $-OCOCH_2N(CH_3)_2$ などが挙げられる。本発明を形成する化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適切な酸ハロゲン化物又は適切な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHCO(CH_2)_2OC_2H_5$ 、 $-NHCOCH(NH_2)_2CH_3$ などが挙げられる。本発明を形成する化合物がカルボキシル基を有する場合は、その化合物と脂肪族アルコールとによって合成されるカルボン酸エステルや1, 2-又は1, 3-ジグリセリドの遊離アルコール性水酸基と反応させたカルボン酸エステルがプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいカルボン酸エステルは、メチルエステル、エチルエステルなどである。

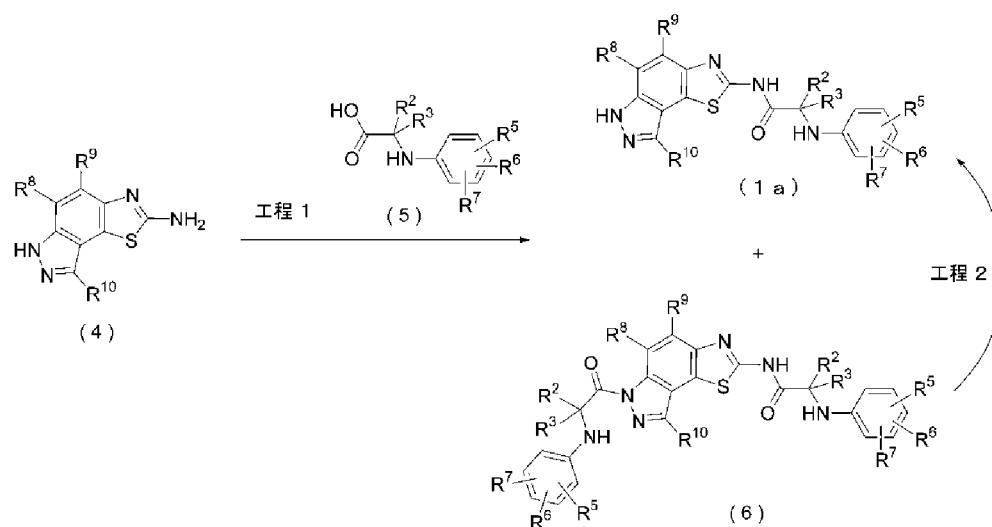
[0099] 次に本発明化合物の製造法を説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護など(例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, Third edition)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ワiley・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)参照)の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

[0100] [製造例1]

本発明の式(1)で表される化合物のうち、例えば一般式(1a)により表される化合物は、例えば以下の反応式によって示されるように、一般式(4)により表される化合物と、一般式(5)により表される化合物を脱水縮合剤存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。

[0101]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0102] 工程1:一般式(4)により表される化合物と、一般式(5)により表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメタキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘキサンによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアミド系溶媒、又はエーテル系溶媒が挙げられる。

[0103] 反応温度は、通常−80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、−10°C～80°Cである。

[0104] 反応原料のモル比は、一般式(5)の化合物／一般式(4)の化合物が0.5～20.0の範囲であり、好ましくは1.0～10.0の範囲である。

[0105] 脱水縮合剤としては、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、N—エチル-N'—3—ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(EDCI)等が挙げられる。

C=WSCl) 及びその塩酸塩(WSCl·HCl)、ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などを単独で、あるいはN—ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1—ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)又は3—ヒドロキシ—4—オキソ—3, 4—ジヒドロ—1, 2, 3—ベンゾトリアジン(HOObt)と組み合わせて用いることができる。脱水縮合剤としては上記に限定されず、一般的に知られている脱水縮合剤が使用できる。添加剤としても上記に限定されず、一般的に効果の認められている試剤を使用できる。好ましくはWSCl·HClとHOBtの組み合わせが挙げられる。

[0106] 反応条件や置換基の種類によっては、一般式(1a)で表される化合物と共に一般式(6)で表される化合物が生成する場合があるが、一般式(6)で表される化合物は、溶媒中、必要に応じて塩基存在下反応させることにより一般式(1a)で表される化合物に変換することができる。

[0107] 工程2:一般式(6)で表される化合物の反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメタキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘキサンによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒、メタノール、エタノール又はエチレングリコールに代表されるアルコール系溶媒などが挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアルコール系溶媒が挙げられる。

[0108] 塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6—ルチジン、2, 6—ジ—t—ブチルピリジン、2, 6—ジ—t—ブチル—4—メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、t—ブトキシカ

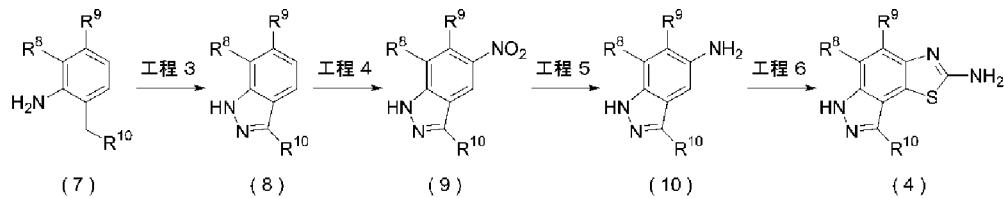
リウム、ナトリウムメトキシドなどの金属アルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、トリアルキルアミンが挙げられる。

[0109] 反応温度は、通常−80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、−10°C～80°Cである。

[0110] 反応原料のモル比は、塩基／一般式(6)の化合物が0.5～20.0の範囲であり、好ましくは1.0～10.0の範囲である。

[0111] 一般式(4)で表される化合物は、例えば下記の反応式によって示されるように、一般式(7)で表される化合物より合成することができる。

[0112]



式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0113] 工程3:一般式(8)で表される化合物は、一般式(7)で表される化合物と、亜硝酸化合物を反応させる(ファルマジー(Phamazie)、40巻、105頁(1985年)など参照)ことにより得ることができる。

例えば、一般式(7)で表される化合物を酢酸などの溶媒中、1～5当量の亜硝酸化合物と、0°Cから溶媒の沸点の温度で反応させることで、一般式(8)で表される化合物を得ることができる。

亜硝酸化合物としては、例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムなどの亜硝酸塩、例えば亜硝酸イソアミルなどの有機亜硝酸エステルなどを用いることができる。

なお、原料である一般式(7)で表される化合物は、市販品として、例えばオルトルイジン、2,5-キシリジン(アルドリッヂ社製品)3-アミノ-4-メチルベンゾトリフルオリド(フルオロケム社製品)などが入手可能である。または一般的に有機合成化学で知られている方法で得ることができる。

また、一般式(8)で表される化合物は、一般式(7)で表される化合物を、酢酸、無水酢酸混合溶媒中、硝酸塩と濃硝酸で反応させる(オーガニック・シンセシス(Organi

c Synthesis)、42巻、69頁など(1962年)など参照)ことにより得ることができる。

- [0114] 工程4:一般式(9)で表される化合物は、一般式(8)で表される化合物をニトロ化反応に付すことにより得ることができる。

例えば、一般式(8)で表される化合物を、酢酸、無水酢酸、硫酸などの溶媒中、1～5当量のニトロ化剤と、0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、反応させることにより式(9)で表わされる化合物が得られる。

ニトロ化剤としては、例えば濃硝酸(60～80%含有水溶液)、硝酸塩(例えば、硝酸ナトリウム塩が挙げられる)、硝酸アセチルなどが挙げられる。

- [0115] 工程5:一般式(10)で表される化合物は、一般式(9)で表される化合物を還元反応に付すことにより得ることができる。

例えば、一般式(9)で表される化合物を、エタノール、メタノールなどの溶媒中、水素添加触媒、常圧～120気圧の水素存在下、0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、反応させることにより式(10)で表わされる化合物が得られる。

水素添加触媒としては、例えばパラジウム炭素、酸化白金、ロジウム、白金炭素などが挙げられる。

また、例えば、一般式(9)で表される化合物を、例えばエタノール、メタノールなどの溶媒中、1～5当量の還元剤と、0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、反応させることにより式(10)で表される化合物が得られる。

還元剤としては、例えば鉄粉、亜鉛粉末、錫粉末などの還元性金属や、 $\text{NaBH}_4$ などの金属水素化物などが挙げられる。

- [0116] 工程6:一般式(4)で表される化合物は、ハロゲン化剤の存在下、一般式(10)で表される化合物と、イソチオシアノ酸塩を反応させる(Synthesis-stutgard)、970頁(2000年)、シンセティック・コミュニケーション(Synthetic Communication)、256頁(1986年)など参照)ことにより得ることができる。

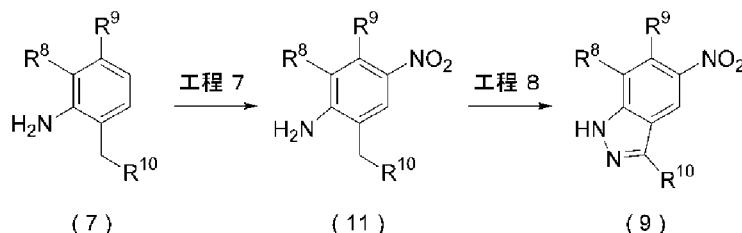
例えば、一般式(10)で表される化合物を、酢酸などの溶媒中、1～5当量のハロゲン化剤、1～5当量のイソチオシアノ酸塩と、0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、反応させることにより式(4)で表される化合物が得られる。

ハロゲン化剤としては例えばヨウ素や臭素などが挙げられる。

イソチオシアノ酸塩としては、例えばイソチオシアノ酸ナトリウム、イソチオシアノ酸鉛などが挙げられる。

[0117] 一般式(9)で表される化合物はまた、下記の反応式によって示されるように、一般式(7)で表される化合物より合成できる。

[0118]



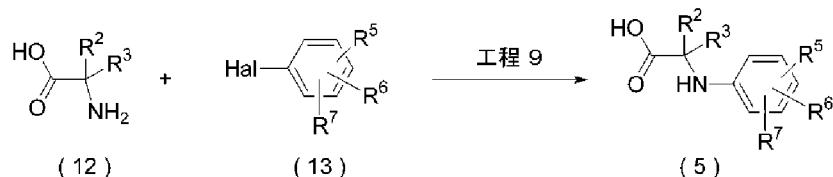
式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0119] 工程7:一般式(11)で表される化合物は、一般式(7)で表される化合物を、工程4と同様に、ニトロ化反応に付すことによって得ることができる。

工程8:一般式(9)で表される化合物は、一般式(11)で表される化合物と、亜硝酸化合物を、工程3と同様の操作をすることにより得ることができる。

[0120] 一般式(5)で表される化合物は、下記の反応式(工程9)によって示されるように、一般式(12)で表される化合物と、一般式(13)で表される化合物を、銅触媒、塩基存在下、不活性溶媒中で反応させる(オーガニック・レター(Organic Letters)、3巻、2583頁(2001年)など参照)ことにより得ることができる。

[0121]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、前記定義のとおりであり、Halは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を示す。

[0122] 一般式(12)で表される化合物と、一般式(13)で表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘンチルメチルエーテルによって代表されるエ

一テル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアミド系溶媒が挙げられる。

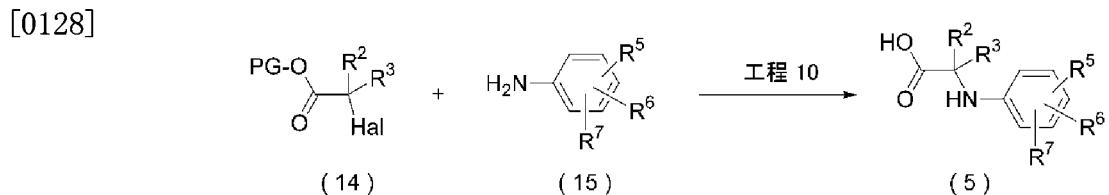
- [0123] 銅触媒としては下記のものが挙げられる。ヨウ化銅、塩化銅、臭化銅、酢酸銅、硫酸銅などが挙げられる。好ましくはヨウ化銅が挙げられる。

[0124] 塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン、2, 6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、t-ブトキシカリウム、ナトリウムメキシドなどの金属アルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、酢酸カリウム、酢酸セシウムが挙げられる。

[0125] 反応温度は、通常-80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、0°C~120°Cである。

[0126] 反応原料のモル比は、一般式(13)の化合物／一般式(12)の化合物が0.5~20.0の範囲であり、好ましくは1.0~10.0の範囲である。

[0127] 一般式(5)で表される化合物はまた、一般式(14)で表される化合物と、一般式(15)で表される化合物を、不活性溶媒中、必要に応じて塩基存在下反応させ(ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、19巻、1802頁など(1954年)など参照)、その後、必要に応じて保護基を脱保護することによって得られる(工程10)。



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、前記定義のとおりであり、Halは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子であり、PGは、メチル基、エチル基、t-ブチル基、ベンジル基などの一般的に有機合成反応でカルボン酸の保護基として知られる官能基を示す。

- [0129] 一般式(14)によって表される化合物と、一般式(15)により表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘキサンによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒、メタノール、エタノール又はエチレングリコールに代表されるアルコール系溶媒などが挙げられる。さらに、各溶媒と水との混合、または2相系の溶媒も使用することができる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアルコール系溶媒、又はハロゲン系溶媒、ハロゲン系溶媒と水との2相系混合溶媒が挙げられる。

- [0130] 塩基は添加しなくても良いが、必要に応じて添加される塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6-二チジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン、2, 6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、t-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシドなどの金属アルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、添加しないか、t-ブトキシカリウム、トリアルキルアミンが挙げられる。

- [0131] 反応温度は、通常-80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10°C~150°Cである。

[0132] 反応原料のモル比は、一般式(14)の化合物／一般式(15)の化合物が0.5～20.0の範囲であり、好ましくは1.0～10.0の範囲である。

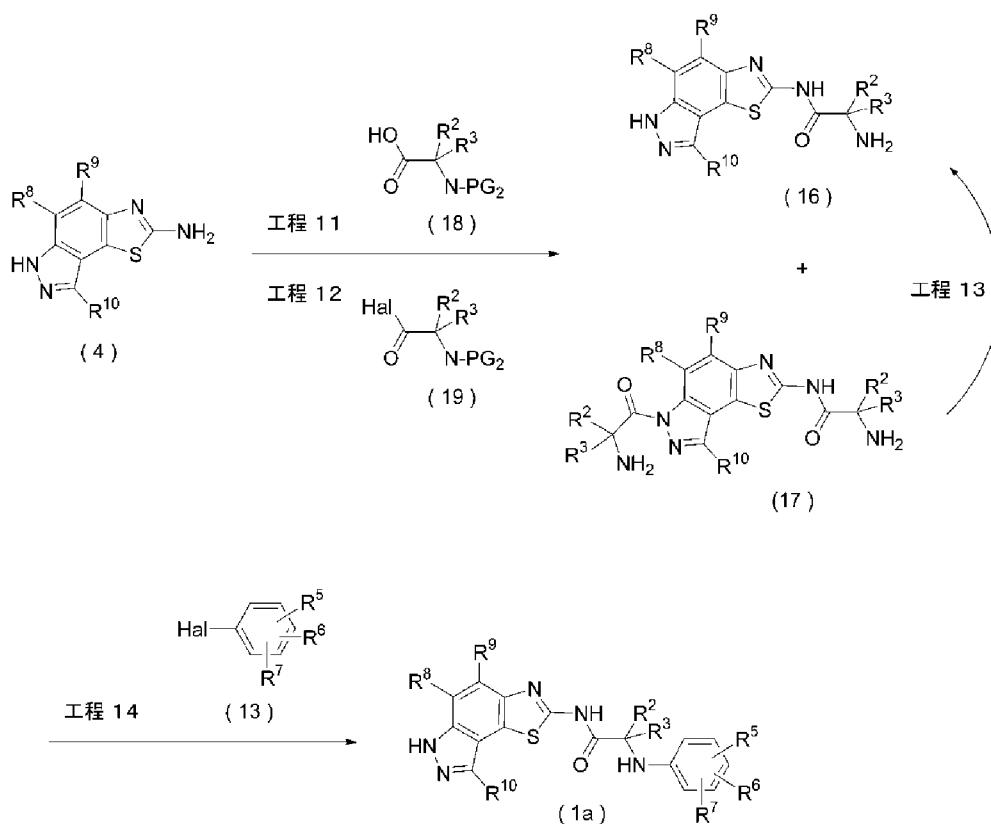
[0133] 上記反応には、必要に応じて、テトラブチルアンモニウムプロミドなどの相間移動触媒や、ハロゲンの反応性を高める目的でヨウ化ナトリウムなどを添加剤として加えても良い。

[0134] 脱保護反応は、対応する保護基に対して一般的に知られている脱保護反応(例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, Third edition)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ Wiley & Sons Inc.)、(1999年)など参照)を行うことにより実施することができる。

#### [0135] [製造例2]

また、一般式(1a)で表される化合物は、下記の反応式によって示されるように、一般式(4)で表される化合物より合成できる。

#### [0136]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりであり、Halは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子であり、PG<sub>2</sub>は、一般的に有機合成

反応でアミンの保護基として知られる官能基を示す。

- [0137] PG<sub>2</sub>で表される保護基としては、例えばアミノ基の保護基として一般的に知られているアセチル基、Boc基、Cbz基などのアシル系保護基、メチル基などのアルキル系保護基などが用いられ、好ましくはアシル系保護基が挙げられる。
- [0138] 工程11:一般式(16)で表される化合物は、一般式(4)で表される化合物と、一般式(18)で表される化合物を、不活性溶媒中、脱水縮合反応させ、その後必要に応じて保護基を脱保護することにより得ることができる。  
(先に記述した工程1の操作に準じてアミドを合成した後に、必要に応じて保護基を脱保護することにより得ることができる。)
- [0139] 一般式(4)で表される化合物と、一般式(18)で表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。  
ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘキサンによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアミド系溶媒が挙げられる。
- [0140] 反応温度は、通常−80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、−10°C～80°Cである。
- [0141] 反応原料のモル比は、一般式(18)の化合物／一般式(4)の化合物が0.5～20.0の範囲であり、好ましくは1.0～10.0の範囲である。
- [0142] 脱水縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、N—エチル-N'—3—ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(EDC=WSCl)及びその塩酸塩(WSCl·HCl)、ベンゾトリアゾールー1—イルートリス(

ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などを単独で、あるいはN-ヒドロキシスクシニミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)又は3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)と組み合わせて用いることができる。縮合剤としては上記に限定されず、一般的に知られている縮合剤が使用できる。添加剤としても上記に限定されず、一般的に効果の認められている試剤を使用できる。好ましくはWSCl・HClとHOBtの組み合わせが挙げられる。

- [0143] 脱保護反応は、対応する保護基に対して一般的に知られている脱保護反応(例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, Third edition)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1999年)など参照)を行うことにより実施することができる。
- [0144] 工程12:また、一般式(16)で表される化合物は、一般式(4)で表される化合物と、一般式(19)で表される化合物を、必要に応じて、塩基存在下、不活性溶媒中で反応させ(バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters), 15巻, 1417頁(2005年)など参照)、その後、必要に応じて脱保護反応することによって得られる。
- [0145] 一般式(4)で表される化合物と、一般式(19)で表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒、メタノール、エタノール又はエチレングリコールに代表されるアル

コール系溶媒などが挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはエーテル系溶媒が挙げられる。

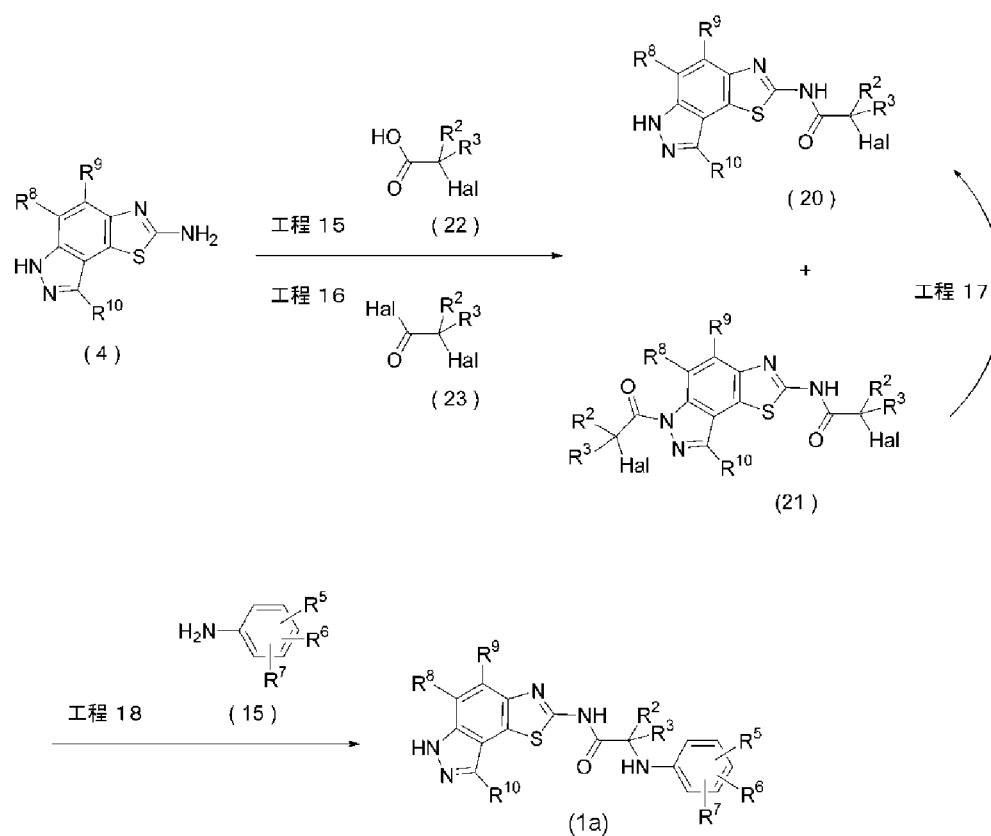
- [0146] 塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン、2, 6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、t-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシドなどの金属アルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、トリアルキルアミンが挙げられる。
- [0147] 反応温度は、通常-80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10°C~80°Cである。
- [0148] 反応原料のモル比は、一般式(19)の化合物／一般式(4)の化合物が0. 5~20. 0の範囲であり、好ましくは1. 0~10. 0の範囲である。
- [0149] 脱保護反応は、対応する保護基に対して一般的に知られている脱保護反応(例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, Third edition)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1999年)など参照)を行うことにより実施することができる。
- [0150] 反応条件や置換基の種類によっては、一般式(16)で表される化合物と共に一般式(17)で表される化合物が生成する場合があるが、一般式(17)で表される化合物は、溶媒中、必要に応じて塩基存在下反応させることにより一般式(16)で表される化合物に変換することができる。
- [0151] 工程13:先に記述した工程2の操作に準じて一般式(16)で表される化合物を合成することができる。
- [0152] 工程14:一般式(1a)で表される化合物は、一般式(16)で表される化合物と、一般式(13)で表される化合物を銅触媒、塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得られる。  
(工程9に準じた方法で合成することができる。)
- [0153] 一般式(16)で表される化合物と、一般式(13)で表される化合物との反応に用いる

溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメタキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアミド系溶媒が挙げられる。

- [0154] 銅触媒としては下記のものが挙げられる。ヨウ化銅、塩化銅、臭化銅、酢酸銅、硫酸銅などが挙げられる。
- [0155] 塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン、2, 6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、t-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシドなどの金属アルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、酢酸カリウム、酢酸セシウムが挙げられる。
- [0156] 反応温度は、通常-80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10°C~120°Cである。
- [0157] 反応原料のモル比は、一般式(13)の化合物／一般式(16)の化合物が0. 5~20. 0の範囲であり、好ましくは1. 0~10. 0の範囲である。
- [0158] [製造例3]  
さらに、一般式(1a)で表される化合物は、下記の反応式によって示されるように、一般式(4)で表される化合物より合成できる。

[0159]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりであり、Halは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を示す。

[0160] 工程15:一般式(20)で表される化合物は、例えば上記の反応式によって示されるように、一般式(4)で表される化合物と、一般式(22)で表される化合物を脱水縮合剤存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。  
(工程1に準じた操作を行うことにより、合成することができる。)

[0161] 一般式(4)で表される化合物と、一般式(22)で表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメタキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘキサンによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサ

ン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアミド系溶媒が挙げられる。

[0162] 反応温度は、通常−80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、−10°C～80°Cである。

[0163] 反応原料のモル比は、一般式(22)の化合物／一般式(4)の化合物が0.5～20.0の範囲であり、好ましくは1.0～10.0の範囲である。

[0164] 脱水縮合剤としては、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、N—エチル—N'—3—ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(EDC=WSCI)及びその塩酸塩(WSCI·HCl)、ベンゾトリアゾール—1—イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などを単独で、あるいはN—ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1—ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)又は3—ヒドロキシ—4—オキソ—3,4—ジヒドロ—1,2,3—ベンゾトリアジン(HOObt)と組み合わせて用いることができる。縮合剤としては上記に限定されず、一般的に知られている縮合剤が使用できる。添加剤としても上記に限定されず、一般的に効果の認められている試剤を使用できる。好ましくはWSCI·HClとHOBtの組み合わせが挙げられる。

[0165] 工程16:また、一般式(20)で表される化合物は、一般式(4)で表される化合物と、一般式(23)で表される化合物を、不活性溶媒中で、必要に応じて塩基存在下、反応させることによって得られる。

(工程12に準じた操作を行うことにより合成できる。)

[0166] 一般式(4)で表される化合物と、一般式(23)で表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメタキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒

、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒、メタノール、エタノール又はエチレングリコールに代表されるアルコール系溶媒などが挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはエーテル系溶媒、又はアミド系溶媒が挙げられる。

- [0167] 塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン、2, 6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、トリアルキルアミンが挙げられる。
- [0168] 反応温度は、通常-80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10°C~80°Cである。
- [0169] 反応原料のモル比は、一般式(23)の化合物／一般式(4)の化合物が0. 5~20. 0の範囲であり、好ましくは1. 0~10. 0の範囲である。
- [0170] 反応条件や置換基の種類によっては、一般式(20)で表される化合物と共に一般式(21)で表される化合物が生成する場合があるが、一般式(21)で表される化合物は、溶媒中、必要に応じて塩基存在下反応させることにより一般式(20)で表される化合物に変換することができる。
- [0171] 工程17:先に記述した工程2の操作に準じて一般式(20)で表される化合物を合成することができる。
- [0172] 工程18:一般式(1a)で表される化合物はまた、一般式(20)で表される化合物と、一般式(15)で表される化合物を、不活性溶媒中、必要に応じて塩基存在下反応させる(ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、19巻、1802頁(1954年)など参照)ことによって得られる。  
(工程10に準じた操作をすることにより合成できる。)
- [0173] 一般式(20)で表される化合物と、一般式(15)で表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメタキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘキサンによる代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒、メタノール、エタノール又はエチレングリコールに代表されるアルコール系溶媒などが挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアルコール系溶媒が挙げられる。

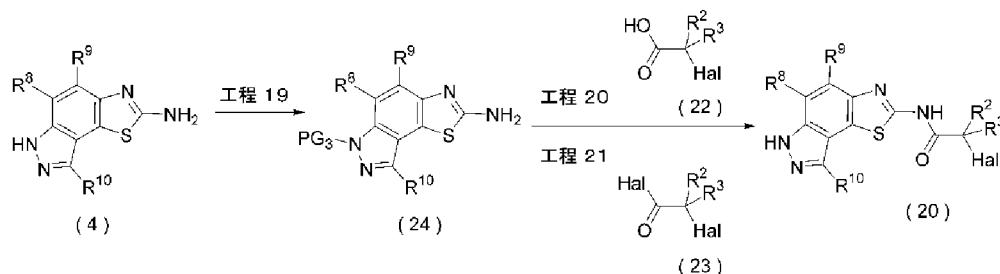
[0174] 塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、*t*-ブロキシカリウム、ナトリウムメトキシドなどの金属アルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、トリアルキルアミンが挙げられる。

[0175] 反応温度は、通常-80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10°C~150°Cである。

[0176] 反応原料のモル比は、一般式(15)の化合物／一般式(20)の化合物が0.5~20.0の範囲であり、好ましくは1.0~10.0の範囲である。

[0177] さらに、一般式(20)で表される化合物は、下記の反応式によって示されるように、一般式(4)で表される化合物より合成できる。

[0178]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりであり、Halは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を、PG<sub>3</sub>は、一般的に有機合成反応でアミンの保護基として知られる官能基を示す。

[0179] 工程19:一般式(24)で表される化合物は、一般式(4)で表される化合物から、保護基導入反応(例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, Third edition)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ワiley・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1999年)など参照)と、さらに必要に応じて2位の一級アミノ基の脱保護反応を行うことにより合成することができる

[0180] PG<sub>3</sub>で表される保護基としては、例えばアミノ基の保護基として一般的に知られているアセチル基、Boc基、Cbz基などのアシリル系保護基、メチル基などのアルキル系保護基などが用いられ、望ましくはアシリル系保護基が挙げられる。

[0181] 工程20:一般式(20)で表される化合物は、一般式(24)で表される化合物と、一般式(22)で表される化合物を脱水縮合剤存在下、不活性溶媒中で反応させた後、6位の保護基を脱保護することにより得ることができる。

(工程1に準じた方法でアミドを合成した後、6位の保護基を脱保護することにより得ることができる。)

[0182] 一般式(24)で表される化合物と、一般式(22)で表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメタキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ま

しくはアミド系溶媒が挙げられる。

- [0183] 反応温度は、通常−80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、−10°C～80°Cである。
- [0184] 反応原料のモル比は、一般式(22)の化合物／一般式(24)の化合物が0.5～20.0の範囲であり、好ましくは1.0～10.0の範囲である。
- [0185] 脱水縮合剤としては、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、N−エチル−N'−3−ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(EDC=WSCI)及びその塩酸塩(WSCI·HCl)、ベンゾトリアゾール−1−イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などを単独で、あるいはN−ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1−ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)又は3−ヒドロキシ−4−オキソ−3,4−ジヒドロ−1,2,3−ベンゾトリアジン(HOObt)と組み合わせて用いることができる。縮合剤としては上記に限定されず、一般的に知られている縮合剤が使用できる。添加剤としても上記に限定されず、一般的に効果の認められている試剤を使用できる。好ましくはWSCI·HClとHOBtの組み合わせが挙げられる。
- [0186] 脱保護反応は、対応する保護基に対して一般的に知られている脱保護反応(例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, Third edition)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1999年)など参照)を行うことにより実施することができる。
- [0187] 工程21:また、一般式(20)で表される化合物は、一般式(24)で表される化合物と、一般式(23)で表される化合物を、塩基存在下、不活性溶媒中で反応させた後に、必要に応じて6位のアミノ基の脱保護反応を行うことによって得られる。  
(工程12に準じた方法でアミドを合成した後、必要に応じて6位のアミノ基の脱保護反応を行うことによって得られる。)
- [0188] 一般式(24)で表される化合物と、一般式(23)で表される化合物との反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。  
ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド

又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメキシエタン、テトラヒドロフラン又はシクロヘンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル又はプロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン又はトルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン又はヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒、メタノール、エタノール又はエチレングリコールに代表されるアルコール系溶媒などが挙げられる。また、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはエーテル系溶媒が挙げられる。

- [0189] 塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2, 6-二メチルピリジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン、2, 6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、トリアルキルアミンが挙げられる。
- [0190] 反応温度は、通常-80°Cから用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10°C~80°Cである。
- [0191] 反応原料のモル比は、一般式(23)の化合物／一般式(24)の化合物が0. 5~20. 0の範囲であり、好ましくは1. 0~10. 0の範囲である。
- [0192] 脱保護反応は、対応する保護基に対して一般的に知られている脱保護反応(例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, Third edition)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ Wiley & Sons Inc.(1999年)など参照)を行うことにより実施することができる。
- [0193] 以下、一般式(4)で表される化合物の合成方法について、他の方法についても例示する。
- 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(25)で表される化合物と、ヒドラジンから文献記載の方法に準じて(例えばジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Jo

urnal of Medicinal Chemistry)、47巻、6435頁(2004年)参照)合成できる。

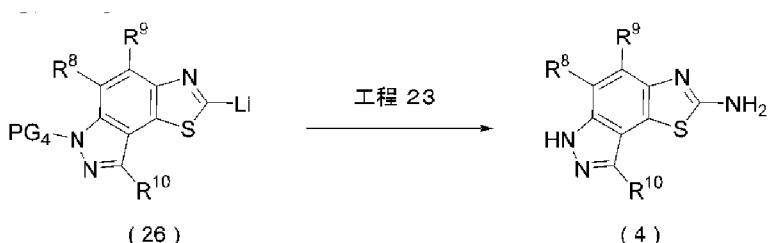
[0194]



式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、前記定義のとおりであり、Halは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を表す。

[0195] 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(26)で表される化合物とアンモニアから文献記載の方法に準じて(例えばテトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、45巻、6295頁(2004年)参照)合成できる。

[0196]

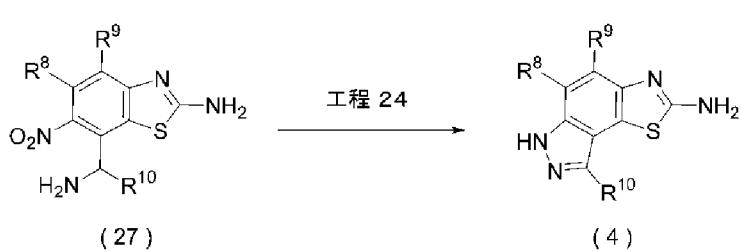


式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、前記定義のとおりであり、 $PG_4$ は一般的に有機合成反応でアミンの保護基として知られる官能基を示す。

[0197] PG<sub>4</sub>で表される保護基としては、例えばアミノ基の保護基として一般的に知られているアセチル基、Boc基、Cbz基などのアシル系保護基、メチル基などのアルキル系保護基、などが用いられ、望ましくはアシル系保護基が挙げられる。

[0198] 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(27)で表される化合物から、文献記載の方法に準じて(例えばテトラヘドロン(Tetrahedron)、54巻、3197頁(1998年)など参照)合成できる。

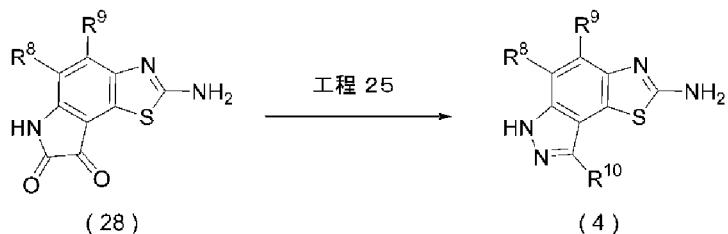
[0199]



式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、前記定義のとおりである。

[0200] 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(28)で表される化合物から、文献記載の方法に準じて(例えばジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)1巻、239頁(1964年)など参照)合成できる。

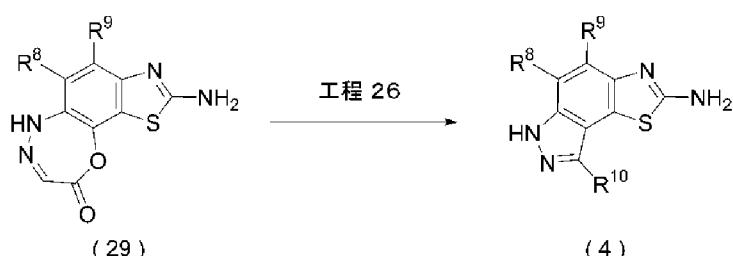
[0201]



式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、前記定義のとおりである。

[0202] 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(29)で表される化合物から、文献記載の方法に準じて(例えばジャスタス・リービッヒス・アンナーレン・デル・ヘミー(Justus Liebigs Annalen der Chemie))、681巻、45頁(1965年)など参照)合成できる。

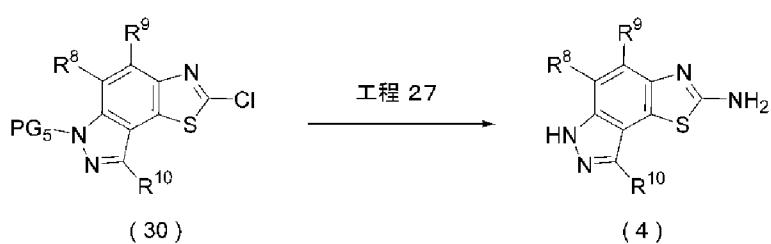
[0203]



式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、前記定義のとおりである。

[0204] 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(30)で表される化合物と、アンモニアより、文献記載の方法に準じて(例えヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(European Journal of Medicinal Chemistry)、13巻、171頁(1978年)参照)合成できる。

〔0205〕



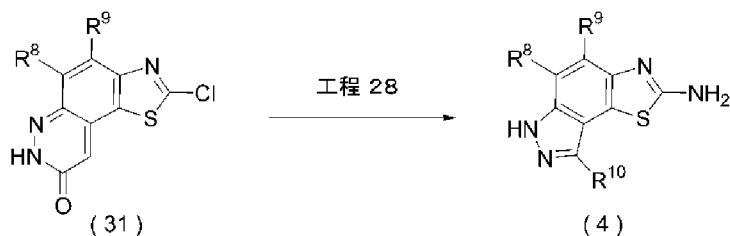
式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、前記定義のとおりであり、PG<sub>5</sub>は、一般的に有機合成反応

でアミンの保護基として知られる官能基を示す。

[0206] PG<sub>5</sub>で表される保護基としては、例えばアミノ基の保護基として一般的に知られているアセチル基、Boc基、Cbz基などのアシル系保護基、メチル基などのアルキル系保護基、などが用いられ、望ましくはアシル系保護基が挙げられる。

[0207] 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(31)で表される化合物から、文献記載の方法に準じて(例えばジャーナル・オブ・ケミカル・リサーチ・シンップス(Journal of Chemical Research Synopses)、1986年、136頁など参照)合成できる。

[0208]



式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0209] 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(32)で表される化合物から、光反応を行うことにより合成できる。

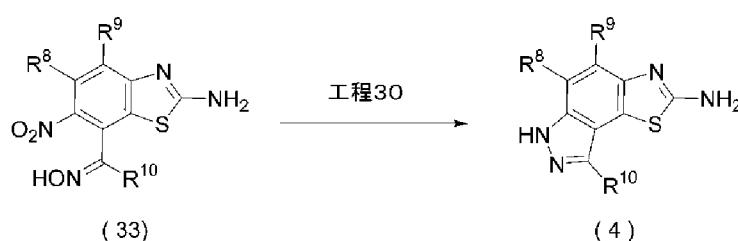
[0210]



式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0211] 一般式(4)で表される化合物はまた、一般式(33)で表される化合物から、還元反応の後に塩基で処理することにより合成できる。

[0212]

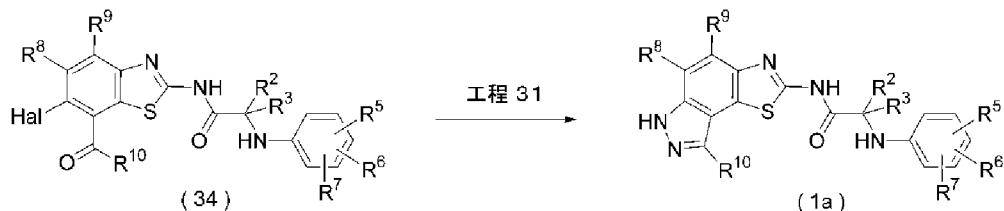


式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0213] 以下、一般式(1)で表される化合物の他の合成方法についても、参考として例示する。

一般式(1a)で表される化合物はまた、一般式(34)で表される化合物と、ヒドラジンより、文献記載の方法に準じて(例えばジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、47巻、6435頁(2004年)参照)合成できる。

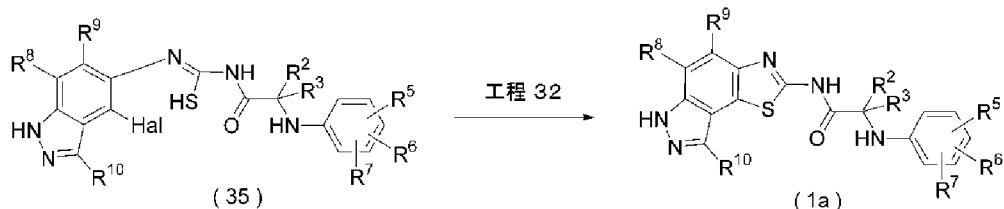
[0214]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりであり、Halは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を示す。

[0215] 一般式(1a)で表される化合物はまた、一般式(35)で表される化合物から、文献記載の方法に準じて(例えばシンセティック・コミュニケーションズ(Synthetic Communications)23巻、2347頁(1993年)参照)合成できる。

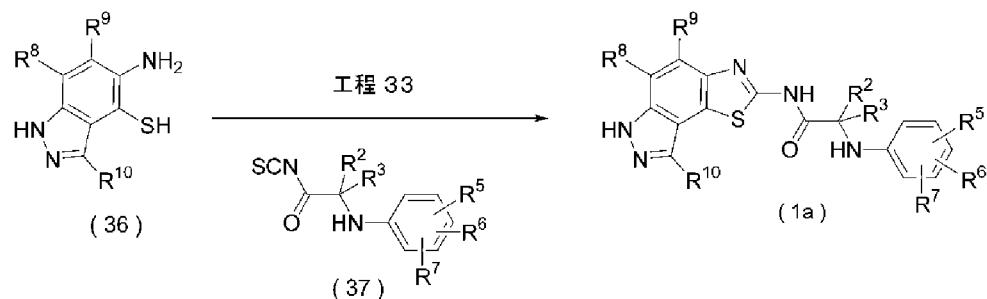
[0216]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりであり、Halは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を示す。

[0217] 一般式(1a)で表される化合物はまた、一般式(36)で表される化合物と、一般式(37)で表される化合物から、文献記載の方法に準じて(例えばルビ・ルーメイヌ・ド・ケミー(Revue Roumaine de Chemie)24巻、393頁(1988年)参照)合成できる。

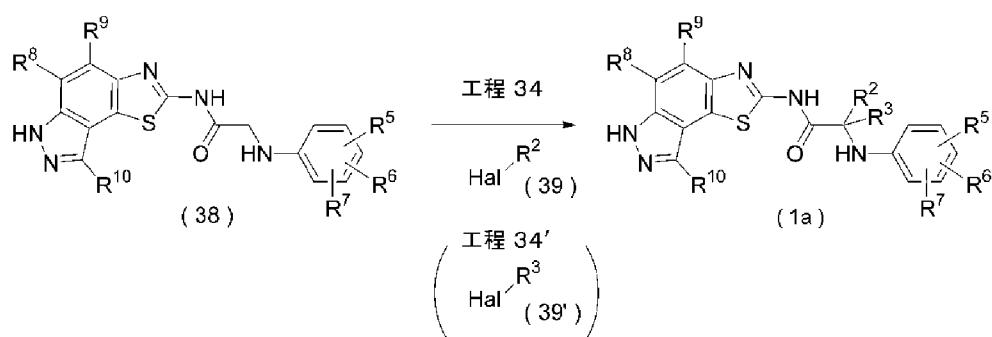
[0218]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0219] 一般式(1a)で表される化合物はまた、一般式(38)で表される化合物と、一般式(39)で表される化合物を塩基存在下で反応させ、また必要に応じて、さらに一般式(39')で表される化合物を塩基存在下で反応させることにより合成できる。

[0220]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0221] 一般式(1a)で表される化合物はまた、一般式(40)で表される化合物をグラブス(G rubbs)触媒存在下で反応させることにより合成できる。

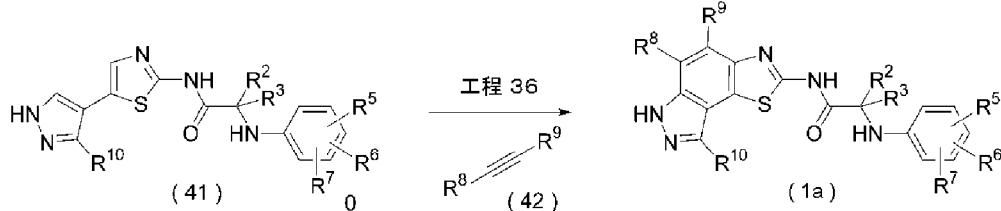
[0222]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0223] 一般式(1a)で表される化合物はまた、一般式(41)で表される化合物と、一般式(42)で表される化合物をDiels-Alder反応させることにより合成できる。

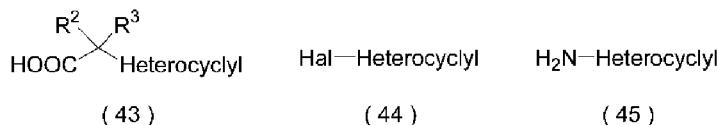
[0224]



式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、前記定義のとおりである。

[0225] また、上記製法工程において、工程1の一般式(5)の化合物のかわりに以下の一般式(43)の化合物、工程9の一般式(13)の化合物のかわりに以下の一般式(44)の化合物、工程10の一般式(15)の化合物のかわりに以下の一般式(45)の化合物を用いることによっても、それぞれの工程に準じた方法で、本発明の一般式(1)で表される化合物を合成することができる。

[0226]



式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、前記定義のとおりであり、Halは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を示し、Heterocyclylは、C<sub>4-9</sub>ヘテロシクリル基を示す。また、C<sub>4-9</sub>ヘテロシクリル基は、前記定義のとおりであり、C<sub>4-9</sub>ヘテロシクリル上の置換可能な位置で、置換基R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>で任意に置換されており、該R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、前記定義のとおりである。

[0227] これらの化合物はまた、上記の方法以外でも一般的に知られている有機化学反応を駆使することで得ることができる。

[0228] 本発明はまた、少なくとも一種の、上記式(1)で表されるα-アミノ酸誘導体、又はその医学的に許容される塩、プロドラッグ若しくは溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物に関する。

[0229] 前述したように、本発明者らは一般式(1)で表される化合物には強いβARK1阻害活性を有していることを見い出した。心不全患者の心臓ではβARK1のmRNA発現量が著明に増加し、心臓βARK1は脱感作していることが良く知られている(例えば、前述の非特許文献1及び2参照)。同様の結果は、種々の心不全動物モデルでも得

られており、 $\beta$  ARK1による心臓  $\beta$  ARリン酸化及び脱感作が心不全病態の悪化因子である可能性が考えられる。

強心薬、 $\beta$ -遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII拮抗薬、カルシウム拮抗薬に代表される従来の心不全治療薬は、強心薬は長期投与により死亡率が上昇、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII拮抗薬は効果が不十分、 $\beta$ -遮断薬は陰性変力作用のため入院管理が必要などの問題を抱えており、より安全で効果の高い薬剤が望まれている。

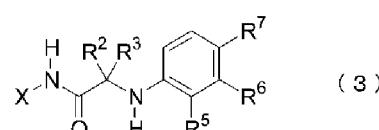
この課題を解決するために本発明者らは、 $\beta$  ARK1阻害活性を有する化合物の探索研究を実施し、一般式(1)で表される化合物に、強い $\beta$  ARK1阻害活性があることを見出した。

この技術は、 $\beta$  ARK1による心臓  $\beta$  ARリン酸化及び脱感作が悪化因子である可能性が考えられる心不全の予防・治療及び心不全病態に基づく生命予後悪化の予防の目的として有用である。

[0230] したがって、本発明は、少なくとも一種の、上記式(1)で表される $\alpha$ -アミノ酸誘導体、又はその医学的に許容される塩、プロドラッグ若しくは溶媒和物を有効成分として含む、 $\beta$  ARK1阻害剤あるいは心不全の予防又は治療のための薬剤に関する。またかかる阻害剤／薬剤をヒトを含む哺乳類に投与することによる、心不全の予防又は治療方法にも関する。さらに本発明は、心不全の予防又は治療のための薬剤の製造のための、上記式(1)で表される $\alpha$ -アミノ酸誘導体の使用に関する。

[0231]  $\beta$  ARK1阻害剤、あるいは心不全の予防又は治療のための薬剤の有効成分として、特に好適な上記式(1)で表される $\alpha$ -アミノ酸誘導体は、式(3)：

[0232]



[0233] 式中、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち少なくとも1つが水素原子であり、残りの2つが、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、メチル基、 $-O(CH_{2})_3SO_2NH_2$ 、 $-O(CH_{2})_3CONH_2$ 、 $-O(CH_{2})_3COOH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CO$

$O(i-Pr)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHET$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CONEtMe$ 、 $-CONH(i-Pr)$ 、 $-CONH(c-Pr)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-CONHC_2H_2CONH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_3CONH_2$ 、 $-CONHCH_2COOH$ 、 $-CONH(CH_2)_2COOH$ 、 $-CONH(CH_2)_3COOH$ 、 $-CONHCH_2COO(CH_2)_2OH$ 、 $2-Oxido-1-Iminodiaziryl$ 基、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHC_2O(c-Pr)$ 、 $-NHCOT-Bu$ 、 $-NHCOOMe$ 、 $-NHCOOEt$ 、 $-NHCOO(t-Bu)$ 、 $-NHCOO(c-Pr)$ 、 $-NHCO_2CH_2OH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHC_2O(CH_2)_3OH$ 、ニトロ基、 $-NHCONHMe$ から選ばれる基であるで表される化合物である。

[0234] より好適な化合物は、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち少なくとも1つが水素原子であり、残りの2つが、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メキシ基、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHET$ 、 $-CONH(c-Pr)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONHCH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_2COOH$ 、 $-CONH(CH_2)_2COOH$ 、 $-CONH(CH_2)_3COOH$ 、 $2-Oxido-1-Iminodiaziryl$ 基から選ばれる基である、上記式(3)の化合物である。

[0235] さらに、本発明の $\beta$ ARK1阻害剤、あるいは心不全の予防又は治療のための薬剤に好適であるものとして、以下の化合物が挙げられる。

表1の化合物番号:1~10、13、15、19、21~24、26、29、30、32~35、38、42、43、46、48~59、65、67、69~71、73~75、78~81、83~96、103~105、108~110、112~123、125~131、133~144の化合物。

[0236] 以下に、本発明の $\beta$ ARK1阻害剤、あるいは心不全の予防又は治療のための薬剤に、特に好適に用いることができる化合物の具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。

[0237] 2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
2-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]

ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベ  
ンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-  
d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':  
3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
1-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-  
d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
2-クロロ-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-  
2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-安息香酸エチルエステル、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラ  
ゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
1-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3  
ド、  
1-(4-フルオロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ  
[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミ  
ド、  
2-(4-クロロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H  
-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド  
,

2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフル  
オロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)  
-プロピオンアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]  
チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-ベンズアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラ  
ゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチル

アミノ]-ベンズアミド、

2-(4-クロロ-3-プロピオニルアミノフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド

2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

1-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(4-メチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、

N-エチル-2-フルオロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-クロロ-N-エチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-フェニル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、

2-クロロ-N-シクロプロピル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-(4-フルオロ-3-プロピオニルアミノフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

2-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

2-メチル-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-N-(4-トリフルオロメチル

–6H–ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2–d]チアゾール–2–イル)–プロピオニアミド、

N–カルバモイルメチル–2–クロロ–5–[1–メチル–1–(4–トリフルオロメチル–6H–ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2–d]チアゾール–2–イルカルバモイル)–エチルアミノ]–ベンズアミド、

3–{2–クロロ–5–[1–メチル–1–(4–トリフルオロメチル–6H–ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2–d]チアゾール–2–イルカルバモイル)–エチルアミノ]–ベンゾイルアミノ}–プロピオン酸、

2–(4–クロロ–3–ヒドロキシフェニルアミノ)–2–メチル–N–(4–トリフルオロメチル–6H–ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2–d]チアゾール–2–イル)–プロピオンアミド、

4–{2–クロロ–5–[1–メチル–1–(4–トリフルオロメチル–6H–ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2–d]チアゾール–2–イルカルバモイル)–エチルアミノ]–ベンゾイルアミノ}–酪酸、

{2–クロロ–5–[1–メチル–1–(4–トリフルオロメチル–6H–ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2–d]チアゾール–2–イルカルバモイル)–エチルアミノ]–ベンゾイルアミノ}–酢酸、及び

2–[4–クロロ–3–(2–オキソ–2, 3–ジヒドロイミダゾール–1–イル)–フェニルアミノ]–2–メチル–N–(4–トリフルオロメチル–6H–ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2–d]チアゾール–2–イル)–プロピオンアミド。

[0238] さらに本発明者らは、本発明の式(1)で表される化合物が、 $\beta$  ARK1阻害活性以外にも抗腫瘍活性、特にAuroraキナーゼ及びCDKのデュアル阻害作用を有し、癌などの細胞増殖性疾患にも有用であることを見出した。

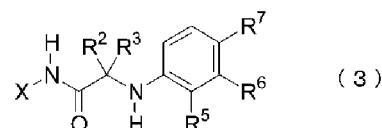
[0239] したがって、本発明は、 $\alpha$ –アミノ酸誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤を、癌の予防又は治療の必要な哺乳類に投与する工程を包含する。

[0240] 好ましい実施態様においては、本発明は選択的Aurora/CDKデュアル阻害剤を投与することによる哺乳類における癌の予防又は治療方法を提供する。選択的Aurora/CDKデュアル阻害剤とは、他の細胞増殖に係る酵素を実質的に阻害することなくA

urora及びCDKを同時に阻害する化合物を有効成分として含有するものである。

- [0241] 本発明の抗腫瘍剤は、特にAurora及びCDKが高発現した患者に有効である。
- [0242] 本発明の抗腫瘍剤を好適に用いることができる癌としては、肺癌、NSCLC(非小細胞肺癌)、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭部及び頸部の癌、皮膚又は眼内のメラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部位の癌、胃癌、大腸癌、乳癌、婦人科系癌(例えば、子宮肉腫、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸部癌、膠癌、又は外陰癌)、ホジキンス氏病、食道癌、小腸癌、内分泌系癌(例えば甲状腺癌、副甲状腺癌又は副腎癌)軟部組織癌、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性又は急性白血病、リンパ球性リンパ肉腫、膀胱癌、腎臓及び尿管癌(例えば腎細胞癌、腎盂癌)、小児腫瘍、中枢神経系悪性腫瘍(例えば原発性CNSリンパ腫)、脊髄癌、脳幹腫瘍又は下垂体腺腫、バレット食道(前癌症候群)、皮膚新生物、乾癬、真菌症、fungoides、前立腺肥大症、パピローマウイルス(HPV)などの哺乳類の疾病が挙げられ、特に、大腸癌、直腸癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌及び白血病の処置に好適に用いられる。
- [0243] また、本発明の抗腫瘍剤は、有効量の式(1)で表される化合物、その塩、プロドラッグ又は溶媒和物、及び医薬上許容される担体を含むが、必要であれば、他の化学療法剤を含んでもよい。
- [0244] 化学療法剤としては、例えば、細胞分裂抑制剤、アルキル化剤、代謝阻害剤、インターカレートする抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、酵素阻害剤、アロマターゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤(biological response modifier)、抗ホルモン剤、抗エストロゲン剤及び抗アンドロゲン剤、血管新生阻害剤からなる群から選ばれるいずれかであってもよい。
- [0245] そのようなAurora/CDKデュアル阻害剤、又は抗腫瘍剤の有効成分として、特に好適な上記式(1)で表される $\alpha$ -アミノ酸誘導体は、式(3)：

- [0246]



- [0247] 式中、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち少なくとも1つが水素原子であり、残りの2つが、それぞれ独立して

、フッ素原子、塩素原子、メチル基、水酸基、メキシ基、ヒドロキシメチル基、 $-O(C_2H_2)_kSO_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-COO(i-Pr)$ 、 $-CONHOBn$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHET$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CONEt_2$ 、 $-CONH(c-Pr)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCO(c-Pr)$ 、 $-NHCO(t-Bu)$ 、 $-NHCOOMe$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CONHCH_2COOH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-CONH(CH_2)_2COOH$ 、 $-CONH(CH_2)_3COOH$ 、 $-CONHCH_2CONH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_3SO_2NH_2$ 、 $-CONHCH_2CO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCONHMe$ 、 $-CON(Me)OMe$ 、2-オキソ-1-イミダゾリル基から選ばれる基である。

で表される化合物である。

[0248] より好適な化合物は、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>のうち少なくとも1つが水素原子であり、残りの2つが、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メキシ基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHET$ 、 $-CONH(c-Pr)$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONHCH_2COOH$ 、 $-CONH(CH_2)_3COOH$ 、 $-CONHCH_2CONH_2$ から選ばれる基である、上記式(3)の化合物である。

[0249] さらに、本発明のAurora/CDKデュアル阻害剤、又は抗腫瘍剤に好適であるものとして、以下の化合物が挙げられる。

表1の化合物番号:2、6、16、22、23、33、35、53、55、60、75、81、82、84～86、95、98、99、101、102、109、117、120、122、126、128、129、131、135～139、144、145の化合物。

[0250] 以下に、本発明のAurora/CDKデュアル阻害剤、又は抗腫瘍剤に、特に好適に用いることができる化合物の具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。

[0251] 2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-[4-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-フェニルアミノ]-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]

チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
 2-(3-メトキシフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
 2-(4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
 2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
 1-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
 2-クロロ-N-メチル-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-ベンズアミド、  
 2-クロロ-N-メチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
 2-クロロ-N-エチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
 2-メチル-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
 N-カルバモイルメチル-2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
 4-{2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-酪酸。

[0252] 最も好ましい化合物としては、以下が挙げられる。

2-[4-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-フェニルアミノ]-2-

チル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-ベンズアミド、  
2-クロロ-N-エチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド。

[0253] 本発明は、これらの治療に式(1)で表される化合物の有効な量を含む医薬組成物又は獣医薬組成物を提供する。

[0254] 本発明に係る化合物を、それらの治療剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的(静脈内的、筋肉内的、皮下的)、槽内的、膣内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的(点滴、散剤、軟膏、ゲル又はクリーム)投与及び吸入(口腔内又は鼻スプレー)などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、水性及び非水性の経口用溶液、懸濁液、並びに個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

[0255] 本発明の式(1)で表される化合物、その塩、プロドラッグ及び溶媒和物は、医薬的に許容される担体、例えば賦形剤、結合剤、希釈剤、安定化剤、滑沢剤、矯味剤、崩壊剤、コーティング剤、着色剤、抗酸化剤、緩衝剤、水性溶剤、油性溶剤、等張化剤、分散剤、保存剤、溶解補助剤、流動化剤、無痛化剤、pH調整剤、防腐剤、基剤などの添加成分とともに含む医薬組成物として経口又は非経口的に投与することができる。上記医薬組成物の、経口剤としては、例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口剤としては、例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤などの注射剤;軟膏剤、クリーム剤、ローション剤などの経皮投与剤;直腸坐剤、膣坐剤などの坐

剤;経鼻投与製剤などが挙げられる。これらの製剤は、製剤工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。

- [0256] 本発明の医薬組成物に使用される賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビットなどの糖類;結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース及びその誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターイチなどのデンプン及びその誘導体;合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミニン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムなどのケイ酸塩類;リン酸カルシウムなどのリン酸塩類;炭酸カルシウムなどの炭酸塩類;硫酸カルシウムなどの硫酸塩類;酒石酸、酒石酸水素カリウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。
- [0257] 結合剤としては、例えば、カンテン、ステアリルアルコール、ゼラチン、トラガント、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン;結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース及びその誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターイチなどのデンプン及びその誘導体;乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビットなどの糖類などが挙げられる。
- [0258] 安定化剤としては、例えば、硬化油、ゴマ油、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、アジピン酸、アスコルビン酸、L-アスコルビン酸、ステアリン酸エステル、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、アセチルトリプトファンナトリウム、アセトアニリド、アプロチニン液、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、DL-アラニン、L-アラニン;メチルパラベン、プロピルパラベンなどのパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールなどのアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールなどのフェノール類;ソルビン酸;亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩類;エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウムなどのエデト酸塩類などが挙げられる。

- [0259] 滑沢剤としては、例えば、アラビアゴム末、カカオ脂、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カロペプタイド、含水二酸化ケイ素、含水無晶形酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン、軽質流動パラフィン、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、ゴマ油、コムギデンプン、タルク、マクロゴール類、リン酸；ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸類；サラシミツロウ、カルナウバロウなどのワックス類；硫酸ナトリウムなどの硫酸塩；ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸などのケイ酸類；ラウリル硫酸ナトリウムなどのラウリル硫酸塩などが挙げられる。
- [0260] 矯味剤としては、例えば、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アスパルテーム、アマチャ、アマチャエキス、アマチャ末、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、DL-アラニン、サッカリントリウム、dl-メントール、l-メントール類；乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトールなどの糖類などが挙げられる。
- [0261] 崩壊剤としては、例えば、カンテン、ゼラチン、トラガント、アジピン酸、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース及びその誘導体；炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩類；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターーチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターーチなどのデンプン及びその誘導体などが挙げられる。
- [0262] コーティング剤としては、例えば、セラック、ポリビニルピロリドン類、ポリエチレングリコール、マクロゴール類、メタアクリル酸コポリマー類、流動パラフィン、オイドラギット；酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類などのセルロース誘導体などが挙げられる。
- [0263] 着色剤としては、例えば、インジコカルミン、カラメル、リボフラビンなどが挙げられる。
- [0264] 緩衝剤としては、例えば、アミノ酢酸、L-アルギニン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化アンモニウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭

酸ナトリウム、希塩酸、クエン酸、クエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸カルシウム、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、クレアチニン、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酒石酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、乳酸、乳酸ナトリウム液、氷酢酸、ホウ酸、マレイン酸、無水クエン酸、無水クエン酸ナトリウム、無水酢酸ナトリウム、無水炭酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸三ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、dl-リンゴ酸、リン酸、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物などが挙げられる。

- [0265] 水性溶剤としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、リングル液などが挙げられる。
- [0266] 油性溶剤としては、例えば、プロピレン glycole; オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油などが挙げられる。
- [0267] 等張化剤としては、例えば、塩化カリウム、塩化ナトリウム、グリセリン、臭化ナトリウム、D-ソルビトール、ニコチン酸アミド、ブドウ糖、ホウ酸などが挙げられる。
- [0268] 分散剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸プロピレン glycole ester、セスキオレイン酸ソルビタン、D-ソルビトール、トラガント、メチルセルロース、モノステアリン酸アルミニウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、乳糖、濃グリセリン、プロピレン glycole、マクロゴール類、ラウリル硫酸ナトリウム; ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸及びその塩類などが挙げられる。
- [0269] 保存剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥硫酸ナトリウム、クレゾール、クロロクレゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フェノール、ホルマリン、リン酸、アンソツコウ、チメロサール、チモール、デヒドロ酢酸ナトリウム; クロロブタノール、フェニチルアルコール、プロピレン glycole、ベンジルアルコールなどのアルコール類; パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸メチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類などが挙げられる。
- [0270] 溶解補助剤としては、例えば、安息香酸ナトリウム、エチレンジアミン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、酢酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、セスキオレイン酸

ソルビタン、ニコチン酸アミド、ブドウ糖、ベンジルアルコール、ポリビニルピロリドン類、アセトン、エタノール、イソプロパノール、D-ソルビトール、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、乳糖、尿素、白糖などが挙げられる。

- [0271] 流動化剤としては、例えば、含水二酸化ケイ素、タルク、無水エタノール、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸及びその塩類などが挙げられる。
- [0272] 無痛化剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン、塩酸メブリルカイン、塩酸リドカイン、リドカインなどが挙げられる。
- [0273] pH調整剤としては、例えば、塩酸、クエン酸、コハク酸、酢酸、ホウ酸、マレイン酸、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。
- [0274] 防腐剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化セチルピリジニウム、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、チモール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチルなどが挙げられる。
- [0275] 基剤としては、例えば、グリセリン、ステアリルアルコール、ポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、セタノール、豚脂、白色ワセリン、パラフィン、ベントナイト、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ワセリン、ポリソルベート類、マクロゴール類、ラウリルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、リノール酸エチル、リン酸水素ナトリウム、ロジン；オリーブ油、ゴマ油、小麦胚芽油などの植物油などが挙げられる。
- [0276] 本発明の医薬組成物中に含まれる式(1)で表される化合物の量は、その剤型によって異なるが、医薬組成物全量基準で好ましくは約0.1～100重量%である。また、本発明の医薬組成物の投与量は、投与対照(人をはじめとする温血動物など)の種類、処置する疾患の種類、症状の軽重、年齢、性別、投与方法、医師の診断などに応じて広範囲に変えることが可能であるが、例えば式(1)で表される化合物の成人に対する投与量としては、経口投与又は非経口投与いずれ場合も、一日あたり約0.1～2000mg/kgであることが好ましい。なお、上記の投与量は投与対象の単位重量あたりの値である。また、本発明においては、症状の軽重、医師の判断などに応じて、上記投与量を1～7日間のうちに1回にまとめて投与してもよく、数回以上に分けて投与してもよい。

## 実施例

[0277] 以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

[0278] [合成例]

### 参考例A

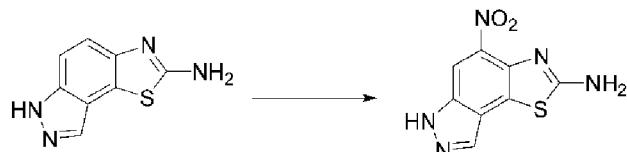


5-アミノインダゾール2.0g(15mmol)とチオシアン酸ナトリウム4.9g(60.5mmol)を酢酸10mlに懸濁し、氷で冷やしながら臭素2.4g(15mmol)を滴下した。反応液を室温まで昇温し、一晩攪拌した。反応液を水にあけ、得られた結晶を濾取し6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン3.1gを得た。

[0279] MASS(ESI+) m/z= 191 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.07(1H, s), 7.45(1H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, d, J=9.0Hz), 7.30(2H, brs)

[0280] 参考例B

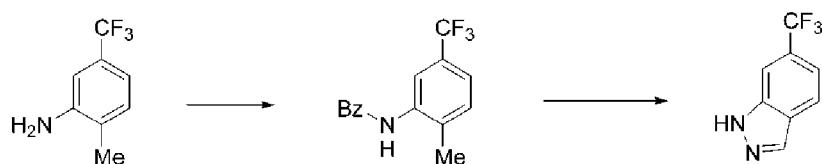


氷冷下、6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン191mg(1.01mmol)、濃硫酸3mlの混合物に硝酸ナトリウム184mg(2.17mmol)を加え、0.5時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、析出した固体を濾取し、水、メタノールで洗浄して4-ニトロ-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン160mg(収率68%)を得た。

[0281] MASS(ESI+) m/z= 236 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.48(1H, s), 8.26(1H, s)

[0282] 参考例C



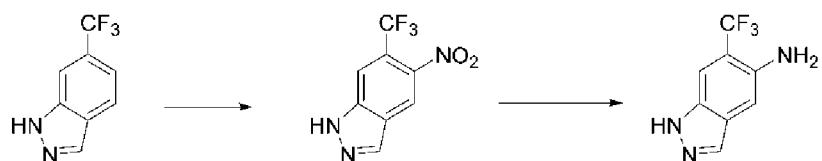
氷冷下、3-アミノ-4-メチル-ベンゾトリフルオリド4. 97g(28. 8mmol)、ピリジン10mlの混合物に塩化ベンゾイル4. 0ml(34. 5mmol)を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、減圧下溶媒を除去し、残渣に水を加えた。析出した固体を濾取し、水、50%メタノール水溶液で洗浄し、3-ベンゾイルアミノ-4-メチル-ベンゾトリフルオリド8. 04gを得た。

3-ベンゾイルアミノ-4-メチル-ベンゾトリフルオリド8. 04g、酢酸40ml、無水酢酸20mlの混合物を氷冷し、オーガニック・シンセシス(Organic Synthesis)、42巻、69頁(1962年)記載の方法に従いN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ガスをバブリングしつつ14時間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認した後、氷70g、水50mlの中に反応混合物を注ぎ、氷冷下1時間攪拌し、混合物を濾過した。得られた固体を水で洗浄し、減圧下乾燥させた後、ベンゼン50mlに加え、室温下24時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2M塩酸20mlを加え、有機層を分離した後、有機層を5M塩酸で抽出した。集めた水層にpH10以上になるまで濃アンモニア水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄し、6-トリフルオロメチルインダゾール1. 18g(収率22%、2工程)を得た。

[0283] MASS(ESI+) m/z= 187 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.19(1H, s), 7.90(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(1H, s), 7.42(1H, d, J=8.5Hz), 7.30(2H, brs)

[0284] 参考例D



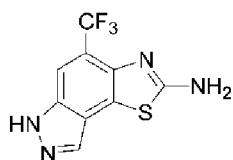
氷冷下、6-トリフルオロメチルインダゾール1. 54g(8. 29mmol)、濃硫酸5mlの混合物に硝酸ナトリウム1. 01g(12. 0mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、更に氷冷下pH10以上になるまでアンモニア水を滴下した後、析出した固体

を濾取し、水で洗浄、乾燥させた。得られた粗生成物をメタノール50mlに溶解させ、活性炭を加え、濾過した。濾液に5%パラジウム－炭素0.20gを加え、水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して5－アミノ－6－トリフルオロメチルインダゾール1.57g(収率94%、2工程)を得た。

[0285] MASS(ESI+) m/z= 202 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 7.89(1H, s), 7.72(1H, s), 7.20(1H, s)

[0286] 参考例E

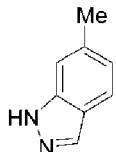


参考例A記載の合成法に準じて、5－アミノ－6－トリフルオロメチルインダゾールより4－トリフルオロメチル－6H－ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール－2－イルアミンを合成した。(収率88%)

[0287] MASS(ESI+) m/z= 259 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.24(1H, s), 7.78(1H, s), 7.73(2H, s)

[0288] 参考例F

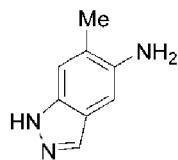


参考例C記載の合成法に準じ、2, 5－ジメチルアニリンより6－メチルインダゾール合成した。(収率30%、2工程)

[0289] MASS(ESI+) m/z= 133 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.02(1H, s), 7.64(1H, d, J=8.2Hz), 7.28(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.2Hz), 2.49(3H, s)

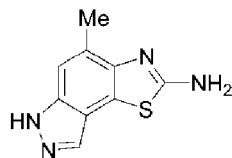
[0290] 参考例G



参考例D記載の合成法に準じ、6-メチルインダゾールより5-アミノ-6-メチルインダゾールを合成した。(収率89%、2工程)

[0291] MASS(ESI+) m/z= 148 (M+H)<sup>+</sup>

[0292] 参考例H

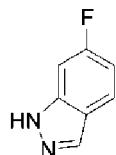


参考例A記載の合成法に準じて、5-アミノ-6-メチルインダゾールより4-メチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミンを合成した。(収率79%)

[0293] MASS(ESI+) m/z= 205 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.97(1H, s), 7.32(1H, s), 7.23(1H, s), 2.57(3H, s)

[0294] 参考例I



参考例C記載の合成法に準じ、5-フルオロー-2-メチルアニリンより6-フルオロインダゾールを合成した。(収率27%、2工程)を得た。

[0295] MASS(ESI+) m/z= 137 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.09(1H, s), 7.71(1H, dd, J=8.8, 5.2Hz), 7.16 (1H, brd, J=8.5Hz), 6.96(1H, td, J=8.8, 1.8Hz)

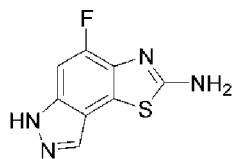
[0296] 参考例J



参考例D記載の合成法に準じ、硝酸ナトリウムに替わり濃硝酸を用いて、6-フルオロインダゾールより5-アミノ-6-フルオロインダゾールを合成した。(収率93%、2工程)

[0297] MASS(ESI+) m/z= 152 (M+H)<sup>+</sup>

[0298] 参考例K

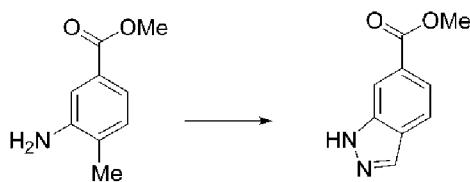


参考例A記載の合成法に準じて、5-アミノ-6-フルオロインダゾールより4-フルオロ-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミンを合成した。(収率26%)

[0299] MASS(ESI+) m/z= 209 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.09(1H, s), 7.54(2H, s), 7.26(1H, d, J=10.7Hz)

[0300] 参考例L

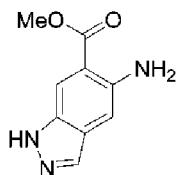


亜硝酸ナトリウム2.47g(34.5mmol)を水3.8mlに溶解させて、3-アミノ-4-メチル-安息香酸メチル5.64g(34.1mmol)、酢酸140mlの混合物に氷冷下滴した。反応混合物を室温まで昇温し、一晩攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を留去してインダゾール-6-カルボン酸メチルエステル4.83g(収率80%)を得

た。

[0301] MASS(ESI+) m/z= 177 (M+H)<sup>+</sup>

[0302] 参考例M

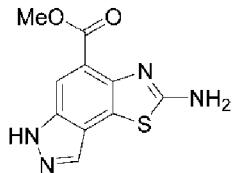


参考例D記載の合成法に準じ、硝酸ナトリウムに替わり濃硝酸を用いて、インダゾールー6カルボン酸メチルエステルより5-アミノインダゾールー6カルボン酸メチルエステルを合成した。(収率92%、2工程)

[0303] MASS(ESI+) m/z= 192 (M+H)<sup>+</sup>, 160

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.00(1H, s), 7.85(1H, s), 6.99(1H, s), 6.03(2H, brs), 3.85(3H, s)

[0304] 参考例N

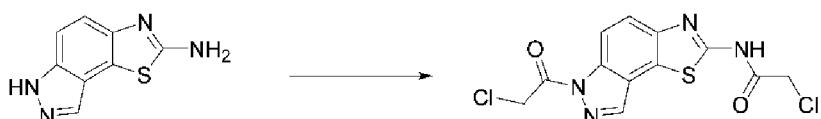


参考例A記載の合成法に準じ、5-アミノインダゾールー6カルボン酸メチルエステルより2-アミノ-6H-ピラゾロ[4',3':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾールー4カルボン酸メチルエステルを合成した。(収率30%)

[0305] MASS(ESI+) m/z= 249 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.18(1H, s), 7.85(1H, s), 7.68 (2H, brs), 3.86(3H, s)

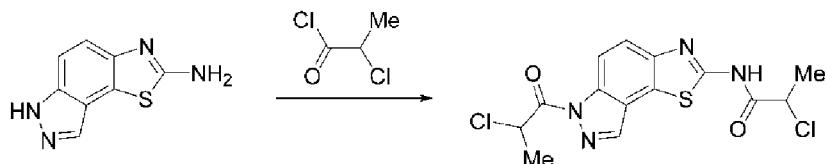
[0306] 参考例P



6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン0. 5g(2. 6mmol)とクロロ酢酸クロリド0. 36g(3. 2mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0. 4g(4. 0mmol)を滴下した。室温に昇温し、一晩攪拌後水4mlを加えて反応を停止した。酢酸エチル4mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム3gで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、中間体として2-クロロ-N-[6-(2-クロロアセチル)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-アセトアミド0. 3g(収率33%)を得た。

[0307] MASS(ESI+) m/z= 343, 345, 347 [M+H]<sup>+</sup>

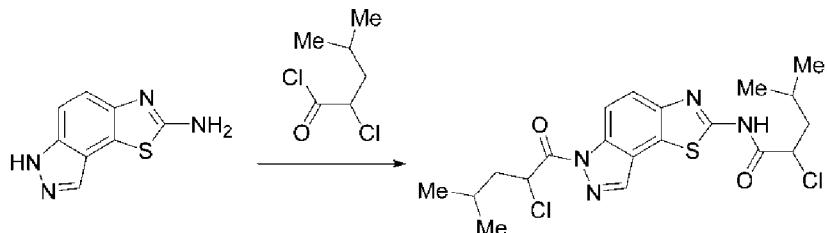
[0308] 参考例Q



6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン0. 49g(2. 6mmol)と2-クロロプロピオニ酸クロリド0. 33g(2. 6mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0. 39g(4. 0mmol)を滴下した。室温に昇温し、一晩攪拌後水4mlを加えて反応を停止した。酢酸エチル4mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム3gで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、2-クロロ-N-[6-(2-クロロプロピオニル)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-プロピオニアミド0. 37g(収率38. 7%)を得た。

[0309] MASS(ESI+) m/z= 370, 372, 374 [M+H]<sup>+</sup>

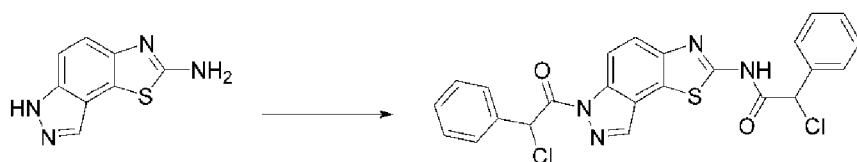
[0310] 参考例R



2-クロロ-4-メチル-n-吉草酸1.0g(6.7mmol)をトルエン5ml還流下、塩化チオニル2.5ml(34mmol)と反応させて対応する酸クロリドを調製した。溶媒を減圧留去した後、6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン1.3g(6.8mmol)とテトラヒドロフラン10mlを加え、氷冷下トリエチルアミン1.0g(9.9mmol)を滴下した。室温に昇温し、一晩攪拌後水10mlを加えて反応を停止した。酢酸エチル20mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム5gで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=1/1)で精製し、2-クロロ-4-メチル-吉草酸[6-(2-クロロ-4-メチル-ペントノイル)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-アミド0.42g(収率13.5%)を得た。

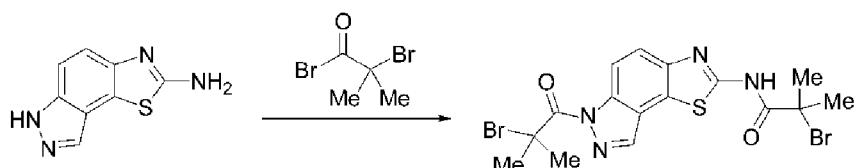
[0311] MASS(ESI+)m/z= 454, 456, 457 [M+H]<sup>+</sup>

[0312] 参考例S



6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン 0.50 g(2.6mmol)と $\alpha$ -クロロフェニル酢酸クロリド1.5g(7.9mmol)をテトラヒドロフラン10mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.3g(12.9mmol)を滴下した。室温に昇温し、一晩攪拌後水10mlを加えて反応を停止した。酢酸エチル20mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム5gで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=1/1)で精製し、2-クロロ-N-[6-(2-クロロ-2-フェニルアセチル)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-2-フェニル酢酸アミド1.3g(収率100%)を得た。

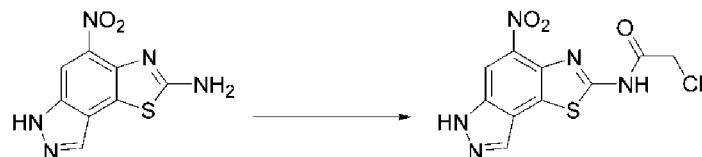
[0313] 参考例T



6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル-アミン0. 5g (2. 6mmol)とプロモイソ酪酸プロミド1. 82g (7. 9mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1. 1g (10. 9mmol)を滴下した。室温に昇温し、一晩攪拌後水4mlを加えて反応を停止した。酢酸エチル4mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム3gで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物をメタノールで洗浄し、2-ブロモ-N-[6-(2-ブロモ-2-メチル-プロピオニル)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-2-メチル-プロピオニアミド0. 43g(収率33%)を得た。

[0314] MASS(ESI+) m/z= 487, 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>

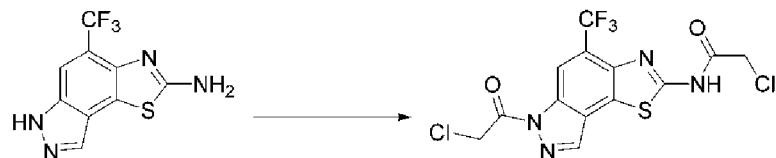
[0315] 参考例U



4-ニトロ-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン0. 15g (0. 65mmol)、クロロ酢酸クロリド0. 15ml (1. 88mmol)、テトラヒドロフラン8mlの混合物に氷冷下トリエチルアミン0. 45ml (3. 23mmol)を滴下した。70°Cで1晩攪拌し、HPLCにより反応の終了を確認した後、室温まで冷却し、水を加えた。析出した固体を水、メタノールで洗浄し、クロロ-N-(4-ニトロ-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド0. 15g(収率73%)を得た。

[0316] MASS(ESI+) m/z= 312, 314 (M+H)<sup>+</sup>

[0317] 参考例V

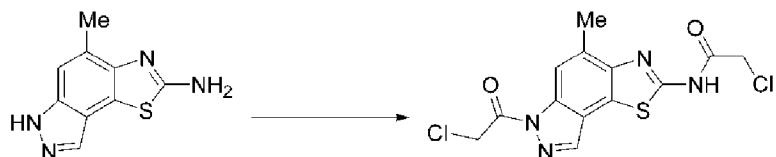


4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン0. 26g (1. 00mmol)、クロロ酢酸クロリド1. 0ml (12. 6mmol)、1, 4

ージオキサン4mlの混合物を3時間加熱還流した。HPLCにより反応の終了を確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、氷水に注いだ。析出した固体を濾取し、水で洗浄して2-クロロ-N-[6-(2-クロローアセチル)-4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-アセトアミド0.34g(収率77%)を得た。

[0318] MASS(ESI+) m/z= 411, 413, 415 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

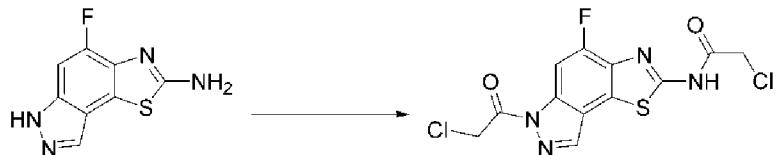
[0319] 参考例W



参考例U記載の合成法に準じて、4-メチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミンより2-クロロ-N-[6-(2-クロローアセチル)-4-メチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-アセトアミドを合成した。(収率90%)

[0320] MASS(ESI+) m/z= 357, 359, 361 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

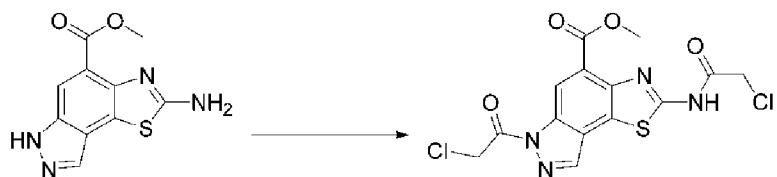
[0321] 参考例X



参考例U記載の合成法に準じて、4-フルオロ-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミンより2-クロロ-N-[6-(2-クロローアセチル)-4-フルオロ-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-アセトアミドを合成した。

[0322] MASS(ESI+) m/z= 361, 363, 365 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

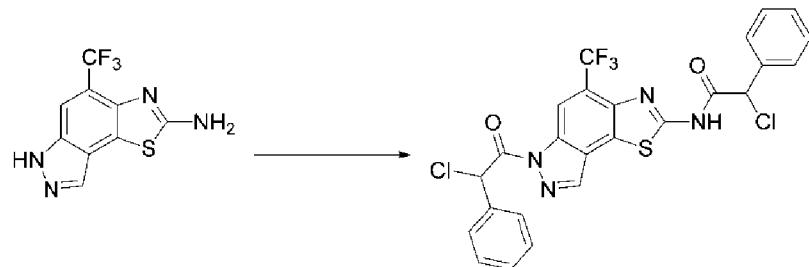
[0323] 参考例Y



参考例U記載の合成法に準じて2-アミノ-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルより6-(2-クロローアセチル)-2-(2-クロローアセチルアミノ)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを合成した。(収率83%)

[0324] MASS(ESI+) m/z= 401, 403, 405 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

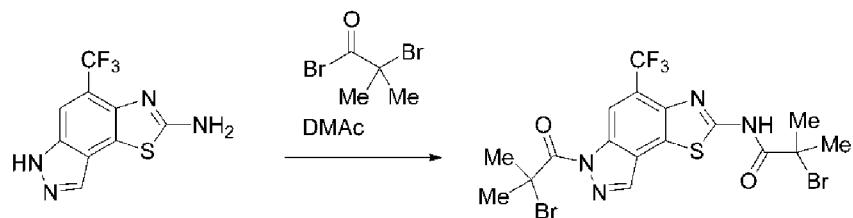
[0325] 参考例Z



4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルアミン1. 01g (3. 91mmol)、クロロフェニル酢酸クロリド2. 21g (11. 7mmol)、1, 4-ジオキサン30mlの混合物を3時間加熱還流した。HPLCにより反応の終了を確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、氷水に注いだ。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、攪拌した後、2層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=10/1~2/1)で精製して2-クロロ-N-[6-(2-クロロ-2-フェニルアセチル)-4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-2-フェニルアセトアミド2. 15g (収率98%)を得た。

[0326] MASS(ESI+) m/z= 563, 565, 567 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

[0327] 参考例AA

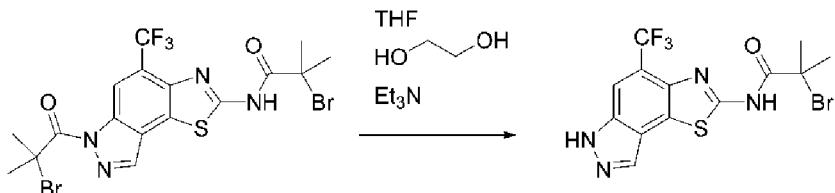


4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イレアミン5. 6g, ジメチルアセトアミド50mlの混合物に2-ブロモイソ酪酸ブロミド8. 1mlを滴下し、40°Cにて2時間加熱した。HPLCにより反応の終了を確認した後、氷冷下混合物に水150mlを加え、濾過した。濾取した固体を水、メタノールで洗浄し、淡黄色固体として2-ブロモ-N-[6-(2-ブロモ-2-メチルプロピオニル)-4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-2-メチルプロピオニアミド10. 7g(収率88%)を得た。

[0328] MASS(ESI+) m/z= 555, 557, 559 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.94(1H, s), 8.40(1H, s), 2.33(6H, s), 2.12(6H, s)

[0329] 参考例AB



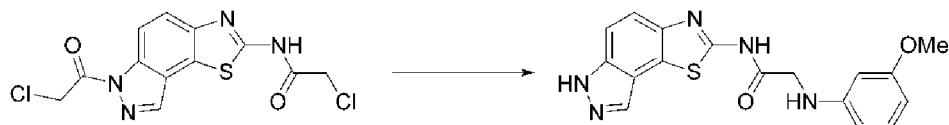
2-ブロモ-N-[6-(2-ブロモ-2-メチルプロピオニル)-4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-2-メチルプロピオニアミド4. 32g、テトラヒドロフラン25ml、エチレングリコール10ml、トリエチルアミン1. 30mlの混合物を室温にて14時間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認した後、水、酢酸エチルを加えて分液した。酢酸エチル層を1M塩酸、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下に濃縮乾固した。残渣にヘキサンを加え、固体を濾取し、淡黄色固体として2-ブロモ-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾ

ールー2-イル)–プロピオンアミド2. 87g(収率91%)を得た。

[0330] MASS(ESI+) m/z= 407, 409 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.53(1H, s), 8.04(1H, s), 2.10(6H, s)

[0331] 合成例1



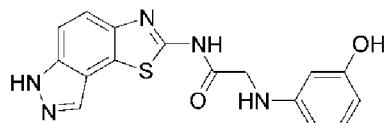
2-クロロ-N-[6-(2-クロロアセチル)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-アセトアミド0. 15g(0. 56mmol)、m-アニジン0. 2g(1. 63mmol)、ヨウ化ナトリウム0. 1g(0. 67mmol)をn-プロパノール4ml 中で加熱還流した。HPLCにより反応の終了を確認した後、水4ml、酢酸エチル4ml を加えて分液し、有機層を得た。硫酸マグネシウム1gを加えて乾燥した後、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=1/1 )で精製し、目的物3. 77mg(収率1. 9%)を得た。

[0332] MASS(ESI+) m/z= 354 [M+H]<sup>+</sup>, 231, 191

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.43(1H, brs), 8.31(1H, s), 7.75(2H, d, J= 8.7Hz), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.00(1H, dd, J=8.7, 8.1Hz), 6.18–6.23(4H, m), 4.08(2 H, d, J=3Hz), 3.66(3H, s)

[0333] 対応するアニリンを用い、同様の方法で以下の化合物を得た。

[0334] 合成例2

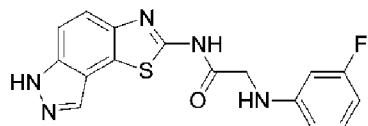


[0335] 収率2. 2%

MASS(ESI+) m/z= 340[M+H]<sup>+</sup>, 232, 191, 122

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.38(1H, brs), 9.02(1H, brs), 7.75(1H, d, J=8.7Hz), 7.61(1H, d, J=8.7Hz), 6.87(1H, dd, J=7.8, 8.4Hz), 6.01–6.09(4H, m), 4.03(2H, d, J=6.6Hz)

[0336] 合成例3

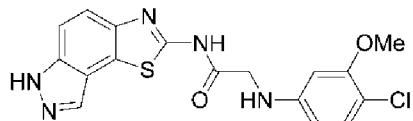


[0337] 収率2. 3%

MASS(ESI+) m/z= 342 [M+H]<sup>+</sup>, 231, 191

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.48(1H,brs), 8.32(1H,d,J=1.2Hz), 7.75(1H, d, J=8.7Hz), 7.62(1H, d, J=8.7Hz), 7.07–7.15(1H, m), 6.33–6.47(4H, m), 4.21(2H,s)

[0338] 合成例4

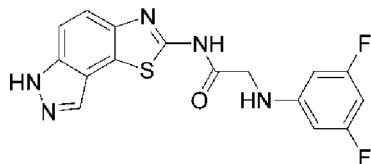


[0339] 収率1. 4%

MASS(ESI+) m/z= 388[M+H]<sup>+</sup>, 295, 191

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.48(1H,brs), 8.32(1H,s), 7.76(1H, d, J=9.0Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 7.10(1H, d, J=8.7Hz), 6.45(1H, d, J=2.4Hz), 6.34(1H, t, J=6.6Hz), 6.18(1H, dd, J=8.7. 2.4Hz), 4.13(2H, d, J=6.0Hz), 3.78(3H, s)

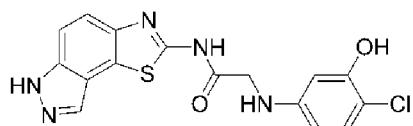
[0340] 合成例5



[0341] 収率0. 9%

MASS(ESI+) m/z= 360 [M+H]<sup>+</sup>, 295, 191

[0342] 合成例6

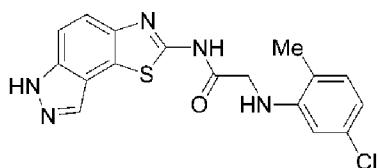


[0343] 収率0. 8%

MASS(ESI+) m/z= 374 [M+H]<sup>+</sup>, 294, 191

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.43(1H,s), 9.72(1H,s), 8.32(1H,s), 7.75(1H, d, J=9.0Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 7.00(1H, d, J=8.4Hz), 6.23(1H, d, J=2.7Hz), 6.11(1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 4.04(2H, s), 3.48(1H, brs)

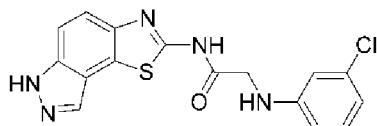
[0344] 合成例7



[0345] 収率3. 2%

MASS(ESI+) m/z= 372 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0346] 合成例8

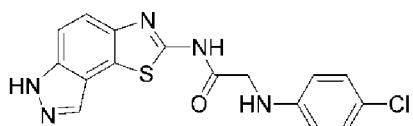


[0347] 収率1. 6%

MASS(ESI+) m/z= 358 [M+H]<sup>+</sup>, 231, 191

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.42(1H, s), 7.86(1H, d, 8.7Hz), 7.72(1H, d, J=9.0Hz), 7.21(1H, dd, J=8.1, 7.8Hz), 6.77(1H, s), 6.69(2H, dd, J=6.9, 7.8Hz), 6.59(1H, t, J=6.6Hz), 4.23(2H, d, J=6.3Hz)

[0348] 合成例9



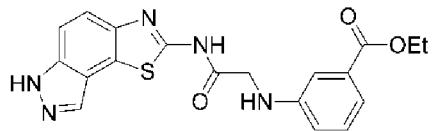
[0349] 収率1. 6%

MASS(ESI+) m/z= 358 [M+H]<sup>+</sup>, 231, 191

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.45(1H, s), 8.30(1H, s), 7.74(1H, d, J=8.

7Hz), 7.60(1H, d, J=8.7Hz), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 6.62(2H, d, J=8.7Hz), 6.34(1H, m), 4.09(2H, d, J=6.3Hz)

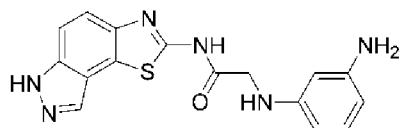
[0350] 合成例10



[0351] 収率20%

MASS(ESI+) m/z= 396 [M+H]<sup>+</sup>

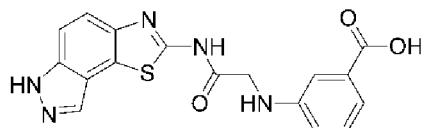
[0352] 合成例11



[0353] 収率4%

MASS(ESI+) m/z= 339 [M+H]<sup>+</sup>, 191

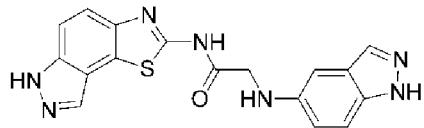
[0354] 合成例12



[0355] 収率2%

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.24(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.0Hz), 7.43(1H, t, J=8.0Hz), 7.12–7.26(3H, m), 6.84(1H, brd, J=8.0Hz), 6.34(1H, brt, J=5.8Hz), 3.93(2H, brd, J=5.8Hz)

[0356] 合成例13

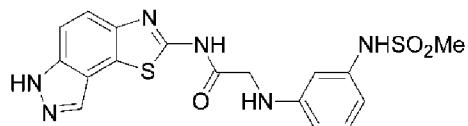


[0357] 収率2. 2%

MASS(ESI+) m/z= 364 [M+H]<sup>+</sup>, 224, 191, 146

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.30(1H, s), 7.78(1H, s), 7.74(1H, d, J=9.5 Hz), 7.62(2H, d, J=9.5Hz), 7.32(1H, d, J=9.0Hz), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 6.64(1H, s) , 4.11(2H, s)

[0358] 合成例14

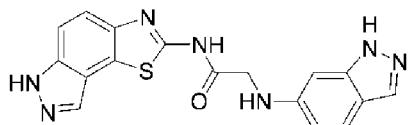


[0359] 収率1%

MASS(ESI+) m/z= 417 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.51(1H, s), 8.31(1H, s), 7.74(1H, d, J=8.8 Hz), 7.60(1H, d, J=8.8Hz), 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 6.50(1H, brs), 6.44(1H, d, J=8.0H z), 6.35(1H, d, J=8.0Hz), 6.27(1H, t, J=6.1Hz), 4.07(2H, brd, J=6.1Hz), 3.04(3H, s)

[0360] 合成例15

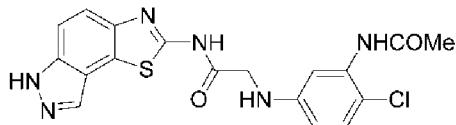


[0361] 収率3%

MASS(ESI+) m/z= 364 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.33(1H, s), 7.76(1H, s), 7.74(1H, d, J=9.0 Hz), 7.61(1H, d, J=9.0Hz), 7.45(1H, d, J=9.0Hz), 6.65(1H, dd, J=9.0, 1.0Hz), 6.45– 6.35(2H, m), 4.15(2H, brd, J=6.1Hz)

[0362] 合成例16



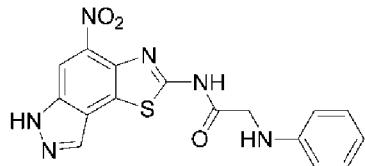
[0363] 収率3%

MASS(ESI+) m/z= 415, 417 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.26(1H, s), 8.30(1H, s), 7.74(1H, d, J=8.8

Hz), 7.63(1H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, brs), 6.48–6.31(2H, m), 4.08(2H, d, J=6.1Hz), 2.04(3H, s)

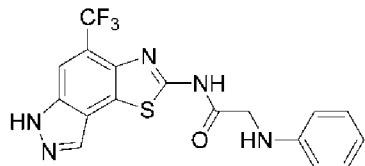
[0364] 合成例17



[0365] 収率4%

MASS(ESI+) m/z = 369 [M+H]<sup>+</sup>

[0366] 合成例18

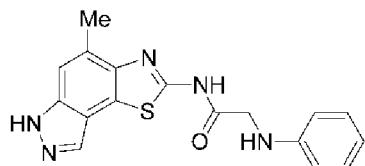


[0367] 収率77%

MASS(ESI+) m/z = 392 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.51(1H, s), 8.02(1H, s), 7.10(1H, t, J=8.0 Hz), 6.65–6.53 (3H, m), 4.13(2H, s)

[0368] 合成例19

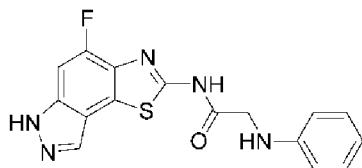


[0369] 収率7%

MASS(ESI+) m/z = 338 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.22(1H, s), 7.42(1H, s), 7.10(2H, t, J=8.0 Hz), 6.65–6.53(3H, m), 4.08(2H, d, J=6.3Hz), 2.67(3H, s)

[0370] 合成例20

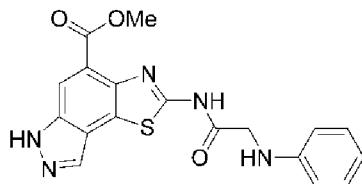


[0371] 収率52%

MASS(ESI+) m/z= 342 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.40(1H, s), 7.47(1H, d, J=11.6Hz), 7.10(2H, t, J=7.5Hz), 6.64–6.53(3H, m), 4.10(2H, s)

[0372] 合成例21

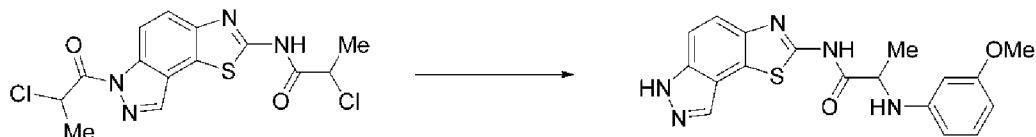


[0373] 収率7%

MASS(ESI+) m/z= 382 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.44(1H, s), 8.06(1H, s), 7.09(2H, t, J=8.0Hz), 6.66–6.53(3H, m), 4.11(2H, s), 3.92(3H, s)

[0374] 合成例22



2-クロロ-N-[6-(2-クロロプロピオニル)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-プロピオアミド0. 15g (0. 40mmol)とm-アニシン0. 26g (2. 4mmol)より合成例1と同様の操作を行うことで目的物を得た。

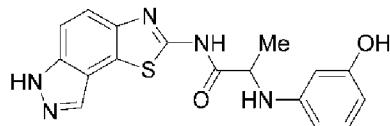
[0375] 収率2. 8%

MASS(ESI+) m/z= 368 [M+H]<sup>+</sup>, 191, 150

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.31(1H, s), 7.75(1H, d, J=9.0Hz), 7.61(1H, d, J=8.7Hz), 6.98(1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 6.09–6.24(4H, m), 4.28(1H, m), 3.65(3H, s), 1.45(3H, d, J=6.6Hz)

[0376] 対応するアニリンを用い、同様の方法で以下の化合物を得た。

[0377] 合成例23

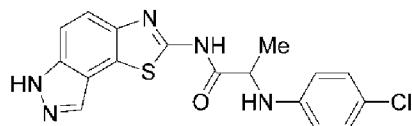


[0378] 収率2. 3%

MASS(ESI+) m/z= 354 [M+H]<sup>+</sup>, 191, 136

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.43(1H, s), 9.03(1H, s), 8.31(1H, s), 7.75(1H, d, J=9.0Hz), 7.61(1H, d, J=9.0Hz), 6.85(1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 6.10–5.96(3H, m), 4.12–4.28(1H, m), 1.04(3H, d, J=6.0Hz)

[0379] 合成例24

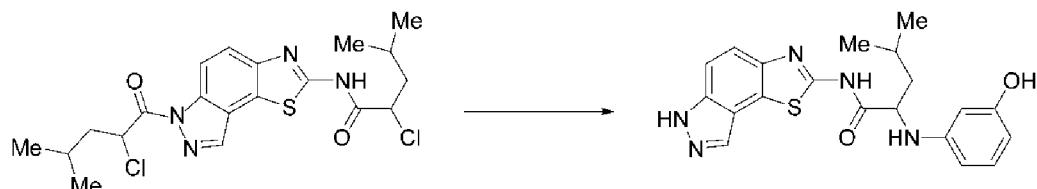


[0380] 収率2. 1%

MASS(ESI+) m/z= 372 [M+H]<sup>+</sup>, 232, 191

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.30(1H, s), 7.74(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=9.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.8Hz), 6.62(2H, d, J=8.8Hz), 4.22–4.34(1H, m), 1.46(3H, d, J=6.9Hz)

[0381] 合成例25



2—クロロ—4—メチル—吉草酸[6—(2—クロロ—4—メチル—ペントノイル)—6H—ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール—2—イル]—アミド0. 2g(0. 44mmol)と3—ヒドロキシアニリン0. 14g(1. 3mmol)より合成例1と同様の操作を行うことで目的物を得た。

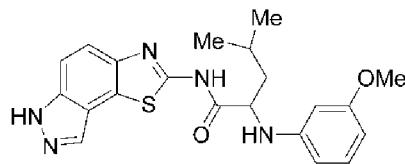
[0382] 収率2. 5%

MASS(ESI+) m/z= 396 [M+H]<sup>+</sup>, 232, 178

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.02(1H, s), 8.31(1H, s), 7.75(1H, d, J=9.0 Hz), 7.62(1H, d, J=8.7Hz), 6.85(1H, dd, J=7.8, 8.1Hz), 6.10–6.15(2H, m), 6.01(1H, d, J=8.1Hz), 5.87(1H, d, J=9.0Hz), 4.19(1H, m), 3.57–3.65(1H, m), 1.60–1.79(1H, m), 1.04(6H, d, J=6.0Hz), 0.95(2H, dd, J=18.3, 6.3Hz)

[0383] 対応するアニリンを用い、同様の方法で以下の化合物を得た。

[0384] 合成例26

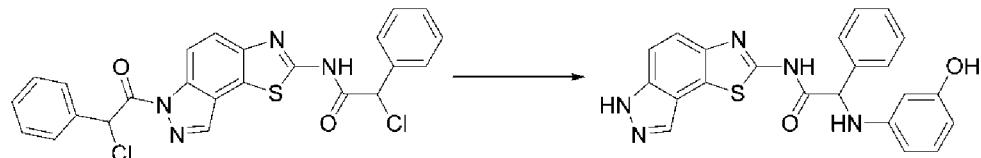


[0385] 収率1. 8%

MASS(ESI+) m/z= 410 [M+H]<sup>+</sup>, 192

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.31(1H, s), 7.75(1H, d, J=9.3Hz), 7.62(1H, d, J=8.7Hz), 6.98(1H, dd, J=8.1, 7.8Hz), 6.26–6.29(2H, m), 6.15(1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.05(1H, d, J=9.0Hz), 4.20–4.32(1H, m), 3.65(3H, s), 1.56–1.81(3H, m), 0.96(6H, dd, J=19.5, 6.3Hz)

[0386] 合成例27



2—クロロ—N—[6—(2—クロロ—2—フェニルアセチル)—6H—ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール—2—イル]—2—フェニル酢酸アミド0. 2g(0. 40mmol)と3—ヒドロキシアニリン0. 25g(2. 3mmol)より合成例1と同様の操作を行うことで目的物を得た。

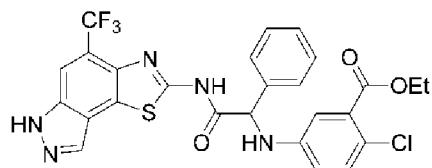
[0387] 収率16. 9%

MASS(ESI+) m/z= 416 [M+H]<sup>+</sup>, 191

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.04(1H, s), 8.29(1H, s), 7.74(1H, d, J=9.0 Hz), 7.59–7.64(3H, m), 7.32–7.43(3H, m), 6.85(1H, dd, J=8.1, 7.5Hz), 6.37(1H, d, J=8.1Hz), 6.20(1H, d, J=7.8Hz), 6.15(1H, s), 6.03(1H, d, J=8.1Hz), 5.38(1H, d, J=7.5Hz)

[0388] 対応するアニリンを用い、同様の方法で以下の化合物を得た。

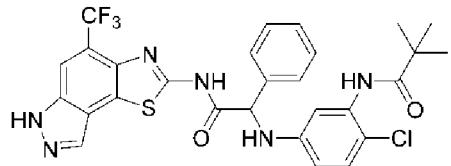
[0389] 合成例28



[0390] 収率6.0%

MASS(ESI+) m/z= 574 [M+H]<sup>+</sup>

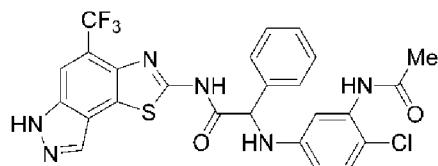
[0391] 合成例29



[0392] 収率3.9%

MASS(ESI+) m/z= 601 [M]<sup>+</sup>

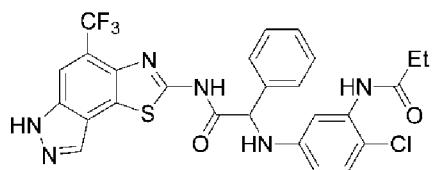
[0393] 合成例30



[0394] 収率4.6%

MASS(ESI+) m/z= 559 [M+H]<sup>+</sup>

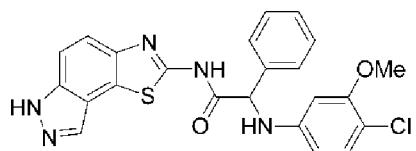
[0395] 合成例31



[0396] 取率1.3%

MASS(ESI+) m/z= 573 [M+H]<sup>+</sup>

[0397] 合成例32



[0398] 収率1.5%

MASS(ESI+) m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>, 308, 232, 191

[0399] 合成例33



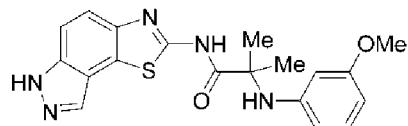
2-ブロモ-N-[6-(2-ブロモ-2-メチルプロピオニル)-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-2-メチルプロピオンアミド 0.2g(0.4mmol)、3-ヒドロキシアニリン0.26g(2.4mmol)、ヨウ化ナトリウム0.1g(0.7mmol)をエチレングリコール4ml中130°Cで加熱した。HPLCで反応の終了を確認し、室温まで冷却し、水4mlを加え、酢酸エチル4mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム3gで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、目的物4.6mg(収率3.1%)を得た。

[0400] MASS(ESI+) m/z= 368 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 191, 150

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11.94(1H, s), 9.02(1H, s), 8.31(1H, s), 7.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, d, J=8.7Hz), 6.82(1H, dd, J=7.5, 8.7Hz), 5.95–6.01(3H, m), 5.73(1H, brs), 3.32(6H, s)

[0401] 対応するアニリンを用い、同様の方法で以下の化合物を得た。

[0402] 合成例34

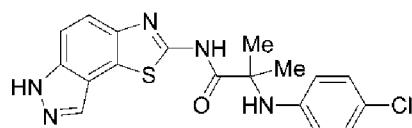


[0403] 収率2. 0%

MASS(ESI+) m/z= 382 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 191, 164

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.06(1H, s), 8.32(1H, s), 7.68(1H, d, J=8.7Hz), 7.59(1H, d, J=9.0Hz), 6.96(1H, dd, J=7.8, 8.1Hz), 6.06–6.16(4H, m), 3.60(3H, s), 3.34(6H, s)

[0404] 合成例35

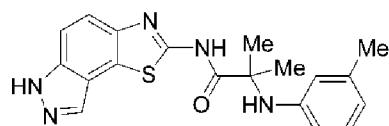


[0405] 収率2. 0%

MASS(ESI+) m/z= 386 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 231, 168

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.31(1H, s), 7.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.59(1H, d, J=8.8Hz), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 6.48(2H, d, J=8.8Hz), 6.11(1H, s), 1.54(6H, s)

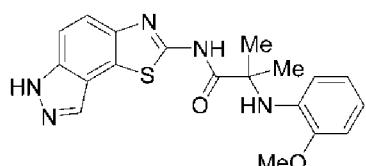
[0406] 合成例36



[0407] 収率5%

MASS(ESI+) m/z= 366 [M+H]<sup>+</sup>

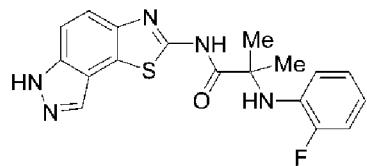
[0408] 合成例37



[0409] 収率:5%

MASS(ESI+) m/z= 382 [M+H]<sup>+</sup>

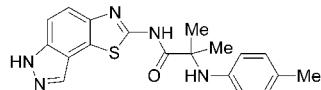
[0410] 合成例38



[0411] 収率:3%

MASS(ESI+) m/z= 370 [M+H]<sup>+</sup>, 191

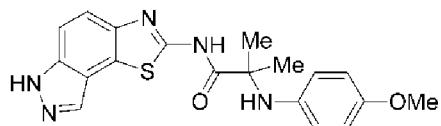
[0412] 合成例39



[0413] 収率10. 4%

MASS(ESI+) m/z= 366 [M+H]<sup>+</sup>, 231

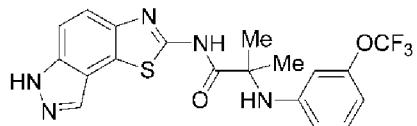
[0414] 合成例40



[0415] 収率4. 7%

MASS(ESI+) m/z= 382 [M+H]<sup>+</sup>, 231

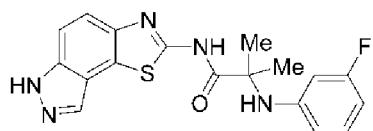
[0416] 合成例41



[0417] 収率1. 1%

MASS(ESI+) m/z= 436 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 231

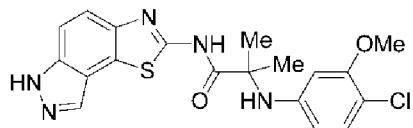
[0418] 合成例42



[0419] 収率1. 3%

MASS(ESI+) m/z= 370 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 231, 152

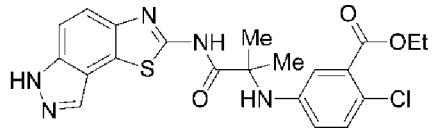
[0420] 合成例43



[0421] 収率2%

MASS(ESI+) m/z= 416, 418 [M+H]<sup>+</sup>

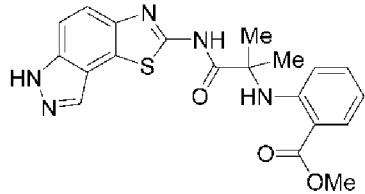
[0422] 合成例44



[0423] 収率2%

MASS(ESI+) m/z= 458, 460 [M+H]<sup>+</sup>

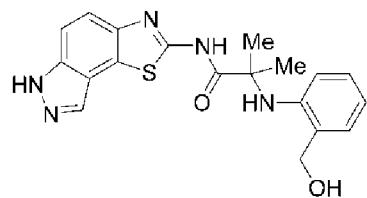
[0424] 合成例45



[0425] 収率:3%

MASS(ESI+) m/z= 410 [M+H]<sup>+</sup>, 191

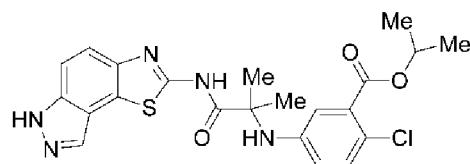
[0426] 合成例46



[0427] 収率5. 2%

MASS(ESI+) m/z= 382 [M+H]<sup>+</sup>, 341, 231

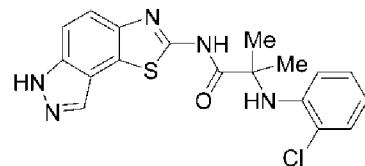
[0428] 合成例47



[0429] 収率3. 5%

MASS(ESI+) m/z= 472 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 231

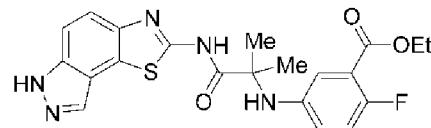
[0430] 合成例48



[0431] 収率2. 6%

MASS(ESI+) m/z= 386 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 231, 130

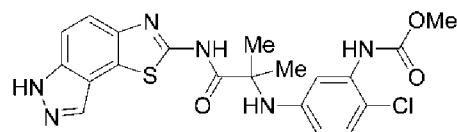
[0432] 合成例49



[0433] 収率4. 9%

MASS(ESI+) m/z= 442 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 196, 155

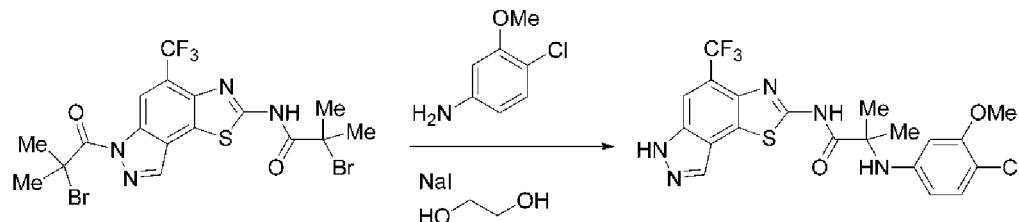
[0434] 合成例50



[0435] 収率:3%

MASS(ESI+) m/z= 459 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0436] 合成例51

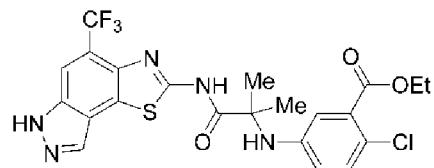


2-ブロモ-N-[6-(2-ブロモ-2-メチル-プロピオニル)-4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル]-2-メチル-プロピオニアミド181mg、4-クロロ-3-メトキシアニリン211mg、ヨウ化ナトリウム100mg、エチレングリコール4. 0mlの混合物を130°Cにて6時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水を加え、析出した固体を濾取した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1~10:1)で精製し、目的物12mg(収率8%)を得た。

[0437] MASS(ESI+) m/z= 484, 486 [M+H]<sup>+</sup>

[0438] 対応するアニリンを用い、同様の方法で以下の化合物を得た。

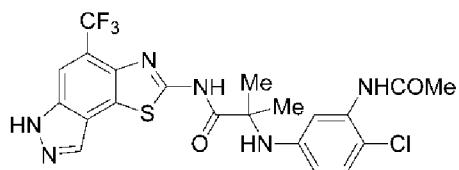
[0439] 合成例52



[0440] 収率14%

MASS(ESI+) m/z= 526, 528 [M+H]<sup>+</sup>

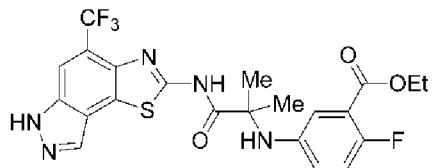
[0441] 合成例53



[0442] 収率11%

MASS(ESI+) m/z= 511, 513 [M+H]<sup>+</sup>

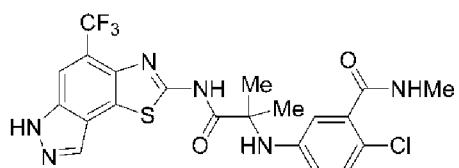
[0443] 合成例54



[0444] 収率10%

MASS(ESI+) m/z= 510 [M+H]<sup>+</sup>

[0445] 合成例55

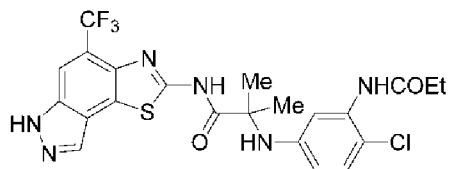


[0446] 収率4%

MASS(ESI+) m/z= 511, 513 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.51(1H, s), 8.21(1H, brs), 7.99(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.9Hz), 6.55(1H, s), 6.45(1H, d, J=8.9Hz), 6.20(1H, s), 2.68(3H, d, J=4.6Hz), 1.57(6H, s)

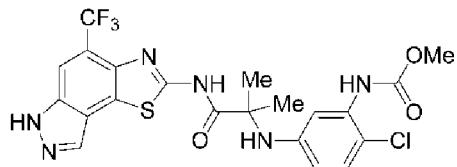
[0447] 合成例56



[0448] 収率11%

MASS(ESI+) m/z= 525, 527 [M+H]<sup>+</sup>

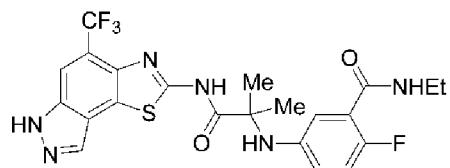
[0449] 合成例57



[0450] 収率13%

MASS(ESI+) m/z= 527 [M+H]<sup>+</sup>, 327

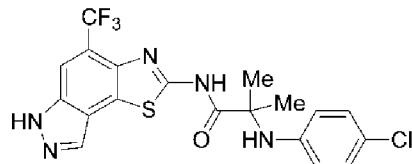
[0451] 合成例58



[0452] 収率6%

MASS(ESI+) m/z= 509 [M+H]<sup>+</sup>, 327

[0453] 合成例59

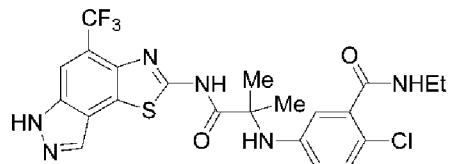


[0454] 収率5. 3%

MASS(ESI+) m/z= 454 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 299, 168

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.50(1H, s), 7.99(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.8 Hz), 6.49(2H, d, J=8.8Hz), 1.56(6H, s)

[0455] 合成例60



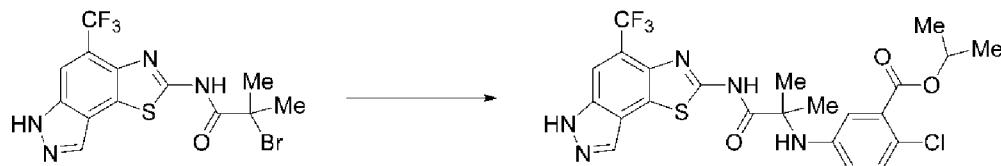
[0456] 収率1. 5%

MASS(ESI+) m/z= 525 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.49(1H, s), 8.26(1H, t, J=5.5Hz), 7.80(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.9Hz), 6.56(1H, s), 6.42(1H, d, J=8.9Hz), 6.20(1H, s), 3.16(2H, m), 1.56(6H, s), 1.02(3H, t, J=5.9Hz)

[0457] 合成例61

[0458]

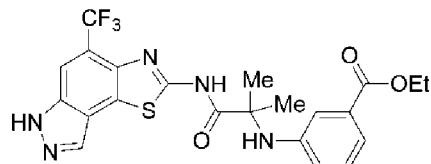


2-ブロモ-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド0. 1g (0. 25mmol)、2-クロロ-5-アミノ安息香酸イソプロピル0. 13g (0. 89mmol)をエチレングリコール4ml中100°Cで加熱した。HPLCで反応の終了を確認し、室温まで冷却し、水4mlを加え、酢酸エチル4mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム3gで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=1/1)で精製し、目的物5. 4mg(収率4. 1%)を得た。

[0459] MASS(ESI+) m/z= 540 [M+H]<sup>+</sup>, 470, 327, 254

[0460] 対応するアニリンを用い、同様の方法で以下の化合物を得た。

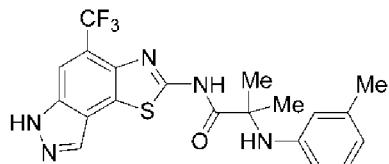
[0461] 合成例62



[0462] 収率4. 1%

MASS(ESI+) m/z= 492 [M+H]<sup>+</sup>, 206

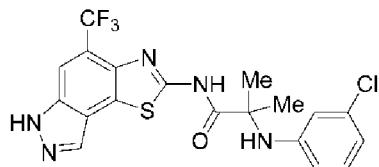
[0463] 合成例63



[0464] 収率5. 3%

MASS(ESI+) m/z= 434 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 148

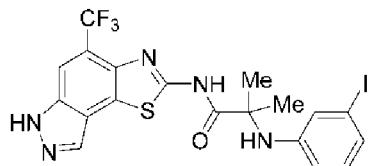
[0465] 合成例64



[0466] 収率4. 5%

MASS(ESI+) m/z= 454 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 299, 168

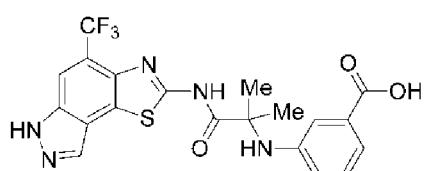
[0467] 合成例65



[0468] 収率4. 5%

MASS(ESI+) m/z= 546 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 260

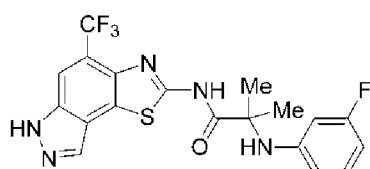
[0469] 合成例66



[0470] 収率3. 8%

MASS(ESI+) m/z= 464 [M+H]<sup>+</sup>, 178

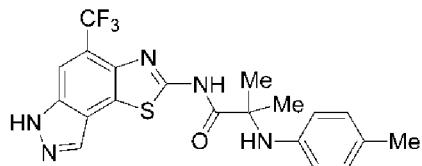
[0471] 合成例67



[0472] 収率4. 6%

MASS(ESI+) m/z= 438 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 299, 259, 152

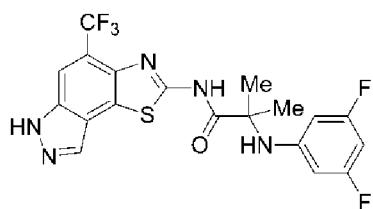
[0473] 合成例68



[0474] 収率5. 9%

MASS(ESI+) m/z= 434 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 148

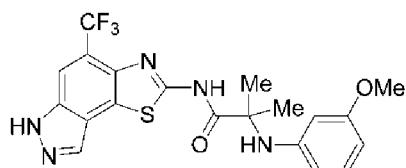
[0475] 合成例69



[0476] 収率1. 9%

MASS(ESI+) m/z= 456 [M+H]<sup>+</sup>, 299, 170

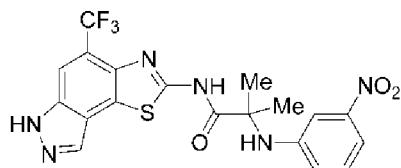
[0477] 合成例70



[0478] 収率3. 7%

MASS(ESI+) m/z= 450 [M+H]<sup>+</sup>, 259, 192, 164

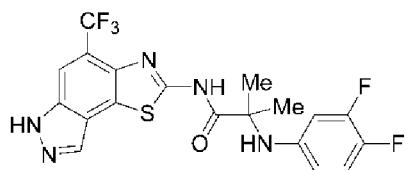
[0479] 合成例71



[0480] 収率3. 6%

MASS(ESI+) m/z= 465 [M+H]<sup>+</sup>, 299

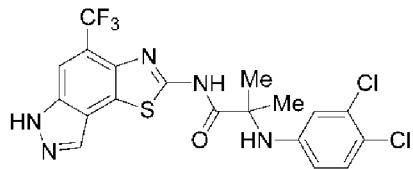
[0481] 合成例72



[0482] 収率3. 7%

MASS(ESI+) m/z= 456 [M+H]<sup>+</sup>, 299, 259, 170

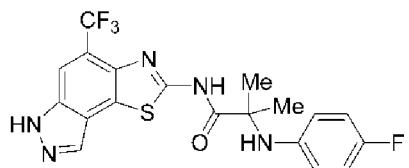
[0483] 合成例73



[0484] 収率3. 7%

MASS(ESI+) m/z= 488 [M]<sup>+</sup>, 328, 299, 259

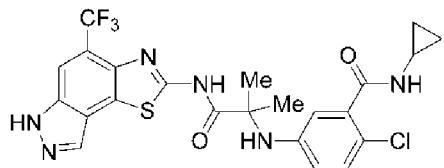
[0485] 合成例74



[0486] 収率3. 9%

MASS(ESI+) m/z= 438 [M+H]<sup>+</sup>, 299, 259, 152

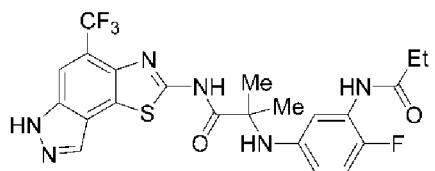
[0487] 合成例75



[0488] 収率3. 4%

MASS(ESI+) m/z= 537 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 240

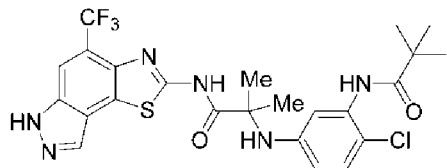
[0489] 合成例76



[0490] 取率3.5%

MASS(ESI+) m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>, 223

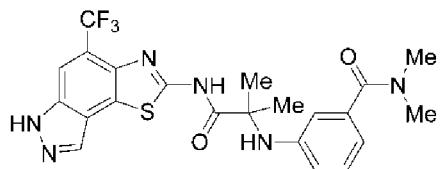
[0491] 合成例77



[0492] 収率3.7%

MASS(ESI+) m/z= 553 [M]<sup>+</sup>, 267

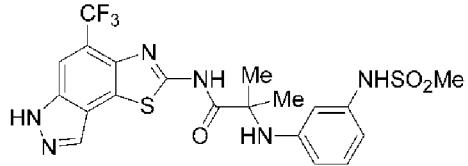
[0493] 合成例78



[0494] 収率4. 5%

MASS(ESI+) m/z = 491 [M+H]<sup>+</sup>, 389, 259, 205

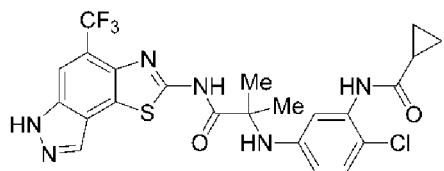
[0495] 合成例79



[0496] 収率3.5%

MASS(ESI+) m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 227

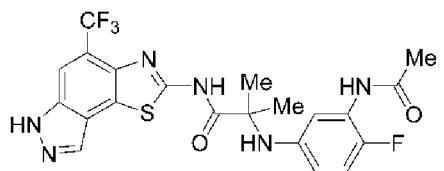
[0497] 合成例80



[0498] 収率3. 7%

MASS(ESI+) m/z= 537 [M+H]<sup>+</sup>, 328, 251

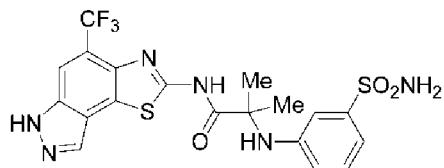
[0499] 合成例81



[0500] 収率2. 7%

MASS(ESI+) m/z= 495 [M+H]<sup>+</sup>, 209

[0501] 合成例82

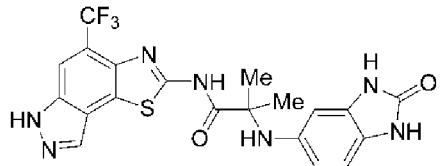


[0502] 収率3. 8%

MASS(ESI+) m/z= 499 [M+H]<sup>+</sup>, 327

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.47(1H, s), 7.95(1H, s), 7.19(1H, t, J=8.0 Hz), 7.17(2H, s), 7.03(1H, d, J=2.0Hz), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 6.52(1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.30(1H, brs), 1.56(6H, s)

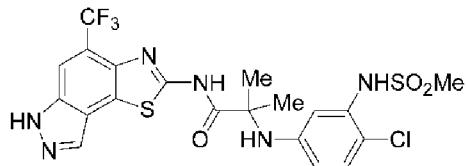
[0503] 合成例83



[0504] 収率3. 1%

MASS(ESI+) m/z= 476 [M+H]<sup>+</sup>, 190

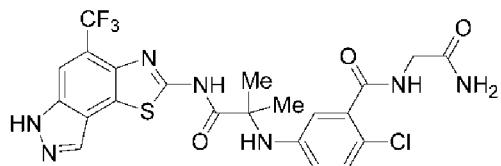
[0505] 合成例84



[0506] 收率3. 6%

MASS(ESI+) m/z= 547 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 260

[0507] 合成例85

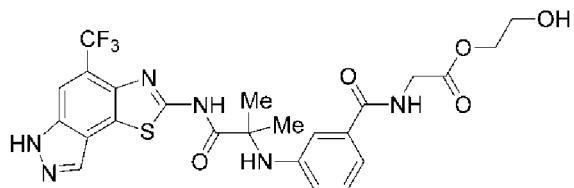


[0508] 收率3. 2%

MASS(ESI+) m/z= 554 [M+H]<sup>+</sup>, 537, 480, 327, 240

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm); 12.43(1H, brs), 8.51(1H, s), 8.41(1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 8.00(1H, s), 7.15(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.12–7.18(2H, m), 6.74(1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 6.41(1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ ), 6.26(1H, brs), 3.75(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.31–3.75(2H, m), 1.58(6H, s)

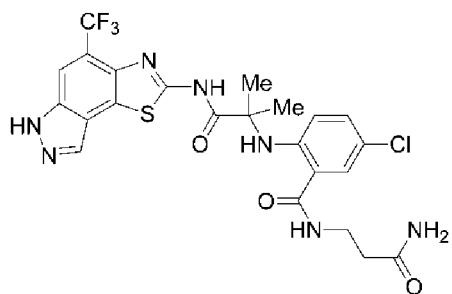
[0509] 合成例86



[0510] 收率0. 8%

MASS(ESI+) m/z= 565 [M+H]<sup>+</sup>

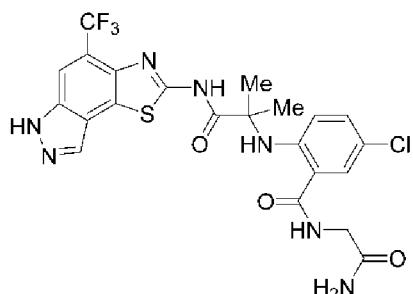
[0511] 合成例87



[0512] 取率3.9%

MASS(ESI+) m/z= 568 [M+H]<sup>+</sup>

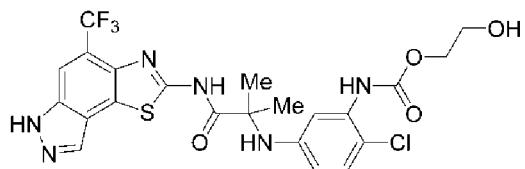
[0513] 合成例88



[0514] 収率3.1%

MASS(ESI+) m/z= 554 [M+H]<sup>+</sup>

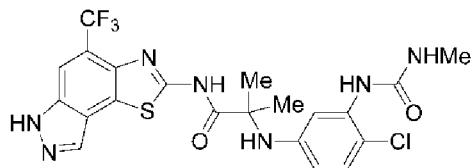
[0515] 合成例89



[0516] 収率3.1%

MASS(ESI+) m/z= 557 [M+H]<sup>+</sup>, 495, 328, 271

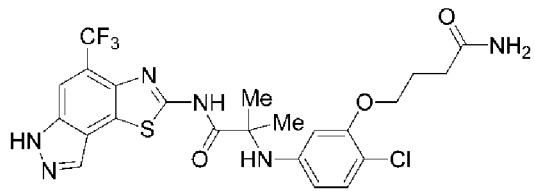
[0517] 合成例90



[0518] 収率3. 8%

MASS(ESI+) m/z= 526 [M+H]<sup>+</sup>, 328, 240

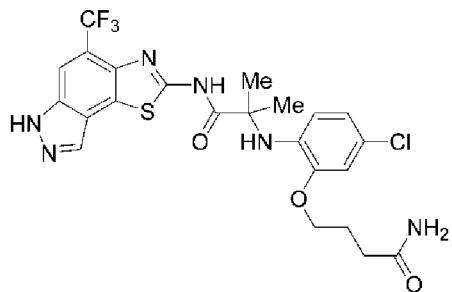
[0519] 合成例91



[0520] 収率5. 9%

MASS(ESI+) m/z= 555 [M+H]<sup>+</sup>, 470, 327, 299

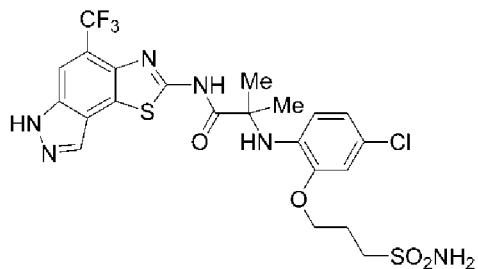
[0521] 合成例92



[0522] 収率5. 1%

MASS(ESI+) m/z= 555 [M+H]<sup>+</sup>, 328

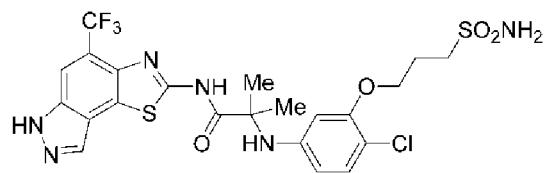
[0523] 合成例93



[0524] 収率6. 1%

MASS(ESI+) m/z= 591 [M]<sup>+</sup>, 409, 328, 264

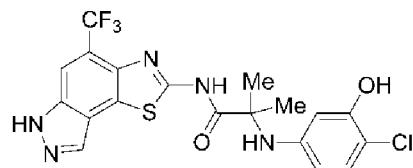
[0525] 合成例94



[0526] 収率5. 3%

MASS(ESI+) m/z= 591 [M]<sup>+</sup>, 327, 184

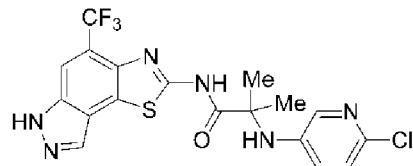
[0527] 合成例95



[0528] 収率4. 4%

MASS(ESI+) m/z= 470 [M+H]<sup>+</sup>, 328, 259, 184, 143

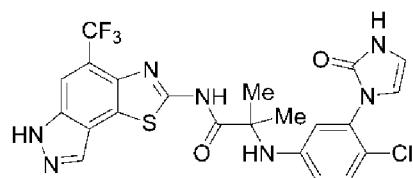
[0529] 合成例96



[0530] 収率1. 1%

MASS(ESI+) m/z= 455 [M+H]<sup>+</sup>, 299, 169

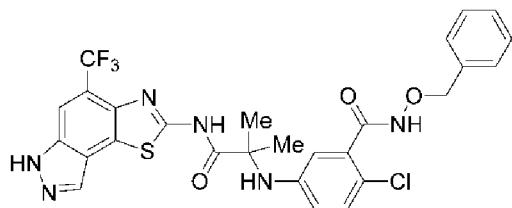
[0531] 合成例97



[0532] 収率4. 2%

MASS(ESI+) m/z= 536 [M+H]<sup>+</sup>, 299, 250

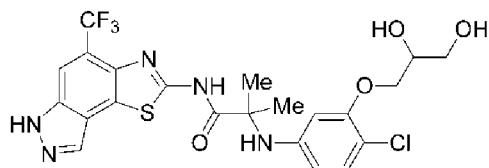
[0533] 合成例98



[0534] 収率3. 0%

MASS(ESI+) m/z= 603 [M]<sup>+</sup>, 480, 409, 327, 227

[0535] 合成例99

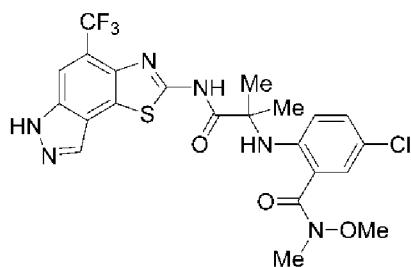


[0536] 収率5. 1%

MASS(ESI+) m/z= 544 [M+H]<sup>+</sup>, 328, 258

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.43(1H, brs), 8.51(1H, s), 8.00(1H, s), 7.06(1H, d, J=8.7Hz), 6.33(1H, d, J=2.4Hz), 6.08(1H, brs), 6.02(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 4.94(1H, d, J=4.5Hz), 4.64(1H, t, J=5.7Hz), 3.86–3.90(1H, m), 3.78–3.83(2H, m), 3.42–3.48(2H, m), 3.33–3.19(1H, m), 1.59(6H, s)

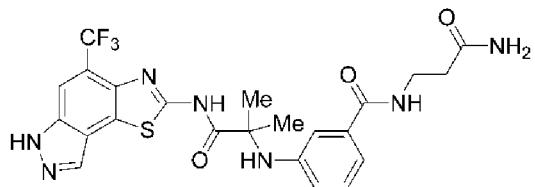
[0537] 合成例100



[0538] 収率5. 1%

MASS(ESI+) m/z= 541 [M+H]<sup>+</sup>, 327, 255

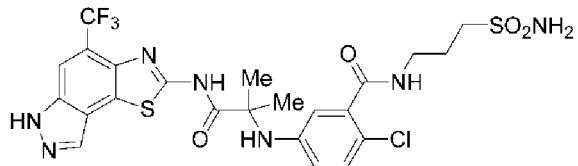
[0539] 合成例101



[0540] 収率4. 8%

MASS(ESI+) m/z= 534 [M+H]<sup>+</sup>, 517, 446, 299, 223

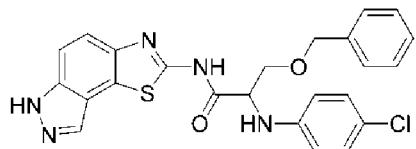
[0541] 合成例102



[0542] 収率2. 9%

MASS(ESI+) m/z= 618 [M]<sup>+</sup>, 299

[0543] 合成例103

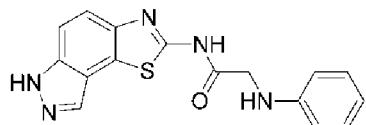


[0544] 3-(ベンジルオキシ)-2-(4-クロロフェニルアミノ)プロピオン酸0. 3g、6H-ビラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル-アミン0. 2g、HOBr 0. 2g及びジメチルホルムアミド8mlの混合物にWSCl 0. 28gを加え室温下12時間攪拌した。水100mlを加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、目的物0. 11g(収率24%)を得た。

[0545] MASS(ESI+) m/z= 478 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0546] 同様の方法で以下の化合物を得た。

[0547] 合成例104

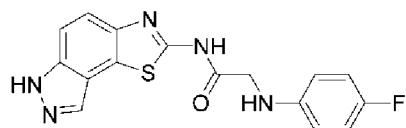


[0548] 収率1. 5%

MASS(ESI+) m/z= 324 [M+H]<sup>+</sup>, 191

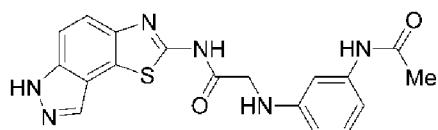
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 13.38(1H, brs), 12.40(1H, brs), 8.30(1H, s), 7.75(1H, d, J=8.7Hz), 7.61(1H, d, J=8.7Hz), 7.10(2H, dd, J=8.1, 7.5Hz), 6.56–6.63(3H, m), 6.11(1H, t, J=5.1Hz), 4.09(2H, d, J=5.7Hz)

[0549] 合成例105



[0550] 収率2%

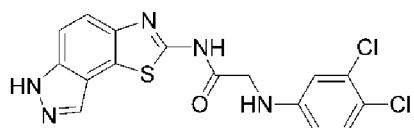
[0551] 合成例106



[0552] 収率1%

MASS(ESI+) m/z= 381 [M+H]<sup>+</sup>, 191

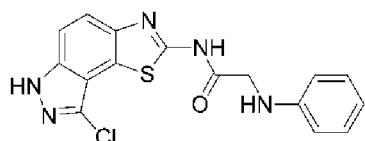
[0553] 合成例107



[0554] 収率1%

MASS(ESI+) m/z= 392, 394, 396 [M+H]<sup>+</sup>

[0555] 合成例108

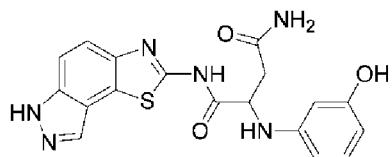


[0556] 収率0. 9%

MASS(ESI+) m/z= 358 [M+H]<sup>+</sup>, 265, 225, 106

[0557] 2-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)-スクシン酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0558] 合成例109

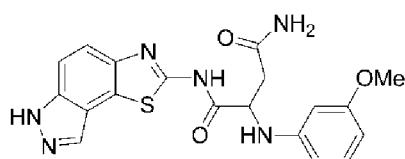


[0559] 収率17%

MASS(ESI+) m/z= 397 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0560] 対応するカルボン酸を用い同様の方法で以下の化合物を得た。

[0561] 合成例110

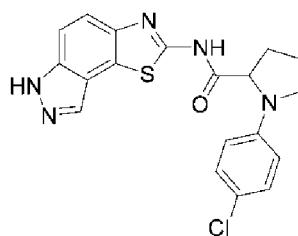


[0562] 収率16%

MASS(ESI+) m/z= 411 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0563] 1-(4-クロロフェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0564] 合成例111

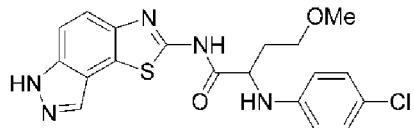


[0565] 収率28. 9%

MASS(ESI+) m/z= 398 [M+H]<sup>+</sup>

[0566] 2-(4-クロロフェニルアミノ)-4-メトキシ酪酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0567] 合成例112

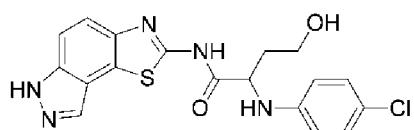


[0568] 収率96.4%

MASS(ESI+) m/z= 416 [M+H]<sup>+</sup>

[0569] 2-(4-クロロフェニルアミノ)-4-ヒドロキシ酪酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0570] 合成例113

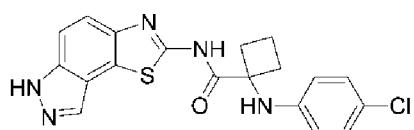


[0571] 収率4.9%

MASS(ESI+) m/z= 402 [M+H]<sup>+</sup>

[0572] 1-(4-クロロフェニルアミノ)-シクロブantanカルボン酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0573] 合成例114

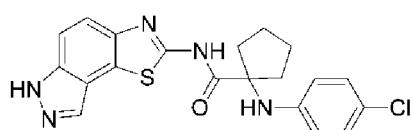


[0574] 収率1%

MASS(ESI+) m/z= 398 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0575] 1-(4-クロロフェニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0576] 合成例115

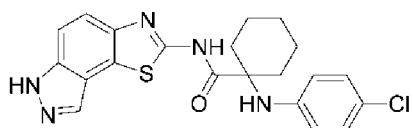


[0577] 収率49%

MASS(ESI<sup>+</sup>) m/z= 412 [M+H]<sup>+</sup>

[0578] 1-(4-クロロフェニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0579] 合成例116

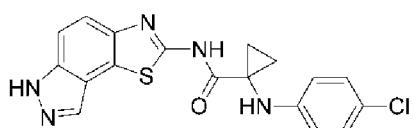


[0580] 収率40%

MASS(ESI<sup>+</sup>) m/z= 426 [M+H]<sup>+</sup>

[0581] 1-(4-クロロフェニルアミノ)-シクロプロパンカルボン酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0582] 合成例117

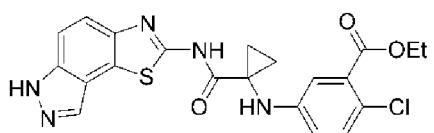


[0583] 収率15%

MASS(ESI<sup>+</sup>) m/z= 384 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0584] 対応するカルボン酸を用い同様の方法で以下の化合物を得た。

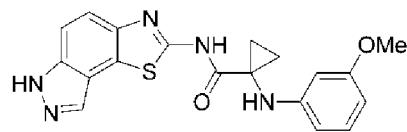
[0585] 合成例118



[0586] 収率20%

MASS(ESI<sup>+</sup>) m/z= 456 [M+H]<sup>+</sup>, 191

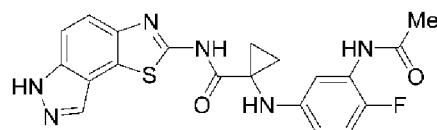
[0587] 合成例119



[0588] 収率30%

MASS(ESI+) m/z= 380 [M+H]<sup>+</sup>, 191

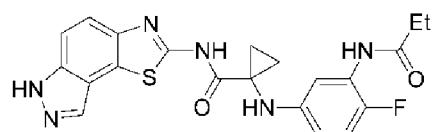
[0589] 合成例120



[0590] 収率2%

MASS(ESI+) m/z= 425 [M+H]<sup>+</sup>, 191

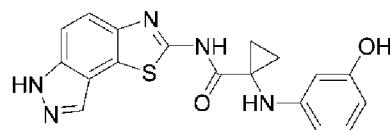
[0591] 合成例121



[0592] 収率6%

MASS(ESI+) m/z= 439 [M+H]<sup>+</sup>, 191

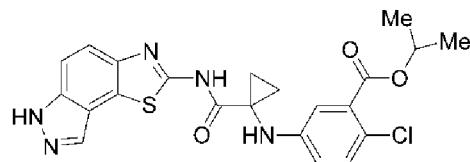
[0593] 合成例122



[0594] 収率6%

MASS(ESI+) m/z= 366 [M+H]<sup>+</sup>, 191

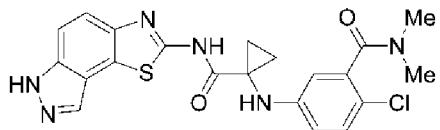
[0595] 合成例123



[0596] 収率26%

MASS(ESI+) m/z= 470 [M+H]<sup>+</sup>, 191

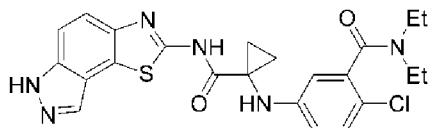
[0597] 合成例124



[0598] 収率9%

MASS(ESI+) m/z= 455 [M+H]<sup>+</sup>, 191

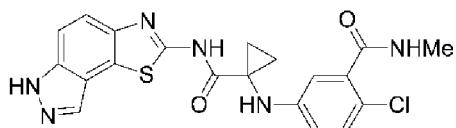
[0599] 合成例125



[0600] 収率8%

MASS(ESI+) m/z= 483 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0601] 合成例126

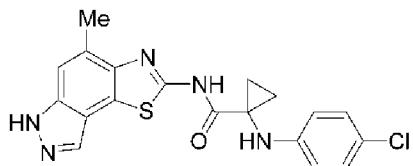


[0602] 収率3%

MASS(ESI+) m/z= 441 [M+H]<sup>+</sup>, 191

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.26(1H, brs), 8.19(1H, q, J=4.0Hz), 7.64(1H, d, J=8.8Hz), 7.56(1H, dd, J=8.8, 1.0Hz), 7.18(1H, d, J=8.6Hz), 6.75(1H, brs), 6.63(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 6.60(1H, d, J=2.6Hz), 2.67(3H, d, J=4.0Hz), 1.60(2H, m), 1.10(2H, m)

[0603] 合成例127

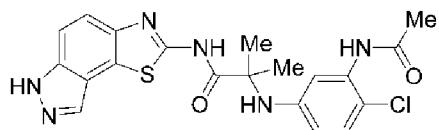


[0604] 収率23%

MASS(ESI<sup>+</sup>) m/z= 398, 400 [M+H]<sup>+</sup>

[0605] 2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチルプロピオン酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0606] 合成例128



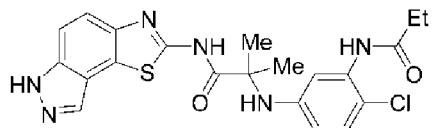
[0607] 収率11%

MASS(ESI<sup>+</sup>) m/z= 443 [M+H]<sup>+</sup>, 191

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.19(1H, s), 8.31(1H, s), 7.67(1H, d, J=8.8 Hz), 7.59(1H, d, J=8.8Hz), 7.12(1H, d, J=8.2Hz), 7.01(1H, brs), 6.25(1H, brd, J=8.2Hz), 6.11(1H, s), 2.02(3H, s), 1.54(6H, s)

[0608] 対応するカルボン酸を用い同様の方法で以下の化合物を得た。

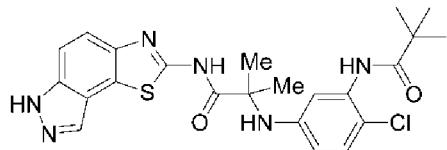
[0609] 合成例129



[0610] 収率14. 8%

MASS(ESI<sup>+</sup>) m/z= 457 [M+H]<sup>+</sup>

[0611] 合成例130

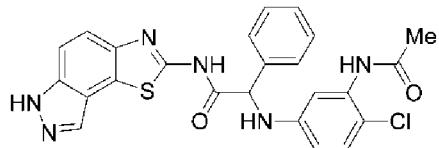


[0612] 収率1. 5%

MASS(ESI<sup>+</sup>) m/z= 486 [M+H]<sup>+</sup>

[0613] (3-アセチルアミノ-4-クロロフェニエルアミノ)-フェニル酢酸を用いて合成例103と同様の方法で以下の化合物を得た。

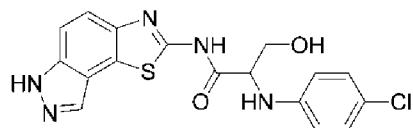
[0614] 合成例131



[0615] 収率1. 1%

MASS(ESI+) m/z=491 [M+H]<sup>+</sup>, 308, 149

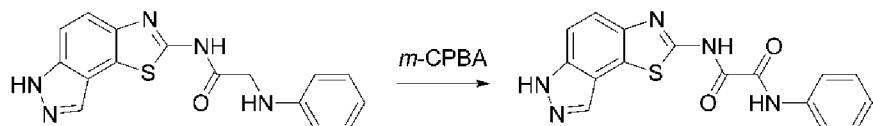
[0616] 合成例132



[0617] 合成例103の化合物50mg及びジクロロメタン5mlの混合物を−45°Cに冷却後、窒素雰囲気下、トリブロモボランのジクロロメタン溶液(1M)0. 3mlを滴下した。室温に昇温後、2時間攪拌した。氷冷下、水50mlを滴下し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取して目的物16mg(収率39%)を得た。

[0618] MASS(ESI+) m/z= 388 [M+H]<sup>+</sup>, 191

[0619] 合成例133

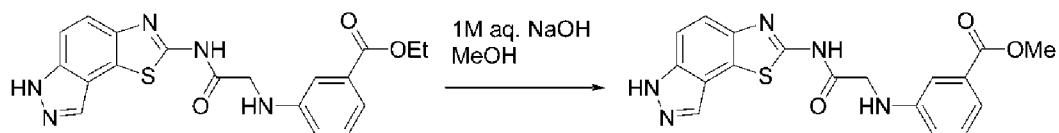


[0620] 合成例104の化合物(20mg)、メタクロロ過安息香酸(m-CPBA)(20mg)及びジクロロメタン5mlの混合物を室温にて3時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、分液を行なった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取して目的物10mg(収率50%)を得た。

[0621] MASS(ESI+) m/z= 338 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.51(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.97–8.00(m, 2H), 7.83(d, J=9.0Hz, 1H), 7.61–7.69(m, 4H)

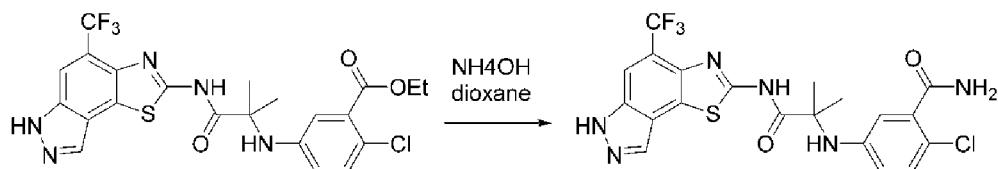
[0622] 合成例134



[0623] 合成例10の化合物30mg、メタノール1ml、1M水酸化ナトリウム水溶液0.1mlの混合物を室温にて2日間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認した後、反応混合物を減圧下濃縮し、酸性になるまで1M塩酸を加え、濾過した。濾取した固体を水で洗浄し、目的物5.1mg(収率17%)を得た。

[0624] MASS(ESI+) m/z= 382 [M+H]<sup>+</sup>

[0625] 合成例135

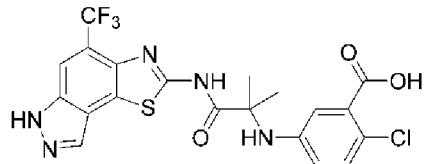


[0626] 合成例52の化合物20mg、1, 4-ジオキサン1ml、28%アンモニア水2mlの混合物を室温にて3日間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認した後、反応混合物を減圧下濃縮し、水を加えた。析出した固体を水、ジエチルエーテルで洗浄し、灰色固体として目的物3. 9mg(収率21%)を得た。

[0627] MASS(ESI+) m/z= 497, 499 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.51(1H, s), 8.00(1H, s), 7.75(1H, s), 7.44(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.6Hz), 6.59(1H, d, J=2.6Hz), 6.44(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 6.22(1H, s), 1.58(6H, s)

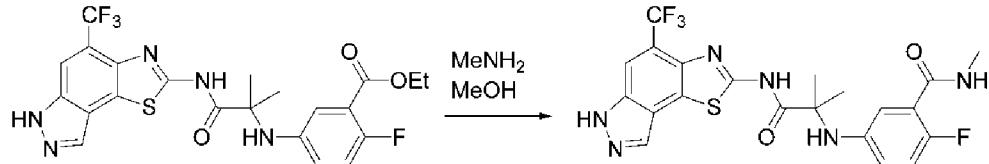
[0628] 合成例136



[0629] 合成例135の化合物の合成時に副生成物として目的物(収率11%)を得た。

MASS(ESI+) m/z = 498, 500 [M+H]<sup>+</sup>

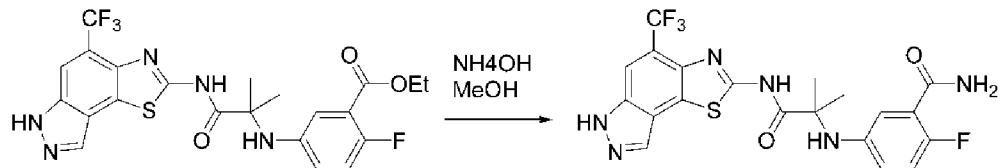
## [0630] 合成例137



[0631] 合成例54の化合物53mg、メタノール1ml、40%メチルアミンーメタノール溶液10mlの混合物を室温にて14時間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認した後、反応混合物を減圧下濃縮し、エタノールを加えた。析出した固体をエタノールで洗浄し、目的物28mg(収率55%)を得た。

[0632] MASS(ESI+) m/z= 495 [M+H]<sup>+</sup>

## [0633] 合成例138

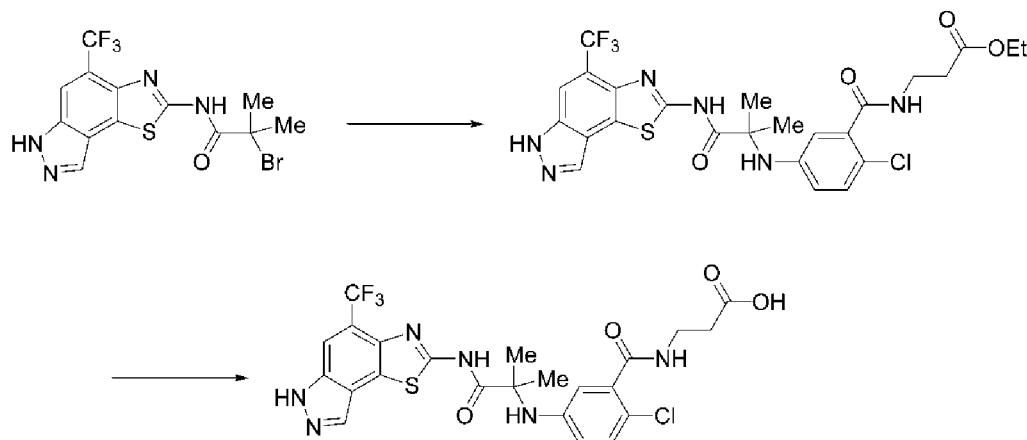


[0634] 合成例54の化合物53mg、エタノール2ml、28%アンモニア水10mlの混合物を室温にて2日間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認した後、反応混合物を減圧下濃縮し、エタノールを加えた。析出した固体をエタノールで洗浄し、目的物28mg(収率56%)を得た。

[0635] MASS(ESI+) m/z= 481 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.50(1H, s), 7.99(1H, s), 7.52–7.41(2H, m), 7.00(1H, t, J=9.4Hz), 6.85–6.80(1H, m), 6.60–6.50(1H, m), 1.56(6H, s)

## [0636] 合成例139



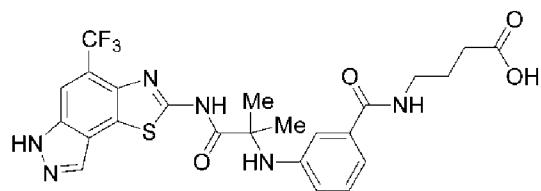
2-ブロモ-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド0. 1g(0. 25mmol)、3-(5-アミノ-2-クロロベンゾイルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル0. 23g(0. 85mmol)をエチレングリコール4ml中100°Cで加熱した。HPLCで反応の終了を確認し、室温まで冷却し、水4mlを加え、酢酸エチル4mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム3gで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=1/1)で精製し、3-{2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-プロピオン酸エチルエステル20mgを得た。

得られたエステル体20mgをメタノール4ml／水1mlの混合溶媒に懸濁し、水酸化ナトリウム10mg(0. 25mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を希塩酸で酸性にし、酢酸エチル4mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム3gで乾燥後、減圧濃縮し、粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=1/1)に供し、目的物4. 9mg(収率3. 5%)を得た。

[0637] MASS(ESI+) m/z= 569 [M+H]<sup>+</sup>, 327

[0638] 対応するエステル保護されたアニリンを用い、前述の方法に従い対応するエステル中間体を得た後、前述の方法に従い加水分解を行なって下記の化合物を得た。

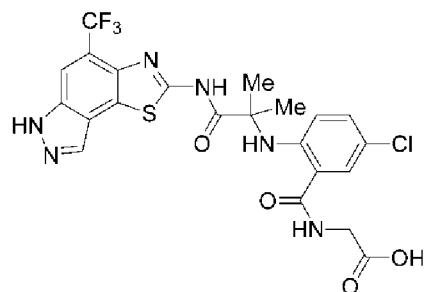
[0639] 合成例140



[0640] 取率3.5%

MASS(ESI+) m/z= 549 [M+H]<sup>+</sup>, 446, 224

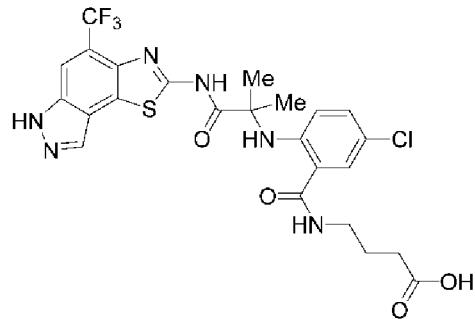
[0641] 合成例141



[0642] 収率0.9%

MASS(ESI+) m/z= 555 [M+H]<sup>+</sup>, 327

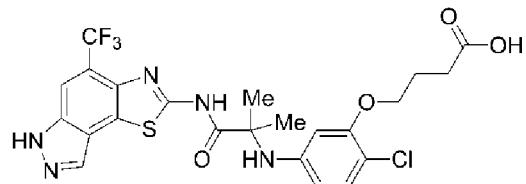
[0643] 合成例142



[0644] 収率3. 1%

MASS(ESI+) m/z= 583 [M+H]<sup>+</sup>

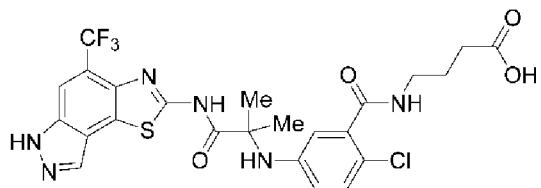
[0645] 合成例143



[0646] 収率3. 8%

MASS(ESI+) m/z=556 [M+H]<sup>+</sup>, 270

[0647] 合成例144

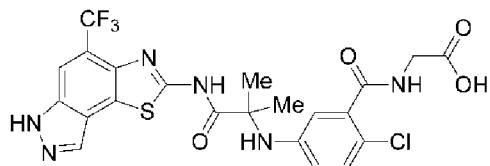


[0648] 取率1.6%

MASS(ESI+) m/z= 583 [M+H]<sup>+</sup>, 480, 327, 241

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12.44(1H, brs), 8.51(1H, s), 8.34(1H, s), 8.00(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.7Hz), 6.58(1H, d, J=2.7Hz), 6.43(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 6.25(1H, brs), 3.14–3.21(2H, m), 2.28(2H, t, J=7.8Hz), 1.65–1.72(2H, m), 1.58(6H, s)

[0649] 合成例145



[0650] 取率6.1%

MASS(ESI+) m/z= 555 [M+H]<sup>+</sup>, 327

[0651] [製剤例]

下記は、本発明によって提供される典型的な処方物である。

製剤例1

錠劑

本発明化合物	10g
乳 糖	260g
微結晶セルロース	600g
コーンスターチ	350g

ヒドロキシプロピルセルロース	100g
CMC-Ca	150g
ステアリン酸マグネシウム	30g
全 量	1, 500g

上記成分を常法により混合したのち1錠中に1mgの活性成分を含有する糖衣錠10,000錠を製造する。

#### [0652] 製剤例2

##### カプセル剤

本発明化合物	10g
乳 糖	440g
微結晶セルロース	1, 000g
ステアリン酸マグネシウム	50g
全 量	1, 500g

上記成分を常法により混合したのちゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有するカプセル剤10,000カプセルを製造する。

#### [0653] 製剤例3

##### 軟カプセル剤

本発明化合物	10g
PEG400	479g
飽和脂肪酸トリグリセライド	1, 500g
ハツカ油	1g
ポリソルベート(Polysorbate) 80	10g
全 量	2, 000g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有する軟カプセル剤10,000カプセルを製造する。

#### [0654] 製剤例4

##### 軟膏

本発明化合物	1. 0g
--------	-------

流動パラフィン	10. 0g
セタノール	20. 0g
白色ワセリン	68. 4g
エチルパラベン	0. 1g
1-メントール	0. 5g
全 量	100. 0g

上記成分を常法により混合し、1%軟膏とする。

#### [0655] 製剤例5

##### 坐剤

本発明化合物	1g
ウイッテップゾールH15*	478g
ウイッテップゾールW35*	520g
ポリソルベート(Polysorbate) 80	1g
全 量	1, 000g

「\* トリグリセライド系化合物の商標名

ウイッテップゾール=Witepsol」

上記成分を常法により溶融混合し、坐剤コンテナーに注ぎ冷却固化して1mgの活性成分を含有する1g坐剤1, 000個を製造する。

#### 製剤例6

##### 注射剤

本発明化合物	1mg
注射用蒸留水	5mL

用時、溶解して用いる。

#### [0656] [薬理試験例]

##### 薬理試験例1

( $\beta$  ARK1に対する阻害活性)

(1)リコンビナント ヒト(Recombinant human)  $\beta$  ARK1の作製

ヒト  $\beta$  ARK1は、ヒト白血球由来cDNAライブラリー(GIBCO BRL CAT# 10421-022

)を鋳型として、GenBankに登録されたヒト $\beta$  ARK1 mRNA(Accession No.M80776)の塩基配列を基にPCR法にて増幅した。増幅したcDNA断片を、pBacPAK8 ベクター(Clontech)に挿入し、プラスミドを構築した。

- [0657] リコンビナント ヒト $\beta$  ARK1の発現は、BacPAK Baculovirus Expression System (Clontech, Cat# K1601-1)を用いて行った。 $1 \times 10^6$  cellsのSf-9を2. 5mLの10vol % FBS添加-TMN-FH Insect Medium (Pharmingen CAT# PM-21227M) 中で35mmディッシュに接着させ、一晩27°Cで培養した。翌日、培地を除き、500ngの上記プラスミド、Bsu36 I にて切断したBacPAK6 ウィルスDNA( $5 \mu L$ )、 $4 \mu L$ のBacfectorinを混合した同培地1. 5mLを加え5時間培養し、さらに培地1. 5mLを加えた後5日間培養した。このコトランスフェクションにより相同組換えが起こり、Sf-9に $\beta$  ARK1を発現させるための組換えウィルスが構築される。5日後の培養上清を回収し、プラークアッセイを行い、シングルplaquesを単離した。これをSf-9に感染させ、得られた培養上清をPassage 1 ( $1-3 \times 10^{11}$  pfu/mL)とした。 $3 \times 10^7$  cellsのSf-9に感染多度(M.O.I.) = 0. 1 (pfu/cell)となるようにPassage 1を添加し、スピナーフラスコを用いて5日間懸濁培養を行い、得られた培養上清をPassage 2 ( $4 \times 10^{10}$  pfu/mL)とし大量発現用のウィルス液とした。
- [0658]  $3 \times 10^9$  cells/200mLのSf-9にM.O.I.=100となるようにPassage 2を添加して感染させ、培地を添加して液量を2Lとし、更に3日間培養した。遠心により細胞を回収し、PBSで3回洗った後、100mLのLysis Buffer (20mmol/L HEPES-HCl pH7.2, 5mmol/L EDTA, 3mmol/L フェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)) に懸濁した。低温下で超音波処理にて細胞を破壊後、遠心(45,000×g, 15分)して上清を回収した(sup1)。得られた上清に終濃度250mmol/LとなるようにNaClを加え、超遠心(300,000×g, 60分)し、その後の上清を細胞粗抽出液とした(sup2)。

精製の方法は、文献(Benovic JL. Methods Enzymol 1991; 200: 351-362.; Kim C M, et al. Receptor 1993; 3: 39-55.; Sohleman P, et al. FEBS Letters 1993; 324: 59-62.)を参考にして行った。細胞粗抽出液をBuffer C (20mmol/L HEPES-HCl pH7.2, 5mmol/L EDTA, 0.02 vol % Triton X-100)で400mLにメスアップし、これをBuffer Cで平衡化した50mLのSP-Sepharose FF (Amersham Pharmacia Biotech)カラムにロ

ードした。Wash Buffer (50mmol/L NaCl / Buffer C)でカラムを洗浄後、NaClの濃度勾配で溶出した(50 – 300mmol/L NaCl for 125分, 流速4mL/分)。各フラクションについて抗GRK2抗体 (Santa-Cruz Cat# SC-562)を用いたEIAを行い、陽性フラクションを回収した(GRK2 =  $\beta$  ARK1)。これをBuffer Cで3倍に希釈し、Buffer Cで平衡化した5mLのHiTrap Heparinカラム (Amersham Pharmacia Biotech)にロードした。Wash Buffer (100mmol/L NaCl / Buffer C)でカラムを洗浄後、NaClの濃度勾配で溶出した(100 – 600mmol/L NaCl for 100分, 流速1mL/分)。EIAでの陽性フラクションを回収し、–80°C冷凍庫にて保存した。

#### [0659] (2) $\beta$ ARK1阻害活性測定

既報(Chen CY, et al. J Biol Chem 1993; 268: 7825–7831)に従い、ビオチン化-R RREEEESAAAというアミノ酸配列の合成ペプチドを用いた。この合成ペプチドは、公知の合成方法(例えば、Chen CY, et al. J Biol Chem 1993; 268: 7825–7831, Biochemistry 1991; 30: 5118–5125)を参考に合成することもできる。被験化合物を最終濃度の26倍となるように希釈したDMSO溶液2  $\mu$  Lを96-well plate(丸底)(FALCON 351190)に分注した(final 4 vol % DMSO)。9.25 kBq/well相当の[ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP (Amersham Pharmacia Biotech CAT# AH9968)を添加した基質液(1mmol/L ペプチド、20 mmol/L Tris-HCl pH7.5、2mmol/L EDTA、7.5mmol/L MgCl<sub>2</sub>、80  $\mu$  mol/L ATP、0.005 vol % Triton X-100)を調製し、化合物を分注したplateにこの基質液25  $\mu$  Lを加え、3分間振とうした。 $\beta$  ARK1を混合した酵素液(20mmol/L Tris-HCl pH7.5、2mmol/L EDTA、7.5mmol/L MgCl<sub>2</sub>、19~38nmol/L  $\beta$  ARK1、0.005 vol % Triton X-100)25  $\mu$  Lを加え、更に3分間振とうし、リン酸化反応を室温にて開始させた。60分後、100  $\mu$  Lの0.01 vol % Triton X-100添加100mmol/L リン酸水溶液でプレウェットし、同溶液150  $\mu$  Lで満たしたMultiscreen MA-PH plate (Millipore CAT# MAPH N0B10)に、反応液40  $\mu$  Lを添加し、室温で10分間振とうした。振とう10分後にMultiscreen Vacuum Manifoldを用いて吸引ろ過を行ない、180  $\mu$  Lの0.01 vol % Triton X-100添加100mmol/L リン酸水溶液で3回洗浄して遊離の[ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATPと被験化合物を除去した。PH plateのunderdrainを取り外して、PH plateを50°Cオーブン内で乾燥させ、SuperMix liquid scintillation cocktail (Wallac) 30  $\mu$  Lを加え、ホスホセルロース膜に浸

透する2時間後に放射活性をMicroBeta 1450 PLUS (Wallac)を用いて測定した。

[0660]  $IC_{50}$  値の算出には、GraphPad PRISM Ver.3.0 (Graphpad Software Inc.)を用いた。酵素非添加のデータあるいは、基質に酵素を添加する前にtermination bufferを加えたデータ、を阻害率100%として、非直線回帰分析"Sigmaoidal dose response"の計算式を選択して $IC_{50}$  値を算出した。その結果を表2に示した。表2の結果から、本発明化合物は非常に優れたβARK1阻害活性を有していることが認められる。よって、心不全の予防又は治療薬として有用であることが示唆される。

[0661]

結果(表2)

合成例番号	$\beta$ ARK1 $IC50 (\mu M)$
6	0.0040
16	0.0083
24	0.0080
30	0.0098
33	0.0078
35	0.0088
53	0.0020
55	0.0063
56	0.0032
58	0.0064
60	0.0045
75	0.0088
76	0.0093
81	0.0083
82	0.0093
85	0.0099
95	0.0087
97	0.0120
117	0.0039
118	0.0087
120	0.0037
121	0.0046
126	0.0075
127	0.0062
128	0.0028
129	0.0039
132	0.0077
135	0.0032
139	0.0079
144	0.0077
145	0.0077

[0662] 薬理試験例2

(Aurora A、CDK1/サイクリンB複合体、CDK2/サイクリンE複合体、CDK3/サイクリンE複合体に対する阻害活性)

Aurora A、CDK1/サイクリンB複合体、CDK2/サイクリンE複合体、CDK3/サイク

リンE複合体に対する阻害活性は、組換え蛋白質を用いたin vitroキナーゼアッセイにて測定した。Aurora A、CDK1/サイクリンB複合体、CDK2/サイクリンE複合体、CDK3/サイクリンE複合体はアップステート社製の組換え蛋白質(各々カタログ番号 #14-511、#14-450、#14-448、#14-487)を用い、製品添付書類に記載の方法に準じてアッセイを行った。被験物質を含まない場合の測定値を0%阻害、被験物質及び酵素を含まない場合の測定値を100%阻害として、50%阻害濃度IC<sub>50</sub>を算出した。

[0663] 本発明化合物のAurora Aに対するIC<sub>50</sub>値を表3、CDK1/サイクリンB複合体に対するIC<sub>50</sub>値を表4、CDK2/サイクリンE複合体に対するIC<sub>50</sub>値を表5、CDK3/サイクリンE複合体に対するIC<sub>50</sub>値を表6に示す。

[0664] 本発明化合物はAurora A、CDK1/サイクリンB複合体、CDK2/サイクリンE複合体、CDK3/サイクリンE複合体に活性を阻害した。このことから本発明化合物は腫瘍細胞の増殖を抑制することが期待される。

[0665] [表3-1]

Aurora Aに対する阻害活性

合成例番号	AuroraA IC50 (nM)
2	148
6	257
16	278
22	387
23	47
25	137
27	115
33	29
34	332
35	428
43	347
44	107
47	148
49	265
50	426
53	227
55	185
60	163
66	294
75	472
81	444
82	14
84	247
85	71
86	66
95	340
98	65
99	142
101	118
102	39
109	364
117	317
118	236
120	164
121	307
122	168
126	58
128	39
129	113
131	94
135	40
136	19
138	263

[0666] [表3-2]

139	106
140	247
144	88
145	76

[0667] [表4]

CDK1/サイクリンBに対する阻害活性

合成例番号	CDK1/ cyclinB IC50 (nM)
6	255
9	372
23	150
33	115
53	420
55	73
58	186
60	73
75	128
81	377
82	20
84	205
85	1.8
86	483
90	365
95	105
99	140
101	39
102	105
116	486
117	358
122	197
126	145
132	379
135	83
136	446
137	39
138	53
139	238
140	446
144	297
145	259

[0668] [表5-1]

CDK2/サイクリンEに対する阻害活性

合成例番号	CDK2 / cyclinE IC50 (nM)
2	82
3	199
4	335
6	26
8	171
9	40
11	192
13	417
14	224
15	40
16	37
19	190
23	30
24	50
25	366
30	172
31	372
33	33
35	45
39	143
40	340
42	434
44	160
47	260
50	435
53	51
55	44
56	390
58	107
60	37
72	335
74	302
75	131
76	294
79	171
80	154
81	93
82	15
83	343
84	44
85	2.4
86	274
88	449

[0669] [表5-2]

89	225
90	160
95	23
96	347
98	300
99	20
100	391
101	30
102	76
104	412
105	205
106	55
109	56
110	320
111	100
114	83
115	154
116	245
117	19
118	116
120	64
121	110
122	56
123	141
126	39
127	128
128	28
129	86
131	277
132	20
134	339
135	52
136	295
137	40
138	37
139	168
140	428
144	249
145	194

[0670] [表6-1]

CDK3/サイクリンEに対する阻害活性

合成例番号	CDK3 / cyclinE IC50 (nM)
2	128
3	391
4	468
6	28
9	81
11	355
14	410
15	88
16	50
18	380
19	242
23	47
24	75
25	448
30	128
31	353
33	33
35	80
39	367
44	157
47	343
53	45
55	23
56	304
58	47
60	16
66	333
67	371
72	180
74	163
75	41
76	124
79	266
80	165
81	55
82	5.9
84	44
85	0.60
86	85
88	386
89	105
90	70
95	22

[0671] [表6-2]

96	277
97	279
98	128
99	8.7
100	344
101	21
102	30
104	395
105	257
106	153
109	55
110	392
111	262
114	174
115	217
116	412
117	44
118	169
120	105
121	125
122	63
123	195
126	38
127	185
128	61
129	103
131	427
132	29
134	477
135	23
136	99
137	12
138	12
139	70
140	160
144	180
145	134

[0672] 薬理試験例3

(細胞増殖阻害活性／SW620, MIAPaCa-2, DU 145, NCI-H460, MDA-MB-231, KG-1a, IGROV1)

ATCCより購入した大腸癌細胞株SW620(カタログ番号:CCL-227)、肺癌株NCI-H460(カタログ番号:HTB-177)、前立腺癌細胞株DU 145(カタログ番号:HTB-81)、

乳癌細胞株MDA-MB-231(カタログ番号:HTB26)、白血病細胞株KG-1a(カタログ番号:CCL-246.1)、大日本製薬より購入した膵臓癌細胞株MIAPaCa-2(カタログ番号:CRL-1420)、The Netherlands Cancer Instituteより分与された卵巣癌細胞株IGROV1を用いて評価を行った。細胞の培養は、おののの細胞株の供給元の推奨条件、IGROV1に関してはCancer Res 59: 4559-4563, 1999に記載の方法にて行った。各種濃度の被験物質を含む溶液に、培地に懸濁した細胞を加え、37°C、5%CO<sub>2</sub> インキュベーターにて培養した。4日後、Cell Counting Kit-8にて細胞数を測定した。被験物質を含まない場合の測定値を0%阻害、被験物質及び細胞を含まない場合の測定値を100%阻害として、IC<sub>50</sub> を算出した。

[0673] 本発明化合物の7種類の細胞株に対するIC<sub>50</sub> 値を表7～13に示す。

[0674] [表7-1]

SW620に対する増殖阻害活性

合成例番号	SW620 IC50 (μM)
1	1.6
2	1.2
3	1.7
4	2.0
6	1.5
11	1.6
16	1.2
19	2.9
20	1.3
22	1.7
23	0.5
24	0.9
25	1.6
30	1.8
31	2.7
33	0.4
35	0.7
39	2.0
40	2.3
42	2.2
50	2.5
53	1.3
55	0.3
56	1.1
58	0.5
59	2.2
60	0.3
67	3.0
72	2.4
74	2.7
75	0.5
76	0.9
79	2.4
80	2.3
81	0.8
82	0.2
84	1.6
85	0.3
88	2.9
89	2.2
90	1.3
94	1.8
95	0.4
96	2.3

[0675] [表7-2]

98	0.5
99	0.7
100	3.3
101	2.0
104	1.0
105	1.5
111	2.3
114	0.7
115	0.7
116	1.0
117	0.5
118	2.0
119	2.6
120	0.8
121	0.5
122	1.1
123	2.3
126	1.5
127	0.7
128	0.9
129	0.8
130	2.7
131	3.0
132	0.6
134	1.9
135	0.3
137	0.2
138	2.1
144	3.3

[0676] [表8]

MIAPaCa-2に対する増殖阻害活性

合成例番号	MIAPaCa-2 IC50 ( $\mu$ M)
16	4.4
23	3.5
24	4.8
33	4.5
53	4.7
55	4.1
58	4.0
60	4.4
75	3.9
76	4.9
81	4.7
82	2.5
85	1.8
95	4.6
98	4.0
99	4.5
121	4.6
128	3.2
132	3.7
135	4.1
137	3.1
138	4.3

[0677] [表9]

DU145に対する増殖阻害活性

合成例番号	DU 145 IC50 (μM)
16	3.2
23	1.6
24	3.2
30	2.7
33	1.7
35	2.5
44	4.5
53	1.5
55	0.9
56	2.5
58	0.9
59	4.2
60	0.9
72	3.5
74	3.9
75	1.1
76	1.8
79	3.1
80	4.1
81	1.1
82	0.4
84	3.4
85	1.3
89	4.5
90	1.9
94	4.2
95	1.1
96	3.6
98	4.4
99	1.7
101	4.4
115	3.2
116	3.4
117	2.2
120	3.3
121	3.4
122	4.5
126	3.7
127	3.0
128	1.7
129	2.6
132	1.4
135	0.5
137	0.4
138	2.3

[0678] [表10]

NCI-H460に対する増殖阻害活性

合成例番号	NCI-H460 IC50 (μM)
16	3.2
23	1.4
25	3.2
30	4.1
33	3.6
53	2.4
55	0.8
56	2.5
58	1.3
60	1.5
75	2.0
76	1.5
81	1.3
82	0.4
84	3.2
85	1.2
90	2.5
94	2.0
95	1.2
96	3.9
98	1.8
99	4.1
117	2.8
120	1.9
121	2.2
122	4.0
126	4.2
127	3.1
128	1.1
129	2.7
132	1.7
135	0.9
137	0.4
138	1.6

[0679] [表11]

MDA-MB-231に対する増殖阻害活性

合成例番号	MDA-MB-231 IC50 (μM)
3	4.7
6	2.6
16	4.4
23	1.6
24	3.8
33	2.0
53	4.0
55	3.2
58	4.7
60	4.5
75	3.6
76	4.6
81	4.2
82	2.1
84	4.8
85	2.5
90	4.4
94	2.8
98	2.6
99	3.0
104	4.9
114	4.7
115	3.9
117	2.5
122	3.1
127	4.3
128	4.6
132	1.9
135	1.6
137	1.9

[0680] [表12]

IGROV1に対する増殖阻害活性

合成例番号	IGROV1 IC50 (μM)
1	4.6
3	4.9
6	4.3
11	4.8
23	1.3
24	4.6
33	2.7
50	4.8
55	2.7
76	2.7
81	2.4
82	0.9
85	1.8
94	4.5
99	4.4
104	4.7
115	4.8
116	4.9
117	2.7
120	4.8
121	4.8
122	4.9
127	4.9
128	3.5
129	4.8
132	1.4
135	1.5
137	3.0
138	4.5

[0681] [表13-1]

KG-1aに対する増殖阻害活性

合成例番号	KG-1a IC50 ( $\mu$ M)
1	<0.1
2	<0.1
3	0.1
4	0.1
5	<0.1
6	<0.1
9	<0.1
11	<0.1
14	0.2
16	<0.1
20	0.1
22	<0.1
23	<0.1
24	<0.1
25	<0.1
26	0.2
27	0.1
33	<0.1
34	0.1
35	<0.1
39	<0.1
40	0.2
42	<0.1
43	0.2
44	<0.1
47	<0.1
49	<0.1
50	<0.1
53	0.3
55	<0.1
56	0.4
58	0.3
60	0.3
75	<0.1
76	0.3
81	<0.1
82	<0.1
84	0.2
85	<0.1
95	0.1
98	0.3
99	0.3
100	0.3
104	<0.1

[0682] [表13-2]

105	0.1
106	<0.1
108	0.3
109	<0.1
111	0.5
114	<0.1
115	<0.1
116	0.2
117	<0.1
118	<0.1
119	0.3
120	<0.1
121	<0.1
122	<0.1
124	0.1
126	<0.1
127	<0.1
128	<0.1
129	<0.1
132	<0.1
134	<0.1
135	<0.1
137	<0.1

[0683] 各表の結果から、本発明化合物は大腸癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、脾臓癌、白血病の細胞株の試験管内での増殖を抑制した。このことから本発明化合物は生体内においても抗腫瘍効果を示すことが期待される。また、本発明化合物が大腸癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、脾臓癌、白血病治療剤となることも期待される。

[0684] 薬理試験例4

(抗腫瘍活性評価／マウス・ゼノグラフトモデル)

ATCCより購入したヒト前立腺癌細胞DU 145(カタログ番号:HTB-81)及びヒト大腸癌細胞SW620(カタログ番号:CCL-227)を用いて評価を行った。細胞の維持は、ATCCの推奨条件にて行った。培養細胞をトリプシン処理にて回収し、ハンクス液の細胞懸濁液とした後、DU 145では雄性の、SW620では雌性のBalb/cヌードマウス(日本チャールズリバー)をそれぞれ用い、右鼠頸部皮下に移植した。各群の平均腫瘍体積が200～250mm<sup>3</sup>に達したときより、被験化合物(DU 145では合成例35、60、99、126の化合物、SW620では合成例35、126の化合物)を1日1回、DU 145では14日

間、SW620では17日間、ゾンデを用い経口投与した。1週間に2回、及び最終投与の翌日に、腫瘍体積を測定した。腫瘍体積(TV)は腫瘍の長径(A)と短径(B)から次の計算式より求めた。

$$TV = 1/2 \times A \times B \times B$$

(参考文献 Thomas Corbett et. al. In Vivo Methods for Screening and Preclinical Testing. Anticancer Drug Development Guide. Humana Press. 1997: 75-99)

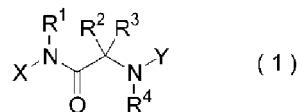
[0685] 図1及び図2で示されるとおり、ヒト前立腺癌細胞DU 145ゼノグラフトモデル及びヒト大腸癌細胞SW620ゼノグラフトモデルにおいて、本発明化合物は経口投与によって腫瘍増殖を抑制した。このことから本発明化合物は臨床においても経口投与によって抗腫瘍効果を示すことが期待される。

### 産業上の利用可能性

[0686] 本発明化合物は、 $\beta$  ARK1阻害活性を示すため、心不全の予防・治療薬として用いることができ、医薬品として有用である。更には、抗腫瘍活性、特にAuroraキナーゼ及びCDKのデュアル阻害作用を有し、癌などの細胞増殖性疾患にも有用である。

## 請求の範囲

[1] 式(1)：



式中、

$\text{R}^1$ は、水素原子を意味し、

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して、水素原子; 水酸基、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ基、ベンジルオキシ基、 $-\text{CONH}_2$ 及びフェニル基から選択される置換基で任意に置換されていてもよい $\text{C}_{1-4}$ アルキル基; 又はフェニル基を意味するか、あるいは

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、一緒になって $-(\text{CH}_2)_n-$ を形成し、ここで、該nは、2、3、4若しくは5の整数を意味するか、又は

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、それらが結合する炭素原子と共に $\text{C}=\text{O}$ を形成し、

$\text{R}^4$ は、水素原子を意味するか、又は

$\text{R}^4$ 及び $\text{R}^2$ は、一緒になって $-(\text{CH}_2)_m-$ を形成し、ここで、該mは、1、2、3若しくは4の整数を意味し、

Yは、置換基 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ で任意に置換された $\text{C}_{6-10}$ アリール基又は $\text{C}_{4-9}$ ヘテロシリケル基であり、

ここで、該置換基 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は、それぞれ独立して、

水素原子;

ハロゲン原子;

水酸基;

ニトロ基;

シアノ基;

ホルミル基;

$-\text{NHCOR}^{11}$ 、

ここで、 $\text{R}^{11}$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル基、アミノ基、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ基、ジ $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ基、又は水酸基で任意に置換されていてもよい

$C_{1-4}$  アルコキシ基を意味する;

$-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{12}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 又は $-NHSO_2R^{12}$ 、

ここで、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-4}$  アルキル基を意味する;

アミノ基;

$-CONH_2$ ;

$-CO_2H$ ;

$C_{1-4}$  アルキルアミノ基、ジ $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基又はジ $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基、

ここで、これらの基は、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、及び水酸基で任意に置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基から選択される置換基で任意に置換されていてもよい;

$C_{3-6}$  シクロアルキルアミノカルボニル基;

ベンジルオキシアミノカルボニル基;

$C_{1-4}$  アルコキシアミノカルボニル基;

$N-C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基;

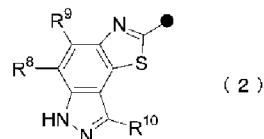
$C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基又は $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基、

ここで、これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$  及び $-CO_2H$ から選択される置換基で任意に置換されていてもよい;あるいは

1~3個の窒素原子を含む5~6員の单環式ヘテロシクリル基

を意味し、

Xは、式(2):



式中、

$R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、

水素原子;

ハロゲン原子;

$C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基;

$-CO_2H$ ;

ニトロ基; 又は

ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基及び $-CO_2H$ から選択される置換基で任意に置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、を意味する

の基あるいはその互変異性体の基を意味する

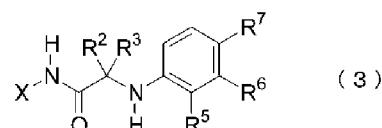
で表される  $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

[2]  $R^2$  又は  $R^3$  の一方が水素原子であり、もう一方が水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、ベンジルオキシ基、 $-CONH_2$  及びフェニル基から選択される置換基で置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、又はフェニル基であるか、 $R^2$  及び  $R^3$  が共に水素原子であるか、又は共に  $C_{1-4}$  アルキル基であるか、あるいは  $R^2$  及び  $R^3$  が、一緒になって $-(CH_2)_n-$  を形成し、ここで、該  $n$  は、2、3、4 若しくは5の整数を意味する、請求項1に記載の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

[3]  $R^2$  及び  $R^3$  が、共に水素原子、若しくは共にメチル基であるか、又は  $R^2$  及び  $R^3$  が、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、シクロプロパンを形成する、請求項2に記載の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

[4]  $Y$  が、置換基  $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  で任意に置換されたフェニル基であり、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  は、前記定義のとおりである、請求項1に記載の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

[5] 式(3):



式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $X$  は、前記定義のとおりである、

で表される、請求項1に記載の $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

[6]  $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ のうち少なくとも一つが水素原子であり、

残り二つが、それぞれ独立して、ハロゲン原子；水酸基； $-NHCOR^{11}$ 、ここで、 $R^{11}$ は、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、又は水酸基で任意に置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基を意味する； $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2R^{12}$ 、ここで、 $R^{12}$ は、 $C_{1-4}$ アルキル基を意味する； $-CONH_2$ ； $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基、ここで、該 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基又はジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基は、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、及び $-CO_2(CH_2)_pOH$ から選択される置換基で任意に置換されていてもよく、該 $p$ は、1、2若しくは3の整数を意味する； $C_{3-6}$ シクロアルキルアミノカルボニル基；ベンジルオキシアミノカルボニル基； $C_{1-4}$ アルコキシアミノカルボニル基； $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又は $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基、ここで、該 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又は $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 及び $-COOH$ から選択される置換基で任意に置換されていてもよい、である、請求項5に記載の $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

[7]  $R^9$ が、水素原子又はトリフルオロメチル基であり、 $R^8$ 及び $R^{10}$ が水素原子である、請求項1記載の $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

[8]  $2-(4-\text{クロロ}-3-\text{ヒドロキシフェニルアミノ})-\text{N}-(6\text{H}-\text{ピラゾロ}[4', 3':3, 4]$

ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、

$2-(3-\text{ヒドロキシフェニルアミノ})-2-\text{メチル}-\text{N}-(6\text{H}-\text{ピラゾロ}[4', 3':3, 4]$ ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

$2-(4-\text{クロロフェニルアミノ})-3-\text{ヒドロキシ}-\text{N}-(6\text{H}-\text{ピラゾロ}[4', 3':3, 4]$ ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

$2-(4-\text{クロロフェニルアミノ})-2-\text{メチル}-\text{N}-(6\text{H}-\text{ピラゾロ}[4', 3':3, 4]$ ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

2-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
1-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
2-クロロ-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-安息香酸エチルエステル、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
1-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
1-(4-フルオロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド、  
2-(4-クロロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオニアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-ベンズアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
2-(4-クロロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-

イル)−プロピオニアミド、

2−クロロ−5−[1−メチル−1−(4−トリフルオロメチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イルカルバモイル)−エチルアミノ]−ベンズアミド、

1−(4−クロロフェニルアミノ)−N−(4−メチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イル)−シクロプロパンカルボキサミド、

N−エチル−2−フルオロ−5−[1−メチル−1−(4−トリフルオロメチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イルカルバモイル)−エチルアミノ]−ベンズアミド、

2−クロロ−N−エチル−5−[1−メチル−1−(4−トリフルオロメチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イルカルバモイル)−エチルアミノ]−ベンズアミド、

2−(3−アセチルアミノ−4−クロロフェニルアミノ)−2−フェニル−N−(4−トリフルオロメチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イル)−アセトアミド、

2−クロロ−N−シクロプロピル−5−[1−メチル−1−(4−トリフルオロメチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イルカルバモイル)−エチルアミノ]−ベンズアミド、

2−(4−フルオロ−3−プロピオニルアミノ−フェニルアミノ)−2−メチル−N−(4−トリフルオロメチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イル)−プロピオニアミド、

2−(3−アセチルアミノ−4−フルオロフェニルアミノ)−2−メチル−N−(4−トリフルオロメチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イル)−プロピオニアミド、

2−メチル−2−(3−スルファモイルフェニルアミノ)−N−(4−トリフルオロメチル−6H−ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2−d]チアゾール−2−イル)−プロピオニアミド、

N−カルバモイルメチル−2−クロロ−5−[1−メチル−1−(4−トリフルオロメチ

ル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
 3-{2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-プロピオン酸、  
 2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
 4-{2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-酪酸、  
 {2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-酢酸、  
 2-[4-クロロ-3-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
 2-[4-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-フェニルアミノ]-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、及び  
 2-(3-メトキシフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド  
 からなる群から選択される請求項1に記載のα-アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

- [9] 2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
 2-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

2-(4-クロロフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
1-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
2-クロロ-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-安息香酸エチルエステル、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
1-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
1-(4-フルオロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド、  
2-(4-クロロ-3-プロピオニルアミノ-フェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-ベンズアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラ

ゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-(4-クロロ-3-プロピオニルアミノフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

1-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(4-メチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、

N-エチル-2-フルオロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-クロロ-N-エチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-フェニル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、

2-クロロ-N-シクロプロピル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

2-(4-フルオロ-3-プロピオニルアミノフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

2-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

2-メチル-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

N-カルバモイルメチル-2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、

3-{2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-プロピオン酸、

2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニルアミノ)-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

4-{2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-酪酸、

{2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンゾイルアミノ}-酢酸、及び

2-[4-クロロ-3-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド

からなる群から選択される請求項1に記載の $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

- [10] 2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
 2-[4-クロロ-3-(2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニルアミノ]-2-メチル-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、

2-(3-メトキシフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(4-クロロフェニルアミノ)-2-メチル-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
2-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-アセトアミド、  
1-(3-アセチルアミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-シクロプロパンカルボキサミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-(6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-シクロプロピルアミノ]-ベンズアミド、  
2-クロロ-N-メチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
2-クロロ-N-エチル-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
2-メチル-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-N-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド、  
N-カルバモイルメチル-2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ]-ベンズアミド、  
4-{2-クロロ-5-[1-メチル-1-(4-トリフルオロメチル-6H-ピラゾロ[4', 3':3, 4]ベンゾ[1, 2-d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-エチルアミノ}-ベンズイルアミノ}-酪酸

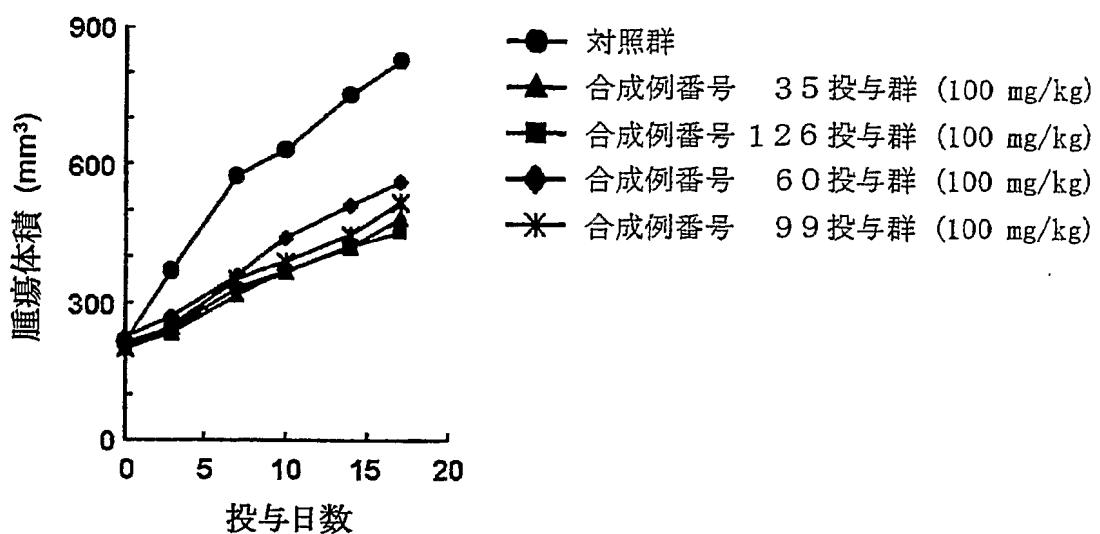
からなる群から選択される請求項1に記載のα-アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

[11] 請求項1～10のいずれか1項に記載のα-アミノ酸誘導体、あるいはその医学的

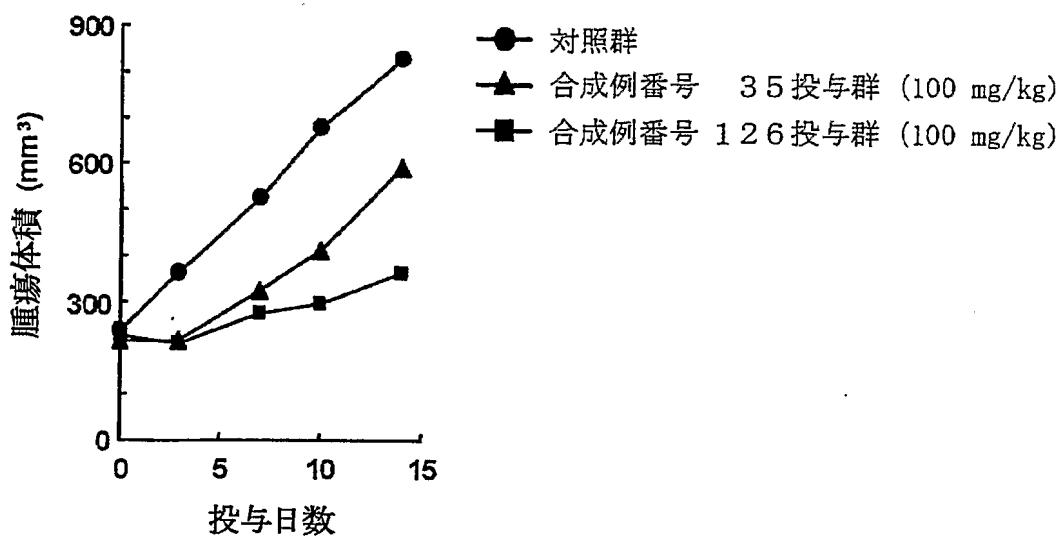
に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物。

- [12] 請求項1～9のいずれか1項に記載の $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物を有効成分として含む $\beta$ ARK1阻害剤。
- [13] 請求項1～9のいずれか1項に記載の $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物を有効成分として含む、心不全の予防又は治療のための薬剤。
- [14] 請求項1～8及び10のいずれか1項に記載の $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物を有効成分として含む抗腫瘍剤。
- [15] 腫瘍が、大腸癌、直腸癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、又は白血病から選択される、請求項14記載の抗腫瘍剤。
- [16] 請求項1～8及び10のいずれか1項に記載の $\alpha$ -アミノ酸誘導体、あるいはその医学的に許容される塩、プロドラッグ又は溶媒和物を有効成分として含むオーロラキナーゼ／サイクリン依存性キナーゼデュアル阻害剤。

[図1]



[図2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/063092

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D513/04(2006.01)i, A61K31/429(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,  
A61P9/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D513/04, A61K31/429, A61K31/4439, A61P9/04, A61P35/00, A61P43/00

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
Caplus (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-502133 A (Astex Technology Ltd.), 19 January, 2006 (19.01.06), & WO 2004/014922 A1 & AU 2003255767 A1 & EP 1546156 A1 & US 2006/135516 A1	1-16
A	Stuart EMANUEL et al., The In vitro and In vivo Effects of JNJ-7706621: A Dual Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinases and Aurora Kinases, CANCER RES., 1 October 2005, vol.65, no.19, p.9038-9046	1-16
A	JP 2004-524277 A (Bristol-Myers Squibb Pharma Co.), 12 August, 2004 (12.08.04), & US 6291504 B1 & WO 2002/34721 A1 & AU 200112168 A & EP 1414804 A1	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 September, 2007 (14.09.07)

Date of mailing of the international search report  
25 September, 2007 (25.09.07)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/063092

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/011693 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 February, 2005 (10.02.05), & US 2005/032828 A1 & EP 1653957 A1 & JP 2007-501234 A	1-16
A	WO 2005/019190 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.), 03 March, 2005 (03.03.05), & AU 2004267094 A1 & CA 2536253 A1 & US 2005/148640 A1 & US 7157476 B2 & EP 1660467 A2 & JP 2007-512230 A	1-16
A	JP 11-130761 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 May, 1999 (18.05.99), (Family: none)	1-16
A	Minoru IINO et al., Rational Design and Evaluation of New Lead Compound Structures for Selective βARK1 Inhibitors, J. MED. CHEM., 23 May 2002, vol.45, no.11, p.2150-2159	1-16
A	JP 09-505029 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 May, 1997 (20.05.97), & WO 95/03298 A1 & AU 9471956 A	1-16
A	JP 2003-321472 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 November, 2003 (11.11.03), (Family: none)	1-16
A	JP 62-010090 A (Boehringer Mannheim GmbH), 19 January, 1987 (19.01.87), & EP 207483 A & DE 3524067 A & US 4831032 A & EP 207483 B & DE 3684367 G	1-16

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D513/04(2006.01)i, A61K31/429(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D513/04, A61K31/429, A61K31/4439, A61P9/04, A61P35/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Cplus(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2006-502133 A(アステックス、セラピューティックス、リミテッド)2006.01.19 & WO 2004/014922 A1 & AU 2003255767 A1 & EP 1546156 A1 & US 2006/135516 A1	1-16
A	Stuart EMANUEL et al., The In vitro and In vivo Effects of JNJ-7706621: A Dual Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinases and Aurora Kinases, CANCER RES., 1 October 2005, vol. 65, no. 19, p. 9038-9046	1-16

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  14.09.2007	国際調査報告の発送日  25.09.2007
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 谷尾 忍 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 9550

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-524277 A(プリストルーマイヤーズ スクイブ ファーマカンパニー)2004.08.12 & US 6291504 B1 & WO 2002/34721 A1 & AU 200112168 A & EP 1414804 A1	1-16
A	WO 2005/011693 A1(中外製薬株式会社)2005.02.10 & US 2005/032828 A1 & EP 1653957 A1 & JP 2007-501234 A	1-16
A	WO 2005/019190 A2(VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED)2005.03.03 & AU 2004267094 A1 & CA 2536253 A1 & US 2005/148640 A1 & US 7157476 B2 & EP 1660467 A2 & JP 2007-512230 A	1-16
A	JP 11-130761 A(大塚製薬株式会社)1999.05.18(ファミリーなし)	1-16
A	Minoru IINO et al., Rational Design and Evaluation of New Lead Compound Structures for Selective $\beta$ ARK1 Inhibitors, J. MED. CHEM., 23 May 2002, vol. 45, no. 11, p. 2150-2159	1-16
A	JP 09-505029 A(藤沢薬品工業株式会社)1997.05.20 & WO 95/03298 A1 & AU 9471956 A	1-16
A	JP 2003-321472 A(武田薬品工業株式会社)2003.11.11(ファミリーなし)	1-16
A	JP 62-010090 A(ベーリンガー・マンハイム・グゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング)1987.01.19 & EP 207483 A & DE 3524067 A & US 4831032 A & EP 207483 B & DE 3684367 G	1-16