

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-530233

(P2009-530233A)

(43) 公表日 平成21年8月27日 (2009. 8. 27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/04 (2006.01)	C O 7 D 417/04 C S P	4 C O 5 O
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 Q	4 C O 6 3
A61K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 C O 6 5
A61K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C O 8 6
A61K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 212 頁) 最終頁に続く		

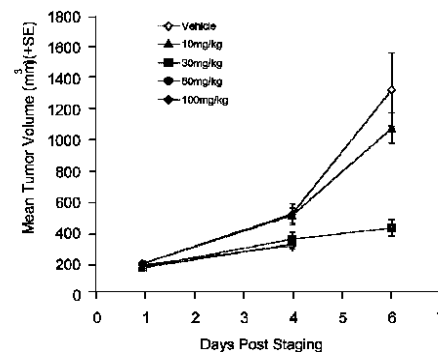
(21) 出願番号	特願2008-555474 (P2008-555474)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成19年2月14日 (2007. 2. 14)		スイス国 ツェーハー ー 4 0 0 2 パーゼ ル, リヒトシュトラーセ 3 5
(85) 翻訳文提出日	平成20年10月8日 (2008. 10. 8)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/062157	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(87) 国際公開番号	W02007/095588	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開日	平成19年8月23日 (2007. 8. 23)		
(31) 優先権主張番号	60/773, 476		
(32) 優先日	平成18年2月14日 (2006. 2. 14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/876, 729		
(32) 優先日	平成18年12月22日 (2006. 12. 22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P I - 3 キナーゼインヒビターおよびそれらの使用方法

(57) 【要約】

ホスファチジルイノシトール (P I) 3 キナーゼインヒビター化合物、その医薬的に許容される塩およびプロドラッグ；単独または少なくとも1つのさらなる治療薬剤と組み合わせた上述の新規化合物と医薬的に許容されるキャリアとを含む組成物；ならびに成長因子、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ、リン脂質キナーゼ、G-タンパク質共役受容体およびホスファターゼの異常な活性によって特徴付けられる増殖性疾患の予防または処置における、単独または少なくとも1つのさらなる治療薬剤と組み合わせた上述の新規化合物の使用。

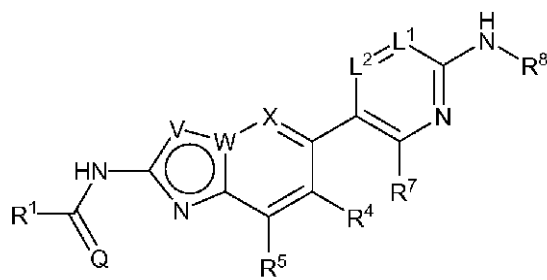


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩であって、

式中：

QはOまたはSであり；

XはC R³またはNであり；

WはCまたはNであり；

VはC R²、OまたはSであり；

L¹はC R⁹またはNであり；

L²はC R⁶またはNであり；

20

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R²、R³、R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、イミノ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

30

40

R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される；

化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容され

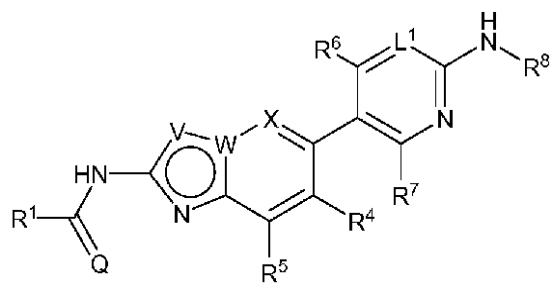
50

る塩。

【請求項 2】

式 I a :

【化 2】



10

を有する請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩であって、

式中、 R^2 、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択される；

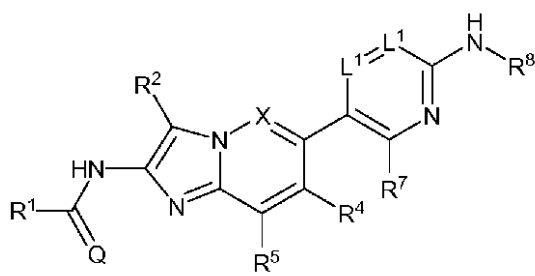
20

化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

式 I I :

【化 3】



30

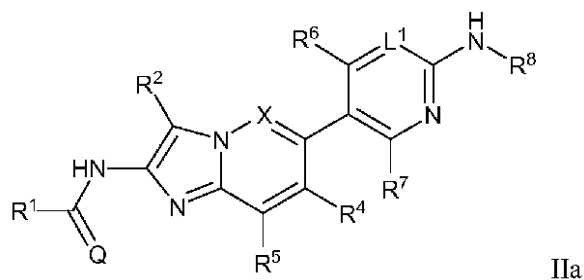
を有する請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩。

40

【請求項 4】

式 I I a :

【化 4】



を有する請求項 3 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩であって、

式中、 R^2 、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル) アミノ、(カルボキシルエステル) オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択される；

化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

(a) ~ (g) :

(a) R^8 は水素であること；

(b) L^2 は N または CR^6 であり、ここで、 R^6 は H であること；

(c) R^7 は、水素、アルキルまたはアミノであること；

(d) X は N または CR^3 であり、ここで、 R^3 は、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであること；

(e) R^4 は、水素、ハロまたはアルキルであること；

(f) R^5 は、水素、ハロまたはアルキルであること；および

(g) Q は O であること；

のうち 1 つ以上を有する、請求項 4 に記載の化合物

【請求項 6】

R^1 がメチルまたはトリフルオロメチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 がメチルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、水素、クロロ、プロモ、メチルアミド-N-フェニル、フルオロフェニル、フェニル、フェニルアルキニル、アミノメチルアルキニルおよびアミドフェニルからなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 がプロモまたはアミドフェニルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

X が CR^3 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^3 が水素である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R⁴ および R⁵ が両方とも水素である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁶ が水素である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 14】

R⁷ が水素である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁸ が水素またはアセチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁸ が水素である、請求項 15 に記載の化合物。

10

【請求項 17】

R⁹ が、水素、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、メチルおよびブロモからなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 18】

R⁹ が、水素、トリフルオロメチルおよびメトキシからなる群から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

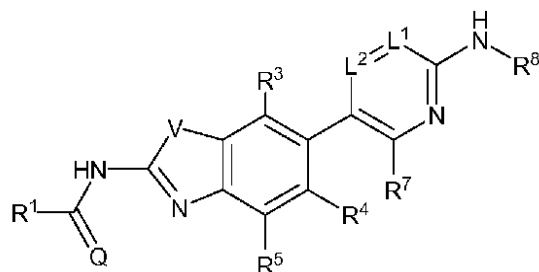
表 1 もしくは表 3 から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩。

20

【請求項 20】

式 I I I :

【化 5】



III

30

を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩であって、

式中：

Q は O または S であり；

V は O または S であり；

L¹ は C R⁹ または N であり；

L² は C R⁶ または N であり；

R¹ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；R³、R⁷ および R⁹ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチ

40

50

オカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、イミノ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

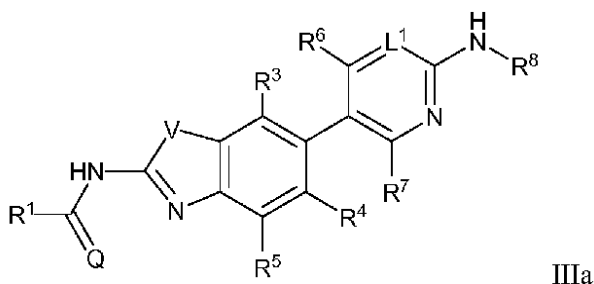
R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される；

化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 21】

式 IIIa：

【化 6】



を有する請求項 20 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩であって、

式中、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択される；

化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 22】

R^1 が、メチル、メトキシ、モルホリニル-N-プロピル、ピペリジル-N-メチル、モルホリニル-N-メチル、ピペリジル-N-エトキシ、ピペリジル-N-プロピル、メチルアミノおよびモルホリニル-N-エトキシからなる群から選択される、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^1 が、メチル、モルホリニル-N-プロピル、ピペリジル-N-プロピルおよびメチル

アミノからなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

X が C R³ であり、R³ が水素である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R⁴ が水素である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R⁵ が水素である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R⁶ が、水素、トリフルオロメチルおよびメチルからなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

10

【請求項 2 8】

R⁶ が水素である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R⁷ が水素である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R⁸ が、水素、プロピル、テトラヒドロピラニル、ピペリジルおよびアセチルである、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R⁸ が水素である、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

20

R⁹ が、水素、メチル、フルオロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノおよびジメチルアミノメチルからなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

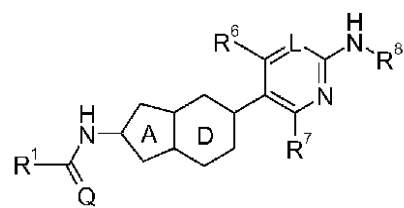
【請求項 3 3】

表 2 から選択される請求項 2 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 3 4】

式 I V :

【化 7】



IV

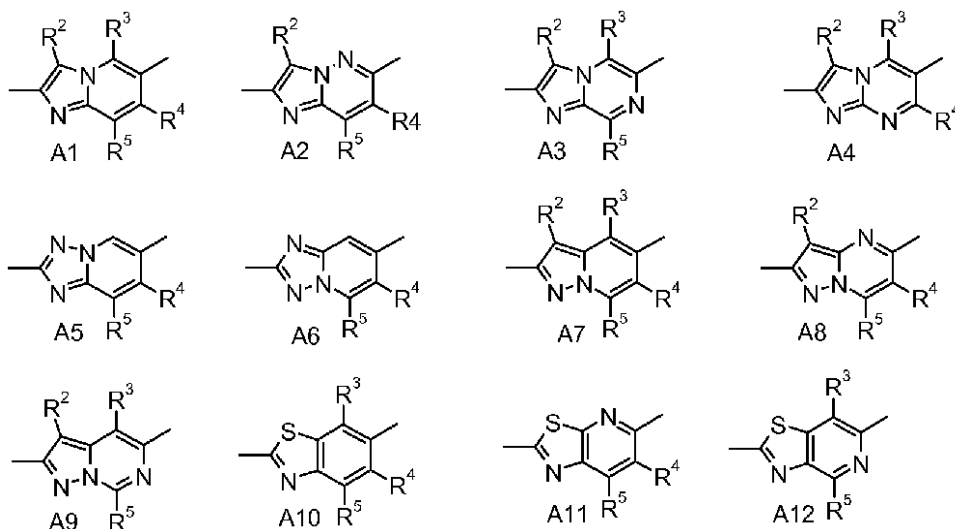
30

を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩であって、

式中：

環 A D は

【化 8】



10

から選択され；

QはOまたはSであり；

LはCR⁹またはNであり；

R¹は-Z-Y-R¹⁰を表し；

Zは-NHCH₂C(R¹¹)R¹²-であり；

20

Yは結合または-CON(R¹³)-であり；

R²、R³、R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

30

R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

40

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。

R¹⁰は、C₁～C₆-アルキルアミノカルボニル、C₁～C₆-アルコキシカルボニルであり、各アルキルは独立して、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基またはC₁～C₆-アルコキシ基で必要に応じて置換されているか、あるいはR¹⁰は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環式ヘテロ芳香族環であり、該環は、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基、C₁～C₆-アルキル基またはC₁～C₆-アルコキシ基で必要に応じて置換されており、該アルキルおよびアルコキシは、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基またはC₁～C₆-アルコキシ基で必要に応じてさらに置換されており；

50

R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、該アルキル基は、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基または $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されており；

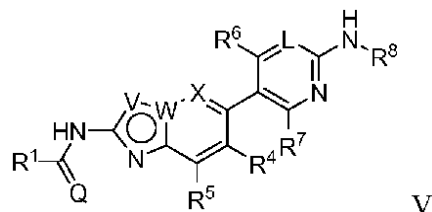
R^{13} は水素または $C_1 \sim C_6$ -アルキルである；

化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 35】

式 V：

【化 9】



を有する請求項 34 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩であって、

式中：

Q は O または S であり；

X は CR^3 または N であり；

W は C または N であり；

V は CR^2 、O、N または S であり；

L^1 は CR^9 または N であり；

R^1 は $-Z-Y-R^{10}$ を表し；

Z は $-NHCH_2C(R^{11})R^{12}-$ であり；

Y は結合または $-CON(R^{13})-$ であり；

R^2 、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、 $-CO-R^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される 3 員環～7 員環からなる群から選択され；

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニルであり、各アルキルは独立して、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基または $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されているか、あるいは R^{10} は、酸素、窒素および

硫黄からなる群から選択される 1 個以上の環ヘテロ原子を有する単環式ヘテロ芳香族環であり、該環は、1 個以上のハロ基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基または $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されており、該アルキルおよびアルコキシは、1 個以上のハロ基、ヒドロキシ基または $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、該アルキル基は、1 個以上のハロ基、ヒドロキシ基または $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されており；

R^{13} は水素または $C_1 \sim C_6$ -アルキルである；

化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩

10

【請求項 36】

Q が O である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

X が CH または N である、請求項 35 または 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

W が N である、請求項 35 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 39】

V が CH である、請求項 35 ～ 38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

20

L が CR^9 であり、 R^9 が、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル、オキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル ($C_1 \sim C_6$ -アルキル) アミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニル ($C_1 \sim C_6$ -アルキル) アミノであり、該アルキルおよびアルコキシが、1 個以上のハロ、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ -アルコキシで必要に応じてさらに置換されている、請求項 35 ～ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 41】

R^9 が水素またはトリフルオロメチルである、請求項 35 ～ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

Z がエチレンアミノである、請求項 35 ～ 41 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 43】

Y が $-CON(H)-$ である、請求項 35 ～ 42 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 44】

40

R^1 が $-Z-Y-R^{10}$ を表し、Y が結合を表し、 R^{10} が、必要に応じて置換されたテトラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基およびイソオキサゾリル基から選択される単環式ヘテロ芳香族環であり、該必要に応じた置換基が、メチル、エチル、イソプロピルまたは 2-フルオロエチルから選択される、請求項 35 ～ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 45】

R^1 が、2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミノ、2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミノ、2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミノ、2-[2-(2-フルオロエチル)-2H-テトラゾール-5-イル]エチルアミノまたは 2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノである、請求項 35 ～ 44 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

医薬的に許容されるキャリアと、治療有効量の請求項 2 1 または 3 3 に記載の化合物とを含む、医薬組成物。

【請求項 5 0】

医薬的に許容されるキャリアと、治療有効量の請求項 3 4 に記載の化合物とを含む、医薬組成物。

【請求項 5 1】

医薬的に許容されるキャリアと、治療有効量の請求項 3 5 または 4 7 に記載の化合物とを含む、医薬組成物。

【請求項 5 2】

患者における A k t のリン酸化を阻害する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を該患者に投与する工程を含む、方法。 10

【請求項 5 3】

ホスファチジルイノシトール (P I) 、ホスファチジルイノシトールリン酸 (P I P) またはホスファチジルイノシトール二リン酸 (P I P ₂) から選択される基質のリン酸化を阻害するための方法であって、該基質およびそのキナーゼを請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物に接触させる工程を含む、方法。

【請求項 5 4】

前記基質が、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルイノシトール-4-リン酸、ホスファチジルイノシトール-5-リン酸またはホスファチジルイノシトール-4, 5-二リン酸から選択され、前記キナーゼが P I 3-K である、請求項 5 3 に記載の方法。 20

【請求項 5 5】

P I 3-K 活性を調節することによって状態を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする患者に、有効量の請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 5 6】

患者における P I 3-K 活性を阻害するための方法であって、P I 3-K 活性を阻害するのに有効な量の請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 5 7】

患者における癌の障害を処置する方法であって、P I 3-K 活性を阻害するのに有効な量の請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。 30

【請求項 5 8】

請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物と細胞とを接触させる工程を含む、A k t のリン酸化を調節する方法。

【請求項 5 9】

癌の処置に使用するための、請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 0】

癌に対する処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。 40

【請求項 6 1】

呼吸器疾患、アレルギー、関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ障害、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血性ショック、癌などの増殖性障害、アテローム性動脈硬化症、移植後の同種移植片拒絶反応、糖尿病、卒中、肥満または再狭窄の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、新規ホスファチジルイノシトール (P I) 3-キナーゼインヒビター化合物 50

、その医薬的に許容される塩およびプロドラッグに関する。本発明はさらに、単独または少なくとも1つのさらなる治療薬剤と組み合わせた上述の化合物を含み、場合により医薬的に許容されるキャリアと組み合わせた組成物に関する。本発明はさらに、多くの疾患、特に、成長因子、受容体チロシンキナーゼ、タンパク質セリン／スレオニンキナーゼ、G-タンパク質共役受容体、リン脂質キナーゼおよびホスファターゼのうち1つ以上の異常な活性によって媒介される疾患の予防または処置における、単独または少なくとも1つのさらなる治療薬剤と組み合わせた上述の化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(背景)

ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K) は、イノシトール脂質のD-3'位へリン酸を移動し、ホスホイノシトール-3-リン酸 (PIP)、ホスホイノシトール-3, 4-ニリン酸 (PIP₂) およびホスホイノシトール-3, 4, 5-三リン酸 (PIP₃) を産生する反応を触媒する脂質キナーゼのファミリーを含み、これらの産生物は、プレクストリン相同領域、FYVE、Phoxおよび他のリン脂質結合ドメインを含有するタンパク質を、多くは血漿膜にある種々のシグナル伝達複合体に結合させることによってシグナル伝達カスケードにおける第2のメッセンジャーとして作用する (非特許文献1; 非特許文献2)。このうち、クラス1のPI3K、クラス1AのPI3Kの2つは、p85α、p55α、p50α、p85βまたはp55γであり得る調節サブユニットと構造的に関連する触媒サブユニットp110 (アイソフォームα、β、γ) から構成されるヘテロダイマーである。クラス1Bのサブクラスは、2つの調節サブユニットp101またはp84のうち1つと構造的に関連するp110γ触媒サブユニットから構成されるヘテロダイマーである1種類のファミリーを含む (非特許文献3; 非特許文献4)。p85/55/50サブユニットのモジュラードメインは、活性化した受容体および細胞質チロシンキナーゼの特定の配列のホスホチロシン残基に結合するSrc相同 (SH2) ドメインを含み、これによりクラス1AのPI3Kが活性化し、局在化する。クラス1BのPI3Kは、多様なペプチドおよび非ペプチドリガンドに結合するGタンパク質共役受容体によって直接活性化される (非特許文献5; 非特許文献2)。その結果、得られたクラス1のPI3Kのリン脂質産物は、増殖、生存、走化性、細胞輸送、自動性、代謝、炎症およびアレルギー反応、転写および翻訳を含む下流の細胞活性をつかさどる上流の受容体に結合する (非特許文献6; 非特許文献7; 非特許文献8)。

【0003】

多くの場合には、PIP₂およびPIP₃はウイルスの癌遺伝子v-Aktのヒトホモログ産物であるAktを血漿膜に誘導し、この点が成長および生存に重要な多くの細胞シグナル伝達経路の節点として作用する (非特許文献8; 非特許文献9; 非特許文献10)。PI3Kの調節が正常でなくなると、Akt活性化によって生存率が高まることが多いが、これは、ほとんどのヒトの癌において一般的な事象であり、重層的に起こることが示されている。腫瘍抑制遺伝子PTENは、イノシトール環の3'-一位でホスホイノシチドを脱リン酸化し、PIK3活性を拮抗するが、この機能は種々の腫瘍で失われている。他の腫瘍では、p110αアイソフォーム、PIK3CAおよびAktに関する遺伝子が増幅され、これらの遺伝子産物のタンパク質発現量が増加していることがいくつかのヒトの癌において示されている。さらに、p85-p110複合体の産生を亢進する役目を有するp85αの変異および転座が、いくつかのヒトの癌において記載されている。最後に、下流のシグナル伝達経路を活性化させるPIK3CAにおける体内ミスセンス変異は、多様なヒトの癌において顕著な頻度で記載されている (非特許文献11; 非特許文献12; 非特許文献13)。これらの観察結果は、ホスホイノシトール-3キナーゼおよびこのシグナル伝達経路の上流要素および下流要素の調節解除が、ヒトの癌および増殖性疾患に関連する最も一般的な調節解除の1つであることを示している (非特許文献14; 非特許文献15)。

【0004】

上述の観点から、PI3K阻害剤は、増殖性疾患および他の障害の治療において特に価値が高い。

【非特許文献1】Vanhaesebroeckら、Annu. Rev. Biochem.、2001年、第70巻、p. 535

【非特許文献2】Katsora、Annu. Rev. Cell Dev. Biol.、2001年、第17巻、p. 615-675

【非特許文献3】Frumanら、Annu. Rev. Biochem.、1998年、第67巻、p. 481

【非特許文献4】Suiresら、Curr. Biol.、2005年、第15巻、p. 566

【非特許文献5】Stephensら、Cell、1997年、第89巻、p. 105

【非特許文献6】Cantleyら、Cell、1991年、第64巻、p. 281

【非特許文献7】EscobedoおよびWilliams、Nature、1988年、第335巻、p. 85

【非特許文献8】Fantlら、Cell、1992年、第69巻、p. 413-423

【非特許文献9】Baderら、Nature Rev. Cancer、2005年、第5巻、p. 921

【非特許文献10】VivancoおよびSawyer、Nature Rev. Cancer、2002年、第2巻、p. 489

【非特許文献11】Kangら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2005年、第102巻、p. 802

【非特許文献12】Samuelsら、Science、2004年、第304巻、p. 554

【非特許文献13】Samuelsら、Cancer Cell、2005年、第7巻、p. 561-573

【非特許文献14】Parsonsら、Nature、2005年、第436巻、p. 792

【非特許文献15】Hennesseyら、Nature Rev. Drug Disc.、2005年、第4巻、p. 988-1004

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

(発明の要旨)

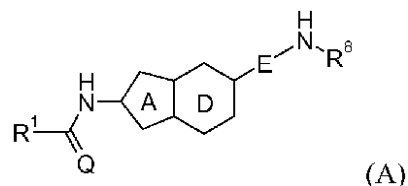
好ましい実施形態は、新規ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)インヒビター化合物、該化合物を含む医薬処方物、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)を阻害する方法、および増殖性疾患を処置する方法を提供する。

【0006】

従って、式(A)の化合物が提供される。

【0007】

【化11】



〔式中：〕

環ADは5, 6-二環式ヘテロアリール環であり、Aは、1個以上のO、SおよびN環原子を含有し、環Dに縮合した5員環芳香族ヘテロ環であり、環Dは、1個、2個または3個の窒素環原子を含有する6員環ヘテロアリール環であり、環DはR²、R³、R⁴およびR⁵で置換されており；

Eは、R⁶、R⁷およびR⁹で置換されたピリジル基、ピリミジル基またはピラジニル基であり、

QはOまたはSであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R²、R³、R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、イミノ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

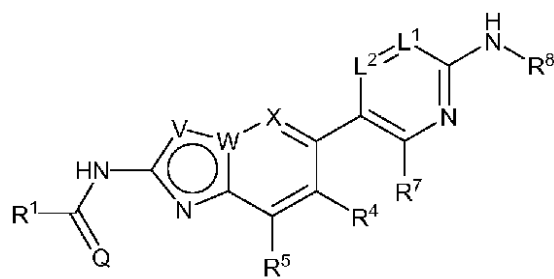
R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

特に、1つの好ましい実施形態において、本発明は、式Iの化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩、および関連する組成物および方法に関するものであり、式Iは以下の通りである。

【0008】

【化12】



〔式中：

QはOまたはSであり；

XはCR³またはNであり；

WはCまたはNであり；

VはCR²、OまたはSであり；

L¹はCR⁹またはNであり；

L^2 は CR^6 または N であり；

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R^2 、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、イミノ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

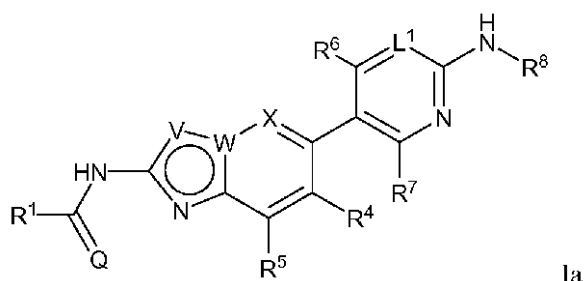
R^8 は、水素、アルキル、 $-CO-R^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

別の好ましい実施形態において、本発明は、式 I a の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩、および関連する組成物および方法に関するものであり、式 I a は以下の通りである。

【0009】

【化13】



Ia

〔式中：

Q は O または S であり；

X は CR^3 または N であり；

W は C または N であり；

V は CR^2 、O または S であり；

L^1 は CR^9 または N であり；

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換ア

リール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

R²、R³、R⁷およびR⁹は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

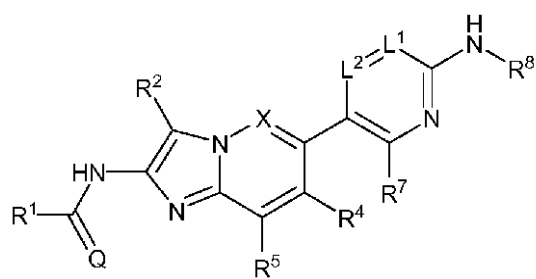
R⁸は、水素、アルキル、-CO-R^{8a}、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

R^{8a}は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

他の実施形態において、式IIの化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩、および関連する組成物および方法が提供され、式IIは以下の通りである。

【0010】

【化14】



II

〔式中：

QはOまたはSであり；

XはCR³またはNであり；

L¹はCR⁹またはNであり；

L²はCR⁶またはNであり；

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる

る群から選択され；

R^2 、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、イミノ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

10

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、 $-CO-R^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

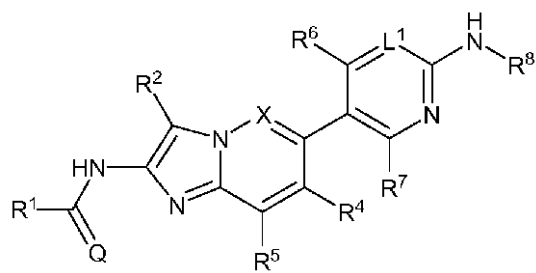
20

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

他の実施形態において、式 I I a の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩、および関連する組成物および方法が提供され、式 I I a は以下の通りである。

【0011】

【化15】



IIa

30

〔式中：

QはOまたはSであり；

Xは CR^3 またはNであり；

L^1 は CR^9 またはNであり；

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され；

40

R^2 、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキ

50

シ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

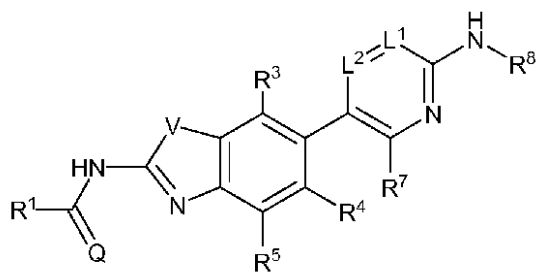
R^8 は、水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

好ましい実施形態は、式 III の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩、および関連する組成物および方法に関するものであり、式 III は以下の通りである。

【0012】

【化16】



III

〔式中：

QはOまたはSであり；

VはOまたはSであり；

L^1 は CR^9 またはNであり；

L^2 は CR^6 またはNであり；

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され； R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミ

ジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、イミノ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

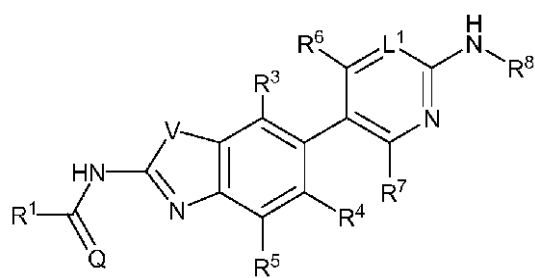
R^8 は、水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

他の好ましい実施形態は、式 III a の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは医薬的に許容される塩、および関連する組成物および方法に関するものであり、式 III a は以下の通りである。

【0013】

【化17】



IIIa

〔式中：

QはOまたはSであり；

VはOまたはSであり；

L^1 はCR⁹またはNであり；

R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシおよびアルキルアミノからなる群から選択され； R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択

され；

R^8 は、水素、アルキル、 $-CO-R^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される 3 員環～7 員環からなる群から選択され；

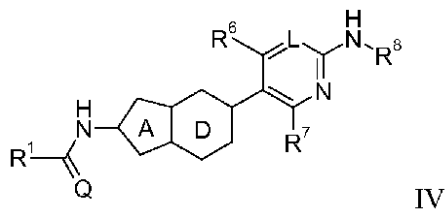
R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。]

式 (A) の化合物のさらに好ましい実施形態において、本発明は、式 (IV) の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩を提供する。

【0014】

10

【化18】



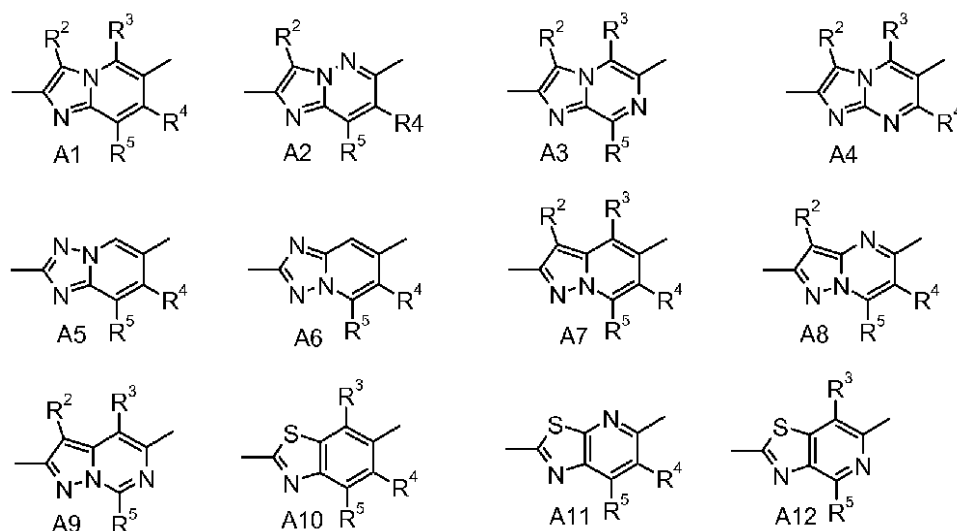
〔式中：

環 A D は

【0015】

20

【化19】



30

から選択され；

Q は O または S であり；

L^1 は CR^9 または N であり；

R^1 は $-Z-Y-R^{10}$ を表し；

40

Z は $-NHCH_2C(R^{11})R^{12}-$ であり；

Y は結合または $-CON(R^{13})-$ であり；

R^2 、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、

50

アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。

【0016】

R^{10} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシカルボニルであり、各アルキルは独立して、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されているか、あるいは R^{10} は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環式ヘテロ芳香族環であり、前記環は、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されており、前記アルキルおよびアルコキシは、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ基で必要に応じてさらに置換されており；

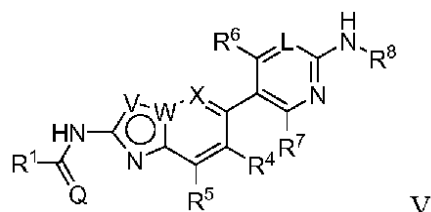
R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルから選択され、前記アルキル基は、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されており；

R^{13} は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルである。]

本発明のさらに好ましい実施形態は、式Vの化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは溶媒化合物もしくは医薬的に許容される塩を提供する。

【0017】

【化20】



V

〔式中：

QはOまたはSであり；

Xは CR^3 またはNであり；

WはCまたはNであり；

Vは CR^2 、O、NまたはSであり；

Lは CR^9 またはNであり；

R^1 は $-\text{Z}-\text{Y}-\text{R}^{10}$ を表し；

Zは $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}-$ であり；

Yは結合または $-\text{CON}(\text{R}^{13})-$ であり；

R^2 、 R^3 、 R^7 および R^9 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキ

シ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択され；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{8a}$ 、置換アルキル、ならびにシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択される3員環～7員環からなる群から選択され；

R^{8a} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアルキルアミノからなる群から選択される。

【0018】

R^{10} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシカルボニルであり、各アルキルは独立して、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されているか、あるいは R^{10} は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する単環式ヘテロ芳香族環であり、前記環は、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ基で必要に応じて置換されており、前記アルキルおよびアルコキシは、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルから選択され、前記アルキル基は、1個以上のハロ基、ヒドロキシル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ基で必要に応じてさらに置換されており；

R^{13} は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルである。]

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

(詳細な説明)

ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3K) は、細胞の増殖および生存を調節するために種々の成長因子からのシグナルを媒介する。セリン/スレオニン (Ser/Thr または SIT) タンパク質キナーゼ (Akt と称される) は、PI3-キナーゼの下流標的であることが同定されている。このタンパク質キナーゼは、プレクストリン相同領域とPI3K産物であるホスファチジルイノシトール-3, 4, 5-三リン酸 (PIP₃) およびホスファチジルイノシトール-3, 4-二リン酸 (PIP₂) との相互作用によって細胞膜に導入され、3-ホスホイノシチド依存性キナーゼ-1 (PDK-1) によって触媒領域がリン酸化されることにより、活性化される。Akt は、別のキナーゼ (PDK-2) によってC末端の疎水性モチーフにあるセリンがリン酸化されることにより、さらに活性化される。Akt の活性化は、下流で作用して生存、増殖、代謝および成長翻訳を制御する細胞プロセスに関与する多くのさらなるキナーゼを調節する。PI3K は、Akt が関与しない並行経路による形質転換、細胞増殖、細胞骨格の再配置および生存に影響を与える細胞プロセスを促進させることもできる (Hennessey ら、Nat. Rev. Drug Disc. 4: 988-1004 (2005))。これらの経路のうち2つが、GTP結合低分子タンパク質Cdc42およびRac1の活性化、および血清および糖コルチコイドによって誘発されるキナーゼ (SGK) の活性化である。Cdc42 および Rac1 は、細胞骨格および細胞運動を調節し、過剰発現された場合には、腫瘍

10

20

30

40

50

遺伝子として機能することがあり、RAS経路とも関わりがある。従って、PI3K活性によって、多様な下流のシグナル伝達経路を刺激する節点として作用する3'-ホスファチジルイノシトール脂質が産生される。

【0020】

これらの経路は、細胞の性質、増殖、生存、運動および形態に影響を与えるが、癌、増殖性疾患、血栓性疾患および炎症によって破壊されることが多く、特に、PI3K（およびそのアイソフォーム）を阻害する化合物は、これらの疾患の治療において、単独または組み合わせて有用性がある。癌において、PIK3CA遺伝子の過剰発現、PIK3CA遺伝子の活性化変異、Aktの過剰発現、PDK-1の変異およびPTENの欠失／不活化を含むPI3K/Akt経路の調節解除は広く記載されている（Parsonsら、Nature 436:792（2005）；Hennesseyら、Nat. Rev. Drug Disc. 4:988（2005）；Stephensら、Curr. Opin. Pharmacol. 5:1（2005）；BonneauおよびLongy、Human Mutation 16:109（2000）およびAliら、J. Natl. Can. Inst. 91:1922（1999））。近年の発見によると、PIK3CAは、ヒトの種々の固体腫瘍で変異が頻発しており（>30%）（SamuelsおよびEricson、Curr. Opin. Oncology 18:77（2005））、これらの変異のうちもっとも多いのは、細胞増殖および浸潤を高めるものであり（Samuelsら、Cancer Cell 7:561（2005）、形質変換するものである（Kangら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802（2005））、Zhaoら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:18443（2005））。従って、PI3K（特にPIK3CAによってコードされるp110αアイソフォームおよびその変異体）の阻害剤は、これらの変異および調節解除に起因する癌の治療に有用である。

【0021】

その化合物の局面では、実施形態は、セリン／スレオニンキナーゼ、脂質キナーゼの阻害剤として作用する新規化合物、より特定のにはホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）機能の阻害剤として作用する新規化合物を提供する。本明細書において提供される化合物は、PI3Kの阻害剤を必要とする患者の治療に有用な医薬処方物に配合することができ、特定の実施形態において、癌の治療において細胞増殖を減らし、細胞死を増加させる組成物および方法を提供する。

【0022】

本明細書全体を通じて、本文は、本化合物、組成物および方法の種々の実施形態を指す。記載される種々の実施形態は、種々の例示的な例を提供することを目的とし、二者択一の種類の記載として解釈されるべきではない。むしろ、本明細書中に挙げられる種々の実施形態は、重複する範囲を有することがあることに注目すべきである。本明細書に記載の実施形態は、単に例示的なものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0023】

（定義）

特許請求の範囲で使用する用語を以下に定義する。

【0024】

「アルキル」は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例を挙げると、直鎖および分枝鎖のヒドロカルビル基、例えば、メチル（CH₃-）、エチル（CH₃CH₂-）、n-プロピル（CH₃CH₂CH₂-）、イソプロピル（（CH₃）₂CH-）、n-ブチル（CH₃CH₂CH₂CH₂-）、イソブチル（（CH₃）₂CHCH₂-）、sec-ブチル（（CH₃）（CH₃CH₂）CH-）、t-ブチル（（CH₃）₃C-）、n-ペンチル（CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-）およびネオペンチル（（CH₃）₃CCH₂-）が含まれる。

【0025】

「置換アルキル」は、1～5個、好ましくは1～3個、またはさらに好ましくは1～2個の、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択される置換基を有するアルキル基を指す(置換基は本明細書に定義される通りである)。

10

【0026】

「アルコキシ」は、 $-\text{O}-$ アルキル基を指す(アルキルは本明細書に定義される通りである)。アルコキシには、例を挙げると、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 t -ブトキシ、 sec -ブトキシおよび n -ペントキシが含まれる。

20

【0027】

「置換アルコキシ」は、 $-\text{O}-$ (置換アルキル)基を指す(置換アルキルは本明細書に定義される通りである)。

【0028】

「アシル」は、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、ヘテロシクリル $-\text{C}(\text{O})-$ および置換ヘテロシクリル $-\text{C}(\text{O})-$ の基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。アシルは、「アセチル」基 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ を含む。

30

【0029】

「アシルアミノ」は、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルキル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ シクロアルケニル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルケニル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルケニル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルケニル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルキニル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキニル、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アリール、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ ヘテロシクリルおよび $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロシクリルの基を指し、ここで、 R^{20} は水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細

40

50

書に定義される通りである。

【0030】

「アシルオキシ」は、アルキル-C(O)O-、置換アルキル-C(O)O-、アルケニル-C(O)O-、置換アルケニル-C(O)O-、アルキニル-C(O)O-、置換アルキニル-C(O)O-、アリール-C(O)O-、置換アリール-C(O)O-、シクロアルキル-C(O)O-、置換シクロアルキル-C(O)O-、シクロアルケニル-C(O)O-、置換シクロアルケニル-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-、置換ヘテロアリール-C(O)O-、ヘテロシクリル-C(O)O-および置換ヘテロシクリル-C(O)O-を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

10

【0031】

「アミノ」は、-NH₂基を指す。

【0032】

「置換アミノ」は、-NR^{2 1}R^{2 2}を指し、R^{2 1}およびR^{2 2}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-置換アルケニル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-置換シクロアルキル、-SO₂-シクロアルケニル、-SO₂-置換シクロアルケニル、-SO₂-アリール、-SO₂-置換アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-置換ヘテロアリール、-SO₂-ヘテロシクリルおよび-SO₂-置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、R^{2 1}およびR^{2 2}は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成するが、但し、R^{2 1}およびR^{2 2}の両方ともが水素ではなく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。R^{2 1}が水素であり、R^{2 2}がアルキルである場合、置換アミノ基は、本明細書においてアルキルアミノを指すこともある。R^{2 1}およびR^{2 2}がアルキルである場合、置換アミノ基は、本明細書においてジアルキルアミノを指すこともある。一置換アミノを指す場合、R^{2 1}またはR^{2 2}のいずれかは水素であるが、両方ともが水素ではないことを意味する。二置換アミノを指す場合、R^{2 1}もR^{2 2}も水素ではないことを意味する。

20

30

【0033】

「ヒドロキシアミノ」は、-NHOH基を指す。

【0034】

「アルコキシアミノ」は、-NHO-アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義される通りである。

40

【0035】

「アミノカルボニル」は、-C(O)NR^{2 3}R^{2 4}を指し、R^{2 3}およびR^{2 4}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、R^{2 3}およびR^{2 4}は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル

50

ルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0036】

「アミノチオカルボニル」は、 $-C(S)NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{23} および R^{24} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

10

【0037】

「アミノカルボニルアミノ」は、 $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 R^{20} は水素またはアルキルであり、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{23} および R^{24} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

20

【0038】

「アミノチオカルボニルアミノ」は、 $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$ を指し、 R^{20} は水素またはアルキルであり、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{23} および R^{24} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

30

【0039】

「アミノカルボニルオキシ」は、 $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{23} および R^{24} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

40

【0040】

「アミノスルホニル」は、 $-SO_2NR^{23}R^{24}$ を指し、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置

50

換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{23} および R^{24} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0041】

「アミノスルホニルオキシ」は、 $-O-SO_2NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{23} および R^{24} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0042】

「アミノスルホニルアミノ」は、 $-NR^{20}-SO_2NR^{23}R^{24}$ を指し、 R^{20} は水素またはアルキルであり、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{23} および R^{24} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0043】

「アミジノ」は、 $-C(=NR^{25})R^{23}R^{24}$ を指し、 R^{25} 、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{23} および R^{24} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0044】

「アリール」または「Ar」は、6～14個の炭素原子を有する、1個の環（例えばフェニル）または複数個の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する一価の芳香族炭素環基を指し、この縮合環は、芳香族であっても芳香族でなくてもよい（例えば、2-ベンゾオキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど）が、但し、結合点は芳香族炭素原子上にある。好ましいアリール基としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【0045】

10

20

30

40

50

「置換アリール」は、1～5個、好ましくは1～3個、またはさらに好ましくは1～2個の、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択される置換基で置換されたアリール基を指し、置換基は本明細書に定義される通りである。

10

【0046】

20

「アリールオキシ」は、 $-\text{O}-$ アリール基を指し、アリールは本明細書に定義される通りであり、例を挙げると、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。

【0047】

「置換アリールオキシ」は、 $-\text{O}-$ (置換アリール)基を指し、置換アリールは本明細書に定義される通りである。

【0048】

「アリールチオ」は、 $-\text{S}-$ アリール基を指し、アリールは本明細書に定義される通りである。

【0049】

「置換アリールチオ」は、 $-\text{S}-$ (置換アリール)基を指し、置換アリールは本明細書に定義される通りである。

30

【0050】

「アルケニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1個、好ましくは1～2個のアルケニル不飽和部位を有するアルケニル基を指す。このような基は、例えば、ビニル、アリルおよびブチル-3-エン-1-イルが挙げられる。

【0051】

「置換アルケニル」は、1～3個の置換基、好ましくは1～2個の、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、

40

50

置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択される置換基を有するアルケニル基を指し、置換基は本明細書に定義される通りであるが、但し、いずれのヒドロキシ置換基もビニル（不飽和）炭素原子には結合していない。

【0052】

「アルキニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～3個の炭素原子を有し、少なくとも1個、好ましくは1～2個のアルケニル不飽和部位を有するアルキニル基を指す。

【0053】

「置換アルキニル」は、1～3個の置換基、好ましくは1～2個の、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群から選択される置換基を有するアルキニル基を指し、置換基は本明細書に定義される通りであるが、但し、いずれのヒドロキシ置換基もアセチレン炭素原子には結合していない。

【0054】

「アジド」は、 $-\text{N}_3$ 基を指す。

【0055】

「ヒドラジノ」は、 $-\text{NHNH}_2$ 基を指す。

【0056】

「置換ヒドラジノ」は、 $-\text{NR}^{26}\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ を指し、 R^{26} 、 R^{27} および R^{28} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルケニル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロシクリルおよび $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{27} および R^{28} は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成するが、但し、 R^{27} および R^{28} の両方ともが水素ではなく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0057】

「シアネート」は、 $-\text{OCN}$ を指す。

【0058】

「チオシアネート」は、 $-SCN$ 基を指す。

【0059】

「カルボニル」は、二価の $-C(O)-$ 基を指し、 $-C(=O)-$ と同じ意味を有する。

【0060】

「カルボキシル」または「カルボキシ」は、 $-COOH$ またはその塩を指す。

【0061】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アルケニル、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-C(O)O-$ アルキニル、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ 置換アリール、 $-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-C(O)O-$ シクロアルケニル、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ ヘテロシクリルおよび $-C(O)O-$ 置換ヘテロシクリルの基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0062】

「(カルボキシルエステル) アミノ」は、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルキル、置換 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルキニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ シクロアルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ ヘテロシクリルおよび $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換ヘテロシクリルの基を指し、 R^{20} はアルキルまたは水素であり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0063】

「(カルボキシルエステル) オキシ」は、 $-O-C(O)O-$ アルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-O-C(O)O-$ アルケニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-O-C(O)O-$ アルキニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-O-C(O)O-$ アリール、 $-O-C(O)O-$ 置換アリール、 $-O-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ シクロアルケニル、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル、 $-O-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ ヘテロシクリルおよび $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロシクリルの基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

【0064】

「シアノ」および「カルボニトリル」は、 $-CN$ 基を指す。

【0065】

「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有し、縮合環系、架橋環系およびスピ

ロ環系を含む 1 個または複数個の環を有する環状アルキル基を指す。適切なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロオクチルが挙げられる。

【0066】

「シクロアルケニル」は、3～10 個の炭素原子を有し、1 個または複数個の環を有し、少なくとも 1 個の、好ましくは 1～2 個の $>C=C<$ 環不飽和部分を有する、芳香族ではない環状アルキル基を指す。

【0067】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、1～5 個、または好ましくは 1～3 個の、オキソ、チオン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオからなる群から選択される置換基を有するシクロアルキル基またはシクロアルケニル基を指し、置換基は本明細書に定義される通りである。

【0068】

「シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルキルを指す。

【0069】

「置換シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ (置換シクロアルキル)を指す。

【0070】

「シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ シクロアルキルを指す。

【0071】

「置換シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ (置換シクロアルキル)を指す。

【0072】

「シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルケニルを指す。

【0073】

「置換シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ (置換シクロアルケニル)を指す。

【0074】

「シクロアルケニルチオ」は、 $-S-$ シクロアルケニルを指す。

【0075】

「置換シクロアルケニルチオ」は、 $-S-$ (置換シクロアルケニル)を指す。

【0076】

「グアニジノ」は、 $-NHC(=NH)NH_2$ を指す。

【0077】

「置換グアニジノ」は、 $-NR^{29}C(=NR^{29})N(R^{29})_2$ を指し、各 R^{29} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択

10

20

30

40

50

され、共通のグアニジノ窒素原子に結合した2個の $R^{2,9}$ 基は、場合により、これらに結合している窒素とともにヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成するが、但し、 $R^{2,9}$ のうち少なくとも1個は水素ではなく、置換基は本明細書に定義される通りである。

【0078】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指す。

【0079】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0080】

「ヘテロアリール」および「ヘテロ芳香族」は、1～10個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子とを環に有する芳香族基を指す。このようなヘテロアリール基は、1個の環を有していてもよく（例えばピリジニルまたはフリル）、または複数の縮合環を有していてもよく（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）、この縮合環は、芳香族であっても芳香族でなくともよく、および／またはヘテロ原子を含有していても含有していなくてもよいが、但し、結合点は芳香族ヘテロアリール基の原子上にある。一実施形態において、ヘテロアリール基の窒素環原子および／または硫黄環原子は、場合により、 N -オキシド（ $N \rightarrow O$ ）部分、スルフィニル部分またはスルホニル部分に酸化されている。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジニル、ピローリル、インドリル、チオフェニルおよびフラニルが挙げられる。

10

【0081】

「置換ヘテロアリール」は、1～5個、好ましくは1～3個、またはさらに好ましくは1～2個の、置換アリールに関して定義された置換基と同じ群からなる群から選択される置換基で置換されたヘテロアリール基を指す。

20

【0082】

「ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ ヘテロアリールを指す。

【0083】

「置換ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ （置換ヘテロアリール）基を指す。

【0084】

「ヘテロアリールチオ」は、 $-S-$ ヘテロアリール基を指す。

【0085】

「置換ヘテロアリールチオ」は、 $-S-$ （置換ヘテロアリール）基を指す。

30

【0086】

「ヘテロシクリル（heterocycle）」または「ヘテロシクリル（heterocyclic）」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、縮合した架橋環系およびスピロ環系を含む1個または複数の縮合環を有し、1～10個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子とを環に有する飽和または不飽和の基を指し、縮合環系では、1個以上の環は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであってもよいが、但し、結合点は非芳香族環上にある。一実施形態において、ヘテロ環基の窒素および／または硫黄原子は、場合により、 N -オキシド部分、スルフィニル部分またはスルホニル部分に酸化されている。

40

【0087】

「置換ヘテロシクリル」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、1～5個、または好ましくは1～3個の、置換シクロアルキルに関して定義された置換基と同じ群からなる群から選択される置換基で置換されたヘテロシクリル基を指す。

【0088】

「ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ ヘテロシクリルを指す。

【0089】

「置換ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ （置換ヘテロシクリル）を指す。

【0090】

50

「ヘテロシクリルチオ」は、 $-S-$ ヘテロシクリル基を指す。

【0091】

「置換ヘテロシクリルチオ」は、 $-S-$ （置換ヘテロシクリル）基を指す。

【0092】

ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの例としては、これに限定されないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称される）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジンおよびテトラヒドロフラニルが挙げられる。

10

【0093】

「イミノ」は、 $-CH=NR^a$ 基を指し、 R^a は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノまたは置換アミノである。

【0094】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

20

【0095】

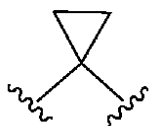
「オキソ」は、原子 ($=O$) を指す。

【0096】

「スピロシクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有する以下の構造：

【0097】

【化21】



30

によって例示されるスピロ結合（環の唯一の共通原子である1個の原子によって形成される結合）を有するシクロアルキル環を有する二価の環状基を指す。

【0098】

「スピロシクリル」は、スピロシクロアルキルに関して記載したようなスピロ結合を有するシクロアルキル環またはヘテロシクリルを有する二価の環状基を指す。

【0099】

「スルホニル」は、二価の $-S(O)_2-$ 基を指す。

【0100】

「置換スルホニル」は、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アルケニル、 $-SO_2-$ 置換アルケニル、 $-SO_2-$ シクロアルキル、 $-SO_2-$ 置換シクロアルキル、 $-SO_2-$ シクロアルケニル、 $-SO_2-$ 置換シクロアルケニル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ 置換アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ 置換ヘテロアリール、 $-SO_2-$ ヘテロシクリル、 $-SO_2-$ 置換ヘテロシクリルの基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、本明細書に定義される通りである。置換スルホニルとしては、メチル $-SO_2-$ 、フェニル $-SO_2-$ および 4-メチルフェニル $-SO_2-$ のような基が挙げられる。

40

50

【0101】

「スルホニルオキシ」は、 $-\text{OSO}_2$ -アルキル、 $-\text{OSO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{OSO}_2$ -アルケニル、 $-\text{OSO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{OSO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{OSO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{OSO}_2$ -シクロアルケニル、 $-\text{OSO}_2$ -置換シクロアルケニル、 $-\text{OSO}_2$ -アリール、 $-\text{OSO}_2$ -置換アリール、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OSO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロシクリル、 $-\text{OSO}_2$ -置換ヘテロシクリルの基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは、本明細書に定義される通りである。

10

【0102】

「チオアシル」は、 $\text{H}-\text{C}(\text{S})-$ 、アルキル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルキル- $\text{C}(\text{S})-$ 、アルケニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルケニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、アルキニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルキニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、シクロアルキル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換シクロアルキル- $\text{C}(\text{S})-$ 、シクロアルケニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換シクロアルケニル- $\text{C}(\text{S})-$ 、アリール- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換アリール- $\text{C}(\text{S})-$ 、ヘテロアリール- $\text{C}(\text{S})-$ 、置換ヘテロアリール- $\text{C}(\text{S})-$ 、ヘテロシクリル- $\text{C}(\text{S})-$ および置換ヘテロシクリル- $\text{C}(\text{S})-$ を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義される通りである。

20

【0103】

「チオール」は、 $-\text{SH}$ 基を指す。

【0104】

「チオカルボニル」は、二価の $-\text{C}(\text{S})-$ 基を指し、これは $-\text{C}(=\text{S})-$ と同じ意味を有する。

【0105】

「チオン」は、原子($=\text{S}$)を指す。

【0106】

「アルキルチオ」は、 $-\text{S}-$ アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義される通りである。

30

【0107】

「置換アルキルチオ」は、 $-\text{S}-$ (置換アルキル)基を指し、置換アルキルは本明細書に定義される通りである。

【0108】

「溶媒化合物(単または複数種)」は、化学量論量または非化学量論量の溶媒と結合した化合物またはその塩を指す。好ましい溶媒は、揮発性で、毒性がなく、および/または痕跡量ヒトに投与されることが許容されるものである。適切な溶媒化合物としては、水が挙げられる。

【0109】

「立体異性体(単数または複数)」は、1つ以上の立体中心のキラリティーが異なる化合物を指す。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

40

【0110】

「互変異性体」は、プロトンの位置が異なる化合物の代替形態(例えば、エノール-ケト互変異性体およびイミン-エナミン互変異性体)、または環の $-\text{NH}-$ 部分および環の $=\text{N}-$ 部分の両方に接続する環原子を含有するヘテロアリール基の互変異性形態(例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾール)を指す。

【0111】

「患者」は、哺乳動物を指し、ヒトおよび非ヒト動物を含む。

50

【0112】

「医薬的に許容される塩」は、化合物の医薬的に許容される塩を指し、この塩は、当業者に周知の種々の有機対イオンおよび無機対イオン（これに限定されないが、例を挙げると、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびテトラアルキルアンモニウムのイオンが挙げられる）から誘導され；分子が塩基性官能基を含有する場合、有機酸および無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩およびシュウ酸塩が挙げられる。

【0113】

「プロドラッグ」は、被験体に投与されると、直接的または間接的に本発明の化合物またはその活性代謝物または残基を与えることが可能な本発明の化合物の任意の誘導体を指す。特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、その化合物が被験体に投与されると、本発明の化合物のバイオアベイラビリティを高めるもの（例えば、経口投与された化合物が血中により素早く吸収可能であるもの）または親種と比べると親化合物が生体コンパートメント（例えば、脳またはリンパ系）に運ばれやすいものである。プロドラッグとしては、本発明の化合物のエステル形態が挙げられる。エステルプロドラッグの例としては、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステル誘導体が挙げられる。プロドラッグの一般的な概説は、T. Higuchi および V. Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、第14巻、the A. C. S. Symposium Series および Edward B. Roche 編、Bioreversible Carriers in Drug Design、American Pharmaceutical Association および Pergamon Press、1987年（両方が本明細書に参考として組み込まれる）に記載されている。

【0114】

患者における疾患を「処置する」または疾患の「治療」は、（1）ある疾患にかかりやすいと診断されているか、またはまだ症状が出ていない患者において該疾患の発症を予防すること；（2）疾患を防止するかまたはその進行を抑えること；または（3）疾患を軽減させるか、または逆行させることを指す。

【0115】

他に言及されない限り、本明細書に明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分を命名し、次いで結合点に対して隣接する官能基を命名することによってなされる。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、（アリール）－（アルキル）－O－C（O）－基を指す。

【0116】

上に定義されるあらゆる置換基において、置換基に対してさらなる置換基を有する置換基を定義することによって得られるポリマー（例えば、それ自身が置換アリール基で置換されており、置換アリール基でさらに置換されている置換アリール基を置換基として有する置換アリールなど）は、本明細書においては含まれないことが理解される。このような場合には、このような置換基の最大数は3個である。例えば、2個の他の置換アリール基を有する置換アリール基の連続的な置換は、一置換アリール－（置換アリール）－置換アリールに限定される。

【0117】

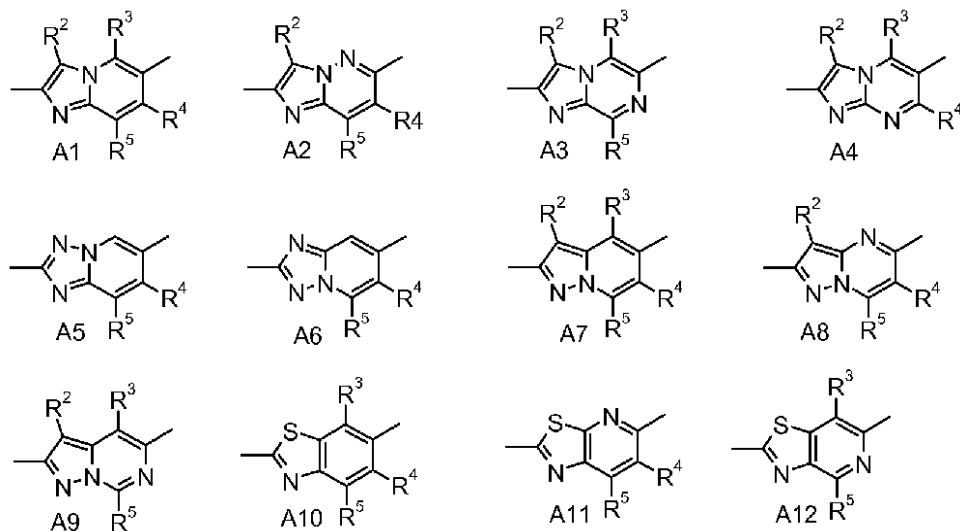
同様に、上の定義は、容認できない置換様式を含まないことも理解される（例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチル）。このような容認できない置換様式は、当業者には周知である。

【0118】

本発明の実施形態は、医薬的に許容されるキャリアと、治療有効量の式Aの化合物、その立体異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供し、ここで、環ADは、

【0119】

【化 2 2】



10

から適切に選択される。

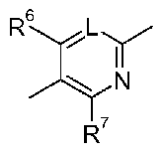
【0 1 2 0】

式 A の化合物の別の適切な実施形態において、E は、群

【0 1 2 1】

20

【化 2 3】



から適切に選択され、式中、L は N または C R⁹ である。

【0 1 2 2】

別の実施形態および開示される任意の実施形態との組み合わせにおいて、(a) ~ (g) のうち 1 つ以上を有する化合物が提供される。

(a) R⁸ は水素であり；

30

(b) L² は N または C R⁶ であり、ここで、R⁶ は H であり；

(c) R⁷ は、水素、アルキルまたはアミノであり；

(d) X は N または C R³ であり、ここで、R³ は、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

(e) R⁴ は、水素、ハロまたはアルキルであり；

(f) R⁵ は、水素、ハロまたはアルキルであり；

(g) Q は O である。

【0 1 2 3】

一実施形態において、式 I、I a、I I および I I a の化合物は、(a) ~ (g) のうち 1 つ以上を有する。

40

【0 1 2 4】

別の実施形態において、式 I、I a、I I および I I a の化合物は、(a) ~ (g) のうち 1 つ以上を有する。

【0 1 2 5】

一実施形態は、R¹ がメチルまたはトリフルオロメチルである式 I I の化合物を提供する。

【0 1 2 6】

一実施形態は、R¹ がメチルである式 I I の化合物を提供する。

【0 1 2 7】

一実施形態は、R² が、水素、クロロ、ブロモ、メチルアミド、N-フェニル、フルオ

50

ロフェニル、フェニル、フェニルアルキニル、アミノメチルアルキニルおよびアミドフェニルからなる群から選択される式 I I の化合物を提供する。

【0128】

一実施形態は、 R^2 がプロモまたはアミドフェニルである式 I I の化合物を提供する。

【0129】

一実施形態は、X が CR^3 である式 I I の化合物、より特定的には R^3 が水素である式 I I の化合物を提供する。

【0130】

一実施形態は、 R^4 が水素である式 I I の化合物を提供する。

【0131】

一実施形態は、 R^5 が水素である式 I I の化合物を提供する。

【0132】

一実施形態は、 R^4 および R^5 が両方とも水素である式 I I の化合物を提供する。

【0133】

一実施形態は、 R^6 が水素である式 I I の化合物を提供する。

【0134】

一実施形態は、 R^7 が水素である式 I I の化合物を提供する。

【0135】

一実施形態は、 R^8 が水素またはアセチルである式 I I の化合物を提供する。

【0136】

一実施形態は、 R^8 が水素である式 I I の化合物を提供する。

【0137】

一実施形態は、 R^9 が、水素、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、メチルおよびプロモからなる群から選択される式 I I の化合物を提供する。

【0138】

一実施形態は、 R^9 が、水素、トリフルオロメチルおよびメトキシからなる群から選択される式 I I の化合物を提供する。

【0139】

一実施形態は、表 1 または表 3 から選択される化合物、その立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を提供する。

【0140】

式 I I I および I I I a に関して、好ましい R^1 基、 R^3 基、 R^4 基、 R^5 基、 R^6 基、 R^7 基、 R^8 基および R^9 基が提供される。

【0141】

一実施形態は、 R^1 が、メチル、メトキシ、モルホリニル-N-プロピル、ピペリジル-N-メチル、モルホリニル-N-メチル、ピペリジル-N-エトキシ、ピペリジル-N-プロピル、メチルアミノおよびモルホリニル-N-エトキシからなる群から選択される式 I I I a の化合物を提供する。

【0142】

一実施形態は、 R^1 が、メチル、モルホリニル-N-プロピル、ピペリジル-N-プロピルおよびメチルアミノからなる群から選択される式 I I I a の化合物を提供する。

【0143】

一実施形態は、 R^3 が水素である式 I I I a の化合物を提供する。

【0144】

一実施形態は、 R^4 が水素である式 I I I a の化合物を提供する。

【0145】

一実施形態は、 R^5 が水素である式 I I I a の化合物を提供する。

【0146】

一実施形態は、 R^6 が、水素、トリフルオロメチルおよびメチルからなる群から選択される式 I I I a の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【0147】

一実施形態は、 R^6 が水素である式 I I I a の化合物を提供する。

【0148】

一実施形態は、 R^7 が水素である式 I I I a の化合物を提供する。

【0149】

一実施形態は、 R^8 が、水素、プロピル、テトラヒドロピラニル、ピペリジルおよびアセチルである式 I I I a の化合物を提供する。

【0150】

一実施形態は、 R^8 が水素である式 I I I a の化合物を提供する。

【0151】

一実施形態は、 R^9 が、水素、メチル、フルオロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノおよびジメチルアミノメチルからなる群から選択される式 I I I a の化合物を提供する。

【0152】

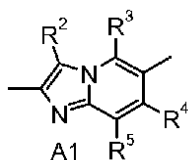
一実施形態は、表 2 から選択される化合物、その立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を提供する。

【0153】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、環 A D は、適切な環 A 1

【0154】

【化 2 4】



である。

【0155】

式 A または式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、Q は O が適している。

【0156】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、X は C H または N が適している。

【0157】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、W は N が適している。

【0158】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、V は C H が適している。

【0159】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、L は CR^9 が適しており、 R^9 は、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル、オキソカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル ($C_1 \sim C_6$ -アルキル) アミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニル ($C_1 \sim C_6$ -アルキル) アミノが適しており、上述のアルキルおよびアルコキシは、場合により、1 個以上のハロ、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ (またはヘテロシクリル、例えば、イミダゾール) でさらに置換されている。

【0160】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル (場合により、ハロ、例えば、フルオロ、例えば、トリフルオロメチルでさらに置換されている) がさらに適しているか、または R^9 はシアノである。

【0161】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、 Z は $-NH-CH_2-CH_2-$ (すなわちエチレンジアミノ) が適している。

【0162】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、 Y は $-CON(R^{13})-$ であり、 R^{13} は水素が適している。

【0163】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、 R^1 は $-Z-Y-R^{10}$ を表し、 Y は単結合を表し、 R^{10} は単環式ヘテロ芳香族環であり、該環は、必要に応じて置換されたテトラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基またはイソオキサゾリル基が適しており、上述の必要に応じた置換基は、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、例えば、メチル、エチルまたはイソプロピルであり、場合により、ハロ、例えば、フルオロ、例えば、2-フルオロエチルで置換されている。

【0164】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、 R^1 が $-Z-Y-R^{10}$ を表し、 Y が $CON(R^{13})$ を表し、 R^{10} が単環式ヘテロ芳香族環であり、該環は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル基が適しており、ここで上述の必要に応じた置換基は、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、例えば、メチル、エチルまたはイソプロピルが適している。

【0165】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、 R^1 が $-Z-Y-R^{10}$ を表し、 Y が結合であり、 R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノカルボニル (例えば t -ブチルアミノカルボニル)、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシカルボニル (例えば t -ブトキシカルボニル) を表すのが適しており、各アルキルは、独立して、1 個以上のハロ、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基で必要に応じて置換されている。

【0166】

式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、 R^1 は、好ましくは、2- (2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル) -エチルアミノ、2- (2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル) -エチルアミノ、2- (5-エチル-テトラゾール-2-イル) -エチルアミノ、2- [2- (2-フルオロ-エチル) -2H-テトラゾール-5-イル] -エチルアミノ、2- (1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル) -エチルアミノである。

【0167】

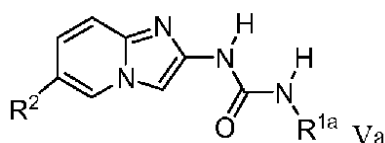
式 (I V) または式 (V) の化合物の別の実施形態において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、水素が適している。

【0168】

他の実施形態において、式 V a :

【0169】

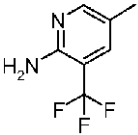
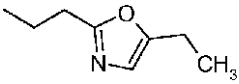
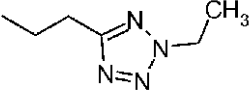
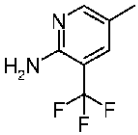
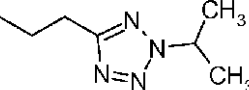
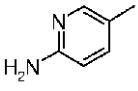
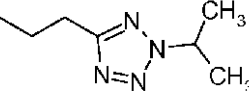
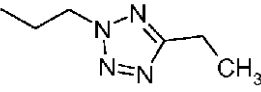
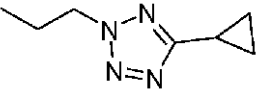
【化 25】



からなる群から選択される式 V の化合物が提供され、式中、 R^1 は NHR^{1a} であり、 R^2 は以下の表に示され、調製法は以下に記載される。実施例は遊離塩基形態である。

【0170】

【化 2 6】

Ex.	R ²	R ^{1a}
1		
2		
3		
4		
5		
6		

10

20

別の実施形態は、医薬的に許容されるキャリアと、治療有効量の式 A、I、I a、I I、I I a、I I I、I I I a、I V、V または V a の化合物、その立体異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

30

【0171】

別の実施形態は、医薬的に許容されるキャリアと、表 1 または表 3 から選択される治療有効量の化合物、その立体異性体、互変異性体、溶媒化合物またはその医薬的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0172】

別の実施形態は、医薬的に許容されるキャリアと、表 2 から選択される治療有効量の化合物、その立体異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0173】

(適応)

他の局面では、好ましい実施形態は、P I 3 K インヒビター化合物の製造方法を提供する。式 A、I、I a、I I、I I a、I I I、I I I a、I V、V および V a の化合物に加え、中間体、これらの対応する合成方法も実施形態の範囲内に含まれることがさらに考慮される。

40

【0174】

別の実施形態は、そのような処置を必要とするヒトに、式 A、I、I a、I I、I I a、I I I、I I I a、I V、V および V a の化合物を投与することを含む、A k t のリン酸化を阻害する方法を提供する。別の実施形態は、上述の化合物を投与することを含む、A k t のリン酸化の阻害に応答する癌を処置する方法を提供する。別の実施形態は、細胞

50

と上述の化合物とを接触させることを含む、A k t のリン酸化を阻害する方法を提供する。

【0175】

別の実施形態は、ホスファチジルイノシトール (P I)、ホスファチジルイノシトールリン酸 (P I P) またはホスファチジルイノシトール二リン酸 (P I P₂) から選択される基質およびそのキナーゼを式 A、I、I a、I I、I I a、I I I、I I I a、I V、V および V a の化合物に曝露させることを含む、上述の基質のリン酸化を阻害する方法を提供する。

【0176】

別の実施形態は、そのような処置を必要とするヒトに、式 A、I、I a、I I、I I a、I I I、I I I a、I V、V および V a の化合物を経口投与することを含む、A k t のリン酸化を阻害する方法を提供する。さらに特定の実施形態において、上述のヒトは癌を患っている。さらに特定の実施形態において、上述の癌は、A k t のリン酸化を阻害する化合物での治療に応答するものである。別の実施形態において、上述の化合物は経口による生物学的利用能を有する。

【0177】

別の実施形態は、p A k t の活性を阻害可能な式 A、I、I a、I I、I I a、I I I、I I I a、I V、V および V a の化合物を経口投与することを含む、癌を処置する方法を提供する。

【0178】

実施形態の P I 3 K インヒビター化合物を用いて P I 3 K を阻害する方法のいくつかの実施形態において、化合物の I C₅₀ 値は P I 3 K に関して約 1 mM 以下である。他のこのような実施形態において、I C₅₀ 値は、約 100 μM 以下であり、約 25 μM 以下であり、約 10 μM 以下であり、約 1 μM 以下であり、約 0.1 μM 以下であり、約 0.050 μM 以下であるか、または約 0.010 μM 以下である。

【0179】

いくつかの実施形態は、p A k T の阻害に関する E C₅₀ 値が約 10 μM 未満である実施形態の化合物を用いて A k t のリン酸化を阻害する方法を提供する。さらに別の特定の実施形態において、p A k T の阻害に関する化合物の E C₅₀ 値が約 1 μM 未満である。さらに特定の実施形態において、p A k T の阻害に関する化合物の E C₅₀ 値が約 0.5 μM 未満である。さらに特定の実施形態において、p A k T の阻害に関する化合物の E C₅₀ 値が約 0.1 μM 未満である。

【0180】

特定の実施形態において、化合物は、A k t のリン酸化を阻害可能である。特定の実施形態において、化合物は、ヒト被験体または動物被験体の A k t のリン酸化を阻害可能である（すなわち、生体内で）。

【0181】

一実施形態において、ヒト被験体または動物被験体の p A k t 活性を下げる方法が提供される。この方法において、好ましい実施形態の化合物は、p A k t 活性を下げるのに有効な量で投与される。

【0182】

実施形態の P I 3 K インヒビター化合物を用いて P I 3 K を阻害する方法のいくつかの実施形態において、化合物の I C₅₀ 値は約 1 nM ~ 約 10 nM である。他のこのような実施形態において、I C₅₀ 値は約 10 nM ~ 約 50 nM であり、約 50 nM ~ 約 100 nM であり、約 100 nM ~ 約 1 μM であり、約 1 μM ~ 約 10 μM であるか、または約 10 μM ~ 25 μM であるか、または約 25 μM ~ 約 100 μM である。

【0183】

別の実施形態は、P I 3 K によって媒介される障害を処置する方法を提供する。ある方法において、そのような処置を必要とする患者（例えば、ヒト被験体または動物被験体）に、P I 3 K 活性を調節（または調整）するのに有効な量の P I 3 K インヒビター化合物

10

20

30

40

50

が投与される。

【0184】

好ましい実施形態の化合物は、P I 3 Kの阻害が示される（例えば、P I 3 Kによって媒介される細胞増殖性疾患、例えば、腫瘍および／または癌性の細胞増殖の治療）ヒト用または動物用の医薬組成物に有用である。特に、上述の化合物は、ヒトまたは動物（例えばマウス）の癌、例えば、肺癌および気管支癌；前立腺癌；乳癌；膵臓癌；結腸癌および直腸癌；甲状腺癌；肝臓癌および肝内胆管癌；肝細胞癌；胃癌；神経膠腫／膠芽細胞腫；子宮内膜癌；黒色腫；腎臓癌および腎盂癌；膀胱癌；子宮体癌；子宮頸癌；卵巣癌；多発性骨髄腫；食道癌；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄性白血病；脳癌；口腔癌および咽頭癌；喉頭癌；小腸癌；非ホジキンリンパ腫；および直腸絨毛腺腫の治療に有用である。

10

【0185】

本発明の薬剤、特にP I 3 キナーゼ γ 阻害に対する選択性を有する薬剤は、特に炎症性疾患または閉塞性気道疾患の処置に有用であり、例えば、組織損傷、気道の炎症、気管支過敏性、再形成または疾患の進行を減らす。実施形態で適用可能な炎症性疾患または閉塞性気道疾患としては、内因性（アレルギー性ではない）喘息および外因性（アレルギー性）喘息、軽症喘息、中程度の喘息、重度の喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息および細菌感染によって誘発される喘息を含む、あらゆる種類の喘息が挙げられる。喘息の治療は、喘鳴徴候を示し、「喘鳴幼児（wheezing infant）」と診断されるかまたは診断可能な、例えば4～5歳未満の被験体の治療も包含するものと理解される。「喘鳴幼児」は、よくある疾患の確立された患者カテゴリーであり、現在では、しばしば、初期または早期の喘息患者とみなされる（「幼児喘鳴症候群」）。

20

【0186】

他のアイソフォームと比べて、ある1つのP I 3 キナーゼアイソフォーム（ α 、 β 、 γ 、 δ ）に対して選択的な本発明の化合物は、1つのアイソフォームを優先的に阻害する化合物である。例えば、ある化合物は、 γ アイソフォームよりも α アイソフォームを優先的に阻害することがある。あるいは、ある化合物は、 α アイソフォームよりも γ アイソフォームを優先的に阻害することがある。化合物の選択性を決定するために、化合物の活性を、本明細書に記載の生物学的方法に従って決定する。例えば、生物学的方法1～4に従って、2つ以上のP I 3 キナーゼアイソフォーム（例えば α および γ ）に関して化合物のI C₅₀値、E C₅₀値またはK_i値を決定する。得られた値を比較して、試験化合物の選択性を決定する。好ましくは、本発明の化合物は、あるアイソフォームに対して第2のアイソフォームの少なくとも2倍、5倍または10倍の選択性を有する。さらに好ましくは、本発明の化合物は、あるアイソフォームに対して第2のアイソフォームの少なくとも50倍または100倍の選択性を有する。さらに好ましくは、本発明の化合物は、あるアイソフォームに対して第2のアイソフォームの少なくとも1000倍の選択性を有する。

30

【0187】

該実施形態が適用可能な他の炎症性疾患および状態、または閉塞性気道疾患および状態としては、急性の肺外傷（A L I）、成人急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、肺線維症を含む慢性の閉塞性肺（p u l m o n a r y）疾患、気道疾患または肺疾患（C O P D、C O A DまたはC O L D）、慢性気管支炎またはそれに関連する呼吸困難、肺気腫、および他の薬物治療（特に他の薬物吸入治療）による気道過反応の悪化が挙げられる。この実施形態は、さらに、由来によらないあらゆる気管支炎（例えば、急性気管支炎、アラキジン酸による気管支炎、カタル性気管支炎、クループ気管支炎、慢性気管支炎または肺結核性（p h t h i n o i d）気管支炎）の処置に適用可能である。さらに、実施形態が適用可能な炎症性疾患または閉塞性気道疾患としては、由来によらないあらゆる塵肺（肺の炎症性疾患、通常は職業性疾患、頻繁に気道閉塞を伴い、慢性または急性のいずれにかかわらず、粉塵を繰り返し吸入することによって起こる）、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、アスベスト症、銅沈着症、羽毛肺（p t i l o s i s）、鉄沈着症、珪肺、タバコ症および綿肺が挙げられる。

40

50

【0188】

これらが抗炎症活性を有するので、特に好酸球活性化に関し、好ましい実施形態の薬剤は、好酸球に関連する障害、例えば、好酸球増多症、特に、気道および／または肺に影響を与える過好酸球増加症を含む好酸球に関連する気道障害（例えば、肺組織の病的な好酸球浸潤が関与するもの）、例えば、L o f f l e r 症候群の結果またはそれに付随して起こる好酸球に関連する気道障害、好酸球性肺炎、寄生虫（特に後生動物）の蔓延（局所的な好酸球増多症を含む）、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎（C h u r g - S t r a u s s 症候群を含む）、好酸球性肉芽腫、および薬物反応によって起こり、気道に影響を与える好酸球に関連する障害を処置するのにも有用である。

【0189】

実施形態の薬剤は、皮膚の炎症性状態またはアレルギー状態、例えば、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、硬皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、紅斑性狼瘡、天疱瘡、後天性表皮水疱症、および皮膚の他の炎症性状態またはアレルギー状態の治療にも有用である。

【0190】

実施形態の薬剤は、他の疾患または状態、特に、炎症要素を有する疾患または状態、例えば、目の疾患および状態（例えば、結膜炎、乾性角結膜炎および春季カタル）、アレルギー性鼻炎を含む鼻の疾患、および自己免疫反応が関与しているか、または自己免疫の要素があるか、または自己免疫に原因がある炎症性疾患、例えば、自己免疫性血液障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆および特発性血小板減少症）、全身性エリテマトーサス、多発性軟骨炎、硬皮症、ウェグナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肺炎、重症筋無力症、S t e v e n - J o h n s o n 症候群、特発性スプルー、自己免疫炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、目の内分泌疾患、G r a v e 病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部および後部）、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎（腎炎症候群を伴うものおよび伴わないもの、例えば、特発性腎炎症候群またはマイナルチェンジネフロパシー（m i n a l c h a n g e n e p h r o p a t h y）の治療にも有用である。

【0191】

別の実施形態は、白血球（特に、好中球およびBリンパ球およびTリンパ球）を阻害する方法を提供する。治療可能な例示的な医学的状态としては、好ましくは、好中球による食作用活性または殺菌を阻害することなく、過酸化物の放出の刺激、開口分泌の刺激および走化性移動からなる群から選択される、望ましくない白血球の機能によって特徴付けられる状態が挙げられる。

【0192】

別の実施形態は、破骨細胞の機能を妨害し、骨吸収障害（例えば骨粗鬆症）を改善する方法を提供する。

【0193】

別の実施形態は、該実施形態の薬剤を用いた、疾患または状態（例えば、限定されないが、敗血性ショック、移植後の同種移植片拒絶反応、骨の障害、例えば、限定されないが、関節リウマチ、強直性脊椎炎、変形性関節症、肥満、再狭窄、糖尿病、例えば、I型糖尿病（若年性糖尿病）およびII型糖尿病II（下痢）の治療を提供する。

【0194】

他の実施形態において、P I 3 Kによって媒介される状態または障害は、以下のものからなる群から選択される：心疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、深部静脈血栓症、卒中、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓症、血栓による疾患、急性動脈虚血、抹消血栓性閉塞、および冠動脈疾患、再灌流障害、網膜症、例えば、糖尿病性網膜症または高圧酸素によって誘発される網膜症、および眼圧の上昇、または眼球の房水の分泌によって特徴付けられる状態（例えば緑内障）。

【0195】

上述のように、P I 3 Kは、並行するシグナル伝達経路を統合する第2のメッセンジャー節の役割を有するため、P I 3 K阻害剤を他の経路の阻害剤と組み合わせることは、ヒトの癌および増殖性疾患の治療に有用であるという証拠がある。

【0196】

ヒト乳癌の約20～30%は、Her-2/neu-ErbB2を過剰に発現しており、これはトラスツズマブという薬物の標的である。トラスツズマブは、Her-2/neu-ErbB2を発現する患者で持続的な応答を示す場合もあるが、応答する患者は一部である。近年の研究によれば、このような応答率の制限は、P I 3 K経路またはP I 3 K/AKT経路の阻害剤とトラスツズマブとを組み合わせることによってかなり向上させることができることが示された(Chanら、Breast Can. Res. Treat. 91:187(2005)、Woods Ignatowskiら、Brit. J. Cancer 82:666(2000)、Nagataら、Cancer Cell 6:117(2004))。

10

【0197】

種々のヒトの悪性腫瘍では、活性化する変異があるか、またはHer1/EGFRおよび多くの抗体の濃度が高くなっており、この受容体チロシンキナーゼに対する低分子阻害剤(タルセバ、ゲフィチニブおよびエルビタックスを含む)が開発されている。しかしながら、EGFR阻害剤は特定のヒトの腫瘍(例えば、NSCLC)に抗腫瘍活性を示すが、EGFRを発現する腫瘍を有するすべての患者の最終的な生存率を高めることはできない。この事実は、Her1/EGFRの多くの下流の標的は変異しているか、または種々の悪性腫瘍において高頻度で調節解除されている(P I 3 K/Akt経路を含む)という事実によって合理的に説明できる。例えば、ゲフィチニブは、試験管内アッセイで腺癌細胞株の成長を阻害する。しかし、これらの細胞株のサブクローンの中には、P I 3/Akt経路を大きく活性化し、ゲフィチニブに耐性を有するものが存在し得る。この経路を低調整するか、または阻害すると、耐性サブクローンがゲフィチニブ感受性になる(Kokuboら、Brit. J. Cancer 92:1711(2005))。さらに、PTEN変異を有する細胞株を含み、EGFRを過剰に発現する乳癌の試験管内モデルでは、P I 3 K/Akt経路およびEGFRの両方の阻害が相乗効果をもたらした(Sheら、Cancer Cell 8:287-297(2005))。これらの結果から、ゲフィチニブおよびP I 3 K/Akt経路阻害剤を組み合わせることは、癌に効果の高い治療法である。

20

30

【0198】

抗エストロゲン(例えばタモキシフェン)は、細胞周期阻害剤p27Kipの作用を必要とする細胞周期停止の誘発によって、乳癌の成長を阻害する。近年、Ras-Raf-MAPキナーゼ経路の活性化によってp27Kipのリン酸化状態が変化し、細胞周期停止に対する阻害活性が弱められることが示され、これが抗エストロゲン耐性に関わっていることが示された(Donovanら、J. Biol. Chem. 276:40888、(2001))。Donovanらによって報告されているように、MEK阻害剤で処置してMAPKシグナル伝達を阻害すると、ホルモン抵抗性乳癌細胞株のp27の異常なリン酸化状態が戻り、ホルモン感受性が回復する。同様に、Aktによってp27Kipをリン酸化すると、細胞サイクルを停止させる役割が失われる(Vigliettoら、Nat Med. 8:1145(2002))。従って、一局面では、式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIIa、IV、VまたはVaの化合物をホルモン依存性の癌(例えば、乳癌および前立腺癌)の治療に使用し、これらの癌において従来の抗癌剤を用いた場合に一般的に見られるホルモン耐性を戻してもよい。

40

【0199】

血液の癌(例えば慢性骨髄性白血病(CML))において、染色体転座は、構成的に活性化したBCR-Ablチロシンキナーゼに参与している。患者は、イマチニブ(低分子チロシンキナーゼ阻害剤)に応答し、Ablキナーゼ活性が阻害される。しかしながら、状態が進行した疾患を患う患者は、最初はイマチニブに応答するが、Ablキナーゼドメ

50

イン中に耐性を獲得する変異が生じることによって応答しなくなる。試験管内試験によって、BCR-AblがRas-Rafキナーゼ経路を使用して効果を発揮していることが示された。さらに、同じ経路で2種以上のキナーゼが阻害されると、耐性を獲得した変異をさらに保護する。従って、実施形態の別の局面では、血液の癌（例えば慢性骨髄性白血病（CML））の治療において、式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、VまたはVaの化合物と少なくとも1つのさらなる薬剤（例えば、Gleevec（登録商標））とを組み合わせ、少なくとも1つのさらなる薬剤への耐性をなくするか、または予防する。

【0200】

PI3K/Akt経路を活性化すると細胞生存率が上がるため、この経路の阻害と、癌細胞のアポトーシスを誘発する治療（放射線治療および化学療法）とを組み合わせると、応答が向上する（Ghobrialら、CA Cancer J. Clin 55:178-194（2005））。その結果、PI3キナーゼ阻害剤とカルボプラチンとを組み合わせると、異種移植卵巢癌モデルにおいて、試験管内での増殖およびアポトーシスのアッセイと、生体内での腫瘍に対する効力との両方に相乗効果があることが示された（WestfallおよびSkinner、Mol. Cancer Ther. 4:1764-1771（2005））。

【0201】

癌および増殖性疾患に加えて、クラス1Aおよび1BのPI3キナーゼの阻害剤が他の疾患領域の治療にも有効であるといういくつかの証拠が存在する。PIK3CB遺伝子のPI3Kアイソフォーム産物であるp110 β の阻害は、せん断によって誘発される血小板活性化に関与していることが示された（Jacksonら、Nature Medicine 11:507-514（2005））。従って、p110 β を阻害するPI3K阻害剤は、抗血栓治療において、単独で使用する薬剤または組み合わせ薬剤として有用である。PIK3CD遺伝子の産物であるアイソフォームp110 β は、B細胞の機能および分化にとって重要であり（Claytonら、J. Exp. Med. 196:753-763（2002））、T細胞依存性および非依存性の抗原応答にとって重要であり（Jouら、Mol. Cell. Biol. 22:8580-8590（2002））、肥満細胞の分化にとって重要である（Aliら、Nature 431:1007-1011（2004））。従って、p110 β 阻害剤は、B細胞による自己免疫疾患および喘息の治療に有用である。最後に、PI3KCG遺伝子の産物であるp110 β の阻害は、T細胞の応答を低下させるが、B細胞の応答は低下させず（Reifら、J. Immunol. 173:2236-2240（2004））、自己免疫疾患の動物モデルでこの阻害の有効性が示された（Campsら、Nature Medicine 11:936-943（2005）、Barberら、Nature Medicine 11:933-935（2005））。

【0202】

好ましい実施形態は、式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、VまたはVaの化合物のうち少なくとも1つと、ヒト被験体または動物被験体に投与するのに適した医薬的に許容されるキャリアとを、単独または他の抗癌剤と組み合わせる含む医薬組成物を提供する。

【0203】

別の実施形態は、細胞増殖性疾患（例えば癌）のヒト被験体または動物被験体を処置する方法を提供する。好ましい実施形態は、ヒト被験体または動物被験体に治療有効量の式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、VまたはVaの化合物を、単独または他の抗癌剤と組み合わせる投与することを含む、そのような処置を必要とする被験体を処置する方法を提供する。

【0204】

特に、組成物は、組み合わせ治療薬として一緒に処方化されるか、または別個に投与される。好ましい実施形態で使用する抗癌剤としては、限定されないが、以下に記載するも

10

20

30

40

50

ののうち1つ以上が挙げられる。

【0205】

A. キナーゼ阻害剤

好ましい実施形態の組成物と組み合わせて抗癌剤として使用するキナーゼ阻害剤としては、上皮成長因子受容体 (EGFR) キナーゼ、例えば、低分子キナゾリン、例えば、ゲフィチニブ (US 5 457 105、US 5 616 582 および US 5 770 599)、ZD-6474 (WO 01/326 51)、エルロチニブ (Tarceva (登録商標)、US 5, 747, 498 および WO 96/303 47) およびラパチニブ (US 6, 727, 256 および WO 02/025 52)；血管内皮成長因子受容体 (VEGFR) キナーゼ阻害剤 (SU-11248 (WO 01/608 14)、SU5416 (US 5, 883, 113 および WO 99/614 22)、SU6668 (US 5, 883, 113 および WO 99/614 22)、CHIR-258 (US 6, 605, 617 および US 6, 774, 237)、vatalanib または PTK-787 (US 6, 258, 812)、VEGF-Trap (WO 02/574 23)、B43-Genistein (WO-09606 116)、フェンレチニド (レチノイン酸 p-ヒドロキシフェニルアミン) (US 4, 323, 581)、IM-862 (WO 02/628 26)、ベバシズマブまたは Avastin (登録商標) (WO 94/102 02)、KRN-951、3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル]-キノロン、AG-13736 および AG-13925、ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン、ZK-304709、Veglin (登録商標)、VM DA-3601、EG-004、CEP-701 (US 5, 621, 100)、Cand5 (WO 04/097 69) を含む)；Erb2 チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ペルツツマブ (pertuzumab) (WO 01/002 45)、トラスツズマブおよびリツキシマブ；Akt タンパク質キナーゼ阻害剤、例えば、RX-0201；タンパク質キナーゼ C (PKC) 阻害剤、例えば、LY-317615 (WO 95/171 82)、およびベリホシン (US 2 003 171 303)；Raf/Map/MEK/Ras キナーゼ阻害剤 (ソラフェニブ (BAY 43-9006)、ARQ-350 RP、LErafAON、BMS-354825、AMG-548、および WO 03/822 72 に開示されている他の薬剤を含む)；線維芽細胞成長因子受容体 (FGFR) キナーゼ阻害剤；細胞依存性キナーゼ (CDK) 阻害剤 (CYC-202 または ロスコビチン (WO 97/208 42 および WO 99/021 62) を含む)；血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) キナーゼ阻害剤、例えば、CHIR-258、3G3 mAb、AG-13736、SU-11248 および SU6668；および Bcr-Abl キナーゼ阻害剤および融合タンパク質、例えば、STI-571 または Gleevec (登録商標) (イマチニブ) が挙げられる。

【0206】

B. 抗エストロゲン

好ましい実施形態の組成物と組み合わせて抗癌治療で使用する、エストロゲンを標的とする薬剤としては、選択的エストロゲン受容体調節剤 (SERM) (タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェンを含む)；アロマターゼ阻害剤 (Arimidex (登録商標) または アナストロゾールを含む)；エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (ERD) (Faslodec (登録商標) または フルベストラントを含む) が挙げられる。

【0207】

C. 抗アンドロゲン

好ましい実施形態の組成物と組み合わせて抗癌治療で使用する、アンドロゲンを標的とする薬剤としては、フルタミド、ビカルタミド、フィナステライド、アミノグルテタミド、ケトコナゾールおよびコルチコステロイドが挙げられる。

【0208】

D. 他の阻害剤

好ましい実施形態の組成物と組み合わせて抗癌剤として使用する他の阻害剤としては、

タンパク質ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (tipifarnib または R-15777 (US 2003134846 および WO 97/21701)、BMS-214662、AZD-3409 および FTI-277 を含む) ; トポイソメラーゼ阻害剤 (メルバロン および ジフロモテカン (diflomotecan) (BN-80915) を含む) ; 有糸分裂キネシン紡錘体タンパク質 (KSP) 阻害剤 (SB-743921 および MKI-833 を含む) ; プロテオソーム調整剤、例えば、ボルテゾミブまたは Velcade (登録商標) (US 5,780,454)、XL-784 ; および シクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 阻害剤 (非ステロイド性抗炎症薬 I (NSAID) を含む) が挙げられる。

【0209】

E. 癌化学療法剤

好ましい実施形態の組成物と組み合わせて抗癌剤として使用する特定の癌化学療法剤としては、アナストロゾール (Arimidex (登録商標))、ビカルタミド (Casodex (登録商標))、硫酸ブレオマイシン (Blenoxane (登録商標))、ブスルファン (Myleran (登録商標))、注射用ブスルファン (Busulfex (登録商標))、カペシタビン (Xeloda (登録商標))、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチン (Paraplatin (登録商標))、カルムスチン (BiCNU (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シスプラチン (Platinol (登録商標))、クラドリビン (Leustatin (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標) または Neosar (登録商標))、シタラビン、シトシンアラビノシド (Cytosar-U (登録商標))、注射用シタラビンリボソーム (DepoCyt (登録商標))、ダカルバジン (DTIC-Dome (登録商標))、ダクチノマイシン (Actinomycin D、Cosmegen)、塩酸ダウノルビシン (Cerubidine (登録商標))、注射用クエン酸ダウノルビシンリボソーム (DaunoXome (登録商標))、デキサメタゾン、ドセタキセル (Taxotere (登録商標)、US 2004073044)、塩酸ドキソルビシン (Adriamycin (登録商標)、Rubex (登録商標))、エトポシド (Vepesid (登録商標))、リン酸フルダラビン (Fludara (登録商標))、5-フルオロウラシル (Adrucil (登録商標)、Efdex (登録商標))、フルタミド (Eulexin (登録商標))、tezacitinib、Gemcitabine (ジフルオロデオキシシチジン)、ヒドロキシ尿素 (Hydrea (登録商標))、Idarubicin (Idamycin (登録商標))、イホスファミド (IFEX (登録商標))、イリノテカン (Campptosar (登録商標))、L-アスパラギナーゼ (ELSPAR (登録商標))、ロイコボリンカルシウム、メルファラン (Alkeran (登録商標))、6-メルカプトプリン (Purine-thol (登録商標))、メトトレキサート (Folex (登録商標))、ミトキサントロン (Novantrone (登録商標))、マイロターグ、パクリタキセル (Taxol (登録商標))、フェニックス (Yttrium90/MX-DTPA)、ペントスタチン、インプラント型カルムスチン含有ポリフェプロサン20 (Gliadel (登録商標))、クエン酸タモキシフェン (Nolvadex (登録商標))、テニポシド (Vumon (登録商標))、6-チオグアニン、チオテパ、チラパザミン (Tirazone (登録商標))、注射用塩酸トポテカン (Hycamtin (登録商標))、ビンブラスチン (Velban (登録商標))、ビンクリスチン (Oncovin (登録商標)) および ビノレルビン (Navelbine (登録商標)) が挙げられる。

【0210】

F. アルキル化剤

抗癌治療のために好ましい実施形態の組成物と組み合わせて使用するアルキル化剤としては、VNP-40101M または cloretinazine、オキサリプラチン (US 4,169,846、WO 03/24978 および WO 03/04505)、グルフォスファミド、mafosfamide、エトポフォス (US 5,041,424)、

10

20

30

40

50

ブレドニムスチン；トレオスルファン；ブスルファン；irofluvén（アシルフルベン）；penclomedine；ピラゾロアクリジン（PD-115934）；O6-ベンジルグアニン；デシタビン（5-アザ-2-デオキシシチジン）；ブロスタリシン；マイトマイシンC（Mitoxetrin）；TLK-286（Telcyta（登録商標））；テモゾロマイド；トラベクテジン（US 5, 478, 932）；AP-5280（シスプラチンの白金酸塩処方物）；porfiriomycin；およびclearazide（メクロレタミン）が挙げられる。

【0211】

G. キレート化剤

抗癌治療のために好ましい実施形態の組成物と組み合わせて使用するキレート化剤としては、テトラチオモリブデート（WO 01/60814）；RP-697；Chimeric T84.66（cT84.66）；ガドホスベセット（Vasovist（登録商標））；デフェロキサミン；およびブレオマイシン（場合により電気穿孔法（EPT）と組み合わせる）が挙げられる。

【0212】

H. 生物学的応答調整剤

抗癌治療のために好ましい実施形態の組成物と組み合わせて抗癌剤として使用する生物学的応答調整剤（例えば免疫調整剤）としては、スタウロスプリンおよびその大環状アナログ（UCN-01、CEP-701を含む）およびミドスタウリン（WO 02/30941、WO 97/07081、WO 89/07105、US 5, 621, 100、WO 93/07153、WO 01/04125、WO 02/30941、WO 93/08809、WO 94/06799、WO 00/27422、WO 96/13506およびWO 88/07045を参照）；スクアラミン（WO 01179255）；DA-9601（WO 98/04541およびUS 6, 025, 387）；アレムツズマブ；インターフェロン（例えば、IFN-a、IFN-bなど）；インターロイキン、特にIL-2、またはアルデスロイキンおよびIL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、および天然ヒト配列のアミノ酸配列の70%超を有する生物学的改変体；アルトレタミン（Hexalen（登録商標））；SU101またはleflunomide（WO 04/06834およびUS 6, 331, 555）；イミダゾキノリン、例えば、レスキモドおよびイミキモド（US 4, 689, 338、5, 389, 640、5, 268, 376、4, 929, 624、5, 266, 575、5, 352, 784、5, 494, 916、5, 482, 936、5, 346, 905、5, 395, 937、5, 238, 944および5, 525, 612）；およびSMIP（ベンズアゾール、アントラキノン、チオセミカルバゾンおよびトリプタントリン（WO 04/87153、WO 04/64759およびWO 04/60308）が挙げられる。

【0213】

I. 癌ワクチン：

好ましい実施形態の組成物と組み合わせて使用する癌ワクチンとしては、Avicine（登録商標）（Tetrahedron Lett. 26:2269-70（1974））；oregovomab（OvaRex（登録商標））；Theratope（登録商標）（STn-KLH）；Melanoma Vaccine；GI-4000シリーズ（GI-4014、GI-4015およびGI-4016）、Rasタンパク質の5つの変異に関するもの；GlioVax-1；MelaVax；Advexin（登録商標）またはTNGN-201（WO 95/12660）；Sig/E7/LAMP-1、HPV-16 E7をコード；MAGE-3 VaccineまたはM3TK（WO 94/05304）；HER-2 VAX；ACTIVE、腫瘍特異的なT細胞を刺激するもの；GM-CSF癌ワクチン；およびListeria単球遺伝子系ワクチンが挙げられる。

【0214】

J. アンチセンス治療：

好ましい実施形態の組成物と組み合わせて使用する抗癌剤としては、アンチセンス組成物、例えば、AEG-35156 (GEM-640)；AP-12009およびAP-11014 (TGF- β 2に特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチド)；AVI-4126；AVI-4557；AVI-4472；オブリメルセン (oblimersen) (Genasense (登録商標))；JFS2；アプリノカルセン (WO 97/29780)；GTI-2040 (R2リボヌクレオチドレダクターゼmRNAアンチセンスオリゴ) (WO 98/05769)；GTI-2501 (WO 98/05769)；リポソームに封入されたc-Rafアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド (LerafAON) (WO 98/43095)；およびSirna-027 (VEGFR-1 mRNAを標的化するRNAi系治療薬)が挙げられる。

10

【0215】

好ましい実施形態の化合物は、気管支拡張剤または抗ヒスタミン薬の基質を含有する医薬組成物と組み合わせることができる。このような気管支拡張剤としては、抗コリン作用薬またはムスカリン性受容体拮抗薬、特に、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウムおよび臭化チオトロピウム、および β -2-アドレナリン受容体作動薬、例えば、サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール、特に、フォルモテロールが挙げられる。同時治療用の抗ヒスタミン薬の基質としては、塩酸セチリジン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジンジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジンが挙げられる。

20

【0216】

炎症状態 (例えば炎症性気道疾患) を阻害する本発明の薬剤の有効性は、Szarkaら、J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57；Renzira、Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939；Tsuyukiら、J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931；およびCemadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8に記載されているように、気道炎症または他の炎症状態の動物モデル (例えばマウスモデルまたはラットモデル) で示してもよい。

【0217】

本発明の薬剤は、他の薬物基質 (例えば、抗炎症剤、気管支拡張剤または抗ヒスタミン薬の基質) と組み合わせて、特に、上に記載したような閉塞性または炎症性の気道疾患の治療において使用する共治療薬剤として、例えば、このような薬物の治療活性の増強剤として、またはこのような薬物の必要な投薬量または潜在的な副作用を減らす手段としても有用である。本発明の薬剤は、固定された医薬組成物中で他の薬物基質と混合してもよい、または他の薬物基質を投与する前、同時または投与後に別個に投与してもよい。従って、本発明は、上述の本発明の薬剤と、抗炎症剤、気管支拡張剤または抗ヒスタミン薬の基質との組み合わせを含み、上述の本発明の薬剤および上述の薬物基質は、同じ医薬組成物中に存在してもよいし、異なる医薬組成物中に存在してもよい。このような抗炎症薬物としては、ステロイド、特に、糖質コルチコステロイド、例えば、ブデソニド、ベクラメタゾン、フルチカゾン、シクレソニドまたはモメタゾン、US5451700に記載されるようなLTB4拮抗剤、LTD4拮抗剤、例えば、モンテルカストおよびZafirlukast、ドーパミン受容体作動薬、例えば、カベルゴリン、プロモクリプチン、ロピニロールおよび4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]-スルホニル]エチル]アミノ]エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロンおよびその医薬的に許容される塩 (塩酸塩はViozan (登録商標) AstraZenecaである)、およびPDE4阻害剤、例えば、Ariфло (登録商標) (GlaxoSmith Kline)、Roflumilast (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、Arofylline (Almirall Prodesfarma) およびPD189659 (Parke-Davis) が挙げられる

30

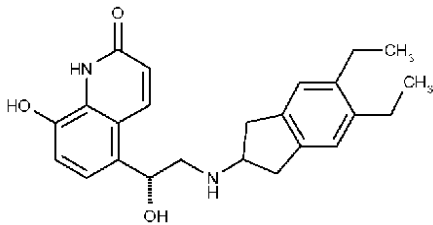
40

50

。このような気管支拡張剤としては、抗コリン作用薬またはムスカリン性受容体拮抗薬、特に、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウムおよび臭化チオトロピウム、およびβ-2-アドレナリン受容体作動薬、例えば、サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール、特に、フォルモテロール、およびその医薬的に許容可能な塩、およびPCT国際特許公開番号WO 00/75114（この文書は参考として本明細書に組み込まれる）の式Iの化合物（遊離形態または塩形態または溶媒化合物形態）、好ましくはその実施例の化合物、特に、式

【0218】

【化27】



の化合物および医薬的に許容される塩が挙げられる。共治療に使用する抗ヒスタミン薬物の基質としては、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジンが挙げられる。例えば、COPDまたは特に喘息の治療に、本発明の薬剤とステロイド、β-2作動薬、PDE4阻害剤またはLTD4拮抗剤との組み合わせを使用してもよい。例えば、喘息、または特にCOPDの治療に、本発明の薬剤と抗コリン作用薬またはムスカリン性受容体拮抗薬、PDE4阻害剤、ドーパミン受容体作動薬またはLTB4拮抗剤との組み合わせを使用してもよい。

【0219】

本発明の薬剤と抗炎症薬物との他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体、例えば、CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5であり、特にCCR-5拮抗剤、例えば、Schering-Plough拮抗剤SC-351125、SCH-55700およびSCH-D、Take 30 da拮抗剤、例えば、N-[[4-[[[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウムクロリド(TAK-770)、およびUS 6166037（特にクレーム18および19）、WO 00/66558（特にクレーム8）およびWO 00/66559（特にクレーム9）に記載されるCCR-5拮抗剤との組み合わせである。

【0220】

好ましい実施形態の化合物を、血栓性疾患、心疾患、卒中などの処置に有用な化合物（例えば、アスピリン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、抗凝固剤、抗血小板薬物（例えば、PLAVIX；硫酸クロピドグレル）、スタチン 40（例えば、LIPITORまたはアトルバスタチンカルシウム）、ZOCOR（Simvastatin）、CRESTOR（Rosuvastatin）など）、βブロッカー（例えば、Atenolol）、NORVASC（ベシル酸アムロジピン）およびACE阻害剤（例えば、リシノプリル）とともに、医薬組成物中で組み合わせることもできる。

【0221】

好ましい実施形態の化合物は、血圧降下剤の治療で有用な化合物（例えば、ACE阻害剤、脂質低下剤、例えば、スタチン、LIPITOR（アトルバスタチンカルシウム）、カルシウムチャネルブロッカー、例えばNORVASC（ベシル酸アムロジピン）とともに、医薬組成物中で組み合わせることもできる。好ましい実施形態の化合物は、フィブラート、βブロッカー、NEPI阻害剤、アンギオテンシン-2受容体拮抗剤および血小 50

板凝集阻害剤と組み合わせて使用してもよい。

【0222】

関節リウマチを含む炎症性疾患の治療のために、好ましい実施形態の化合物は、TNF- α 阻害剤（例えば、抗-TNF- α モノクローナル抗体（例えば、REMICADE、CDP-870）およびD2E7（HUMIRA）およびTNF受容体免疫グロブリン融合分子（例えばENBREL）、IL-1阻害剤、受容体拮抗剤または可溶性IL-1R α （例えば、KINERETまたはICE阻害剤）、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、フェナメート、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン、フェニルブタゾン、アスピリン、COX-2阻害剤（例えば、CELEBREX（セレコキシブ）、PREXIGE（ルミラコキシブ））、メタロプロテアーゼ阻害剤（好ましくは、MMP-13に選択的な阻害剤）、p2x7阻害剤、 $\alpha 2 \alpha$ 阻害剤、NEUROTIN、プレガバリン、低用量メトトレキサート、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経口または経口の金のような薬剤と組み合わせてもよい。

10

【0223】

好ましい実施形態の化合物は、変形性関節症を処置するための既存の治療薬剤と組み合わせて使用することもできる。組み合わせて使用するのに適した薬剤としては、標準的な非ステロイド系抗炎症剤（以下NSAID）、例えば、ピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えば、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナメート、例えば、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン、例えば、フェニルブタゾン、サリチレート、例えば、アスピリン、COX-2阻害剤、例えば、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブおよびエトリコキシブ、鎮痛薬および関節内治療、例えば、コルチコステロイドおよびヒアルロン酸、例えば、ヒアルガンおよびシンヴィスクが挙げられる。

20

【0224】

好ましい実施形態の化合物は、抗ウイルス剤（例えば、Viracept、AZT、アシクロビルおよびファムシクロビル、および消毒化合物、例えば、Valant）と組み合わせて使用してもよい。

【0225】

好ましい実施形態の化合物は、抗鬱剤（セルトラリン）、抗パーキンソン病薬（例えば、デプレニル、L-ドーパ、Requip、Mirapex、MAOB阻害剤、例えば、セレジンおよびラサジリン、comp阻害剤、例えば、Tasmar、A-2阻害剤、ドーパミン再摂取阻害剤、NMDA拮抗剤、ニコチン作動薬、ドーパミン作動薬およびニューロンの一酸化窒素合成酵素阻害剤）、および抗アルツハイマー薬、例えば、ドネペジル、タクリン、 $\alpha 2 \delta$ 阻害剤、NEUROTIN、プレガバリン、COX-2阻害剤、プロペントフィリンまたはメトリフォネートのようなCNS薬剤と組み合わせて使用してもよい。

30

【0226】

好ましい実施形態の化合物は、骨粗鬆症剤、例えば、EVISTA（塩酸ラロキシフェン）、ドロロキシフェン、ラソフォキシフェンまたはフォソマックスおよび免疫抑制剤、例えば、FK-506およびラパマイシンと組み合わせて使用してもよい。

40

【0227】

好ましい実施形態の別の局面では、好ましい実施形態の1つ以上の化合物を含むキットが提供される。代表的なキットは、好ましい実施形態のPI3Kインヒビター化合物（例えば、式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIIa、IV、VまたはVaの化合物）と、PI3Kを阻害する量の化合物を投与することによって細胞増殖性疾患を処置するための包装挿入物または指示を含む他のラベルとを含む。

【0228】

（投与および医薬組成物）

50

概して、好ましい実施形態の化合物は、同様の有用性を有する薬剤を投与するのに許容される任意の許容される様式で、治療有効量で投与される。好ましい実施形態の化合物（すなわち、活性成分）の実際の量は、治療される疾患の重篤度、被験体の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の効能、投与経路および投与形態および他の因子のような多くの因子によって変わる。薬物は、1日に1回以上、好ましくは1日に1回または2回投与することができる。これらの全ての因子は、主治医の技術常識の範囲内である。

【0229】

式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、VまたはVaの治療有効量は、受容者の体重1kgあたり約0.05～約50mg/日、好ましくは約0.1～25mg/kg/日、さらに好ましくは約0.5～10mg/kg/日である。従って、70kgのヒトに投与する場合、投薬範囲は、最も好ましくは、約35～70mg/日である。

10

【0230】

概して、好ましい実施形態の化合物は、以下の経路のいずれかによって医薬組成物として投与される：経口投与、全身（例えば、経皮、経鼻または座薬による）投与、または非経口（例えば、筋肉内、静脈内または皮下）投与。好ましい投与様式は、疾患の程度によって調整可能な、簡便な1日投薬法を用いる経口である。組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、半固体、粉末、遅延放出型処方物、溶液、懸濁物、エリキシル、エアロゾル、または任意の他の適した組成物の形態にすることができる。好ましい実施形態の化合物を投与する別の好ましい様式は、吸入である。これは、治療薬剤を呼吸管に直接送達するのに有効な方法である（米国特許第5,607,915号を参照）。

20

【0231】

処方物の選択は、種々の因子（例えば、薬物の投与様式および薬物基質のバイオアベイラビリティ）によって変わる。吸入による送達の場合、化合物は、液体溶液、懸濁物、エアロゾル噴射剤または乾燥粉末として配合することができるか、適切なディスペンサに入れて投与することができる。噴霧吸入器、定用量吸入器（MDI）および乾燥粉末吸入器（DPI）といった、いくつかの種類の医薬吸入デバイスが存在する。噴霧デバイスは、高速の空気流を作り出し、治療薬剤（液体形態で配合されている）を霧として噴霧し、患者の呼吸管に送り込む。MDIは、典型的には、圧縮ガスとともに封入される。駆動させると、このデバイスは、圧縮ガスによって所定量の治療薬剤を放出し、ある量の薬剤を投与する信頼性の高い方法である。DPIは、自由に流動する粉末の形態で治療薬剤を分注し、デバイスを使って呼吸することにより、患者の呼吸空気流に分散させることができる。粉末を自由に流動する状態にするために、治療薬剤は、ラクトースのような賦形剤とともに配合される。カプセル形態に所定量の治療薬剤が保存されており、駆動のたびに分注される。

30

【0232】

近年、表面積を上げる（すなわち、粒径を小さくする）ことによってバイオアベイラビリティが高まるという原理に基づいて、バイオアベイラビリティが低い薬物のための医薬処方物が開発されている。例えば、米国特許第4,107,288号には、粒径が10～1,000nmの範囲にあり、活性物質が高分子の架橋マトリックスに担持されている医薬処方物が記載されている。米国特許第5,145,684号には、表面改質剤存在下で薬物基質をナノ粒子（平均粒径400nm）に粉碎し、これを液体媒体に分散させて、顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬処方物を得るという医薬処方物の製造が記載されている。

40

【0233】

本組成物は、概して、式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、VまたはVaの化合物と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とで構成される。許容される賦形剤は、毒性がなく、投与を助け、式I、IIまたはIIIの化合物の治療利益に悪影響を与えない。このような賦形剤は、固体、液体、半固体であってもよく、またはエアロゾル組成物の場合には、当業者が一般的に利用可能な気体の賦形剤であってもよい。

50

。

【0234】

固体の医薬賦形剤としては、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、ショ糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥脱脂粉乳などが上げられる。液体および半固体の賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび種々の油（石油、動物由来の油、植物由来の油または合成油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油など）から選択されてもよい。好ましい液体キャリア、特に注射溶液に適した液体キャリアとしては、水、塩水、デキストロース水溶液およびグリコールが挙げられる。

10

【0235】

圧縮ガスを使用し、好ましい実施形態の化合物をエアロゾル形態で分注してもよい。この目的に適した不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。他の適した医薬賦形剤およびその処方物は、Remington's Pharmaceutical Sciences、編者：E. W. Martin (Mack Publishing Company、第18版、1990年)に記載されている。

【0236】

処方物中の化合物の量は、当業者によって使用される範囲全体の中で変えることができる。典型的には、処方物は、重量パーセント (wt %) 基準で、処方物合計量に基づいて式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIIa、IV、VまたはVaの化合物を0.01~99.99 wt %含有し、1つ以上の適切な医薬賦形剤を用いて量が調整される。好ましくは、化合物は、約1~80 wt %の濃度で存在する。

20

【0237】

(一般的な合成方法)

好ましい実施形態の化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手可能な物質から調製することができる。典型的であるか、または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、他に言及されない限り、他のプロセス条件も使用可能であることが理解される。最適な反応条件は、使用する特定の反応剤または溶媒によって変わってもよいが、このような条件は、通常の最適化手順によって当業者が決定することができる。

30

【0238】

さらに、当業者には明らかなように、従来の保護基は、特定の官能基が望ましくない反応を受けないように保護することが必要である。種々の官能基の適切な保護基および特定の官能基を保護および脱保護する条件は、当該技術分野において周知である。例えば、T. W. GreeneおよびG. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley、New York、1999年およびここに引用される参考文献には多くの保護基が記載されている。

【0239】

さらに、好ましい実施形態の化合物は、1個以上のキラル中心を含有している。従って、所望な場合、このような化合物は、純粋な立体異性体（すなわち個々のエナンチオマーまたはジアステレオマー）またはある立体異性体を豊富に含む混合物として調製されるか、または単離することができる。あらゆるこのような立体異性体（およびある立体異性体を豊富に含む混合物）は、他に言及されない限り、好ましい実施形態の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（またはある立体異性体を豊富に含む混合物）は、例えば、当該技術分野において周知の光学活性な出発物質または立体選択的な試薬を用いて調製してもよい。あるいは、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割薬剤などを用いて、このような化合物のラセミ体混合物を分離することができる。

40

【0240】

以下の反応のための出発物質は、一般的に既知の化合物であるか、または既知の手順またはその明らかな改変法によって調製することができる。例えば、多くの出発物質は、商

50

業的な供給業者（例えば、Aldrich Chemical Co.（米国のウィスコンシン州ミルウォーキー）、Bachem（米国のカリフォルニア州トランス）、Emk a-ChemまたはSigma（米国のミズーリ州セントルイス））から入手可能である。他の物質は、標準的な参考文献に記載される手順または明らかな改変法によって調製してもよい。例えば、FieserおよびFieser's Reagents for Organic Synthesis、1～15巻（John WileyおよびSons、1991年）、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、1～5巻、およびSupplementals（Elsevier Science Publishers、1989年）、Organic Reactions、1～40巻（John WileyおよびSons、1991年）、March's Advanced Organic Chemistry（John WileyおよびSons、第4巻）およびLarock's Comprehensive Organic Transformations（VCH Publishers Inc.、1989年）。

10

【0241】

好ましい実施形態の種々の出発物質、中間体および化合物は、適切な場合、従来の技術（例えば、析出、濾過、結晶化、蒸発乾燥、蒸留およびクロマトグラフィー）を用いて単離し、精製してもよい。これらの化合物の特性決定は、従来の方法（例えば、融点、質量分析、核磁気共鳴および種々の他の分光分析）を用いて行われてもよい。

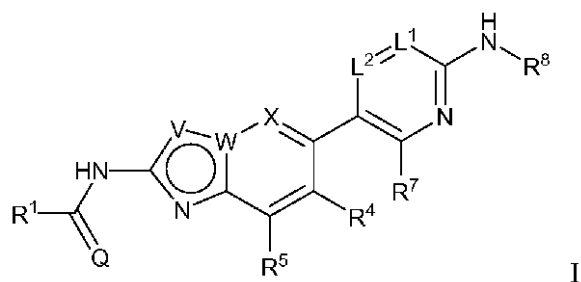
20

【0242】

従って、一実施形態において、好ましい実施形態は、式Iの化合物、その立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を合成する方法を提供する。

【0243】

【化28】

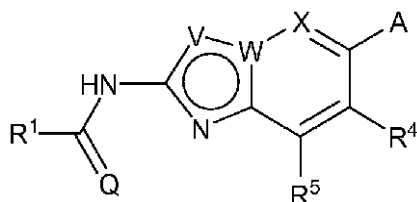


30

この方法は、触媒存在下、以下の式：

【0244】

【化29】

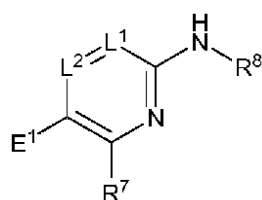


40

を有する化合物と、以下の式：

【0245】

【化30】



50

を有する化合物をカップリングさせる工程を含み；

式中：

A は、ハロゲンまたは他の適切な脱離基であり；

E¹ は、ボロン酸エステルまたはボロン酸であり；

Q、V、W、X、L¹、L²、R¹、R⁴、R⁵、R⁷ および R⁸ は式 I に関して上に定義された通りである。

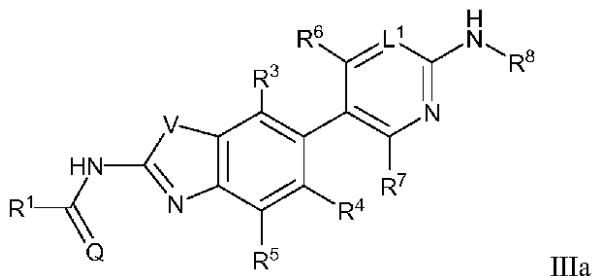
【0246】

一実施形態において、式 I I I a の化合物、立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を合成する方法を提供する。

【0247】

10

【化31】

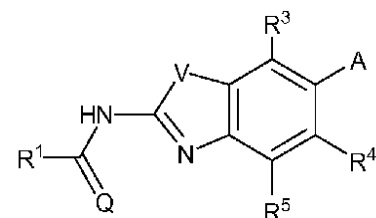


この方法は、触媒存在下、以下の式：

20

【0248】

【化32】

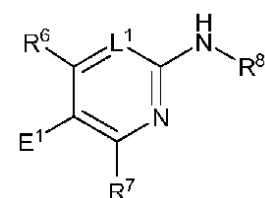


を有する化合物と、以下の式：

【0249】

30

【化33】



を有する化合物をカップリングさせる工程を含み；

式中：

A は、ハロゲンまたは他の適切な脱離基であり；

40

E¹ は、ボロン酸エステルまたはボロン酸であり；

Q、V、L¹、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁷ および R⁸ は式 I I I a に関して上に定義された通りである。

【0250】

好ましい実施形態の化合物は、パラジウムを用いるカップリング反応（例えば Suzuki カップリング）によって製造することができる。該カップリングを使用して、環が適切に活性化または官能基化されるような位置でヘテロ環系またはアリール環系を官能基化することができる。

【0251】

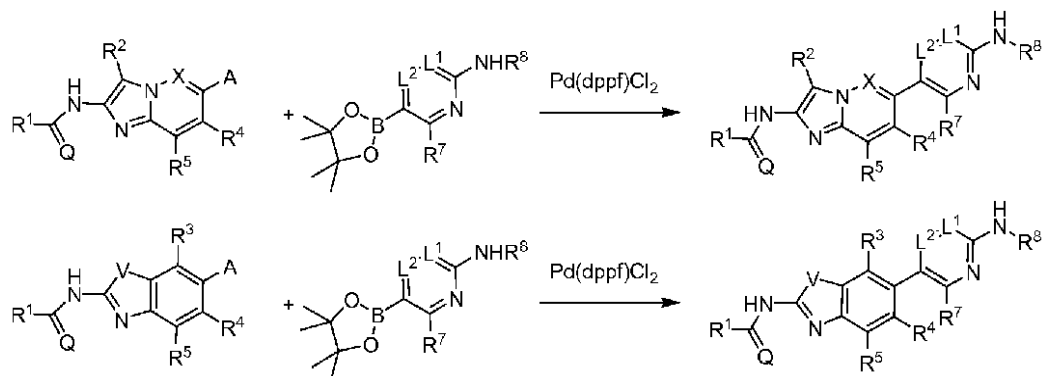
Suzuki カップリング (Suzuki ら、Chem. Commun. (1979))

50

866)を使用して最終生成物を得ることができ、この反応は既知の条件下(例えば、以下のスキームに記載されるように、官能基化されたボロン酸エステルで処理する)で行うことができる。以下のスキームは、例示的な目的で、式IIおよびIIIの化合物を示しており、E¹はボロン酸エステルである。

【0252】

【化34】



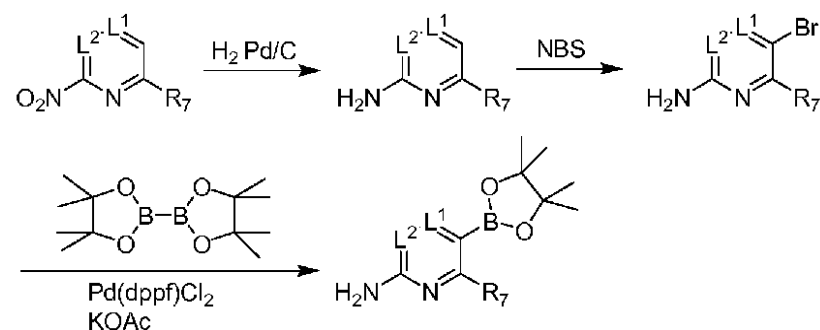
10

ピリジニル、ピラジニルまたはピリミジニルの出発物質は市販されており、以下のスキームに示すように官能基化することができる。ピリジニル、ピラジニルまたはピリミジニルの中心部分は、所望な官能基に変換可能な置換基を含むことができ、保護基を有する置換基を含むことができ、この保護基は適切な設定で除去することができる。

20

【0253】

【化35】



30

これらの方法は、式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、VまたはVaを調製するのに適用することができる。式IIaの化合物の場合、この方法は、パラジウム触媒存在下、ハローイミダゾピリジンと、反応性ボロン酸エステル置換基を含有するピリジニル基またはピリミジニル基とを反応させることを含む。式IIIの化合物の場合、この方法は、パラジウム触媒存在下、ハローベンゾチアゾールと、反応性ボロン酸エステル置換基を含有するピリジニル基またはピリミジニル基とを反応させることを含む。

【0254】

一実施形態において、パラジウム触媒は二塩化パラジウムである。一実施形態において、パラジウム触媒は、ジクロロ(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)-ジクロロメタン深物(Pd(dppf)Cl₂-DCM)である。

40

【0255】

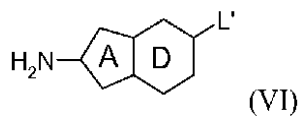
好ましい実施形態の化合物(特に、式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、VまたはVa)のさらに特定の合成を、以下の方法および実施例に記載する。

【0256】

本発明の化合物(特に式(A)および式(IV)の化合物)は、式(VI)の化合物から、上に記載したようなアミノ基の誘導体化およびSuzukiカップリングによって調製してもよい。

【0257】

【化 3 6】

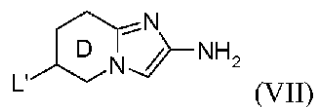


〔式中、L' はハロゲンまたは他の適切な脱離基である〕

式 (VI) の化合物 (式 (VII) の化合物によって表される)

【0 2 5 8】

【化 3 7】

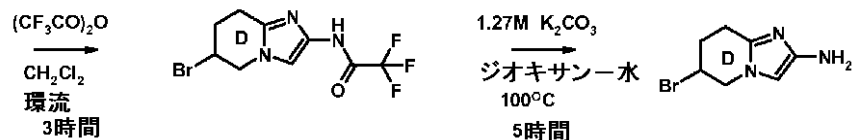
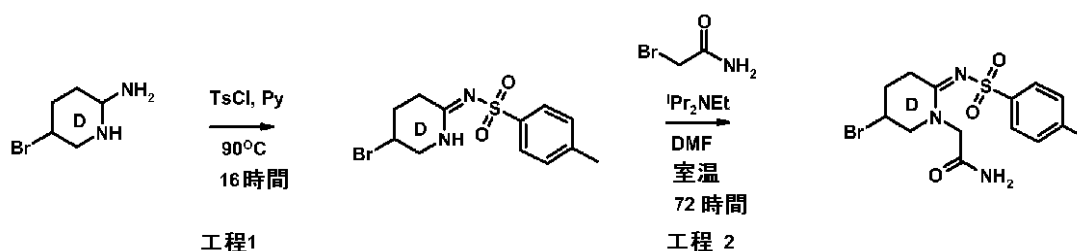


〔式中、L' は Br を表す〕

は、以下のスキームに従って、既知の方法または当業者に明らかな方法によって調製してもよい。

【0 2 5 9】

【化 3 8】

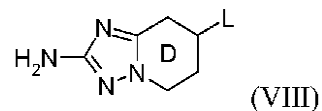


工程 3

式 (VI) の化合物 (式 (VII) の化合物によって表される)

【0 2 6 0】

【化 3 9】

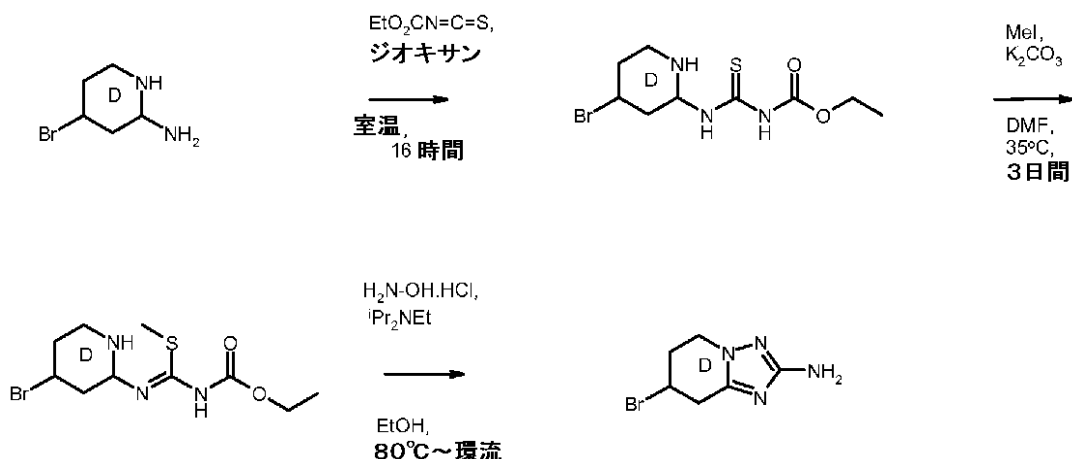


〔式中、L' は Br を表す〕

は、以下のスキームに従って、既知の方法または当業者に明らかな方法によって調製してもよい (例えば、WO 2006/038116 に記載の方法)。

【0 2 6 1】

【化 40】



10

式VI～VIIの化合物は、当業者に周知の方法によって、さらに置換され、窒素基でさらに誘導体化され、本発明の化合物を調製してもよい。例えば、式IVの化合物（R¹はZ-Y-R¹⁰である）およびその好ましい基は、WO05/021519に記載される方法と似た方法に従って調製してもよい。

【実施例】

【0262】

以下の実施例を参照し、本明細書に記載の方法または当業者に既知の他の方法を用いて、好ましい実施形態の化合物を合成した。

20

【0263】

化合物および／または中間体は、2695 Separation Moduleを備えたWaters Milleniumクロマトグラフィーシステム（マサチューセッツ州ミルフォード）を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって特性決定した。分析カラムは、Alltech（イリノイ州ディアフィールド）社の逆相Phenomenex Luna C18-5μ、4.6×50mmであった。勾配のついた溶出液を使用し（流速2.5mL/分）、典型的には、5%アセトニトリル/95%水で開始し、10分間かけて100%アセトニトリルに変化させた。全溶媒は0.1%トリフルオロ酢酸（TFA）を含んでいた。化合物は、220nmまたは254nmの紫外線（UV）吸収によって検出した。HPLC溶媒はBurdickおよびJackson社（マサチューセッツ州マスキーゴン）またはFisher Scientific社（ペンシルバニア州ピッツバーグ）から得た。

30

【0264】

いくつかの例では、純度は、ガラスまたはプラスチックの裏板付シリカゲルプレート（例えば、Baker-Flex Silica Gel 1B2-F可とう性シート）を用いて薄層クロマトグラフィー（TLC）で評価した。TLCの結果は、紫外線で容易に目で判別することができるか、または周知のヨウ素蒸気および他の種々の染色技術を用いて検出した。

【0265】

質量分光分析は、以下の2種のLCMS装置のうち1種で行った：Waters System（Alliance HT HPLCおよびMicromass ZQ質量分析計；カラム：Eclipse XDB-C18、2.1×50mm；勾配：5～95%（または35～95%、または65～95%または95～95%）アセトニトリル水溶液（0.05%TFA含有）、4分間；流速0.8mL/分；分子量範囲200～1500；コーン電圧20V；カラム温度40℃）またはHewlett Packard System（Series 1100 HPLC；カラム：Eclipse XDB-C18、2.1×50mm；勾配：5～95%アセトニトリル水溶液（0.05%TFA含有）、4分間；流速0.8mL/分；分子量範囲150～850；コーン電圧50V；カラム温度30℃）。全ての質量は、プロトン化した親イオンの質量として報告した。

40

50

【0266】

GCMS分析は、Hewlett Packard装置 (Mass Selective Detector 5973付HP6890 Seriesガスクロマトグラフ; インジェクター容積: 1 μ L; 開始時カラム温度: 50 $^{\circ}$ C; 終了時カラム温度: 250 $^{\circ}$ C; ランプ時間: 20分; 気体の流速: 1 mL/分; カラム: 5%フェニルメチルシロキサン、Model No. HP 190915-443、寸法: 30.0m $\times$ 2.5mm $\times$ 0.25mm)。

【0267】

核磁気共鳴 (NMR) 分析は、Varian 300MHz NMR (カリフォルニア州パロアルト) を用いて、いくつかの化合物に関して行った。スペクトルのリファレンスは、TMSまたはシフトが既知の溶媒であった。いくつかの化合物サンプルは、サンプルの溶解度を上げるために高温 (例えば、75 $^{\circ}$ C) で測定した。

10

【0268】

いくつかの化合物の純度は、元素分析 (Desert Analytics、アリゾナ州ツーソン) によって評価する。

【0269】

融点は、Laboratory Devices Mel-Temp apparatus (マサチューセッツ州ホリストン) で決定する。

【0270】

分取による分離は、Flash 40クロマトグラフィーシステムおよびKP-Sil、60A (Biotage、バージニア州シャーロットビル) またはシリカゲル (230~400メッシュ) の充填材料を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー、またはWaters 2767 Sample Manager、C-18逆相カラム (30 $\times$ 50mm)、流速75 mL/分を用いたHPLCによって行う。Flash 40 Biotageシステムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーで使用する典型的な溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、アンモニア水溶液 (または水酸化アンモニウム水溶液) およびトリエチルアミンである。逆相HPLCで使用する典型的な溶媒は、0.1%トリフルオロ酢酸を含有する、種々の濃度のアセトニトリルおよび水である。

20

【0271】

好ましい実施形態の有機化合物は、互変異性現象を示してもよいことが理解されるべきである。本明細書の化学構造が、可能な互変異性形態のうち1つしか示していない場合であっても、その好ましい実施形態が、示された構造の任意の互変異性形態を包含することが理解されるべきである。

30

【0272】

本発明は、例示のために本明細書に記載された実施形態に限定されるものではないが、上の開示内容の範囲内にある全ての形態を包含することが理解される。

【0273】

以下の実施例および明細書全体において、以下の省略形は以下に示す意味を有する。定義されていない用語は、一般的に受け入れられている意味を有する。

40

(省略形)

ACN アセトニトリル

CDI 1, 1'-カルボニルジイミダゾール

DCM ジクロロメタン

DIC N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド

DEA ジイソプロピルエチルアミン

DME 1, 2-ジメトキシエタン

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DPPF 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

50

EDC1 (EDC) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

HATU 2-(7-アザ-1H)-ベンゾトリゾール-1-イル-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HOBt ヒドロキシベンゾトリアゾール

MeOH メタノール

NBS N-ブロモスクシンイミド

NCS N-クロロスクシンイミド

NMP N-メチル-2-ピロリドン

RT (rt) 室温

TEA トリエチルアミン

THF テトラヒドロフラン

TFA トリフルオロ酢酸

式A、I、Ia、II、Ha、III、IIIa、IV、VまたはVaの化合物に関して、以下の方法を使用した。

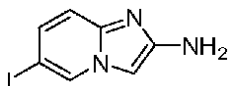
【0274】

(方法1)

6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミンの調製

【0275】

【化41】



2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド (Hamodouchi, C.; Sanchez, C.; Ezquerro, J. *Synthesis* 1998年、867; 4.8g、13.5mmol) をTHF、MeOHおよびH₂O (1:1:1、45mL、0.3M) に溶かした溶液に、無水K₂CO₃ (18.6g、0.135mol) を室温に加えた。反応混合物を12時間還流させた。冷却した後、反応混合物をEtOAc (150mL) およびH₂O (100mL) で希釈した。有機層を分離し、塩水 (100mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミンを褐色固体として得た (1.8g、51%)。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z): 259.9 (MH⁺)、R_t: 1.23分; HPLC R_t: 1.05分。

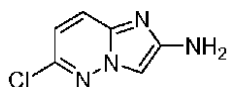
【0276】

(方法2)

6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミンの調製

【0277】

【化42】



方法1に従って、N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドから6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミンを収率66%で得た (Hamodouchi, C.; Sanchez, C.; Ezquerro, J. *Synthesis* 1998年、867)。LC/MS (m/z): 168.9 (MH⁺)、R_t: 1.29分; HPLC R_t: 1.14分。

【0278】

10

20

30

40

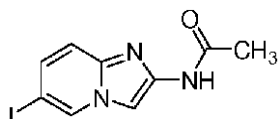
50

(方法3)

N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0279】

【化43-1】



6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン(1.0g、3.8mmol)のCH₂Cl₂(13mL)溶液にEt₃N(0.587mL、4.2mmol)、DMAP(46mg、0.38mmol)およびAc₂O(0.396mL、4.2mmol)を室温で順に加えた。反応混合物を5時間攪拌し、沈殿を濾別し、洗浄して乾燥し、N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドを褐色固体として得た(0.95g、83%)。LC/MS(m/z):302.0(MH⁺)、R_t:1.40分;HPLC R_t:1.60分;

10

【0280】

【化43-2】

¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 8.05 (s, 1H),

7.61(d, 1H, J=9.6 Hz), 7.45 (d, 1H, J=9.9 Hz), 2.18 (s, 3H).

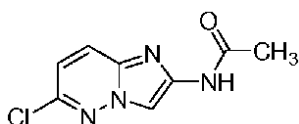
20

(方法4)

6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミンの調製

【0281】

【化44-1】



方法3に従って、6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミンからN-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミドを収率99%で得た。LC/MS(m/z):211.0(MH⁺)、R_t:1.77分;HPLC R_t:2.06分;

30

【0282】

【化44-2】

¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.25 (s, 1H),

8.57 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.45 (dd, 1H, J=0.9および9.3 Hz), 2.10 (s, 3H).

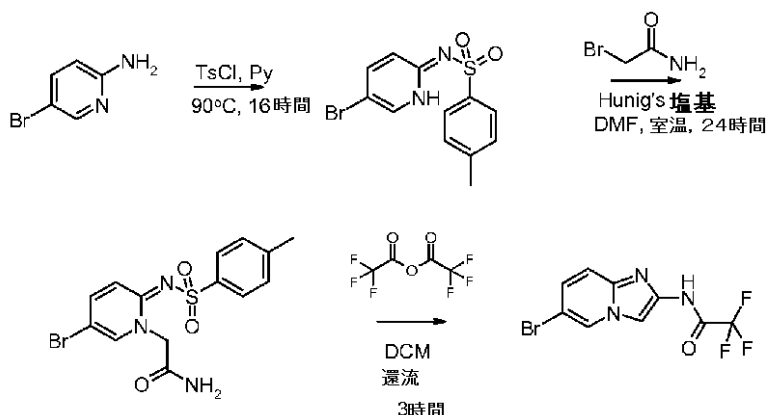
(方法5)

N-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの合成

【0283】

40

【化 4 5 - 1】



10

工程 1：N-〔5-ブロモ-1H-ピリジン-（2Z）-イリデン〕-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド：

2-アミノ-5-ブロモピリジン（40.0 g、231 mmol）の乾燥ピリジン（240 mL）の溶液を 0℃ で攪拌し、これに塩化トシル（52.9 g、277.4 mmol）をゆっくりと加えた。反応物を 90℃ で 16 時間加熱した。次いで、混合物を真空下で濃縮し、水（500 mL）を加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。表題化合物を濾過によって除去し、50℃ の真空オーブンで乾燥した。

【0284】

20

工程 2：2-〔5-ブロモ-2-〔（Z）-トルエン-4-スルホニルイミノ〕-2H-ピリジン-1-イル〕-アセトアミド：

N-〔5-ブロモ-1H-ピリジン-（2Z）-イリデン〕-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド（80 g、244.5 mmol）を無水 DMF（350 mL）に懸濁させた。Hunig 塩基（46.8 mL、268.9 mmol）を加え、次いで 2-ブロモアセトアミド（37.12 g、268.9 mmol）を加え、混合物を室温で 72 時間攪拌した。反応物を水（1000 mL）に注ぎ、1 時間攪拌した。生成物を濾過によって集め、水（300 mL）でさらに洗浄し、50℃ の真空オーブンで乾燥して表題化合物を得た。

【0285】

30

工程 3：N-（6-ブロモ-イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イル）-2，2，2-トリフルオロアセトアミド

2-〔5-ブロモ-2-〔（Z）-トルエン-4-スルホニルイミノ〕-2H-ピリジン-1-イル〕-アセトアミド（20 g、52 mmol）の無水ジクロロメタン（250 mL）溶液を攪拌し、これに無水トリフルオロ酢酸（100 mL）をゆっくりと加えた。反応物を加熱して 3 時間還流させ、次いで真空下で濃縮し、表題化合物のトシル酸塩からなる黄色固体を得た。この固体を炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁させ、15 分間攪拌して表題化合物を得た。

【0286】

【化 4 5 - 2】

¹H NMR (CDCl₃): 7.37 (1H, d), 7.43

40

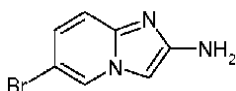
(1H, d), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, s), および 10.2 (1H, s).

（方法 6）

6-ブロモ-イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イルアミンの合成

【0287】

【化 4 6】



N-（6-ブロモ-イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-2-イル）-2，2，2-トリ

50

フルオロアセトアミド（方法5）（9.0g、29.2mmol）のDME（90ml）溶液と、リン酸カリウム水溶液（1.27M、80.5ml、102.3mmol）とを攪拌し、90℃で一晩加熱した。この混合物を冷却し、2層に分離させた。水層をEtOAcで抽出し、有機層を真空下で濃縮して褐色油状物を得た。残渣にisoヘキサンを加え、固体を得た。過剰のisoヘキサンをデカンテーションし、残ったDMEをTHF（2×50ml）と共沸させ、表題化合物を固体として得た。LC/MS（m/z）：211.9（MH⁺）。

【0288】

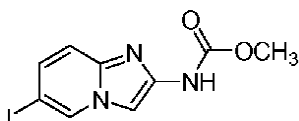
（方法7）

メチル6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバメートの調製

10

【0289】

【化47】



6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン（0.5g、1.9mmol）のTHF（6ml）溶液に、DIEA（0.664ml、3.8mmol）およびクロロギ酸メチル（0.162ml、2.1mmol）を室温で順に加えた。反応混合物を15時間攪拌し、沈殿を濾別し、洗浄して乾燥し、6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバメート（LC/MS（m/z）：317.9（MH⁺）、R_t：1.65分；HPLC R_t：1.81分）および1,3-ビス（6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）尿素（LC/MS（m/z）：544.9（MH⁺）、R_t：2.09分；HPLC R_t：2.56分）の混合物を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0290】

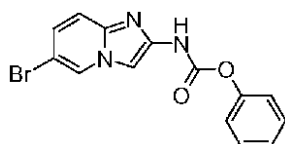
（方法8）

（6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）-カルバミン酸フェニルエステルの合成

【0291】

30

【化48】



6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミン（6.2g、29.2mmol）のTHF（400ml）溶液に、2,4,6-トリメチルピリジン（5.8ml、43.9mmol）を加えた。反応混合物を0℃まで冷却し（氷浴）、クロロギ酸フェニル（3.85ml、30.7mmol）のTHF（50ml）溶液を15分かけて滴下した。反応混合物を一晩攪拌し、水で急冷し、さらに5分間攪拌して懸濁物を得た。固体を濾過によって集め、真空下（40℃）で一晩乾燥して表題化合物を得た。LC/MS（m/z）：331.99および333.99（MH⁺）。

40

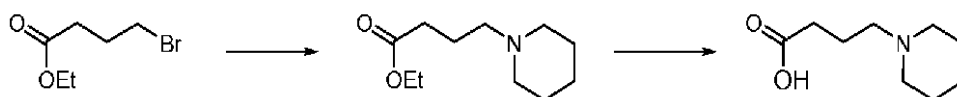
【0292】

（方法9）

4-（ピペリジン-1-イル）ブタン酸の調製

【0293】

【化49】



50

4-ブロモブタン酸エチル (3.9 g、20 mmol) およびピペリジン (4.2 mL、42 mmol) の ACN (30 mL) 溶液を 100 °C で 3 時間加熱した。ACN を真空下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、エチル 4-(ピペリジン-1-イル) ブタノエート (3.82 g、96%) を得た。LC/MS (m/z) 200.1 (MH⁺)、R_t: 0.31 分。

【0294】

エチル 4-(ピペリジン-1-イル) ブタノエート (2 g、10 mmol) および濃 HCl (40 mL) の混合物を 100 °C で 16 時間加熱した。水および過剰の HCl を除去して白色固体を得て、これをエタノールで粉末化し、濾過した。固体をエタノールで洗浄して乾燥し、4-(ピペリジン-1-イル) ブタン酸を HCl 塩として得た (1.52 g、73%)。LC/MS (m/z) 172.1 (MH⁺)、R_t: 0.32 分。

10

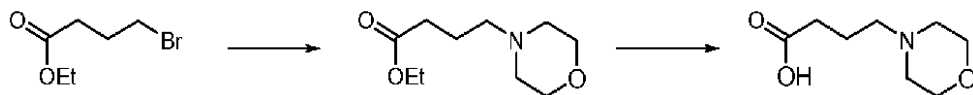
【0295】

(方法 10)

4-モルホリノブタン酸の調製

【0296】

【化 50】



4-ブロモブタン酸エチル (3.9 g、20 mmol) およびモルホリン (3.67 mL、42 mmol) の ACN (30 mL) 溶液を 100 °C で 3 時間加熱した。ACN を除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、4-モルホリノブタン酸エチル (3.78 g、93%) を得た。LC/MS (m/z) 202.1 (MH⁺)、R_t: 0.78 分。

20

【0297】

4-モルホリノブタン酸エチル (2 g、9.9 mmol) および濃 HCl (20 mL) の混合物を 100 °C で 6 時間加熱した。水および過剰の HCl を除去し、残渣をエタノールで粉末化して白色固体を得た。固体を濾過し、エタノールで洗浄して乾燥し、4-モルホリノブタン酸を HCl 塩として得た (1.2 g、58%)。LC/MS (m/z) 174.1 (MH⁺)、R_t: 0.34 分。

30

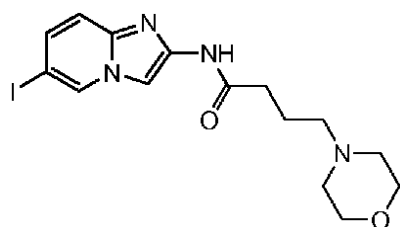
【0298】

(方法 11)

N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブタンアミドの調製

【0299】

【化 51】



40

4-モルホリノブタン酸 HCl 塩 (50 mg、0.24 mmol)、6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン (50 mg、0.19 mmol)、EDCl (60 mg、0.31 mmol) および DIEA (0.114 mL) を DCM (4 mL) 中で混合し、これを一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブタンアミド (76 mg、95%) を得た。LC/MS (m/z): 414.9 (MH⁺)、R_t: 1.59 分。

【0300】

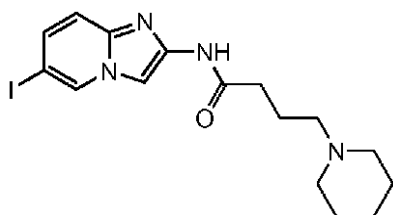
50

(方法 12)

N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタンアミドの調製

【0301】

【化52】



10

方法 11 に従って、4-(ピペリジン-1-イル)ブタン酸-HCl 塩から N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタンアミドを収率 85% で調製した。LC/MS (m/z) : 412.9 (MH⁺)、R_t : 1.70 分。

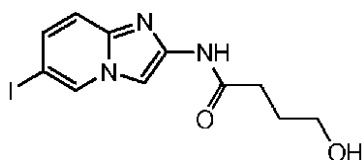
【0302】

(方法 13)

4-ヒドロキシ-N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ブタンアミドの調製

【0303】

【化53-1】



20

6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン (100 mg、0.39 mmol) の DCM 懸濁物に、室温でジメチルアルミニウムクロリド (ヘキサン中 1 M、0.72 mL、0.72 mmol) を加えた。10 分後、γ-ブチロラクトン (0.06 mL、0.63 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、メタノール (30 mL) に注いだ。この溶液を濃縮して所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。LC/MS (m/z) : 346.0 (MH⁺)、R_t : 1.63 分。

30

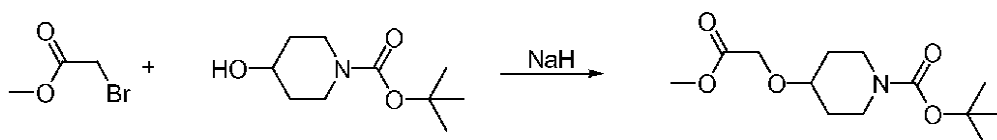
【0304】

(方法 14)

tert-ブチル 4-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0305】

【化53-2】



40

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (2.75 g、18 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、窒素雰囲気下 0℃ で水素化ナトリウム (384 mg、15 mmol) を加えた。混合物をこの温度で 1 時間攪拌した後、2-ブロモ酢酸メチル (2.02 g、10 mmol) を滴下した。この混合物を室温で 2 日間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルおよびヘキサン) で精製して表題化合物を得た。LC/MS (m/z) : 296.1 (M+Na)、R_t :

50

2. 55分。

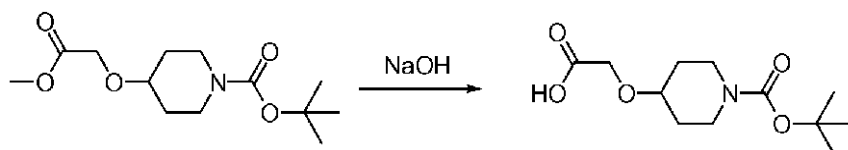
【0306】

(方法15)

2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ)酢酸の調製

【0307】

【化54】



10

tert-ブチル 4-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (280 mg, 1 mmol) をメタノール 2 mL、テトラヒドロフラン 1 mL および水 1 mL に溶かした溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (10 N、2 mL、20 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時攪拌した後、3 N HCl を滴下することによって pH を 7 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

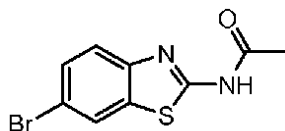
【0308】

(方法16)

N-(6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドの調製

【0309】

【化55】



2-アミノ-6-ブロモベンゾチアゾール (3.0 g, 13.04 mmol) の THF (30 mL) 溶液に無水酢酸 (4 mL, 42.3 mmol) を加えた。この溶液を室温で 2 日間攪拌した。THF を除去して白色固体を得て、これを熱酢酸エチルから再結晶化させ、N-(6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド (2.49 g, 71%) を得た。LC/MS (m/z) 270.9/272.9 (MH⁺)、R_t: 2.57 分。

30

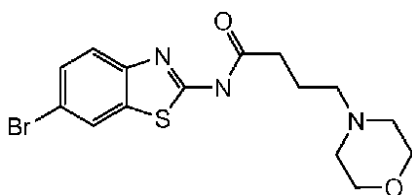
【0310】

(方法17)

N-(6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-モルホリノブタンアミドの調製

【0311】

【化56】



40

4-モルホリノブタン酸 (250 mg, 1.2 mmol)、2-アミノ-6-ブロモベンゾチアゾール (230 mg, 1.0 mmol)、HATU (456 mg, 1.4 mmol) および DIEA (0.53 mL, 3.0 mmol) を THF (20 mL) 中で混合し、これを室温で一晩攪拌した。THF を除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和アンモニウムクロリド (水溶液)、塩水で洗浄し、乾燥して濃縮し、N-(6-ブロモベンゾ [

50

d] チアゾール-2-イル)-4-モルホリノブタンアミドを得た。LC/MS (m/z) 384.0/386.0 (MH⁺)、R_t: 2.13分。

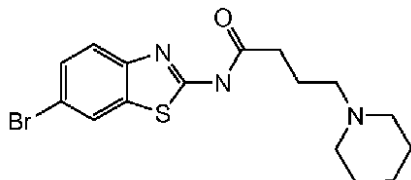
【0312】

(方法18)

N-(6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタンアミドの調製

【0313】

【化57】



10

N-(6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタンアミドを方法17と同様の様式で調製した。LC/MS (m/z) 381.9/384.0 (MH⁺)、R_t: 2.30分。

【0314】

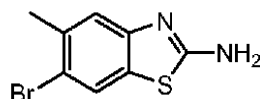
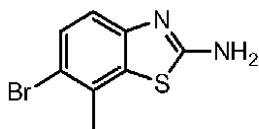
(方法19)

6-ブロモ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミンおよび6-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの合成

20

【0315】

【化58-1】



4-ブロモ-3-メチルアニリン (1 g、5.38 mmol) およびテトラブチルアンモニウムチオシアネート (1.6 g、5.38 mmol) のDCM溶液に、室温でベンジルトリメチルアンモニウム三臭化物 (2.1 g、5.38 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、このようにして得た白色固体を濾別し、DCM (15 mL)、水 (15 mL) で粉末化し、濾過し、EtOHで洗浄し (2回)、乾燥して6-ブロモ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミンを得た。LC/MS (m/z): (244.9, MH⁺)、R_t: 2.04分;

30

【0316】

【化58-2】

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.42 (s, 3H).

反応物の1回目の濾液を飽和炭酸水素ナトリウム、水および塩水で洗浄し、乾燥して濃縮して残渣を得て、これをDCMで粉末化し、6-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン (453 mg、35%) を得た。LC/MS (m/z): (244.9, MH⁺)、R_t: 2.04分;

40

【0317】

【化58-3】

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.22 (1H, bs), 7.94 (1H, bs), 2.34 (s, 3H).

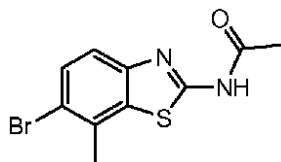
(方法20)

N-(6-ブロモ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドの合成

【0318】

50

【化 5 9】



方法 1 6 に従って、6-ブロモ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミンから N-(6-ブロモ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドを調製した。LC/MS (m/z) : (286.9, MH⁺)、R_t : 2.79 分; HPLC R_t : 3.65 分。

10

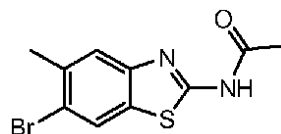
【0 3 1 9】

(方法 2 1)

N-(6-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドの合成

【0 3 2 0】

【化 6 0】



20

方法 1 6 に従って、6-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミンから N-(6-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドを調製した。LC/MS (m/z) : (286.9, MH⁺)、R_t : 2.80 分; HPLC R_t : 3.66 分。

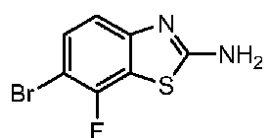
【0 3 2 1】

(方法 2 2)

6-ブロモ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの合成

【0 3 2 2】

【化 6 1-1】



30

方法 1 9 に従って、4-ブロモ-3-フルオロアニリンから 6-ブロモ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : (248.0, MH⁺)、R_t : 2.24 分; HPLC R_t : 2.72 分;

【0 3 2 3】

【化 6 1-2】

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.85 (2H, bs), 7.45 (1H, dd, J = 7.4 および 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz).

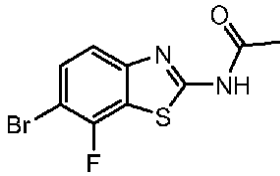
40

(方法 2 3)

N-(6-ブロモ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドの合成

【0 3 2 4】

【化 6 2】



方法 1 6 に従って、6-ブロモ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンから N-(6-ブロモ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドを調製した。LC/MS (m/z) : (288.9, MH⁺)、R_t : 2.73 分; HPLC 3.68 分。

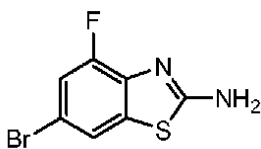
【0325】

(方法 2 4)

6-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの合成

【0326】

【化 6 3】



方法 1 9 に従って、4-ブロモ-2-フルオロアニリンから 6-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : (248.9, MH⁺)、R_t : 2.29 分; HPLC R_t : 2.86。

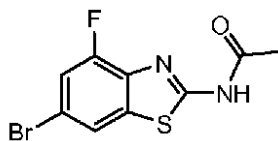
【0327】

(方法 2 5)

N-(6-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドの合成

【0328】

【化 6 4】



方法 1 6 に従って、6-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンから N-(6-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドを調製した。LC/MS (m/z) : (288.9, MH⁺)、R_t : 2.30 分; HPLC R_t : 3.63 分。

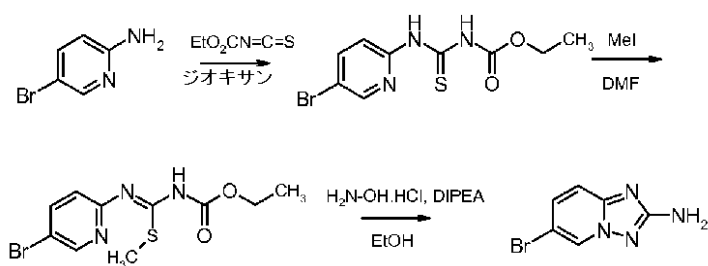
【0329】

(方法 2 6)

6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミンの合成

【0330】

【化 6 5】



10

20

30

40

50

工程 1 :

5-ブロモピリジン-2-イルアミン (2.5 g、14.5 mmol) を乾燥ジオキサン (30 ml) に溶解し、カルボエトキシイソチオシアネートをシリンジで加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーで 1 : 1 EtOAc / i so-ヘキサンで溶出させて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

【0331】

工程 2 :

工程 1 の生成物 (2.0 g、6.58 mmol) を乾燥 DMF (15 ml) に溶解し、 K_2CO_3 (1.18 g、8.55 mmol) を加え、次いでヨウ化メチル (0.49 ml、7.90 mmol) を加えた。得られた混合物を 35 °C で 3 日間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、真空下で濃縮し、水 (40 ml) を加え、次いで 1 : 1 EtOAc / i so-ヘキサン (150 ml) を加えた。水相を分離し、有機物質を水 (2 × 40 ml) および塩水 (30 ml) で洗浄した。合わせた有機部分を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで 20 % の EtOAc / i so-ヘキサンで溶出させて精製し、表題化合物を得た。

【0332】

工程 3 : 6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルアミン :

塩酸ヒドロキシルアミン (0.328 g、5.13 mmol) を EtOH (60 ml) に懸濁させた。DIPEA (0.81 ml、5.13 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いで、この溶液をシリンジに移し、工程 2 の生成物 (0.726 g、2.28 mmol) の EtOH (10 ml) 懸濁物に加えた。反応混合物を室温でさらに 10 分間攪拌し、80 °C (漂白剤を含有するトラップに接続した還流コンデンサを用いた) で 2 時間加熱し、室温まで一晩かけて冷却した。混合物の容積が約 20 % になるまで濃縮し、DCM (75 ml) を加え、混合物を水 (50 ml) および塩水 (50 ml) で洗浄した。有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過して真空下で濃縮し、表題化合物を白色固体として得た。

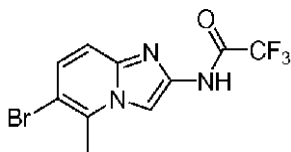
【0333】

(方法 27)

N-(6-ブロモ-5-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0334】

【化 66】



工程 1 : N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド。

【0335】

5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-アミン (10.0 g、53.5 mmol)、p-トルエンスルホンクロリド (30.5 g、160.4 mmol) のピリジン (120 mL) 溶液を 85 °C で 18 時間加熱した。冷却した後、この暗褐色溶液を水 (1.5 L) に加えた。この溶液を粘着性固体からデカンテーションし、この粘着性固体を酢酸エチルに溶解し、移し、揮発物質を真空下で除去した。1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン溶液 (200 mL) を加え、超音波処理すると褐色固体が生成し、これを濾別した。この褐色固体は主にビストシル化されていた。酢酸エチル / ヘキサン濾液を濃縮し、粗 N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (8.86 g

、49%)を得た。LC/MS (m/z) : 340.9 (MH⁺)、R_t : 2.94分；HPLC R_t : 4.07分。

【0336】

工程2：Z) - (5-ブロモ-6-メチル-2-(トシルイミノ)ピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド。

【0337】

N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(8.86g、26.1mmol)のDMF(100mL)溶液にDIEA(5.44mL、31.3mmol)を加え、次いで2-ヨードアセトアミド(5.79g、31.3mmol)を加えた。この溶液をアルゴン下で15時間攪拌し、2-ヨードアセトアミド(0.58g、3.13mmol)をさらに加えた。さらに18時間攪拌した後、この暗褐色溶液を水(1.5L)に加えた。この溶液をデカンテーションし、残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解した。酢酸エチル溶液を1:1 10%のNaHSO₃/NaHCO₃(飽和)で洗浄し、次いでNaCl(飽和)(50mL)で洗浄した。MgSO₄で乾燥した後、揮発物質を真空下で除去し、この物質をSiO₂クロマトグラフィー(25~50~100%のEtOAc/ヘキサン)で精製し、(Z)-2-(5-ブロモ-6-メチル-2-(トシルイミノ)ピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド(561mg、5%)を得た。LC/MS (m/z) : 398.0 (MH⁺)、R_t : 2.09分；HPLC R_t : 2.62分。異性体のアルキル化生成物である2-(N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)アセトアミドも得られた(3.22g、31%)。LC/MS (m/z) : 398.0 (MH⁺)、R_t : 2.63分；HPLC R_t : 3.65分。

【0338】

工程3：N-(6-ブロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド。

【0339】

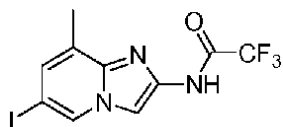
(Z)-2-(5-ブロモ-6-メチル-2-(トシルイミノ)ピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド(500mg、1.26mmol)のCH₂Cl₂(30mL)溶液に無水トリフルオロ酢酸(10mL)を加えた。得られた溶液を50℃の油浴で7時間還流させた。冷却した後、揮発物質を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル(200mL)とNaHCO₃(飽和)(50mL)とに分配した。2相を分離させ、有機相をNaCl(飽和)でさらに洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮し、N-(6-ブロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(420mg、99%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。LC/MS (m/z) : 321.9 (MH⁺)、R_t : 2.30分；HPLC R_t : 3.23分。

【0340】

方法27に従って、以下の化合物を対応する2-アミノピリジンから調製した。

【0341】

【化67】



5-ヨード-3-メチルピリジン-2-アミンから、2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ヨード-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) : 369.8 (MH⁺)、R_t : 1.91分；HPLC R_t : 2.07分。

【0342】

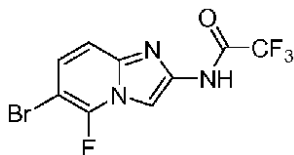
10

20

30

40

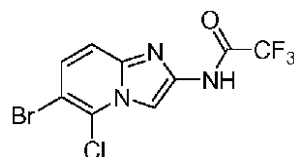
【化 6 8】



5-ブロモ-6-フルオロピリジン-2-アミンから、N-(6-ブロモ-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド。LC/MS (m/z) : 327.9 (MH⁺)、R_t : 2.03分; HPLC R_t : 2.29分。

【0343】

【化 6 9】



5-ブロモ-6-クロロピリジン-2-アミンから、N-(6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド。LC/MS (m/z) : 343.9 (MH⁺)、R_t : 2.13分; HPLC R_t : 2.44分。

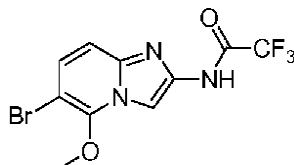
【0344】

(方法 2 8)

N-(6-ブロモ-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0345】

【化 7 0】



N-(6-ブロモ-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (159mg、0.49mmol) および炭酸カリウム (202mg、1.5mmol) をメタノール (1mL) 中で混合し、これにマイクロ波を照射し、120℃で20分間加熱した。反応混合物をメタノール (5mL) で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をEtOAc (30mL) に溶解し、水 (20mL) で洗浄した。洗浄水をEtOAc (50mL) で2回抽出し、有機相を合わせ、飽和NaCl 40mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下で濃縮して粗褐色油状物 (47mg) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 340.0 (MH⁺)、R_t : 1.89分; HPLC R_t : 1.98分。

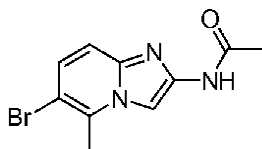
【0346】

(方法 2 9)

N-(6-ブロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0347】

【化 7 1】



N-(6-ブロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(420mg、1.30mmol)および K_2CO_3 (1.8g、13.0mmol)の1:1:1(MeOH、THF、 H_2O)30mL溶液を80℃で16時間加熱した。冷却した後、層分離させ、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、揮発物質を真空下で除去した。ジクロロメタン(10mL)、DMA P(63mg、0.52mmol)、DIEA(0.45mL、2.6mmol)および無水酢酸(0.245mL、2.6mmol)を加え、この溶液を24時間攪拌した。揮発物質を真空下で除去し、この物質を分取HPLCで精製した。生成物のフラクションを酢酸エチル(500mL)に加え、固体の Na_2CO_3 (3g)を加えた。有機層を分離し、 $NaCl$ (飽和)(50mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、揮発物質を真空下で除去し、N-(6-ブロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドを得た。LC/MS(m/z):267.9(MH^+)、 R_t :1.42分; HPLC R_t :1.73分。

10

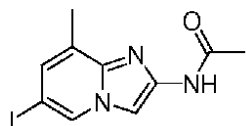
【0348】

方法29に従って、以下の化合物を対応するトリフルオロアセトアミドから調製した。

20

【0349】

【化 7 2】

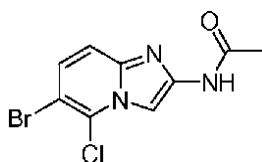


2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ヨード-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドから、N-(6-ヨード-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS(m/z):316.0(MH^+)、 R_t :1.53分;

30

【0350】

【化 7 3】



N-(6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドから、N-(6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS(m/z):289.9(MH^+)、 R_t :1.29分; HPLC R_t :1.07分。

40

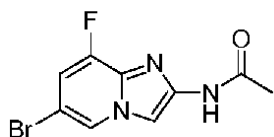
【0351】

(方法30)

N-(6-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0352】

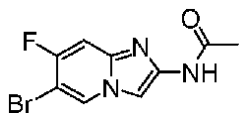
【化 7 4】



5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-アミン (1.0 g、5.24 mmol) および N-アセチル-2-ブロモアセトアミド (1.4 g、7.85 mmol) のヘキサメチルホスホラミド (5 mL) 溶液を 100 °C で一晩加熱した。室温まで冷却した後、水 (35 mL) を加えた。この混合物から固体を濾過し、空気流で 4 時間乾燥して褐色粉末を得た (616 mg、43%)。LC/MS (m/z): 273.9 (MH^+)、 R_t : 2.01 分; HPLC R_t : 2.34 分。

【0353】

【化 7 5】



N-(6-ブロモ-7-フルオロ H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドを方法 30 の方法に従って調製した。LC/MS (m/z): 273.0 (MH^+)、 R_t : 1.74 分。

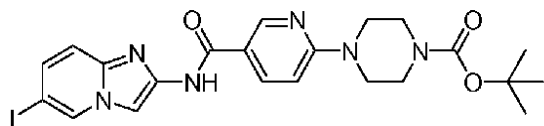
【0354】

(方法 31)

tert-ブチル 4-(5-(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート の調製

【0355】

【化 7 6】



方法 11 に従って、6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-アミンおよび 6-フルオロニコチン酸から、6-フルオロ-N-(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)ニコチンアミドを調製した。LC/MS (m/z): 383.0 (MH^+)、 R_t : 2.11 分; HPLC R_t : 2.41 分。

【0356】

6-フルオロ-N-(6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)ニコチンアミド (35 mg、0.092 mmol) および tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (64 mg、0.34 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を室温で 2 日間攪拌した。粗物質を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z): 549.1 (MH^+)、 R_t : 2.42 分; HPLC R_t : 2.83 分。

【0357】

(方法 32)

tert-ブチル 2-(3-(6-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製

【0358】

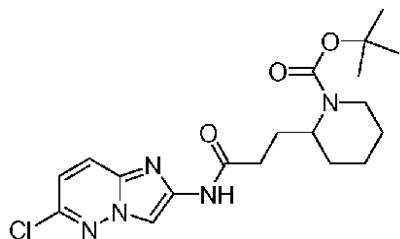
10

20

30

40

【化 77】



6-クロロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-アミン (250 mg、1.48 mmol) および 3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-イル)プロピオン酸 (571 mg、2.22 mmol) の DCM 30 mL 溶液に、HATU (620 mg、1.63 mmol) および DIEA (0.772 mL、4.44 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、DCM (50 mL) を加え、この溶液を水 (2×60 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (40 mL) および塩水 (40 mL) で洗浄した。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、さらに精製することなく次の工程で使用した (509 mg、84%)。LC/MS (m/z) : 408.2 (MH⁺)、R_t : 3.06 分; HPLC R_t : 4.07 分。

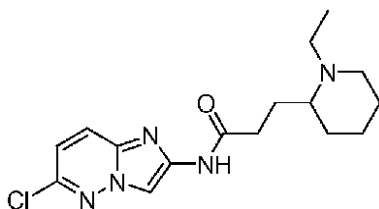
【0359】

(方法 33)

N-(6-クロロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル)-3-(1-エチルピペリジン-2-イル)プロパンアミドの調製

【0360】

【化 78】



tert-ブチル 2-(3-(6-クロロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレートから、TFA/DCM を用いて N-(6-クロロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル)-3-(ピペリジン-2-イル)プロパンアミドを調製した。LC/MS (m/z) : 308.0 (MH⁺)、R_t : 1.81 分; HPLC R_t : 1.86 分。

【0361】

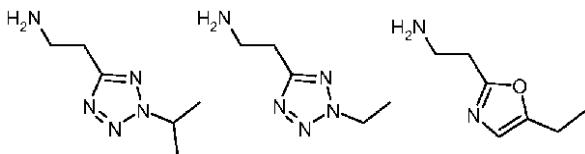
N-(6-クロロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル)-3-(ピペリジン-2-イル)プロパンアミドを、酢酸およびアセトアルデヒドのメタノール溶液で処理し、次いで、シアノホウ化水素ナトリウムで処理し、N-(6-クロロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル)-3-(1-エチルピペリジン-2-イル)プロパンアミドを得た。LC/MS (m/z) : 336.1 (MH⁺)、R_t : 1.88 分; HPLC R_t : 1.98 分。

【0362】

(方法 34)

【0363】

【化 79】



10

20

30

40

50

これらの化合物、すなわち；

2-（2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル）-エチルアミン、

2-（2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル）-エチルアミン、および

2-（5-エチル-オキサゾール-2-イル）-エチルアミンを、Bloomfield、Graham Charles；Bruce、Ian；Hayler、Judy；Leblanc、Catherine；Le Grand、Darren Mark；McCarthy、Clive. Preparation of phenylthiazolylureas as inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase. PCT Int. Appl. (2005)、88 pp. WO 2005021519に従って調製した。

10

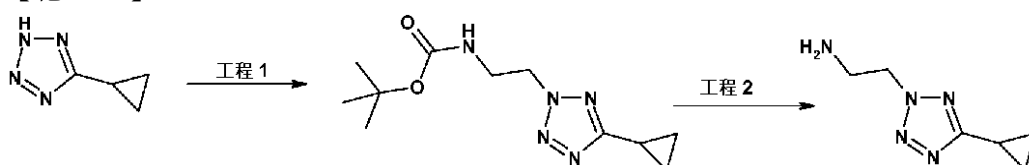
【0364】

（方法35）

2-（5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル）-エチルアミンの合成

【0365】

【化80】



20

工程1：[2-（5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル）-エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

5-シクロプロピル-2H-テトラゾール（0.5g、4.5mmol）を乾燥アセトニトリル（7ml）およびトリエチルアミン（9.5ml、68mmol）に溶解した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、2-（Boc-アミノ）エチルブロミドを加え、混合物を加熱して3時間還流させた。反応混合物を水とEtOAcとに分配し、有機抽出物を乾燥し（MgSO₄）、真空下で濃縮した。100g Jonesシリカカートリッジを用いたカラムクロマトグラフィーで50%のEtOAc：iiso-ヘキサンで溶出させて精製し、表題化合物を無色油状物として得た。

【0366】

30

工程2：2-（5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル）-エチルアミン

[2-（5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル）-エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル（0.42g、1.65mmol）をCH₂Cl₂（3mL）に溶解し、4M HClを1，4-ジオキサン溶液（2mL）に溶解したものを加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた沈殿を濾過し、真空下30℃で一晩乾燥し、表題化合物をHCl塩として得た。

【0367】

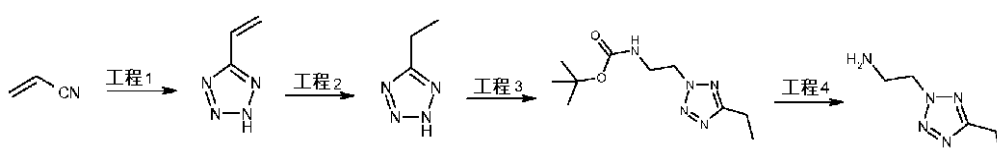
（方法36）

2-（5-エチル-テトラゾール-2-イル）-エチルアミンの合成

【0368】

40

【化81】



工程1：5-ビニル-2H-テトラゾール

オーブンで乾燥したフラスコに、アルゴン雰囲気下でAlCl₃（3.3g、25mmol）を入れた。乾燥THF 50mLをゆっくりと加えた後、NaN₃（6.4g、99mmol）をゆっくりと加え、最後にアクリロニトリル（1.32g、25mmol）を

50

ゆっくりと加えた。反応混合物を加熱して2時間還流させ、室温まで冷却し、溶液にアルゴンを経過しながら、15% HCl (40 mL) で処理した。反応混合物を EtOAc と水とに分配し、有機部分を塩水で処理し、乾燥し (MgSO₄)、真空下で濃縮した。再結晶化 (CHCl₃) によって精製して表題化合物を得た。

【0369】

工程2: 5-エチル-2H-テトラゾール

5-ビニル-2H-テトラゾール (1.2 g, 12.5 mmol) の MeOH 溶液を、アルゴン雰囲気下で、触媒量の10%パラジウム/炭素で処理し、フラスコに水素をパージした。反応混合物を室温で1時間攪拌し、セライト (濾過剤) プラグで濾過した。溶媒を真空下で除去して表題化合物を得た。

【0370】

工程3: [2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

上述の化合物を、[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (方法35の工程1) と似た方法で、5-シクロプロピル-2H-テトラゾールを5-エチル-2H-テトラゾールと交換することによって調製した。100 g Jones シリカカートリッジを用いたカラムクロマトグラフィーで0~4%の MeOH : CH₂Cl₂ で溶出させて精製し、表題化合物を無色油状物として得た。

【0371】

工程4: 2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミン

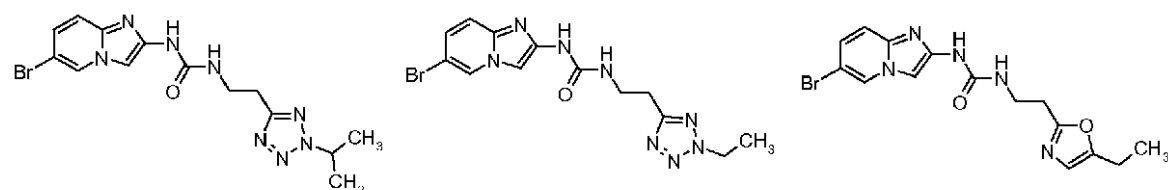
上述の化合物を、2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチルアミン (方法35の工程2) と似た方法で、[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを [2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルと交換することによって調製し、表題化合物を HCl 塩として得た。

【0372】

(方法37)

【0373】

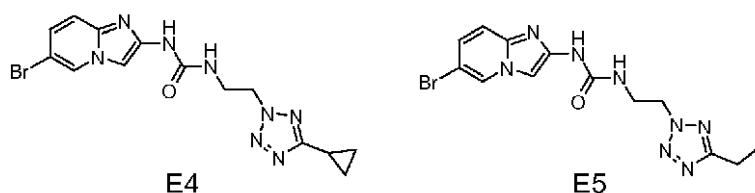
【化82】



E1

E2

E3



E4

E5

中間体 E1

1-(6-ブロモ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル] 尿素

(6-ブロモ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-カルバミン酸フェニルエステル (方法8) (0.30 g, 0.90 mmol) および 2-(2-イソプロピル-

10

20

30

40

50

2 H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン塩酸塩(方法34)(0.207 g、1.1 mmol)をNMP(3 ml)中で混合したものを攪拌し、これにトリエチルアミン(0.15 ml、1.1 mmol)を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。冷却した混合物を水(100 ml)で希釈し、得られた懸濁物を濾過し、真空オーブンで乾燥して表題化合物を得た。LC/MS(m/z): 395.1(MH⁺)。

【0374】

中間体E2~E5

上述の中間体、すなわち、

E2 1-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-尿素、

10

E3: 1-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-{2-[2-(2-フルオロエチル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エチル}-尿素、

E4: 1-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-尿素、および

E5: 1-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]尿素を、中間体E1を調製する方法と似た方法で、2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチルアミン塩酸塩(方法34)を適切なテトラゾールまたはオキサゾールと交換することによって調製した。

20

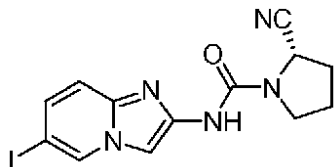
【0375】

(方法38)

(S)-2-シアノ-N-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサミドの調製

【0376】

【化83】



30

6-ヨード-H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン(260 mg、1.0 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、0℃でCDI(243 mg、1.5 mmol)を加えた。得られた溶液は不均一になり、これを室温まで加温しながら2時間攪拌した。可溶化させるためにDMF(1.5 mL)を加え、次いで(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩(318 mg、2.4 mmol)およびDIEA(0.357 mL、2 mmol)を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。粗反応混合物をEtOAc(100 mL)およびH₂O(50 mL)で希釈した。有機層を分離し、水相をEtOAc(2×75 mL)で抽出した。合わせた有機部分を水(2×100 mL)および塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、(S)-2-シアノ-N-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサミドを褐色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS(m/z): 382.0(MH⁺)、R_t: 1.85分。

40

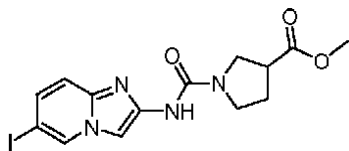
【0377】

(方法39)

メチル1-(6-ヨード-H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-3-カルボキシレートの調製

【0378】

【化 8 4】



6-ヨード-H-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-アミン (260 mg、1.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、0℃で CDI (243 mg、1.5 mmol) を加えた。得られた溶液は不均一になり、これを室温まで加温しながら2時間攪拌した。可溶化させるために DMF (1.5 mL) を加え、次いでメチルピロリジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (400 mg、2.4 mmol) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.357 mL、2 mmol) を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。粗反応混合物を EtOAc (100 mL) および H_2O (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相を EtOAc (2×75 mL) で抽出した。合わせた有機部分を水 (2×100 mL) および塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、メチル1-(6-ヨードH-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-3-カルボキシレートを褐色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z): 415.0 (MH^+)、 R_t : 1.89分。

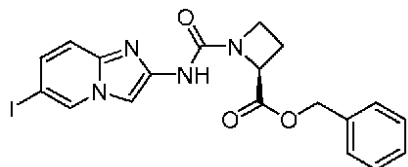
【0379】

(方法40)

(S)-ベンジル1-(6-ヨードH-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-2-カルボキシレートの調製

【0380】

【化 8 5】



(S)-ベンジルアゼチジン-2-カルボキシレート: (S)-アゼチジン-2-カルボン酸 (101 mg、1.0 mmol) およびベンジルアルコール (0.518 mL、5.0 mmol) をトルエン (5 mL) 中で混合し、これに p-トルエンスルホン酸 (228 mg、1.2 mmol) を加えた。反応フラスコを密閉し、80℃の油浴で4時間加熱した。室温まで冷却した後、粗反応混合物をそのまま次の工程で使用した。

【0381】

6-ヨード-H-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-アミン (260 mg、1.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、0℃で CDI (243 mg、1.5 mmol) を加えた。得られた溶液は不均一になり、これを室温まで加温しながら2時間攪拌した。可溶化させるために DMF (1.5 mL) を加え、次いで粗 (S)-ベンジルアゼチジン-2-カルボキシレートおよび $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.446 mL、2.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。粗反応混合物を EtOAc (100 mL) および H_2O (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相を EtOAc (2×75 mL) で抽出した。合わせた有機部分を水 (3×100 mL) および塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで 1:1 ヘキサン/EtOAc (1×250 mL)、1:2 ヘキサン/EtOAc (1×250 mL) の勾配で溶出させ、(S)-ベンジル1-(6-ヨードH-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-2-カルボキシレートを得た。LC/MS (m/z): 477.1 (MH^+)、 R_t : 2.31分。

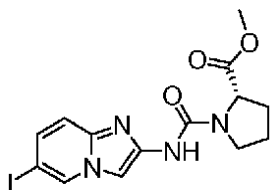
【0382】

(方法41)

(S)-メチル1-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボキシレートの調製

【0383】

【化86】



10

6-ヨード-H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン(260mg、1.0mmol)のTHF(10mL)溶液に、0℃でCDI(243mg、1.5mmol)を加えた。得られた溶液は不均一になり、これを室温まで加温しながら2時間攪拌した。可溶化させるためにDMF(1.5mL)を加え、次いで(S)-メチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩(397mg、2.4mmol)および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.357mL、2mmol)を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。粗反応混合物をEtOAc(100mL)および H_2O (50mL)で希釈した。有機層を分離し、水相をEtOAc($2 \times 75\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機部分を水($2 \times 100\text{mL}$)および塩水(100mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、(S)-メチル1-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボキシレートを褐色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS(m/z): 382.0(MH^+)、 R_t : 1.85分。

20

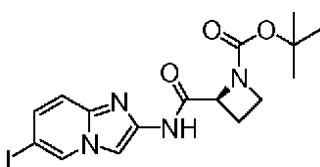
【0384】

(方法42)

(S)-tert-ブチル2-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0385】

【化87】



30

6-ヨード-H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン(260mg、1.0mmol)および(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-カルボン酸(201mg、1mmol)の CH_2Cl_2 溶液を攪拌し、これにDIC(0.172mL、1.1mmol)を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。粗反応混合物を CH_2Cl_2 (50mL)および H_2O (30mL)で希釈した。有機層を分離し、水相を CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(80mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、(S)-tert-ブチル2-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートを褐色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS(m/z): 443.0(MH^+)、 R_t : 2.33分。

40

【0386】

(方法43)

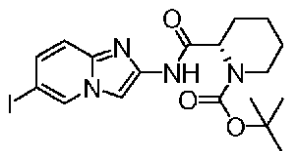
(S)-tert-ブチル2-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2

50

ーイルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート の調製

【0387】

【化88】



6-ヨード-H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン (260 mg、1.0 mmol) および (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (254 mg、1.1 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を攪拌し、これに DIC (0.172 mL、1.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。粗反応混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) および H_2O (30 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相を CH_2Cl_2 (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水 (80 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、(S)-tert-ブチル 2-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートを褐色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z): 471.1 (MH^+)、 R_t : 2.68 分。

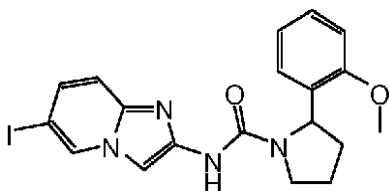
【0388】

(方法44)

N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミドの調製

【0389】

【化89】



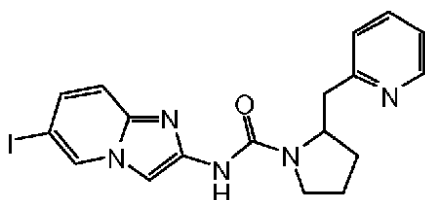
6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン (0.05 g、0.19 mmol)、DIEA (0.50 mL、0.29 mmol) および CDI (60 mg、0.31 mmol) の THF (3 mL) 溶液を一晚攪拌し、次いで 2-(2-メトキシフェニル)ピロリジン (34 mg、0.19 mmol) を加えた。室温で5時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミドを得た (LC/MS (m/z): 462.9 (MH^+)、 R_t : 2.38 分。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0390】

方法44に従って、以下の化合物を 6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミンおよび対応するアミンから調製した。

【0391】

【化90】

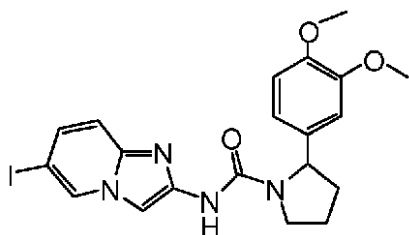


2-(ピロリジン-2-イルメチル)ピリジンから、N-(6-ヨードイミダゾ[1,

2-a] ピリジン-2-イル) - 2 - (ピリジン-2-イルメチル) ピロリジン-1-カルボキサミド (LC/MS (m/z) : 448.0 (MH⁺), R_t : 1.65 分。

【0392】

【化91】



10

2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) ピロリジンから、2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - N - (6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキサミド。(LC/MS (m/z) : 493.0 (MH⁺), R_t : 2.18 分。

【0393】

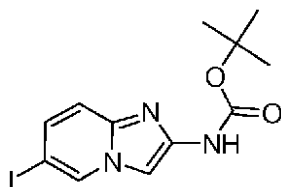
(方法45)

tert-ブチル 6-ヨード-H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバメートの調製

【0394】

【化92】

20



フレイムドライした丸底フラスコに、窒素下、室温で6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-アミン (1.43 g、5.52 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.84 g、3.86 mmol) および THF (60 mL) を入れた。得られた反応混合物を一晩還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、水で急冷し、EtOAc で抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、tert-ブチル 6-ヨード-H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバメートを橙色油状物として得た。LC/MS (m/z) : 360.1 (MH⁺)。

30

【0395】

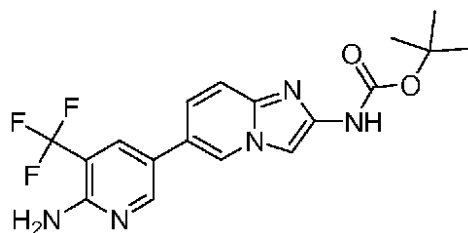
(方法46)

tert-ブチル 6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバメートの調製

【0396】

【化93】

40



ガラス加圧容器に tert-ブチル 6-ヨード-H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバメート (930 mg、2.59 mmol)、3-(トリフルオロメチル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)

50

ピリジン-2-アミン (821 mg、2.85 mmol)、炭酸ナトリウム (1.09 g、10.36 mmol)、DME (10 mL)、水 (5 mL) および Pd(dppf)Cl₂-DCM (106 mg、0.13 mmol) を入れた。反応混合物を窒素で10分間脱気し、容器を密閉した。次いで、反応混合物を110℃の油浴で15分間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、水および EtOAc を加えた。2相を分離させ、有機相を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、tert-ブチル 6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバメートを暗色油状物として得た。LC/MS (m/z) : 394.1 (MH⁺)。

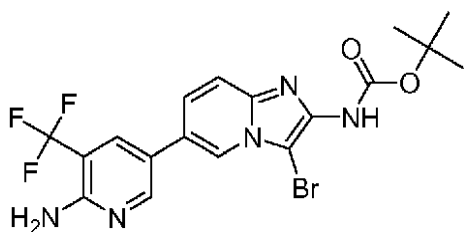
【0397】

(方法47)

tert-ブチル 6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ブロモ-H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバメートの調製

【0398】

【化94】



丸底フラスコに、tert-ブチル 6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバメート (768 mg、1.95 mmol) およびアセトニトリル (30 mL) を入れた。乾燥させた管を丸底フラスコの上に配置し、反応混合物を氷浴で0℃まで冷却した。この冷たい反応混合物に、N-ブロモスクシンイミド (416 mg、2.34 mmol) を2分かけて滴下した。0℃で10分間攪拌した後、水を加え、次いで EtOAc を加えた。2相を分離させ、有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮して残渣を得た。次いで、残渣を SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (アセトン/ヘキサン) で精製し、tert-ブチル 6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ブロモH-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバメートを得た。LC/MS (m/z) : 472.1 (MH⁺)。

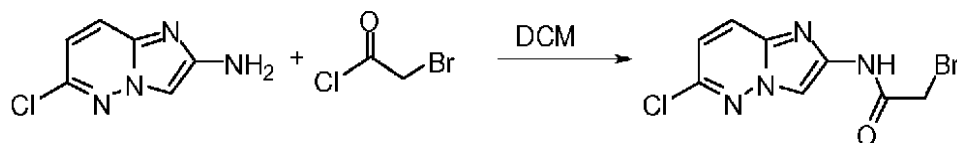
【0399】

(方法48)

2-ブロモ-N-(6-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0400】

【化95-1】



6-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-アミン (500 mg、2.9 mmol) を DCM (20 mL) に懸濁させ、混合物を0℃まで冷却した。激しく攪拌しながら、2-ブロモアセチルクロリド (0.27 mL、3.3 mmol) を滴下した。反応混合物を室温まで加温し、一晚攪拌した。水を加え、次いで DCM をさらに加えた。2相を分離させ、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得た粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS (m/z) : 290.9 (MH⁺)、R_t : 2.17 分。

【0401】

【化95-2】

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ11.4 (1H, bs, NH), 8.28 (1H, s), 8.02 (1H, d, *J*=8.9 Hz), 7.34 (1H, d, *J*=8.9 Hz), 4.32 (2H,

s).

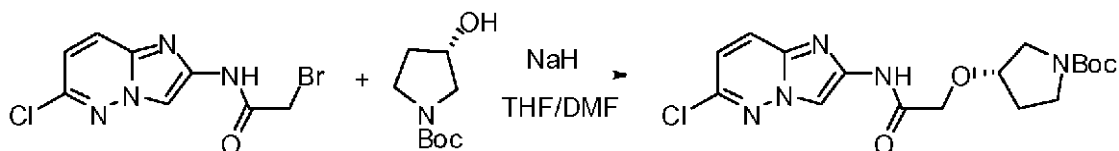
(方法49)

(S)-tert-ブチル 3-(2-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0402】

10

【化96】



NaH (22 mg、0.55 mmol) の THF (2 mL) 懸濁物を、フレイムドライ下丸底フラスコに N₂ 下に入れ、0 °C に冷却した。(S)-tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (62 mg、0.33 mmol) および 2-ブromo-N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド (80 mg、0.28 mmol) を DMF/THF (1:1、2 mL) 中で混合したものを滴下した。反応混合物は黄色に変わり、その後暗橙色に変わった。反応混合物を室温で攪拌し、注意深く水で急冷し、中性 pH になるまで 1 N HCl を滴下した。EtOAc を加え、2 相を分離させ、水相を EtOAc で抽出した。有機抽出物を合わせ、水 (1 回)、塩水 (1 回) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、このようにして得た粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 396.1 (MH⁺)、R_t : 3.70 分。

20

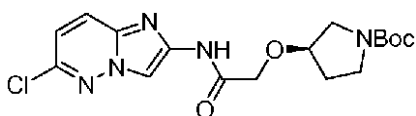
【0403】

以下の化合物を方法49に従って調製した。

【0404】

30

【化97】



(R)-tert-ブチル 3-(2-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 396.1 (MH⁺)、R_t : 3.70 分。

【0405】

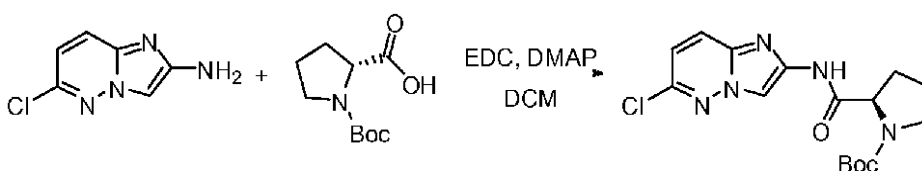
(方法50)

(R)-tert-ブチル 2-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

40

【0406】

【化98】



6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン (50 mg、0.3 mmol)、(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (7

50

7 mg、0.36 mmol) および DMAP (4 mg、0.03 mmol) を DCM (2 mL) 中で混合し、これに EDC (114 mg、0.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、混合物を DCM でさらに希釈し、2 相を分離させた。有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得た粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z): 366.0 (MH^+)、 R_t : 2.58 分。

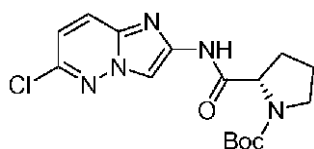
【0407】

以下の化合物を方法 50 に従って調製した。

【0408】

【化 99】

10



(S)-tert-ブチル 2-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z): 366.0 (MH^+)、 R_t : 2.58 分。

【0409】

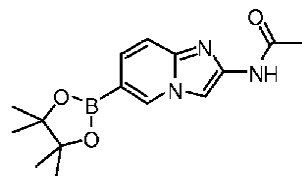
(方法 51)

N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

20

【0410】

【化 100】



方法 7 に従って、N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドから [N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドを調製した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z): 301.9 (MH^+)、 R_t : 1.64 分。

30

【0411】

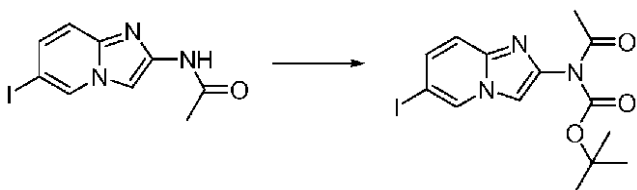
(方法 52)

tert-ブチルアセチル-6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバメートの調製

【0412】

【化 101】

40



フレイムドライした丸底フラスコに攪拌棒を取り付け、窒素下で N-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド (968 mg、3.22 mmol)、ジ(tert)-ブチルジカーボネート (1.05 g、4.82 mmol)、4-(ジメチルアミン)ピリジン (39 mg、0.322 mmol) および THF (30 mL) を入れた。反応混合物を加熱して 15 分間還流させ、室温まで冷却し、水で急冷した

50

。水性混合物をEtOAcで抽出し、有機相を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮して黄色泡状物を得た。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン）で精製し、tert-ブチルアセチル-6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバメートを黄色固体として得た。LC/MS (m/z) : 402.2 (MH⁺)。

【0413】

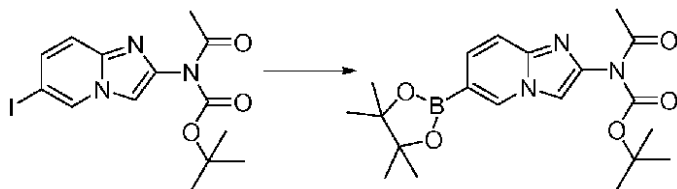
（方法53）

tert-ブチルアセチル（6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）カルバメート

【0414】

10

【化102】



tert-ブチルアセチル（6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）カルバメート（2.34 g、5.8 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（2.17 g、8.54 mmol）、酢酸カリウム（1.75 g）、トリシクロヘキシルホスフィン（158 mg、10 mol %）、ビス（パラジウム）トリス（ジベンジリデンアセトン）（261 mg、5 mol %）および1,4-ジオキサン（25 mL）の混合物に対して0.1 mmHg⁰で凍結／ポンプ使用／解凍を4サイクル繰り返し、真空中で密閉し、あらかじめ平衡状態にしておいた110℃の浴に24時間浸した。次いで、この系を室温まで冷却した。混合物を希釈し（EtOAc）、セライト濾過し、赤色油状物になるまで濃縮した（4.5 g）。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（100%ジクロロメタンから25%のアセトニトリル ジクロロメタン溶液）によって精製し、所望の生成物を得た（1.7 g、73%）。LC/MS (m/z) : 220 (MH⁺)、R_t : 1.81分。

20

【0415】

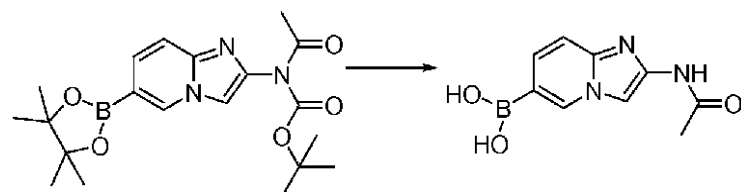
30

（方法54）

2-アセトアミドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルボロン酸

【0416】

【化103】



40

tert-ブチルアセチル（6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）カルバメート（1.64 g、4.0 mmol）を室温でトリフルオロ酢酸（10 mL）に溶解した。25分後、反応混合物を無水ジエチルエーテル（100 mL）で希釈し、0℃まで冷却した。このようにして生成した固体を集め、洗浄し（エーテル）、風乾し、所望の生成物のTFA塩を白色結晶として得た（937 mg、70%）。LC/MS (m/z) : 220 (MH⁺)。

【0417】

ボロン酸／ボロン酸エステル：アリールボロン酸およびヘテロアリールボロン酸／ボロン酸エステルは市販されているか、または臭化アリールまたは臭化ヘテロアリールからボ

50

ロン酸／ボロン酸エステルを調製する一般手順に従って、対応する臭化アリールまたは臭化ヘテロアリールから調製する。

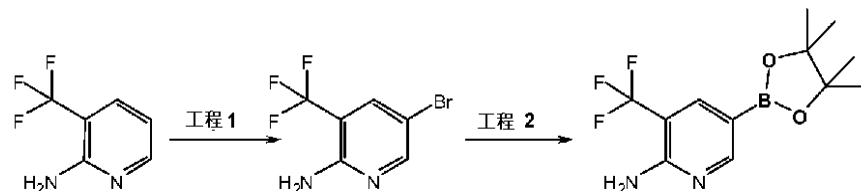
【0418】

(方法55)

5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミンの合成

【0419】

【化104】



10

工程1：5-ブロモ-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン：

2-アミノ-3-トリフルオロメチルピリジン (0.980 g、5.92 mmol) を CHCl_3 (7 ml) および AcOH (5 ml) に溶かした溶液を $0 \sim 10^\circ\text{C}$ まで冷却し (氷浴)、臭素の CHCl_3 溶液 (0.424 ml、8.3 mmol) を注意深く滴下した。この反応物をこの温度で1時間攪拌し、室温まで加温した。溶媒を真空下で除去し、残渣を EtOAc に溶解した。溶液を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過して濃縮して表題化合物を得た。

20

【0420】

工程2：5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン

5-ブロモ-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン (工程1) (1.0 g、4.14 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.26 g、4.98 mmol)、 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (0.90 g、0.12 mmol) および酢酸カリウム (1.14 g、11.6 mmol) を乾燥 DMF (20 ml) 中で混合したものにアルゴンを通じ、マイクロ波を照射して 150°C で2時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をセライト (濾過剤) で濾過し、真空下で濃縮して黒色残渣を得た。残渣を EtOAc に溶解し、 SCX カラム (シリカ系カチオン交換吸着剤) に置き、 EtOAc (200 ml)、0.35 M NH_3 メタノール溶液 (200 ml) で洗浄し、濃縮して表題化合物を得た。

30

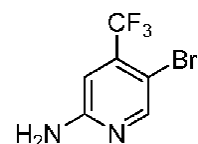
【0421】

(方法56)

5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルアミンの調製

【0422】

【化105-1】



40

2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリジン (10.0 g、62.1 mmol) のクロロホルム (200 mL) 溶液に NBS (12.0 g、67.4 mmol) を加えた。この溶液を暗室で2時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (200 mL) および 1 N NaOH (200 mL) を加えた。層分離させ、有機層を飽和 NaCl (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0~5% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製し、5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルアミン 12.0 g (80%) を得た。LC/MS (m/z) : 241/24

50

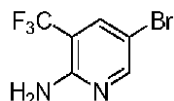
3 (MH⁺) ;
 【0423】
 【化105-2】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28(s, 1H), 6.77(s, 1H), 4.78(bs, 2H).

(方法57)

5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルアミンの調製

【0424】
 【化106-1】



10

2-アミノ-3-トリフルオロメチルピリジン (15.4 g, 95 mmol) の ACN (300 mL) 溶液に NBS (18.6 g, 104 mmol) を加えた。この溶液を暗室で6時間攪拌した。溶媒を除去し、酢酸エチル (500 mL) および水を加えた。2相を分離し、有機層を NaCl (飽和) (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルアミンを 22.8 g (99%) 得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用了。LC/MS (m/z): 241/243 (MH⁺) ;

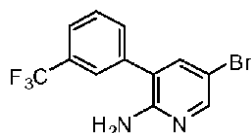
【0425】
 【化106-2】

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (bs, 2H).

方法57に従って、対応する2-アミノピリジンまたは2-アミノピラジンをブロモ化することによって、以下の臭化物を調製した。

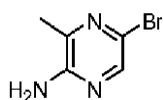
【0426】
 【化107】



30

3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-アミンから、5-ブロモ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-アミンを調製した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用了。LC/MS (m/z): 318.9 (MH⁺)、R_t: 2.43分。

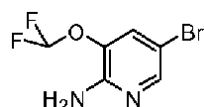
【0427】
 【化108】



40

粗3-メチルピラジン-2-アミンから、5-ブロモ-3-メチルピラジン-2-アミンを調製した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用了。LC/MS (m/z): 187.8 (MH⁺)、R_t: 1.34分。

【0428】
 【化109】



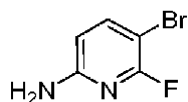
3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミンから、5-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミンを調製した。粗生成物をさらに精製することなく次の

50

工程で使用した。LC/MS (m/z) : 238.8 (MH⁺)、R_t : 1.50分。

【0429】

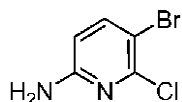
【化110】



6-フルオロピリジン-2-アミンから、5-ブロモ-6-フルオロピリジン-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : 190.9 (MH⁺)、R_t : 2.13分; HPLC R_t : 2.71分。

【0430】

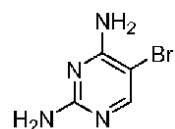
【化111】



6-クロロピリジン-2-アミンから、5-ブロモ-6-クロロピリジン-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : 208.9 (MH⁺)、R_t : 2.26分; HPLC R_t : 2.88分。

【0431】

【化112-1】



2,4-ジアミノピリミジンから、5-ブロモピリミジン-2,4-ジアミンを調製した。LCMS (m/z) : 189/191 (MH⁺)。

【0432】

【化112-2】

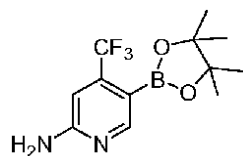
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.78 (s, 1H), 6.58 (bs, 2H), 6.08 (bs, 2H).

(方法58)

5-(4,4,5,5-テトラメチル(1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル))-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルアミンの調製

【0433】

【化113-1】



乾燥した500 mLフラスコに、5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルアミン(11.8 g、49.0 mmol)、酢酸カリウム(14.4 g、146.9 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(13.6 g、53.9 mmol)およびジオキサン(300 mL)を加えた。溶液内でアルゴンを15分間沸騰させ、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドジクロロメタン付加物(2.0 g、2.45 mmol)を加えた。この反応物をアルゴン下、115℃の油浴で8時間還流させた。室温まで冷却した後、ジオキサンを真空下で除去した。EtOAc(500 mL)を加え、得られたスラリーを超音波処理し、濾過した。EtOAc(500 mL)をさらに使用し、固体を洗浄した。合わせた有機抽出物を濃縮し、粗物質をSiO₂クロマトグラフィー(30~40%のEtOAc/ヘ

10

20

30

40

50

キサン)で部分的に精製した。溶媒を除去し、ヘキサン(75 mL)を加え、超音波処理した後、得られた固体を濾過し、高真空下で3日間乾燥し、オフホワイト色固体2.4 gを得た。¹H NMRによると、この物質は、ボロン酸エステルおよび副生成物の2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリジンの5:1混合物であった。この物質を次のSuzuki反応にそのまま使用した。LC/MS(m/z): 207(ボロン酸のMH⁺、LCで系中で生成物が加水分解されて誘導されたもの)；

【0434】

【化113-2】

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 8.50(s, 1H), 6.72(s, 1H), 4.80(bs, 2H), 1.34(s, 12H).

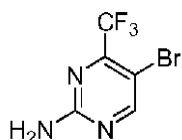
10

(方法59)

5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミンの調製

【0435】

【化114-1】



2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリミジン(8.0 g、49.1 mmol)のクロロホルム(300 mL)溶液にN-ブロモスクシンイミド(8.9 g、50 mmol)を加えた。この溶液を暗室で16時間攪拌し、N-ブロモスクシンイミド(4.0 g、22.5 mmol)をさらに加えた。さらに4時間攪拌した後、この溶液をCH₂Cl₂(200 mL)および1N NaOH(200 mL)に加えた。層分離させ、有機層をNaCl(飽和)(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮し、5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジルアミン10.9 g(82%)を得た。LC/MS(m/z): 242/244(MH⁺)；

20

【0436】

【化114-2】

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52(s, 1H), 5.38(bs, 2H).

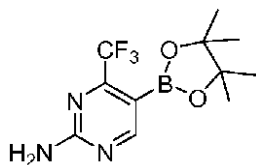
30

(方法60)

5-(4,4,5,5-テトラメチル(1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル))-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミンの調製

【0437】

【化115-1】



40

乾燥させた500 mLフラスコに、5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジルアミン(10.1 g、41.7 mmol)、酢酸カリウム(12.3 g、125.2 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(11.6 g、45.9 mmol)およびジオキサン(150 mL)を加えた。溶液内でアルゴンを用いて15分間沸騰させ、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド(1.7 g、2.1 mmol)を加えた。この反応物をアルゴン下、115℃の油浴で6時間還流させた。室温まで冷却した後、ジオキサンを真空下で除去した。EtOAc(500 mL)を加え、得られたスラリーを超音波処理し、濾過した。EtO

50

Ac (500 mL) をさらに使用し、固体を洗浄した。合わせた有機抽出物を濃縮し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (30~40% の EtOAc / ヘキサン) で精製し、オフホワイト色固体 4.40 g を得た。¹H NMR によると、この物質は、ボロン酸エステルおよび副生成物の 2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリミジンの 1:1 混合物であった。この物質を次の Suzuki 反応にそのまま使用した。LC/MS (m/z): 208 (ボロン酸の MH⁺、LC で系中で生成物が加水分解されて誘導されたもの) ;

【0438】

【化115-2】

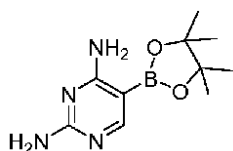
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.72 (s, 1H), 5.50 (bs, 2H), 1.34 (s, 12H).

10

方法 60 に従って、以下のボロン酸エステルを対応する臭化物から調製した。

【0439】

【化116-1】



5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン。LCMS (m/z): 155 (ボロン酸の MH⁺)。

20

【0440】

【化116-2】

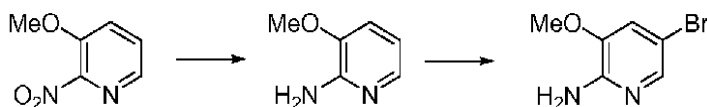
¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 8.16 (s, 1H), 1.34 (s, 12H).

(方法 61)

5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピリジルアミンの調製

【0441】

【化117-1】



30

3-メトキシ-2-ニトロピリジン (462 mg, 3.0 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液にアルゴンを通じ、これに 10% の Pd/炭素 (4.0 mmol) を加えた。反応容器を微真空状態にし、水素で満たした。一晩攪拌した後、混合物をアルゴンで洗浄し、濾過して濃縮し、3-メトキシピリジン-2-アミンを得た (330 mg, 88%)。LC/MS (m/z): 125.0 (MH⁺)、R_t: 0.33 分。

【0442】

2-アミノ-3-メトキシピリジン (6.0 g, 47 mmol) の ACN (200 mL) 溶液に、NBS (8.6 g, 47 mmol) を加えた。この溶液を暗室で 6 時間攪拌した。溶媒を除去し、EtOAc (400 mL) および水を加えた。2 相を分離し、有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピリジルアミン 4.5 g (46%) を得た。LC/MS (m/z): 203/205 (MH⁺) ;

40

【0443】

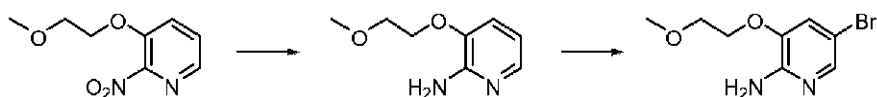
【化117-2】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (bs, 2H).

方法 61 に従って、以下のアミンを対応する 2-ニトロピリジンから調製した。

【0444】

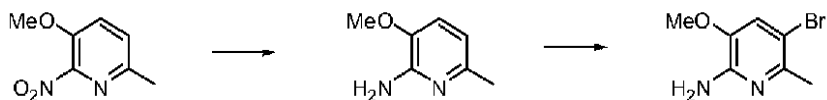
【化 1 1 8】



5-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン：LC/MS (m/z)：246.9 (MH^+)、 R_t ：1.26分。

【0 4 4 5】

【化 1 1 9】

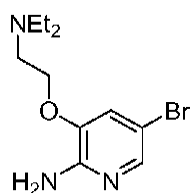


10

5-ブロモ-3-メトキシ-6-メチルピリジン-2-アミン：LC/MS (m/z)：216.9 (MH^+)、 R_t ：1.30分。

【0 4 4 6】

【化 1 2 0】

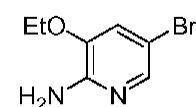


20

5-ブロモ-3-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-アミン。LC/MS (m/z)：288.1 (MH^+)、 R_t ：0.79分。

【0 4 4 7】

【化 1 2 1】



5-ブロモ-3-エトキシピリジン-2-アミン。LC/MS (m/z)：216.0 / 218.0 (MH^+)、 R_t ：1.51分。

【0 4 4 8】

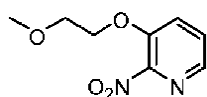
30

(方法 6 2)

3-(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロピリジンの代替的な調製法

【0 4 4 9】

【化 1 2 2】



マイクロ波反応容器中で、2-ニトロピリジン-3-オール (1.8 g、13.0 mmol) および 1-ブロモ-2-メトキシエタン (1.47 mL、16 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に無水炭酸カリウム (2.76 g、20 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器に入れ、90℃で1200秒間加熱した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で抽出した。有機抽出物を H₂O (3×20 mL) および塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥し、5-ブロモ-3-モルホリノピラジン-2-アミンを暗褐色油状物として得た (540 mg、21%)。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z)：198.9 (MH^+)、 R_t ：1.69分；HPLC R_t ：2.26分。

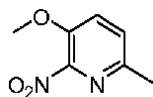
40

【0 4 5 0】

方法 6 2 に従って、以下の化合物を市販のハロゲン化アルキルから調製した。

【0 4 5 1】

【化 1 2 3】



6-メチル-2-ニトロピリジン-3-オールおよびヨウ化メチルから、3-メトキシ-6-メチル-2-ニトロピリジンを調製した。LC/MS (m/z) : 168.9 (MH⁺)、R_t : 1.80分。

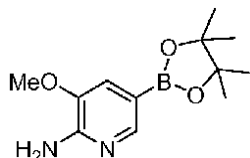
【0452】

(方法63)

5-(4,4,5,5-テトラメチル(1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル))-3-メトキシ-2-ピリジルアミンの調製 10

【0453】

【化 1 2 4-1】



乾燥した1L丸底フラスコに、5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピリジルアミン(4g、19.7mmol)、酢酸カリウム(5.8g、59mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(6.5g、25.6mmol)およびジオキサン(200mL)を加えた。溶液内でアルゴンを15分間沸騰させ、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドジクロロメタン付加物(0.48g、5.9mmol)を加えた。この反応物をAr下、115℃の油浴で8時間還流させた。室温まで冷却した後、反応物を濾過した。EtOAc(400mL)を使用し、固体を洗浄した。合わせた有機抽出物を濃縮し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(0.1%TFAを含有する50~100%のEtOAcジクロロメタン溶液)で精製した。溶媒を除去し、残渣をクロロホルム(2mL)およびヘキサン(150mL)で処理し、攪拌し、30分間超音波処理した。得られた固体を濾過し、所望のボロン酸エステルを得た(1.5g、35%)。LC/MS (m/z) : 167 (LCで系中で酸に加水分解したもののMH⁺) ; 20

【0454】

【化 1 2 4-2】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 5.24 (bs, 2H), 1.33 (s, 12H).

この物質は、ボロン酸エステルから誘導されたUV活性な副生成物を含有しており、この化合物は、¹H NMRスペクトルのCH₃共鳴(δ=1.26ppm)によって同定することができる。この不純物は次の反応工程に影響を与えない。従って、この物質をさらに精製することなく使用する。 40

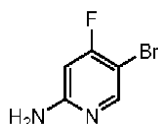
【0455】

(方法64)

5-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-アミンの調製

【0456】

【化 1 2 5】



アルミニウムホイルで包んだフラスコを暗くしたフードの中に入れ、このフラスコ中で 50

、4-フルオロピリジン-2-アミンTFA塩（162mg、0.72mmol）のアセトニトリル（4mL）溶液に、NBS（126mg、0.71mmol）を加えた。暗くした状態で反応溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をシリカゲルカラムでEtOAcで溶出させて精製し、5-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-アミンを象牙色固体として得た（92mg、67%）。LC/MS（m/z）：190.9/192.9（MH⁺）、R_t：1.02分。

【0457】

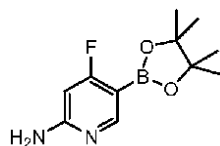
（方法65）

4-フルオロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-ピリジン-2-アミンの調製

10

【0458】

【化126】



密閉可能なPyrex加圧容器に、5-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-アミン（25mg、0.13mmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（40mg、0.16mmol）、酢酸カリウム（51mg、0.52mmol）およびジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）-ジクロロメタン付加物（16mg、0.019mmol）の混合物をアルゴン下でジオキサン（1.7mL）に懸濁させた。この加圧容器を密閉し、反応混合物を110℃で2時間攪拌した。LC/MSで反応が終了していると判断したら、反応混合物を室温まで冷却し、4-フルオロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミンをさらに精製することなく次の反応に使用した。収率は定量的であったと考えられる（0.13mmol）。LC/MS（m/z）：157.0（LCで系中で生成物が加水分解されて生成したボロン酸のMH⁺）、R_t：0.34分。

20

【0459】

（方法66）

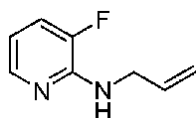
3-フルオロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミンの調製

30

N-アリル-3-フルオロピリジン-2-アミンの合成

【0460】

【化127】



40

THF（20mL）中のPd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（41mg、0.05mmol）、dppf（83mg、0.15mmol）およびNaOt-Bu（1.4g、15mmol）の明黄色錯体をあらかじめ作成しておき、これに2-クロロ-3-フルオロピリジン（1.32g、10mmol）およびアリルアミン（1.2mL、15mmol）を加えた。この混合物に窒素を流し、加圧容器に封をし、密閉した。反応物を65～70℃で16時間加熱した。冷却した反応物をセライトプラグで濾過し、パッドをEtOAc（30mL）で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して褐色の高粘度油状物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで5%MeOH/EtOAc溶液で溶出させて精製した。生成物を含有するフラクションをEtOAc（100mL）で希釈し、1M HCl（2×50mL）で抽出した。酸性水溶液を凍結乾燥して淡褐色固体のN-アリル-

50

3-フルオロピリジン-2-アミンをHCl塩として得た(1.6g、85%)。LC/MS (m/z): 153.1 (MH⁺)、R_t 0.5分。

【0461】

3-フルオロピリジン-2-アミンの合成

【0462】

【化128】



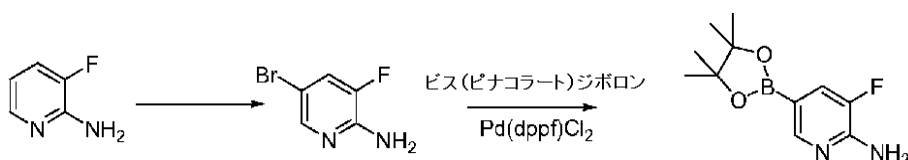
窒素下、室温でN-アリル-3-フルオロピリジン-2-アミン(1.62g、7.18mmol)およびBF₃·Et₂O(0.9mL、7.18mmol)のEtOH(20mL)溶液に10%のPd/C(1.23g)を一度に加えた。80℃で2日間攪拌した後、反応混合物をセライトプラグで濾過し、パッドをEtOH(20mL)で洗浄した。この明黄色濾液が酸性になるまで、6N HClを加えた。3-フルオロピリジン-2-アミンのHCl塩は遊離塩基よりも揮発性がかなり低い。濾液を減圧下で濃縮した。塩残渣を真空下で乾燥し、3-フルオロピリジン-2-アミンを淡黄色ガラス状固体として得た(1.66g、定量的な収率)。LC/MS (m/z): 113.0 (MH⁺)、R_t 0.41分。

【0463】

5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-アミンおよび3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンの合成

【0464】

【化129】



3-フルオロピリジン-2-アミン HCl塩(1.66g、7.18mmol)のACN(30mL)溶液に、室温で攪拌しながら固体NBS(750mg、4.2mmol)を加えた。反応物を遮光し、窒素下で攪拌した。1時間後、NBS(250mg、1.4mmol)をさらに反応物に加えた。1時間後、溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで70%のEtOAc/ヘキサン、次いで100%のEtOAcで溶出させて精製し、5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-アミンを黄褐色固体として得た(1.26g、収率92%)。LC/MS (m/z): 191.0/193.0 (MH⁺)、R_t 1.18分。

【0465】

方法65に記載される条件下で、臭化物をピナコールボランエステルに変換した。LC/MS (m/z): 157.0 (MH⁺)、R_t 0.36分。

【0466】

(方法67)

4-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン N-アリル-4-フルオロピリジン-2-アミンの合成

【0467】

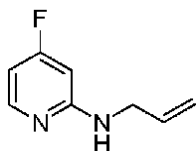
10

20

30

40

【化 1 3 0】



トルエン（30 mL）中の Pd（dppf）Cl₂（817 mg、1.0 mmol）、dppf（1.66 g、3.0 mmol）および NaOtBu（2.9 g、30 mmol）の赤褐色錯体に 2-クロロ-4-フルオロピリジン（2.16 g、20 mmol）および アリルアミン（1.2 mL、15 mmol）を加えた。混合物に窒素を流し、加圧容器に封をし、密閉した。反応物を 120～125℃で 18 時間加熱した。冷却した暗褐色反応物をセライトプラグで濾過し、パッドを EtOAc（60 mL）で洗浄した。溶媒を真空下で穏やかに除去し、褐色高粘度油状物を得た。この油状物は真空下で昇華性がある。粗物質を 6 N HCl（10 mL）で酸性にし、乾燥するまで凍結乾燥し、HCl 塩として褐色粉末を得た。粗生成物を EtOAc（100 mL）と飽和 NaHCO₃（80 mL）とに分配した。層分離させ、水層を EtOAc（100 mL）で再び抽出した。合わせた有機層を塩水（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して真空下で濃縮し、褐色固体の N-アリル-4-フルオロピリジン-2-アミン（690 mg、25%）を得た。LC/MS（m/z）：153.0（MH⁺）、R_t 1.13 分。

10

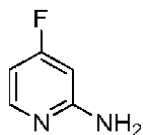
【0 4 6 8】

4-フルオロピリジン-2-アミンの合成

20

【0 4 6 9】

【化 1 3 1】



N-アリル-4-フルオロピリジン-2-アミン（690 mg、3.07 mmol）および BF₃・Et₂O（0.386 mL、3.07 mmol）の無水 EtOH（12 mL）溶液に、窒素下、室温で 10%の Pd/C（552 mg）を一度に加えた。80℃で 24 時間攪拌した後、反応混合物をセライトプラグで濾過し、パッドを MeOH（100 mL）で洗浄した。この暗色の濾液が酸性になるまで、6 N HCl（2 mL）を加えた。4-フルオロピリジン-2-アミンの HCl 塩は、遊離塩基よりも揮発性がかなり低い。濾液を減圧下で濃縮し、真空下で乾燥した。粗生成物を分取 HPLC で精製し、4-フルオロピリジン-2-アミン TFA 塩を褐色粉末として得た（162 mg、23%）。LC/MS（m/z）：113.0（MH⁺）、R_t 0.40 分。

30

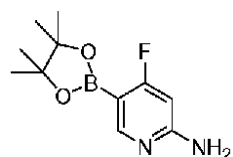
【0 4 7 0】

5-プロモ-4-フルオロピリジン-2-アミンおよび 4-フルオロ-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミンの合成

【0 4 7 1】

40

【化 1 3 2】



3-フルオロピリジン-2-アミン HCl 塩（162 mg、0.72 mmol）の ACN（4 mL）溶液に、室温で攪拌しながら固体 NBS（78 mg、0.43 mmol）を加えた。反応物を遮光し、窒素下で攪拌した。1.5 時間後、NBS（15 mg、0.084 mmol）をさらに反応物に加えた。反応物を 1.5 時間後に再び調べ、LC/MS

50

で出発物質が消費されることが分かるまで、NBS (15 mg、0.084 mmol) をさらに反応物に加えた。1 時間後、溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィーで 50 % の酢酸エチル／ヘキサンで溶出させて精製し、5-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-アミンを象牙色固体として得た (92 mg、68 %)。LC/MS (m/z) : 190.9 / 192.9 (MH⁺)、R_t 1.02 分。

【0472】

方法 65 に記載される条件下で、この臭化物をピナコールボランエステルに変換した。LC/MS (m/z) : 157.0 (MH⁺)、R_t 0.34 分。

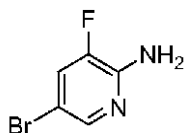
【0473】

(方法 68)

5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-アミンの調製

【0474】

【化 133】



アセトニトリル (75 mL) 中の粗 3-フルオロピリジン-2-アミン (2.17 g、19.4 mmol) に N-ブロモスクシンイミド (1.38 g、7.8 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮して残渣を得て、これを DCM (20 mL) に溶解した。この溶液を冷凍庫で一晩冷やし、濾過して白色結晶を得た (1.0 g、27 %)。LC/MS (m/z) : 193.0 (MH⁺)、R_t : 1.33 分。

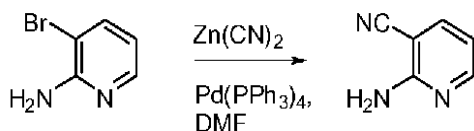
【0475】

(方法 69)

3-シアノピリジン-2-アミンの調製

【0476】

【化 134】



マイクロ波使用可能容器中で、3-ブロモピリジン-2-アミン (300 mg、1.73 mmol) を DMF (2.5 mL) に溶解し、Zn(CN)₂ (203 mg、1.73 mmol) を一度に加えた。反応混合物に 5 分間 N₂ を流し、Pd(PPh₃)₄ (100 mg、0.086 mmol) を加えた。この容器を密閉し、反応混合物に 120 °C で 20 分間マイクロ波を照射した。水および EtOAc を反応混合物に加えた。2 相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。有機抽出物を合わせ、水 (1 回)、塩水 (1 回) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を真空下で除去し、得られた粗 3-シアノピリジン-2-アミンをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 119 (MH⁺)、R_t : 0.35 分。

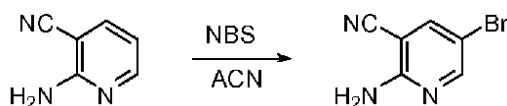
【0477】

(方法 70)

5-ブロモ-3-シアノピリジン-2-アミンの調製

【0478】

【化 135】



方法 57 のブロモ化手順に従って、3-シアノピリジン-2-アミンから所望の化合物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 % の EtOAc / ヘキサン、次いで

10

20

30

40

50

50%のEtOAc／ヘキサン)で精製し、5-ブロモ-3-シアノピラジン-2-アミンを得た。LCMS (m/z) : 199.0 / 201.0 (MH⁺)、R_t : 1.90分。

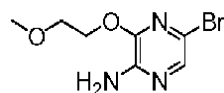
【0479】

(方法71)

3-(2-メトキシエトキシ)-5-ブロモピラジン-2-アミンの調製

【0480】

【化136】



10

100 mL 丸底フラスコをN₂下でフレイムドライし、室温まで冷却し、95% NaH (235 mg、10.3 mmol)の乾燥THF (40 mL)懸濁物を入れた。この混合物を氷水浴で0℃まで冷却し、2-メトキシエタノール (0.750 mL、9.5 mmol)を滴下した。0℃で30分攪拌した後、3, 5-ジブロモピラジン-2-アミン (2 g、7.9 mmol)を加え、室温まで加温しながら反応物を攪拌した。次いで、フラスコを密閉し、50℃の油浴で16時間加熱した。粗混合物を水で急冷し、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、水相をEtOAc (2×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水 (2000 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、3-(2-メトキシエトキシ)-5-ブロモピラジン-2-アミンを得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用了。LC/MS (m/z) : 250.0 (MH⁺)、R_t : 1.98分。

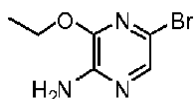
20

【0481】

方法71に従って、市販のアルコールおよび3, 5-ジブロモピラジン-2-アミンから以下の化合物を調製した。

【0482】

【化137】

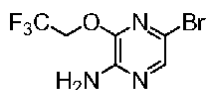


30

エタノールから5-ブロモ-3-エトキシピラジン-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : 217.8 (MH⁺)、R_t : 1.94分。

【0483】

【化138】

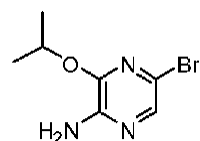


40

2, 2, 2-トリフルオロエタノールから、3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-ブロモピラジン-2-アミン。LC/MS (m/z) : 274.0 (MH⁺)、R_t : 2.64分。

【0484】

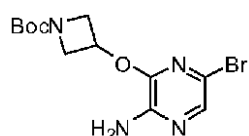
【化139】



イソプロパノールから、5-ブロモ-3-イソプロポキシピラジン-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : 231.9 (MH⁺)、R_t : 2.29分。

【0485】

【化 1 4 0】

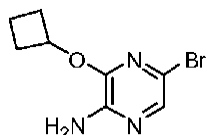


tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレートから、tert-ブチル 3-(3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレートを調製した。LC/MS (m/z) : 344.7 (MH⁺)、R_t : 2.58 分。

【0 4 8 6】

10

【化 1 4 1】

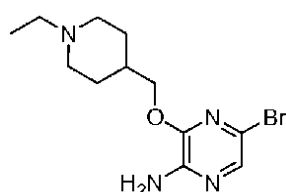


シクロブタノールから、5-ブロモ-3-シクロブトキシピラジン-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : 244.0 (MH⁺)、R_t : 2.52 分。

【0 4 8 7】

【化 1 4 2】

20



3, 5-ジブロモピラジン-2-アミンおよび(1-エチルピペリジン-4-イル)メタノールから、5-ブロモ-3-((1-エチルピペリジン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン。LC/MS (m/z) : 381.1 (MH⁺)、R_t : 2.00 分; HPLC R_t : 2.23 分。

【0 4 8 8】

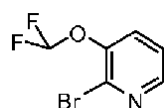
30

(方法 7 2)

2-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ピリジンの調製

【0 4 8 9】

【化 1 4 3】



2-ブロモピリジン-3-オール (1.74 g、10.0 mmol) およびジフルオロクロロ酢酸ナトリウム (3.0 g、20 mmol) を DMF (18 mL) および H₂O (2 mL) に溶かした溶液に、無水炭酸カリウム (1.7 g、12 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 100 °C で 2 時間加熱し、室温まで冷却し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機抽出物を H₂O (100 mL × 3) および塩水で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗物質をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ピリジンを収率 44% で得た (980 mg)。LC/MS (m/z) : 223.8 (MH⁺)、R_t : 2.14 分。

40

【0 4 9 0】

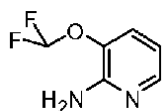
(方法 7 3)

3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミンの調製

【0 4 9 1】

50

【化 1 4 4】



2-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (980 mg、0.044 mol) を飽和 NH_4OH 溶液に懸濁させ、高圧容器に入れた。反応混合物を 150°C (240 psi) で2日間加熱した。揮発物質を蒸発させ、残渣を真空下で乾燥させ、 NH_4Br 塩を含有する粗3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン (415 mg) を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用了。LC/MS (m/z) : 160.9 (MH^+)、 R_t : 2.16分。

10

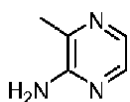
【0 4 9 2】

(方法 7 4)

3-メチルピラジン-2-アミンの調製

【0 4 9 3】

【化 1 4 5】



2-クロロ-3-メチルピラジン (1.5 g、0.012 mol) を飽和 NH_4OH 溶液に懸濁させ、高圧容器に入れた。反応混合物を 150°C (200 psi) で3日間加熱した。白色固体を濾過し、過剰量の水で洗浄し、真空下で乾燥し、粗3-メチルピラジン-2-アミンを収率66%で得た (0.84 g)。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用了。LC/MS (m/z) : 110.0 (MH^+)、 R_t : 0.43分。

20

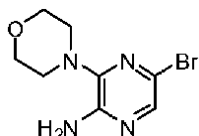
【0 4 9 4】

(方法 7 5)

5-ブロモ-3-モルホリノピラジン-2-アミンの調製

【0 4 9 5】

【化 1 4 6】



30

3, 5-ジブロモピラジン-2-アミン (0.5 g、2.0 mmol) のNMP (6 mL) 溶液に無水炭酸セシウム (1.5 g、5.0 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 85°C で15時間加熱した。反応混合物をEtOAc (20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を H_2O (20 mL $\times$ 3)、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥し、粗5-ブロモ-3-モルホリノピラジン-2-アミンを褐色固体として得た (370 mg、71%)。LC/MS (m/z) : 259.0 (MH^+)、 R_t : 1.89分。

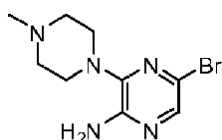
【0 4 9 6】

40

方法 7 5 に従って、以下の化合物を市販のアミンから調製した。

【0 4 9 7】

【化 1 4 7】



1-メチルピペラジンから、5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : 271.6 (MH^+)、 R_t : 1.25分。

50

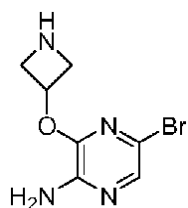
【0498】

(方法76)

3-(アゼチジン-3-イルオキシ)-5-ブロモピラジン-2-アミンの調製

【0499】

【化148】



10

30%のTFA DCM溶液(4mL)をtert-ブチル3-(3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(169mg、0.49mmol、方法71のように調製)に加えた。45分後、この溶液を真空下で濃縮して琥珀色油状物を得た。LC/MS(m/z): 247.0(MH⁺)、R_t: 1.28分; HPLC R_t: 1.23分。

【0500】

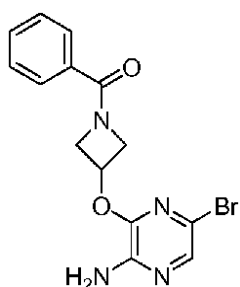
(方法77)

(3-(3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(フェニル)メタノンの調製

20

【0501】

【化149】



30

3-(アゼチジン-3-イルオキシ)-5-ブロモピラジン-2-アミン(60mg、0.25mmol)のDCM(50mL)溶液に、無水安息香酸(600mg、2.25mmol)を加えた。一晩攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAc(30mL)に溶解した。有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム(20mL)で洗浄し、1M HCl(2×20mL)で抽出した。酸性抽出水溶液を集め、炭酸水素ナトリウムで塩基性にし、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機溶液を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、オフホワイト色固体を得た(87mg、99%)。LC/MS(m/z): 349.1(MH⁺)、R_t: 2.43分; HPLC R_t: 3.02分。

【0502】

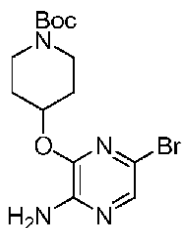
(方法78)

tert-ブチル4-(3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

40

【0503】

【化 1 5 0】



鉍物油中の水素化ナトリウム（60%、180mg、4.5mmol）をTHF（10mL）に懸濁させた。tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（754mg、3.75mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで3,5-ジブロモピラジン-2-アミン（949mg、3.75mmol）を加えた。5日間攪拌し、水素化ナトリウム（180mg、4.5mmol）を2回に分けてさらに加えた後、反応混合物を濃縮し、0℃まで冷却し、EtOAc（40mL）で希釈し、急冷し、水（2×30mL）で洗浄した。有機層を分離し、飽和NaCl（30mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して暗色油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（15-40%のEtOAcヘキサン溶液）で精製して表題化合物を得た（318mg、23%）。LC/MS（m/z）：375.1（MH⁺）、R_t：3.02分。

10

【0504】

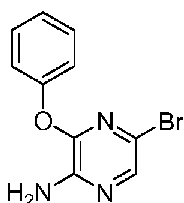
20

（方法79）

5-ブロモ-3-フェノキシピラジン-2-アミンの調製

【0505】

【化 1 5 1】



30

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン（200mg、0.79mmol）、フェノール（89mg、0.95mmol）および炭酸カリウム（273mg、1.98mmol）をNMP（2mL）中で混合し、これをマイクロ波反応器中、150℃で10分間加熱した。反応混合物を濾過し、逆相分取HPLCで精製し、凍結乾燥して所望の生成物を得た（130mg、62%）。LC/MS（m/z）：268.0（MH⁺）、R_t：2.66分。

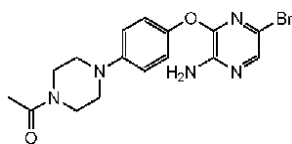
【0506】

方法79に従って、以下の化合物を市販の置換フェノールから調製した。

【0507】

【化 1 5 2】

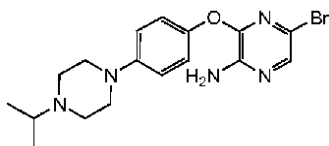
40



1-(4-(4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノンから、1-(4-(4-(3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イルオキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン。LC/MS（m/z）：392.1（MH⁺）、R_t：2.16分。

【0508】

【化 1 5 3】



4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェノールから、5-ブロモ-3-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェノキシ)ピラジン-2-アミン。LC/MS (m/z) : 394.1 (MH⁺)、R_t : 2.01分。

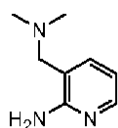
【0509】

(方法80)

3-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2-アミンの調製

【0510】

【化 1 5 4】



ジクロロメタン (6 mL) 中の 2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド (500 mg、4.1 mmol) に、ジメチルアミン (4.1 mL、エタノール中 2 M、8.2 mmol) を加え、次いで氷酢酸 (3 mL) を加えた。30 分間攪拌した後、ボラン-ピリジン (0.414 mL、4.1 mmol) を加えた。室温で 5 時間後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。水層をジクロロメタン (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗 3-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2-アミンを得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 152.1 (MH⁺)、R_t : 0.33分。

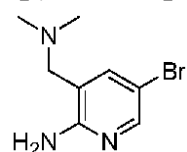
【0511】

(方法81)

5-ブロモ-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2-アミンの調製

【0512】

【化 1 5 5】



方法6に概説される手順に従った NBS プロモ化によって、3-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2-アミンから 5-ブロモ-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2-アミンを調製した。LC/MS (m/z) : 232.0 (MH⁺)、R_t : 0.43分。

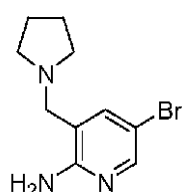
【0513】

(方法82)

5-ブロモ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンの調製

【0514】

【化 1 5 6】



ピロリジン (0.317 mL、3.8 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、酢酸 (0.04 mL)、2-アミノ-5-ブロモニコチナルデヒド (500 mg、2.5 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。水層をジクロロメタン (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗 5-ブロモ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンを得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 232.0 (MH⁺)、R_t : 0.43分。

mol) およびシアノホウ化水素ナトリウム (138 mg、2.2 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、水 10 mL と混合し、EtOAc 15 mL で 2 回抽出した。有機相を 1 M HCl 10 mL で 2 回抽出した。合わせた有機層を 6 N NaOH で塩基性にし、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。有機相を飽和 NaCl で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、さらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 255.9 (MH⁺)、R_t : 0.67 分; HPLC R_t : 0.85 分。

【0515】

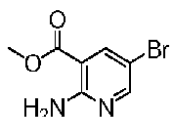
(方法 83)

メチル 2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボキシレートの調製

10

【0516】

【化 157】



2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボン酸 (500 mg、2.3 mmol) の THF (10 mL) 懸濁物を氷水浴で 0 °C まで冷却した。Et₃N (1.92 mL、13.8 mmol) を加え、次いで Me₂SO₄ (0.878 mL、9.2 mmol) を加えた。反応混合物を 0 °C に 1 時間維持し、室温まで加温し、16 時間攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、次いで EtOAc (100 mL) および H₂O (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相を EtOAc (2 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 × 100 mL) および塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、メチル 2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボキシレートを得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 230.9 (MH⁺)、R_t : 2.03 分。

20

【0517】

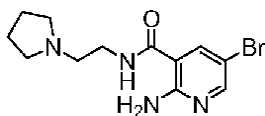
(方法 84)

2-アミノ-5-ブロモ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピリジン-3-カルボキサミドの調製

30

【0518】

【化 158】



2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボン酸 (325 mg、1.5 mmol)、iPr₂NEt (0.536 mL、3.0 mmol)、EDC (345 mg、1.8 mmol) および HOBt (243 mg、1.8 mmol) の DMF (0.030 mL) 溶液を攪拌し、これに 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.264 mL、2.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOAc (100 mL) および H₂O (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相を EtOAc (2 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥し、2-アミノ-5-ブロモ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピリジン-3-カルボキサミドを得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 315.0 (MH⁺)、R_t : 0.91 分。

40

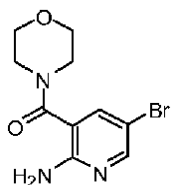
【0519】

方法 84 に従って、以下の化合物を対応するアミンから調製した。

【0520】

50

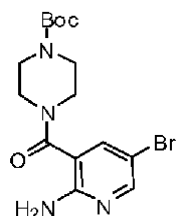
【化 1 5 9】



モルホリンから、(2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタン。LC/MS (m/z) : 285.9、287.9 (MH⁺)、R_t : 1.35分。

【0 5 2 1】

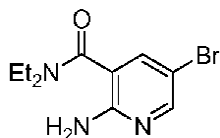
【化 1 6 0】



Boc-ピペラジンから、tert-ブチル4-(2-アミノ-5-ブロモニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 387.0 (MH⁺)、R_t : 2.25分。

【0 5 2 2】

【化 1 6 1】



ジメチルアミンから、2-アミノ-5-ブロモ-N,N-ジエチルニコチンアミド。LC/MS (m/z) : 272/274 (M+H)、R_t : 1.74分。

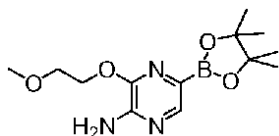
【0 5 2 3】

(方法 8 5)

3-(2-メトキシエトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジン-2-アミンの調製

【0 5 2 4】

【化 1 6 2】



マイクロ波反応容器中で、3-(2-メトキシエトキシ)-5-ブロモピラジン-2-アミン (310mg、1.25mmol) のジオキササン (5mL) 溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン (635mg、2.5mmol)、Pd(dba)₂ (58mg、0.063mmol)、PCy₃ (26mg、0.094mmol) および KOAc (368mg、3.75mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、110℃で600秒間加熱することを2回繰り返した。粗生成物を希釈したり、またはさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z) : 214.1/296.1 (MH⁺)、R_t : 0.70分。

【0 5 2 5】

方法 8 5 に従って、以下の化合物を対応する臭化物から調製した。

【0 5 2 6】

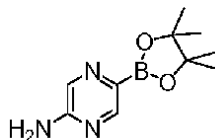
10

20

30

40

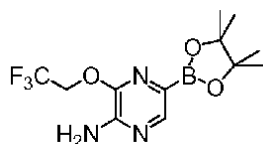
【化 1 6 3】



5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジン-2-アミン。LC/MS (m/z) : 140.1 (MH⁺)、R_t : 0.37 分。

【0 5 2 7】

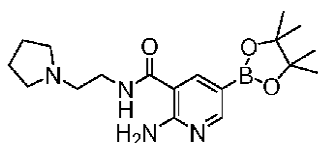
【化 1 6 4】



3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジン-2-アミン。LC/MS (m/z) : 238.1 (MH⁺)、R_t : 0.92 分。

【0 5 2 8】

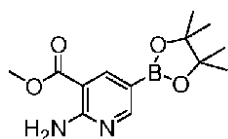
【化 1 6 5】



2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピリジン-3-カルボキサミド。LC/MS (m/z) : 279.2 (MH⁺)、R_t : 0.31 分。

【0 5 2 9】

【化 1 6 6】



メチル 2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 197.1 (MH⁺)、R_t : 0.46 分。

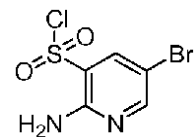
【0 5 3 0】

(方法 8 6)

2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-スルホンクロリドの調製

【0 5 3 1】

【化 1 6 7】



2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-スルホンクロリド (Dorogov, M. V. ら、ロシア特許番号 : RU 2 2 6 3 6 6 7、(2005)) : クロロスルホン酸 (30 mL) を窒素下、-30℃まで冷却した。2-アミノ-5-ブロモピリジン (6.0 g、34.68 mmol) を窒素流下で 5 分かけてゆっくりと加えた。得られた懸濁物を 200℃で 4 時間還流させ、室温まで冷却した。反応混合物を攪拌しながら、氷/HCl に注意深く落とした。固体を集め、水で洗浄し、風乾し、真空下で乾燥し、2-アミノ-5-

10

20

30

40

50

ブロモピリジン-3-スルホニルクロリド (3.36 g、35.7%) を得た。

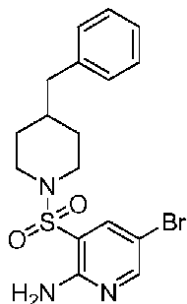
【0532】

(方法87)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イルスルホニル)-5-ブロモピリジン-2-アミンの調製

【0533】

【化168】



10

4-ベンジルピペリジン (0.25 g、1.43 mmol) および 2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-スルホニルクロリド (0.25 g、0.92 mmol) をピリジン (2 mL) 中で混合したものに DIEA (0.5 mL) を加えた。懸濁物を室温で 14 時間振り混ぜた。NaHCO₃ (飽和水溶液 1 mL) および 酢酸エチル (4 mL) を加え、結晶生成物を集め、エーテルで洗浄し、風乾し、3-(4-ベンジルピペリジン-1-イルスルホニル)-5-ブロモピリジン-2-アミンを得た (0.38 g、60%)。

20

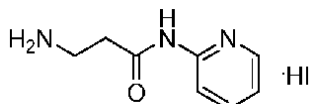
【0534】

(方法88)

3-アミノ-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミドヨウ化水素酸塩

【0535】

【化169】



30

工程1: [2-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル。BOC-α-アラニン (2.4 g、12.7 mmol)、HOAt (0.68 g、5.0 mmol)、EDC1·HCl (2.43 g、12.7 mmol) の DCM 溶液を攪拌し、これに TEA (2.2 mL、16 mmol) を加え、室温で攪拌する。1 時間後、2-アミノピリジン (1.0 g、10.6 mmol) を加え、この混合物を室温でさらに 3 時間攪拌する。次いで、この混合物を DCM (200 mL) で希釈し、0.1 M HCl で洗浄し、次いで 1 M NaOH で洗浄する。有機部分を乾燥し (MgSO₄)、真空下で濃縮し、表題化合物を白色結晶性固体として得る (1.78 g、63%)。

【0536】

工程2: 3-アミノ-N-ピリジン-2-イル-プロパンアミド塩酸塩: [2-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g、3.8 mmol) の MeCN (20 mL) 懸濁物を攪拌し、これに TMSI (0.65 mL、4.5 mmol) を滴下する。30 分後、MeOH (1 mL) を加え、さらに 20 分間攪拌すると、この時点で生成物 (黄色結晶性固体) が析出している (1.06 g、95%)。

40

【0537】

(式11の化合物)

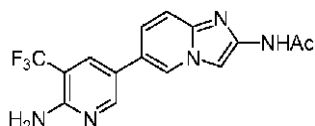
(実施例1)

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

50

【0538】

【化170-1】



N-(6-(6-(trifluoromethyl)-3-aminopyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)acetamide (30.1 mg, 0.1 mmol) および 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine (86.4 mg, 0.3 mmol) を、マイクロ波反応容器中で、DME および 2 M Na_2CO_3 水溶液 (3:1) 2 mL と混合した。反応混合物を無水 N_2 流で 15 分間脱気し、Pd(dppf) $\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (12.2 mg, 0.015 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、100℃で600秒間加熱した。過剰量の無水 Na_2SO_4 を加え、反応混合物を EtOAc (3 mL) で希釈した。有機相を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取 HPLC で精製し、N-(6-(6-(trifluoromethyl)-3-aminopyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)acetamide を TFA 塩として得た (7.2 mg, 21%)。LC/MS (m/z): 336.1 (MH^+)、 R_t : 1.59 分; HPLC R_t : 1.69 分;

【0539】

【化170-2】

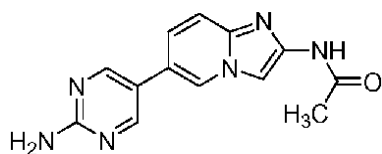
 ^1H NMR その (遊離塩基, DMSO- d_6 , 300MHz) δ 8.90 (m, 1H), 8.55 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.02 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.57(dd, 1H, $J=1.8$ および 9.3 Hz), 7.54 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 6.63 (2H, s), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR(遊離塩基, DMSO- d_6 , 75 MHz) 167.6, 154.9, 150.1, 142.2, 140.0, 133.0 (2C), 123.6, 122.9,

121.2, 120.5, 119.5, 115.2, 100.7, 22.9.

実施例 1 に従って、以下の化合物を対応する市販のボロン酸またはエステルから調製した。

【0540】

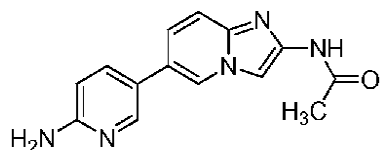
【化171】



N-(6-(6-aminopyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)acetamide TFA salt (収率 5.0%)。LC/MS (m/z): 268.1 (MH^+)、 R_t : 1.16 分; HPLC R_t : 1.16 分。

【0541】

【化172-1】



N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)acetamide TFA salt (収率 9.2%)。LC/MS (m/z): 271.0 (MH^+)、 R_t : 1.46 分; HPLC R_t : 1.73 分;

【0542】

10

20

30

40

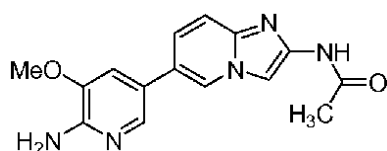
【化 1 7 2 - 2】

 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD ,

300 MHz) δ 8.78 (m, 1H), 8.25 (dd, 1H, $J = 2.4$ および9.3 Hz), 8.158 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz),
7.665 (dd, 1H, $J = 1.8$ および9.6 Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.125 (dd, 1H, $J = 0.6$ および9.3
Hz), 2.19 (s, 3H).

【0 5 4 3】

【化 1 7 3 - 1】



10

N - (6 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a]
ピリジン - 2 - イル) アセトアミド T F A 塩 (収率 2 4 . 0 %) 。 L C / M S (m / z)
: 2 9 8 . 2 (MH^+) 、 R_t : 1 . 2 5 分 ; H P L C R_t : 1 . 3 3 分 ;

【0 5 4 4】

【化 1 7 3 - 2】

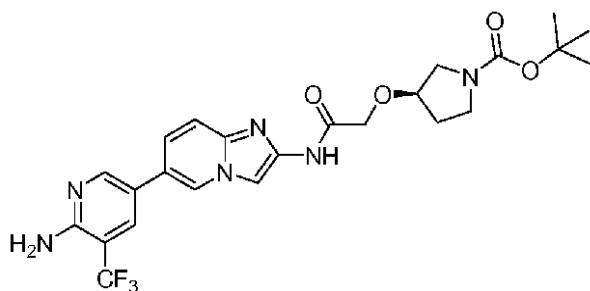
 $^1\text{H NMR}$

20

(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.20 (bs, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H),
7.73 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

【0 5 4 5】

【化 1 7 4】



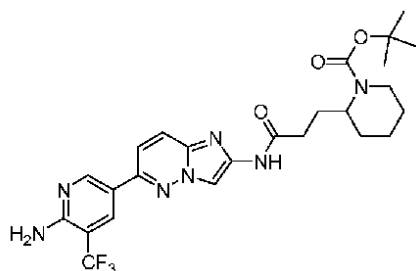
30

(R) - t e r t - ブチル 3 - (2 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン -
2 - イルアミノ) - 2 - オキシエトキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート から、 (R)
(R) - t e r t - ブチル 3 - (2 - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリ
ジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキシエト
キシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート。 L C / M S (m / z) : 5 2 1 . 2 (MH^+
) 、 R_t : 2 . 3 6 分 ; H P L C R_t : 2 . 7 6 分。

【0 5 4 6】

【化 1 7 5】

40



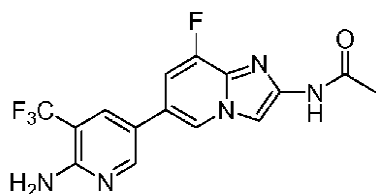
t e r t - ブチル 2 - (3 - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジ

50

ン-3-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イルアミノ) -3-オキソプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 534. 1 (MH⁺)、R_t : 2. 89分; HPLC R_t : 3. 74分。

【0547】

【化176】

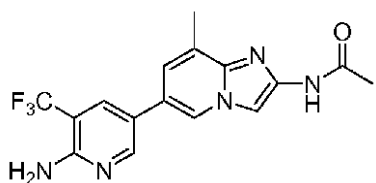


10

N-(6-(6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-8-fluoroimidazo[1, 2-a]ピリジン-2-イル) アセトアミド。LC/MS (m/z) : 354. 1 (MH⁺)、R_t : 1. 93分; HPLC R_t : 2. 13分。

【0548】

【化177】

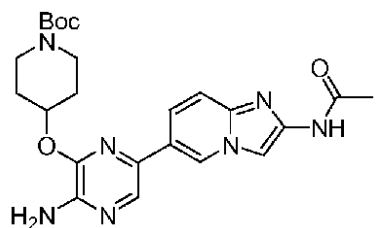


20

N-(6-(6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-8-methylimidazo[1, 2-a]ピリジン-2-イル) アセトアミド。LC/MS (m/z) : 361. 2 (MH⁺)、R_t : 1. 98分; HPLC R_t : 2. 15分。

【0549】

【化178】

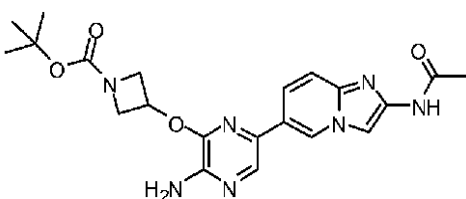


30

tert-ブチル 4-(6-(2-アセトアミドイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -3-アミノピラジン-2-イルオキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 468. 3 (MH⁺)、R_t : 2. 16分; HPLC R_t : 2. 43分。

【0550】

【化179】



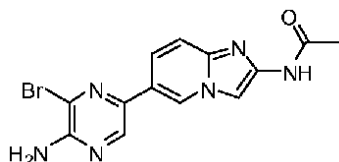
40

tert-ブチル 3-(6-(2-アセトアミドイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -3-アミノピラジン-2-イルオキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 440. 1 (MH⁺)、R_t : 1. 81分; HPLC R_t : 1. 30分。

【0551】

50

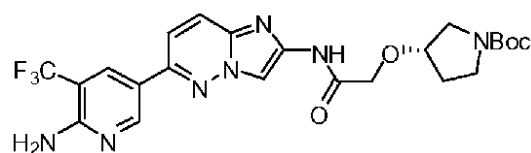
【化 180】



3, 5-ジブロモピラジン-2-アミンとN-(6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドとの反応によって、N-(6-(5-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドTFA塩を調製した。LC/MS (m/z) : 346. 7 (MH⁺)、R_t : 1. 56分; HPLC R_t : 1. 89分。

【0552】

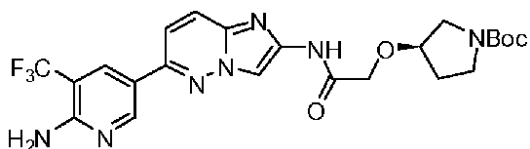
【化 181】



(S)-tert-ブチル 3-(2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 522. 1 (MH⁺)、R_t : 2. 64分。

【0553】

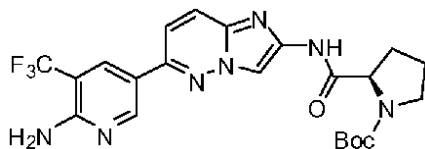
【化 182】



(R)-tert-ブチル 3-(2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 522. 1 (MH⁺)、R_t : 2. 64分。

【0554】

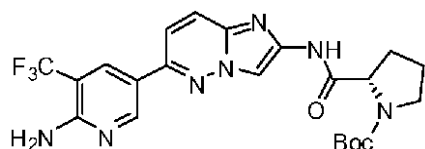
【化 183】



(R)-tert-ブチル 2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (収率40%)。LC/MS (m/z) : 492. 1 (MH⁺)、R_t : 2. 51分。

【0555】

【化 184】



(S)-tert-ブチル 2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリ

10

20

30

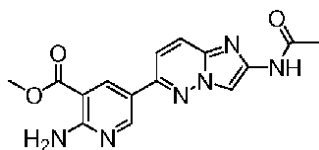
40

50

ジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イルカルバモイル) ピロリジン-1-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 492.1 (MH⁺)、R_t : 2.51分。

【0556】

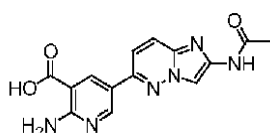
【化185】



5-(2-アセトアミドイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル) -2-アミノピリジン-3-カルボキシレート。LC/MS (m/z) : 327.1 (MH⁺)、R_t : 1.74分。

【0557】

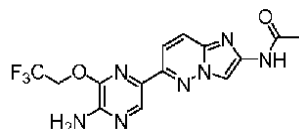
【化186】



5-(2-アセトアミドイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル) -2-アミノピリジン-3-カルボン酸。LC/MS (m/z) : 313.1 (MH⁺)、R_t : 1.46分。

【0558】

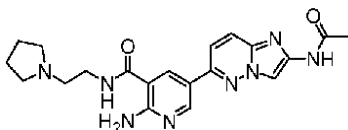
【化187】



N-(6-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) -5-アミノピラジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) アセトアミド。LC/MS (m/z) : 368.1 (MH⁺)、R_t : 2.09分。

【0559】

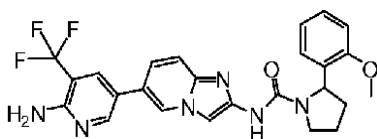
【化188】



5-(2-アセトアミドイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル) -2-アミノ-N-(2-(ピロリジン-1-イル) エチル) ピリジン-3-カルボキサミド。LC/MS (m/z) : 409.2 (MH⁺)、R_t : 1.53分。

【0560】

【化189】



N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) -2-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミドをTFA塩として調製した (4.9mg、4%)。LC/MS (m/z) : 497.0 (MH⁺)、R_t : 2.24分; HPLC R_t : 2.90分。

【0561】

10

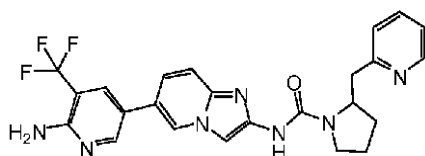
20

30

40

50

【化 190】

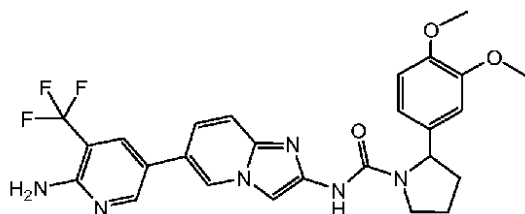


N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ
[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-
1-カルボキサミドをTFA塩として調製した(17%)。LC/MS (m/z): 48
2.0 (MH⁺)、R_t: 1.53分、HPLC R_t: 1.75分。

10

【0562】

【化 191】

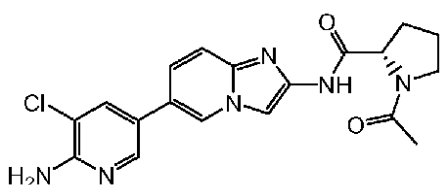


N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ
[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピロリジン-
1-カルボキサミドをTFA塩として調製した(8%)。LC/MS (m/z): 52
7.0 (MH⁺)、R_t: 2.04分、HPLC R_t: 2.55分。

20

【0563】

【化 192】



(S)-1-アセチル-N-(6-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)イ
ミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミドをTFA塩
として調製した(12%)。LC/MS (m/z): 399.1 (MH⁺)、R_t: 1.
48分。

30

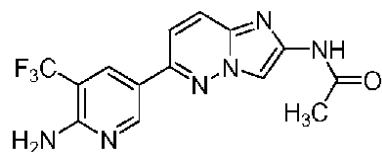
【0564】

(実施例 2)

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ
[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0565】

【化 193】



実施例 1 に従って(マイクロ波: 125℃、10分)、N-(6-クロロイミダゾ[1
, 2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミドと5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル
(1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル))-3-(トリフルオロメチル)-2-ピ
リジルアミンとの反応から、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリ
ジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミドTFA塩

40

50

を収率 6.0% で調製した。LC/MS (m/z): 337.0 (MH^+)、 R_t : 1.79 分; HPLC R_t : 2.15 分。

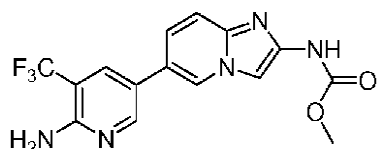
【0566】

(実施例 3)

メチル 6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバメートの調製

【0567】

【化194】



10

実施例 1 に従って、6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバメートおよび 1,3-ビス(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)尿素の混合物と 5-(4,4,5,5-テトラメチル(1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル))-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルアミンとの反応から、メチル 6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバメート TFA 塩を収率 8.0% で調製した。LC/MS (m/z): 352.0 (MH^+)、 R_t : 1.68 分; HPLC R_t : 1.86 分。

20

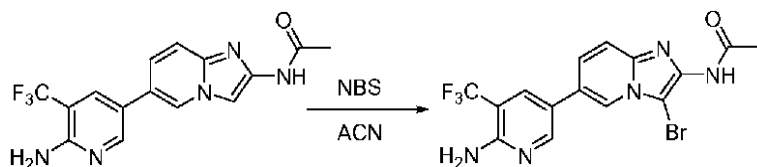
【0568】

(実施例 4)

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0569】

【化195】



30

丸底フラスコ中で、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-アセトアミド (50 mg、0.15 mmol) を ACN (3 mL) に溶解した。NBS (26.5 mg、0.15 mmol) を 0℃ で加え、溶液を 5 分間攪拌した。非常に少量の $Na_2S_2O_3$ を反応物に加えた。この混合物に水 (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) を加え、層分離させた。有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させ、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドを得た (61.5 mg、78%)。LC/MS (m/z): 414.0 (MH^+)、 R_t : 1.71 分; HPLC R_t : 1.79 分。

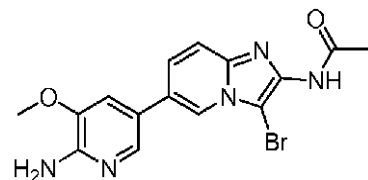
40

【0570】

実施例 4 に従って以下の化合物を調製した。

【0571】

【化196】



50

N-(6-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドとNBSとの反応から、N-(6-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドTFA塩を収率12%で調製した：LC/MS (m/z) : 377.9 (MH⁺)、R_t : 1.42分；HPLC R_t : 1.31分。

【0572】

(実施例5)

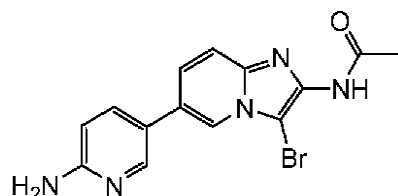
N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドおよびN-(6-(6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

10

の調製
実施例4に従って、N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドとNBSとの反応によって、N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドおよびN-(6-(6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドを得た。この2つの化合物を逆相分取HPLCによって分離した。

【0573】

【化197】

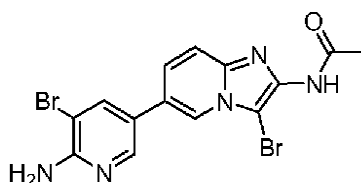


20

N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドTFA塩(収率8.6%)。LC/MS (m/z) : 346.0 (MH⁺)、R_t : 1.28分；HPLC R_t : 1.18分。

【0574】

【化198】



30

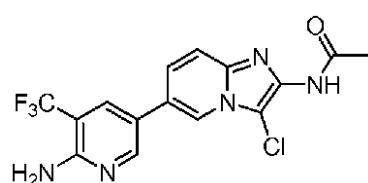
N-(6-(6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)-3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドTFA塩(収率2.7%)。LC/MS (m/z) : 423.9.0 (MH⁺)、R_t : 1.46分；HPLC R_t : 1.44分。

【0575】

(実施例6)

【0576】

【化199-1】



40

実施例4に従って、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドとNCSとの反応

50

(30分、室温)によって、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドをTHA塩として得た(22.4%)。LC/MS(m/z):370.0(MH⁺)、R_t:1.63分;HPLC R_t:1.79分;

【0577】

【化199-2】

¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.73 (d, 2H, J=4.8 Hz), 2.24 (s, 3H).

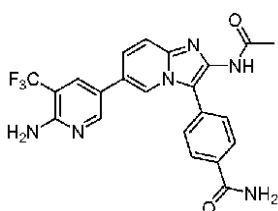
(実施例7)

10

4-(2-アセトアミド-6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミドの調製

【0578】

【化200】



20

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ブromoイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド(20.7mg、0.05mmol)および4-カルバモイルフェニルボロン酸(24.8mg、0.15mmol)をDME(0.750mL)およびNa₂CO₃水溶液(2M、0.250mL)中で混合し、これに窒素を5分間流した。この混合物に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド-DCM(6.1mg、0.0075mmol)を加えた。バイアルに封をし、100℃で600秒間加熱した。過剰量の無水Na₂SO₄を加え、反応混合物をEtOAc(3mL)で希釈した。有機層を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取HPLCで精製し、4-(2-アセトアミド-6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミドを得た(7.8mg、27.4%)。LC/MS(m/z)455.2(MH⁺)、1.58分;HPLC R_t:1.71分。

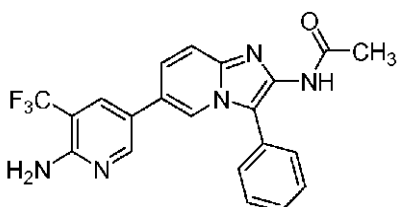
30

【0579】

実施例7に従って、以下の化合物を対応するボロン酸またはエステルから調製した。

【0580】

【化201】

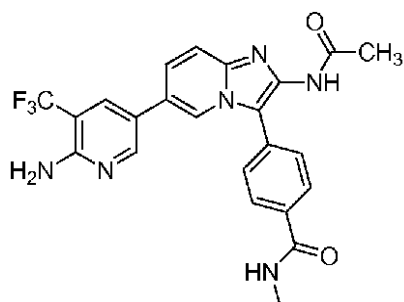


40

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドTFA塩(収率18.7%)。LC/MS(m/z)412.1(MH⁺)、R_t:1.90分;HPLC R_t:2.14分。

【0581】

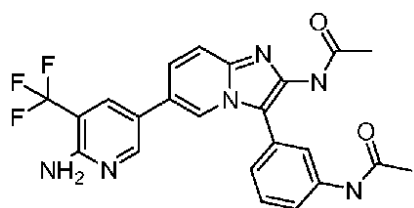
【化 2 0 2】



4- (2-アセトアミド-6- (6-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -N-メチルベンズアミド TFA 塩 (収率 11.5%)。LC/MS (m/z) 469.1 (MH⁺)、R_t: 1.64 分; HPLC R_t: 1.80 分。

【0582】

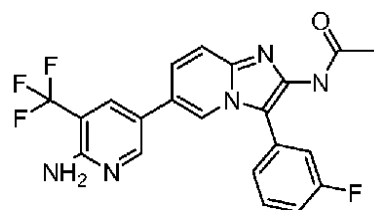
【化 2 0 3】



N- (3- (2-アセトアミド-6- (6-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) フェニル) アセトアミド (収率 32%)。LC/MS (m/z) 469.1 (MH⁺)、R_t: 1.89 分; HPLC R_t: 1.89 分。

【0583】

【化 2 0 4】



N- (6- (6-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -3- (3-フルオロフェニル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミド (収率 39%)。LC/MS (m/z) 430.1 (MH⁺)、R_t: 2.06 分; HPLC R_t: 2.21 分。

【0584】

(実施例 8)

N- (6- (6-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -3- (3- (ジエチルアミノ) プロパ-1-イニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドの調製

【0585】

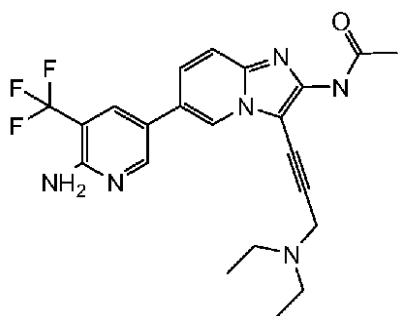
10

20

30

40

【化 2 0 5】



10

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ブ
ロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド(25mg、0.06
mmol)、N,N-ジエチルプロパー-2-イン-1-アミン(13mg、0.12mm
ol)およびDMF数滴をトリエチルアミン(0.200mL)中で混合し、これにヨウ
化銅(I)(1mg、0.006mmol)を加えた。この溶液に窒素を5分間流した。
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.5mg、0.003mm
ol)を加えた。この混合物を65℃で5時間加熱し、酢酸エチルおよび水で処理した。
有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて褐色粗物質を得た。2%メ
タノール ジクロロメタン溶液を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、
N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(3
-(ジエチルアミノ)プロパー-1-イニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル
アセトアミドを白色固体として得た。LC/MS m/z 445.1 (MH⁺)、R
t: 1.69分。

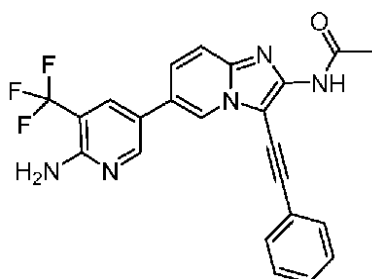
20

【0586】

実施例8に従って、以下の化合物を対応するアリールアルキンから調製した。

【0587】

【化 2 0 6】



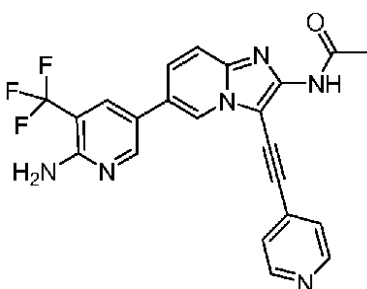
30

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(
フェニルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/
MS (m/z) 436.2 (MH⁺)、R_t: 2.37分。

【0588】

【化 2 0 7】

40



N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(
ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミ

50

ド。LC/MS (m/z) 437.0 (MH⁺)、R_t: 1.49分; HPLC R_t: 1.84分。

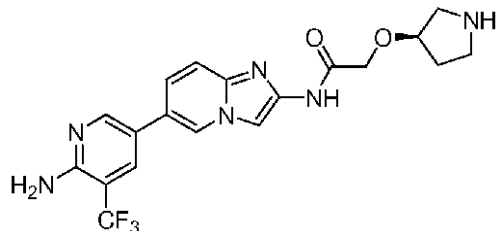
【0589】

(実施例9)

(R)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)アセトアミドの調製

【0590】

【化208】



10

(R)-tert-ブチル 3-(2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (38 mg、0.09 mmol、実施例1および方法49の方法で調製)のDCM (2 mL)溶液にTFA数滴と水1滴とを加えた。4時間後、反応混合物を濃縮し、逆相カラムで精製し、凍結乾燥して所望の生成物を得た (12 mg、43%)。LC/MS (m/z): 421.1 (MH⁺)、R_t: 1.65分; HPLC R_t: 1.58分。

20

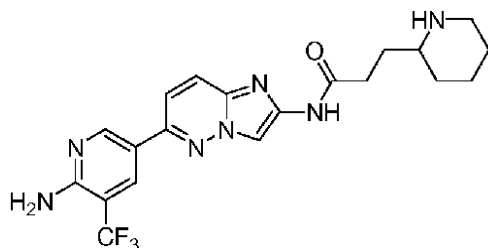
【0591】

(実施例10)

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-(ピペリジン-2-イル)プロパンアミドの調製

【0592】

【化209】



30

tert-ブチル 2-(3-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (10 mg、0.02 mmol)に、4N HClジオキサン溶液1 mLを加えた。1時間後に、この溶液の容積を減らし、逆相カラムで精製し、凍結乾燥して所望の生成物を得た (3.5 mg、40%)。LC/MS (m/z): 434.1 (MH⁺)、R_t: 1.88分; HPLC R_t: 1.94分。

40

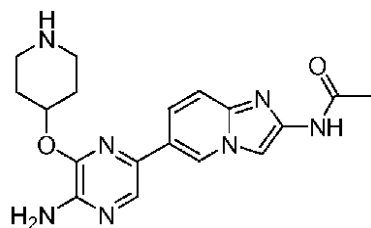
【0593】

(実施例11)

N-(6-(5-アミノ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0594】

【化 2 1 0】



tert-ブチル 4-((6-((2-アセトアミドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-アミノピラジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (10 mg、0.02 mmol) に 20% の TFA DCM 溶液 (1 mL) を加えた。15 分後、この溶液を真空下で濃縮し、逆相カラムで精製し、凍結乾燥して所望の生成物を得た (2 mg、27%)。LC/MS (m/z) : 368.2 (MH⁺)、R_t : 1.43 分; HPLC R_t : 1.28 分。

10

【0595】

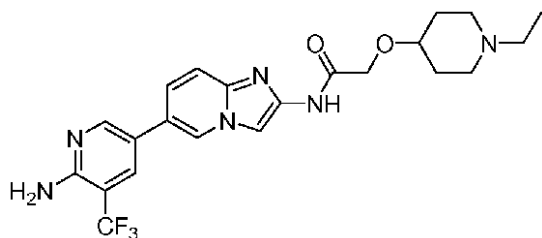
(実施例 12)

N-(6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミドの調製

【0596】

【化 2 1 1】

20



N-(6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミド (8 mg、0.018 mmol) のメタノール (0.300 mL) 溶液に、酢酸 (0.002 mL)、アセトアルデヒド (0.003 mL、0.06 mmol) およびシアノホウ化水素ナトリウム (1.5 mg、0.02 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮し、逆相分取 HPLC で精製し、凍結乾燥して所望の生成物を得た (1.9 mg、24%)。LC/MS (m/z) : 463.2 (MH⁺)、R_t : 1.75 分; HPLC R_t : 1.68 分。

30

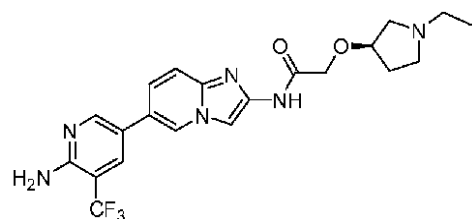
【0597】

実施例 12 に従って、アミンの還元的アルキル化によって、以下の化合物を調製した。

【0598】

【化 2 1 2】

40

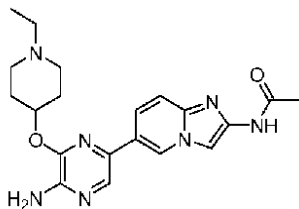


(R)-N-(6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(1-エチルピロリジン-3-イルオキシ)アセトアミド。LC/MS (m/z) : 449.2 (MH⁺)、R_t : 1.72 分; HPLC R_t : 1.63 分。

【0599】

50

【化 2 1 3】



N-(6-(5-アミノ-6-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z): 396.2 (MH⁺)、R_t: 1.50分; HPLC R_t: 1.39分。

10

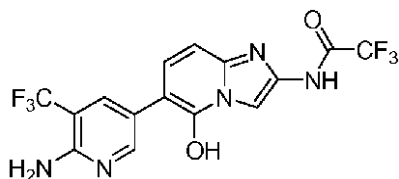
【0600】

(実施例 13)

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0601】

【化 2 1 4】



20

N-(6-ブロモ-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (40 mg、0.12 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (71 mg、0.25 mmol) および炭酸ナトリウム (2 M、0.5 mL) を DME (1.3 mL) 中で混合し、あらかじめ窒素を流しておき、これに Pd(dppf)₂Cl₂-DCM (50 mg、0.06 mmol) を加えた。マイクロ波で 105℃ で 10 分間加熱した後、有機層をデカンテーションし、真空下で濃縮し、逆相カラムで精製し、凍結乾燥し、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た (2 mg、4%)。LC/MS (m/z): 406.0 (MH⁺)、R_t: 2.20分; HPLC R_t: 2.55分。

30

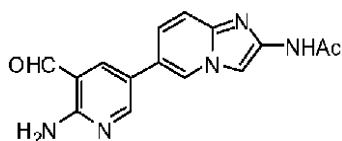
【0602】

(実施例 14)

N-(6-(6-アミノ-5-ホルミルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0603】

【化 2 1 5】



40

マイクロ波反応容器中で、2-アミノ-5-ブロモニコチンアルデヒド (503 mg、2.5 mmol) のジオキサン (10 mL) 溶液に、ビスピナコラートジボロン (762 mg、3.0 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂-DCM (204 mg、0.25 mmol) および無水 KOAc (368 mg、3.75 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器で 95℃ で 1200 秒間加熱することを 2 回繰り返した。固体残渣を除去した後、密閉した反応容器中で、N-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド (600 mg、2.0 mmol) を DME および 2 M N

50

a_2CO_3 水溶液 (3 : 1) 20 mL に溶かした溶液に、ジオキサン中の粗 2-アミノ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ニコチンアルデヒドを加えた。反応混合物を無水 N_2 流で 15 分間脱気した後、Pd (dppf) $\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (163 mg、0.2 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 100 °C で 15 時間加熱した。反応混合物に過剰量の無水 Na_2SO_4 を加え、EtOAc (3 mL) で希釈した。有機層を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取 HPLC で精製し、N-(6-(6-アミノ-5-ホルミルピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドを TFA 塩として得て、これを飽和 NaHCO_3 溶液 (200 mL) で処理し、EtOAc (300 mL) で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で乾燥し、遊離アミンを得た (88 mg、15%)。LC/MS (m/z) : 296.0 (MH^+)、 R_t : 1.16 分; HPLC R_t : 1.26 分。

10

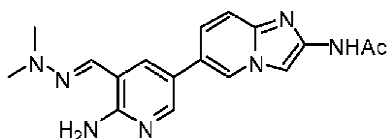
【0604】

(実施例 15)

N-(6-(6-アミノ-5-(2, 2-ジメチルヒドラゾノ)メチル)ピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドの調製

【0605】

【化 216】



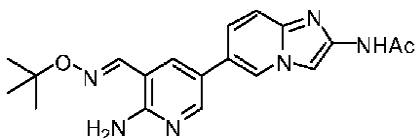
20

マイクロ波反応容器中で、N-(6-(6-アミノ-5-ホルミルピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミド (16.3 mg、0.06 mmol) およびジメチルヒドラジン (16.6 mg、0.28 mmol) の EtOH (0.7 mL) 溶液に、ピペリジン (23 mg、0.28 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中で 150 °C で 1800 秒間加熱した。揮発物質を蒸発させた後、粗化合物を分取 HPLC で精製し、N-(6-(6-アミノ-5-(2, 2-ジメチルヒドラゾノ)メチル)ピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドを TFA 塩として得た (5.1 mg、43%)。LC/MS (m/z) : 338.1 (MH^+)、 R_t : 1.39 分; HPLC R_t : 1.67 分。

30

【0606】

【化 217】



実施例 15 に従って、N-(6-(6-アミノ-5-ホルミルピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドおよび対応する市販のオキシムから、N-(6-(6-アミノ-5-(tert-ブトキシイミノ)メチル)ピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドを TFA 塩として調製した (収率 4.0%)。LC/MS (m/z) : 367.1 (MH^+)、 R_t : 1.68 分; HPLC R_t : 2.11 分。

40

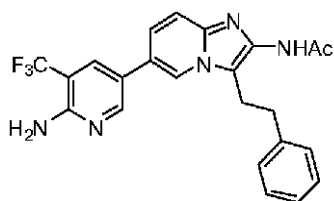
【0607】

(実施例 16)

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) -3-フェネチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドの調製

【0608】

【化 2 1 8】



N-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(フェニルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド)トリフルオロ酢酸塩(10mg、0.018mmol、実施例8の方法で調製)のメタノール(1mL)溶液にパラジウム/活性炭(5mg、50%wt/wt)を加えた。この反応物に水素風船を取り付け、室温で5時間攪拌した。セライトパッドでパラジウム触媒を除去した後、有機層を濃縮し、粗生成物を分取HPLCで精製し、N-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-フェネチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド)TFA塩として得た(1.9mg、20%)。LC/MS(m/z): 440.1(MH⁺)、R_t: 1.90分; HPLC R_t: 2.45分。

10

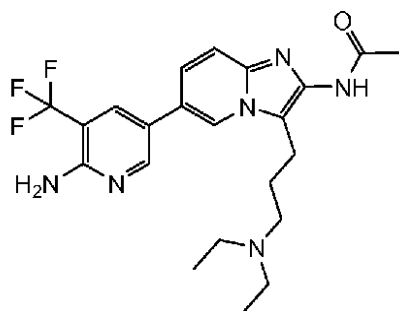
【0609】

実施例16に従って、以下の化合物を調製した。

【0610】

20

【化 2 1 9】



N-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(ジエチルアミノ)プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS(m/z): 225.1(MH⁺⁺)、R_t: 1.51分。

30

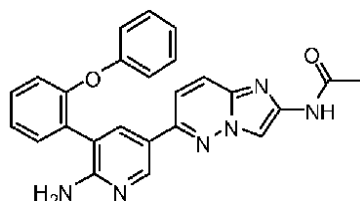
【0611】

(実施例17)

N-((6-((6-アミノ-5-(2-フェノキシフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド)の調製

【0612】

【化 2 2 0】



40

N-((6-((6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド(15mg、0.05mmol)、2-フェノキシフェニル硼酸(32mg、0.15mmol)および1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド-ジクロロメタン錯体(40mg、0.05mmol)をDMEおよび2M炭酸ナトリウム水溶液(3:1)溶液0.5mL中で混合し、これをマイクロ波で125℃で900秒間加熱した。粗生成物を逆相分取HPLC

50

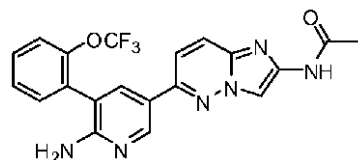
で精製し、N-(6-(6-アミノ-5-(2-フェノキシフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミドを得た。LC/MS (m/z): 437.1 (MH⁺)、R_t: 1.98分; HPLC R_t: 2.61分。

【0613】

実施例17に従って、対応するボロン酸エステルおよびN-(6-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミドから、以下の化合物を調製した。

【0614】

【化221】

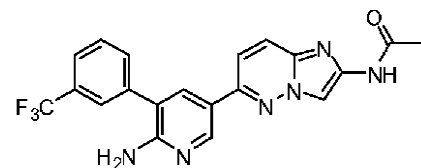


10

N-(6-(6-アミノ-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z): 429.1 (MH⁺)、R_t: 1.84分; HPLC R_t: 2.28分。

【0615】

【化222】



20

N-(6-(6-アミノ-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド (マイクロ波: 125℃、10分)。LC/MS (m/z): 412.9 (MH⁺)、R_t: 1.90分; HPLC R_t: 2.46分。

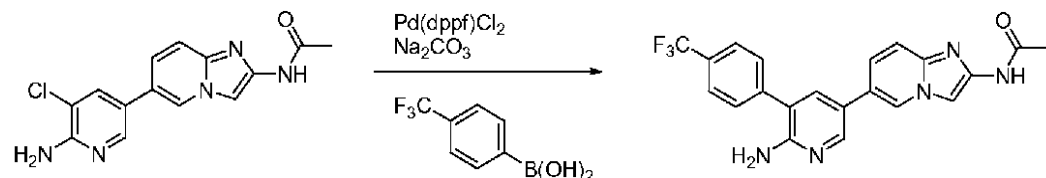
【0616】

(実施例18)

N-(6-(6-アミノ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0617】

【化223】



30

N-(6-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド (15mg、0.050mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (95mg、0.50mmol) および1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド (20mg、0.025mmol) を1,4-ジオキサン (2mL) および2M炭酸ナトリウム水溶液0.25mL中で混合し、これをマイクロ波で125℃で1500秒間加熱した。粗生成物を逆相分取HPLCで精製して表題化合物を得た。LC/MS (m/z): 412.4 (MH⁺)、R_t: 2.02分; HPLC R_t: 2.225分。

40

【0618】

(実施例19)

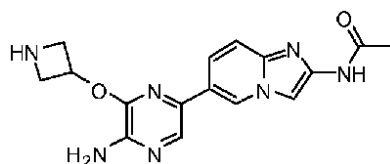
N-(6-(5-アミノ-6-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピラジン-2-イル)

50

イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル) アセトアミドの調製

【0619】

【化224】



tert-ブチル 3-(6-(2-アセトアミドイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル)-3-アミノピラジン-2-イルオキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート TFA 塩 (5 mg、0.01 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。揮発物質を蒸発させ、粗物質を分取 HPLC で精製し、N-(6-(5-アミノ-6-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル)アセトアミド TFA 塩を得た。LC/MS (m/z): 340.1 (MH^+)、 R_t : 1.14 分; HPLC R_t : 1.21 分。

10

【0620】

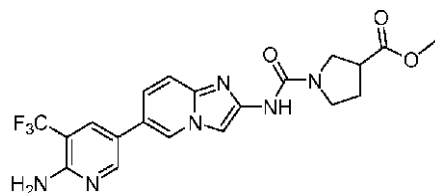
(実施例 20)

メチル 1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-3-カルボキシレートの調製

20

【0621】

【化225】



マイクロ波反応容器中で、メチル 1-(6-ヨードH-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-3-カルボキシレート (414 mg、1.0 mmol) および 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (345 mg、1.2 mmol) を、DME (5 mL) および 2 M Na_2CO_3 水溶液 (3:1) と混合した。反応混合物を無水 N_2 流で 5 分間脱気した後、Pd(dppf) $\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (81 mg、0.1 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波反応器中で 110 °C で 600 秒間加熱した。反応混合物に過剰量の無水 Na_2SO_4 を加え、EtOAc (3 mL) で希釈した。有機層を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取 HPLC で精製し、メチル 1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-3-カルボキシレートを TFA 塩として得た。LC/MS (m/z): 449.2 (MH^+)、 R_t : 1.94 分。

30

40

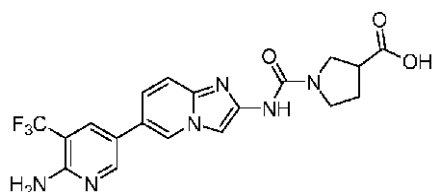
【0622】

(実施例 21)

1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-3-カルボン酸の調製

【0623】

【化 2 2 6】



メチル 1 - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルカルバモイル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート (200 mg、0.45 mmol) の THF (4 mL) 懸濁物を攪拌し、これに 1.0 M LiOH 溶液 (0.5 mL) を加えた。2 時間後、粗反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製し、1 - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルカルバモイル) ピロリジン - 3 - カルボン酸を TFA 塩として得た。LC/MS (m/z) : 435.1 (MH⁺)、R_t : 1.77 分。

10

【0624】

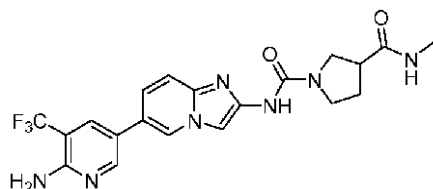
(実施例 22)

N¹ - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - N³ - メチルピロリジン - 1 , 3 - ジカルボキサミドの調製

20

【0625】

【化 2 2 7】



1 - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルカルバモイル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (30 mg、0.07 mmol) の DMF (1 mL) 懸濁物を攪拌し、これに iPr₂NEt (0.1 mL、0.56 mmol) を加え、すぐに EDC (67 mg、0.35 mmol) および HOBt (47 mg、0.35 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、2.0 M メチルアミン THF 溶液 (0.2 mL) を加え、反応物を室温に 16 時間維持した。粗反応混合物を EtOAc (50 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機部分を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥した。粗固体を分取 HPLC で精製し、N¹ - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - N³ - メチルピロリジン - 1 , 3 - ジカルボキサミドを TFA 塩として得た。LC/MS (m/z) : 448.2 (MH⁺)、R_t : 1.70 分。

30

40

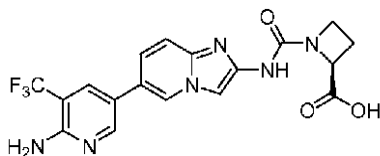
【0626】

(実施例 23)

(S) - 1 - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルカルバモイル) アゼチジン - 2 - カルボン酸の調製

【0627】

【化 2 2 8】



マイクロ波反応容器中、(S)-ベンジル 1-((6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-2-カルボキシレート(20 mg、0.042 mmol)および5-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(18 mg、0.063 mmol)を、DME 1 mL および 2 M Na₂CO₃ 水溶液(3:1)と混合した。反応混合物を無水N₂流で15分間脱気し、Pd(dppf)Cl₂-DCM(5 mg、0.004 mmol)を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、110℃で600秒間加熱した。過剰量の無水Na₂SO₄を加え、反応混合物をEtOAc(3 mL)で希釈した。有機相を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取HPLCで精製し、(S)-1-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-2-カルボン酸をTFA塩として得た。LC/MS(m/z): 421.1(MH⁺)、R_t: 1.72分。

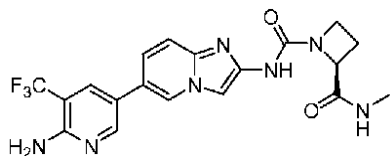
【0628】

(実施例 24)

(S)-N¹-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-N²-メチルアゼチジン-1,2-ジカルボキサミドの調製

【0629】

【化 2 2 9】



(S)-1-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-2-カルボン酸(17 mg、0.07 mmol)のTHF(0.3 mL)懸濁物を攪拌し、これにiPr₂NEt(0.015 mL、0.56 mmol)を加え、すぐにEDC(67 mg、0.35 mmol)、HOBT(47 mg、0.08 mmol)および2.0 M メチルアミンTHF溶液(0.030 mL)を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をDMSOに溶解し、分取HPLCで精製し、(S)-N¹-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-N²-メチルアゼチジン-1,2-ジカルボキサミドをTFA塩として得た。LC/MS(m/z): 434.1(MH⁺)、R_t: 1.68分。

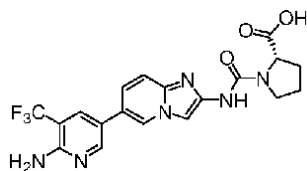
【0630】

(実施例 25)

(S)-1-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【0631】

【化 2 3 0】



(S)-メチル 1-(6-ヨード H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバモイル) ピロリジン-2-カルボキシレート (212 mg、0.51 mmol) および 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-アミン (221 mg、0.77 mmol) を、
 マイクロ波反応容器中で、DME および 2 M Na_2CO_3 水溶液 (3:1) 3 mL と混合した。反応混合物を無水 N_2 流で 15 分間脱気し、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (63 mg、0.077 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、
 110℃で600秒間加熱した。反応混合物に過剰量の無水 Na_2SO_4 を加え、EtOAc (3 mL) で希釈した。有機相を濾過し、濃縮し、真空中で乾燥した。粗固体を分取 HPLC で精製し、(S)-1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバモイル) ピロリジン-2-カルボン酸を TFA 塩として得た。LC/MS (m/z): 435.1 (MH^+)、 R_t : 1.79 分。

10

【0632】

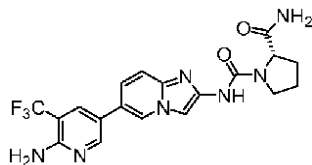
20

(実施例 26)

(S)- N^1 -(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキサミドの調製

【0633】

【化 2 3 1】



30

(S)-1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) カルバモイル) ピロリジン-2-カルボン酸 (43 mg、0.1 mmol) の DMF (0.3 mL) 溶液に CDI (24 mg、0.15 mmol) を加えた。得られた混合物を 40℃の油浴で 30 分間加熱した。室温まで冷却した後、 NH_4OH (0.035 mL) の DMF (0.065 mL) 溶液を加え、反応混合物を 80℃の油浴で 16 時間加熱した。粗混合物を DMSO に溶解し、逆相分取 HPLC で精製し、(S)- N^1 -(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキサミドを TFA 塩として得た。LC/MS (m/z): 434.2 (MH^+)、 R_t : 1.68 分。

40

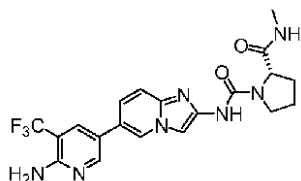
【0634】

(実施例 27)

(S)- N^1 -(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)- N^2 -メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキサミドの調製

【0635】

【化 2 3 2】



(S)-1-(6-(6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸 (23 mg、0.05 mmol) の THF (0.300 mL) 溶液に DIEA (0.019 mL、0.1 mmol) を加え、すぐに EDC (13 mg、0.065 mmol)、HOBt (9 mg、0.065 mmol) および 2.0 M メチルアミン THF 溶液 (0.040 mL) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、DMF (0.5 mL) を加えて可溶化させ、反応物を室温に 16 時間維持した。粗混合物を DMSO で希釈し、逆相分取 HPLC で精製し、(S)-N¹-(6-(6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-N²-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキサミドを TFA 塩として得た。LC/MS (m/z) : 448.2 (MH⁺)、R_t : 1.72 分。

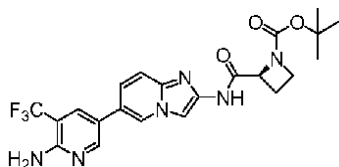
【0636】

(実施例 28)

(S)-tert-butyl 2-((6-((6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbamate)azepan-1-carboxylate)の調製

【0637】

【化 2 3 3】



(S)-tert-butyl 2-((6-((6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbamate)azepan-1-carboxylate) (442 mg、1 mmol) および 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-アミン (345 mg、1.2 mmol) を、マイクロ波反応容器中で、DME および 2 M Na₂CO₃ 水溶液 (3:1) 5 mL と混合した。反応混合物を無水 N₂ 流で 15 分間脱気し、Pd(dppf)Cl₂-DCM (81 mg、0.1 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、110 °C で 600 秒間加熱した。過剰量の無水 Na₂SO₄ を加え、反応混合物を EtOAc (3 mL) で希釈した。有機相を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取 HPLC で精製し、(S)-tert-butyl 2-((6-((6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbamate)azepan-1-carboxylate) を TFA 塩として得た。LC/MS (m/z) : 477.2 (MH⁺)、R_t : 2.26 分。

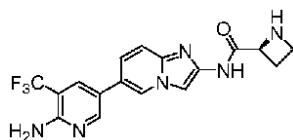
【0638】

(実施例 29)

(S)-N-(6-(6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【0639】

【化 2 3 4】



(S)-tert-ブチル 2-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(250mg、0.52mmol)のCH₂Cl₂(3mL)溶液を攪拌し、これにTFA(0.750mL)を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。粗混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液(5mL)で中和し、CH₂Cl₂(10mL)およびH₂O(10mL)で希釈した。有機層を分離し、水相をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせた有機部分を塩水(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥し、(S)-N-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド)を褐色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS(m/z): 377.1(MH⁺)、R_t: 1.61分。

10

【0640】

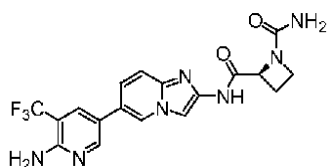
(実施例30)

(S)-N²-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-1,2-ジカルボキサミド)の調製

20

【0641】

【化 2 3 5】



マイクロ波反応容器中で、(S)-N-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド(30mg、0.08mmol)のDMF(0.3mL)溶液を攪拌し、これにKCNO(60mg、0.72mmol)を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、100℃で1200秒間加熱した。粗反応混合物をDMSOで希釈し、逆相分取HPLCで精製し、(S)-N²-((6-((6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-1,2-ジカルボキサミド)をTFA塩として得た。LC/MS(m/z): 420.1(MH⁺)、R_t: 1.70分。

30

【0642】

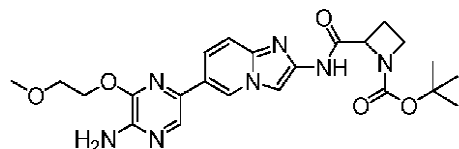
(実施例31)

tert-ブチル 2-((6-((6-(2-メトキシエトキシ)-5-アミノピラジン-2-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート)の調製

40

【0643】

【化 2 3 6】



マイクロ波反応容器中で、tert-ブチル 2-((6-ヨードH-イミダゾ[1,2-

50

a] ピリジン-2-イルカルバモイル) アゼチジン-1-カルボキシレート (442 mg、1 mmol) および粗 3-(2-メトキシエトキシ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラジン-2-アミン (1.25 mmol) を、2 M Na_2CO_3 水溶液 (1 mL) および DME (3 mL) と混合した。反応混合物を無水 N_2 流で 15 分間脱気し、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (81 mg、0.1 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、110℃で 600 秒間加熱した。過剰量の無水 Na_2SO_4 を加え、反応混合物を EtOAc (3 mL) で希釈した。有機相を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を逆相分取 HPLC で精製し、tert-ブチル 2-(6-(6-(2-メトキシエトキシ)-5-アミノピラジン-2-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバモイル) アゼチジン-1-カルボキシレートを TFA 塩として得た。LC/MS (m/z): 484.2 (MH^+)、 R_t : 2.09 分。

10

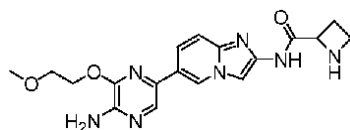
【0644】

(実施例 32)

N-(6-(6-(2-メトキシエトキシ)-5-アミノピラジン-2-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【0645】

【化237】



20

tert-ブチル 2-(6-(6-(2-メトキシエトキシ)-5-アミノピラジン-2-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルカルバモイル) アゼチジン-1-カルボキシレート (64 mg、0.133 mmol) の CH_2Cl_2 (0.8 mL) 溶液を攪拌し、これに TFA (0.2 mL) を加えた。反応混合物を室温に 16 時間維持した。粗混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) で中和し、 CH_2Cl_2 (10 mL) および H_2O (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相を CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機部分を塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥し、N-(6-(6-(2-メトキシエトキシ)-5-アミノピラジン-2-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アゼチジン-2-カルボキサミドを褐色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z): 384.2 (MH^+)、 R_t : 1.44 分。

30

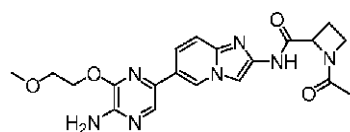
【0646】

(実施例 33)

N-(6-(6-(2-メトキシエトキシ)-5-アミノピラジン-2-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-1-アセチルアゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【0647】

【化238】



40

N-(6-(6-(2-メトキシエトキシ)-5-アミノピラジン-2-イル) H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アゼチジン-2-カルボキサミド (20 mg、0.052 mmol) の CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液を攪拌し、これに Et_3N (0.010 mL) を加え、すぐに無水酢酸 (0.006 mL、0.063 mmol) を加えた。反応混合物を室温に 2 時間維持した。反応混合物を濃縮し、粗残渣を DMSO に溶

50

解し、逆相分取HPLCで精製し、N-(6-(6-(2-メトキシエトキシ)-5-アミノピラジン-2-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-アセチルアゼチジン-2-カルボキサミドをTFA塩として得た。LC/MS (m/z): 426.2 (MH⁺)、R_t: 1.61分。

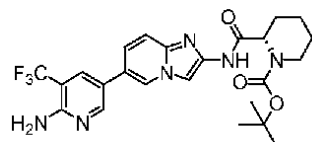
【0648】

(実施例34)

(S)-tert-ブチル2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0649】

【化239】



(S)-tert-ブチル2-(6-ヨードH-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(470mg、1mmol)および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(432mg、1.5mmol)を、マイクロ波反応容器中で、DME(5mL)および2M Na₂CO₃水溶液(3:1)と混合した。反応混合物を無水N₂流で15分間脱気し、Pd(dppf)₂Cl₂-DCM(81mg、0.1mmol)を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、110℃で600秒間加熱した。過剰量の無水Na₂SO₄を加え、反応混合物をEtOAc(3mL)で希釈した。有機相を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取HPLCで精製し、(S)-tert-ブチル2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートをTFA塩として得た。LC/MS (m/z): 505.2 (MH⁺)、R_t: 2.51分。

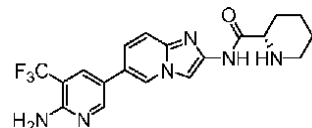
【0650】

(実施例35)

(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド

【0651】

【化240】



(S)-tert-ブチル2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(112mg、0.22mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液を攪拌し、これにTFA(0.3mL)を加えた。反応混合物を室温に1時間維持した。粗混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液(5mL)で中和し、CH₂Cl₂(10mL)およびH₂O(10mL)で希釈した。有機層を分離し、水相をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせた有機部分を塩水(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥し、(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-カルボキサミドを褐色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS (m/z): 405.2 (MH⁺)、R_t

: 1. 68分。

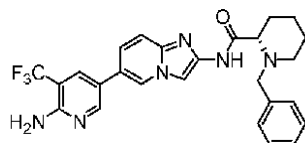
【0652】

(実施例36)

(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-ベンジルペペリジン-2-カルボキサミドの調製

【0653】

【化241】



10

(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ペペリジン-2-カルボキサミド(25mg、0.062mmol)およびEt₃N(0.010mL、0.075mmol)のCH₂Cl₂(0.5mL)溶液を攪拌し、これに臭化ベンジル(0.010mL、0.068mmol)を加えた。反応混合物を室温に16時間維持した。反応混合物を濃縮し、粗残渣をDMSOに溶解し、分取HPLCで精製し、(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-ベンジルペペリジン-2-カルボキサミドをTFA塩として得た。LC/MS(m/z): 495.2(MH⁺)、R_t: 2.02分。

20

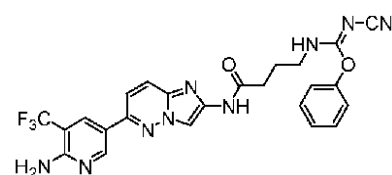
【0654】

(実施例37)

(3Z)-1-(3-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルカルバモイル)プロピル)-3-シアノ-2-フェニルイソ尿素の調製

【0655】

【化242】



30

4-アミノ-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ブタンアミド(100mg、0.26mmol)のMeOH(5mL)溶液を攪拌し、これにジフェニルシアノカーボンイミデート(63mg、0.26mmol)を加えた。この反応物を60℃の油浴で2時間加熱した。室温まで冷却した後、粗反応混合物にCH₂Cl₂(10mL)を加えると、沈殿が生成した。液をデカンテーションし、濃縮し、(3Z)-1-(3-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルカルバモイル)プロピル)-3-シアノ-2-フェニルイソ尿素を淡い色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC/MS(m/z): 524.1(MH⁺)、R_t: 2.44分。

40

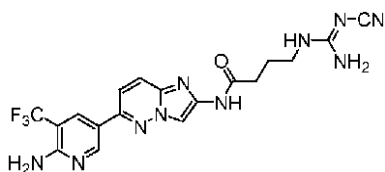
【0656】

(実施例38)

(2E)-3-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルカルバモイル)プロピル)-2-シアノグアニジンの調製

【0657】

【化 2 4 3】



(3Z) - 1 - (3 - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イルカルバモイル) プロピル) - 3 - シアノ - 2 - フェニルイソ尿素 (40 mg、0.076 mmol) および NH_4OH (1.2 mL) を EtOH (0.4 mL) 中で混合し、これを 60℃ の油浴で 1 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗残渣を DMSO に溶解し、分取 HPLC で精製し、(2E) - (3 - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イルカルバモイル) プロピル) - 2 - シアノグアニジン を TFA 塩として得た。LC/MS (m/z) : 447.2 (MH^+)、 R_t : 1.92 分。

10

【0658】

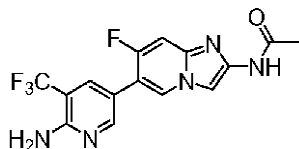
(実施例 39)

N - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - フルオロ H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトアミドの調製

【0659】

20

【化 2 4 4】



N - (6 - プロモ - 7 - フルオロ H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (32 mg、0.11 mmol) および 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (63 mg、0.22 mmol) を、マイクロ波反応容器中で、DME および 2 M Na_2CO_3 水溶液 (3 : 1、1.2 mL) と混合した。反応混合物を無水 N_2 流で 15 分間脱気し、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (10 mg、0.011 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、110℃ で 600 秒間加熱した。過剰量の無水 Na_2SO_4 を加え、反応混合物を EtOAc (3 mL) で希釈した。有機相を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取 HPLC で精製し、N - (6 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - フルオロ H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトアミドを TFA 塩として得た。LC/MS (m/z) : 354.0 (MH^+)、 R_t : 1.83 分。

30

【0660】

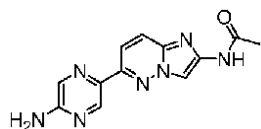
(実施例 40)

N - (6 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミドの調製

40

【0661】

【化 2 4 5】



N - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) アセトアミド (32 mg、0.15 mmol) および粗 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラジン - 2 - アミン (0.2 mmol) を、マイクロ波

50

反応容器中で 2 M Na_2CO_3 水溶液 (0.5 mL) と混合した。反応混合物を無水 N_2 流で 15 分間脱気し、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (12 mg、0.015 mmol) を加えた。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中、110℃で 600 秒間加熱した。過剰量の無水 Na_2SO_4 を加え、反応混合物を EtOAc (3 mL) で希釈した。有機相を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥した。粗固体を分取 HPLC で精製し、N-(6-(5-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミドを TFA 塩として得た。LC/MS (m/z): 270.1 (MH^+)、 R_t : 1.57 分。

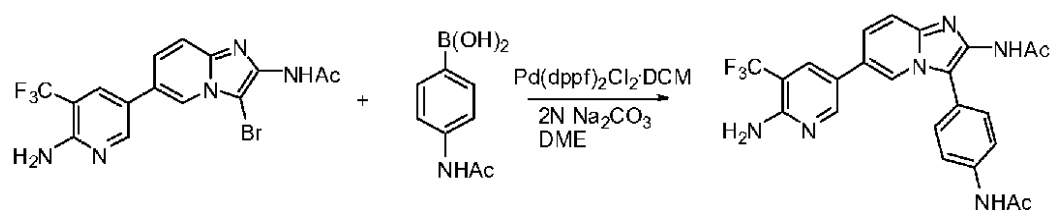
【0662】

(実施例 41)

N-(4-(2-アセトアミド-6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミドの調製

【0663】

【化246】



N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド (18 mg、0.043 mmol) を DME (1 mL) に溶解した。4-アセトアミドフェニルボロン酸 (0.087 mmol) を加え、2 M Na_2CO_3 水溶液 (0.3 mL) を加えた。反応混合物に N_2 を 2 分間流し、次いで $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ジクロロメタン付加物 (2 mg、0.002 mmol) を加えた。反応混合物を 95℃で 3 時間攪拌した。水および EtOAc を反応混合物に加えた。2 相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。有機抽出物を合わせ、水 (1 回)、塩水 (1 回) で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DMSO に溶解し、逆相分取 HPLC で精製し、N-(4-(2-アセトアミド-6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミドを TFA 塩として得た (5.7 mg、23%)。LC/MS (m/z): 469.1 (MH^+)、 R_t : 1.85 分。

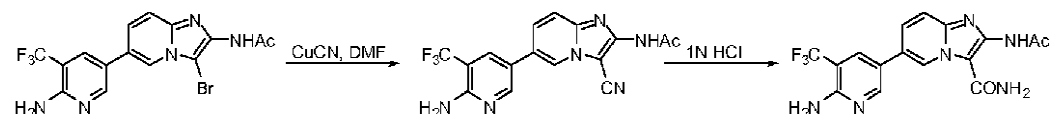
【0664】

(実施例 42)

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドおよび N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(アミノオキシカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0665】

【化247】



N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド (130 mg、0.31 mmol、1 当量) を DMF (3 mL) に溶解し、 CuCN (56 mg、0.62 mmol、2 当量) を加えた。反応混合物にマイクロ波を照射して 200℃で 5 分間加熱した。

DMFを減圧下で濃縮し、残渣を水で粉末化し、逆相分取HPLCで精製し、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドTFA塩を得た。LC/MS (m/z) : 361.0 (MH⁺)、R_t : 1.88分。

【0666】

このニトリルをACN/H₂O/1N HCl (1:1:1) 1.5mLで処理し、凍結乾燥し、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(アミノオキシカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドを得た(収率6%)。LC/MS (m/z) : 379.0 (MH⁺)、R_t : 1.50分。(注:このニトリルは、TFAが痕跡量存在しても加水分解してアミドになってしまう。)

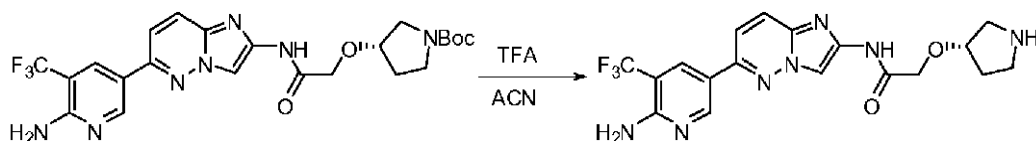
10

(実施例43)

(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)アセトアミドの調製

【0667】

【化248】



20

(S)-tert-ブチル3-(2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(4.5mg、0.008mmol)をCAN(0.30mL)に懸濁させ、トリフルオロ酢酸(0.1mL)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水(0.2mL)を加え、混合物を直接凍結乾燥し、所望の生成物をTFA塩として得た(定量的、純度99%)。LC/MS (m/z) : 422.1 (MH⁺)、R_t : 1.81分。

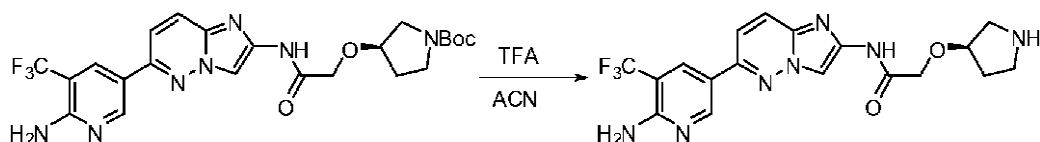
【0668】

実施例43に従って、対応するBoc保護されたアミンから以下の化合物を調製した。

30

【0669】

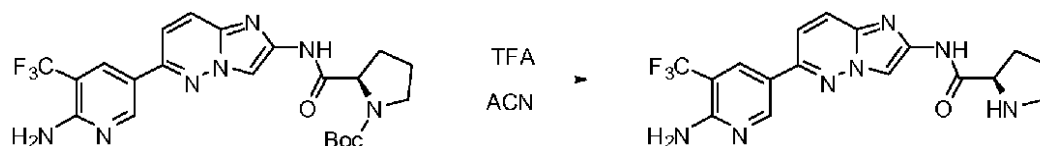
【化249】



(R)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)アセトアミド。LC/MS (m/z) : 422.1 (MH⁺)、R_t : 1.81分。

【0670】

【化250】

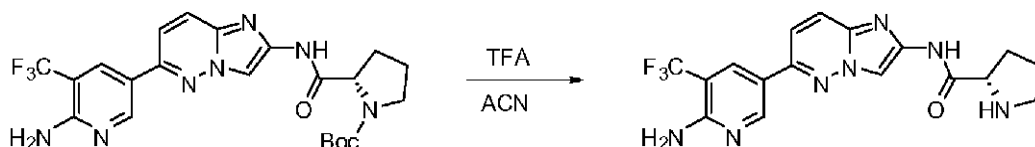


(R)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド。LC/MS (m/z) : 392.1 (MH⁺)、R_t : 1.76分。

40

【0671】

【化 2 5 1】



(S)-N-(6-(6-amino-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド。LC/MS (m/z) : 392.2 (MH⁺)、R_t : 1.81 分。

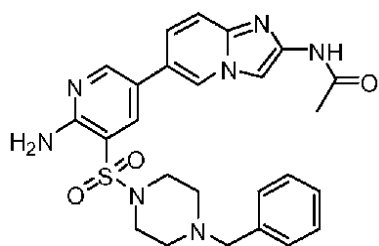
【0 6 7 2】

(実施例 4 4)

N-(6-(6-amino-5-(4-benzylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)acetamide

【0 6 7 3】

【化 2 5 2】



2-アセトアミドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルボロン酸 (25.4 mg、0.07 mmol)、3-(4-benzylpiperazin-1-ylsulfonyl)-5-プロモピリジン-2-アミン (21 mg、0.05 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4 mg、10 mol %)、2M Na₂CO₃ 水溶液 (0.3 mL) を 1,2-ジメトキシエタン (1 mL) 中で混合し、これを窒素で簡単に脱気し、密閉し、マイクロ波を照射して 110 °C で 600 秒間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、2 相を分離した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。粗物質を逆相分取 HPLC で精製し、所望の生成物を TFA 塩として得た。LC/MS (m/z) : 506.1 (MH⁺)、R_t : 1.68 分。

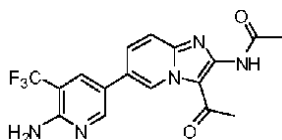
【0 6 7 4】

(実施例 4 5)

N-(3-acetyl-6-(6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)acetamide の調製

【0 6 7 5】

【化 2 5 3】



N-(6-(6-amino-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド (35 mg、0.084 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (0.024 mL、0.17 mmol) をトリエチルアミン (0.08 mL) および DMF (0.16 mL) 中で混合し、これにヨウ化銅 (I) (0.8 mg、0.004 mmol) およびジクロロ (ビス-トリフェニルホスフィン) パラジウム (2.8 mg、0.004 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 15 時間加熱し、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて粗物質を得た。逆相分取 HPLC を行った後、N-(3-acetyl-6-(6-amino-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド TFA 塩を得た。LC/MS m/z

10

20

30

40

50

378.0 (MH^+)、 R_t : 1.71分、HPLC R_t : 1.83分。

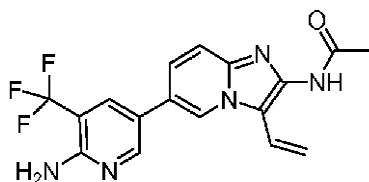
【0676】

(実施例46)

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ビニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0677】

【化254】



10

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド(実施例4を参照)と市販のビニルボロン酸ピナコールエステルとのSuzukiカップリング反応から、N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ビニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドを調製した。

【0678】

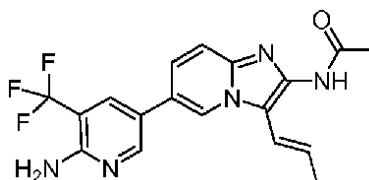
実施例46に従って、以下の化合物を調製した。

【0679】

N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ビニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) 362.0 (MH^+)、 R_t : 1.47分; HPLC R_t : 1.74分。

【0680】

【化255】

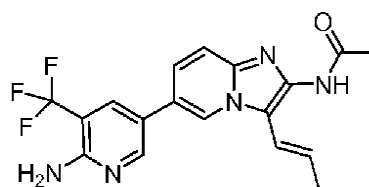


30

(E)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(プロパ-1-エニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) 376.0 (MH^+)、 R_t : 1.60分; HPLC R_t : 1.96分。

【0681】

【化256】



40

(Z)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(プロパ-1-エニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) 376.0 (MH^+)、 R_t : 1.53分; HPLC R_t : 1.82分。

【0682】

上述の実施例に従って、表1の化合物を合成した。化合物のPI3K阻害(IC_{50})値は、生物学的方法1~3に記載の種々のアッセイに従って決定した。表1、2および3において、「+」は、その化合物の IC_{50} 値または EC_{50} 値が $25\text{ }\mu\text{M}$ 以上であるこ

50

とを示し、「++」は、その化合物の IC_{50} 値または EC_{50} 値が $25 \mu M$ 未満であることを示し、「+++」は、その化合物の IC_{50} 値または EC_{50} 値が $10 \mu M$ 未満であることを示し、「++++」は、その化合物の IC_{50} 値または EC_{50} 値が $1 \mu M$ 未満であることを示し、N/Dは、指定のアッセイでは活性を決定していないことを示す。

【0683】

【表1-1】

表 1

化合物 番号	構造	PI3K α IC50	A2780 pAKT 473 EC50	A2780 細胞増 殖 EC50	名前	LC/MS (m/z, Rt) 分
1		++++	+++	++	N-[6-(6-アミノピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド	322.1, 1.67
2		++++	++	++	N-[6-(2-アミノピリジン-5-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド	323.2, 1.48
3		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	271.0, 1.46
4		++++	+++	++	N-[6-(2-アミノピリジン-5-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	268.1, 1.16
5		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	336.1, 1.59
6		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	298.2, 1.25
7		++++	+++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	370.0, 1.63

【0684】

10

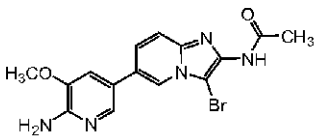
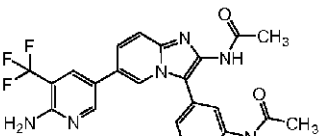
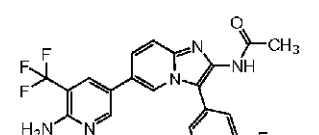
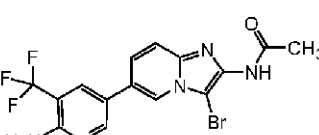
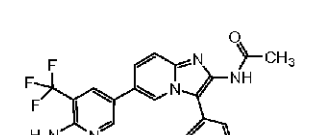
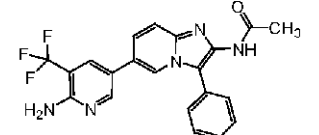
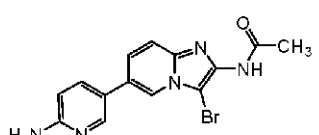
20

30

40

50

【表 1 - 2】

8		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-メトキシ-3-ピリジン-3-イル)-3-プロモ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	375.9/377.9, 1.31
9		++++	N/D	++	N-[3-(3-アセチルアミノフェニル)-6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	469.1, 1.93
10		++++	N/D	++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	430.1, 2.21
11		++++	+++	++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-3-プロモ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	414.0, 1.71
12		++++	+++	++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-3-フェニル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	412.1, 1.90
13		++++	++	++	4-[2-アセチルアミノ-6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]-ベンズアミド	455.2, 1.58
14		+++	N/D	N/D	N-[6-(6-アミノ-3-ピリジン-3-イル)-3-プロモ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	346.0, 1.28

10

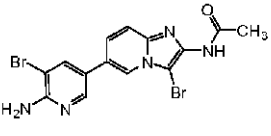
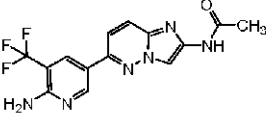
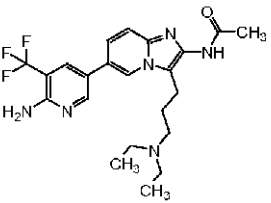
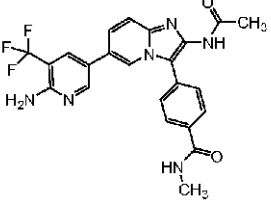
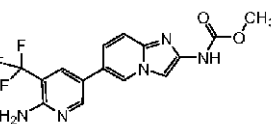
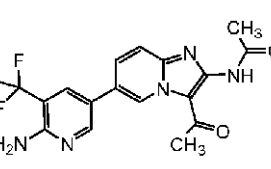
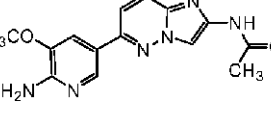
20

30

40

【 0 6 8 5 】

【表 1 - 3】

15		++++	N/D	+++	N-[6-(6-アミノ-5-プロモ-ピリジン-3-イル)-3-プロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	423.9, 1.46
16		++++	++++	++++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-アセトアミド	337.0, 1.79
17		+++	N/D	N/D	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノ-プロピル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	225.1, 1.51
18		++++	+++	++	4-[2-アセチルアミノ-6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-メチル-ベンズアミド	469.1, 1.64
19		++++	++++	+++	[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-カルバミン酸メチルエステル	352.0, 1.68
20		+++	N/D	N/D	N-[3-アセチル-6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	378.0, 1.71
21		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-アセトアミド	299.1, 1.67

【 0 6 8 6 】

【表 1 - 4】

22		+++	N/D	N/D	N-[6-(6-アミノ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド	336.1, 1.63
23		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-3-フェニルエチニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	436.2, 2.37
24		++++	N/D	++	N-[6-(6-アミノ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	337.2, 1.63
25		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド	447.1, 1.74
26		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-4-モルホリン-4-イル-ブチルアミド	449.1, 1.63
27		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-4-ヒドロキシ-ブチルアミド	380.1, 1.70
28		++++	++++	++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	286.0, 1.26

【 0 6 8 7 】

【表 1 - 5】

29		++++	+++	++	N-[6-(6-アミノ-4-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	286.0, 1.21
30		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-3-(3-ジエチルアミノ-プロパー-1-イル)-ニル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	445.1, 1.66
31		++++	N/D	++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-3-プロピル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	378.0, 1.97
32		++++	++++	++++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-3-シアノ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-アセトアミド	361.0, 2.06
33		+	++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	312.0, 1.13
34		+	N/D	N/D	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル)-8-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	350.1, 1.64
35		+	N/D	N/D	N-(5, 6-ビス(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	496.0, 1.77

10

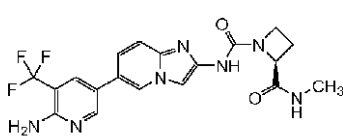
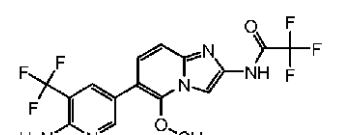
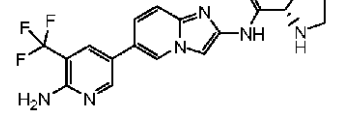
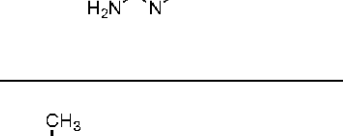
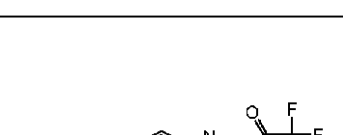
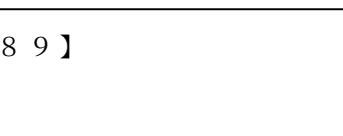
20

30

40

【 0 6 8 8 】

【表 1 - 6】

36		++	N/D	++	(S)-N1-(6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-N2-メチルアゼチジン-1, 2-カルボキサミド	434.2, 1.64
37		++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド	420.1, 2.03
38		++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	391.1, 1.66
39		+++	+++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(4-モルホリノフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	429.2, 1.76
40		+++	N/D	++	N-(6-(5-アミノ-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	382.1, 1.49
41		+++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド	406.0, 2.20

10

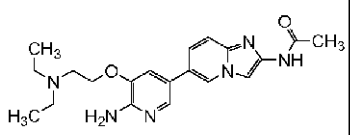
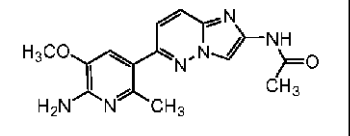
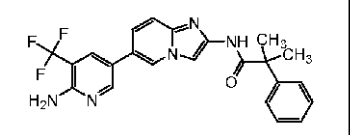
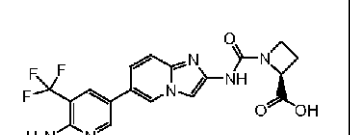
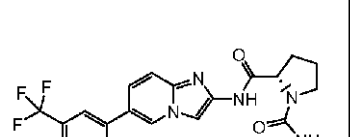
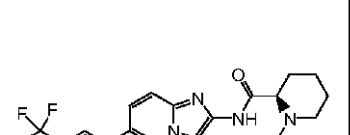
20

30

40

【 0 6 8 9 】

【表 1 - 7】

42		+++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	383.2, 1.31
43		+++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	313.0, 1.27
44		+++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-メチル-2-フェニルプロパンアミド	440.1, 2.42
45		+++	N/D	++	(S)-1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-2-カルボン酸	421.1, 1.72
46		+++	N/D	+++	(S)-N2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド	434.2, 1.76
47		+++	N/D	N/D	(R)-1-アセチル-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド	447.1, 1.94

10

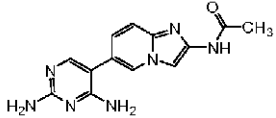
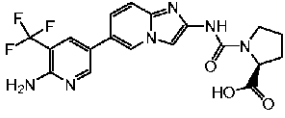
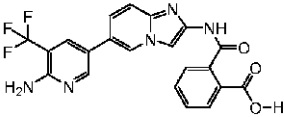
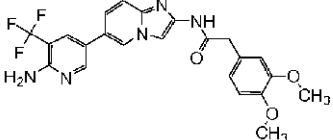
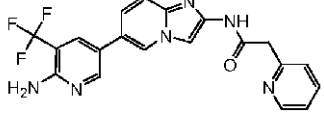
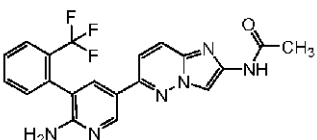
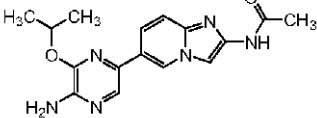
20

30

40

【 0 6 9 0 】

【表 1 - 8】

48		+++	N/D	N/D	N-(6-(2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	284.0, 0.83
49		+++	N/D	N/D	(S)-1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸	435.1, 1.79
50		+++	N/D	N/D	2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)安息香酸	442.0, 1.92
51		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド	472.1, 2.16
52		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド	413.1, 1.70
53		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	413.1, 1.67
54		++++	++++	++++	N-(6-(5-アミノ-6-イソプロポキシピラジン-2-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	327.1, 1.46

【 0 6 9 1 】

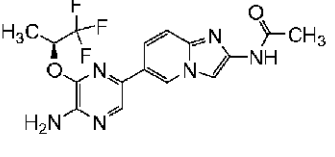
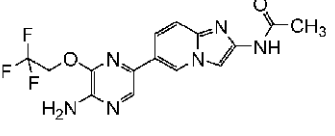
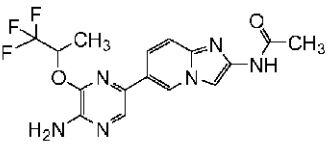
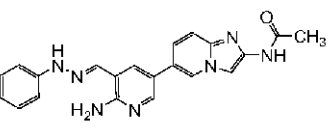
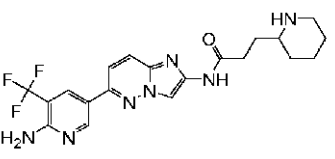
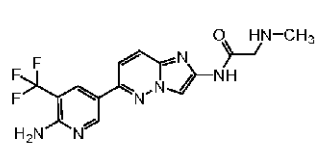
10

20

30

40

【表 1 - 9】

55		++++	++++	++++	(S)-N-(6-(5-アミノ-6-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピラジン-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	381.1, 2.04
56		++++	++++	++++	N-(6-(5-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	367.1, 1.92
57		++++	++++	++++	N-(6-(5-アミノ-6-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピラジン-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	381.1, 1.76
58		++++	+++	++++	(E)-N-(6-(6-アミノ-5-((2-フェニルヒドラゾノ)メチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	385.9, 1.75
59		++++	++++	++++	N-(6-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-(ピペリジン-2-イル)プロパンアミド	434.1, 1.88
60		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(メチルアミノ)アセトアミド	365.9, 1.39

10

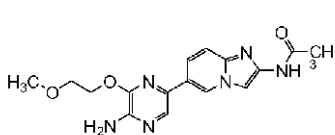
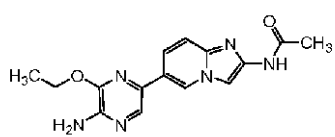
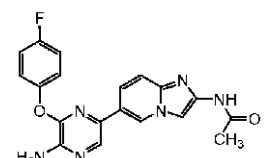
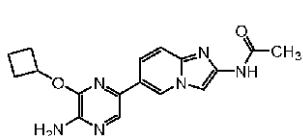
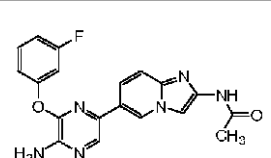
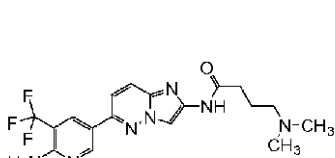
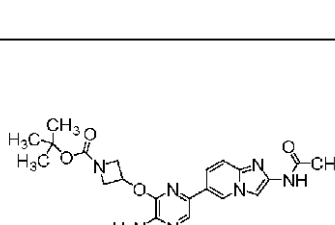
20

30

40

【 0 6 9 2 】

【表 1 - 10】

61		++++	++++	++++	N-(6-(5-(アミノ-6-(2- エトキシエトキ シ)ピラジン-2- イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) アセトアミド	343.1, 1.63
62		++++	++++	++++	N-(6-(5-ア ミノ-6-エトキ シ)ピラジン-2- イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジ ン-2-イル)アセ トアミド	313.0, 1.37
63		++++	++++	++++	N-(6-(5-ア ミノ-6-(4-フル オロフェノキシ)ピラジン-2- イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジ ン-2-イル)アセ トアミド	379.1, 2.05
64		++++	++++	++++	(N-(6-(5- アミノ-6-シク ロブトキシピラ ジン-2-イル) イミダゾ[1, 2 -a]ピリジン- 2-イル)アセト アミド	339.1, 1.57
65		++++	++++	++++	N-(6-(5- アミノ-6-(3- フルオロフェノ キシ)ピラジン- 2-イル)イミダ ゾ[1, 2-a]ピ リジン-2-イル) アセトアミド	379.1, 2.04
66		++++	++++	++++	N-(6-(6- アミノ-5-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジ ン-2-イル)- 4-(ジメチルア ミノ)ブタンアミド	408.1, 1.79
67		++++	++++	++++	tert-ブチル3 -(6-(2-ア セトアミドイミダ ゾ[1, 2-a]ピ リジン-6-イル)-3-アミノピ ラジン-2-イル オキシ)アゼ チジン-1-カル ボキシレート	440.1, 1.81

【0693】

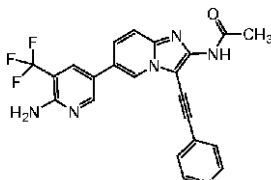
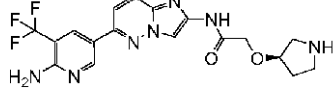
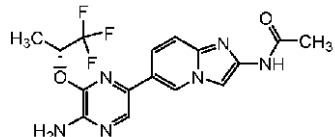
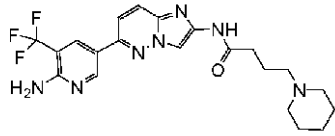
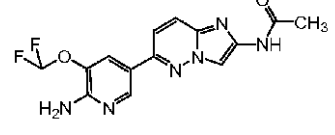
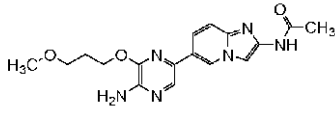
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

68		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	437.0, 1.49
69		++++	++++	++++	(R)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(ピロリジン-イルオキシ)アセトアミド	469, 1.81
70		++++	++++	++++	(R)-N-(6-(5-アミノ-6-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	381.1, 2.01
71		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタンアミド	448.2, 1.60
72		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)アセトアミド	335.0, 1.42
73		++++	++++	++++	N-(6-(5-アミノ-6-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	357.1, 1.42

10

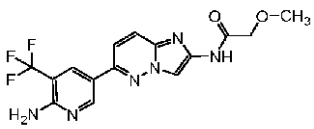
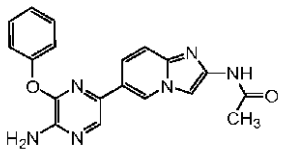
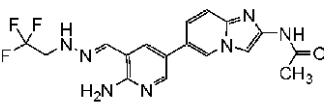
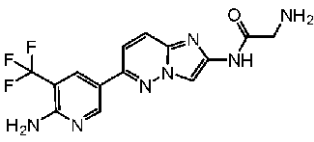
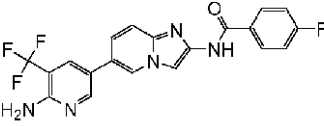
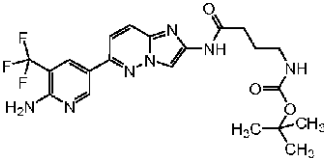
20

30

40

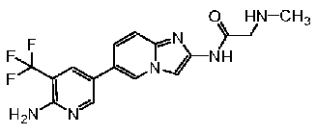
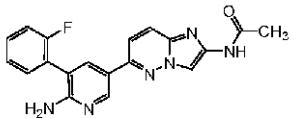
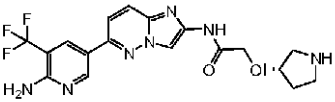
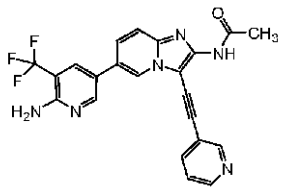
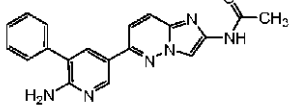
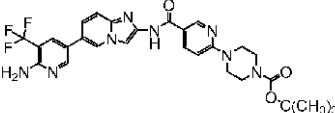
【 0 6 9 4 】

【表 1 - 1 2】

74		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド	366.9, 1.75
75		++++	++++	++++	N-(6-(5-アミノ-6-フェノキシピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	361.1, 1.98
76		++++	++++	++++	(E)-N-(6-(6-アミノ-5-((2-(2, 2-トリフルオロエチル)ヒドラゾノ)メチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	391.8, 1.46
77		++++	++++	++++	2-アミノ-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	352.0, 1.33
78		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-4-フルオロベンズアミド	416.1, 2.13
79		++++	+++	++++	tert-ブチル4-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-4-オキソブチルカルバメート	480.1, 2.46

【 0 6 9 5 】

【表 1 - 1 3】

80		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(メチルアミノ)アセトアミド	365.0, 1.26
81		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	363.1, 1.63
82		++++	++++	++++	(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)アセトアミド	469, 1.81
83		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	437.0, 1.53
84		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-2-イル)アセトアミド	345.1, 1.58
85		++++	++++	++++	tert-ブチル 4-(5-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	583.2, 2.36

10

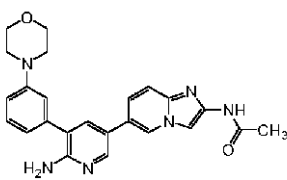
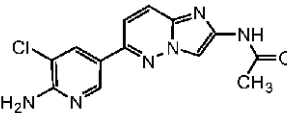
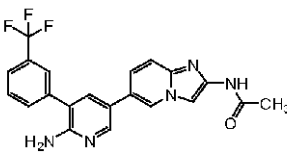
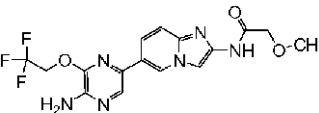
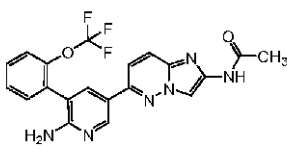
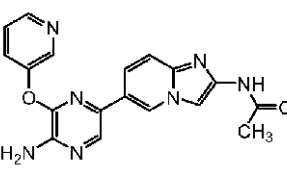
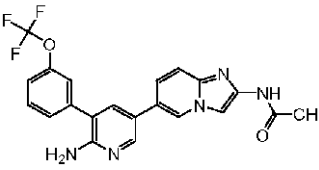
20

30

40

【 0 6 9 6 】

【表 1 - 1 4】

86		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(3-モルホリノフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	429.2, 1.76
87		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	302.9, 1.37
88		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	412.2, 1.92
89		++++	++++	++++	N-(6-(5-(アミノ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド	397.0, 1.75
90		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]-ピリダジン-2-イル)アセトアミド	429.1, 1.83
91		++++	++++	++++	N-(6-(5-(アミノ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	362.2, 1.51
92		++++	+++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(3-トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	428.1, 2.05

10

20

30

40

【 0 6 9 7 】

【表 1 - 1 5】

93		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	412.4, 2.02
94		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド	403.0, 2.04
95		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	349.1, 1.54
96		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)プロピオンアミド	351.0, 1.80
97		++++	+++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	428.1, 2.07
98		++++	++++	++++	(S)-tert-ブチル3-(2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-2-オキシエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート	522.1, 2.64

10

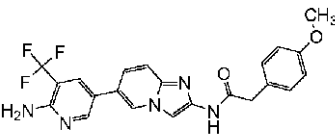
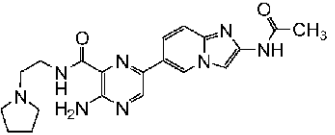
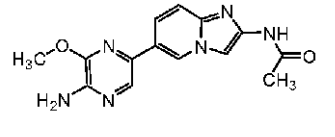
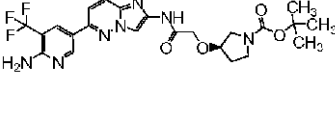
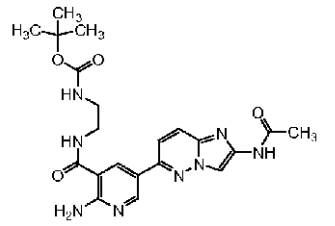
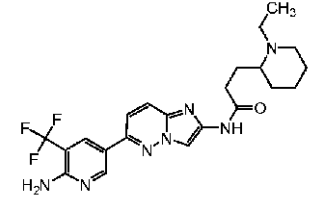
20

30

40

【 0 6 9 8 】

【表 1 - 1 6】

99		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド	442.2, 2.18
100		++++	++++	++++	6-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-アミノ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピラジン-2-カルボキサミド	409.2, 1.63
101		++++	++++	++++	N-(6-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	299.0, 1.25
102		++++	++++	++++	(R)-tert-ブチル3-(2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート	522.1, 2.64
103		++++	++++	++++	tert-ブチル2-(5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-アミノニコチンアミド)エチルカルバメート	455.2, 1.94
104		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-3-(1-エチルピペリジン-2-イル)プロパンアミド	462.1, 1.90

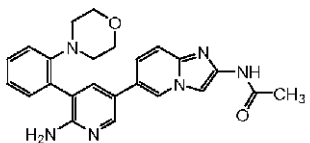
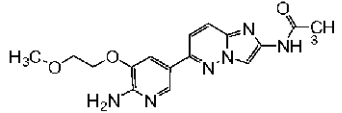
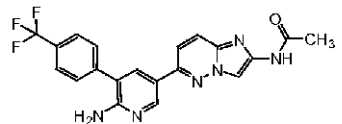
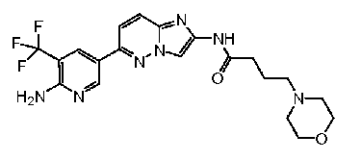
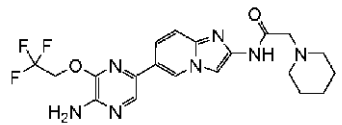
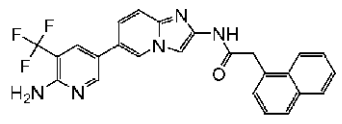
10

20

30

40

【表 1 - 17】

105		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(2-モルホリノフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	429.2, 1.83
106		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	343.0, 1.38
107		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	413.1, 1.94
108		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-モルホリノブタンアミド	450.1, 1.49
109		++++	N/D	++++	N-(6-(5-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド	450.2, 1.87
110		++++	++++	++++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(ナフタレン-1-イル)アセトアミド	462.1, 2.44

【0700】

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

111		++++	++++	+++	N-(6-(6-(4-アミノ-5-エトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	312.1, 1.57
112		++++	N/D	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)-5-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	381.1, 1.94
113		++++	++++	+++	N-(6-(5-アミノ-6-フェニルピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	345.1, 1.70
114		++++	++++	+++	N-(6-(6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	362.2, 1.74
115		++++	++++	+++	N-(6-(6-(2-フェノキシフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	437.1, 1.98
116		++++	++++	+++	N-(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド	378.0, 1.44
117		++++	++++	+++	N-(6-(6-(2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メトキシフェニル)エチニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	466.1, 2.07

【 0 7 0 1】

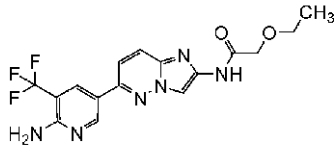
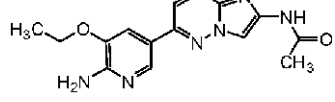
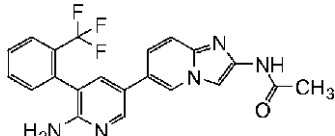
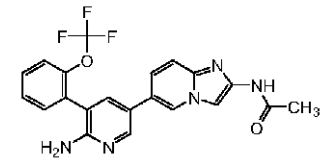
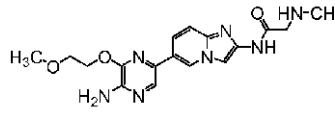
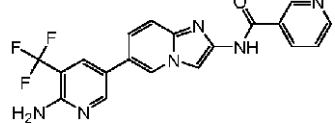
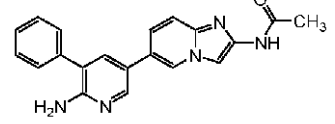
10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

118		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)-2-エトキシアセトアミド	381, 1.92
119		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-エトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	313.0, 1.41
120		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(2-トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	412.2, 1.83
121		++++	++++	+++	N-(6-(6-(アミノ-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	428.2, 1.87
122		++++	++++	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-メチルアミノ)アセトアミド	372.0, 1.17
123		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ニコチンアミド	399.1, 1.75
124		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-フェニルピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	344.1, 1.51

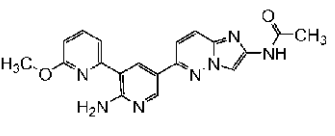
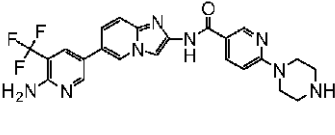
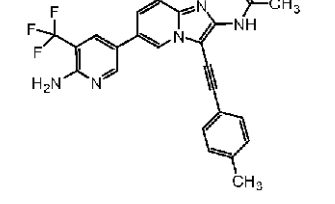
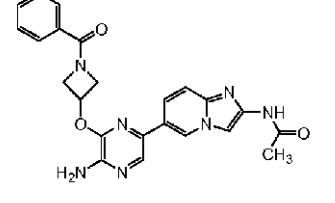
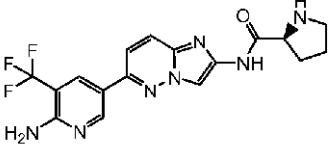
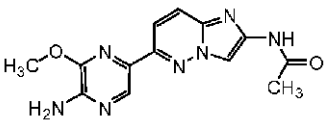
10

20

30

40

【表 1 - 20】

125		++++	++++	+++	N-(6-(2'-アミノ-6-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5'-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	376.1, 1.74
126		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド	483.2, 1.79
127		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(p-トリルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	450.1, 2.19
128		++++	++++	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(1-ベンゾイルアゼチジン-3-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	444.1, 1.93
129		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	392.2, 1.81
130		++++	++++	+++	N-(6-(5-アミノ-6-エトキシピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	300.0, 1.36

【0703】

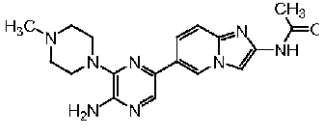
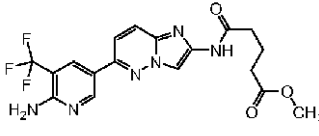
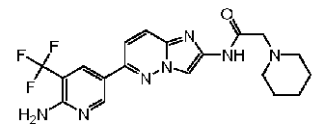
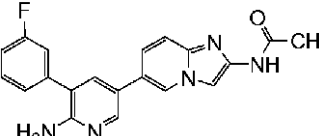
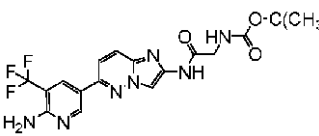
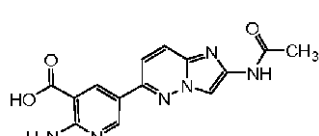
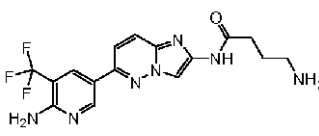
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

131		++++	++++	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	367.1, 1.16
132		++++	++++	+++	メチル 5-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリダジン-2-イルアミノ)-5-オキソペンタノエート	423.1, 2.16
133		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド	420.2, 1.87
134		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	362.2, 1.77
135		++++	++++	+++	tert-ブチル 2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート	452.1, 2.08
136		++++	++	++	5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-アミノニコチン酸	313.0, 1.46
137		++++	N/D	++	4-アミノ-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ブタンアミド	380.0, 1.68

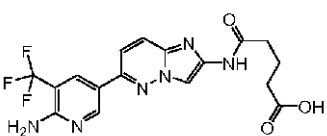
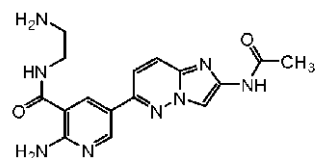
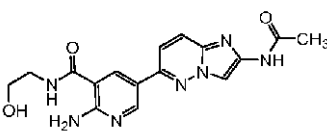
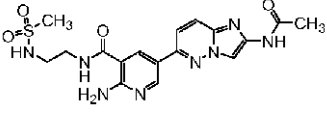
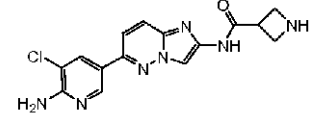
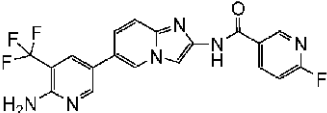
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

138		++++	N/D	++	5-(6-(6-(アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-5-オキソペンタン酸	409.0, 1.98
139		++++	N/D	++	5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-アミノ-N-(2-アミノエチル)ニコチンアミド	355.1, 1.39
140		++++	N/D	++	5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド	356.1, 1.44
141		++++	N/D	++	5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-アミノ-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ニコチンアミド	433.1, 1.57
142		++++	N/D	++	N-(6-(6-(アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド	343.7, 1.21
143		++++	N/D	++	N-(6-(6-(アミノ-5-トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-6-フルオロニコチンアミド	417.1, 2.07

【 0 7 0 5 】

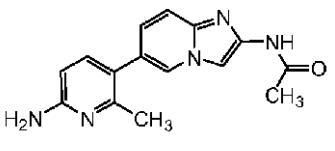
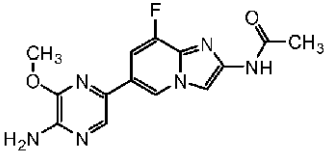
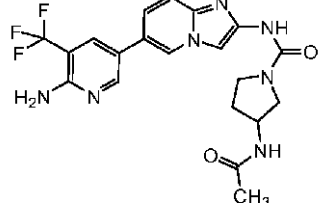
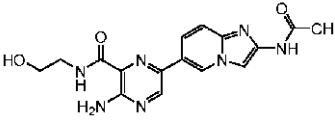
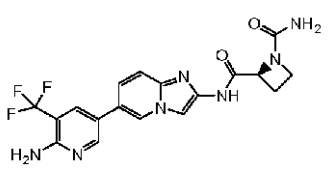
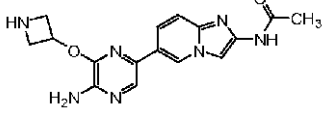
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

144		++++	N/D	++	N-(6-(6- アミノ-2-メチ ルピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) アセトアミド	282.1, 1.19
145		++++	N/D	++	N-(6-(5- アミノ-6-メト キシピラジン- 2-イル)-8- フルオロイミダ ゾ[1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) アセトアミド	317.1, 1.70
146		++++	N/D	++	3-アセトアミド -N-(6-(6- アミノ-5-(トリフルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) ピロリジン-1 -カルボキサミ ド	448.2, 1.71
147		++++	N/D	++	6-(2-アセト アミドイミダゾ [1, 2-a]ピリジ ン-6-イル) -3-アミノ-N -(2-ヒドロキシ エチル)ピラジ ン-2-カルボ キサミド	356.2, 1.63
148		++++	N/D	++	(S)-N2-(6- (6-アミノ- 5-(トリフルオ ロメチル)ピリジ ン-3-イル)イ ミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2- イル)アゼチジ ン-1, 2-ジカ ルボキサミド	420.1, 1.70
149		++++	N/D	++	N-(6-(5- アミノ-6-(ア ゼチジン-3- イルオキシ)ピラ ジン-2-イル) イミダゾ[1, 2 -a]ピリジン- 2-イル)アセト アミド	340.1, 1.14

【0706】

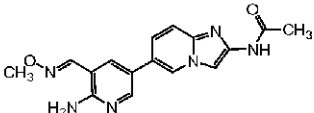
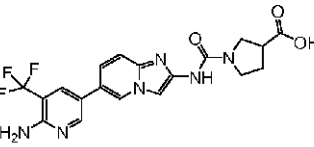
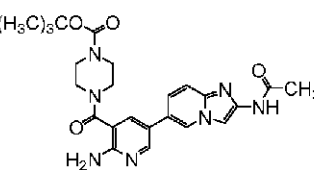
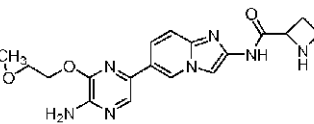
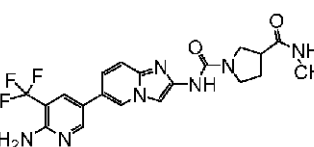
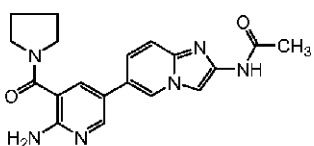
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

150		++++	N/D	++	(E)-N-(6-(6-アミノ-5-((メキシイミ)メチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	325.0, 1.34
151		++++	N/D	++	1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-3-カルボン酸	435.1, 1.77
152		++++	N/D	++	tert-ブチル4-(5-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-アミノニコチノイル)ペラジン-1-カルボキシレート	380.2, 1.90
153		++++	N/D	++	N-(6-(5-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド	384.2, 1.44
154		++++	N/D	++	N1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-N3-メチルピロリジン-1,3-ジカルボキサミド	448.1, 1.70
155		++++	N/D	++	N-(6-(6-(アミノ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	365.1, 1.48

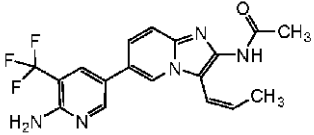
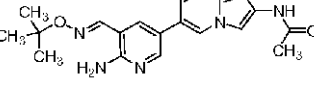
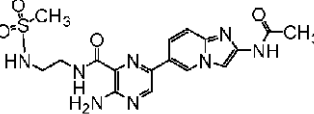
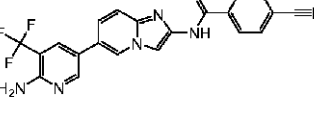
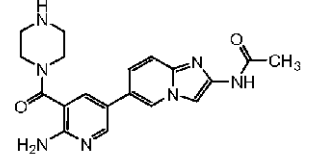
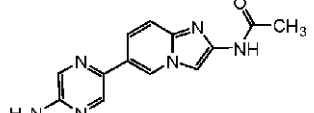
10

20

30

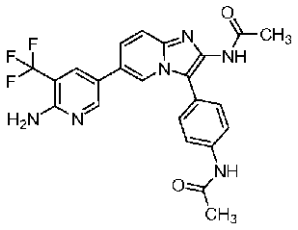
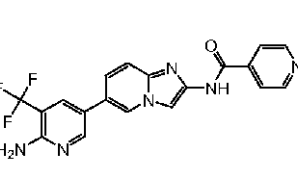
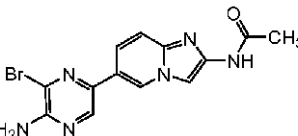
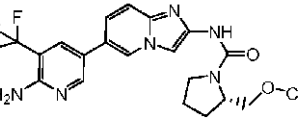
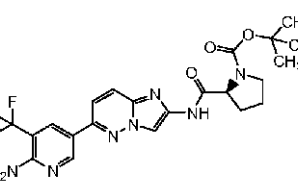
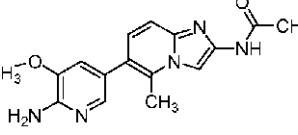
40

【表 1 - 2 5】

156		++++	N/D	++	(Z)-N-(6-(6-(アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(プロパ-1-エニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	376.0, 1.53
157		++++	N/D	++	(E)-N-(6-(6-アミノ-5-((tert-ブトキシイミノ)メチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	367.1, 1.68
158		++++	N/D	++	6-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-アミノ-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ピラジン-2-カルボキサミド	433.2, 1.72
159		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-4-シアノベンズアミド	423.2, 2.21
160		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	380.1, 1.06
161		++++	N/D	++	N-(6-(5-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	270.1, 1.57

【 0 7 0 8 】

【表 1 - 2 6】

162		++++	N/D	++	N-(4-(2-アセトアミド-6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド	469.0, 1.83
163		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)イソニコチンアミド	399.1, 1.74
164		++++	N/D	++	N-(6-(5-アミノ-6-プロモピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	346.7, 1.56
165		++++	N/D	++	(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキサミド	435.1, 2.13
166		++++	N/D	++	(S)-tert-ブチル 2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート	492.1, 2.50
167		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	312.0, 1.12

10

20

30

40

【 0 7 0 9 】

【表 1-27】

168		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-ピニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	362.0, 1.47
169		++++	N/D	++	(S)-tert-ブチル 2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート	477.2, 2.20
170		++++	N/D	++	N-(6-(5-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	270.1, 1.57
171		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	354.0, 1.83
172		++++	N/D	++	(S)-1-アセチル-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	433.2, 1.83
173		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	351.1, 1.26

10

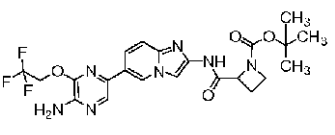
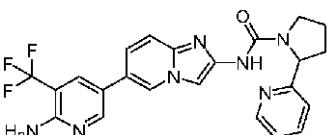
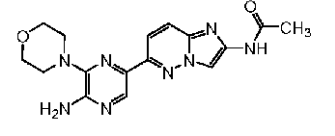
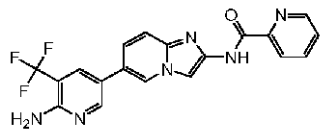
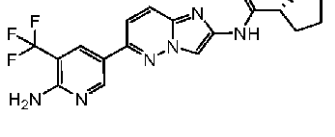
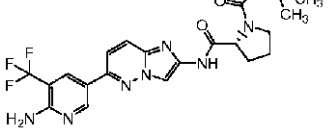
20

30

40

【 0 7 1 0 】

【表 1 - 28】

174		++++	N/D	++	tert-ブチル 2-(6-(5-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート	508.2, 2.42
175		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド	468.2, 1.72
176		++++	N/D	++	N-(6-(5-(6-アミノ-6-モルホリノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	355.1, 1.75
177		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピコリンアミド	399.1, 2.05
178		++++	N/D	++	(R)-N-(6-(6-(アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	392.1, 1.76
179		++++	N/D	++	(R)-tert-ブチル 2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリダジン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート	492.1, 2.50

10

20

30

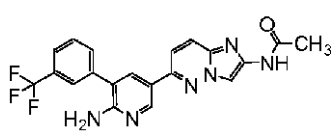
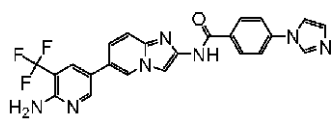
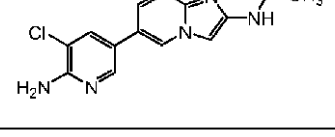
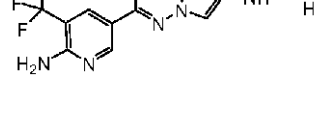
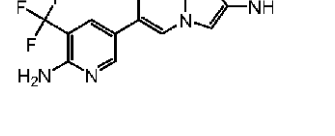
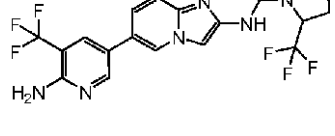
40

【表 1 - 2 9】

180		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド	487.1, 2.42
181		++++	N/D	++	N-(6-(6-(ジエチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	353.2, 1.30
182		++++	N/D	++	(S)-1-アセチル-N-(6-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	399.1, 1.48
183		++++	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	362.2, 1.79
184		++++	++++	+++	N-(6-(5-アミノ-6-エトキシピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	314.0, 1.50
185		++++	N/D	+++	(N-(6-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロピオンアミド	312.7, 1.40

【 0 7 1 2 】

【表 1 - 3 0】

186		++++	N/D	+++	N-(6-(6-(アミノ-5-(3- (トリフルオロ メチル)フェニル)ピリジン-3- イル)イミダゾ [1, 2-b]ピリダ ジン-2-イル) アセトアミド	412.9, 1.90
187		++++	++++	+++	N-(6-(6-(アミノ-5-(トリフ ルオロメチル)ピリ ジン-3-イル)イ ミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2-イル)-4-(1H-イミ ダゾール-1-イル)ベンズアミド	464.1, 1.81
188		++++	++++	+++	N-(6-(6-(アミノ-5-クロ ロピリジン-3- イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジ ン-2-イル) アセトアミド	302.0, 1.50
189		++++	N/D	+++	N-(6-(6-(アミノ-5-(トリ フルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-b]ピリ ダジン-2-イル) アゼチジン -2-カルボキ サミド	377.9, 1.42
190		++++	++++	+++	N-(6-(6-(アミノ-5-(トリ フルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)-8-フル オロイミダゾ [1, 2-a]ピリジ ン-2-イル)ア セトアミド	354.0, 1.94
191		++++	N/D	+++	N-(6-(6-(アミノ-5-(トリ フルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) -2-(トリフル オロメチル)ピロ リジン-1-カル ボキサミド	459.1, 2.22

【 0 7 1 3 】

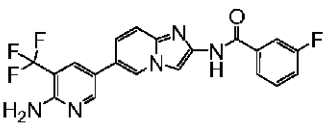
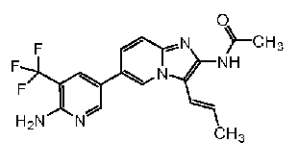
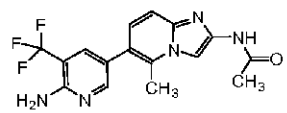
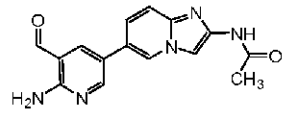
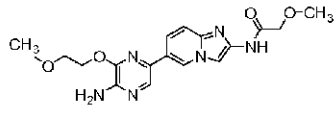
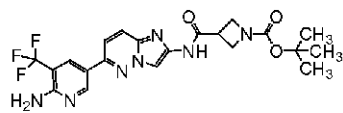
10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

192		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロベンズアミド	416.1, 2.17
193		++++	+++	+++	(E)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(プロパー1-エニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	376.0, 1.60
194		++++	+++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	350.1, 1.41
195		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-ホルミルピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	296.0, 1.16
196		++++	++++	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-エトキシアセトアミド	373.0, 1.40
197		++++	N/D	+++	tert-ブチル3-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキサミド	478.1, 2.50

【 0 7 1 4 】

10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

198		++++	N/D	+++	N-(6-(6- アミノ-5-(トリ フルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) -2-(ピペリジ ン-1-イル)ア セトアミド	419.2, 1.74
199		++++	N/D	+++	(N-(6-(6- アミノ-5-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イ ル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -2-イル)-2- -エトキシアセ トアミド	379.9, 1.62
200		++++	N/D	+++	N-(6-(6- アミノ-5-(トリ フルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) -2-(ピペリジ ン-4-イルオ キシ)アセトア ミド	435.2, 1.66
201		++++	N/D	+++	N-(6-(5- アミノ-6-モ ルホリノピラジ ン-2-イル)イ ミダゾ[1, 2- -a]ピリジン- 2-イル)アセ トアミド	354.1, 1.65
202		++++	N/D	+++	N-(6-(5- アミノ-6-(2- -メトキシエト キシ)ピラジン- 2-イル)イミダ ゾ[1, 2-a]ピ リジン-2-イル) -2-(ピペリジ ン-1-イル)ア セトアミド	426.2, 1.63
203		++++	N/D	+++	tert-ブチル2- (6-(6-アミ ノ-5-(トリフ ルオロメチル)ピ リジン-3-イ ル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -2-イルアミノ) -2-オキソエ チルカルバメ ート	451.1, 1.88

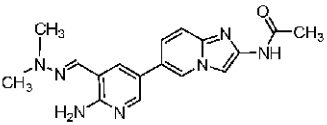
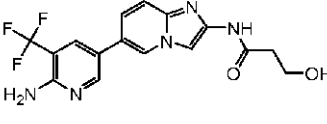
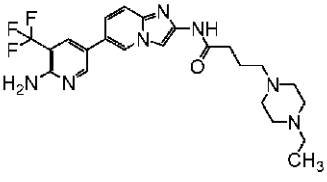
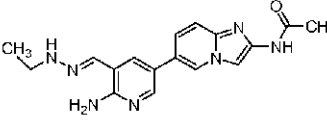
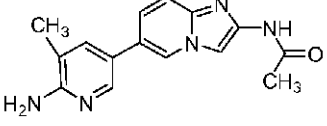
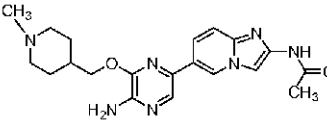
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

204		++++	++++	+++	(E)-N-(6-(6-アミノ-5-((2,2-ジメチルビドラゾノ)メチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	338.1, 1.39
205		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパンアミド	366.1, 1.64
206		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ブタンアミド	476.1, 1.62
207		++++	N/D	+++	(E)-N-(6-(6-アミノ-5-((2-エチルビドラゾノ)メチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	337.8, 1.38
208		++++	++++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	282.1, 1.44
209		++++	N/D	+++	N-(6-(5-(4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	396.2, 1.47

【 0 7 1 6 】

10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

210		++++	N/D	+++	N-(6-(6- アミノ-2-フル オロピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) アセトアミド	285.9, 1.35
211		++++	N/D	+++	5-(2-アセト アミドイミダゾ [1, 2-b]ピリダジ ン-6-イル)- 2-アミノ-N- (2-(ピロリジ ン-1-イル)エ チル)ニコチンア ミド	409.1, 1.48
212		++++	N/D	+++	N-(6-(6- アミノ-5-(2- メトキシフェニ ル)ピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-b]ピリ ダジン-2-イル) アセトアミド	374.8, 1.67
213		++++	+++	+++	N-(6-(6- アミノ-5-(ト リフルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)-3-(3-モルホリノブ ロパー1-イニ ル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -2-イル)アセ トアミド	459.2, 1.43
214		++++	N/D	+++	(R)-N-(6- (6-(アミノ-5 -(トリフルオロ メチル)ピリジン -3-イル)イミ ダゾ[1, 2-a] ピリジン-2-イ ル)-2-(ピロ リジン-3-オ キシ)アセトアミ ド	421.1, 1.65
215		++++	+++	+++	2-アミノ-N- (6-(6-アミノ -5-(トリフル オロメチル)ピリ ジン-3-イル) イミダゾ[1, 2- a]ピリジン-2- -イル)アセトア ミド	351.0, 1.19

【 0 7 1 7 】

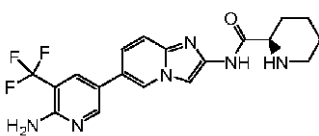
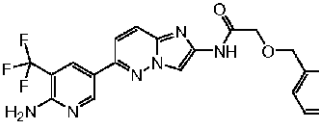
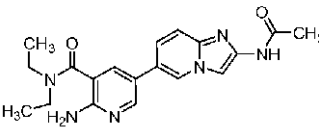
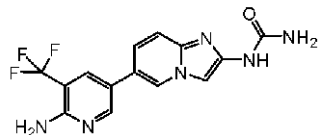
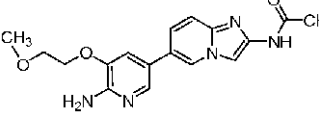
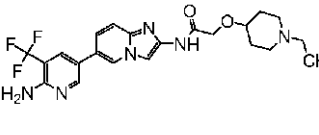
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

216		++++	N/D	+++	(R)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド	405.1, 1.64
217		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-(ベンジルオキシ)アセトアミド	443.0, 2.62
218		++++	++++	+++	5-(2-アセトアミドイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-2-アミノ-N,N-ジエチルニコチンアミド	367.1, 1.59
219		++++	N/D	+++	1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)尿素	337.1, 1.61
220		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	342.0, 1.24
221		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミド	463.2, 1.73

【 0 7 1 8 】

10

20

30

【表 1 - 3 6】

222		++++	N/D	+++	N-(6-(6-(4-(4-acetyl-1H-pyrazin-1-yl)フェノキシ)-5-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	487.2, 1.78
223		++++	N/D	+++	(R)-2-アミノ-N-(6-(6-(2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)プロピオンアミド	366.1, 1.70
224		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-(2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル)キサミド	407.1, 1.68
225		++++	N/D	+++	N-(6-(6-(2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-クロロベンズアミド	432.1, 2.45
226		++++	N/D	+++	N-(6-(5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	282.9, 1.23
227		++++	N/D	+++	(R)-N-(6-(6-(2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(1-エチルピロリジン-3-イルオキシ)アセトアミド	449.2, 1.72

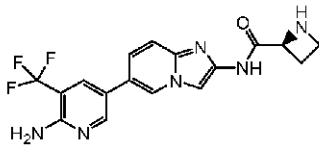
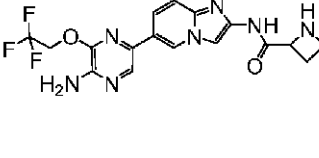
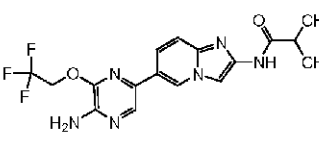
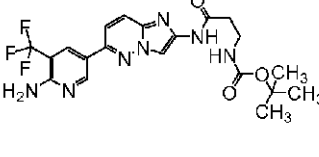
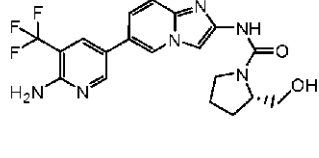
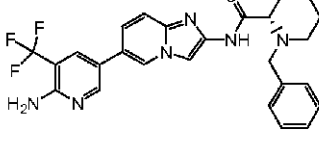
10

20

30

40

【表 1 - 3 7】

228		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド	377.0, 1.59
229		++++	N/D	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(2, 2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド	408.1, 1.76
230		++++	N/D	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(2, 2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)イソブチルアミド	395.1, 1.97
231		++++	N/D	+++	tert-ブチル3-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-3-オキソプロピルカルバメート	466.1, 2.40
232		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキサミド	421.1, 1.82
233		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-1-ベンジルピペリジン-2-カルボキサミド	495.2, 1.96

10

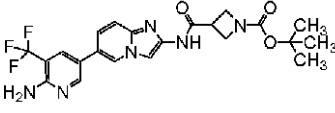
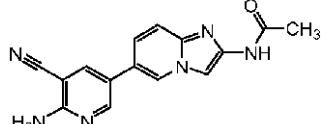
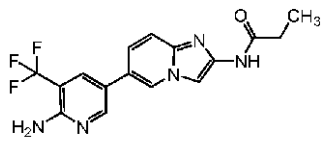
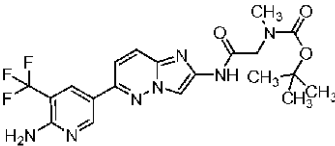
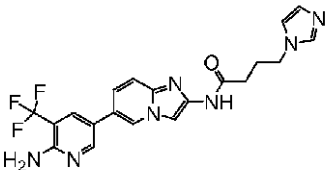
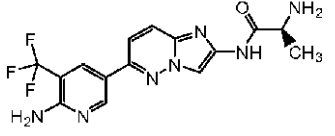
20

30

40

【 0 7 2 0 】

【表 1 - 3 8】

234		++++	N/D	+++	tert-ブチル3-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイルアセチル)ジニ-1-カルボキシレート	477.1, 2.24
235		++++	+++	+++	N-(6-(6-アミノ-5-シアノピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	293.1, 1.59
236		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロピオンアミド	350.0, 1.55
237		++++	N/D	+++	tert-ブチル2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル(メチル)カルバメート	466.0, 2.19
238		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブタンアミド	430.1, 1.63
239		++++	N/D	+++	(S)-2-アミノ-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)プロパンアミド	366.1, 1.66

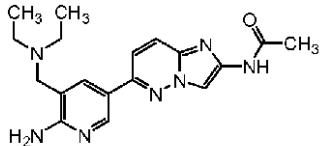
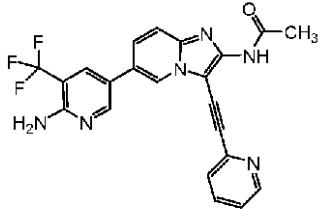
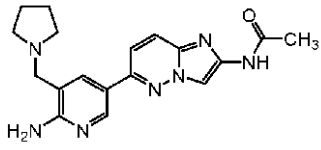
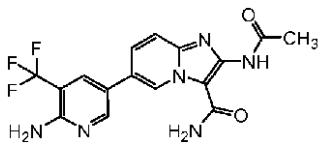
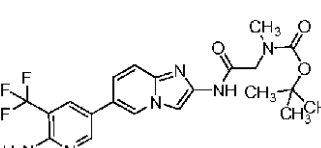
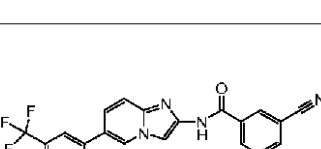
10

20

30

40

【表 1-39】

240		++++	N/D	+++	N-(6-(6- アミノ-5-((ジエチルアミノ) メチル)ピリジン -3-イル)イミ ダゾ[1, 2-b] ピリダジン-2- イル)アセト アミド	354.1, 1.43
241		++++	+++	+++	N-(6-(6- アミノ-5-(ト リフルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)-3-(ピリジン-2- イルエチニル)イ ミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2- イル)アセトアミ ド	437.1, 1.67
242		++++	N/D	+++	N-(6-(6- アミノ-5-(ピ ロリジン-1- イルメチル)ピリ ジン-3-イル) イミダゾ[1, 2- b]ピリダジン- 2-イル)アセト アミド	352.1, 1.35
243		++++	N/D	+++	2-アセトアミド -6-(6-アミ ノ-5-(トリフ ルオロメチル)ピ リジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -3-カルボキ サミド	379.0, 1.50
244		++++	N/D	+++	tert-ブチル2 -6-(6-アミ ノ-5-(トリフ ルオロメチル)ピ リジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -2-イルアミノ)2-オキソエ チル(メチル)カ ルバメート	465.0, 1.93
245		++++	N/D	+++	N-(6-(6- アミノ-5-(ト リフルオロメチ ル)ピリジン-3 -イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-イル)-3 -シアノベンズ アミド	423.1, 2.19

10

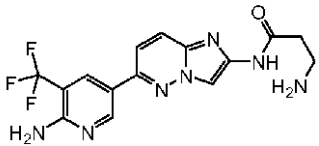
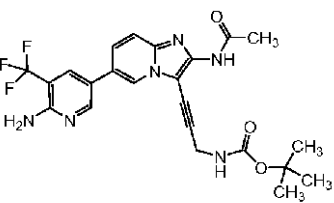
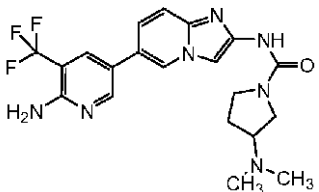
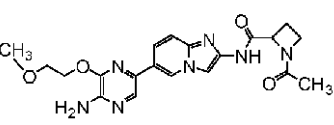
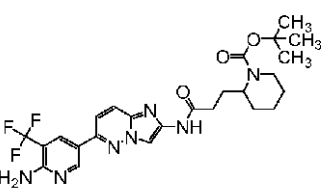
20

30

40

【 0 7 2 2 】

【表 1 - 4 0】

246		++++	N/D	+++	3-アミノ-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)プロピオンアミド	366.1, 1.68
247		++++	N/D	+++	tert-ブチル3-(2-アセトアミド-6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)プロパン-2-イルニルカルバメート	289.2, 1.99
248		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド	434.2, 1.59
249		++++	N/D	+++	1-アセチル-N-(6-(5-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド	426.2, 1.61
250		++++	N/D	+++	tert-ブチル2-(3-(6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート	534.1, 2.89

10

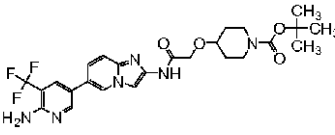
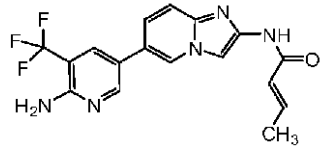
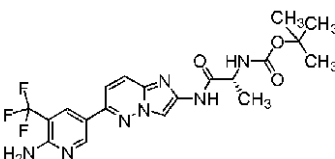
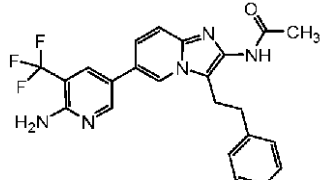
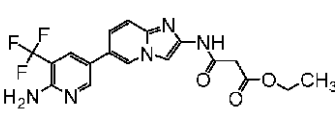
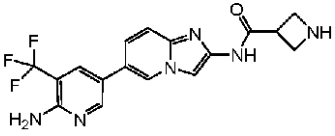
20

30

40

【 0 7 2 3 】

【表 1 - 4 1】

251		++++	N/D	+++	tert-ブチル4-(2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート	535.2, 2.48
252		++++	N/D	+++	(E)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ブター2-エンアミド	362.0, 1.80
253		++++	N/D	+++	(R)-tert-ブチル1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート	466.1, 2.46
254		++++	N/D	+++	N-(6-(6-(アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-フェネチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	440.1, 1.90
255		++++	N/D	+++	エチル3-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミノ)-3-オキソプロパノエート	408.1, 1.96
256		++++	N/D	+++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド	376.9, 1.30

10

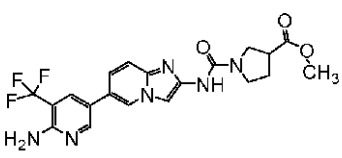
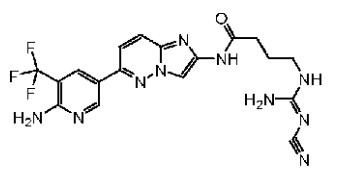
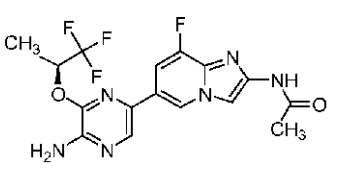
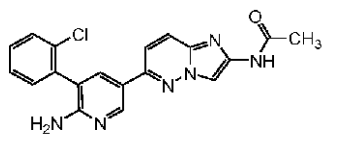
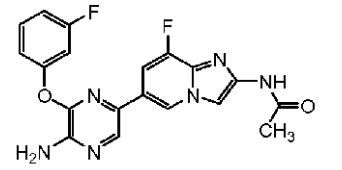
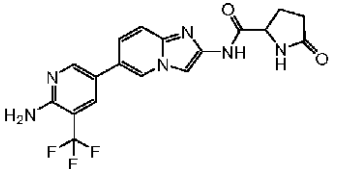
20

30

40

【 0 7 2 4 】

【表 1 - 4 2】

257		++++	N/D	+++	メチル1-(6-(6- -アミノ-5-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イル) イミダゾ[1,2- -a]ピリジン-2- -イルカルバモイル) ピロリジン-3- -カルボキシレー ト	449.5, 1.92
258		++++	N/D	N/D	(E)-N-(6-(6- -アミノ-5-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イル) イミ ダゾ[1,2-b]ピ リダジン-2- -イル)-4-(2- シアノグア ニジン)ブタンア ミド	447.2, 1.92
259		++++	N/D	N/D	(S)-N-(6-(5- -アミノ-6-(1,1, 1-トリフルオロ プロパン-2-イル オキシ)ピラジン -2-イル)-8- -フルオロイミ ダゾ[1,2-a]ピ リジン-2- -イル)アセトアミ ド	399.1, 2.27
260		++++	N/D	N/D	N-(6-(6- -アミノ-5-(2- クロロフェニ ル)ピリジン-3- -イル)イミダゾ [1,2-a]ピリ ダジン-2-イル) アセトアミド	379.0, 1.72
261		++++	N/D	N/D	N-(6-(5- -アミノ-6-(3- フルオロフェ ノキシ)ピラジン -2-イル)-8- -フルオロイミ ダゾ[1,2-a]ピ リジン-2- -イル)アセトアミ ド	397.1, 2.31
262		++++	N/D	N/D	N-(6-(6- -アミノ-5-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3- -イル)イミダゾ [1,2-a]ピリ ジン-2-イル)- 5-オキソピ ロリジン-2- -カルボキサミド	405.1, 1.66

10

20

30

40

20

30

40

【表 1 - 4 4】

269		++++	N/D	N/D	N-(6-(6- アミノ-5-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イ ル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -2-イル)-3 -(2H-テトラ ゾール-5-イ ルベンズアミド	466.1, 2.09
270		++++	N/D	N/D	N-(6-(6- アミノ-5-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3- イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリ ジン-2-イル) -6-オキソピ ペリジン-3- カルボキサミド	419.1, 1.68
271		++++	N/D	N/D	N-(6-(5- アミノ-6-(4- -(4-イソプロ ピルピペラジン -1-イル)フェ ノキシ)ピラジン -2-イル)イミ ダゾ[1, 2-a] ピリジン-2- イル)アセトアミ ド	487.2, 1.74
272		++++	N/D	N/D	(S)-5-(6- (6-アミノ-5- (トリフルオロ メチル)ピリジン -3-イル)イミ ダゾ[1, 2-a] ピリジン-2- イルアミノ)-4- -ヒドロキシ- 5-オキソペン タン酸	424.2, 1.68
273		++++	N/D	N/D	N-(6-(6- アミノ-5-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イ ル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -2-イル)-2- (ピリジン-2- -イルメチル)ピ ロリジン-1-カ ルボキサミド	482.0, 1.53

10

20

30

【 0 7 2 7 】

【表 1 - 4 5】

274		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(フラン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド	457.1, 2.19
275		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド	474.0, 1.98
276		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド	527.0, 2.04
277		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド	497.0, 2.24
278		N/D	N/D	++	N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)イソブチルアミド	363.9, 1.70

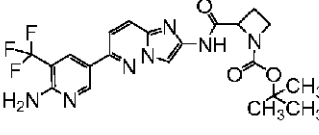
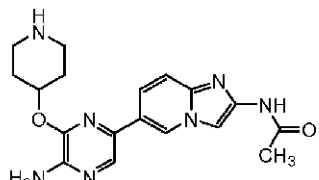
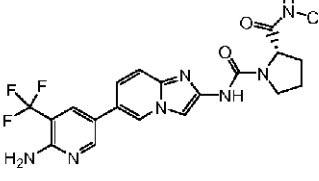
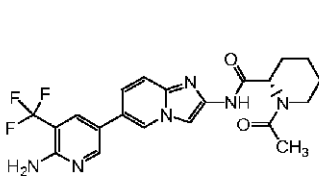
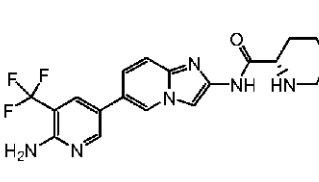
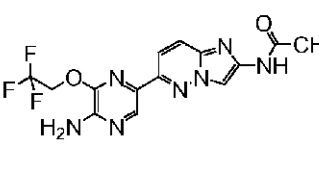
【 0 7 2 8 】

10

20

30

【表 1 - 4 6】

279		N/D	N/D	++	tert-ブチル2-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート	478.0, 2.26
280		N/D	N/D	++	N-(6-(5-(アミノ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	368.2, 1.43
281		N/D	N/D	++	(S)-N1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-N2-メチルピリジン-1,2-ジカルボキサミド	448.2, 1.70
282		N/D	N/D	++	(S)-1-アセチル-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド	447.2, 1.96
283		N/D	++++	+++	(S)-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド	405.2, 1.64
284		N/D	N/D	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(2,2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	368.1, 2.05

10

20

30

40

【表 1 - 4 7】

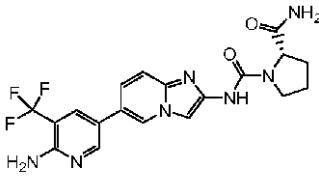
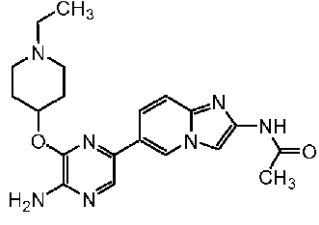
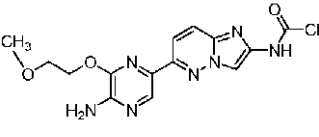
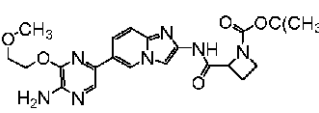
285		N/D	N/D	+++	(S)-N1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド	434.2, 1.63
286		N/D	N/D	+++	(N-(6-(5-アミノ-6-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド	396.2, 1.50
287		N/D	N/D	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド	344.1, 1.68
288		N/D	N/D	N/D	tert-ブチル2-(6-(5-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート	484.2, 2.05

表 1 でスクリーニングした化合物はそれぞれ、P I 3 K の阻害に関する IC_{50} 値が約 $10 \mu M$ 未満である。表 1 の例の多くは、P I 3 K の阻害に関する IC_{50} 値が約 $1 \mu M$ 未満であり、約 $0.1 \mu M$ 未満であるものもある。このために、上述の化合物はそれぞれ個々に好ましく、群のメンバーとしても好ましい。

【0730】

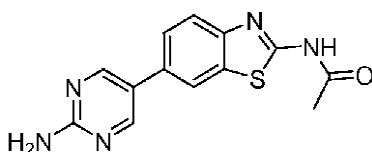
(式 I I I の化合物)

(実施例 47)

N-(6-(2-アミノピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドの調製

【0731】

【化 257】



N-(6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド (15 mg 、 0.06 mmol) および 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (26 mg 、 0.11 mmol) を DME (1.5 mL) および炭酸ナトリウム水溶液 (2 M 、 0.6 mL) 中で混合し、これに Pd(dppf) Cl_2 -DCM (23 mg 、 0.03 mmol) を加えた。この混合物にマイクロ波を照射して 120°C で 800 秒間加熱した。2 相を分離し、有機層を濃縮し、DM

S Oに溶解し、濾過し、分取H P L Cで精製し、N－（6－（2－アミノピリミジン－5－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－イル）アセトアミドをT F A塩として得た。L C / M S（m / z）286.0（M H⁺）、R_t：1.63分。

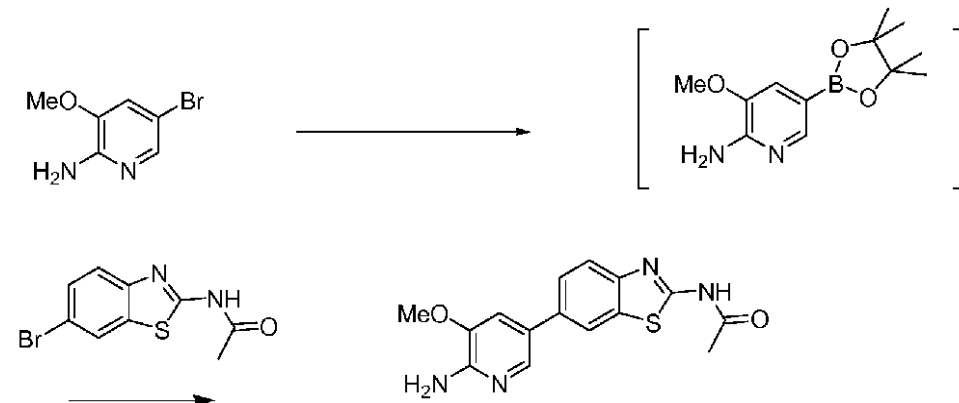
【0732】

（実施例48）

N－（6－（6－アミノ－5－メトキシピリジン－3－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－イル）アセトアミドの調製

【0733】

【化258】



5－ブロモ－3－メトキシピリジン－2－アミン（118mg、0.58mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（160mg、0.63mmol）および酢酸カリウム（169mg、1.73mmol）をジオキサン（1mL）中で混合し、窒素を流し、これに1,1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン錯体（1：1）（24mg、0.03mmol）を加えた。この溶液を115℃で4時間加熱し、室温まで冷却した。ボロン酸エステル中間体をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0734】

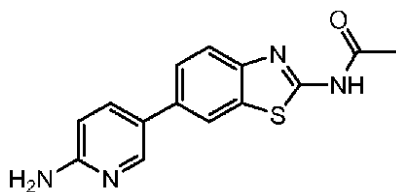
この溶液の半分量（500μL、0.3mmol）を、DME 1.3mL中のN－（6－ブロモベンゾ[d]チアゾール－2－イル）アセトアミド（24mg、0.09mmol）に加えた。窒素で洗浄した後、[1,1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン錯体（1：1）（37mg、0.05mmol）を加え、混合物にマイクロ波を照射して115℃で700秒間加熱した。次いで、有機層の容積を減らし、DMSOに溶解し、濾過し、分取H P L Cで精製し、N－（6－（6－アミノ－5－メトキシピリジン－3－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－イル）アセトアミドをT F A塩として得た。L C / M S（m / z）：315.1（M H⁺）；H P L C R_t：1.87分。

【0735】

実施例48に従って、対応するボロン酸エステル（市販されているか、または方法7または8に従って調製するか、または系中で臭化物から調製する）から、以下の化合物をT F A塩として調製した。

【0736】

【化259】

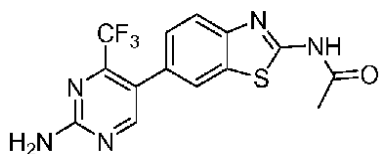


N－（6－（6－アミノピリジン－3－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－イル）ア

セトアミド。LC/MS (m/z) 285.0 (MH^+)、 R_t : 1.73分; HPLC R_t : 1.69分。

【0737】

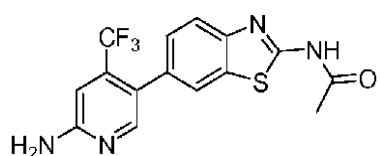
【化260】



N-(6-(2-amino-4-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)acetamide: LC/MS (m/z) 354.0 (MH^+)、 R_t : 2.23分; HPLC R_t : 2.76分。

【0738】

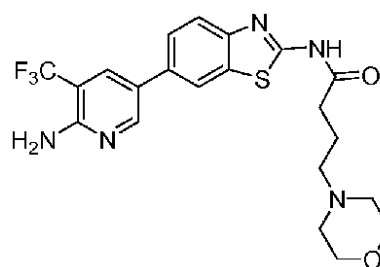
【化261】



N-(6-(6-amino-4-(trifluoromethyl)pyrimidin-3-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)acetamide: LC/MS (m/z) 352.9 (MH^+)、 R_t : 1.68分; HPLC R_t : 2.09分。

【0739】

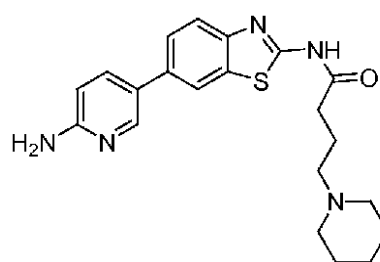
【化262】



N-(6-(6-amino-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-3-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)-4-morpholinobutylamide: LC/MS (m/z) 466.0 (MH^+)、 R_t : 1.87分; HPLC R_t : 1.92分。

【0740】

【化263】



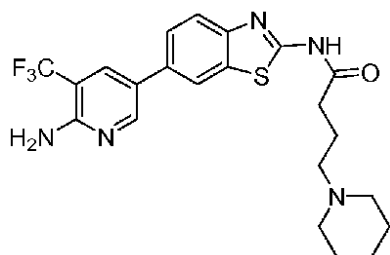
N-(6-(6-amino-3-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)-4-(piperidin-1-yl)butylamide: LC/MS (m/z) 396.1 (MH^+)、 R_t : 1.67分; HPLC R_t : 1.56分。

【0741】

30

40

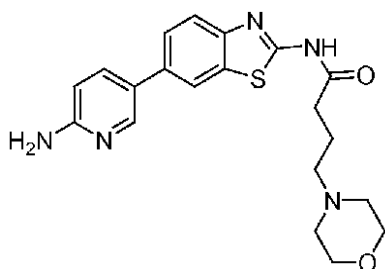
【化 2 6 4】



N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタンアミド。LC/MS (m/z) 464.0 (MH⁺)、R_t: 1.98分; HPLC R_t: 2.13分。

【0742】

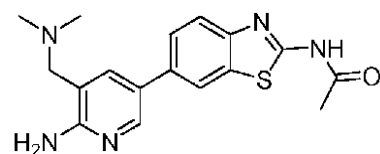
【化 2 6 5】



N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-モルホリノブタンアミド。LC/MS (m/z) 398.1 (MH⁺)、R_t: 1.58分; HPLC R_t: 1.49分。

【0743】

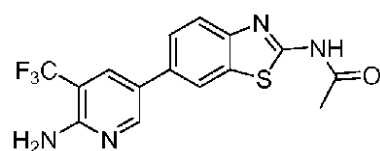
【化 2 6 6】



N-(6-(6-アミノ-5-(ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) 342.1 (MH⁺)、R_t: 1.52分; HPLC R_t: 1.41分。

【0744】

【化 2 6 7】



N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド: LC/MS (m/z) 353.0 (MH⁺)、R_t: 2.10分; HPLC R_t: 2.36分。

【0745】

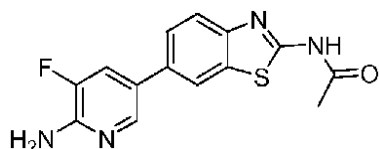
10

20

30

40

【化 2 6 8】

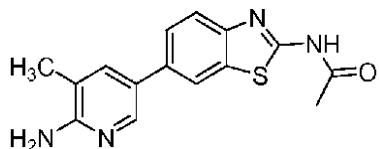


N-(6-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) 303.0 (MH⁺)、R_t: 1.76分; HPLC R_t: 1.78分。

【0746】

10

【化 2 6 9】

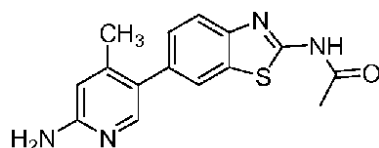


N-(6-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) 299.1 (MH⁺)、R_t: 1.80分; HPLC R_t: 1.89分。

【0747】

20

【化 2 7 0】

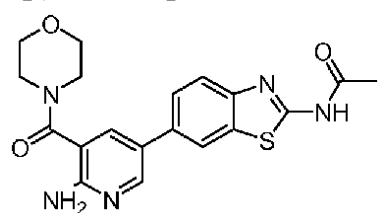


N-(6-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) 299.1 (MH⁺)、R_t: 1.78分; HPLC R_t: 1.89分。

【0748】

【化 2 7 1】

30



N-(6-(6-アミノ-5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド。LC/MS (m/z) (MH⁺)、R_t: 1.72分; HPLC R_t: 1.65分。

【0749】

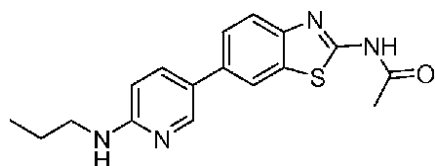
(実施例 49)

40

N-(6-(6-(プロピルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドの調製

【0750】

【化 2 7 2】



N-(6-(6-フルオロピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)

50

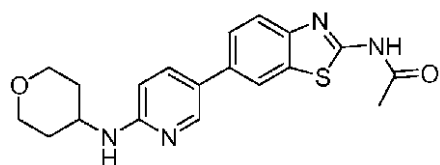
アセトアミド（6 mg、0.02 mmol）およびプロピルアミン（0.14 mL、1.73 mmol）のNMP（0.35 mL）溶液に炭酸カリウム（29 mg、0.21 mmol）を加えた。この混合物を120℃の油浴で2日間加熱し、濾過し、逆相分取HPLCで精製して所望の化合物をTFA塩として得た。LC/MS（m/z）327.1（MH⁺）；HPLC R_t：2.17分。

【0751】

実施例47に従って、以下の化合物を調製した。

【0752】

【化273】



N-(6-(6-(4-acetamidophenyl)pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)acetamide (TFA salt). LC/MS（m/z）369.1（MH⁺）、R_t：1.82分；HPLC R_t：2.04分。

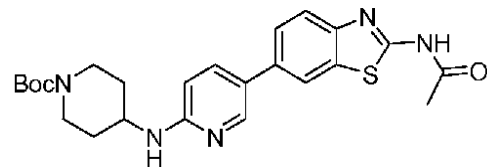
【0753】

（実施例50）

N-(6-(6-(4-acetamidophenyl)pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)acetamideの調製

【0754】

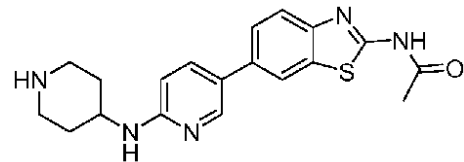
【化274】



実施例11に従って、t-ブチル4-(5-(2-acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)pyridin-2-ylamino)piperidine-1-carboxylateを調製した。LC/MS（m/z）468.1（MH⁺）、R_t：2.36分。

【0755】

【化275】



t-ブチル4-(5-(2-acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)pyridin-2-ylamino)piperidine-1-carboxylate（4 mg、0.009 mmol）に、HCl ジオキサン溶液（4 N、1 mL）を加えた。3時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をアセトニトリル/水（1：1）1 mLに溶解し、凍結乾燥し、N-(6-(6-(4-acetamidophenyl)pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)acetamide（1.9 mg）を得た。LC/MS（m/z）368.1（MH⁺）、R_t：1.66分；HPLC R_t：1.56分。

【0756】

（実施例51）

N-(6-(6-(4-acetamidophenyl)pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)acetamideの調製

【0757】

10

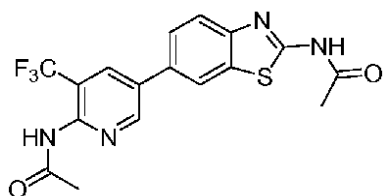
20

30

40

50

【化 2 7 6】



DMA (0.5 mL) 中の N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド (17 mg、0.05 mmol) に、無水酢酸 (0.2 mL、2.12 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.250 mL、1.43 mmol) を加えた。この溶液を 100 °C で 1 日間加熱し、濾過し、逆相分取 HPLC で精製して所望の生成物を得た (1.9 mg)。LC/MS (m/z) 395.0 (MH⁺)、R_t : 2.16 分; HPLC R_t : 2.53 分。

10

【0758】

さらに、式 III のベンゾオキサゾール化合物を、ベンゾチアゾールの実施例および方法に従って、Kalcheva V. ら、Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii (1984)、11, 1467-71 に記載されるように 5-ハロ-2-アミドベンゾオキサゾールの Suzuki カップリングを用いて合成する。

20

【0759】

上述の実施例に従って、表 2 の化合物を合成した。この化合物の PI3K 阻害 (IC₅₀) 値を生物学的方法 1 に従って決定した。

【0760】

【表 2 - 1】

表 2

化合物 番号	構造	PI3 K α IC50	A2780 pAKT47 3 EC50	A2780 細胞増 殖EC50	名前	LC/MS (m/z, Rt)
2-1		++++	++++	+++	N-[6-(2-ア ミノピリジン- 5-イル)-ベン ゾチアゾール-2 -イル]アセトアミ ド	286.0, 1.63 分
2-2		++++	++++	+++	N-[6-(6-ア ミノピリジン-3 -イル)-ベンゾ チアゾール-2- イル]アセトアミ ド	285.0, 1.73
2-3		++++	++++	+++	[6-(6-アミノ ピリジン-3-イ ル)-ベンゾチア ゾール-2-イル]-カルバミン酸) メチルエステル	301.1, 1.81
2-4		++++	++++	+++	N-[6-(6-ア ミノ-5-メチル- ピリジン-3-イ ル)-ベンゾチア ゾール-2-イル]-アセトアミド	299.1, 1.80
2-5		++++	++++	+++	N-[6-(6-ア ミノピリジン- 3-イル)-ベン ゾチアゾール-2 -イル]-4-ピ ペリジン-1-イ ル-プロチルアミド	396.1, 1.67

【 0 7 6 1 】

【表 2 - 2】

2-6		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]アセトアミド	303.0, 1.76
2-7		++++	++++	++	N-[6-(6-プロピルアミノ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]アセトアミド	327.1, 1.99
2-8		++++	++++	++++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]アセトアミド	353.0, 2.10
2-9		++++	++++	++++	N-[6-(6-アミノ-5-メキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]アセトアミド	315.1, 1.78
2-10		++++	++++	++	N-[6-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-4-モルホリン-4-イル-ブチルアミド	398.1, 1.58
2-11		++++	++++	+++	N-[6-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-4-モルホリン-4-イル-ブチルアミド	399.1, 1.55

10

20

30

40

【 0 7 6 2 】

【表 2 - 3】

2-12		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-4-モルホリン-4-イル-ブチルアミド	466.0, 1.87
2-13		++++	N/D	++	N-[6-(2-アミノ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-5-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド	354.0, 2.23
2-14		++++	N/D	N/D	N-[6-(6-アミノ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド	352.9, 1.68
2-15		++++	N/D	N/D	N-[6-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-2-ピペリジン-1-イル-アセトアミド	368.1, 1.61
2-16		++++	++++	++	N-[6-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-2-モルホリン-4-イル-アセトアミド	370.1, 1.47
2-17		++++	N/D	N/D	N-[6-[6-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド	369.1, 1.82

10

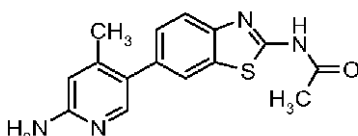
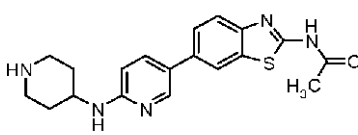
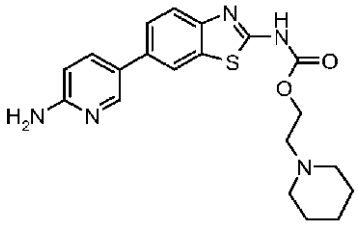
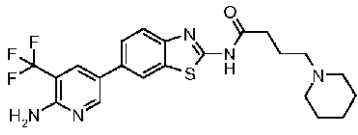
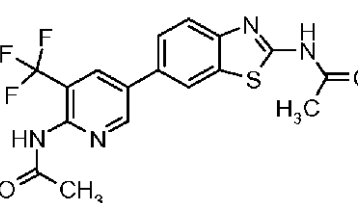
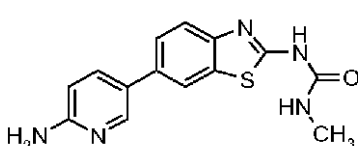
20

30

40

【 0 7 6 3 】

【表 2 - 4】

2-18		++++	+++	++	N-[6-(6-アミノ-4-メチル-ピリジン-3-イル)ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド	299.1, 1.78
2-19		++++	N/D	N/D	N-[6-[6-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド	368.1, 1.66
2-20		++++	N/D	N/D	[6-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸 2-ピペリジン-1-イル-エチルエステル	398.1, 1.64
2-21		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)ベンゾチアゾール-2-イル]-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド	464.0, 1.98
2-22		++++	N/D	N/D	N-[6-(6-アセチルアミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド	395.0, 2.16
2-23		++++	++++	+++	1-[6-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-メチル尿素	300.0, 1.69

【 0 7 6 4 】

10

20

30

40

【表 2 - 5】

2-24		++++	+++	++	[6-(6-アミノ ピリジン-3-イ ル)-ベンゾチア ゾール-2-イル]カルバミン酸 2 -モルホリン-4 -イル-エチルエ ステル	400.0, 1.56
2-25		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミ ノ-5-ジメチルア ミノメチル-ピリジ ン-3-イル)-ベン ゾチアゾール-2- イル]-アセト アミド	342.1, 1.52
2-26		++++	++++	+++	N-[6-[6-アミ ノ-5-(モルホリ ン-4-カルボニ ル)ピリジン-3-イ ル]-ベンゾチア ゾール-2-イル] アセトアミド	398.1, 1.72
2-27		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミ ノ-5-トリフル オロメチル-ピリジ ン-3-イル)- 7-メチル-ベン ゾチアゾール-2- イル]-アセト アミド	367.0, 2.17
2-28		++++	N/D	++	N-[6-(6-アミ ノ-5-トリフル オロメチル-ピリジ ン-3-イル)-5- メチル-ベン ゾチアゾール-2- イル]-アセトアミ ド	366.9, 21.4
2-29		++++	N/D	++	N-[6-(6-アミ ノ-5-トリフル オロメチル-ピリジ ン-3-イル)-5- フルオロ-ベン ゾチアゾール-2- イル]-アセトア ミド	371.0, 2.25

【 0 7 6 5 】

10

20

30

40

【表 2 - 6】

2-30		++++	++++	+++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド	371.0, 2.30
2-31		++++	++++	++	N-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-4-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]アセトアミド	371.0, 2.25
2-32		++++	++++	+++	N-(6-(5-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド	359.8, 1.67
2-33		++++	++++	+++	(S)-N1-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド	451.0, 1.96
2-34		++++	N/D	++++	6-アミノ-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ニコチンアミド	431.0, 1.94
2-35		+++	N/D	N/D	6-アミノ-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピコリンアミド	431.0, 2.14

【 0 7 6 6 】

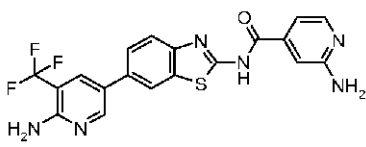
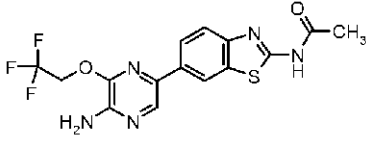
10

20

30

40

【表 2 - 7】

2-36		++++	N/D	N/D	2-アミノ-N-(6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ニコチンアミド	431.0, 1.98
2-37		++++	++++	++++	N-(6-(5-アミノ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド	384.0, 2.07

10

表 2 でスクリーニングした化合物はそれぞれ、P I 3 K の阻害に関する I C₅₀ 値が約 25 μM 未満である。表 2 の例の多くは、P I 3 K の阻害に関する I C₅₀ 値が約 10 μM であり、約 1 μM 未満であり、約 0.1 μM 未満であるものもある。このために、上述の化合物はそれぞれ個々に好ましく、群のメンバーとしても好ましい。

20

【0767】

(式 I V および V の化合物)

(実施例 52)

1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(5-エチル-オキサゾール-2-イル)-エチル]-尿素) の調製

マイクロ波用バイアルに 5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン (0.046 g、0.16 mmol)、炭酸水素ナトリウム溶液 (2 M、0.5 mL) および DME (2 mL) を入れた。この混合物を攪拌しながら、室温でアルゴンを 30 分間流した。1-(6-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-[2-(5-エチル-オキサゾール-2-イル)-エチル]尿素 (中間体 E4) (0.05 g、0.13 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.016 g、0.02 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波用オーブンで 100 °C、15 分間加熱した。反応混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、次いで塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。粗生成物をシリカに吸着させ、シリカクロマトグラフィー、メタノール DCM 溶液 (2.5% から 10% に増加) で溶出させて表題化合物を得た。

30

【0768】

実施例 50 と似た方法で、適切なイミダゾール-ウレアプロモ中間体およびボロン酸／ボロン酸エステルから表 3 の化合物を調製する。

40

【0769】

【表 3 - 1】

表 3

化合物	構造	名前	LC/MS (m/z)
3-1		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-尿素	460.69
3-2		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-尿素	475.17
3-3		1-[6-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-尿素	407.22
3-4		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-尿素	460.97
3-5		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(5-シクロプロピル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-尿素	473.12

【0770】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

3-6		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-3-フルオロ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-尿素	
3-7		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-3-フルオロ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-尿素	
3-8		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-尿素	
3-9		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1, 2-b]ピリジン-2-イル]-3-[2-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-尿素	
3-10		1-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル]-3-[2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-尿素	
3-11		1-[3-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-ウレイド]-N-ピリジン-2-イル-プロピオンアミド	

【 0 7 7 1 】

【表 3 - 3】

3-12		3-[3-[6-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]-ウレイド]-N-(4-エチル-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド	
------	--	---	--

表 3 の化合物の K i 値は、生物学的な方法 4 に従って決定し、P I 3 K キナーゼアイソフォーム α、β、γ および δ に対する阻害に関してアッセイした場合に関して表 4 に示した

10

20

30

40

50

。ここで、****はK_iが1 μM未満であることを示し、***はK_iが10 μM未満であることを示す。

【0772】

【表4】

表 4

化合物	γ	α	δ	β
実施例 52	****	****	****	****
3-1	****	****	****	****
3-2	****	****	****	****
3-3	****	***	****	****
3-4	****	****	****	****
3-5	****	****	****	****

表4に列挙した各化合物は、PI3Kの阻害に関するIC₅₀値が10 μM未満である。表1の実施例のほとんどは、PI3Kの阻害に関するIC₅₀値が約1 μMであり、約0.1 μM未満であるものもある。このために、上述の化合物はそれぞれ個々に好ましく、群のメンバーとしても好ましい。特に、表4の化合物は、γアイソフォームに対する選択性がαアイソフォームと比べて約19～91倍であり、δアイソフォームと比べて約5～54倍であり、βアイソフォームと比べて約1.5～5倍である。

【0773】

(生物学的な実施例)

生物学的方法1：

リン酸化アッセイ

アッセイ1：均一溶液相アッセイ

試験化合物をDMSOに溶解し、384ウェルフラッシュプレートに1.25 μL/ウェルで直接分布させる。反応を開始させるために、6 nM PI3キナーゼ20 μLを各ウェルに加え、次いで、痕跡量の放射能標識されたATPを含有する400 nM ATPおよび900 nM 1-α-ホスファチジルイノシトール(PI)20 μLを加える。プレートを簡単に遠心分離処理し、空隙を除去する。反応を15分間行い、100 mM EDTA20 μLを加えて反応を停止させる。停止させた反応物を室温で一晩インキュベートし、脂質基質をフラッシュプレート表面に疎水性相互作用によって結合させる。ウェル注の液体を洗い流し、標識化された基質をシンチレーション計数で検出する。

【0774】

アッセイ2：一段階固相アッセイ

この方法は、脂質基質(1-α-ホスファチジルイノシトール(PI))を最初にコーティングバッファに溶解し、フラッシュプレート上で室温で一晩インキュベートさせ、脂質基質をフラッシュプレート表面に疎水性相互作用によって結合させる以外は、アッセイ1と似た方法である。結合していない基質を洗い流す。アッセイ当日に、6 nM PI3キナーゼ20 μLを各ウェルに加え、次いで、痕跡量の放射能標識されたATPを含有する400 nM ATP20 μLを加える。化合物を酵素およびATPとともに、脂質でコーティングされたプレートに加える。プレートを簡単に遠心分離処理し、空隙を除去する。反応を2～3時間行う。100 mM EDTA20 μLを加えるか、またはすぐにプレートを洗浄することによって反応を停止させる。リン酸化した脂質基質をシンチレーション計数で検出する。

【0775】

アッセイ3：ATP検出アッセイ

試験化合物をDMSOに溶解し、黒色384ウェルプレートに1.25 μL/ウェルで直接分布させる。反応を開始させるために、10 nM PI3キナーゼ25 μLおよび1-α-ホスファチジルイノシトール(PI)5 μg/mLを各ウェルに加え、ついで2 μM ATP25 μLを加える。ATPが約50%消失するまで反応を行い、Kinase Glo溶液25 μLを加えることによって反応を停止させる。停止させた反応物を5分間

インキュベートし、残ったATPを蛍光によって検出する。IC₅₀値を決定し、これを表1および表2の「PI3 K α IC₅₀」と表題をつけた列に示す。

【0776】

生物学的方法2：

PI3K経路を監視するためのpSer⁴⁷³ Aktアッセイ

この方法において、好ましい実施形態の代表的なインヒビター化合物を用いて処置した後の、PI3Kによって媒介されるpSer⁴⁷³ - Akt状態を測定するためのアッセイを記載する。

【0777】

A2780細胞を、10%のFBS、L-グルタミン、ピルビン酸ナトリウムおよび抗生物質を追加したDMEM中で培養した。細胞を15,000細胞/ウェルの密度で96ウェル組織培養プレートの同じ培地に接種し（外側のウェルは空けておく）、一晩付着させた。

【0778】

DMSOに入れた試験化合物をさらにDMSOで所望の最終濃度の500倍に希釈した後、培地を最終濃度の2倍まで希釈した。培地中の2倍化合物を等量ずつ、96ウェルプレートのセルに加え、37℃で1時間インキュベートした。培地および化合物を除去し、プレートを冷却し、ホスファターゼおよびプロテアーゼの阻害剤を追加した溶解バッファ（150mM NaCl、20mM Tris (pH7.5)、1nM EDTA、1mM EGTA、1%のTriton X-100）に細胞を溶解させた。混合した後、溶解物をpSer⁴⁷³ AktおよびMeso Scale Discovery (MSD)社の全Aktアッセイプレートの両方に移し、4℃で振とうしながら一晩インキュベートした。プレートを1×MSD洗浄バッファで洗浄し、捕捉された検体を二次抗体で検出した。二次抗体とともに室温で1～2時間インキュベートした後、プレートを再び洗浄し、1.5倍濃度のRead Buffer T (MSD)をウェルに加えた。

【0779】

SECTOR Imager 6000装置 (Meso Scale Discovery)でデータを読み取った。pSer⁴⁷³ Aktおよび全Aktアッセイからのシグナルの比率を用い、任意の変動を補正し、化合物で処理した細胞の全シグナルからのpSer⁴⁷³ Akt阻害割合と、DMSO単独で処理した細胞の全シグナルからのpSer⁴⁷³ Akt阻害割合とを算出し、これらを用いて、表1および2の「A2780 pAKT⁴⁷³ EC₅₀」に示されるように、各化合物のEC₅₀値を決定した。

【0780】

生物学的方法3：

A2780細胞の生存率アッセイ

細胞の生存率をCell Titer Gloアッセイ (Promega)で評価した。細胞をTC処理した96ウェルプレートに、化合物を加える少なくとも2時間前に、10%FBS、1%ピルビン酸ナトリウムおよび1%ペニシリンストレプトマイシンを含有するDMEM中、密度1,000 (A2780細胞)/ウェルで接種した。試験化合物をDMSOで最終濃度の500倍まで順次希釈した (3回)。各濃度の試験化合物について、化合物のアリコート2μL (500倍) または100% DMSO (コントロール) を培地500μLで最終濃度の2倍に希釈し、セルで1倍に希釈した。セルを5%のCO₂中、37℃で72時間インキュベートした。Cell Titer Gloを加えて生存細胞を決定した後、製造者 (Promega Corporation、米国ウィスコンシン州マディソン) の指示に従ってアッセイを行った。各実験条件を2組で行った。生データをAbaseで報告し、XL-フィットデータ分析ソフトウェアでEC₅₀を算出し、これを表1および2の「A2780 細胞増殖 EC₅₀」に示している。

【0781】

生物学的方法4：

表4の化合物の活性を阻害結合の解離定数K_iとして表し、この値を以下の試験手順で

決定した。

【0782】

GSTに融合し、異なるPI3K γ フラグメントを発現するバキュロウイルスは、Stoyanova, S.、Bulgarelli-Leva, G.、Kirsch, C.、Hanck, T.、Klinger, R.、Wetzker, R.、Wymann, M. P. (1997)、Lipid-and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase gamma: structure-activity analysis and interactions with wortmannin. Biochem. 1, 324: 489にすでに記載されている。ヒトPI3K γ の残基38~1102を、移動ベクター pAcG2T (Pharmingen) のBamH1部位およびEcoR1部位にサブクローン化し、PI3K γ の最初の37残基をもたないGST-PI3K γ を作製した。組み換えタンパク質を発現させるために、Sf9 (Spodoptera frugiperda) 昆虫細胞を、TNMFH培地を含有する血清 (Sigma) 中、通常は $3 \times 10^5 \sim 3 \times 10^6$ 細胞/mlの濃度で維持する。Sf9細胞 (密度 2×10^6 を、感染多重度 (m. o. i.) 1でヒトGST-PI3K γ Δ 34バキュロウイルスに72時間感染させる。感染した細胞を遠心分離によって1400g、4℃で4分間処理して集め、細胞ペレットを-80℃で凍結させる。Sf9細胞およびSf21細胞を同様に処理する。Sf9細胞 (1×10^9) を冷 (4℃) 溶解バッファ (50mM Tris-HCl (pH 7.5)、1%のTriton X-100、150nM NaCl、1nM NaF、2mM DTTおよびプロテアーゼ阻害剤) 100mLに再び懸濁させる。細胞を氷上で30分間インキュベートし、15000g、4℃で20分間遠心分離処理する。上清サンプルの精製をグルタチオンに結合したSEPHAROSETM 寒天ゲルビーズ (Amersham Pharmacia Biotech社) を用いたアフィニティクロマトグラフィーで4℃で行う。細胞溶解物/GST樹脂の比率は50:1にする。GST樹脂を最初に前洗浄してエタノール防腐剤を除去し、溶解バッファで平衡状態にする。細胞溶解物 (上清) を加え (通常は50ml管中で、GST樹脂1mlに対して溶解物50ml)、ミキサー、4℃で、2~3時間穏やかに回転させる。サンプルを通して結合しなかった流動物を、DENLEYTM 遠心分離機を用いて、1000g、4℃で5分間遠心分離処理することによって集めた。洗浄工程および溶出工程を行うために、結合した物質を含有するGST樹脂1mlをFALCONTM 遠沈管15mlに入れる。最初に、一連の3サイクルの洗浄 (穏やかに上下を逆にして混合) を氷冷した洗浄バッファA (50mM Tris-HCl (pH 7.5)、1%のTriton X-100、2mM DTT) 15mlを用い、1000g、4℃で5分間遠心分離処理することによって行なう。最後の1回の洗浄工程は、氷冷した洗浄バッファB (50mM Tris-HCl (pH 7.5)、2mM DTT) 15mlを用い、1000g、4℃で5分間遠心分離処理することによって行なう。洗浄したGST樹脂は、氷冷した溶出バッファ (50mM Tris-HCl (pH 7.5)、10mM 還元グルタチオン、2mM DTT、150mM NaCl、1mM NaF、50%のエチレングリコールおよびプロテアーゼ阻害剤) 1mlを用い、1000g、4℃で5分間遠心分離処理することを4回繰り返すことによって最後に溶出させる。サンプルをアリコートに分け、-20℃で保存する。表4のアイソフォームを同様に精製した。

【0783】

アデノシン三リン酸の末端リン酸のホスファチジルイノシトールへの移動を測定し、試験管内キナーゼアッセイを完結させた。キナーゼ反応は、Scintillation Proximity Assayとして白色96ウェルマイクロタイタープレートで行う。各ウェルは、5%ジメチルスルホキシドおよび20 μ lのアッセイ混合物 (40mM Tris、200mM NaCl、2mM エチレングリコール-アミノエチル-四酢酸 (EGTA)、15 μ g/mlのホスファチジルイノシトール、12.5 μ Mアデノシン三リン酸 (ATP)、25mM MgCl₂、0.1 μ Ci [³³P] ATP) 中に、試

験化合物 10 μ l を含有していた。20 μ l の酵素混合物（組み換え GST-p110 γ を含有する、40 nM Tris、200 mM NaCl、2 mM EGTA）を加えて反応を開始させる。このプレートを室温で 60 分間インキュベートし、WGA-ビーズ停止溶液（40 mM Tris、200 mM NaCl、2 nM EGTA、1.3 mM エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、2.6 μ M ATP および 0.5 mg の Wheat Germ Agglutinin-SPA ビーズ（Amersham Biosciences）150 μ l を各ウェルに加えることによって反応を停止させる。プレートを密閉し、室温で 60 分間インキュベートし、1200 rpm で遠心分離処理し、シンチレーション計測機を用いて 1 分間計測する。10 μ l の 5% ジメチルスルホキシド（DMSO）を加えることによって合計活性を決定し、10 μ l の 50 mM EDTA を試験化合物の代わりに加えることによって非特異的な活性を決定する。

10

【0784】

生物学的方法方法 5：

生体内アッセイ

化合物 57 の薬効薬理を A2780（PTEN 変異）ヒト卵巣異種移植ヌードマウスモデルで行った。

【0785】

化合物 57（3、10、30 または 60 mg/kg）を A2780 腫瘍マウスに経口投薬し、投薬後に所定期間経過後に腫瘍を採取した。マウスの腫瘍をビヒクルで処理したものをコントロールとして集めた。図 1 は、A2780 異種移植腫瘍モデルに対する化合物 57 の効力を示す。化合物 57 は、30 mg/kg で腫瘍の成長を顕著に阻害した（6 日目：79%、 $p < 0.001$ 対ビヒクル、ANOVA）。

20

【0786】

本明細書に引用されるあらゆる参考文献、特許および特許明細書は、その内容全体が参考として本明細書に組み込まれる。

【0787】

本発明の多くの好ましい実施形態およびその改変例が詳細に記載されているが、他の変形例および使用方法は、当業者にとって容易に明らかである。従って、種々の適用、改変および置換は、本発明の精神または特許請求の範囲から逸脱することなく、等価物であるとみなされることが理解されるべきである。

30

【図面の簡単な説明】

【0788】

【図 1】図 1 は、皮下 A2780 卵巣異種移植腫瘍に対する化合物 57 の抗腫瘍活性を示す。メスのヌードマウス（6～8 週齢；Charles River）の右脇腹に A2780（HBS50.1 ml 中 5×10^6 細胞/マウス）細胞を皮下移植した。腫瘍が約 200 mm³ に到達したらマウスをランダムに分け（ $n = 10$ / 群）、ビヒクル（100% PEG400）またはビヒクル中に配合された化合物 57 を所定の投薬量（mg/kg）で 1～6 日間、毎日経口投与した。腫瘍の容積を測定した（SE は平均の標準偏差である）。

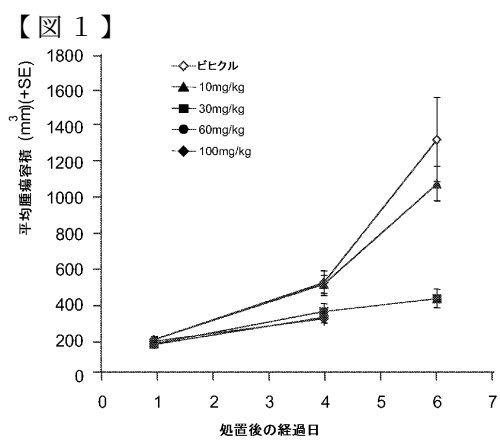


FIG. 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/062157

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/04 C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437
 A61K31/5025 A61K31/428 A61P35/00

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)

C07D A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/57008 A (BASF AG [DE]; CUSACK KEVIN P [US]; SCOTT BARBARA [US]; ARNOLD LEE D [U]) 9 August 2001 (2001-08-09) claim 29; examples 258,260,263 -----	1
A	WO 2005/035526 A (ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; DYKE HAZEL JOAN [GB]; CRAMP SUSAN MARY [GB]) 21 April 2005 (2005-04-21) claims 10,12,14; example 16 -----	1

☐ 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 document 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

18 July 2007

Date of mailing of the international search report

26/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beys-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/062157

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 52, 55-57 and claims 53, 54, 58 as far as the in vivo application is concerned are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/062157

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0157008	A	09-08-2001	AR 030189 A1	13-08-2003
			AU 3669801 A	14-08-2001
			BG 107062 A	30-04-2003
			BR 0108085 A	18-03-2003
			CA 2398754 A1	09-08-2001
			CN 1422262 A	04-06-2003
			EP 1254123 A1	06-11-2002
			HU 0300359 A2	28-06-2003
			JP 2003521543 T	15-07-2003
			MX PA02007632 A	23-08-2004
			NO 20023713 A	04-10-2002
			PL 357099 A1	12-07-2004
			SK 12712002 A3	04-02-2003
			ZA 200206235 A	13-02-2004
WO 2005035526	A	21-04-2005	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. PYREX

- (72)発明者 ニー, チーーチエ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ベッチ, サビナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 バーガー, マシュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ハン, ウーソク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコー

- ボレイテッド 気付
(72)発明者 スミス, アーロン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 アタラー, ゴーダナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 バーテュリス, サラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 フレーザー, ケリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 バーヘイゲン, ジョエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 チャン, ヤンチェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 イワノウィクズ, エド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ヘンドリクソン, トム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ナップ, マーク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 メリット, ハンネ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ボリバ, チャールズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ワイズマン, マリオン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662-8097, エミリービル, ピー. オー. ボックス 8097, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ルグランド, ダレン マーク

- イギリス国 アールエイチ 1 2 5 エービー, ウェスト サセックス, ジービー - ホーシ
 ャム, ウィンブルハースト ロード, ノバルティス ホーシ ャム リサーチ センター 気付
 (72)発明者 ブルース, イアン
- イギリス国 アールエイチ 1 2 5 エービー, ウェスト サセックス, ジービー - ホーシ
 ャム, ウィンブルハースト ロード, ノバルティス ホーシ ャム リサーチ センター 気付
 (72)発明者 デール, ジェームス
- イギリス国 アールエイチ 1 2 5 エービー, ウェスト サセックス, ジービー - ホーシ
 ャム, ウィンブルハースト ロード, ノバルティス ホーシ ャム リサーチ センター 気付
 (72)発明者 ラン, チオン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2-8 0 9 7, エミリービル, ピー. オー. ボ
 ックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコー
 ポレイテッド 気付
 (72)発明者 ルビン, バリー
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2-8 0 9 7, エミリービル, ピー. オー. ボ
 ックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコー
 ポレイテッド 気付
 (72)発明者 コスタレス, アブラン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2-8 0 9 7, エミリービル, ピー. オー. ボ
 ックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコー
 ポレイテッド 気付
 (72)発明者 リュー, チェ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2-8 0 9 7, エミリービル, ピー. オー. ボ
 ックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコー
 ポレイテッド 気付
 (72)発明者 ピック, テレサ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2-8 0 9 7, エミリービル, ピー. オー. ボ
 ックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコー
 ポレイテッド 気付
 (72)発明者 メネゼス, ダニエル
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2-8 0 9 7, エミリービル, ピー. オー. ボ
 ックス 8 0 9 7, ノバルティス ヴァクシンズ アンド ダイアグノスティクス, インコー
 ポレイテッド 気付

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF01 GG04 HH04

4C063 AA01 BB01 CC62 CC78 DD12 DD29 EE01

4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH05 JJ01 KK01 LL07 PP06

PP07 PP08 PP09 PP12 PP13 PP14 PP15 PP16 PP17

4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 CB05 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12

MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA40 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70

ZA89 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZB35 ZC20 ZC35