

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5667085号
(P5667085)

(45) 発行日 平成27年2月12日 (2015. 2. 12)

(24) 登録日 平成26年12月19日 (2014. 12. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 6

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/00

請求項の数 16 (全 82 頁)

(21) 出願番号 特願2011-549472 (P2011-549472)
 (86) (22) 出願日 平成22年2月5日 (2010. 2. 5)
 (65) 公表番号 特表2012-517965 (P2012-517965A)
 (43) 公表日 平成24年8月9日 (2012. 8. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/000717
 (87) 国際公開番号 W02010/091824
 (87) 国際公開日 平成22年8月19日 (2010. 8. 19)
 審査請求日 平成24年12月17日 (2012. 12. 17)
 (31) 優先権主張番号 09152805. 9
 (32) 優先日 平成21年2月13日 (2009. 2. 13)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパテ
 イ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレン
 クテル・ハフツング
 Bayer Intellectual
 Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライ
 ン、アルフレート・ノーベル・シュトラ
 セ10番
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積

最終頁に続く

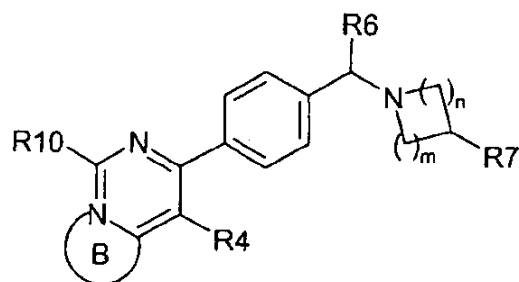
(54) 【発明の名称】 AKTインヒビターとしての融合されたピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

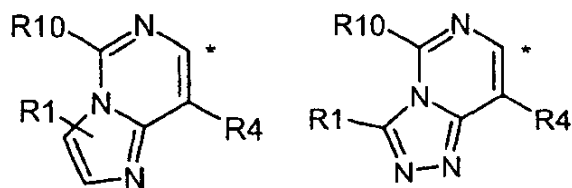
【化 1】



(I)

[式中、ピリミジン部分により融合された環Bは、下記式:]

【化 2】



10

から選択され、

* は、結合の点を印し、

R1は、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - またはジ 1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、C(O)NR11R12、-C(O)OR2、又は 1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された 1, 2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式 5 - または 6 - 員のヘテロアリーレンであり、

R2は、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - またはジ 1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）又は 3-7C-シクロアルキルであり、

20

R4は、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、そして R4は任意には、R5により置換され、

R5は、1-4C-アルキル、ハロゲン又は 1-4C-アルコキシ、又は NR11R12であり、

R6は、水素又は 1-4C-アルキルであり、

nは、1 または 2 であり、

mは、1 または 2 であり、

R7は、-W-Yであり、

Wは、1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された 1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式 5 - または 6 - 員のヘテロアリーレン、あるいは 1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された 1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には、R8により置換される二環式 9 - 員のヘテロアリーレンであり、

30

R8は、水素、1-4C-アルキル、1-4C-ハロアルキル、3-7C-シクロアルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、シアノ又は NR11R12であり、

Yは、水素、アリール、又は 1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には R9により置換され、そして任意にはさらに R9Aにより置換される単環式 5 - または 6 - 員のヘテロアリーレンであり、

R9は、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又は C(O)NH2であり、

40

R9Aは、1-4C-アルキル又はハロゲンであり、

R10は、水素又は 1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - またはジ 1-4C-アルキルアミノにより置換される）であり、

R11, R12は、同じであっても又は異なっても良く、水素又は 1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - またはジ 1-4C-アルキルアミノにより置換される）又は 3-7C-シクロアルキルである]

で表される化合物、又は前記化合物の N - 酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記 N - 酸化物、互変異体又は立体異性体の塩。

【請求項 2】

50

R1が、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ - 1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、C(O)NR11R12、-C(O)OR2であり、

R2が、水素、又は1-4C-アルキルであり、

R4が、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、そしてR4は任意には、R5により置換され、

R5が、1-4C-アルキル、ハロゲン又は1-4C-アルコキシ、又はNR11R12であり、

R6が、水素又は1-4C-アルキルであり、

nが、1又は2であり、

mが、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

Wが、1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1、2又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式5-又は6-員のヘテロアリーレン、あるいは1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1、2又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には、R8により置換される二環式9-員のヘテロアリーレンであり、

R8が、水素、1-4C-アルキル、1-4C-ハロアルキル、3-7C-シクロアルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はNR11R12であり、

Yが、水素、アリール、又は1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の1、2又は3個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意にはR9により置換され、そして任意にはさらにR9Aにより置換される単環式5-又は6-員のヘテロアリールであり、

R9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH2であり、

R9Aが、1-4C-アルキル又はハロゲンであり、

R10 が、水素又は1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ - 1-4C-アルキルアミノにより置換される）であり、

R11, R12が、同じであっても又は異なっても良く、水素又は1-4C-アルキルである、請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩。

【請求項3】

R1が、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ - 1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、C(O)NR11R12、-C(O)OR2であり、

R2が、水素、又は1-4C-アルキルであり、

R4が、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、

R6が、水素又は1-4C-アルキルであり、

nが、1又は2であり、

mが、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

Wが、1, 2, 4 - トリアゾリレンであり、

Yが、1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の1、2又は3個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意にはR9により置換され、そして任意にはさらにR9Aにより置換される単環式5-又は6-員のヘテロアリールであり、

R9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH2であり、

R9Aが、1-4C-アルキルであり、

R10 が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R11, R12が、同じであっても又は異なっても良く、水素又は1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ - 1-4C-アルキルアミノにより置

10

20

30

40

50

換される)又は3-7C-シクロアルキルである、請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩。

【請求項4】

R1が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R4が、フェニルであり、

R6が、水素であり、

nが、1又は2であり、

mが、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

Wが、1,2,4-トリアゾリレンであり、

Yが、任意にはR9により置換され、そして任意には、さらにR9Aにより置換される、ピリジン-2-イル、2-ピラジニル又は2-ピリミジニルであり、

R9が、水素、1-4C-アルキル、ハロゲン、1-4C-ハロアルキルであり、

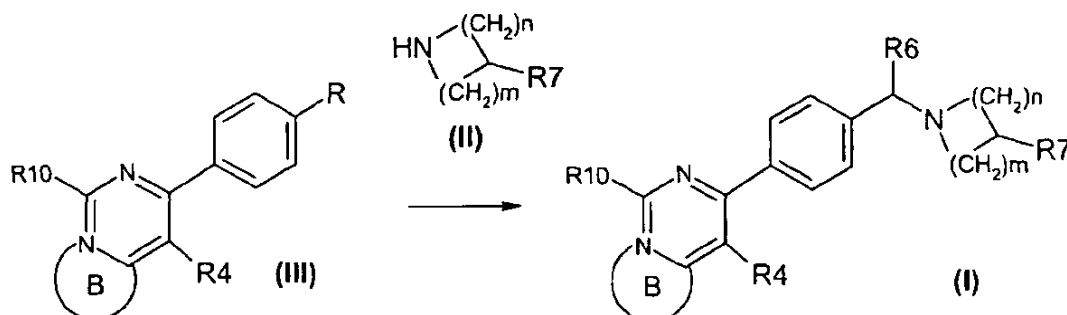
R9Aが、1-4C-アルキルであり、

R10が、水素又は1-4C-アルキルである、請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩。

【請求項5】

一般式(1)の化合物の製造方法であって、下記式：

【化3】

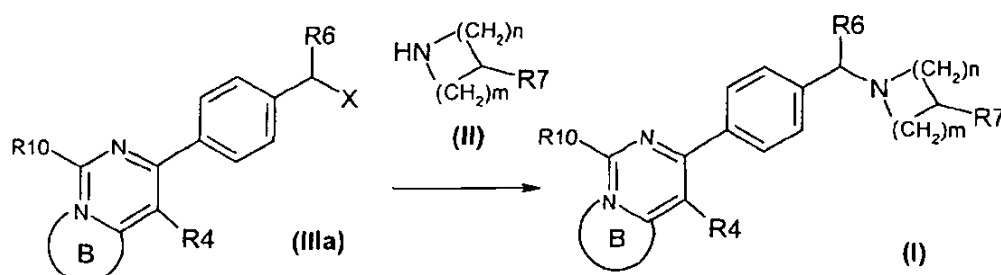


[式中、B、R4、R6、R7、m、n及びR10は、請求項1に記載される意味を有し、そしてRは意味-C(=O)R6を有する]で表されるように、式(III)のアルデヒド又はケトンが、アミン(II)又はその塩と反応せしめられ、式(1)の化合物が得られることを特徴とする方法。

【請求項6】

一般式(1)の化合物の製造方法であって、下記式：

【化4】



10

20

30

40

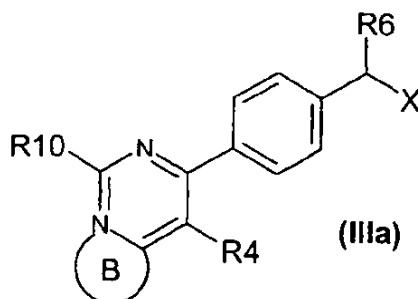
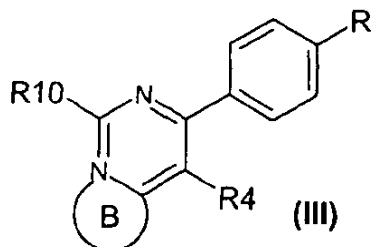
50

[式中、B、R4、R6、R7、m、n 及びR10は、請求項 1 に記載される意味を有し、そしてXはハロゲン原子又はスルホネートである] で表されるように、式 (III a) の化合物が、アミン(II)又はその塩と反応せしめられ、式 (I) の化合物が得られることを特徴とする方法。

【請求項 7】

下記式 (III) 及び (III a) :

【化 5】



10

[式中、B、R4、R6及びR10は、請求項 1 に記載される意味を有し、Rは-C(O)O(1-4C-アルキル)、-C(O)R6、-CH(R6)OH 又は -CH2R6の意味を有し、そしてXはハロゲン原子又はスルホネートである]

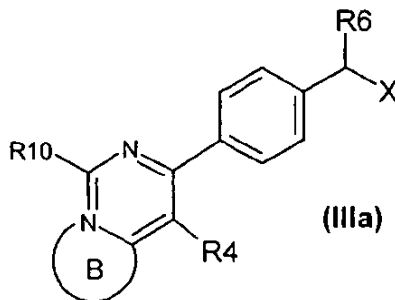
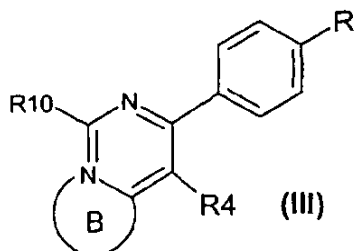
20

で表される化合物。

【請求項 8】

一般式 (I) の化合物の製造のためへの、請求項 5 又は 6 のいずれか一項記載の下記式 (III) 及び (III a) :

【化 6】



30

[式中、B、R4、R6及びR10は、請求項 1 に記載される意味を有し、Rは-C(O)O(1-4C-アルキル)、-C(O)R6、-CH(R6)OH 又は -CH2R6を有し、そしてXはハロゲン原子又はスルホネートである]

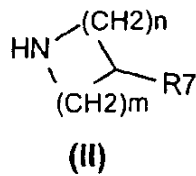
40

で表される化合物の使用。

【請求項 9】

一般式 (I) の化合物の製造のためへの、請求項 5 又は 6 のいずれか 1 項記載の下記一般式 (II) :

【化 7】



[式中、R7、m及びnは、請求項1に記載される意味を有する]
で表される化合物又はその塩の使用。

10

【請求項10】

疾病の処理又は予防のための、請求項1～4のいずれか1項記載の一般式(Ⅰ)の化合物を含んで成る医薬組成物。

【請求項11】

前記疾病が、高増殖性疾患、及び/又はアポトーシスの誘発に対して応答する疾患である、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記高増殖性疾患及び/又はアポトーシスの誘発に対して応答する疾患が癌である、請求項11記載の医薬組成物。

20

【請求項13】

少なくとも1つの請求項1～4のいずれか1項記載の一般式(Ⅰ)の化合物、及び少なくとも1つの医薬的に許容できる助剤を含んで成る医薬組成物。

【請求項14】

請求項1～4のいずれか1項記載の一般式(Ⅰ)の化合物から選択された1又は複数の第1活性成分、及び化学療法抗癌剤及び標的物-特異的抗癌剤から選択された1又は複数の第2活性成分を含んで成る組合せ。

【請求項15】

良性及び/又は悪性腫瘍の処理のための医薬組成物の製造のためへの請求項1～4のいずれか1項記載の一般式(Ⅰ)の化合物の使用。

30

【請求項16】

癌の処理のための医薬組成物の製造のためへの請求項1～4のいずれか1項記載の一般式(Ⅰ)の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物の製造のために医薬産業において使用される、融合されたピリミジン化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

40

癌は、毎年、450,000人の死を引き起こす、アメリカ合衆国における死亡の2番目の最も一般的な原因である。たぶん癌の環境的及び遺伝的原因のいくつかの同定に実質的な進行が行われて来たが、癌及び関連する疾病を標的化する追加の治療法についての必要性が存在する。特に、異常調節された成長/増殖に関連する疾病の処理のための治療法についての必要性が存在する。

【0003】

癌は、アポトーシスに対する増強された生存性/耐性及び無制限の増殖能力のような獲得された機能的な能力を有する細胞についての選択工程の後に発生する複雑な疾病である。従って、明白な特徴の確立された腫瘍を扱う癌療法のための薬物を開発することが好ましい。

50

【 0 0 0 4 】

哺乳類細胞のために重要な生存シグナルを介在することが示されている1つの経路は、受容体チロシンキナーゼ、例えば血小板由来の成長因子 (PDGF-R)、ヒト上皮成長因子2/3受容体 (HER2/3) 又はインスリン様の成長因子1受容体 (IGF-1R) を含んで成る。リガンドによるそれぞれの活性化の後、それらの受容体はホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ (Pi3K) /Akt経路を活性化する。前記ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ (Pi3K) /Aktタンパク質キナーゼ経路は、腫瘍の進行を駆動する、細胞成長、増殖及び生存性の調節の中心である。従って、セリン - トレオニン特異的シグナルキナーゼの種類内で、イソ酵素Akt1 (PKB)、Akt2 (PKB)及びAkt3 (PKB)を有するAkt (タンパク質キナーゼB; PKB) は、治療介入のための高い興味のものである。Aktは主に、Pi3 - キナーゼ依存性態様で活性化され、そしてその活性化は、Pi3Kの機能的アンタゴニストとして実質的に作用する腫瘍サプレッサーPTEN (ホスファターゼ及びテンシン相同体) を通して調節される。

10

【 0 0 0 5 】

Pi3K/Akt経路は、基本的細胞機能 (例えば、転写、翻訳、成長及び生存性) を調節し、そして糖尿病及び癌を包含するヒト疾病に包含される。前記経路は時折、乳癌及び前立腺癌のような広範囲の腫瘍実在物において過剰活性化される。アップレギュレーションは、その直接的な活性化の上流に存在し、そしてそれに関与する受容体チロシンキナーゼ (例えば、EGFR、HER2/3) の過剰発現又は構造的活性化、又はPTENの損失のようないくつかの成分の機能変異体の獲得又は損失のためであり得る。その経路は、p53及び網膜胚種細胞腫経路の可能性ある排除を伴って、ヒト癌におけるいずれか他の経路よりも頻繁にゲノム変更、例えば突然変異、増幅及び転位により標的化される。Pi3K/Akt経路の変更は、腫瘍進行、存在、脈管形成及び転移を駆動する一連の生物学的現象を誘発する。

20

【 0 0 0 6 】

Aktキナーゼの活性化は、高められた栄養摂取を促進し、細胞を、細胞成長及び増殖を支持する同化作用工程に脂質前駆体及びアミノ酸を再指図するグルコース依存性代謝に転換する。過剰活性化されたAktを伴ってのそれらの代謝表現型は、好気性解糖への代謝転換を示す悪性を導く (Warburg効果) 。その観点において、Pi3K/Akt経路は、好ましくない成長条件、例えばグルコース消耗又は低酸素血症にもかかわらず、生存のための中心あることが論じられている。

30

【 0 0 0 7 】

活性化されたPi3K/Akt経路のさらなる観点は、プログラムされた細胞死 (“アポトーシス”) から細胞を保護することであり、そして従って、存在シグナルを形質導入すると思われる。腫瘍細胞における抗 - アポトーシスシグナル化のモジュレーターとして作用することにより、Pi3K/Akt経路、特にAkt自体は、癌治療のための標的である。活性化されたAktは、異なったシグナル化経路、例えば細胞生存、タンパク質合成又は細胞運動に影響を及ぼす、いくつかの標的物、例えばBAD、GSK3又はFKHRL1をリン酸化し、そして調製する。Pi3K/Akt経路はまた、従来の抗癌治療に対する腫瘍細胞の耐性に大部分を演じる。従って、Pi3K/Akt経路の阻止は、腫瘍細胞の増殖を同時に阻害し (例えば、代謝効果の阻害による) 、そしてプロアポトーシス剤に対して敏感にする。

40

【 0 0 0 8 】

Akt阻害は、アポトーシス刺激、例えばTrail、Campthothecin及びドキシソルビシンに対して腫瘍細胞を敏感にした。腫瘍の遺伝的バックグラウンド/腫瘍の分子認知に依存して、Aktインヒビターは、単独治療におけるアポトーシス細胞死も誘発する。

【 0 0 0 9 】

国際特許出願WO2004096131号、WO2005100344号、WO2006036395号、O2006065601号、WO2006091395号及びWO2006135627号に、Aktインヒビターが記載されている。最近の開示においては、Y. Li et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 834-836及び引例により引用される) は、最適なAktインヒビターの発見における困難性を詳細に記載している。多発性疾病、例えば癌へのAktインヒビターの可能性ある適用は、新規の代用Aktインヒビタ

50

一の供給を、現在入手できる高い所望性のものにする。

【発明の概要】

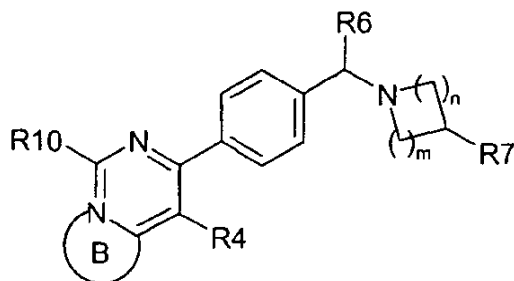
【0010】

上記問題の解決は、代用のAktインヒビターの供給である。下記詳細に記載される新規融合されたピリミジン化合物がAktインヒビターとしての活性を有することが現在見出された。

【0011】

第1の観点によれば、本発明は、下記式(I)：

【化1】

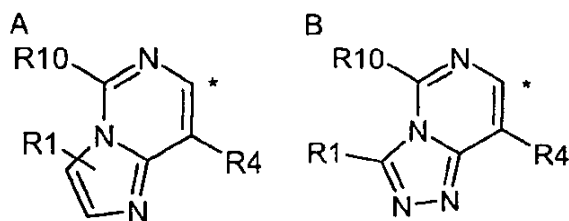


(I)

【0012】

[式中、ピリミジン部分により融合された環Bは、下記式：

【化2】



【0013】

から選択され、

* は、結合の点を印し、

【0014】

R1は、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - またはジ1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、C(O)NR11R12、-C(O)OR2、又は1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1, 2又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式5-又は6-員のヘテロアリーレンであり、

【0015】

R2は、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - またはジ1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）又は3-7C-シクロアルキルであり、

R4は、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、そしてR4は任意には、R5により置換され、

R5は、1-4C-アルキル、ハロゲン又は1-4C-アルコキシ、又はNR11R12であり、

R6は、水素又は 1 -4C-アルキルであり、
nは、1 又は 2 であり、
mは、1 又は 2 であり、
R7は、-W-Yであり、

【 0 0 1 6 】

Wは、1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された 1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式 5 - 又は 6 - 員のヘテロアリーレン、又は 1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された 1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には、R8により置換される二環式 9 - 員のヘテロアリーレンであり、

10

【 0 0 1 7 】

R8は、水素、1 -4C-アルキル、1-4C-ハロアルキル、3 -7C-シクロアルキル、1 -4C-アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はNR11R12であり、

Yは、水素、アリール、又は 1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意にはR9により置換され、そして任意にはさらにR9Aにより置換される単環式 5 - 又は 6 - 員のヘテロアリーレンであり、

【 0 0 1 8 】

R9は、1 -4C-アルキル、1 -4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1 -4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH2であり、

20

R9Aは、1 -4C-アルキル又はハロゲンであり、

R10 は、水素又は 1 -4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ- 1 -4C-アルキルアミノにより置換される）であり、

【 0 0 1 9 】

R11, R12は、同じであっても又は異なっても良く、水素又は 1 - 4 C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ- 1 -4C-アルキルアミノにより置換される）又は 3 - 7 C-シクロアルキルである」で表される化合物、又は前記化合物のN - 酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N - 酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【 0 0 2 0 】

30

本発明のもう 1 つの観点は、

R1が、水素、1 -4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ 1 -4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3 - 7 C-シクロアルキル、C(O)NR11R12、-C(O)OR2であり、

R2が、水素、又は 1 -4C-アルキルであり、

R4が、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、そして R4は任意には、R5により置換され、

【 0 0 2 1 】

R5が、1 -4C-アルキル、ハロゲン又は1-4C-アルコキシ、又はNR11R12であり、

R6が、水素又は 1 -4C-アルキルであり、

40

nが、1 又は 2 であり、

mは、1 又は 2 であり、

R7が、-W-Yであり、

【 0 0 2 2 】

Wが、1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された 1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式 5 - 又は 6 - 員のヘテロアリーレン、又は 1 個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された 1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には、R8により置換される二環式 9 - 員のヘテロアリーレンであり、

【 0 0 2 3 】

50

R8が、水素、1-4C-アルキル、1-4C-ハロアルキル、3-7C-シクロアルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はNR11R12であり、

Yが、水素、アリール、又は1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の1、2又は3個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意にはR9により置換され、そして任意にはさらにR9Aにより置換される単環式5-又は6-員のヘテロアリールであり、

【0024】

R9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH₂であり、

R9Aが、1-4C-アルキル又はハロゲンであり、

R10が、水素又は1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより置換される）であり、

R11, R12が、同じであっても又は異なっても良く、水素又は1-4C-アルキルである、請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0025】

本発明のさらなる観点は、

R1が、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、C(O)NR11R12、-C(O)OR₂であり、

R2が、水素、又は1-4C-アルキルであり、

R4が、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、

R6が、水素又は1-4C-アルキルであり、

nが、1又は2であり、

mは、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

【0026】

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレンであり、

Yが、1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の1、2又は3個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意にはR9により置換され、そして任意にはさらにR9Aにより置換される単環式5-又は6-員のヘテロアリールであり、

R9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH₂であり、

R9Aが、1-4C-アルキルであり、

【0027】

R10が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R11, R12が、同じであっても又は異なっても良く、水素又は1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより置換される）又は3-7C-シクロアルキルである、請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0028】

本発明のもう1つの観点は、

R1は、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、C(O)NR11R12、-C(O)OR₂、又は1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1, 2又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式5-又は6-員のヘテロアリーレンであり、

【0029】

R2は、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）又は3-7C-シクロアルキルであり、

R4は、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、そしてR4は任意には、R5により置換され、

R5は、1-4C-アルキル、ハロゲン又は1-4C-アルコキシ、又はNR11R12であり、

R6は、水素又は1-4C-アルキルであり、

nは、1又は2であり、

mは、1又は2であり、

R7は、-W-Yであり、

【0030】

Wは、1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1、2又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式5-又は6-員のヘテロアリーレン、又は1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1、2又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には、R8により置換される二環式9-員のヘテロアリーレンであり、

【0031】

R8は、水素、1-4C-アルキル、1-4C-ハロアルキル、3-7C-シクロアルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はNR11R12であり、

Yは、水素、アリール、又は1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の1、2又は3個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意にはR9により置換される単環式5-又は6-員のヘテロアリールであり、

R9は、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH₂であり、

【0032】

R9Aは、1-4C-アルキル又はハロゲンであり、

R10は、水素又は1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ1-4C-アルキルアミノにより置換される）であり、

R11, R12は、同じであっても又は異なっても良く、水素又は1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ1-4C-アルキルアミノにより置換される）又は3-7C-シクロアルキルである、請求項1記載の一般式(I)の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0033】

本発明のさらなる観点は、

R1が、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - 又はジ1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、C(O)NR11R12、-C(O)OR₂であり、

R2が、水素、又は1-4C-アルキルであり、

R4が、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、そしてR4は任意には、R5により置換され、

【0034】

R5が、1-4C-アルキル、ハロゲン又は1-4C-アルコキシ、又はNR11R12であり、

R6が、水素又は1-4C-アルキルであり、

nが、1又は2であり、

mは、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

【0035】

Wが、1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1、2又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成る単環式5-又は6-員のヘテロアリーレン、又は1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1、2

10

20

30

40

50

又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には、R8により置換される二環式9-員のヘテロアリーレンであり、

R8が、水素、1-4C-アルキル、1-4C-ハロアルキル、3-7C-シクロアルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はNR11R12であり、

【0036】

Yが、水素、アリアル、又は1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の1、2又は3個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意にはR9により置換される単環式5-又は6-員のヘテロアリーレンであり、

R9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH2であり、

R10が、水素又は1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより置換される）であり、

【0037】

R11, R12が、同じであっても又は異なっても良く、水素又は1-4C-アルキルである、請求項1記載の一般式(1)の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0038】

本発明のもう1つの観点は、

R1が、水素、1-4C-アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される）、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、C(O)NR11R12、-C(O)OR2であり、

R2が、水素、又は1-4C-アルキルであり、

R4が、フェニル、チエニル、ピリジニル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、

【0039】

R6が、水素又は1-4C-アルキルであり、

nが、1又は2であり、

mは、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレンであり、

【0040】

Yが、1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の1、2又は3個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意にはR9により置換される単環式5-又は6-員のヘテロアリーレンであり、

R9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH2であり、

【0041】

R10が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R11, R12が、同じであっても又は異なっても良く、水素又は1-4C-アルキル（任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより置換される）又は3-7C-シクロアルキルである、請求項1記載の一般式(1)の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0042】

本発明のもう1つの観点は、

R1が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R4が、フェニルであり、

R6が、水素であり、

nが、1又は2であり、

mが、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレンであり、

【0043】

Yが、任意にはR9により置換され、そして任意には、さらにR9Aにより置換される、ピリジン-2-イル、2-ピラジニル又は2-ピリミジニルであり、

R9が、水素、1-4C-アルキル、ハロゲン、1-4C-ハロアルキルであり、

R9Aが、1-4Cアルキルであり、

R10が、水素又は1-4C-アルキルである、請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0044】

本発明のさらなる観点は、

R1が、水素又は1-4C-アルキルであり、

R4が、フェニルであり、

R6が、水素であり、

nが、1又は2であり、

mが、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

【0045】

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレンであり、

Yが、ピリジン-2-イルであり、

R10が、水素又は1-4C-アルキルである、請求項1記載の一般式(I)の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0046】

本発明のもう1つの観点は、

R1が、水素又はメチルであり、

R4が、フェニルであり、

R6が、水素であり、

nが、1又は2であり、

mが、1又は2であり、

R7が、-W-Yであり、

【0047】

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレンであり、

Yが、任意にはR9により置換され、そして任意には、さらにR9Aにより置換される、ピリジン-2-イル、2-ピラジニル又は2-ピリミジニルであり、

R9が、水素、メチル、F、Cl、Br、CF₃であり、

R9Aが、メチルであり、

R10が、水素又はメチルである、請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0048】

本発明のもう1つの観点は、

R1が、水素又はメチルであり、

R4が、フェニルであり、

R6が、水素であり、

nが、2であり、

mが、2であり、

R7が、-W-Yであり、

【0049】

Wが、1, 2, 4-トリアゾリレンであり、

Yが、ピリジン-2-イルであり、

R10が、水素又はメチルである、請求項1記載の一般式(1)の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0050】

本発明の好ましい観点は、

5-メチル-8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン、

3-メチル-8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン、

【0051】

7-(4-{4-[5-(5,6-ジメチルピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-5-メチル-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

5-メチル-8-フェニル-7-{4-[3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アゼチジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

5-メチル-8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

5-メチル-8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリミジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

7-(4-{4-[5-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

【0052】

7-(4-{4-[5-(5,6-ジメチルピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

7-(4-{4-[5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

7-(4-{4-[5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

7-(4-{4-[5-(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

【0053】

7-(4-{4-[5-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

8-フェニル-7-(4-{4-[5-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

8-フェニル-7-{4-[3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アゼチジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、から成る群から選択された請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩である。

【0054】

本発明の好ましい観点は、

5-メチル-8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリミジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、

8-フェニル-7- { 4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル } -イミダゾ[1,2-c]ピリミジン,

8-フェニル-7- { 4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル } -[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン,

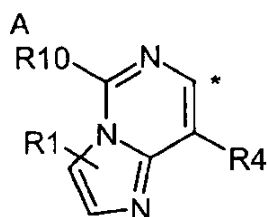
3-メチル-8-フェニル-7- { 4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル } -[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン、から成る群から選択された請求項1記載の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩である。

【0055】

本発明の上記に言及される観点の1つの態様は、ピリミジン環により融合される環Bが、下記環系：

【0056】

【化3】



【0057】

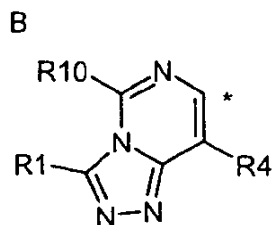
[式中、R1、R4及びR10は、上記に記載の通りである]である、式(1)の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0058】

本発明の上記に言及される観点のさらなる態様は、ピリミジン環により融合される環Bが、下記環系：

【0059】

【化4】



【0060】

[式中、R1、R4及びR10は、上記に記載の通りである]である、式(1)の化合物、又は前記化合物のN-酸化物又は塩、互変異体又は立体異性体、又は前記N-酸化物、互変異体又は立体異性体の塩に関する。

【0061】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、mが1であり、そしてnが1である、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、mが1であり、そしてnが2である、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 m が2であり、そして n が2である、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 m が1であり、そして n が1であるか、又は m が2であり、そして n が2である、式(1)の化合物に関する。

【0062】

本発明のもう1つの態様においては、 R_1 が、水素、1-4C-アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される)、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、 $C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OR_2$ である、式(1)の化合物に関する。

【0063】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 R_1 が、水素、1-4C-アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ1-4C-アルキルアミノにより任意に置換される)、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、又は $C(O)NR_{11}R_{12}$ である、式(1)の化合物に関する。

【0064】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 R_1 が、水素、1-4C-アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、又は $C(O)NR_{11}R_{12}$ である、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 R_1 が、水素又は1-4C-アルキル、特に水素又はメチルである、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 R_4 がフェニルである、式(1)の化合物に関する。

【0065】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 R_6 が水素である、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 R_8 が水素、1-4C-アルキル、1-4C-ハロアルキル、3-7C-シクロアルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、シアノ又は $NR_{11}R_{12}$ である、式(1)の化合物に関する。

【0066】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 R_8 が水素、1-4C-アルキル、ハロゲン、シアノ又はアミノ、特に水素である、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 W が、単環式5-又は6-員のヘテロアリーレン、特に5-員のヘテロアリーレンである、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 W が、1,2,4-トリアジリレンである、式(1)の化合物に関する。

【0067】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 W が1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された1、2又は3個の追加のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には、 R_8 により置換される二環式ヘテロアリーレンであり、そして、 Y が水素である、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 Y が、1個の窒素原子、及び任意には、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択された追加の1、2又は3個のヘテロ原子を含んで成り、そして任意には、請求項のいずれかに定義される R_9 により置換される単環式5-又は6-員のヘテロアリールであり、式(1)の化合物に関する。

【0068】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 Y が、1個の窒素原子、及び任意には、1又は2個の追加の窒素原子を含んで成る6-員のヘテロアリール、特にピリジル、ピリミジニル又はピラジニル、より特定には2-ピリジル、2-ピリミジニル又は2-ピラジニルである、式(1)の化合物に関する。

【0069】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、 Y が、任意には R_9 により置換され、そ

10

20

30

40

50

して任意には、さらにR9Aにより置換される、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、又はピラジン-2-イルであり、そしてR9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH₂であり、そしてR9Aが、1-4C-アルキル又はハロゲンである、式(1)の化合物に関する。

【0070】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、Yが、任意にはR9により置換されるピリジン-2-イルであり、そしてR9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH₂である、式(1)の化合物に関する。

【0071】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、R9が、1-4C-アルキル、1-4C-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、1-4C-ハロアルキル、NR11R12、シアノ又はC(O)NH₂、特に1-4C-アルキル、1-4C-ハロアルキル又はハロゲン、より特定にはCH₃、F、Cl、Br、CF₃である、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、R9Aが、1-4C-アルキル又はハロゲン、特に1-4C-アルキル、より特定にはCH₃である、式(1)の化合物に関する。

【0072】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、R10は、水素又は1-4C-アルキル(任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより置換される)、特に水素又は1-4C-アルキル、より特定には水素又はCH₃である、式(1)の化合物に関する。

【0073】

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、同じであっても又は異なっても良いR11、R12が、水素又は1-4C-アルキル(任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノにより置換される)又は3-7C-シクロアルキルである、式(1)の化合物に関する。

上記観点のさらなる態様においては、本発明は、同じであっても又は異なっても良いR11、R12が、水素又は1-4C-アルキルである、式(1)の化合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0074】

定義：

1-4C-アルキルは、1~4個の炭素原子を有する、直鎖又は枝分れ鎖のアルキル基である。例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルを列挙できる。

モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノ基は、窒素原子の他に、1又は2個の上記1-4C-アルキル基を含む。例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ及びジイソプロピルアミノ基である。

【0075】

モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノカルボニル基は、カルボニル基の他に、1つの上記モノ-又はジ-1-4C-アルキルアミノ基を含む。例としては、N-メチルアミノカルボニル、N,N-ジメチルアミノカルボニル、N-メチルアミノカルボニル、N-プロピルアミノカルボニル、N,N-ジエチルアミノカルボニル及びN-イソプロピルアミノカルボニルである。

【0076】

本発明の意味内のハロゲンは、ヨウ素、臭素、臭素又は弗素、好ましくは臭素、塩素又は弗素であり、脱離基としてのその使用の場合、臭素又はヨウ素が好ましい。

【0077】

1-4C-ハロアルキルは、1~4個の炭素原子を有する直鎖又は枝分れ鎖のアルキル基であり、ここで少なくとも1つの水素はハロゲン原子により置換される。例としては、クロロメチル又は2-ブロモエチルである。用語“ハロアルキル”に包含される、部分的又

10

20

30

40

50

は完全に弗素化されたC1-C4 - アルキル基に関しては、次の部分的に又は完全に弗素化された基が考慮される：フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチル、1, 2 - ジフルオロエチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル及びペンタフルオロエチル；トリフルオロメチルが好ましい。

【0078】

1 - 4C - アルコキシは、酸素原子の他に、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は枝分れ鎖のアルキル基を含む基を表す。言及され得る例は、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、プロポキシ、イソプロキシ、エトキシ及びメトキシ基であり、メトキシが好ましい。

10

【0079】

3 - 7C - シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシカロヘプチル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを表す。

3 - 7C - シクロアルキルオキシは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ又はシカロヘプチルオキシを表す。

【0080】

2 - 4C - アルケニルは、2 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は枝分れ鎖のアルケニル基である。例としては、ブト - 2 - エニル、ブト - 3 - エニル（ホモアルキル）、プロブ - 1 - エニル、プロブ - 2 - エニル（アリル）及びエテニル（ビニル）基である。

20

2 - 4C - アルキニルは、2 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は枝分れ鎖のアルキニル基である。例としては、ブト - 2 - イニル、ブト - 3 - イニル（ホモプロパルギル）、プロブ - 1 - イニル、1 - メチル - プロブ - 2 - イニル（1 - メチルプロパルギル）、プロブ - 2 - イニル（プロパルギル）及びエチニル基である。

【0081】

用語“単環式 5 - 又は 6 - 員のヘテロアリール”とは、5 - 員のヘテロアリール基、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル（1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル又は 1, 2, 3 - トリアゾリル）、チアジアゾリル（1, 3, 4 - チアジゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル又は 1, 2, 4 - チアジアゾリル）、及びオキサジアゾリル（1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル又は 1, 2, 4 - オキサジアゾリル）、及び 6 - 員のヘテロアリール基、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルを包含するが、但しそれらだけには限定されない。

30

【0082】

好ましい 5 - 又は 6 - 員のヘテロアリール基は、フラニル、チェニル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである。より好ましい 5 - 又は 6 - 員のヘテロアリール基は、フラン - 2 - イル、チエン - 2 - イル、ピロール - 2 - イル、チアゾリル、オキサゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル又はピリダジン - 3 - イルである。

40

【0083】

用語“単環式 5 - 員のヘテロアリーレン”は、任意の 1 つの水素原子が上記“ヘテロアリール”から排除されている二価の基であり、そして 5 - 員のヘテロアリール基、フリレン、チエニレン、ピロリレン、オキサゾリレン、イソキサゾリレン、チアゾリレン、イソチアゾリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、チアゾリレン（1, 2, 4 - チアゾリレン、1, 3, 4 - チアゾリレン又は 1, 2, 3 - チアゾリレン）、チアジアゾリレン（1, 3, 4 - チアジアゾリレン、1, 2, 5 - チアジアゾリレン、1, 2, 3 - チアジアゾリレン又は 1, 2, 4 - チアジアゾリレン）及びオキサジアゾリレン（1, 3, 4 - オキサ

50

ジアゾリレン、1, 2, 5 - オキサジアゾリレン、1, 2, 3 - オキサジアゾリレン又は1, 2, 4 - オキサジアゾリレン) を包含するが、但しそれらだけには限定されない。

【0084】

好ましい5 - 員のヘテロアリアル基は、チアゾリレン、ピラゾリレン又はイミダゾリレンである。より好ましくは5 - 員のヘテロアリアル基は、1, 2, 4 - トリアゾリレン、ピラゾリレン又はイミダゾリレンであり、最も好ましくは、1, 2, 4 - トリアゾリレンである。

【0085】

NR10R11基は、アミノ(NH₂)、モノ - アルキル - アミノ、ジ - アルキルアミノ、特にアミノ(NH₂)、モノ - 1 - 4C - アルキル - アミノ、ジ - 1 - 4C - アルキルアミノ、例えばN

10

H、N(H)CH₃、N(CH₃)₂、N(H)CH₂CH₃及びN(CH₃)CH₂CH₃を包含する。

【0086】

一般的に及び特にことわらない限り、ヘテロアリアル又はヘテロアリーレン基は、すべての可能性あるそれらの異性体形、例えばそれらの位置異性体を包含する。従って、いくつかの例示的な非制限例に関しては、用語ピリジニル又はピリジニレンは、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 2 - イレン、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 3 - イレン、ピリジン - 4 - イル及びピリジン - 4 - イレンを包含し；又は用語チェニル又はチェニレンは、チエン - 2 - イル、チエン - 2 - イレン、チエン - 3 - イル及びチエン - 3 - イレンを包含する。

【0087】

20

本明細書に言及されるように任意に置換される置換基は、特にことわらない限り、いずれかの可能性ある位置で、お互い独立して、1又は複数回、置換され得る。同様に、化学的に適切である場合、ヘテロアリアル基は、いずれかの適切な原子を通して分子の残りに結合され得ることが、いずれかのヘテロアリアル基に関して、可能であることが理解される。他にことわらない限り、次の置換基が好ましい：メチル、エチル、トリフルオロメチル、弗素、塩素、臭素、メトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ。

【0088】

本明細書に言及されるヘテロアリアル又はヘテロアリーレン基は、特にことわらない限り、いずれかの可能な位置、例えばいずれかの置換できる環原子又は環窒素原子で、それらの所定の置換基又は親分子基により置換され得る。

30

特にことわらない限り、四級化できるアミノ - 又はイミノ - タイプ環窒素原子(-N=)を含む環は、言及された置換基又は親分子基により、それらのアミノ - 又はイミノ - タイプ環窒素原子上で四級化され得る。

【0089】

特にことわらない限り、本明細書に言及される遊離原子価を有するヘテロアリアル又はヘテロアリーレン環のいずれかのヘテロ原子は、原子価を満たすために水素原子を有することが想定される。

いずれかの変数がいずれかの置換基において1度以上、存在する場合、個々の定義は独立している。

【0090】

40

特にことわらない限り、用語“適切な脱離基”とは、例えばスルホネート、例えばメタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート又はパラトルエンスルホネート、又はハロゲン、例えばヨウ素、臭素又は塩素を意味する。

本発明の化合物の塩は、すべての無機及び有機酸付加塩及び塩基との塩、特にすべての医薬的に許容できる無機及び有機酸付加塩及び塩基との塩、特にすべての医薬的に許容できる無機及び有機酸付加塩及び薬局において通常使用される塩基との塩を包含する。

【0091】

酸付加塩の例は次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：塩酸塩、水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルフェート、スルファミン酸の塩、蟻酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、D-グルコン酸塩、安息香酸塩、2-(4-ヒドロキシベン

50

ゾイル)- 安息香酸塩、酪酸塩、サリチル酸塩、 副サリチル酸塩、乳酸塩、 マレイン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、琥珀酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩、ピルビン酸塩、アセト酢酸塩、 酒石酸塩、ステアリン酸塩、ベンゾスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、 メタンスルホン酸塩、 トリフルオロメタンスルホン酸塩、 3-ヒドロキシ-2-ナフトエート、 ベンゼンスルホン酸塩、 ナフタレンジスルホン酸塩、 及びトリフルオロ酢酸塩。

【 0 0 9 2 】

塩基との塩例は、次のものを包含するか、但しそれらだけには限定されない：NH₃又は1～16Cの原子を有する有機アミンから任意に誘導されるリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、チタン、メグルミン、アンモニウム、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、 エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエチルアルコールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、 N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、 エチレンジアミン、 N-メチルピペリジン及びグアニジウム塩。

塩は、水不溶性及び特に水溶性塩を包含する。

【 0 0 9 3 】

当業者によれば、本発明の式(1)の化合物類及びそれらの塩は、例えば結晶形で単離される場合、種々の量の溶媒を含むことができる。従って、本発明の式(1)の化合物のすべての溶媒化合物及び特にすべての水和物、及び本発明の式(1)の化合物の塩のすべての溶媒化合物及び特にすべての水和物は、本発明の範囲内に包含される。

本発明における用語“組合せ”とは、当業者に知られているようにして使用され、そして固定された組合せ、固定されていない組合せ、又はキットの一部として存在できる。

【 0 0 9 4 】

本発明における“固定された組合せ”とは、当業者に知られているようにして使用され、そして前記第1活性成分及び前記第2活性成分が1つの単位用量に又は単一の実在物と一緒に存在する組合せとして定義される。“固定された組合せ”の1つの例は、前記第1活性成分及び前記第2活性成分が同時投与のために混合物、例えば配合物に存在する医薬組成物である。“固定された組合せ”のもう1つの例は、前記第1活性成分及び前記第2活性成分が混合物にではなく、1つの単位に存在する医薬組合せである。

【 0 0 9 5 】

本発明における固定されていない組合せ、又は“キットの一部”は、当業者に知られているようにして使用され、そして前記第1活性成分及び前記第2成分が1つよりも多くの単位に存在する組合せとして定義される。固定されていない組合せ又はキットの一部の1つの例は、前記第1活性成分及び前記第2活性成分が別々に存在する組合せである。固定されていない組合せ又はキットの一部の成分は、別々に、連続的に、一斉に、発生準に投与され得る。

【 0 0 9 6 】

用語“(化学療法)抗癌剤”とは、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：(i)アルキル化/カルバミル化剤例えばシクロフォスファミド(Endoxan(商標))、イフォスファミド(Holoxan(商標))、チオテパ(Thiotepa Lederle(商標))、メルファラン(Alkeran(商標))、又はクロロエチルニトロソウレア(BCNU)；(ii)白金誘導体様シスプラチン(Platinex(商標) BMS)、オキサリプラチン(Eloxatin(商標))、サトラプラチン又はカルボプラチン(Cabroplat(商標) BMS)；(iii)抗分裂剤/チューブリンインヒビター、例えばピンカアルカロイド(ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピノレルビン)、タキサン、例えばパクリタクセル(Taxol(商標))、ドセタクセル(Taxotere(商標))及び類似体、及び新規配合物及びその接合体(アルブミンに結合されるパクリタクセルとのナノ粒子配合物Abraxane(商標)のような)、エポチロン、例えばエポチロンB(Patupilone(商標))、アゼエポチロ(Ixabepilone(商標))又はZK-EP0、十分に合成のエポチロンB類似体；(iv)トポイソメラーゼインヒビター、例えばアントラサイクリン

(ドキシソルピシン/ Adriblastin (商標) により例示される)、エピボドフィロトキシシン (exemplified by エトポサイド/ Etopophos (商標) により例示される) 及びカンプトテシン及びカンプトテシン類似体 (Irinotecan / Camptosar (商標) 又は Topotecan / Hyca-
m- tin (商標) により例示される); (v) ピリミジンアンタゴニスト、例えば5-フロロウ
ラシル(5-FU)、カペシタビン(Xeloda (商標))、シトシンアラビノシド/ Cytarabin (Ale-
xan (商標)) 又はGemcitabine (Gemzar (商標)); (vi) プリンアンタゴニスト、例えば6
-メルカプトプリン(Puri-Nethol (商標))、6-チオグアニン又はフルダラビン (Fludara
(商標)) 及び(vii) 葉酸アンタゴニスト、例えばメトトレキセート(Farmitrexat (商標
) 又はペメトレキセド(Alimta (商標))。

【 0 0 9 7 】

用語“標的物特異的抗癌剤”とは、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定さ
れない: (i) キナーゼインヒビター、例えばImatinib (Glivec (商標))、ZD-1839 /ゲ
フィチニブ(Iressa (商標))、Bay43-9006 (ソラフェニブ、Nexavar (商標))、SU112
48 / スニチニブ(Sutent (商標))、OSI-774 / エルロチニブ(Tarceva (商標))、ダサ
チニブ (Sprycel (商標))、ラパチニブ(Tykerb (商標))、又は、また以下も参照のこ
と、パタラニブ、バンデタニブ(Zactima (商標)) 又はパゾパニブ; (ii) プロテアソ
ームインヒビター、例えばPS-341 / ボルタズミブ(Velcade (商標)); (iii) ヒストンデ
アセチラーゼインヒビター様 SAHA (Zolinza (商標))、PXD101、MS275、MGCD0103、
デブシベブチド/ FK228、NVP- LBH589、バルブロン酸(VPA)、CRA / PCI 24781、ITF2
357、SB939 及び酪酸塩(iv) ヒートショックプロテイン90インヒビター様17-アリルアミ
ノゲルダナマイシン(17-AAG) 又は 17-ジメチルアミノゲルダナマイシン(17-DMAG); (v)
血管標的化剤(VTAs)様コンプレタスチンA4ホスフェート 又はAVE8062 / AC7700及びVEGF
抗体様抗-血管由来の薬物、例えばペバシズマブ (Avastin (商標))、又は KDRチロシン
キナーゼインヒビター、例えばPTK787 / ZK222584 (Vatalanib (商標)) 又はバンデタニ
ブ (Zactima (商標)) 又はパゾパニブ; (vi) モノクローナル抗体、例えば トラスツズ
マブ (Herceptin (商標))、リツキシマブ(MabThera / Rituxan (商標))、アレツズマ
ブ(Campath (商標))、トシツモマブ (Bexxar (商標))、C225/セツキシマブ (Erbix
(商標))、アバスチン (上記参照のこと) 又は パニツムマブ(Vectibix (商標)) 及
び、突然変異体及びモノクローナル抗体の接合体、例えばゲツズマブ オゾガマイシン(
Mylotarg (商標)) 又はイブリツモマブチウキセタン(Zevalin (商標))、及び 抗体フ
ラグメント; (vii) オリゴヌクレオチド基材の治療剤 様G-3139 /オブリメルセン (Genas
ense (商標))又はDNMT1 インヒビター MG98; (viii) Toll-様受容体/ TLR 9 アンタゴニ
スト様Promune (商標)、TLR 7 アゴニスト様イミクイモブ (Aldara (商標))又はイサ
トリピン 及びその類似体、又は TLR 7/8アゴニスト様レシクイモド、及び TLR 7/8 ア
ゴニストとしての免疫刺激性RNA; (ix) プロテアーゼインヒビター; (x) ホルモン治療
剤、例えば抗-エストロゲン(例えば、タモキシフェン又は ラロキシフェン)、抗-アンドロ
ゲン(例えば、フルタミド又はカゾデクス)、LHRH類似体 (例えば、ロイプロリド、ゴセ
レリン又はトリプトレリン)及びアロマターゼインヒビター(例えば、フェメラ、アリメ
デクス又は アロマシン)。

【 0 0 9 8 】

他の“標的物特異的抗癌剤”とは、次のものを包含する: プレオマイシン、レチノイド
、例えばすべての-トランスレチノイン酸(ATRA)、DNAメチルトランスフェラーゼインヒビ
ター、例えば5-アザ-2'-デオキシシチジン(デシタビン、Dacogen (商標)) 及び 5-アザ
シチジン(Vidaza (商標))、アラノシン、シトカイン、例えばインターロイキン-2、イン
ターフェロン、例えばインターフェロン 2又はインターフェロン-、bcl2 アンタゴニ
スト (例えば、ABT-737又は 類似体)、死亡受容体アゴニスト、例えばTRAIL、DR4/5拮
抗性抗体、FasL 及びTNF-R アゴニスト (例えば、TRAIL受容体 アゴニスト様マパツムマ
ブ又はレクサツムマブ)。

【 0 0 9 9 】

特定の例は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない: 5 FU、アクチ

10

20

30

40

50

ノマイシンド、 ABARELIX、 ABCIXIMAB、 ACLARUBICIN、 ADAPALENE、 ALEMTUZUMAB、 ALT
 RETAMINE、 AMINOGLUTETHIMIDE、 AMIPRILOSE、 AMRUBICIN、 ANASTROZOLE、 ANCIT- ABI
 NE、 ARTEMISININ、 AZATHIOPRINE、 BASILIXIMAB、 BENDAMUSTINE、 BEVACIZUMAB、 BEX
 XAR、 BICALUTAMIDE、 BLEOMYCIN、 BORTEZOMIB、 BROXURIDINE、 BUSULFAN、 CAMPATH、
 CAPECITABINE、 CARBOPLATIN、 CARBOQUONE、 CARMUSTINE、 CETRORELIX、 CHLORAMBUCI
 L、 CHLORME- THINE、 CISPLATIN、 CLADRIBINE、 CLOMIFENE、 CYCLOPHOSPHAMIDE、 DAC
 ARBAZINE、 DACLIZUMAB、 DACTINOMYCIN、 DASATINIB、 DAUNORUBI- CIN、 DECITABINE、
 DESLORELIN、 DEXRAZOXANE、 DOCETAXEL、 DOXIF- LURIDINE、 DOXORUBICIN、 DROLOXIFE
 NE、 DROSTANOLONE、 EDELFOSINE、 EFLORNITHINE、 EMITEFUR、 EPIRUBICIN、 EPITIOST
 ANOL、 EPTAPLATIN、 ERBITUX、 ERLOTINIB、 ESTRAMUSTINE、 ETOPOSIDE、 EXEMESTANE 10
 、 FADROZOLE、 FINASTERIDE、 FLOXURIDINE、 FLUCYTOSINE、 FLUDARABINE、 FLUOROURA
 CIL、 FLUTAMIDE、 FORMESTANE、 FOSCARNET、 FOSFESTROL、 FOTEMUSTINE、 FULVESTRAN
 T、 GEFITINIB、 GENASENSE、 GEMCITABINE、 GLIVEC、 GOSERELIN、 GUSPERIMUS、 HERC
 EPTIN、 IDARUBICIN、 IDOXU- RIDINE、 IFOSFAMIDE、 IMATINIB、 IMPROSULFAN、 INFLI
 XIMAB、 IRINOTECAN、 IXABEPILONE、 LANREOTIDE、 LAPATINIB、 LETROZOLE、 LEUPRORE
 LIN、 LO- BAPLATIN、 LOMUSTINE、 LUPROLIDE、 MELPHALAN、 MERCAPTOPURINE、 METHOT
 REXATE、 METUREDEPA、 MIBOPLATIN、 MIFEPRISTONE、 MILTE- FOSINE、 MIRIMOSTIM、 M
 ITOGUAZONE、 MITOLACTOL、 MITOMYCIN、 MI- TOXANTRONE、 MIZORIBINE、 MOTEXAFIN、
 MYLOTARG、 NARTOGRASTIM、 NEBAZUMAB、 NEDAPLATIN、 NILUTAMIDE、 NIMUSTINE、 OCTR
 EOTIDE、 OR- MELOXIFENE、 OXALIPLATIN、 PACLITAXEL、 PALIVIZUMAB、 PANITUMUMAB、 20
 PATUPILONE、 PAZOPANIB、 PEGASPARGASE、 PEGFILGRASTIM、 PE- METREXED、 PENTETRE
 OTIDE、 PENTOSTATIN、 PERFOSFAMIDE、 PIPOSUL- FAN、 PIRARUBICIN、 PLICAMYCIN、 P
 REDNIMUSTINE、 PROCARBAZINE、 PROPAGERMANIUM、 PROSPIDIUM CHLORIDE、 RALOXIFEN、
 RALTITREXED、 RANIMUSTINE、 RANPIRNASE、 RASBURICASE、 RAZOXANE、 RITUXIMAB、 RI
 - FAMPICIN、 RITROSULFAN、 ROMURTIDE、 RUBOXISTAURIN、 SARGRAMO- STIM、 SATRAPLA
 TIN、 SIROLIMUS、 SOBUZOXANE、 SORAFENIB、 SPIRO- MUSTINE、 STREPTOZOCIN、 SUNIT
 INIB、 TAMOXIFEN、 TASONERMIN、 TEGA- FUR、 TEMOPORFIN、 TEMOZOLOMIDE、 TENIPOSI
 DE、 TESTOLACTONE、 THIOTEPA、 THYMALFASIN、 TIAMIPRINE、 TOPOTECAN、 TOREMIFENE
 、 TRAIL、 TRASTUZUMAB、 TREOSULFAN、 TRIAZIQUONE、 TRIMETREXATE、 TRIPTORELIN、
 TROFOSFAMIDE、 UREDEPA、 VALRUBICIN、 VATALANIB、 VANDETANIB、 VERTEPORFIN、 VI 30
 NBLASTINE、 VINCRISTINE、 VINDESINE、 VINORELBINE、 VOROZOLE、 ZEVALIN 及び ZOLIN
 ZA。

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物類及びそれらの塩は、本発明の態様に包含される互変異体の形で存在
 することができる。特に、ピラゾールを含む本発明のそれらの化合物は例えば、1H互変異体
 、又は2H互変異体、又はさらに、いずれかの量の2種の互変異体の混合物として存在する
 か、又はトリアゾール成分は例えば、1H互変異体、2H互変異体、又は4H互変異体、又はさ
 らに、いずれかの量の下記1H、2H及び4H互変異体の混合物として存在することができる
 :

【 0 1 0 1 】

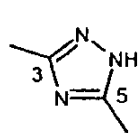
10

20

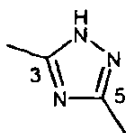
30

40

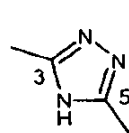
【化5】



1H-互変異体



2H-互変異体



4H-互変異体

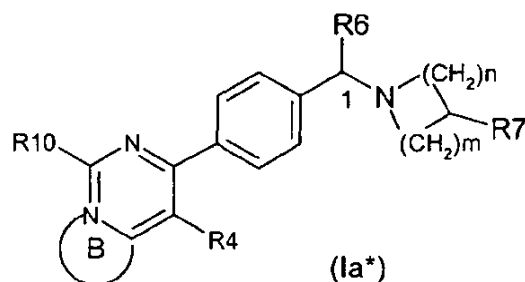
10

【0102】

本発明の化合物類及びそれらの塩は立体異性体を包含する。前記立体異性体に存在する立体中心の個々は、絶対形状R又は絶対形状Sを有することができる（Cahn、Ingold 及びPrelogの規則に拠れば）。従って、立体異性体（1S）及び（1R）は、下記式（1a*）。

【0103】

【化6】



20

【0104】

の化合物及びその塩の場合、本発明の一部である。

本発明はさらに、比率に関係なく、上記立体異性体、例えばラセミ体のすべての混合物を包含する。

本発明の化合物及び塩のいくつかは、本発明の範囲内にある異なった結晶形（多形体）で存在することができる。

【0105】

さらに、生物学的システムにおいて式（1）の化合物又はその塩に転換される、式（1）の化合物及びその塩の誘導体（生物前駆体又はプロドラッグ）は、本発明により保護される。前記生物学的システムは、哺乳類生物、特にヒト対象である。生物前駆体は例えば、代謝工程により、式（1）の化合物又はその塩に転換される。

30

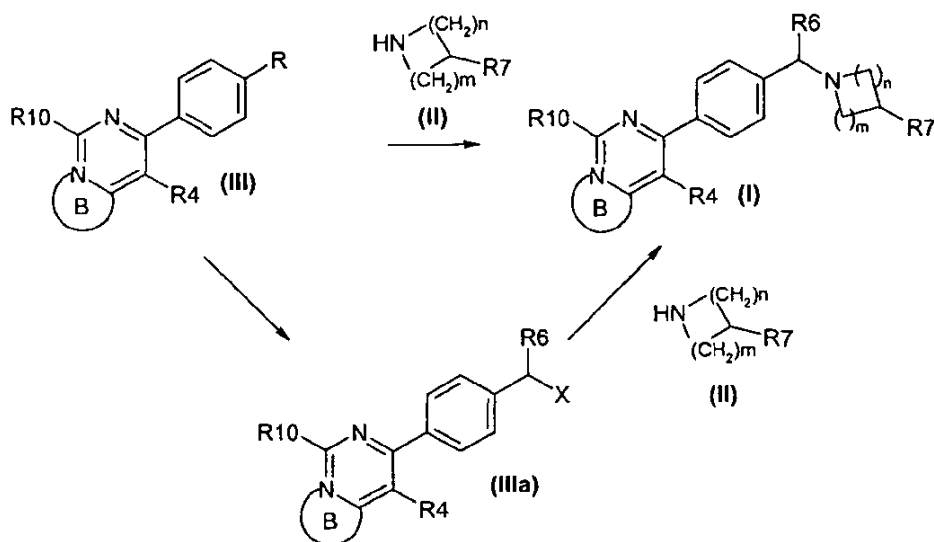
40

【0106】

下記に記載のような請求項1～4記載の化合物の合成のために使用される中間体、及び請求項1～4記載の化合物の合成のためへのそれらの使用は、本発明の1つのさらなる観点である。

【0107】

【化 7】



反応スキーム 1

【0108】

反応スキーム 1 に示されるように、式 (I) (式中、B、R₄、R₇、m、n 及び R₁₀ は上記意味を有し、そして R₆ は水素又は 1-4C-アルキルである) の化合物は、式 (II) (式中、R₇ は上記意味を有する) のアミン誘導体による、式 (III) (式中、R は意味 -C(O)R₆ を有する) の対応する化合物の還元性アミン化反応により得られる。還元性アミン化は、標準方法、例えば 1, 2-ジクロロエタン (DCE)、テトラヒドロフラン (THF)、N-メチルピロリジノン (NMP)、ジメチルホルムアミド (DMF) 又はメタノール又は上記溶媒の適切な混合物により例示される適切な溶媒中、NaBH(OAc)₃ 又は NaBH₃CN の使用により実施され得る。

【0109】

式 (II) (式中、R₇、m 及び n は上記意味を有する) のアミン誘導体は、知られているか、又は既知方法に従って調製され得る (それらは、ある場合、他の官能基、例えば NH 官能基 (但しそれだけには限定されない) を保護するための保護基を含むことができる)。式 (II) のアミン誘導体は、適切な塩、例えば塩酸塩として調製され得、それにより前記塩酸塩はモノヒドロクロトリド又はジヒドロクロトリドであり得る。式 (II) のアミン誘導体の塩を用いる反応は、適切な塩基、例えばトリエチルアミンの添加を必要とする。特にことわらない限り、式 (II) のアミン誘導体の塩との反応のために必要な塩基の量を計算するためには、式 (II) のアミン誘導体の塩は、二価の塩、例えばジヒドロクロトリド塩であることが想定される。

【0110】

請求項 1 ~ 4 記載の化合物の合成のためへの式 (II) の化合物又はその塩の使用は、本発明の 1 つの観点である。

【0111】

式 (III) (式中、R は意味 -C(O)H を有する) の化合物は、1 又は 2 段階方法により、式 (III) (式中、R は意味 -C(O)O(1-4C-アルキル) を有する) の対応する化合物から得られる。エステル基は、例えば 1 段階方法において、例えば -80 ~ -60 の低温度下で DIBALH の使用により、当業者に知られている方法により、アルデヒド基に選択的に還元される。他方では、エステル基は、例えば LiAlH₄ 又は NaBH₄ の使用により、既知方法に従って、アルコール基 (-CH₂OH) に還元され、そして次に、得られるアルコールが、例えば SO₃-ピリミジン複合体又は Dess-Martin Periodinane により、2 段階方法を用いて、当業者に知

られている方法により -C(OH) 基に選択的に幅化される。

【0112】

上記反応順序とは異なって、式(I) (式中、B、R4、R7、m、n及びR10は上記意味を有し、そしてR6は水素又は1-4C-アルキルである)の化合物は、式(III a) (式中、Xは適切な脱離基、例えばハロゲン原子又はスルホネートである)の対応する化合物と、式(II) (式中、R7、m及びnは上記意味を有する)のピペリジン誘導体との反応により得られる。反応は好ましくは、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、60~100 の温度で、不活性溶媒、例えばDMF下で実施される。

【0113】

式(III a) (式中、Xは適切な脱離基、例えばハロゲン原子である)の化合物は、ハロゲン化反応により、式(III) (式中、Rは-CH(R6)OHであり、そしてR6は水素又は1-4C-アルキルである)の対応する化合物から得られる。そのようなハロゲン化反応は、例えばジクロロメタン中、PBr3の使用により達成され得る。

10

【0114】

他方では、式(III a) (式中、Xは適切な脱離基、例えばハロゲン原子である)の化合物は、式(III) (式中、Rは-CH2R6であり、そしてR6は水素又は1-4C-アルキルである)の対応する化合物から、ベンジル性ハロゲン化により得られる。ベンジルハロゲン化は例えば、N-ブロモスクシンイミド(NBS)の使用により達成され得る。

【0115】

他方では、式(III a) (式中、Xは適切な脱離基、例えばスルホネート、例えばメタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、又はパラ-トルエンスルホネートである)の化合物は、式(III) (式中、Rは-CH(R6)OHであり、そしてR6は水素又は1-4C-アルキルである)の対応する化合物からスルホニル化反応により得られる。そのようなスルホニル化反応は、適切な溶媒、例えばジクロロメタン又はジメチルホルムアミド、又はそれらの混合物中、適切な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、適切なスルホニル無水物又はハロゲン化スルホニル、例えば塩化メタンスルホニルの使用により達成され得る。

20

【0116】

式(III) (式中、Rは-CH(R6)OHであり、そしてR6は水素又は1-4C-アルキルである)の化合物は、NaBH4又はLiAlH4による還元により、当業者に知られている方法により、式(III) (式中、Rは-C(O)R6である)の対応する化合物から得られる。

30

他方では、式(III) (式中、Rは-CH(R6)OHであり、そしてR6は水素又は1-4C-アルキルである)の化合物は、触媒量の又は等モル量のSeO₂の使用により達成され得るベンジル性酸化により、式(III) (式中、Rは-CH2R6である)の対応する化合物から得られる。

【0117】

さらなる変法において、式(III) (式中、Rは-CH(1-4C-アルキル)OHである)の化合物は、適切な金属有機試薬、例えばグリニャール又はリチウム試薬(但し、それらだけに制限されない)の添加により、式(III) (式中、Rは-C(O)Hである)の対応する化合物から得られる。

40

【0118】

反応スキーム1における反応のために必要な場合、式(III) (式中、B、R4及びR10は上記意味を有し、そしてRは-C(O)R6又は-CH(R6)OHである)の化合物の合成のためには、それらの基は、当業者に知られている適切な保護基によりいくつかの又はすべての前駆体において保護され得る。式(III) (式中、B、R4及びR10は上記意味を有し、そしてRは保護されたケトン、アルデヒド又はアルコール基である)の化合物は、保護基の技術的に知られている除去により保護解除され、その対応する保護解除された化合物が生成される。

【0119】

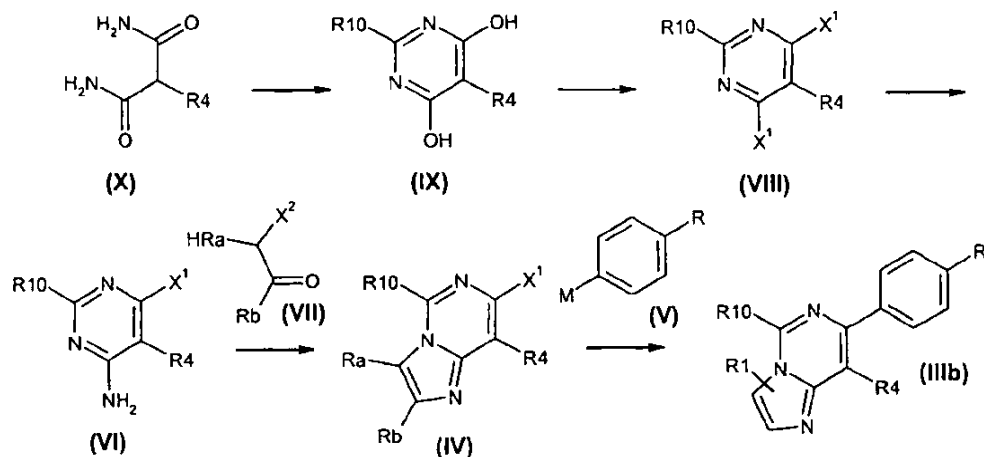
式(III b) (式中、R1、R4及びR10は上記意味を有し、そしてRは-C(O)O(1-4C-アルキ

50

ル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ 又は $-\text{CH}_2\text{R}_6$ を有し、そして R_6 は水素又は 1 - 4C - アルキルである) の化合物は、下記反応スキーム 2 に示されるようにして得られる。

【 0 1 2 0 】

【 化 8 】



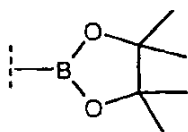
反応スキーム 2

【 0 1 2 1 】

式 (III) (式中、 R_1 、 R_4 及び R_{10} は上記意味を有し、そして R は $-\text{C}(\text{O})\text{O}(1\text{-}4\text{C-アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ 又は $-\text{CH}_2\text{R}_6$ を有し、そして R_6 は水素又は 1 - 4C - アルキルである) の化合物は、式 (V) (式中、 M は、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{Sn}(1\text{-}4\text{C-アルキル})_3$ 、 $-\text{ZnCl}$ 、 $-\text{ZnBr}$ 、 $-\text{ZnI}$ 又は下記式:

【 0 1 2 2 】

【 化 9 】



【 0 1 2 3 】

である) の対応する化合物による、式 (IV) (式中、 X_1 は Cl 、 Br 、 I 又は $\text{OF}(\text{O})_2\text{CF}_3$ であり、そして Ra 及び Rb は独立して、上記 R_1 について定義されたような意味を有する) の対応する化合物の遷移金属触媒された C - C 結合形成により得られる。この遷移金属触媒された C - C 結合形成反応は、 M が $-\text{B}(\text{OH})_2$ の意味を有する場合、60 ~ 溶媒の沸点、好ましくは 115 の温度で及び Pd 触媒、例えば 1、1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン]パラジウムジクロリド又は $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (但し、それらだけには制限されない) の使用により、ジオキサン及び Cs_2CO_3 水溶液の混合物において達成され得る。

【 0 1 2 4 】

式 (IV) (式中、 R_4 、 R_{10} 、 Ra 、 Rb 及び X_1 は上記意味を有する) の化合物は、式 (VII) (式中、 Ra 及び Rb は上記意味を有し、そして X_2 は Cl 、 Br 又は I である) のアルデヒド又はケトンによる、一般式 (VI) (式中、 R_4 、 R_{10} 及び X_1 は上記意味を有する) の化合物の縮合反応により得られる。この縮合反応は、高温、例えば 100 で、適切な溶媒、例えばエタノールにおいて実施され得る。前記高温は、従来の加熱により、又はマイクロ波照射の使用により達成され得る。一般式 (VII) のアルデヒド又はケトンは市販されているか

、又は当業者に知られている方法により調製され得る。

【0125】

一般式(VI)(式中、R₄、R₁₀及びX₁は上記意味を有する)の化合物は、一般式(VIII)の化合物から、アミン化反応により得られる。アミン化反応は、一般式(VIII)の化合物と、適切なアンモニア源、例えばエタノール中、アンモニアの溶液又は水性アンモニアとを、高温、例えば100~120の温度で、適切な溶媒、例えばエタノールにおいて反応することにより実施され、ここで前記アンモニア源は反応のための溶媒として作用することができる。

【0126】

一般式(VIII)(式中、R₄、R₁₀及びX₁は上記意味を有する)の化合物は、一般式(IX)の化合物から、ハロゲン化反応により、例えばX₁がClの意味を有する場合、POCl₃による処理により、又はX₁がBrの意味を有する場合、POBr₃による処理により得られる。

【0127】

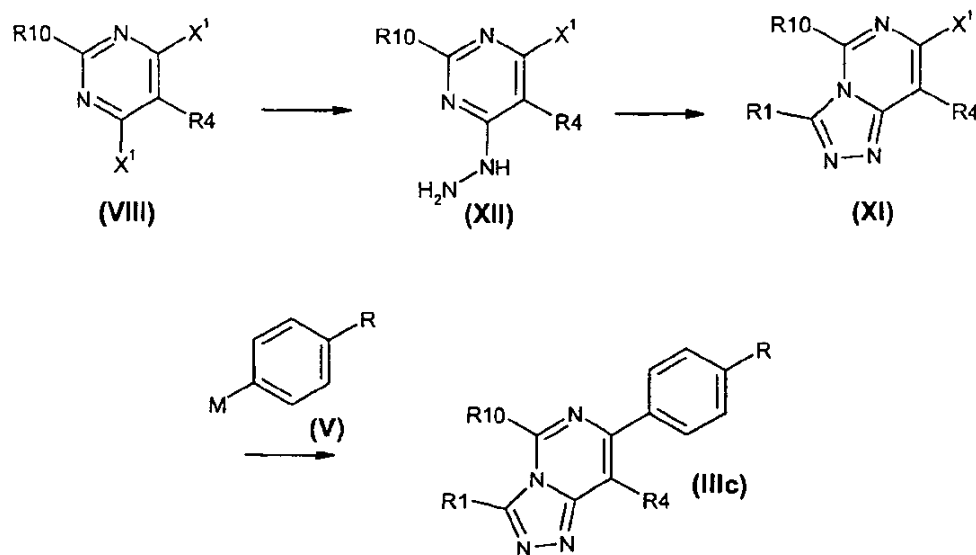
一般式(IX)(式中、R₄及びR₁₀は上記意味を有する)の化合物は、一般式(X)の化合物から、適切な溶媒、例えばエタノール中、適切な塩基、例えばNaOEtの存在下で、高温、例えば50の温度で、一般式R₁₀-C(O)OR_y(式中、R_yは1-4C-アルキルである)のエステルによる縮合反応により得られる。一般式(IX)又はR₁₀-C(O)OR_yの化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法により調製され得る。

【0128】

式(IIIc)式中、R₁、R₄及びR₁₀は上記で定義された意味を有し、そしてRは-C(O)O(1-4C-アルキル)、-C(O)R₆、-CH(R₆)OH又は-CH₂R₆を有し、R₆は水素又は1-4C-アルキルである)の化合物は、反応スキーム3に示される通りに入手される。

【0129】

【化10】



反応スキーム3

【0130】

式(III)(式中、R₁、R₄及びR₁₀は上記意味を有し、そしてRは-C(O)O(1-4C-アルキル)、-C(O)R₆、-CH(R₆)OH又は-CH₂R₆を有し、そしてR₆は水素又は1-4C-アルキルである)の化合物は、式(V)(式中、Mは、-B(OH)₂、-Sn(1-4C-アルキル)₃、-ZnCl、-ZnBr、-ZnI又は下記式:

【0131】

10

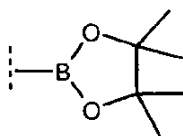
20

30

40

50

【化 1 1】



【 0 1 3 2】

である)の対応する化合物による、式(XI)(式中、X1はCl、Br、I又はOF(O)2CF3である)の対応する化合物の遷移金属触媒されたC-C結合形成により得られる。この遷移金属触媒されたC-C結合形成反応は、Mが-B(OH)2の意味を有する場合、60～溶媒の沸点、好ましくは115 の温度で及びPd触媒、例えば1、1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド又はPd(PPh3)4(但し、それらだけには制限されない)の使用により、ジオキサン及びCs2CO3水溶液の混合物において達成され得る。

10

【 0 1 3 3】

式(XI)の化合物は、一般式R1(ORy)3(式中、R1は上記に意味を有し、そしてRyは1-4C-アルキルである)のオルトエステルによる一般式(XII)の化合物の縮合反応により得られる。縮合反応は、適切な溶媒において実施され得、ここでオルトエステルは高温、例えば溶媒の沸点で、反応のための溶媒として作用することができる。

【 0 1 3 4】

20

一般式(XII)(式中、R4、R10及びX1は上記意味を有する)の化合物は、適切なヒドラジン源、例えばヒドラジン水和物との反応により、一般式(VIII)の化合物から得られる。前記反応は、一般式(VIII)の化合物と、前記ヒドラジン源とを、適切な溶媒、例えばエタノールにおいて、高温、例えば50 の温度で反応することにより実施され得る。

【 0 1 3 5】

他方では、一般式(I)(式中、R1はハロゲンである)の化合物はさらに官能化され得、一般式(I)(式中、R1は1-4C-アルキル、シアノ、3-7C-シクロアルキル、2-4C-アルケニル、2-4C-アルキニル、-C(O)OR2、又は単環式5-又は6-員のヘテロアリーレンである)の追加の化合物が得られる。その転換は、当業者に良く知られている金属の介在性反応、例えば上記の反応を通して達成され得る。

30

【 0 1 3 6】

本発明の1つの好ましい観点は、例に従っての請求項1～4記載の化合物の調製方法である。

任意には、式(I)の化合物類は、それらの塩に転換され得るか、又は任意には、式(I)の化合物の塩は遊離化合物に転換され得る。対応する方法は、当業者に通例である。

【 0 1 3 7】

出発化合物又は中間化合物上に多くの反応中心が存在する場合、所望する反応中心で特異的に反応を進行するために、保護基により1又は複数の反応性中心を一時的にブロックする必要があることは、当業者に知られている。多数の判明された保護基の使用についての詳細な記載は、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed., 又は P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000に見出される。

40

【 0 1 3 8】

本発明の化合物は、それ自体知られている態様で、例えば真空下で溶媒を蒸留し、そして適切な溶媒から得られる残留物を再結晶化するか、又はそれを1つの通常の精製方法、例えば適切な支持材料上でのカラムクロマトグラフィーにゆだねることにより、単離され、そして精製される。

【 0 1 3 9】

本発明の式(I)の化合物の塩は、所望する酸又は塩基を含むか、又は次に所望する酸又は塩基が添加される、適切な溶媒(例えば、ケトン、例えばアセトン、メチルエチルケ

50

トン又はメチルイソブチルケトン、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキソラン、塩素化された炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルム、又は低分子量脂肪族アルコール、例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノール)に、遊離化合物を溶解することにより得られる。酸又は塩基は、一塩基又は多塩基酸又は塩基が関与するかどうかに依存して、及び塩が所望されることに依存して、等モル量比又はそれとは異なる比で、塩調製に使用され得る。塩は、濾過、再沈殿、塩のための非溶媒による沈殿、又は溶媒の蒸発により得られる。得られる塩は、遊離化合物に転換され、次にこれは、塩に転換され得る。この態様で産業規模での製造においてプロセス生成物として得られる医薬的に許容できない塩は、当業者に知られている方法により、医薬的に許容できる塩に転換され得る。

10

【0140】

任意には、式(1)の化合物は、そのN-酸化物に転換され得る。N-酸化物はまた、中間体により導入され得る。N-酸化物は、酸化剤、例えばメタ-クロロ過安息酸により、適切な前駆体を、適切な溶媒、例えばジクロロメタンにおいて、適切な温度、例えば0~40、好ましくは室温で処理することにより調製され得る。

【0141】

本発明の化合物及び塩の純粋なジアステレオマー及び純粋な鏡像異性体は、例えば不斉合成により、合成でのキラル出発化合物を用いることにより、及び合成で得られる鏡像異性体及びジアステレオマー混合物を分離することにより、得られる。

【0142】

鏡像異性体及びジアステレオマー混合物は、当業者に知られている方法により、純粋な鏡像異性体及び純粋なジアステレオマーに分離され得る。好ましくは、ジアステレオマー混合物は、結晶化、特に分別結晶化、又はクロマトグラフィーにより分離される。鏡像異性体混合物は、例えばキラル助剤によりジアステレオマーを形成し、そのジアステレオマーを分離し、そしてキラル助剤を除去することにより分離され得る。キラル助剤として、例えばキラル酸、例えばマンデル酸が鏡像異性体塩基を分離するために使用され、そしてキラル塩基が、ジアステレオマー塩の形成を通して鏡像異性体酸を分離するために使用され得る。

20

【0143】

さらに、ジアステレオマー誘導体、例えばジアステレオマーエステルは、キラル助剤として、それぞれキラル酸又はキラルアルコールを用いて、それぞれ、アルコールの鏡像異性体混合物、又は酸の鏡像異性体混合物から形成され得る。さらに、ジアステレオマー複合体又はジアステレオマークラスレートが、鏡像異性体混合物を分離するために使用され得る。他方では、鏡像異性体混合物は、クロマトグラフィーにおけるキラル分離カラムを用いて分離され得る。鏡像異性体の単離のためのもう1つの適切な方法は、酵素分離である。

30

【0144】

当業者に明らかなように、本発明は本明細書に記載される特定の態様に制限されず、しかも本発明の範囲内にある前記態様のすべての修飾も保護され得る。

【0145】

商業的利用性：

本発明の式(1)の化合物及び前記式(1)の化合物の立体異性体は、この後、本発明の化合物として言及される。特に、本発明の化合物は、医薬的に許容できる。本発明の化合物は、商業的に利用できるようにする価値ある医薬性質を有する。特に、それらはPI3K/Akt経路を阻害し、そして細胞活性を示す。それらは、疾病(例えば、過剰活性化されたPI3K/Aktに依存する疾病)の治療に商業的に適用できることが予測される。

40

【0146】

PI3K/AKT経路の異常活性化は、ヒト腫瘍の開始及び維持に対して必須の段階であり、そして従って、例えばAKTインヒビターによるその阻害がヒト腫瘍の処理のための価値あるアプローチであることが理解される。最近の再考に関しては、Garcia-Echeverria et al

50

(Oncogene, 2008, 27, 551-4526)を参照のこと。

本発明における細胞活性及び類似する用語は、アポトーシス又は化学増感の誘発として、当業者に知られているようにして使用される。

【0147】

本発明の化学増感及び類似する用語は、当業者に知られているようにして使用される。それらの刺激は、死亡受容体及び生存経路エフェクター、及び細胞毒性/化学療法及び標的化された剤、及び最終的に放射線療法のために通常使用される他のアポトーシス及び類似する用語の誘発は、その化合物又は治療のために通常使用される他の化合物と組合して接触される細胞におけるプログラムされた細胞死を実行する化合物を同定するために使用される。本発明におけるアポトーシスは、当業者に知られているようにして使用される。本発明の化合物と接触される細胞におけるアポトーシスの誘発は、細胞増殖の阻害と必ずしも連結される必要はない。好ましくは、増殖の阻害及び/又はアポトーシスの誘発は、異常細胞成長を有する細胞に対して特異的にである。

10

【0148】

さらに、本発明の化合物は、細胞及び組織におけるタンパク質キナーゼ活性を阻害し、脱リン酸化された基質タンパク質の方へのシフトを引き起こし、そして機能的結果として、例えばアポトーシスの誘発、細胞周期阻止、及び/又は化学療法及び標的 - 特異的癌薬剤に対する増感を引き起こす。好ましい態様においては、Pi3K/Akt経路の阻害は、単独で又は標準の細胞毒性又は標的化された癌療法と組合して、本明細書に言及されるような細胞効果を誘発する。

20

【0149】

本発明の化合物は、抗 - 増殖、及び/又は前アポトーシス化学増感性質を示す。従って、本発明の化合物は、過増殖性障害、特に癌の処理のために有用である。従って本発明の化合物は、過増殖性障害、例えば癌を有する哺乳類、例えばヒトにおける抗増殖性及び/又は前アポトーシス及び/又は化学増減効果の生成に使用される。

【0150】

本発明の化合物は、この好ましくない成長条件、例えばグルコース消耗、低酸素又は他の化学ストレスにもかかわらず生存することができる癌細胞の代謝活性の阻害のために、哺乳類、例えばヒトにおいて抗増殖性及び/又は前アポトーシス性質を示す。

従って、本発明の化合物は、本明細書に記載されるような良性又は悪性挙動性の疾病の処理、改善又は予防、例えば細胞新形成の阻害のためである。

30

【0151】

本発明における新形成は、当業者に知られているようにして使用される。良性新形成は、インビボで、攻撃的な転移性腫瘍を形成できない、細胞の過増殖により説明される。対照的に、悪性新形成は、全身性疾病を形成でき、例えば遠方の器官において腫瘍転移を形成できる、多細胞及び生化学異常性を有する細胞により説明される。

【0152】

本発明の化合物は好ましくは、悪性新形成の処理のために使用され得る。本発明の化合物により処理できる悪性新形成の例は、固形及び血液学的腫瘍を包含する。固形腫瘍は、乳房、膀胱、骨、脳、中枢及び末梢神経系、結腸、内分泌腺（例えば、甲状腺及び副腎皮質）、食道、子宮内膜、胚細胞、頭及び首、腎臓、肝臓、肺、喉頭及び下咽頭、中皮腫、卵巣、脾臓、前立腺、直腸、腎、小腸、軟組織、精巣、胃、皮膚、子宮、膣及び外陰部の腫瘍により例示され得る。悪性新形成は、網膜胚種細胞腫及びWilms腫瘍により例示される遺伝性癌を包含する。

40

【0153】

さらに、悪性新形成は、前記器官における一次腫瘍及び遠方の器官における対応する二次腫瘍（“腫瘍転移”）を包含する。血液学的腫瘍は、攻撃的且つ無痛形の白血病及びリンパ腫、すなわち非 - ホジキン病、慢性及び急性骨髄性白血病（CML/AML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、ホジキン病、多発性硬化症及びT - 細胞リンパ腫により例示され得る。骨髄形成異常症候群、形質細胞組織異常増殖、傍腫瘍性症候群及び未知の一次部位の

50

癌、及びAIDS関連の悪性腫瘍もまた包含される。

【0154】

悪性新形成は遠方の器官における転移の形成を必ずしも必要としないことが、注目される。ある腫瘍は、それらの攻撃的成長性質を通して一次器官自体に対して破壊的效果を発揮する。それらは組織及び器官構造の破壊を導き、最終的に割り当てられた器官機能障害及び死をもたらす。

【0155】

薬物耐性は、標準の癌治療法の時折の障害について特に重要なものである。この薬物耐性は、種々の細胞及び分子機構により引き起こされる。薬物耐性の1つの観点は、重要なシグナル化キナーゼとしてのPKB/Aktによる抗 - アポトーシス生存シグナルの構成的活性化により引き起こされる。Pi3K/Akt経路の障害は、標準の化学療法又は標的特定の癌療法への再増感を導く。結果的に、本発明の化合物の商業的適用性は、癌患者の最初の処理に制限されない。好ましい態様においては、化学療法又は標的特定の抗癌薬剤に対する耐性を有する癌患者はまた、例えば二次又は三次処理サイクルのためにそれらの化合物による処理のために補正できる。特に、本発明の化合物は、それらの剤に対して腫瘍を増感するために、標準の化学療法又は標的化された薬物と組合して使用され得る。

【0156】

本明細書に言及されるそれらの性質、機能及び利用性においては、本発明の化合物は、それらに関する予測できない価値があり、且つ所望する効果、例えば卓越した治療窓、卓越した生物利用性（例えば、良好な経路吸収）、低毒性、及び/又はそれらの機能及びは医薬品質に関連する追加の有益な効果により区別される。

【0157】

本発明の化合物は、前に記載されるような良性及び悪性挙動性の疾病、例えば良性又は悪性新形成、特に癌、特にPi3K/Akt経路障害に対して敏感である癌の処理、予防又は改善のためである。

【0158】

本発明はさらに、上記状態、疾患、障害又は疾病の1つを有する哺乳類、例えばヒトの処理、予防又は改善するためへの前記化合物の使用を包含する。前記使用は、薬理学的活性及び治療の有効且つ許容できる量の1又は複数の本発明の化合物が、そのような処理の必要な対象に投与されることを特徴とする。

【0159】

本発明はさらに、薬理学的活性及び治療の有効且つ許容できる量の1又は複数の本発明の化合物を哺乳類に投与することを含んで成る、哺乳類、例えばヒトにおける、Pi3K/Akt経路の障害に応答する疾病の処理、予防又は改善するためへの前記化合物の使用を包含する。

【0160】

本発明はさらに、薬理学的活性及び治療の有効且つ許容できる量の1又は複数の本発明の化合物を哺乳類に投与することを含んで成る、哺乳類における、アポトーシスの誘発に応答する良性又は悪性挙動性及び/又は障害の過増殖性疾病、例えば癌、特に上記に記載されるそれらの癌疾患のいずれかの処理するためへの前記化合物の使用を包含する。

【0161】

本発明はさらに、薬理学的活性及び治療の有効且つ許容できる量の1又は複数の本発明の化合物を哺乳類に投与することを含んで成る、哺乳類における、細胞過増殖の障害、又は異常細胞増殖の阻止するためへの前記化合物の使用を包含する。

【0162】

本発明はさらに、薬理学的活性及び治療の有効且つ許容できる量の1又は複数の本発明の化合物をそのような治療の必要な対象に投与することを含んで成る、良性又は悪性新形成、特に癌の治療におけるアポトーシスの誘発するためへの前記化合物の使用を包含する。

【0163】

本発明はさらに、薬理学的活性及び治療の有効且つ許容できる量の１又は複数の本発明の化合物をそのような治療の必要な対象に投与することを含んで成る、細胞におけるタンパク質のキナーゼ活性の阻害するためへの前記化合物の使用を包含する。

本発明はさらに、薬理学的活性及び治療の有効且つ許容できる量の１又は複数の本発明の化合物をそのような治療の必要な対象に投与することを含んで成る、哺乳類における化学療法又は標的・特異的抗癌剤の増感するためへの前記化合物の使用を包含する。

【０１６４】

本発明はさらに、薬理学的活性及び治療の有効且つ許容できる量の１又は複数の本発明の化合物を哺乳類に投与することを含んで成る、哺乳類、例えばヒトにおける良性及び/又は悪性新形成、特に癌の処理するためへの前記化合物の使用を包含する。

10

本発明はさらに、１又は複数の前記疾患の処理、予防及び/又は改善のために使用される、医薬組成物の生成のためへの前記化合物の使用に関する。

【０１６５】

本発明はさらに、アポトーシスの誘発に応答性の過増殖性疾患及び/又は障害、例えば良性又は悪性新形成、特に癌の処理、予防又は改善のための医薬組成物の製造のためへの前記化合物の使用に関する。

本発明はさらに、良性又は悪性新形成、特に癌、例えば上記に記載されるそれらの癌疾患のいずれかの処理、予防又は改善のための医薬組成物の製造のためへの本発明の化合物の使用に関する。

【０１６６】

20

本発明はさらに、良性及び悪性新形成、例えば癌を包含する、アポトーシスの誘発に応答性の（過）増殖性疾患及び/又は障害の処理及び/又は予防のために、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩に関する。

【０１６７】

本発明はさらに、単一タンパク質キナーゼ又は多タンパク質キナーゼの調節困難機能及び/又はアポトーシスの誘発に対して応答性の障害により介在される疾病の処理、予防又は改善のための医薬組成物の製造のためへの本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩の使用に関する。

【０１６８】

本発明はさらに、良性及び悪性新形成、例えば癌を包含する、アポトーシスの誘発に応答性の（過）増殖性疾患及び/又は障害の処理及び/又は予防のために、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含んで成る医薬組成物に関する。

30

本発明はさらに、化学療法及び/又は標的・特異的抗・癌剤を増感するために使用され得る医薬組成物の製造のためへの本発明の化合物及び医薬的に許容できるその塩の使用に関する。

【０１６９】

本発明はさらに、本明細書に言及されるそれらの疾病、特に癌の放射線療法を増感するために使用され得る医薬組成物の製造のためへの本発明の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、タンパク質キナーゼインヒビター治療に対して敏感であり、そして細胞新形成とは異なる疾病の処理に使用され得る医薬組成物の製造のためへの本発明の化合物の使用に関する。それらの非悪性疾患は、良性前立腺過形成、神経線維腫症、皮膚疾患及び骨髄形成異常症候群を包含するが、但しそれらだけには限定されない。

40

【０１７０】

本発明はさらに、１又は複数の本発明の化合物及び医薬的に許容できるキャリアー又は希釈剤を含んで成る医薬組成物に関する。

本発明はさらに、１又は複数の本発明の化合物及び医薬的に許容できる助剤又は賦形剤を含んで成る医薬組成物に関する。

【０１７１】

本発明の医薬組成物は、それ自体知られており、そして当量者に良く知られている方法により調製される。医薬組成物として、本発明の化合物（＝活性化合物）は、それ自体、

50

又は適切な医薬助剤及び/又は賦形剤と組合して、例えば錠剤、被覆された錠剤、糖剤、ピル、カシェ剤、顆粒、カプセル、カプレット、坐薬、パッチ（例えば、TTS）、エマルジョン（例えば、マイクロエマルジョン又は液体エマルジョン）、懸濁液（例えば、ナノ懸濁液）、ゲル、溶解剤又は溶液（例えば、無菌溶液）の形で使用されるか、又はリポソームに、又は - シクロデキストリン又は - シクロデキストリン誘導体包接複合体又は同様のものとして封入され、前記活性化合物の含有率は好都合には、0.1～95%であり、そして助剤及び/又は賦形剤の適切な選択により、活性化合物及び/又は作用の所望する開始に正確に適合する医薬投与形（例えば、持効性形又は腸溶性形）が達成され得る。

【0172】

当業者は、彼らの専門的知識のために所望する医薬配合物、製剤又は組成物のために適切である、助剤、ピークル、賦形剤、希釈剤、キャリアー又はアジュバントを知っている。溶媒、ゲルフォーマー、軟膏基材及び他の活性化合物の他に、賦形剤、例えば酸化防止剤、分散剤、エマルジョン、保存剤、溶解剤（例えば、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレーチ35、PEG400、Tween80、Captisol、Solutol HS15又は同様のもの）、着色剤、錯化剤、浸潤促進剤、安定剤、充填剤、結合剤、増粘剤、砕解剤、懸濁液、pH調節剤（例えば、中性、塩基性又は酸性配合物を得るために）、ポリマー、滑剤、被覆剤、推進剤、張度調整剤、界面活性剤、風味剤、甘味剤、甘味剤又は顔料が使用され得る。

【0173】

特に、所望する配合及び所望する形の投与に適切な型の助剤及び/又は賦形剤が使用される。

本発明の化合物、医薬組成物又は組合せの投与は、当業界において利用できる、一般的に許容される形の投与のいずれかにより実施され得る。適切な形の投与の実例は、静脈内、経口、非経口、局部、経皮及び直腸供給を包含する。経口及び静脈内供給が好ましい。

【0174】

一般的に、本発明の医薬組成物は、活性化合物の用量がPi3K/Akt経路インヒビターに関して通常の範囲に存在するよう投与され得る。特に、1日当たり0.01～4000mgの範囲の活性化合物の用量が、70kgの体重の平均的成人のために好ましい。この点で、前記用量は、例えば使用される特定の化合物、処理される種、処理される対象の体重、一般的健康、性別及び食餌、投与のモード及び時間、排泄速度、処理される疾病の重症度及び薬物の組合せに依存することが注目されるべきである。

【0175】

医薬組成物は、1日当たり1回、又は1日当たり複数回、例えば2～4回の用量で投与され得る。医薬組成物の1回の用量単位は、例えば0.01mg～4000mg、好ましくは0.1mg～2000mg、より好ましくは0.1～1000mg、最も好ましくは1～500mgの活性化合物を含むことができる。さらに、医薬組成物は、例えば移植体、例えば皮下又は筋肉内移植体を用いることにより、控えめな可溶性の塩の形で活性化合物を用いることにより、又はポリマーに結合された活性化合物を用いることにより、週1回、月1回、又はさらに少ない頻度の投与に適合され得る。

【0176】

最適な投与量レジメ及び薬物投与の期間、特に個々の場合に必要な活性化合物の最適用量及び投与の態様の選択は、当業者により決定され得る。

本発明はさらに、Pi3K/Akt経路の阻害に応答性の又は敏感な疾病、例えば良性又は悪性挙動性の過増殖性疾病、及び/又はアポトーシスの誘発に応答性の障害、特に癌、例えば上記に記載されるそれらの癌疾患のいずれかを処理し、予防し、又は改善するための、本発明の化合物から選択された1又は複数の第1活性成分、及び化学療法抗癌剤及び標的・特異的抗癌剤から選択された1又は複数の第2活性成分を含んで成る組合せに関する。

【0177】

本発明はさらに、上記に記載される疾患の処理及び/又は予防のための医薬生成物の製造のためへの、単独の活性成分としての1又は複数の本発明の化合物及び医薬的に許容できるキャリアー又は希釈剤を含んで成る医薬組成物の使用に関する。

【 0 1 7 8 】

処理されるか又は予防される特定の疾病に依存して、その疾病を処理し、又は予防するために通常投与される追加の治療剤は任意には、本発明の化合物と共に同時投与され得る。本明細書において使用される場合、特定の疾病を処理し、又は予防するために通常投与される追加の治療剤は、処理される疾病のために適切であることが知られている。

【 0 1 7 9 】

本発明の化合物の組合せパートナーとしての上記に言及される抗癌剤は、医薬的に許容できるその誘導体、例えばそれらの医薬的に許容できる塩を包含する。

当業者は、同時投与される追加の治療剤の合計の毎日の投与量及び投与形を知っている。前記合計の毎日の投与量は、広範囲内で変化することができる。

10

【 0 1 8 0 】

本発明の実施においては、本発明の化合物は、1又は複数の標準治療剤（化学療法及び/又は標的特異的抗癌剤）、特に技術的に知られてる抗癌剤、例えば上記に言及されるそれらのいずれかと、別々な、連続的な、同時の、又は順にずらされた組合せ治療（例えば、組合せされた単位投与形として、別々の単位投与形として、隣接する離散単位投与形として、固定された又は固定されていない組合せとして、キットの一部として、又は混合物として）において投与され得る。

【 0 1 8 1 】

これに関して、本発明はさらに、治療、例えば本明細書に言及されるそれらの疾病のいずれかの治療への別々の、連続的な、同時又は順にずらされた使用のための、少なくとも1つの本発明の化合物である第1活性成分、及び少なくとも1つの技術的に知られている抗癌剤、例えば1又は複数の上記に言及されるそれらである第2活性成分を含んで成る組合せに関する。

20

【 0 1 8 2 】

本発明はさらに、少なくとも1つの本発明の化合物である第1活性成分、及び少なくとも1つの技術的に知られている抗癌剤、例えば1又は複数の上記に言及されるそれらである第2活性成分、及び任意には、医薬的に許容できるキャリアー又は希釈剤を、治療における別々な、連続的な、同時の又は順にずらされた使用のために、含んで成る医薬組成物に関する。

【 0 1 8 3 】

本発明はさらに、a) 医薬的に許容されるキャリアー又は希釈剤と共に配合される、少なくとも1つの本発明の化合物、及びb) 医薬的に許容されるキャリアー又は希釈剤と共に配合される、少なくとも1つの技術的に知られている抗癌剤、例えば1又は複数の上記に言及されるそれらの剤を含んで成る組合せ生成物に関する。

30

【 0 1 8 4 】

本発明はさらに、本発明の化合物である第1活性成分及び医薬的に許容できるキャリアー又は希釈剤の調製物；技術的に知られている抗癌剤、例えば上記に言及されるそれらの剤の1つである第2活性成分及び医薬的に許容できるキャリアー又は希釈剤の調製物を含んで成る、治療において同時、連続的、別々の又は順にずらされた使用のためのキットの一部に関する。任意には、前記キットは、過増殖性疾患、及びPi3K/Akt経路の阻害に応答性の又は敏感な疾患、例えば良性又は悪性新形成、特に癌、より正確には、上記に記載されるそれらの癌疾患のいずれかを処理するための治療へのその使用のための説明書を含んで成る。

40

【 0 1 8 5 】

本発明はさらに、少なくとも1つの本発明の化合物及び少なくとも1つの技術的に知られている抗癌剤を含んで成る、同時、連続的又は別々の投与のための組合せされた調製物に関する。

本発明はさらに、Pi3K/Akt経路阻害活性を有する本発明の組合せ、組成物、配合物、調製物又はキットに関する。

【 0 1 8 6 】

50

さらに、本発明はさらに、本明細書に記載されるような組合せ、組成物、配合物、調製物又はキットを、その必要な患者に投与することを含んで成る、患者における過増殖性疾患及び/又はアポトーシスの誘発に応答する障害、例えば癌を、組合せ治療において処理するための方法に関する。

【0187】

さらに、本発明はさらに、本発明の化合物及び医薬的に許容できるキャリアー又は希釈剤、及び医薬的活性及び治療的有効及び許容量の1又は複数の技術的に知られている抗癌剤、例えば本明細書に言及される1又は複数のそれらの剤を含んで成る、医薬的活性及び治療的有効及び許容量の医薬組成物を、その必要な患者に、別々に、同時に、連続的に又は順にずらして、組合せ治療において投与することを含んで成る、良性又は悪性挙動性の過増殖性疾患、及びアポトーシスの誘発に応答する障害、例えば癌を処理するための方法に関する。

10

【0188】

さらに、本発明は、一定量の本発明の化合物である第1活性化合物、及び一定量の少なくとも1つの第2活性化合物（前記少なくとも1つの第2活性は、標準の治療剤、特に少なくとも1つの技術的に知られている抗癌剤、例えば本明細書に言及される1又は複数のそれらの化学療法及び標的・特異的抗癌剤である）を、その必要な疾患に、別々に、同時に、連続的に又は順にずらして投与することを含んで成る（前記第1活性化合物及び前記第2活性化合物の量が治療効果をもたらす）、過増殖性疾患、及び/又はアポトーシスの誘発に応答する障害、例えば良性又は悪性新形成、例えば癌、特に本明細書に言及されるそれらの癌疾患のいずれかを、処理し、予防し、又は改善するための方法に関する。

20

【0189】

さらに、本発明は、本発明の組合せを投与することを含んで成る、患者における過増殖性疾患、及び/又はアポトーシスの誘発に応答する障害、例えば良性又は悪性新形成、例えば癌、特に本明細書に言及されるそれらの癌疾患のいずれかを、処理し、予防し、又は改善するための方法に関する。

【0190】

さらに、本発明はさらに、過増殖性疾患、例えば癌、及び/又はアポトーシスの誘発に
応答する障害、特に本明細書に言及されるそれらの疾患、例えば良性又は悪性新形成を、
処理し、予防し、又は改善のための医薬生成物、例えば商業的パッケージ又は薬剤の製造
への本発明の組成物、組合せ、配合物、調製物又はキットの使用に関する。

30

【0191】

本発明はさらに、1又は複数の化学療法及び/又は標的特異的抗癌剤、例えば本明細書に言及されるそれらの剤のいずれかとの同時、連続的又は別々の使用のための説明書と共に、本発明の1又は複数の化合物を含んで成る商業的パッケージに関する。

【0192】

本発明はさらに、1又は複数の化学療法及び/又は標的特異的抗癌剤、例えば本明細書に言及されるそれらの剤のいずれかとの同時、連続的又は別々の使用のための説明書と共に、単一の活性成分としての1又は複数の本発明の化合物から、実質的に成る商業的パッケージに関する。

40

【0193】

本発明はさらに、1又は複数の本発明の化合物との同時、連続的又は別々の使用のための説明書と共に、1又は複数の化学療法及び/又は標的特異的抗癌剤、例えば本明細書に記載されるそれらの剤のいずれかを含んで成る商業的パッケージに関する。

本発明の組合せ療法において言及される組成物、組合せ、調製物、配合物、キット又はパッケージは、1つよりも多くの本発明の化合物、及び/又は1つよりも多くの言及される技術的に知られている抗癌剤を含むことができる。

【0194】

本発明の組合せ又はキットの一部中の第1及び第2活性成分は、別々の配合物（すなわち、お互い無関係）として供給され得、それらは、続いて、組合せ治療への同時、連続的

50

、別々の又は順にずらされた使用のために一緒にされるか、又は組合せ治療への同時、連続的、別々の又は順にずらされた使用のために組合せパッケージの別々の成分として一緒に提供される。

【0195】

本発明の組合せ又はキットの一部中の第1及び第2活性成分の医薬配合物のタイプは一致することができ、すなわち両成分は別々の管又はカプセルにおいて配合され、又は異なることができ、すなわち異なった投与形のために適合され得、例えば1つの活性成分は錠剤又はカプセルとして配合され、そして他は、例えば静脈内投与のために配合される。

【0196】

本発明の組合せ、組成物又はキットの中の第1及び第2活性成分の量は、過増殖性疾患、及び/又はアポトーシスの誘発に応答する障害、特に本明細書に言及されるそれらの疾病の1つ、例えば良性又は悪性新形成、特に癌、例えば本明細書に言及されるそれらの癌疾患の処理、予防又は改善するための治療的有効量を一緒に含んで成ることができる。

さらに、本発明の化合物は、癌の手術前又は後処理に使用され得る。

さらに、本発明の化合物は、放射線療法と組合して使用され得る。

【0197】

本発明の組合せは、離散分離の投与量形（固定されていない組合せ）として複数の活性成分を含んで成る固定された組合せ（固定された単位量形）又は薬剤パッケージにおいて、本発明の化合物及び他の活性抗癌剤を含んで成る組成物を言及する。複数の活性成分を含んで成る薬剤パッケージの場合、活性成分は好ましくは、コンプライアンスを改良するために適切であるブリスターカード中にパッケージされる。

【0198】

個々のブリスターカードは好ましくは、1日の処理に基づいて取られるべき薬剤を含む。薬剤が異なった日時で取られる場合、その薬剤は、薬剤が取られる異なった範囲の日時（例えば、朝及び夜、又は朝、正午及び夜）に従って、ブリスターカード上の異なったセクションに配分され得る。特定の日時で一緒に取られる薬剤のためのブリスターキャビティは、それぞれの日時に調節される。もちろん、種々の日がまた、明白に見える手段で、ブリスター上に置かれる。もちろん、薬剤が取られる期間、例えば時間の言及を示すことはまた可能である。

【0199】

毎日のセクションはブリスターカードの1つのラインを表すことができ、そして次に、日時がこのカラムにおいて日時順に同定される。

特定の日時で一緒に取られるべき薬剤は、ブリスターカード上の適切な時点で、好ましくは狭い距離離れて一緒に配置され、ブリスターを容易に押し出し、そしてブリスターからの投与形の取出しが忘れられない効果を有する。

【0200】

次の例は、本発明を、制限しないでより詳細に例示する。その調製が明確には、記載されていない、本発明の追加の化合物は、類似する手段で調製され得る。

例において言及される化合物及びその塩は、本発明の好ましい態様を提供し、そして請求項は、特定の例により開示されるように式(1)の化合物の残基のすべての副組合せを包含する。

【0201】

実験のセクション内の用語“～によれば”とは、言及される方法が、“～に類似して”使用される態様で使用される。

【0202】

実験部分：

次の表は、略語がテキスト本体内に説明されていない限り、この段落及び例セクションに使用される略語を列挙する。NMRピークの形は、それらがスペクトルで出現するように言及され、それよりも高い程度の効果は考慮されなかった。化学名称は、MDL ISIS Drawにおいて実行されるよう、AutoNom 2000を用いて生成された。ある場合、市販される試薬

10

20

30

40

50

の一般的に許容される名称が、AutoNom2000生成の名称の代わりに使用された。本発明の方法に従って生成される化合物及び中間体は、精製を必要とする。有機化合物の精製は、当業者に良く知られており、そして同じ化合物を精製するいくつかの手段が存在する。ある場合、精製は必要とされない。ある場合、化合物は、結晶化により精製され得る。ある場合、不純物は、適切な溶媒を用いて攪拌除去され得る。

【 0 2 0 3 】

ある場合、化合物は、クロマトグラフィーにより、精製され得る。ある場合、化合物は、分離用HPLCにより精製され得る。ある場合、例えば十分に塩基性である本発明の化合物、トリフルオロ又はホルメート塩の場合、又は十分に酸性である本発明の化合物、例えばアンモニウム塩の場合、上記精製方法は、塩の形で十分に塩基性か又は酸性の官能性を有する本発明のそれらの化合物を供給することができる。このタイプの塩は、当業者に知られている種々の方法により、それぞれその遊離塩基又は遊離酸形に転換され得るか、又は続く生物学的アッセイにおいて塩として使用され得る。本明細書に記載のように単離される場合、本発明の化合物の特定形（例えば、塩、遊離塩基）は、前記化合物が特定の生物学的活性を定量化するために生物学的アッセイに適用され得る唯一の形である必要は必ずしもないことが理解されるべきである。

【 0 2 0 4 】

【表 1】

表 1

略語	意味
Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
br	広い
d	ダブルレット
DBU	ジアザ（1, 3）ピシクロ[5. 4. 0]ウンデカン
dd	ダブルレットのダブルレット
DCM	ジクロロメタン
DIBAL	ジイソブチルアルミニウム水素化物
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Eq.	当量
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOAc	酢酸エチル
HBTU	2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分光法
m	マルチレット
MS	質量分光法
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMP	N-メチルピロリジノン
NMR	核磁気共鳴分光法：化学シフト(δ)はppmで与えられる。
q	クアデット
qn	クインテット
rf	還流下で
r. t. 又はrt	室温
RT	特にことわらない限り、標準方法に従ってUPLCにより測定される保持時間（分）
s	シングレット
t	トリプレット
TLC	薄層クロマトグラフィー
THF	テトラヒドロフラン

【0205】

他の略語は、当業者にそれ自体通例のそれらの意味を有する。本出願に記載される本発明の種々の観点の例が次の例により例示されるが、それらは本発明を制限するものではない。

【実施例】

【0206】

UPLC-MS標準方法：

分析UPLC-MSを、特にことわらない限り、次の条件下で実施した。

計測器：Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000；Column：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 mm；溶離液A：water + 0.05%蟻酸、溶離液B：アセトニトリル + 0.05%蟻酸；グラジエント：0-1.6 分 1-99% B、1.6-2.0 分 99% B；流速0.8 ml/分；温度：60 ；注入：2 μ l；

DAD走査：210-400 nm。質量 (m/z) は、負のモード (ES-) が示されていなければ、正のモードのエレクトロスプレーイオン化から報告される。

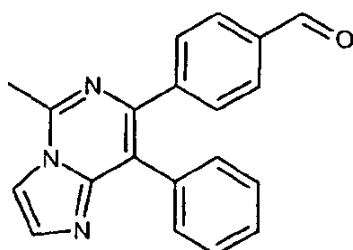
【 0 2 0 7 】

中間例：

中間体例 1.0:

4-(5-メチル-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド：

【 化 1 2 】



10

【 0 2 0 8 】

段階 1: 2-メチル-5-フェニル-ピリミジン-4,6-ジオール：

20

エタノール (140ml) 中、NaOEt (19.7g, 0.275モル) の混合物に、2-フェニル-マロンアミド (10g, 55mmol) を添加した。その得られる濃懸濁液に、EtOAc (90.4ml, 110mmol) を滴下した。その混合物を、エタノール (60ml) により希釈し、そして強い攪拌下で 50 で 2 時間、加熱した。反応を 0 に冷却し、そして氷冷水 (175ml) により急冷した。得られる溶液を、濃水性塩酸 (90ml) により処理し、そして得られる沈殿物を濾過し、0.5M の水性塩酸 (40ml) により洗浄し、そして乾燥し、粗標記化合物を得、これをさらに精製しないで次の段階に使用した。

【 0 2 0 9 】

段階 2: 4,6-ジブromo-2-メチル-5-フェニル-ピリミジン：

2-メチル-5-フェニル-ピリミジン-4,6-ジオール (3.69g) 及び POBr₃ (10.4g, 2 当量) の混合物を、180 で 30 分間、加熱した。0 への冷却の後、反応を氷冷水により急冷し、そして激しく攪拌し、その後、得られる懸濁液を濾過した。残渣をトルエンと共に同時蒸発し、そして乾燥し、粗標記化合物を得、これをさらに精製しないで、次の段階に使用した。

30

【 0 2 1 0 】

段階 3: 6-ブromo-2-メチル-5-フェニル-ピリミジン-4-イルアミン：

4,6-ジブromo-2-メチル-5-フェニル-ピリミジン (3.2g) 及びエタノール (2M, 50ml) 中、アンモニアの溶液の混合物を 100 で一晩、加熱した。反応制御 (LC-MS) は不完全な転換を示し、その結果、水性アンモニア (25%、10当量) を添加し、そしてその混合物を 120 で加熱した。冷却の後、揮発物を真空下で除去し、残渣をトルエンと共に同時蒸発し、そして乾燥し、粗標記化合物を得、これをさらに精製しないで、次の段階に使用した。

40

【 0 2 1 1 】

段階 4: 4-(6-アミノ-2-メチル-5-フェニル-ピリミジン-4-イル)-ベンズアルデヒド：

6-ブromo-2-メチル-5-フェニル-ピリミジン-4-イルアミン (2.59g) を、ジオキサン (65ml) に懸濁し、そして 4-ホルミルフェニルボロン酸 (1.90g, 9.8mmol)、Cs₂CO₃ (2M, 39.2mmol) の水溶液、及び Pd (dppf) Cl₂ (0.417g, 0.5mmol) を、窒素流下で連続的に添加した。反応を窒素下で 115 で 6 日間、加熱した。冷却後、反応を室温でさらに 2 日間、攪拌し、その後、反応をシリカゲルパッドを通して濾過し、そして濾液を水性 NH₄Cl と EtOAc との間に分けた。水性相を CH₂Cl₂ により抽出し、そして有機相をブラインによ

50

り洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウムに）、そして真空下で濃縮した。精製を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行い、標記化合物を得た。

【 0 2 1 2 】

段階 5: 4-(5-メチル-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド :

4-(6-アミノ-2-メチル-5-フェニル-ピリミジン-4-イル)-ベンズアルデヒド (500mg、1.7mmol) を、エタノール (4ml) に懸濁し、クロロアセトアルデヒド (水中50%、10当量) により処理し、そしてその混合物を、マイクロ波照射下で100℃で45分間、加熱した。冷却の後、混合物を真空下で濃縮し、そしてトルエンと共に同時蒸発した。精製を、シリカゲル上でノクロマトグラフィー (溶離剤: トルエン: ジオキサン 7: 3) により実施し、標記化合物を得た。

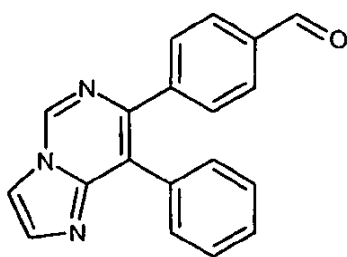
10

【 0 2 1 3 】

中間体例 2.0:

4-(8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド :

【 化 1 3 】



20

【 0 2 1 4 】

段階 1 : 5-フェニル-ピリミジン-4,6-ジオール :

エタノール (650ml) 中、NaOEt (79g、1.1mol) の混合物に、2-フェニル-マロンアミド (40g、0.22mol) を添加した。得られる懸濁液に、エチルホルメート (36ml、0.44mol) を滴下した。その混合物を50℃で2時間、加熱し、その後、は反応を0℃に冷却し、そして水 (700ml) 及び水性塩酸を (6N、360ml) により急冷した。得られる沈殿物を濾過し、0.5Nの水性塩酸により洗浄し、そして乾燥し、粗標記化合物を得、これをさらに精製しないで、次の段階に使用した。

30

¹H NMR (300MHz, d6-DMSO): 11.95 (br s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H) ppm.

【 0 2 1 5 】

段階 2: 4,6-ジブromo-5-フェニル-ピリミジン :

5-フェニル-ピリミジン-4,6-ジオール (34.8g) 及びPOBr₃ (106g、2当量) の混合物を、180℃で40分間、加熱した。室温への冷却の後、反応を水 (500ml) により注意して急冷した。沈殿物を濾過し、そして乾燥し、粗標記化合物を得、これをさらに精製しないで次の段階に使用した。

40

【 0 2 1 6 】

段階 3: 6-ブromo-5-フェニル-ピリミジン-4-イルアミン :

4,6-ジブromo-5-フェニル-ピリミジン (52.5g) 及びエタノール中、アンモニアの溶液 (2M、835ml) の混合物を、還流下で30時間、加熱した。メタノール中、15当量のアンモニアの追加の部分 (7M) を、2, 6 及び20時間後、添加した。冷却の後、揮発物を真空下で除去し、そして残渣を水 (300ml) に懸濁した。固形物を濾過し、そして乾燥し、粗標記化合物を得、これをさらに精製しないで、次の段階に使用した。

【 0 2 1 7 】

50

段階 4: 4-(6-アミノ-5-フェニル-ピリミジン-4-イル)-ベンズアルデヒド:

ジオキサン (400ml) 中、6-ブロモ-5-フェニル-ピリミジン-4-イルアミン (15g、60mmol) 及び 4-ホルミルフェニルボロン酸 (11.7g、78mmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (2M, 120ml) 及び Pd(dppf)Cl₂ (2.4g、3mmol) の溶液を添加した。反応を、還流下で不活性ガス雰囲気下で18時間、加熱した。冷却の後、反応を急冷し、水とEtOAcとの間に分けた。水性相をEtOAcにより抽出し、そして組合わされた有機相を乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして真空下で濃縮した。精製を、シリカゲル上クロマトグラフィーにより実施し、標記化合物を得る。

¹H NMR (300MHz, d6-DMSO): 9.92 (s, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 7.71 (d, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.17 (d, 2H) ppm.

10

【0218】

段階 5: 4-(8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド:

4-(6-アミノ-5-フェニル-ピリミジン-4-イル)-ベンズアルデヒド (7.5g、27.2mmol) を、エタノール (55ml) に懸濁し、クロロアセトアルデヒド (水中、50%、272mmol) により処理し、その混合物を、マイクロ波照射下で、100 °C で、20分間、加熱した。冷却の後、混合物を真空下で濃縮し、そして精製をシリカゲル上クロマトグラフィーにより達成し、標記化合物を得る。

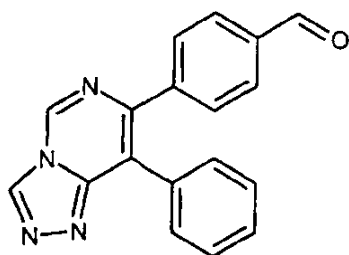
¹H NMR (300MHz, d6-DMSO): 9.98 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 8.2 (s, 1 H), 7.8 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.4 (m, 5H) ppm.

20

【0219】

中間体例 3.0:4-(8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド:

【化14】



30

【0220】

段階 1: (6-ブロモ-5-フェニル-ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン:

4,6-ジブロモ-5-フェニル-ピリミジン (20g) 及びエタノール (150ml) の混合物を、ヒドラジン水和物 (9.56g、191mmol) により処理し、そして反応を50 °C で45分間、加熱した。反応を真空下で濃縮し、そして残渣をトルエン (2 x) と共に蒸発し、そして乾燥し、粗標記化合物を得、これをさらに精製しないで次の段階に使用した。

MS (M+1): 265.0, 267.0 (Br同位体)。

40

【0221】

段階 2: 7-ブロモ-8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン:

(6-ブロモ-5-フェニル-ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (11g、41.5mmol) を、トリエチルオルトホルメート (300ml) に懸濁し、そして反応を還流下で一晩、加熱した。揮発物を真空下でほとんど完全に除去し、得られる懸濁液を冷却し、そして固形物を濾過により除去した。濾液を真空下で濃縮し、そして得られる残渣をエタノールから再結晶化し、標記化合物を得た。

¹H NMR (300MHz, d6-DMSO): 9.78 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.51-7.6 (m, 5H). MS (M+1): 275.1, 277.1 (Br同位体)。

【0222】

50

段階 3: 4-(8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド:

ジオキサン (20ml) 及び水 (2ml) 中、7-ブロモ-8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン (0.55g、2mmol)、4-ホルミルフェニルボロン酸 (0.39g、2.6mmol) 及び Cs_2CO_3 (2.6g、8mmol) の混合物を、窒素によりパージし、そして $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (82mg、0.1mmol) により処理した。反応を還流下で一晩、加熱した。冷却の後、反応をセライトを通して濾過し、エタノール (200ml) を通して洗浄し、そしてその混合物を水性 NH_4Cl により希釈し、そして EtOAc により 2 度、抽出した。組み合わせられた有機相をブラインにより洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。精製をクロマトグラフィーにより実施し、標記化合物を得た。

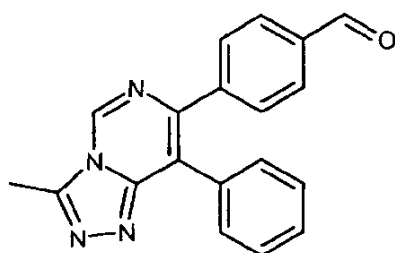
^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 10.0 (s, 1 H), 9.5 (s, 1 H), 7.8 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.38-7.45 (m, 5H) ppm. MS (M+1): 301.2.

【0223】

中間体例 4.0:

4-(3-メチル-8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド:

【化15】



【0224】

段階 1: 7-ブロモ-3-メチル-8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン:

(6-ブロモ-5-フェニル-ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (10g、37.7mmol) を、トリエチルオルトアセテート (300ml) に懸濁し、そして反応を還流下で一晩、加熱した。揮発物を真空下でほとんど完全に除去し、得られる懸濁液を冷却し、そして固形物を濾過により除去した。濾液を真空下で濃縮し、そして得られる残渣をエタノールから再結晶化し、標記化合物を得た。

^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9.62 (s, 1 H), 7.55 (m, 5H), 2.49 (溶媒により部分的に不明にされたシグナル)。MS (M+1): 289.1, 291.1 (Br 同位体)。

【0225】

段階 2: 4-(3-メチル-8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド:

ジオキサン (30ml) 及び水 (3ml) 中、7-ブロモ-8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン (0.825g、3mmol)、4-ホルミルフェニルボロン酸 (0.584g、3.9mmol) 及び Cs_2CO_3 (3.9g、12mmol) の混合物を、窒素によりパージし、そして $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (123mg、0.15mmol) により処理した。反応を還流下で一晩、加熱した。冷却の後、反応をセライトを通して濾過し、エタノール (200ml) を通して洗浄し、そしてその混合物を水性 NH_4Cl により希釈し、そして EtOAc により 2 度、抽出した。組み合わせられた有機相をブラインにより洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。精製をクロマトグラフィーにより実施し、標記化合物を得た。

【0226】

^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10.0 (s, 1 H), 9.8 (s, 1 H), 7.82 (d, 2H), 7.6 (d

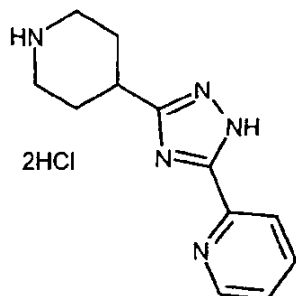
, 2H), 7.4 (m, 5H), 2.52 (溶媒により部分的に不明にされたシグナル) ppm。MS (M+1) : 315.1。

【 0 2 2 7 】

中間体例 5.0:

2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン ジヒドロクロリド (他の方法はUS4011218号又はWO2005100344号に記載される) :

【化 1 6】



10

【 0 2 2 8 】

段階 1: ピリジン-2-カルボヒドラゾンアミド :

エタノール (50ml) 中、ピリジン - 2 - カルボニトリル (20g、192mmol) 及びヒドラジン水和物 (3 当量) の溶液を室温で18時間、撹拌した。反応塊状物を水により希釈し、酢酸エチルにより抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空下で濃縮し、所望する化合物を得た。

MS (M+1) : 137.28。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 8.53 (d, 1 H, J=8 & 2.3 Hz), 8.02 (d, 1 H, J=7.8 & 2.1 Hz), 7.72 (t, 1 H, J=8.2 & 2Hz), 7.29 (t, 1 H, J=8.4 & 2.1 Hz), 5.42 (bs, 2H), 4.60 (bs, 2H) ppm。

【 0 2 2 9 】

段階 2: tert-ブチル 4-({(2Z)-2-[アミノ (ピリジン-2-イル) メチリデン] ヒドラジニル} カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート :

ジクロロメタン (300ml) 中、1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (37g、167mmol) の溶液に、カルボニルジイミダゾール (1 当量) を少しずつ30分間にわたって添加した。次に、ピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミドを、反応混合物に添加し、そして室温で3時間、撹拌した。ジクロロメタンを蒸発し、そして反応混合物を水において30分間、撹拌した。沈殿した固形物を濾過し、そして乾燥し、所望する化合物を得た。

【 0 2 3 0 】

MS (M+1) : 348.07。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 10.75 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H, J=4.5Hz), 8.10 (d, 1 H, J=8.3Hz), 7.75 (dt, 1 H, J=8.2 & 1.3Hz), 7.34 (dt, 1 H, J=7.9 & 1.5Hz), 4.18 (bs, 2H), 3.46 (s, 1 H), 2.88 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.47 (s, 9H) ppm。

【 0 2 3 1 】

段階 3: tert-ブチル 4-[5-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート :

段階 2 で得られた tert-ブチル 4-({(2Z)-2-[アミノ (ピリジン-2-イル) メチリデン] ヒドラジニル} カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (45g、129mmol) を、窒素雰囲気下で1時間220 °で溶融した。次に、反応を150 °に冷却し、そして固形物が溶解するまで、エタノールを添加した。次に、エタノールを蒸発し、2 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - 2H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - イル) - ピリジンにより汚染された所望する粗化合物を得た。

50

【 0 2 3 2 】

MS (M+1): 330.5. ^1H NMR (300MHz, DMSO): 9.11 (s, 1 H), 8.74 (dd, 1 H, J= 4.8 & 1.3 Hz), 8.17 (dt, 2H, J=8.2 & 2.1 Hz), 7.66 (dt, 1 H, J=8.0 & 1.3 Hz), 3.34 (m, 2H), 3.18 (m, 1 H), 3.06 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.28 (s, 9H) ppm.

【 0 2 3 3 】

段階 4: 2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン ジヒドロクロリド :

50mlのメタノール中、粗tert-ブチル 4-[5-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2,4-トリアゾール-3-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (39g、111mmol)の溶液に、ジオキサン中、HClの溶液100mlを添加し、そして室温で3時間、撹拌した。次に、沈殿した固形物を濾過し、そして冷アセトニトリルにより洗浄し、白色固形物として2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン ジヒドロクロリドを得た。

10

^1H NMR (300MHz, DMSO): 9.11 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.74 (dd, 1H, J= 4.8 & 1.3 Hz), 8.17 (dt, 2H, J=8.2 & 2.1 Hz), 7.66 (dt, 1 H, J=8.0 & 1.3 Hz), 3.34 (m, 2H), 3.18 (m, 1 H), 3.06 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H) ppm.

【 0 2 3 4 】

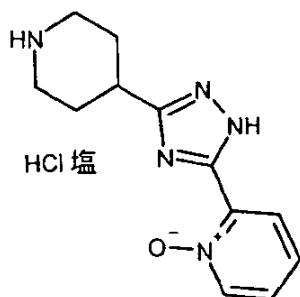
中間体例6.0:

2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 1-オキシド 塩

酸塩 :

20

【 化 1 7 】



30

【 0 2 3 5 】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン ジヒドロクロリドに従って調製した。

^1H -NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.15 (br s, 1 H), 8.93 (br s, 1 H), 8.43-8.46 (m, 1 H), 8.22-8.25 (m, 1 H), 7.5-7.53 (m, 1 H), 3.23-3.28 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 3H), 2.09-2.15 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 2H)。

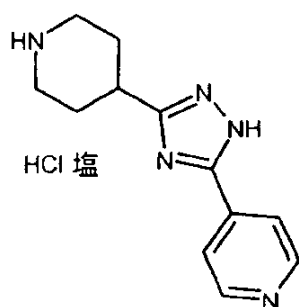
【 0 2 3 6 】

中間体例 7.0:

40

4-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

【化 1 8】



10

【 0 2 3 7】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

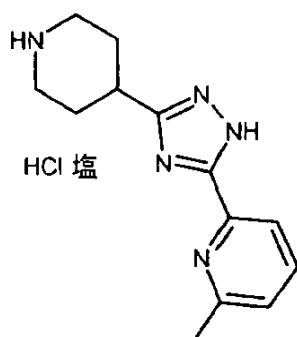
【 0 2 3 8】

中間体例 8.0:

2-メチル-6-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

【化 1 9】

20



30

【 0 2 3 9】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.16 - 9.24 (m, 2H), 8.04 - 8.15 (m, 2H), 7.59 (d, 1 H), 3.15 - 3.30 (m, 3H), 2.96 - 3.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.14 - 2.18 (m, 2H), 1.93 - 2.04 (m, 2H) ppm。

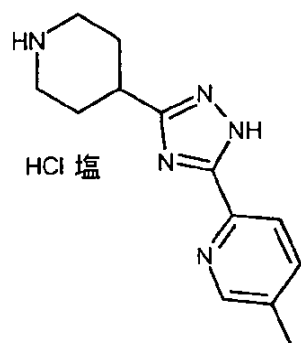
【 0 2 4 0】

中間体例 9.0:

5-メチル-2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

40

【化 2 0】



10

【 0 2 4 1】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

MS (M+1): 244. ¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 8.70 - 8.66 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 2H), 2.97 - 3.16 (m, 3H), [3H溶媒により不明にされた], 2.12 - 2.16 (m, 2H), 1.86 - 1.99 (m, 2H) ppm。

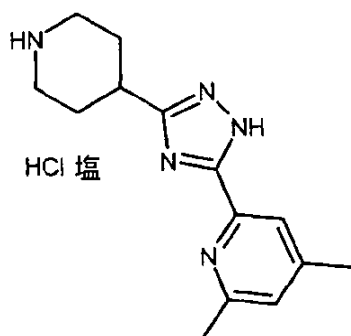
【 0 2 4 2】

中間体例 10.0:

2,4-ジメチル-6-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン
塩酸塩:

20

【化 2 1】



30

【 0 2 4 3】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

MS (M+1): 258.33; UPLC-MS: RT = 0.47分; m/z = 258.33。

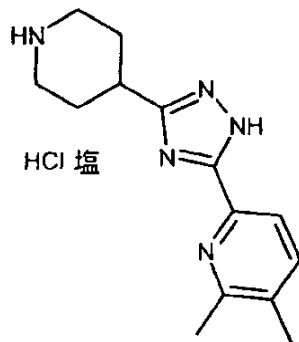
40

【 0 2 4 4】

中間体例 11.0:

2,3-ジメチル-6-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン
塩酸塩:

【化 2 2】



10

【 0 2 4 5】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

UPLC-MS: RT = 0.50 分; m/z = 258.27。

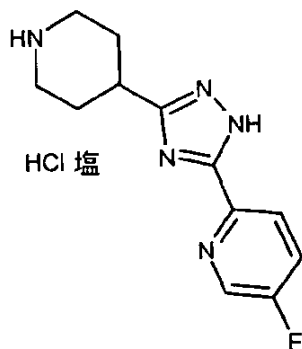
【 0 2 4 6】

中間体例 12.0:

5-フルオロ-2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1, 2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

20

【化 2 3】



30

【 0 2 4 7】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

UPLC-MS: RT = 0.49分; m/z = 248.22。

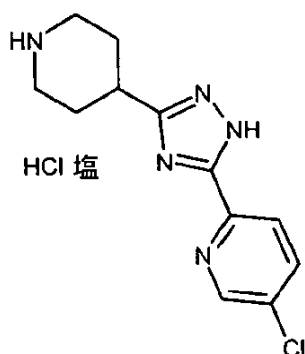
40

【 0 2 4 8】

中間体例 13.0:

5-クロロ-2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1, 2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

【化 2 4】



10

【 0 2 4 9】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

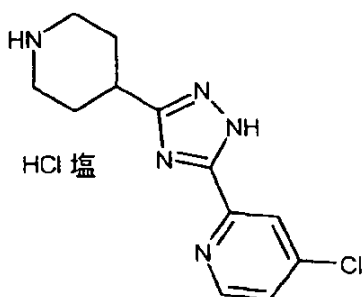
【 0 2 5 0】

中間体例 14.0:

4-クロロ-2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩：

20

【化 2 5】



30

【 0 2 5 1】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

MS (M+1): 264.23; UPLC-MS: RT = 0.58 分; m/z = 264.23。

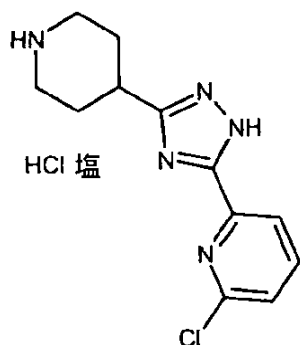
【 0 2 5 2】

中間体例 15.0:

2-クロロ-6-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩：

40

【化 2 6】



10

【 0 2 5 3】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

UPLC-MS: RT = 0.50 分; m/z = 264.21。

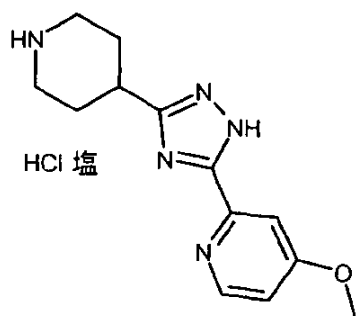
【 0 2 5 4】

中間体例 16.0:

4-メトキシ-2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

20

【化 2 7】



30

【 0 2 5 5】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

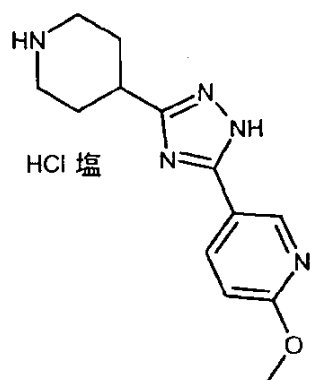
【 0 2 5 6】

中間体例 17.0:

2-メトキシ-5-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

40

【化 2 8】



10

【 0 2 5 7】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

MS (M+1): 260.26; UPLC-MS: RT = 0.55分; m/z = 260.26。

【 0 2 5 8】

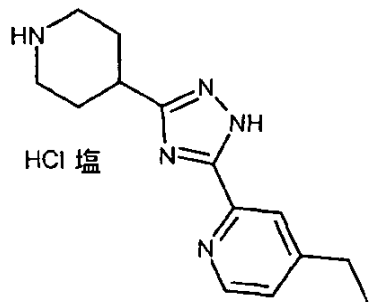
中間体例 18.0:

4-エチル-2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン塩酸塩

:

20

【化 2 9】



30

【 0 2 5 9】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

MS (M+1): 258.29; UPLC-MS: RT = 0.60 分; m/z = 258.29。

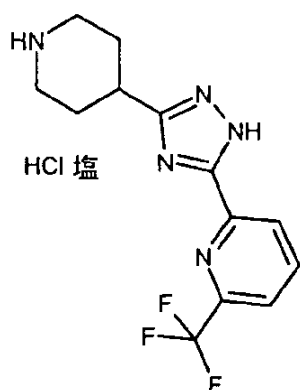
【 0 2 6 0】

中間体例 19.0:

2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6-トリフルオロメチルピリジン 塩酸塩 :

40

【化 3 0】



10

【 0 2 6 1】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

MS (M+1): 298; ¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO, 特徴的シグナル): 9.16 (br s, 1 H), 8.93 (br s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.19 (t, 1 H), 7.93 (dd, 1 H) ppm。

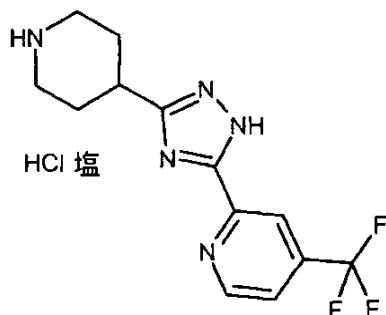
【 0 2 6 2】

20

中間体例 20.0:

2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4-トリフルオロメチルピリジン 塩酸塩:

【化 3 1】



30

【 0 2 6 3】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

¹H NMR (300MHz, 400 MHz): 9.22 (m, 1H), 9.0 (m, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.21 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 3.29 (m, 2H), 3.15 (m, 1 H), 3.02 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 2 H), 1.91-2.01 (m, 2H) ppm。

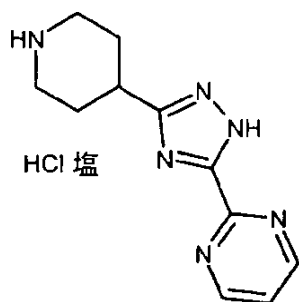
40

【 0 2 6 4】

中間体例 21.0:

2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリミジン 塩酸塩:

【化 3 2】



10

【 0 2 6 5】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

¹ H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 9.17 - 8.98 (m, 2H), 8.93 (d, 2H), 7.57 (t, 1 H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 2.95 - 3.18 (m, 3H), 2.11 - 2.16 (m, 2H), 1.88 - 2.00 (m, 2H) ppm。

【 0 2 6 6】

中間体例 22.0:

2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピラジン 塩酸塩 :

20

【化 3 3】



30

【 0 2 6 7】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

MS (M+1): 231.21 ;UPLC-MS: RT = 0.51分; m/z = 231.21。

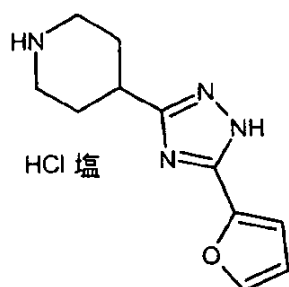
【 0 2 6 8】

中間体例 23.0:

4-(5-フラン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン 塩酸塩 :

40

【化 3 4】



10

【 0 2 6 9 】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

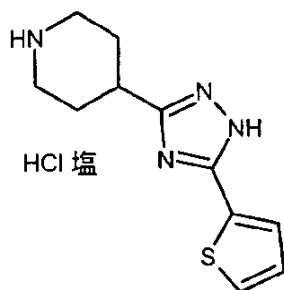
【 0 2 7 0 】

中間体例 24.0:

4-(5-チオフェン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン 塩酸塩:

【化 3 5】

20



30

【 0 2 7 1 】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

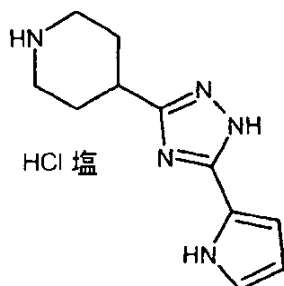
【 0 2 7 2 】

中間体例 25.0 :

4-[5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン 塩酸塩:

【化 3 6】

40



【 0 2 7 3 】

段階 1 : 1H-ピロール-2-カルボヒドラゾンアミド:

50

20mlのエタノール中、10gの1H-ピロール-2-カルボニトリル及び1当量のナトリウムメトキシドの溶液を、10分間、撹拌した。次に、ヒドラジン水和物(3当量)を添加し、そして得られる反応混合物を室温で18時間、撹拌した。次に、その反応混合物を、水により希釈し、酢酸エチルにより抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空下で濃縮し、所望する化合物を得た。

【0274】

段階2：4-[5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-ピペリジン(3段階工程)：

追加の合成を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド(中間体例5.0、段階2～4)の合成に類似して実施した。但し、1H-ピロール-2-カルボヒドラゾンアミドにより、段階2におけるピリジン-2-カルボヒドラゾンアミドを置換した。

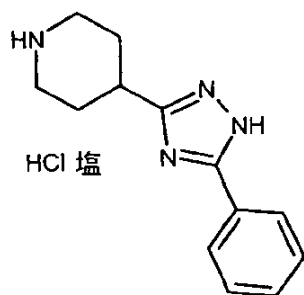
10

【0275】

中間体例 26.0:

4-(5-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン 塩酸塩：

【化37】



20

【0276】

4-[5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-ピペリジン塩酸塩(中間体例25.0)に従って調製した。

30

【0277】

中間体例 27.0:

4-(5-チアゾール-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン 塩酸塩：

【化38】



40

【0278】

段階1：2-トリメチルシラニル-チアゾール：

40.6mlのn-ブチルリチウム(ヘキサン中、1.6M)及び18mlのジエチルエーテルの混合物に、59mlのジエチルエーテルに溶解された5.03gのチアゾールの溶液を-70℃で滴下した。30分後、59mlのジエチルエーテルに溶解された6.41gのトリメチルシリルクロリドを-70℃

50

で添加した。その反応混合物を-70 で1時間、撹拌し、そして室温に暖めた。その混合物を飽和NaHCO₃溶液により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして溶媒を蒸発した。残渣を蒸留し、所望する生成物を得た。

【0279】

段階2: チアゾール-2-イル-イミノカルボニルヒドラジン :

10.0gの2 - トリメチルシラニル - チアゾール及び11.5gのトリルスルホニルシアニドを、70 で5時間、撹拌した。その混合物をTHFにより希釈し、そして9.83gのヒドラジン水和物を10 で添加した。その反応混合物を室温で一晩、撹拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) により精製し、所望する生成物を得た。

10

【0280】

段階3: 4-[N'-(イミノ-チアゾール-2-イル-メチル)-ヒドラジノカルボニル]-ピペリジン-1 - カルボン酸 tert-ブチル エステル :

8.65gのピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノ - tert - ブチルエステルを、ジクロロメタンに溶解し、6.12gの1 , 1 - カルボニル - ジイミダゾールを滴下した。5.45gのチアゾール-2-イル-イミノカルボニルヒドラジンをゆっくり添加し、そしてその混合物を室温で18時間、撹拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残渣を水により洗浄した。粗生成物を乾燥し、そしてさらに精製しないで使用した。

【0281】

段階4: 4-(5-チアゾール-2-イル-1 H-[1 , 2 , 4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1 - カルボン酸 tert- ブチル エステル :

20

8.00gの4-[N'-(イミノ-チアゾール-2-イル-メチル)-ヒドラジノカルボニル]-ピペリジン-1 - カルボン酸 tert-ブチル エステルを220 に加熱した。透明な溶融物をこの温度で15分間、撹拌した。溶融物を80 に冷却し、そして42mlのエタノールを注意して添加した。溶媒を除去し、粗生成物、すなわち所望する生成物及び4 - (5 - チアゾール - 2 - イル - 1H - [1 , 2 , 4]チアゾール - 3 - イル) - ピペリジンの混合物を得た。この混合物を、さらに精製しないで、次の反応のために使用した。

【0282】

段階5: 4-(5-チアゾール-2-イル-1 H-[1 , 2 , 4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン 塩酸塩 :

30

段階4で得られた粗生成物7.59gの混合物をジオキサンに溶解し、そしてジオキサン中、塩化水素の4M溶液68mlをゆっくり添加した。生成物は油状物として出現する。542mlのメタノールの添加の後、その油状物を溶解した。その溶液を、結晶性生成物の沈殿まで一晩、撹拌した。

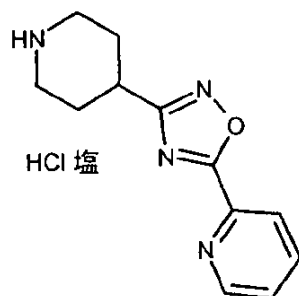
【0283】

中間体例 28.0:

2-(3-ピペリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

【化39】

40



【0284】

50

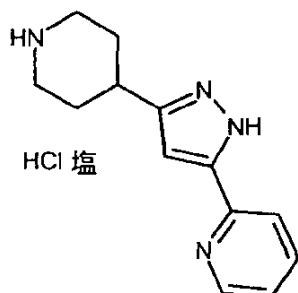
WO2006065601号に与えられる方法に従って調製され得る。

【 0 2 8 5 】

中間体例 29.0:

2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩:

【化 4 0】



10

【 0 2 8 6 】

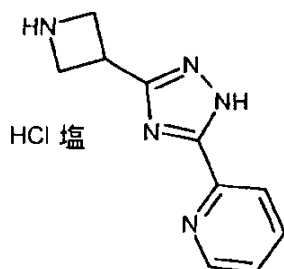
WO2004096131号に与えられる方法に従って調製され得る。

【 0 2 8 7 】

中間体例 30.0:

2-(5-アゼチジン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩:

【化 4 1】



30

【 0 2 8 8 】

方法A:

段階 1: ピリジン-2-カルボヒドラゾンアミド:

エタノール (50ml) 中、ピリジン - 2 - カルボニトリル (20g、192mmol) 及びヒドラジン水和物 (3 当量) の溶液を、室温で18時間、撹拌した。次に、その反応塊状物を水により希釈し、酢酸エチルにより抽出し、そして有機部分を乾燥し (硫酸ナトリウム)、そして真空下で濃縮し、所望する化合物を得た。

40

MS (M+): 137.07. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 8.53 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.72 (t, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 5.42 (bs, 2H), 4.60 (bs, 2H) ppm.

【 0 2 8 9 】

段階 2: 3-[1-アミノ-1-ピリジン-2-イル-メタ-(Z)-イリデン-ヒドラジノカルボニル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル:

ジクロロメタン (1mmol の 1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸当たり 0.56ml) 中、1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸の溶液に、カルボニルジイミダゾール (1 当量) を少しずつ30分間にわたって添加した。次に、ピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミドを、反応混合物に添加し、そして室温で3時間、撹拌した。その混合物を真空下で濃縮し、そして次に反応塊状物を水下で30分間、

50

撈拌した。沈殿した固形物を濾過し、そして乾燥し、所望する化合物を得た。

MS (M+1): 319.93. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 10.90 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.75-7.70 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.44 (s, 2H), 4.24-4.17 (m, 4H), 4.09-4.03 (m, 1 H), 1.45 (s, 9H) ppm.

【 0 2 9 0 】

段階 3: 3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル :

段階 2 で得られた 3-[1-アミノ-1-ピリジン-2-イル-メタ-(Z)-イリデン-ヒドラジノカルボニル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステルを、窒素雰囲気下で 220 で 1 時間、溶融した。次に反応を、エタノールが安全に、まだ暖かな溶融物に添加されるまで、冷却した。十分なエタノールを、固形物が溶解するまで、添加した。エタノールを蒸発し、所望する粗化合物を得、これをさらに精製しないで次の段階に使用した。

MS (M+1): 302.35. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 12.97 (bs, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.24 (d, 1H), 7.89 (t, 1 H), 7.45 (d, 1H), 4.3-4.27 (m, 4H), 4.03-4.0 (m, 1 H), 1.46 (s, 9H) ppm.

【 0 2 9 1 】

段階 4: 2-(5-アゼチジン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (3.13g、10.39mmol) を、ジオキサン中、HCl の溶液 (4M、80ml) に懸濁し、そして室温で一晩、撈拌した。反応混合物を、ジエチルエーテルにより希釈し、濾過し、そして残渣をアセトニトリルに懸濁し、そして室温で 45 分間、撈拌した。固形物 (吸湿性) を濾過により単離し、温メタノールに部分的に溶解し、そしてジエチルエーテルの添加により、黄色の粘着性固形物の沈殿をもたらし、これは濾過できなかった。その混合物を真空下で濃縮し、そして真空オーブン (40) において乾燥し、所望する化合物を、淡黄色の固形物として得た。

MS (M+1): 202.13. ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): 9.61 (bs, 1 H), 9.25 (bs, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.16 (m, 2H), 7.75 (d, 1 H), 4.10-4.27 (m, 5H) ppm.

【 0 2 9 2 】

方法 B :

段階 1 : 3-ヒドラジノカルボニル-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル :

1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (5g、24.8mmol) を、ジクロロメタン (15ml) に懸濁し、そして 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (4.56g、28.1mmol) を少しずつ添加した。得られる混合物を室温で 30 分間、撈拌し、そして次に、ジクロロメタン (5ml) 中、ヒドラジン水和物 1.94ml、39.9mmol) の溶液に滴下した。添加の完結の後、混合物を室温で 30 分間、撈拌した。反応混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2 x)、ブラインにより洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そして真空下で濃縮し、白色結晶性固体を得、これをジエチルエーテルと共に一晩、粉碎し、濾過し、そして 5 時間、空気乾燥し、白色固形物を得た。

【 0 2 9 3 】

段階 2: 3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル :

3-ヒドラジノカルボニル-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (2.74g、12.73mmol) 及び 2 - シアノ - ピリジン (1.45g、13.95mmol) を、2 - エトキシエタノール (30ml) に溶解し、そしてメタノール中、NaOMe の 30 重量 % 溶液 (1.19ml、6.38mmol) を添加した。得られる混合物を 130 に加熱し、そして一晩、撈拌した。冷却の後、その混合物を酢酸の添加により中和し、そして EtOAc と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間に分けた。有機相を乾燥し、(硫酸ナトリウム)、そして真空下で乾燥し、黄色の固形物を得た。さらなる精製を、ジエチルエーテルとの粉碎、続くメタノールからの再結晶化に

より達成した。

【 0 2 9 4 】

段階 3: 2-(5-アゼチジン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩

:

上記方法A、段階 4 について記載のようにして調製した。

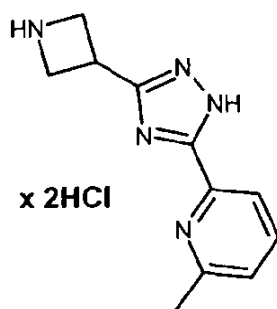
【 0 2 9 5 】

中間体例 31:

2-[5-(アゼチジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-6-メチルピリジン ジヒドロクロリド :

【化 4 2】

10



20

【 0 2 9 6 】

この中間体は、例44.0、方法Aに類似して調製された。

段階 1: 6-メチルピリジン-2-カルボヒドラゾンアミド :

11.97g (101.4mmol) の 6 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリルを、25mlのエタノールに溶解する。36.3ml (304.05mmol) のヒドラジン水和物 (w = 30%) の添加の後、反応混合物を室温で24時間、撹拌した。沈殿された生成物 (K1 = 1.45g) を濾過し、そして濾液を、その体積の1/3に蒸発した。水による希釈の後、反応混合物を、酢酸エチルにより3度、抽出した。組合わされた有機抽出物をブラインにより洗浄し、そして乾燥する (硫酸ナトリウム)。溶媒を除去し、K2 (11.11g) の所望する生成物を得る、全体の収率は78.9%である。

30

MS (ES+, M+1): 151. ¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 7.65 (d, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 5.65 (br., 2H), 5.19 (br., 2H), 2.51 (s, 3H, 溶媒のシグナル下での) ppm.

【 0 2 9 7 】

段階 2: tert - ブチル 3-({ 2-[アミノ(6-メチルピリジン-2-イル)メチレン]ヒドラジノ } カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート :

80mlのジクロロメタン中、8.21g(54.7mmol)の1 - (tert - ブトキシカルボニル)アゼチジン - 3 - カルボン酸の溶液に、8.86g (54.7mmol) のカルボニルジイミダゾールを、30分以内に添加する。5分間の撹拌の後、11g (54.7mmol) の6-メチルピリジン-2-カルボヒドラゾンアミドを添加し、そして反応混合物を室温で3時間、撹拌する。溶媒を蒸発し、そして残渣を水により処理する。形成される沈殿物を濾過し、そして乾燥 (16.47g、81.3%の所望する化合物を、互変異体の混合物として得る。

40

MS (CI, M+1): 334. ¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 10.09, 9.87 (s, 組合わされた1 H), 7.64-7.89 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 1 H), 6.59 (br., 2H), 3.80-4.10 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 1 H, 溶媒の水シグナル下での), 2.52 (s, 3H), 1.35 ("s", 9H) ppm.

【 0 2 9 8 】

段階 3: tert - ブチル 3-[3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート :

50

16.4g (49.8mmol) のtert-ブチル 3-({2-[アミノ(6-メチルピリジン-2-イル)メチレン]ヒドラジノ}カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート、窒素雰囲気下で融点(220℃)まで加熱し、そしてそれらを90分間、維持する。エタノールを、相を冷却する間(約135℃で)、反応混合物に注意して添加する。反応混合物を室温で一晩、攪拌し、そしてエタノールを蒸発する。不完全な反応のために、残渣をもう1度、220℃に1時間、加熱し、そして前記作業を反復し、12.91g (74.58%) の所望する粗生成物を得る(副産物は、Boc基を失っている環化された化合物である)。

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): 14.30 (br., 1 H), 7.75-7.89 (m, 2H), 7.31 (d, 1 H), 3.82-4.49 (m, 4H), 3.32-3.48 (m, 1 H, 部分的に溶媒の水シグナル下での), 2.52 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm。

10

【0299】

段階 4: 2-[5-(アゼチジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-6-メチルピリジンジヒドロクロリド:

11.6g (36.8mmol) のtert-ブチル 3-[3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート、150mlのジオキサンに溶解する。ジオキサン中、HCl (4M) 27.6mlを滴下し、そして反応混合物を室温で一晩、攪拌する。反応混合物を蒸発乾燥し、13.1g (76.6%) の所望する塩を得、これは60%純度であり、そしてさらに精製しないで使用する。

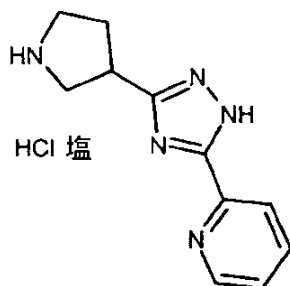
【0300】

中間体例 32.0:

20

2-(5-ピロリジン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩:

【化43】



30

【0301】

この中間体を、2-(5-アゼチジン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン塩酸塩(中間体例30.0)についての方法に従って調製した。

MS (M+1): 216

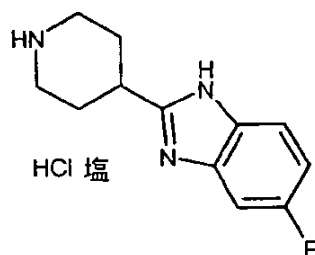
【0302】

中間体例 33.0:

5-フルオロ-2-ピペリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール 塩酸塩:

40

【化 4 4】



10

【0303】

ピペリジン - 4 - カルボン酸 (18.33g、0.14モル) 及び 4 - フルオロ - ベンゼン - 1、2 - ジアミン (18.01g、0.14モル) の混合物に、ポリリン酸 (138.39g) を添加し、そしてその混合物を 180 (内部温度) で 2 時間 45 分間、加熱した。その反応混合物を冷却し、80 に再加熱し、そして反応を、水 (300ml) への注意した添加により冷却した。その混合物を、濃水性 NaOH の添加により塩基性 (pH8) にした。水性相を、3 : 7 のイソプロパノール : CH₂Cl₂ (2 × 200ml) 及び CH₂Cl₂ (150ml) により連続的に抽出し、そして組合わされた有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム)、そして濃縮した。水性相を、n - ブタノール (2 × 200ml) に再抽出し、有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、そして濃縮した。粗生成物を、ジエチルエーテルにおいて攪拌し、濾過し、そして乾燥し、粗 5 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ベンゾイミダゾールを得た。

20

【0304】

さらなる精製を、塩酸塩を調製することにより達成した。従って、10g の粗 5 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ベンゾイミダゾールを、メタノール (85ml) に溶解し、そしてジオキサン中、HCl の溶液 (20ml) を滴下し、そして標記化合物を濾過により得た。

MS (M + 1) = 220.1。¹H NMR (d₆-DMSO + D₂O): 7.78 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.4 (m, 2H), 3.08 (m, 1 H), 2.3 (m, 2H), 2.08 (m, 2H) ppm。

30

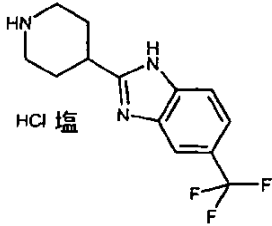
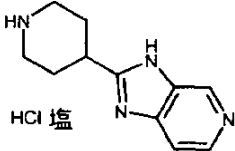
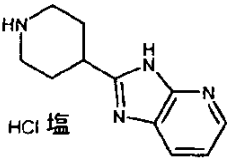
【0305】

次の中間体を、適切なジアミンにより 4 - フルオロ - ベンゼン - 1, 2 - ジアミンを置換することにより、5 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ベンゾイミダゾールジヒドロクロリドに類似して調製した。

【0306】

【表 2】

表 2

中間体例	構造/名称	分析データ
33.1	 <p>HCl 塩</p> <p>2-ピペリジン - 4-イル - 5-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール塩酸塩</p>	<p>^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):</p> <p>$\delta$ 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.1 (m, 2H) ppm</p>
33.2	 <p>HCl 塩</p> <p>2-ピペリジン - 4-イル - 3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン塩酸塩</p>	<p>MS ($\text{M}+1$): 203.1</p> <p>^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):</p> <p>$\delta$ 9.28 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (m, 2H) ppm</p>
33.3	 <p>HCl 塩</p> <p>2-ピペリジン - 4-イル - 3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン塩酸塩</p>	<p>MS ($\text{M}+1$): 203.1</p> <p>^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):</p> <p>$\delta$ 8.58 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 3.36-3.5 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (m, 2H) ppm</p>

【0307】

中間体例 34.0:

2-ピペリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル塩酸塩;

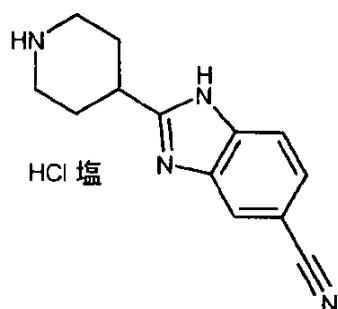
10

20

30

40

【化 4 5】



10

【 0 3 0 8 】

段階 1: 4-(2-アミノ-4-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル :

DMF (282ml) 中、ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノ - tert - ブチルエステル (14 .1g、0.061モル) の溶液に、HBTU (27.76g、0.073mモル) 、 DMAP (10.2g、0.084モル) 及びジイソプロピルエチルアミン (24.2ml) を添加した。その反応混合物を室温で30分間、攪拌し、その後、3 , 4 - ジアミノベンゾニトリル (8g、0.059モル) を添加した。その混合物を室温で一晩、攪拌し、その後、反応を水 (2L) 中に注ぐことにより急冷した。その混合物をCH₂Cl₂により抽出し、そして有機相を、1MのHCl水溶液及び10%Na₂CO₃水溶液により連続的に洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム) 、そして真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィーによる精製により、標的化合物を得た。

20

【 0 3 0 9 】

段階 2: 4-(5-シアノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert - ブチル エステル :

エタノール (61ml) 及び2MのNaOH水溶液 (61ml) 中、4-(2-アミノ-4-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (6g) の溶液を、75 (浴温度) で一晩、加熱した。加熱を中断し、反応を冷却し (氷水浴) 、そして飽和クエン酸水溶液 (250ml) 中に注ぐことにより急冷した。その混合物を、CH₂Cl₂ (5 ×) により抽出し、そして組合わされた有機抽出物を乾燥し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、そして真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィーによる精製により、標記化合物を得た。

30

【 0 3 1 0 】

段階 3: 2-ピペリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル 塩酸塩 :

ジオキサン (13ml) 中、4-(5-シアノ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (3.2g、10mモル) の溶液に、ジオキサン中、HClの溶液 (25%、14.3ml) を添加した。得られる沈殿物を濾過し、標記化合物を得た。

MS (M+1) : 227.1. ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO + D₂O): 8.22 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 3.42-3.5 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.09 (m, 2H) ppm.

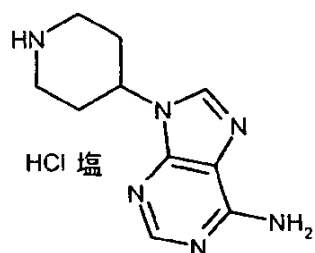
40

【 0 3 1 1 】

中間体例 35.0:

9-ピペリジン-4-イル-9H-プリン-6-イルアミン 塩酸塩 :

【化 4 6】



10

【 0 3 1 2】

WO2006065601号に与えられる方法に従って調製した。

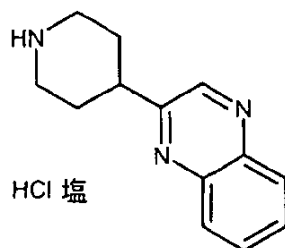
MS (M+1) : 219.2 .

【 0 3 1 3】

中間体例 36.0:

2-ピペリジン-4-イル-キノキサリン 塩酸塩 :

【化 4 7】



20

【 0 3 1 4】

0.5mlのジオキサン/メタノール (2 : 3) 中、 4 - キノキサリン - 2 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (200mg、0.64mモル、市販) の攪拌溶液に、室温でジオキサン中、HClの溶液 (1.6ml、10当量) を添加した。その混合物を 2 時間、攪拌し、その後、固形物を濾過し、洗浄し、そして乾燥し、標記化合物を得た。

30

MS (M+1) : 214.2. ¹ H NMR (300 MHz, d6-DMSO + D₂O): 9.45 (br s, 1 H), 9.15 (br s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.08 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 4H) ppm.

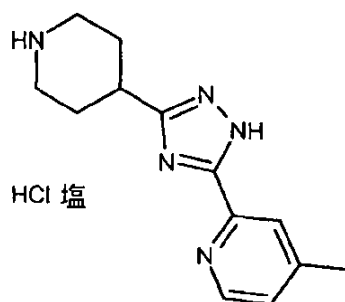
【 0 3 1 5】

中間体例 37.0:

4-メチル-2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン 塩酸塩 :

40

【化 4 8】



10

【0316】

この中間体を、2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド（中間体例5.0）に従って調製した。

UPLC-MS: RT = 0.47 分; m/z = 244.27;

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.01 - 9.23 (2 x br s, 2H), 8.49 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 3.24 - 3.28 (m, 2H), 2.95 - 3.13 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.09 - 2.15 (m, 2H), 1.87 - 2.01 (m, 2H) ppm.

【0317】

20

一般式(1)の化合物は典型的には、次の一般方法に従って調製され得るか、又はそれらの調製は下記特定の例により例示される。本明細書に列挙されない追加の例の調製は、それらの又は既知方法に類似して、その変法により、又はその適合により達成され得る。

【0318】

一般方法 1：還元性アミン化（アミン塩の使用）：

THF (6ml) 中、0.75mモルのアルデヒド中間体の溶液に、トリエチルアミン（2当量）を添加する。その反応混合物を5分間、攪拌し、その後、アミン塩（1.5当量）及び酢酸（2.5当量）を添加する。反応混合物を、10分間、攪拌し、その後、NaBH(OAc)₃（6当量）を40分間にわたって滴下した。その反応混合物を室温で一晩、攪拌し、その後、メタノールにより急冷し、そして真空下で濃縮する。残渣をクロロホルムに取り、そして水により洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮する。標準技法に従っての精製により、所望する化合物を得る。

30

【0319】

アミンの遊離塩基が使用される場合、上記一般方法は、トリエチルアミンを除外することにより修飾され得る。

【0320】

一般方法 2：メタンスルホネート中間体を通してのアミン化（アミン塩の使用）：

15mlのジクロロメタン中、ベンジルアルコール中間体（0.52mモル）の攪拌溶液に、塩化メタンスルホニル（1.1当量）を0℃で、続いてトリエチルアミン（1.5当量）を添加する。反応混合物を、室温で3時間、攪拌する。反応を水により急冷し、そしてDCMにより抽出する。有機層を乾燥し、そして濃縮する。次に、それを、さらに精製しないで、次の反応に使用する。粗生成物を5mlのDMFに溶解する。この溶液に、アミン塩酸塩（1当量）及びトリエチルアミン（4当量）を添加する。その反応混合物を80℃で3時間、加熱する。反応混合物を水により急冷し、そして酢酸エチルにより抽出する。有機層を乾燥し、そして濃縮する。標準技法による精製により、所望する化合物を得る。

40

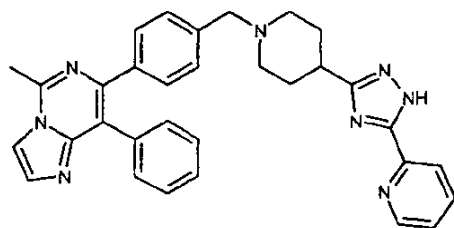
アミンの遊離塩基が使用される場合、上記一般方法は、トリエチルアミンの当量数を4から2に低めることにより修飾され得る。

【0321】

例1.0：5-メチル-8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン：

50

【化 4 9】



10

【 0 3 2 2 】

35mlのDCE中、0.350g (1.12mmol) の4-(5-メチル-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド、406mg (1.33mmol) の2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン ジヒドロクロリド、392 μ lのトリエチルアミン及び92 μ lのAcOHの混合物を40℃で撹拌した。室温への冷却の後、283mgのNaBH(OAc)₃を添加した。反応混合物を2時間、撹拌し、その後、45℃に加熱した。1時間後、追加の283mgのNaBH(OAc)₃を添加し、そして加熱を45℃で続けた。室温への冷却の後、反応を真空下で濃縮し、そしてクロマトグラフィー、続く分離用HPLCにより精製し、標記化合物を得る。

【 0 3 2 3 】

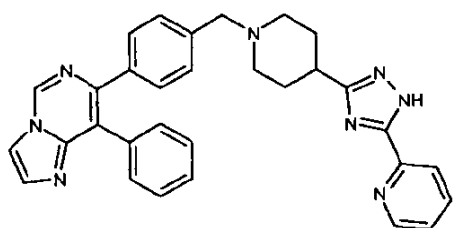
20

MS (M+1): 527.1 ; ¹H NMR (400MHz, d6-DMSO): 13.8 & 14.3 (br s, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 7.9- 8.05 (m, 3H), 7.67 (s, 1 H), 7.3-7.55 (m, 8H), 7.2 (d, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.75-2.88 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 2H) ppm。

【 0 3 2 4 】

例2.0: 8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン:

【化 5 0】



30

【 0 3 2 5 】

2.93ml (20.9mmol) のトリエチルアミンを、80mlのメタノール中、3.02gの2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン ジヒドロクロリドの溶液に添加した。この溶液に、80mlのDMF中、2.50g (8.35mmol) の4-(8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒドの溶液を添加し、続いて1.2mlの氷酢酸及び7.45gのNaBH(OAc)₃を添加した。得られる混合物を室温で撹拌した。追加の2当量の部分のNaBH(OAc)₃を、それぞれ1, 2及び3時間後、添加した。反応を3日間、撹拌し、その後、揮発物を真空下で除去し、そして残渣をCH₂Cl₂と水との間に分けた。有機相を分離し、そして水性相をCH₂Cl₂により抽出した。組合わされた有機部分を乾燥し、そして濃縮し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(762mg)を得た。

40

【 0 3 2 6 】

50

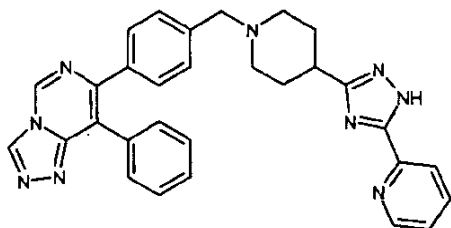
MS (M+1): 513.1; ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 13.9, 14.3 (br s, br s, 1 H), 9.5 (s, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 10H), 7.2 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.7-2.85 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.8 (m, 2H) ppm.

【0327】

例3.0: 8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン:

【化51】

10



【0328】

20

この例は、例1に類似して、4-(8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒドと2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリドとを反応することにより調製された。

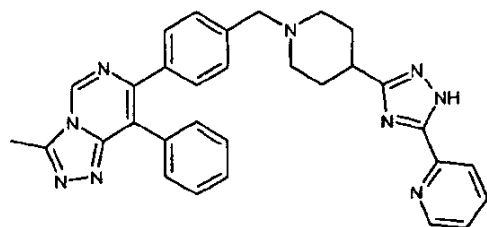
MS (M+1): 514.2; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 9.45 (s, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 7.35-7.45 (m, 8H), 7.25-7.3 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.9 (m, 1 H), 2.0-2.2 (m, 6H) ppm.

【0329】

例4.0: 3-メチル-8-フェニル-7-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン:

30

【化52】



40

【0330】

この例は、例1に類似して、4-(3-メチル-8-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒドと2-(5-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリドとを反応することにより調製された。

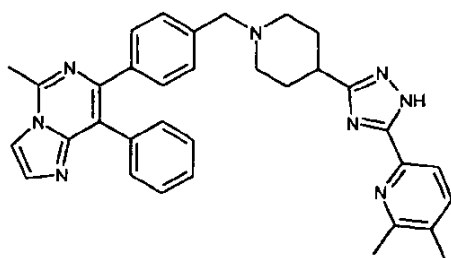
MS (M+1): 528.2; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 9.30 (s, 1 H), 8.62 (m, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.82 (t, 1 H), 7.32-7.42 (m, 8H), 7.25 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.85 (m, 1 H), 2.52 (s, 3H), 1.9-2.18 (m, 6H) ppm.

【0331】

50

例5.0 : 7-(4-{4-[5-(5,6-ジメチルピリジン-2-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-5-メチル-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン :

【化 5 3】



10

【 0 3 3 2 】

NMP (2ml) 中、4-(5-メチル-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-7-イル)-ベンズアルデヒド (150mg、0.479mmol) 及び 2,3-ジメチル-6-[3-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジンジヒドロクロリド (174mg) の混合物を、トリエチルアミン (0.147ml) 及び AcOH (0.066ml) により処理し、そして室温で一晩、撹拌した。NaBH(OAc)₃ (0.264g) を添加し、そしてその混合物を、さらに 5 時間、撹拌した。反応を、DCM と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間に分け、そして有機層を乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣を、分離用逆相 HPLC により精製し、蟻酸により汚染された標記化合物を得た。

20

【 0 3 3 3 】

UPLC-MS: RT = 0.69 分; m/z = 553.5 (ES⁻); ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): 14.05 & 13.71 (br s), 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 7H), 7.16 (d, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.80 - 2.84 (m, 6H), [3H 溶媒により消出された], 2.26 (s, 3H), 2.00 - 2.18 (m, 2H), 1.90 - 1.94 (m, 2H), 1.68 - 1.79 (m, 2H) ppm.

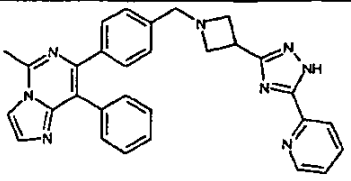
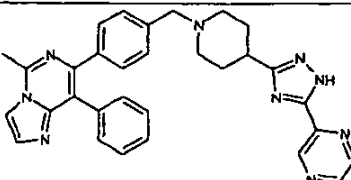
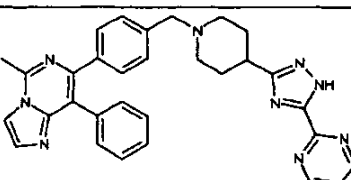
次の例は、適切なアルデヒド及びアミン中間体を用いることにより、類似して調製した。

30

【 0 3 3 4 】

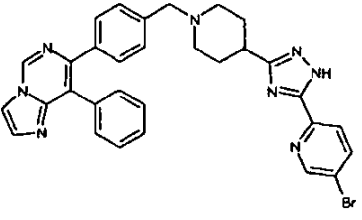
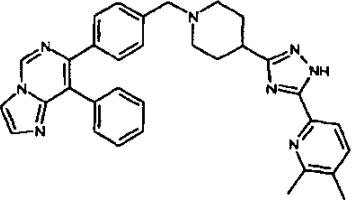
【表 3】

表 3

例	構造/名称	分析データ
6.0	 <p>5-メチル-8-フェニル-7- {4-[3-(5-ピリジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.66 分 ; m/z = 499.4;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 14.36 (br s), 8.63 (d, 1H), 8.01 – 8.03 (m, 2H), 7.91 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.24 – 7.30 (m, 7H), 7.13 (m, 2H) ppm.</p>
7.0	 <p>5-メチル-8-フェニル-7- {4-[4-(5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.64 分 ; m/z = 528.5;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 9.17 (m, 1H), 8.68 – 8.70 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.24 – 7.34 (m, 9H), 3.82 (br s, 2H), 2.84 – 3.15 (m, 6H), [2H 溶媒により消出された], 1.73 – 2.13 (m, 4H) ppm.</p>
8.0	 <p>5-メチル-8-フェニル-7- {4-[4-(5-ピリミジン-2-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.57 分; m/z = 528.5;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 8.88 (d, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.25 – 7.30 (m, 7H), 7.15 (d, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.71 – 2.84 (m, 6H), 2.01 – 2.08 (m, 2H), 1.90 – 1.94 (m, 2H), 1.67 – 1.78 (m, 2H) ppm.</p>

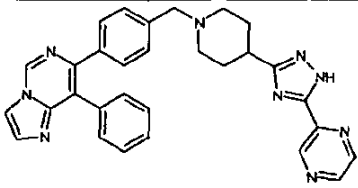
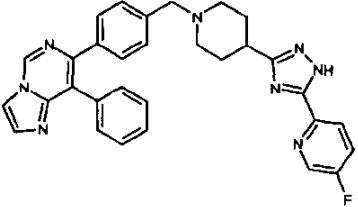
【表 4】

表 4

例	構造/名称	分析データ
9.0	 <p>7-(4-{4-[5-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-1H-[1、2、4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1、2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.77 分 ; m/z = 591.61 (ES-);</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 14.15 (br s), 9.45 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.26 – 7.32 (m, 7H), 7.15 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.69 – 2.84 (m, 3H), 2.00 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.92 (m, 2H), 1.66 – 1.77 (m, 2H) ppm.</p>
10.0	 <p>7-(4-{4-[5-(5、6-ジメチルピリジン-2-イル)-1H-[1、2、4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1、2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.65 分 ; m/z = 541.5;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 14.1 & 13.7 (2 x br s), 9.46 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 – 7.65 (m, 2H), 7.27 – 7.35 (m, 7H), 7.17 (d, 2H), 3.52 (br s), 2.66 – 2.86 (m, 3H), [3H 溶媒により消出された], 2.26 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.91 – 1.94 (m, 2H), 1.69 – 1.80 (m, 2H) ppm.</p>

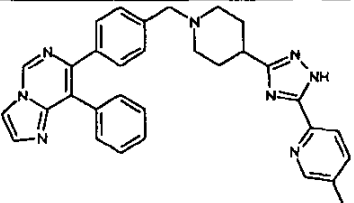
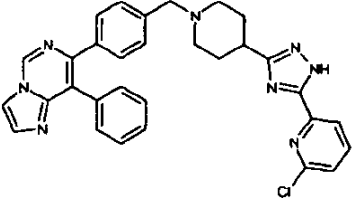
【表 5】

表 5

例	構造/名称	分析データ
11.0	 <p>8-フェニル-7- {4-[4-(5-ピラジン-2-イル-1H-[1、2、4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1、2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.57 分 ; m/z = 514.5;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 14.20 (br s), 9.45 (s, 1H), 9.17 (m, 1H), 8.64 – 8.69 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.26 – 7.34 (m, 7H), 7.15 (d, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.75 – 2.83 (m, 3H), 2.02 – 2.09 (m, 2H), 1.91 – 1.94 (m, 2H), 1.69 – 1.80 (m, 2H) ppm.</p>
11.1	 <p>7-(4- {4-[5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-[1、2、4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1、2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.68 分 ; m/z = 531.62;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 14.11 (br s), 9.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 – 8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.26 – 7.34 (m, 7H), 7.15 (d, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.69 – 2.84 (m, 3H), 2.01 – 2.08 (m, 2H), 1.89 – 1.92 (m, 2H), 1.67 – 1.78 (m, 2H) ppm.</p>

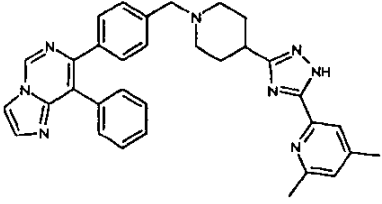
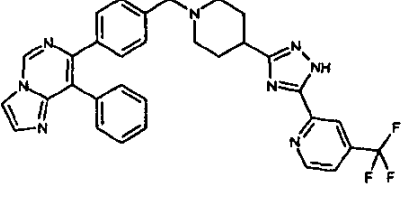
【表 6】

表 6

例	構造/名称	分析データ
12.0	 <p>7-(4-{4-[5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-[1、2、4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニルイミダゾ[1、2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.67 分 ; m/z = 525.54 (ES-);</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 14.35 (br s), 9.46 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 10H), 3.72 (br s, 2H), 2.80 – 2.96 (m, 3H), [2H 溶媒により消出された], 2.36 (s, 3H), 1.97 – 2.01 (2H, m), 1.75 – 1.87 (m, 2H) ppm.</p>
13.0	 <p>7-(4-{4-[5-(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-[1、2、4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニルイミダゾ[1、2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.74 分 ; m/z = 547.57;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO):</p> <p>δ 14.06 (br s), 9.45 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.90 – 7.99 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.26 – 7.34 (m, 7H), 7.15 (d, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.69 – 2.82 (m, 3H), 2.00 – 2.08 (m, 2H), 1.89 – 1.93 (m, 2H), 1.67 – 1.78 (m, 2H) ppm.</p>

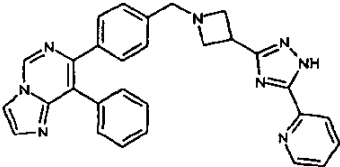
【表 7】

表 7

例	構造/名称	分析データ
14.0	 <p>7-(4-{4-[5-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)-1 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-8-フェニル-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.68 分 ; m/z = 541.67;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ 14.07 (br s), 9.45 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.61 – 7.65 (m, 2H), 7.26 – 7.34 (m, 7H), 7.10 – 7.17 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.69 – 2.81 (m, 3H), [3H 溶媒により消出された], 2.30 (s, 3H), 2.00 – 2.07 (m, 2H), 1.88 – 1.91 (m, 2H), 1.67 – 1.78 (m, 2H) ppm.</p>
15.0	 <p>8-フェニル-7-(4-{4-[5-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-フェニル)-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.79 分 ; m/z = 581.59;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ 14.29 (br s), 9.47 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.29 – 7.34 (m, 7H), 7.24 (d, 2H), 3.78 (br s, 2H), 2.91 – 3.02 (m, 3H), [2H 溶媒により消出された], 2.02–2.06 (m, 2H), 1.87 (m, 2H) ppm.</p>

【表 8】

表 8

例	構造/名称	分析データ
16.0	 <p>8-フェニル-7-{4-[3-(5-ピリジン-2-イル-1 H-[1,2,4] トリアゾール-3-イル)-アゼチジン-1-イルメチル]-フェニル}-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン</p>	<p>UPLC-MS: RT = 0.62 分; m/z = 485.61;</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO):</p> <p>δ 14.43 (br s), 9.45 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 – 7.34 (m, 7H), 7.13 (d, 2H), 3.67 – 3.77 (m, 1H), 3.55 – 3.60 (m, 4H), 3.30 (t, 2H) ppm.</p>

【0340】

生物学的調査:

次のアッセイは、本発明の化合物の商業的利用性を例示するために使用され得る。

生物学的アッセイ1.0: Akt1キナーゼアッセイ:

本発明の化合物のAkt1阻害活性を、次の項目に記載されるようなAkt1 TR-FRETアッセイを用いて定量化することができる。

【0341】

昆虫細胞において発現された、His - 標識されたヒト組換えキナーゼの十分な長さのAkt1を、Invitrogen (部品番号PV3599)から購入した。キナーゼ反応のための基質として、Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Germany)から購入され得る、ビオチニル化されたペプチド

ビオチン - Ahx-KKLNRSLFAEPG (アミド形でのC - 末端)を使用した。

【0342】

アッセイのために、DMSO中、試験化合物の100倍濃縮された溶液50nlを、黒の低体積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio- One, Frickenhausen, Germany)中にピペットで入れ、アッセイ緩衝液[50 mMのTRIS/HCl pH 7.5、5 mM MgCl₂、1 mM ジチオトトレイトール、0.02% (v/v) Triton X-100 (Sigma)]中、Akt1の溶液2μlを添加し、その混合物を22℃で15分間インキュベートし、酵素への試験化合物のプレ-結合を可能にし、その後、キナーゼ反応の開始を可能にした。次に、キナーゼ反応を、アッセイ緩衝液中、アデノシン三リン酸(ATP、16.7μM 5μlのアッセイ体積における最終濃度が10μMである)及び基質(1.67μM 5μlのアッセイ体積における最終濃度が1μMである)の溶液3μlの添加により開始し、そして得られる混合物を22℃で60分間の反応時間インキュベートした。アッセイにおけるAkt1の濃度を、酵素ロットの活性に依存して調節し、そして線状範囲でアッセイを有するよう適切に選択し、典型的な酵素は、約0.05ng/μl(5μlのアッセイ体積における最終濃度)で存在した。

【0343】

反応を、EDTA水溶液(100mMのEDTA、50mMのHEPES/NaOH中、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン、pH7.5)中、HTRF検出試薬(200nMのストレプトアビジン - XL665[Cisbio]及び1.5nMの抗 - ホスホ - セリン抗体[Millipore、カタログ番号35 - 001]及び0.75nMのLANCE Eu-W 1024ラベルされた抗 - マウスIgG抗体[Perkin Elmer])の溶液5μlの添加により停止した。得られる混合物を22℃で1時間インキュベートし、ストレプトアビジン - XL665及び抗体へ

のピオチニル化された、リン酸化されたペプチドの結合を可能にした。続いて、リン酸化された基質の量を、ストレプタビジン - XL665への抗 - マウス - IgG - Eu - キレートからの共鳴エネルギー移行の測定により評価した。

【 0 3 4 4 】

従って、350nmでの励起の後の620nm及び665nmでの蛍光放出を、HTRFリーダー、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 又はViewlux (Perkin-Elmer) により測定した。665nm及び622nmでの発光の比を、リン酸化された基質の量についての測定として取った。データを標準化した (インヒビターを伴わないでの酵素反応 = 0% 阻害率、酵素を除くすべての他のアッセイ成分 = 100% 阻害率)。通常、試験化合物を、20 μ M ~ 1 nMの範囲での10の異なった濃度 (一連の 1 : 3 希釈度により100倍濃度の原液のレベルで、アッセイの前、調製された一連の希釈度、20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82 nM、27 nM、9.2 nM、3.1 nM 及び1 nM) で、個々の濃度について二重反復値で、同じマイクロタイタープレート上で試験し、そしてIC₅₀ 値を、インハウスソフトウェアを用いて4パラメーター適合により計算した。

【 0 3 4 5 】

生物学的アッセイ2.0 : Akt2キナーゼアッセイ :

本発明の化合物のAkt2阻害活性を、次の項目に記載されるようなAkt2 TR-FRETアッセイを用いて定量化することができる。

昆虫細胞において発現され、そしてPDK1により活性化された、His - 標識されたヒト組換えキナーゼの十分な長さのAkt2を、Invitrogen (部品番号PV3975) から購入した。キナーゼ反応のための基質として、Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Germany) から購入される、ピオチニル化されたペプチドピオチン - Ahx-KKLNRTLSFAEPG (アミド形でのC - 末端) を使用した。

【 0 3 4 6 】

アッセイのために、DMSO中、試験化合物の100倍濃縮された溶液50nlを、黒の低体積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio- One, Frickenhausen, Germany) 中にピペットで入れ、アッセイ緩衝液 [50 mMのTRIS/HCl pH 7.5、5 mM MgCl₂、1 mM ジチオトレイトール、0.02% (v/v) Triton X-100 (Sigma)] 中、Akt2の溶液2 μ lを添加し、その混合物を22 で15分間インキュベートし、酵素への試験化合物のプレ - 結合を可能にし、その後、キナーゼ反応の開始を可能にした。次に、キナーゼ反応を、アッセイ緩衝液中、アデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M 5 μ lのアッセイ体積における最終濃度が10 μ Mである) 及び基質 (1.67 μ M 5 μ lのアッセイ体積における最終濃度が1 μ Mである) の溶液3 μ lの添加により開始し、そして得られる混合物を22 で60分間の反応時間インキュベートした。アッセイにおけるAkt2の濃度を、酵素ロットの活性に依存して調節し、そして線状範囲でアッセイを有するよう適切に選択し、典型的な酵素は、約0.2ng/ μ l (5 μ lのアッセイ体積における最終濃度) で存在した。

【 0 3 4 7 】

反応を、EDTA水溶液 (100mMのEDTA、50mMのHEPES/NaOH中、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン、pH7.5) 中、HTRF検出試薬 (200nMのストレプタビジン - XL665[Cisbio]及び1.5nMの抗 - ホスホ - セリン抗体[Millipore、カタログ番号35 - 001]及び0.75nMのLANC E u - W 1 024ラベルされた抗 - マウスIgG抗体[Perkin Elmer]) の溶液5 μ lの添加により停止した。得られる混合物を22 で1時間インキュベートし、ストレプタビジン - XL665及び抗体へのピオチニル化された、リン酸化されたペプチドの結合を可能にした。続いて、リン酸化された基質の量を、ストレプタビジン - XL665への抗 - マウス - IgG - Eu - キレートからの共鳴エネルギー移行の測定により評価した。

【 0 3 4 8 】

従って、350nmでの励起の後の620nm及び665nmでの蛍光放出を、TR-FRETリーダー、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 又はViewlux (Perkin-Elmer) により測定した。665nm及び622nmでの発光の比を、リン酸化された基質の量についての測定として取った。データを標準化した (インヒビターを伴わないでの酵素反応 = 0% 阻害

率、酵素を除くすべての他のアッセイ成分 = 100% 阻害率)。通常、試験化合物を、20 μ M ~ 1nMの範囲での10の異なった濃度（一連の1 : 3 希釈度により100倍濃度の原液のレベルで、アッセイの前、調製された一連の希釈度、20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82 nM、27 nM、9.2 nM、3.1 nM 及び1 nM）で、個々の濃度について二重反復値で、同じマイクロタイタープレート上で試験し、そしてIC₅₀値を、インハウスソフトウェアを用いて4パラメーター適合により計算した。

【0349】

本発明の好ましい化合物は、Akt1又はAkt2キナーゼアッセイにおいて、次のことを示す：IC₅₀ < 5 μ M、より好ましくはIC₅₀ < 0.5 μ M、さらにより好ましくは、IC₅₀ < 0.05 μ M)

【0350】

細胞アッセイ：pPRAS40及びp - AKTアッセイ：

細胞AKT活性の評価を、HEK293-AKT及びHEK293 - PRAS40細胞系により実施した。前記細胞系は、それぞれ、緑色蛍光タンパク質（GFP、励起された状態のTb蛍光団のための適切なTR - FRET受容体）との融合体として、AKT又はPRAS40を発現する。GFP-PRAS40又はGFP - AKT融合タンパク質のリン酸化状態に対するAKTインヒビターの効果を、LanthaScreen™ Tb-抗-AKT(S473)及びTb-抗 - pPRAS40 [pThr246]抗体を用いて、細胞溶解物において検出した。

【0351】

生物学的アッセイ3.1：p - PRAS40アッセイ：

HEK293-PRAS40細胞(PerkinElmer # 6007688)を、384ウェルMTPにおいて、20000細胞/ウェルでプレートした。37 °Cで一晩のインキュベーションに続いて、増殖培地中に希釈された試験化合物を細胞に添加した。1時間の処理後、細胞を、500pMの最終濃度のインスリン（Insulin #12585-014 Invitrogen）により40分間、刺激した。その後、細胞を、20mM Tris、pH 7.4、5mM EDTA、150mM NaCl、1 % NP-40、ホスファターゼ/プロテアーゼインヒビター及び5 nM のTb-抗-AKTを含む緩衝液により溶解した。室温での2時間インキュベーションの後、TR - FRET値を、PHERAstar プレートリーダー（BMG LABTECH）を用いて検出し、そして520/490nm発光比を、IC₅₀計算のために使用する。

【0352】

生物学的アッセイ3.2：p - AKTアッセイ：

ホスホ - AKTアッセイを、p - PRAS40プロトコルに類似して実施した。但し、細胞系はHEK293-AKTであり、そして刺激は5 ng/mlのIGF-1である。

本発明の好ましい化合物は、p - PRAS40又はp - AKTアッセイのいずれかにおいて次のことを示す：IC₅₀ < 10 μ M、より好ましくはIC₅₀ < 1 μ M。

【0353】

生物学的アッセイ4.0：腫瘍細胞増殖アッセイ：

化合物を、72時間の薬物暴露に続いて腫瘍細胞増殖を阻害する化合物の能力を測定する細胞基礎のアッセイにおいて試験した。細胞生存度を、PromegaからのCell Titer - Glo発光細胞生存度キット（カタログ番号G7573）を用いて決定した。細胞を、黒/透明底プレート（Fisher #07-200-565）上の100mlの増殖培地に1000 ~ 5000細胞/ウェル（細胞系に依存して）でプレートした。アッセイされる個々の細胞系に関しては、細胞を、t = 0時点及びt = 72時点で発光の決定のために別々のプレート上にプレートした。37 °Cで一晩のインキュベーションに続いて、t = 0サンプルについての発光値を、ウェル当たり100 μ lのCell Titer-Glo溶液を添加し、プレートを室温で10分間、オービタルシェーカーに移し、そして次に、ルミノメーター窓（最大の光検出は428nmで測定される）を用いて、Wallac Victor2 1420 多-ラベルHTS Counter上でプレートを読取ることにより決定した。

【0354】

t = 72時点についての用量プレートを、50 μ lの最終体積での増殖培地に希釈された化合物により処理した。次に細胞を37 °Cで72時間インキュベートした。t = 72時点サンプルについての発光値を、150 μ lのPromega Cell Titer - Glo溶液を添加し、室温で10分間、シェーカー上に細胞を配置し、そして次に、Victorルミノメーターを用いて、発光を読取

10

20

30

40

50

ることにより決定した。データを、ルシフェラーゼアッセイに対して特異的な鑄型を用いて処理した。手短には、 $t = 0$ 値は、処理された及び処理されていない両サンプルについて、 $t = 72$ 時点について決定されたそれらの値から引き算された。薬物処理された及び対照の間の発光の%差異が、増殖の%阻害を決定するために使用された。

【0355】

次の追加の細胞アッセイを用いて、本発明の化合物の商業的利用性をさらに例示することができる。

【0356】

生物学的アッセイ5.0：細胞PI3K/Akt経路アッセイ：

本発明の化合物の細胞活性を研究するために、酵素結合イムノソルベントアッセイ (ELISA) に基づくアッセイがAKTリン酸化に対する阻害効果を調べるために使用され得る。このアッセイは、Sandwich ELISA キット (PathScan™ Phospho-Akt1 (Ser473); Cell Signaling, USA; #7160) に基づかれる。

【0357】

ELISAキットは、リン酸化されたAktタンパク質の内因性レベルを検出する。ホスホ - Akt (Ser473) 抗体 (Cell Signaling, USA; #9271) が、マイクロウェル上に被覆されている。細胞溶菌物と共にインキュベーションした後、被覆された抗体は、リン酸化されたAktタンパク質を捕獲する。集中的な洗浄に続いて、Akt1モノクローナル抗体 (Cell Signaling, USA; #2967) を添加し、捕獲されたホスホ - Akt1タンパク質を検出する。次にHRP - 結合抗 - マウス抗体 (HRP：ホースラディッシュペルオキシダーゼ; Cell Signaling, USA; #7076) を用いて、結合された検出抗体を認識する。HRP基質 (= 3, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン (TMB); Cell Signaling, USA; #7160) を添加し、色彩の進行を行う。

【0358】

この進行した色彩についての光学密度の強さは、リン酸化されたAktタンパク質の量に比例する。MCF7細胞 (ATCC HTB-22) を、96ウェルフェート底プレート上に、10000個の細胞/ウェルの密度で接種する。接種の24時間後、細胞を、低血清培地 (0.1%の木炭処理されたFCS (FCS：ウシ胎児血清) を含むIMEM培地) を用いて血清枯渇する。24時間後、それぞれ1 μ lの化合物希釈溶液 (試験化合物がジメチルスルホキシド (DMSO) 中、10mMの溶液として溶解され、そして続いて希釈される) を、96ウェルプレートの個々のウェル中に添加し、そして37 °Cで48時間、5 %CO₂を含む、加湿された雰囲気下でインキュベートする。

【0359】

Aktリン酸化を刺激するために、 α - ヘレグリン (20ng/mlの α - HRG) を、前記化合物に同時に添加する。刺激されていない対照細胞 (α - ヘレグリン刺激を有さない) を含むウェルを、希釈された化合物と共に、又はそれを伴わないでインキュベートする。処理されていない対照細胞を含むウェル (化合物を有さない) を、0.5% (v/v) のDMSOを含む培地により満たし、そして α - ヘレグリンにより刺激するか、又はそれにより刺激しない。

【0360】

細胞を収穫し、そして1 \times 細胞溶菌緩衝液 (20mMのトリス (pH7.5)、150 mM NaCl、1 mMのエチレンジアミンテトラアセテート (EDTA)、1 mMのエチレンジアミンピス (2-アミノエチル)-N,N,N',N'-テトラ酢酸 (EGTA)、1vol% のTriton X-100、2.5mMのピロリン酸ナトリウム、1 mMの β -グリセロールホスフェート、1 mMのNa₃VO₄、1 μ g/mlのロイペプチン) 中での短時間の音波処理により溶解する。溶解物を、4 °Cで10分間、遠心分離し、そして上清液を新しい管に移す。100 μ lのサンプル希釈剤 (リン酸緩衝液 (PBS) 中、0.1 vol% のTween-20、0.1vol% のアジ化ナトリウム) を、マイクロ遠心分離管に添加し、そして100 μ lの細胞溶解物を管に移し、そして回転する。

【0361】

100 μ lの個々の希釈された細胞溶解物を、適切なELISAウェルに添加し、そして4 °Cで一晩インキュベートする。プレートを1 \times 洗浄緩衝液 (PBS中、1 体積%のTween-20、0.3

10

20

30

40

50

3体積%のチモール)により4度、洗浄する。次に、100 µlの検出抗体 (Akt1 (2H10) モノクローナル検出抗体; Cell Signaling, USA; #2967) を、個々のウェルに添加し、そしてインキュベーションを37 °Cで1時間、続ける。洗浄工程を、個々の段階間で反復する。100 µlの二次抗体 (抗-マウスIgG HRP-結合抗体; Cell Signaling, USA; #7076) を、個々のウェルに添加し、そして37 °Cで30分間インキュベートする。

【0362】

次に100 µlのTMB基質 (0.05% の3,3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン、0.1 % の過酸化水素、緩衝溶液中、複合体ポリペプチド; Cell Signaling, USA; #7160) を個々のウェルに添加し、そして25 °Cで30分間インキュベートする。最終的に、100 µlのSTOP溶液 (0.05体積%の 及び 不飽和カルボニル化合物) を、個々のウェルに添加し、そしてプレート

10

を軽く振盪する。吸光度を 450nmで、STOP溶液の添加の30分間に測定する (Wallac Victor2; Perkin Elmer, USA)。データの分析を、統計学的プログラム (Excel; Microsoft, USA) を用いて行う。

【0363】

生物学的アッセイ6.0: 細胞pGSK3アッセイ:

本発明の化合物の細胞活性を研究するために、ELISAに基づくアッセイが、リン酸化されたタンパク質グリコゲンシンターゼキナーゼ3(GSK3) のために使用され得る。アッセイは、ホスホ - GSK3 (Ser9) 特異的抗体 (BioSource International, Inc.; Catalog # KH00461) を用いて、リン酸化されたGSK3の内因性レベルを検出する固相サンドイッチELISAに基づかれる。細胞溶解物と共にインキュベートした後、被覆された抗体は、リン酸化されたGSK3タンパク質を捕獲する。

20

【0364】

集中的洗浄に続いて、GSK3ポリクローナル抗体を添加し、捕獲されたホスホ - GSK3タンパク質を検出する。次に、二次抗体 (抗 - ウサギIgG-HRP) を用いて、結合された検出抗体を認識する。二次インキュベーション及び過剰のすべての抗 - ウサギIgG-HRPを除去するための洗浄の後、結合された酵素に基づいて作用する基質溶液を添加し、色彩を生成する。この着色された生成物の強度は、元の検体に存在するGSK-3 [pS9]の濃度に直接比例する。

【0365】

MCF7細胞 (ATCC HTB-22) を、96ウェルフェート底プレートに、10000個の細胞/ウェルの密度で接種する。24時間後、それぞれ1 µlの化合物希釈溶液 (試験化合物を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中、10mMの溶液として溶解し、そして続いて希釈する) を、96ウェルプレートの個々のウェルに添加し、そして5%CO₂を含む加湿された雰囲気下で37 °Cで48時間インキュベートする。細胞を収穫し、そして細胞抽出緩衝液 (10 mM のトリス、pH 7.4、100 mMの NaCl、1 mMの EDTA、1 mMの EGTA、1 mMの NaF、20 mMの Na₄P₂O₇、2 mMの Na₃VO₄、1 % Triton X-100、10vol%のグリセロール、0.1vol%の SDS、0.5vol% のデオキシコレート、1 mMのフェニルメチルスルホニルフルオリド (PMSF)) に溶解する。

30

【0366】

溶解物を、4 °Cで10分間、遠心分離し、そして上清液を新しい管に移す。50 µlのサンプル希釈剤 (標準の希釈剤緩衝液、Biosource) を添加し、そして100 µlの細胞溶解物を管に移し、そして回転する。100 µlの個々の希釈された細胞溶解物を、適切なELISAウェルプレートに添加し、そして室温で3時間インキュベートする。プレートを1 × 洗浄緩衝液 (Biosource) により4度、洗浄する。50 µlの検出抗体 (GSK3 (Ser9) 検出抗体; Biosource) を、個々のウェルに添加し、そして室温で30分間インキュベートする。洗浄工程を、個々の段階間で反復する。100 µlのHRP-結合二次抗体 (抗-マウスIgG HRP-結合抗体) を、個々のウェルに添加し、そして室温で30分間インキュベートする。

40

【0367】

100 µlのTMB基質 (0.05% の3,3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン、0.1 % の過酸化水素、緩衝溶液中、複合体ポリペプチド; Biosource) を個々のウェルに添加し、そして室温で30分間インキュベートする。最終的に、100 µlの停止溶液 (0.05体積%の 及び

50

不飽和カルボニル化合物)を、個々のウェルに添加し、そしてプレートを軽く数秒間振盪する。吸光度を $\lambda = 450\text{nm}$ で、停止溶液の添加の30分以内に測定する (Wallac Victor2; Perkin Elmer, USA)。データの分析を、統計学的プログラム (Excel; Microsoft, USA) を用いて行い、そしてpGSK3阻害のIC50を決定する。

【0368】

生物学的アッセイ7.0：細胞増殖/細胞毒性アッセイ：

本明細書に記載されるような化合物の抗増殖活性を、OvCAR3、HCT116 及びA549細胞系及びAlamar Blue (Resazurin) 細胞生存性アッセイ (O'Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000)を用いて評価する。レサズリンは、生存性増殖細胞と相互関係する細胞デヒドロゲナーゼ活性により蛍光レゾルフィンに還元する。試験化合物を、DMSO中、10 mMの溶液として溶解し、そして続いて、希釈する。細胞、例えばHCT116又はA549細胞を、96ウェル平底プレートに、10000個の細胞/ウェル (OvCAR3細胞)、1000個の細胞/ウェル (HCT116細胞) 又は2000個の細胞/ウェル (A549細胞) の密度で、ウェル当たり200 μl の体積で接種する。接種の24時間後、それぞれ1 μl の化合物希釈溶液を、96ウェルプレートの個々のウェルに添加する。

【0369】

個々の化合物希釈溶液を、少なくとも二重反復して試験する。未処理の対照細胞を含むウェルを、0.5体積% (v/v) のDMSOを含むDMEM (ダルベッコ変性イーグル培地) 200 μl により満たした。次に、細胞を、5体積%のCO₂を含む、加湿された雰囲気下で37 °Cで72時間、前記物質と共にインキュベートする。細胞の生存性を決定するために、20 μl のレサズリン溶液 (90mg/l) を添加する。37 °Cでの4時間のインキュベーションの後、蛍光を、 $\lambda = 544\text{nm}$ での消光及び $\lambda = 590\text{nm}$ での発光により測定する (Wallac Victor2; Perkin Elmer, USA)。

【0370】

細胞生存性の計算のために、未処理の細胞からの発光値を、100%生存性として設定し、そして処理された細胞の蛍光強度を、未処理の細胞の値に対して設定する。生存性は、%値として表される。細胞毒性活性についての化合物のその対応するIC50値を、非線状回帰により、濃度 - 効果曲線から決定する。データの分析を、生物統計プログラム (GraphPad Prism, USA) を用いて行う。

【0371】

生物学的アッセイ8.0：化学増感アッセイ：

本明細書に開示される化合物を、アポトーシス刺激に対して癌細胞を増感する能力について評価する。Aktのインヒビターを、単独で、及び化学療法及び標的化された癌治療剤と組合して試験し、アポトーシス誘発に対する効果を決定する。

癌細胞を、96ウェルプレートに、それらのそれぞれの増殖培地においてウェル当たり $2 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ 個の細胞の範囲の濃度で接種する。48~72時間後、アポトーシスアッセイを次の通りに設定する：

【0372】

化学療法剤、特に好ましいトポイソメラーゼインヒビター (例えば、ドキソルビシン、エトポシド、カンプトテシン又はミトキサントロン)、又は抗分裂剤/チューブリンインヒビター (例えば、ビンクリスチン) との組合せアッセイのために、化合物を、示されるそれぞれの濃度で添加し、そしてプレートを、CO₂インキュベーターにおいて37 °Cで18時間インキュベートする。化学療法剤による処理を用いる標準の組合せアッセイのために、化合物を、示されるそれぞれの濃度で同時に添加する。

【0373】

標的化されたプロ - アポトーシス剤、例えば死亡受容体リガンドTRAIL/Apo2L (Research Diagnostics)の添加を包含する組合せアッセイのためには、化合物を、TRAILの添加の前、1.5時間、添加し、そしてプレートを、TRAIL添加の後、さらに3~4時間インキュベートする。時間の経過につれて、プレートを、アッセイが終結する前、TRAILリガンドと共に2, 3, 4及び6時間インキュベートする。両方法に関しては、合計の最終体積は25

0 μ lを超えない。インキュベーション時間の最後で、細胞を遠心分離（200 \times g；RTで10分）によりペレット化し、そして上清液を捨てる。

【0374】

細胞を再懸濁し、そしてRTで30分間、溶菌緩衝液を用いてインキュベートする（Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, カタログ番号11774425001）。遠心分離の反復の後（200 \times g；RTで10分）、上清液のアリコートを、マイクロプレートのストレプトタビジン被覆されたウェルに移す。続いてインキュベーションし（2h, RT）、そして抗 - ヒストン抗体（ビオチンラベルされた）及び抗 - DNA抗体（ペルオキシダーゼ - 接合された；Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, カタログ番号11774425 001）と、上清液におけるヌクレオソームとを結合する。抗体 - ヌクレオソーム複合体を、マイクロプレートに結合する。固定された抗体 - ヒストン複合体を、RTで3度、洗浄し、免疫反応性でない細胞成分を除去する。

10

【0375】

基質溶液（2, 2' - AZINO - ビス[3 - エチルベンジアゾリン - 6 - スルホン酸（ABTS）；Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, カタログ番号11 774 425 001）を添加し、そしてサンプルを、RTで15分間インキュベートする。着色された生成物の量を、分光光度的に決定する（ λ = 405nmでの吸光度）。データは、正の対照として使用されるシスプラチンの対照の%活性として表される。50 μ Mのシスプラチンによるアポトーシス誘発は、任意には、100シスプラチン単位（100 CPU）として定義される。

次の表は、本発明の選択された例についての選択されたデータを与える。

20

【0376】

【表9】

表9

例	IC ₅₀ p-Akt (生物学的アッセイ 5.0)、 μ M
1.0	<0.05
2.0	0.008
3.0	<0.5
4.0	<0.5

30

【0377】

【表 10】

表10

例	IC ₅₀ p-Akt1 (生物学的アッセイ1.0)、μM	IC ₅₀ p-Akt2 (生物学的アッセイ2.0)、μM
1.0	0.004	0.053
2.0	0.008	0.042
5.0	0.003	0.027
6.0	0.003	0.081
7.0	0.012	0.334
8.0	0.014	0.414
9.0	0.018	0.185
10.0	0.007	0.038
11.0	0.029	0.445
11.1	0.019	0.098
12.0	0.008	0.050
13.0	0.016	0.132
14.0	0.007	0.016
15.0	0.022	0.222
16.0	0.012	0.052

10

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
- (74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
- (74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
- (74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
- (72)発明者 マティアス フェンネマン
ドイツ連邦共和国, 7 8 4 6 2 コンスタンツ, ライナーシュトラッセ 2 0
- (72)発明者 トマス ベール
ドイツ連邦共和国, 7 8 4 7 9 ライヒェナウ, ベルクゲスレ 5
- (72)発明者 トマス マイアー
ドイツ連邦共和国, 7 8 3 3 3 シュトックアハ, パノラマベーク 3 1
- (72)発明者 スベン ヘルダー
イギリス国, ロンドン エスイー 2 6 6 ユーアール, クリスタル パレス パーク ロード 4
9 イー
- (72)発明者 ゲリット ベネケ
ドイツ連邦共和国, 7 8 4 7 6 アレンスパッハ, エリザベート - ミューレンベーク - シュトラッセ 1 7
- (72)発明者 フロリアン デーメル
ドイツ連邦共和国, 5 2 0 6 6 アーヘン, アム クプフェロフェン 3
- (72)発明者 アルミン ツルヒ
ドイツ連邦共和国, 6 9 1 9 8 シュリーシャウム, シュトラーレンベルガー シュトラッセ 5
0
- (72)発明者 アンドレアス ストルブ
ドイツ連邦共和国, 8 2 1 5 2 ブラネック, イム グルント 1 5 エフ
- (72)発明者 トーマス ベッケルズ
ドイツ連邦共和国, 7 9 1 0 4 フライブルク イー . ベーエル . , ティーフォリシュトラッセ
5
- (72)発明者 ステュアート インス
ドイツ連邦共和国, 1 4 1 2 9 ベルリン, カッテベーク 2 7 アー
- (72)発明者 ハルトムット レーピンケル
ドイツ連邦共和国, 1 0 9 6 1 ベルリン, ブリュッヒャーシュトラッセ 1 3
- (72)発明者 ニングシュ リウ
ドイツ連邦共和国, 1 2 2 0 3 ベルリン, リモネンシュトラッセ 2 8
- (72)発明者 ウルフ ベーマー
ドイツ連邦共和国, 1 6 5 4 8 グリーニッケ / ノルトバーン, ライプツィガー シュトラッセ
4 9

審査官 小久保 敦規

- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 3 5 8 4 7 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 3 5 8 4 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 3 4 6 9 (W O , A 2)
特表 2 0 0 8 - 5 1 6 9 7 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

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