

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6502332号
(P6502332)

(45) 発行日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(24) 登録日 平成31年3月29日(2019.3.29)

(51) Int.Cl.

F I

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	108A
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	CSP
C07D 519/00	(2006.01)	C07D 487/04	142
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 487/04	144
A61K 31/4985	(2006.01)	C07D 519/00	311

請求項の数 15 (全 206 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-520055 (P2016-520055)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月3日(2014.10.3)
 (65) 公表番号 特表2016-531899 (P2016-531899A)
 (43) 公表日 平成28年10月13日(2016.10.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/SG2014/000468
 (87) 国際公開番号 W02015/050505
 (87) 国際公開日 平成27年4月9日(2015.4.9)
 審査請求日 平成29年10月2日(2017.10.2)
 (31) 優先権主張番号 1317545.0
 (32) 優先日 平成25年10月3日(2013.10.3)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 508305029
 エージェンシー フォー サイエンス、
 テクノロジー アンド リサーチ
 シンガポール共和国, 138632 シン
 ガポール フェージョノポリス ウエイ
 1 コンネクシス ノース タワー #2
 O-10
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

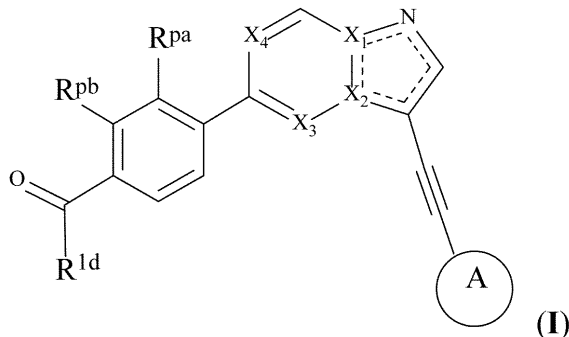
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環式アルケン誘導体およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩：



式中、

X₁ および X₂ は独立して N または C であり；

X₃ および X₄ は独立して N または CR² であり；

但し、X₁、X₂、X₃、および X₄ のうち少なくとも2つは N であり；

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合であり；

R^{pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、-OR^A、-N(R^B)₂、-NH-C
O-R^C であり；

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；
 R^{P^b} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；
 R^{1^d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；
 R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり、
 環Aは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい5,6-二環式ヘテロアリールであり；

10

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ
 R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；

酸素保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、または $-P(=O)(NR^{bb})_2$ であり；

20

窒素保護基は、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} アルキル(例えばアラルキル、ヘテロアラルキル)、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、または5~14員ヘテロアリール基であり、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

R^{aa} はそれぞれ独立して C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個の R^{aa} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

30

R^{bb} はそれぞれ独立して水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個の R^{bb} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

40

R^{cc} はそれぞれ独立して水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個の R^{cc} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

50

R^{dd} はそれぞれ独立してハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{ee}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{ff})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{ee})\text{R}^{ff}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{ee}$ 、 $-\text{SSR}^{ee}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{CO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{ff})\text{OR}^{ee}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{ff})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{ff})\text{OR}^{ee}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{ff})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{ff})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{C}(=\text{NR}^{ff})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{NR}^{ff}\text{SO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{ee}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{ee})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{ee})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{ff})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{ee}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{ee}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{ee}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{ee}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{ee})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{ee})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{ee})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリアル、および5~10員ヘテロアリアルより選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されており、あるいは、2個のジェミナル R^{dd} 置換基は一緒になって=Oまたは=Sを形成してもよく；

10

R^{ee} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリアル、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリアルより選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されており；

R^{ff} はそれぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリアル、および5~10員ヘテロアリアルより選択され、あるいは、2個の R^{ff} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリアル環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されており；

20

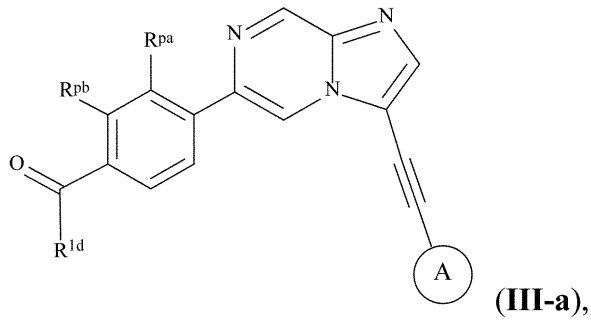
R^{gg} はそれぞれ独立してハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}$ アルキル)(C_{1-6} アルキル)、 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SOC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリアル、3~10員ヘテロシクリル、または5~10員ヘテロアリアルであり；あるいは、2個のジェミナル R^{gg} 置換基は一緒になって=Oまたは=Sを形成してもよく；ここで X^- は対イオンである。

30

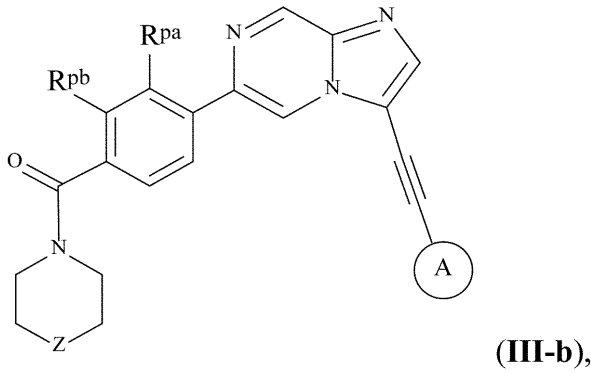
40

【請求項2】

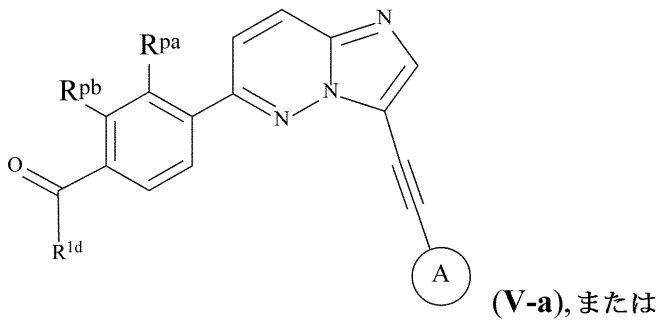
式(III-a)、(III-b)、(V-a)、または(V-b)である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：



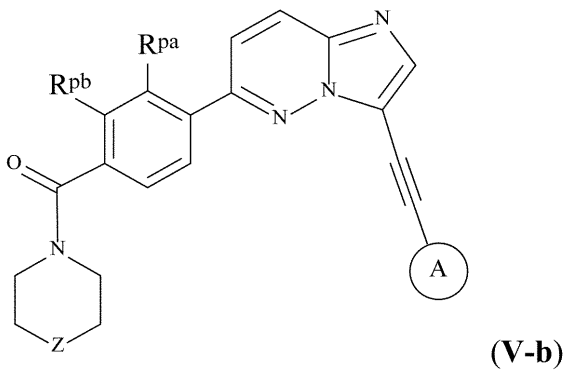
10



20



30



式中、

Zは-O-または-NR^{NZ}-であり；かつ

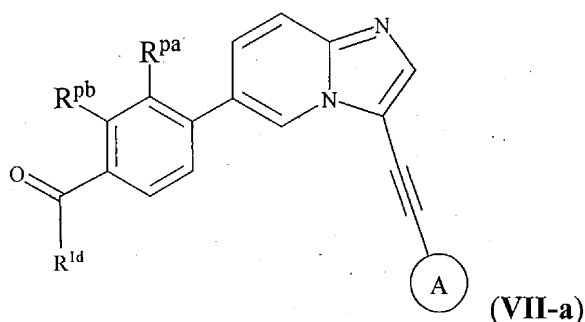
R^{NZ}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいC₁-₆アルキル、または窒素保護基で

40

あり；
R^{pa}、R^{pb}、R^{1d}、Aおよび窒素保護基は請求項1で規定するとおりである。

【請求項3】

式(VII-a)の化合物またはその薬学的に許容される塩：



式中、

R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

式中、

R^{pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；
 R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；かつ

環Aは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい5,6-二環式ヘテロアリールであり；

酸素保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、または $-P(=O)(NR^{bb})_2$ であり；

窒素保護基は、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} アルキル(例えばアラルキル、ヘテロアラルキル)、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、または5~14員ヘテロアリール基であり、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

R^{aa} はそれぞれ独立して C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個の R^{aa} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

R^{bb} はそれぞれ独立して水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10}

10

20

30

40

50

アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個の R^{bb} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

R^c はそれぞれ独立して水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個の R^{cc} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており；

R^{dd} はそれぞれ独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールより選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されており、あるいは、2個のジェミナル R^{dd} 置換基は一緒になって=Oまたは=Sを形成してもよく；

R^e はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリールより選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されており；

R^f はそれぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個の R^{ff} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されており；

R^{gg} はそれぞれ独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}$ アルキル) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}$ アルキル)(C_{1-6} アルキル)、 $-N(OH)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SS(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(O_2(C_{1-6}$ アルキル)) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-OSO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-Si(C_{1-6}$ アルキル) $_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}$ アルキル) $_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $C(=S)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=S)SC_{1-6}$ アルキル、 $-SC(=S)SC_{1-6}$ ア

10

20

30

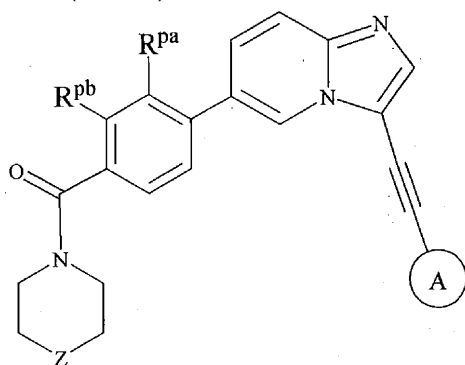
40

50

ルキル、 $-P(=O)_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{1-6}\text{パーハロアルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 $C_{3-10}\text{カルボシクリル}$ 、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、3~10員ヘテロシクリル、または5~10員ヘテロアリールであり；あるいは、2個のジェミナル R^{99} 置換基は一緒になって=Oまたは=Sを形成してもよく；ここでX⁻は対イオンである。

【請求項4】

式(VII-b)である、請求項3記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：



(VII-b)

10

式中、

Zは-O-または-NR^{NZ}-であり；かつ

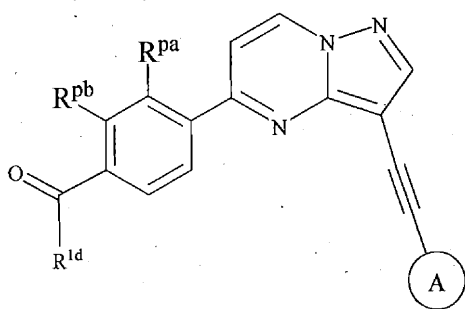
R^{NZ}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり；

20

R^{pa}、R^{pb}、R^{1d}、Aおよび窒素保護基は請求項3で規定するとおりである。

【請求項5】

式(IX-a)である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：



(IX-a)

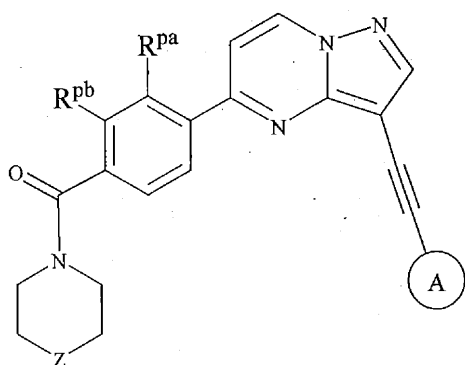
30

式中、

R^{pa}、R^{pb}、R^{1d}およびAは請求項1で規定するとおりである。

【請求項6】

式(IX-b)である、請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：



(IX-b)

40

式中、

Zは-O-または-NR^{NZ}-であり；かつ

R^{NZ}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基で

50

あり；

R^{Pa} 、 R^{Pb} 、Aおよび窒素保護基は請求項1で規定するとおりである。

【請求項7】

Zが-O-または-NR^{NZ}-であり、R^{NZ}が水素、置換C₁₋₆アルキル、または非置換C₁₋₆アルキルである、請求項4または6記載の化合物。

【請求項8】

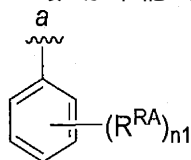
R^{Pa} または R^{Pb} が水素またはハロゲンである、請求項1~7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

環Aが、O、S、およびNからなる群より選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員ヘテロアリアルであるか；あるいは

環Aが、1個または2個のNを有する置換されていてもよい6員ヘテロアリアルであるか；あるいは

環Aが下記式である、請求項1~8のいずれか一項記載の化合物：



式中、

aはアルキンへの結合点を示し；

R^{RA} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいアシル、-CN、-OR^{AO}、または-N(R^{AN})₂であり；

R^{AO} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリアル、または酸素保護基であり；かつ

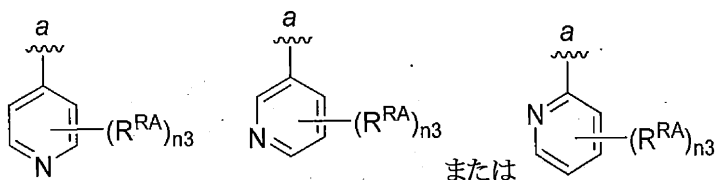
R^{AN} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリアル、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；かつ

$n1$ は1以上5以下の整数であり；

酸素保護基および窒素保護基は請求項1で規定するとおりである。

【請求項10】

環Aが下記式のうちの1つである、請求項9記載の化合物：



式中、

aはアルキンへの結合点を示し；

R^{RA} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいアシル、-CN、-OR^{AO}、または-N(R^{AN})₂であり；

R^{AO} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリアル、または酸素保護基であり；かつ

R^{AN} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリアル、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；かつ

$n3$ はそれぞれ独立して1以上4以下の整数であり；

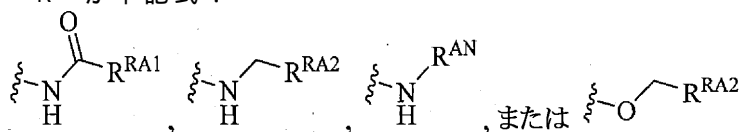
酸素保護基および窒素保護基は請求項1で規定するとおりである。

【請求項11】

R^{RA} が $-N(R^{AN})_2$ 、 $-NHR^{AN}$ 、または $-N(CH_3)R^{AN}$ であり、 R^{AN} が置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは非置換 C_{1-6} アルキルである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

R^{RA} が下記式：



10

のうちの1つであり、式中、

R^{RA1} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

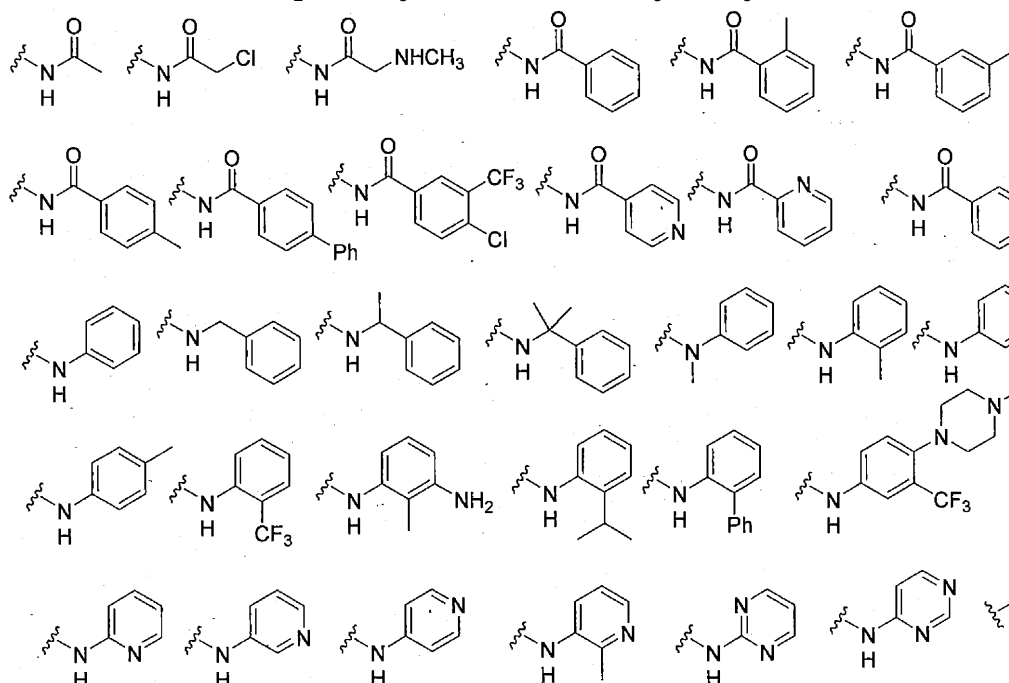
R^A は請求項1で規定した R^{aa} と同義であり、 R^B は請求項1で規定した R^{cc} と同義であり；
 R^{RA2} はそれぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、または置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールであり；かつ

20

R^{AN} は請求項10で規定したとおりであるか；あるいは、

R^A が下記式：

水素、 $-Ph$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OPh$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、



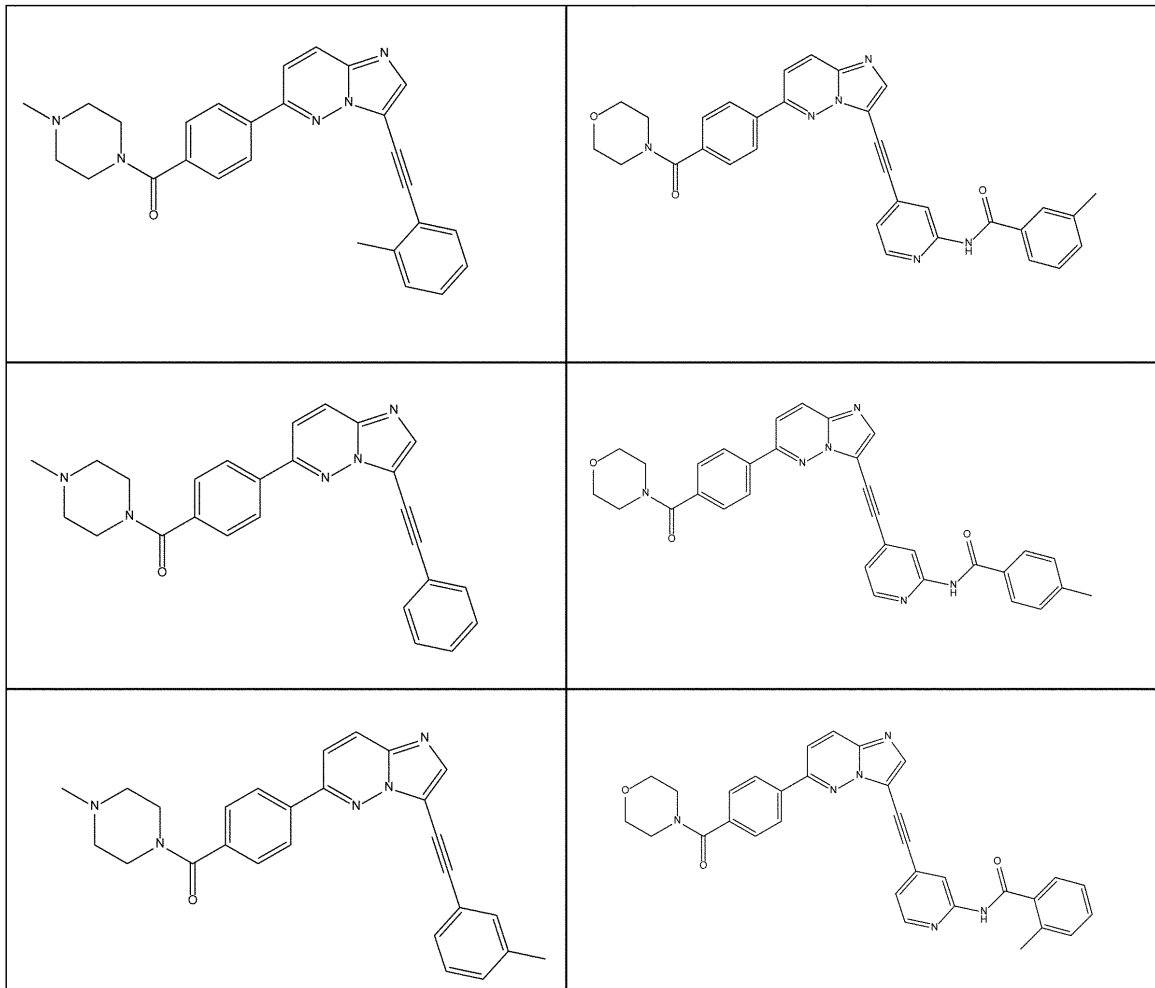
30

のうちの1つである、請求項10記載の化合物。

【請求項13】

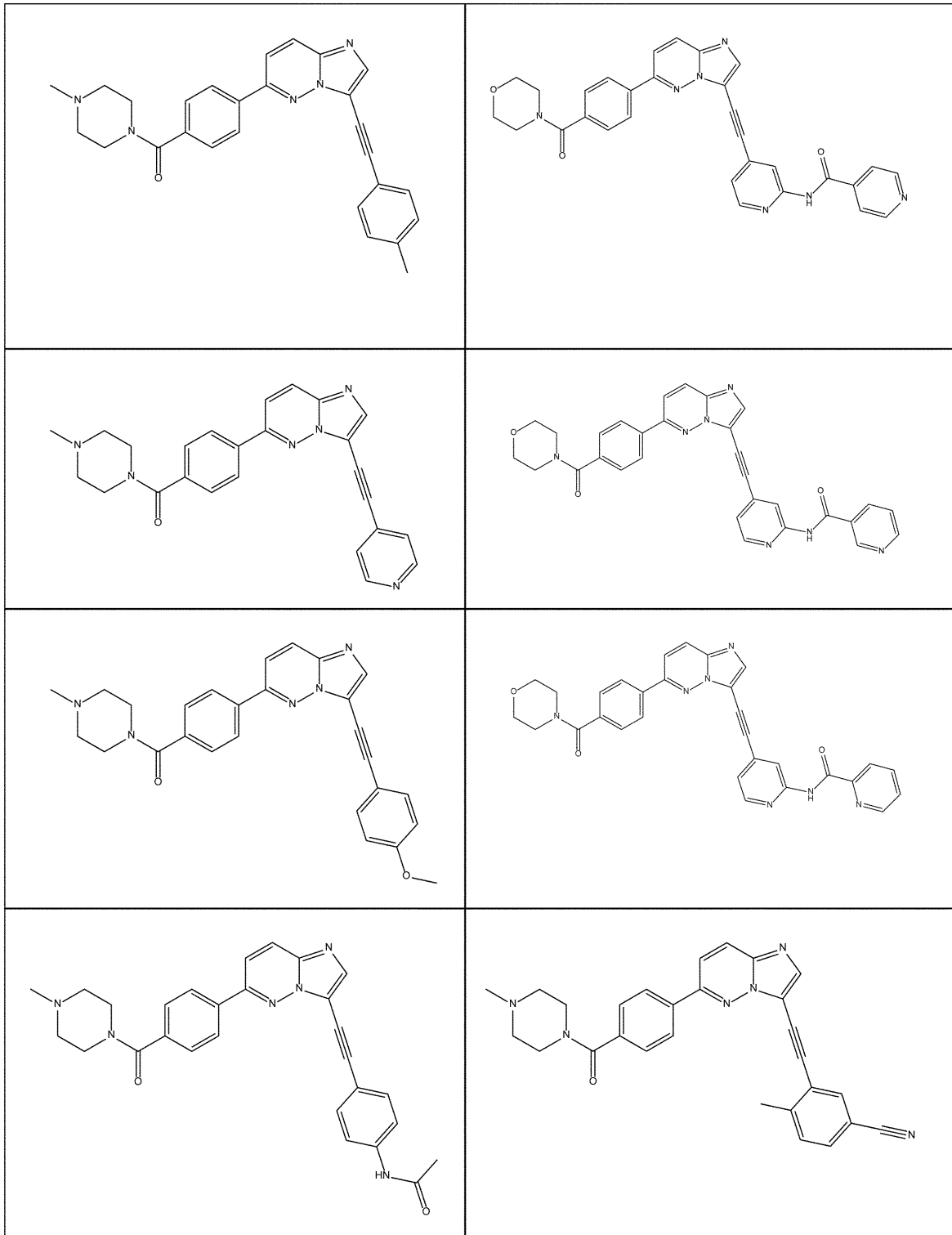
下記式から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩：

40



10

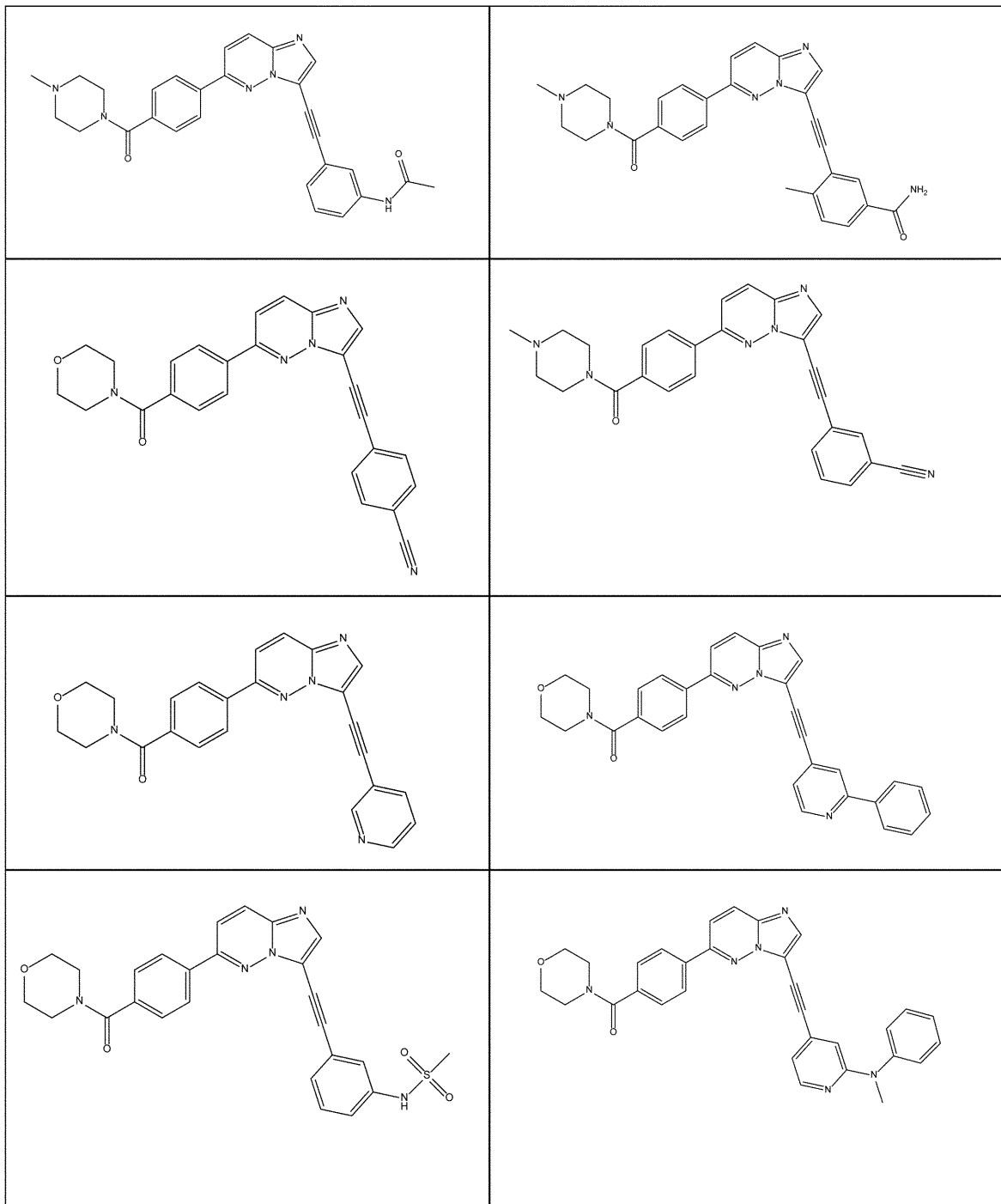
20



10

20

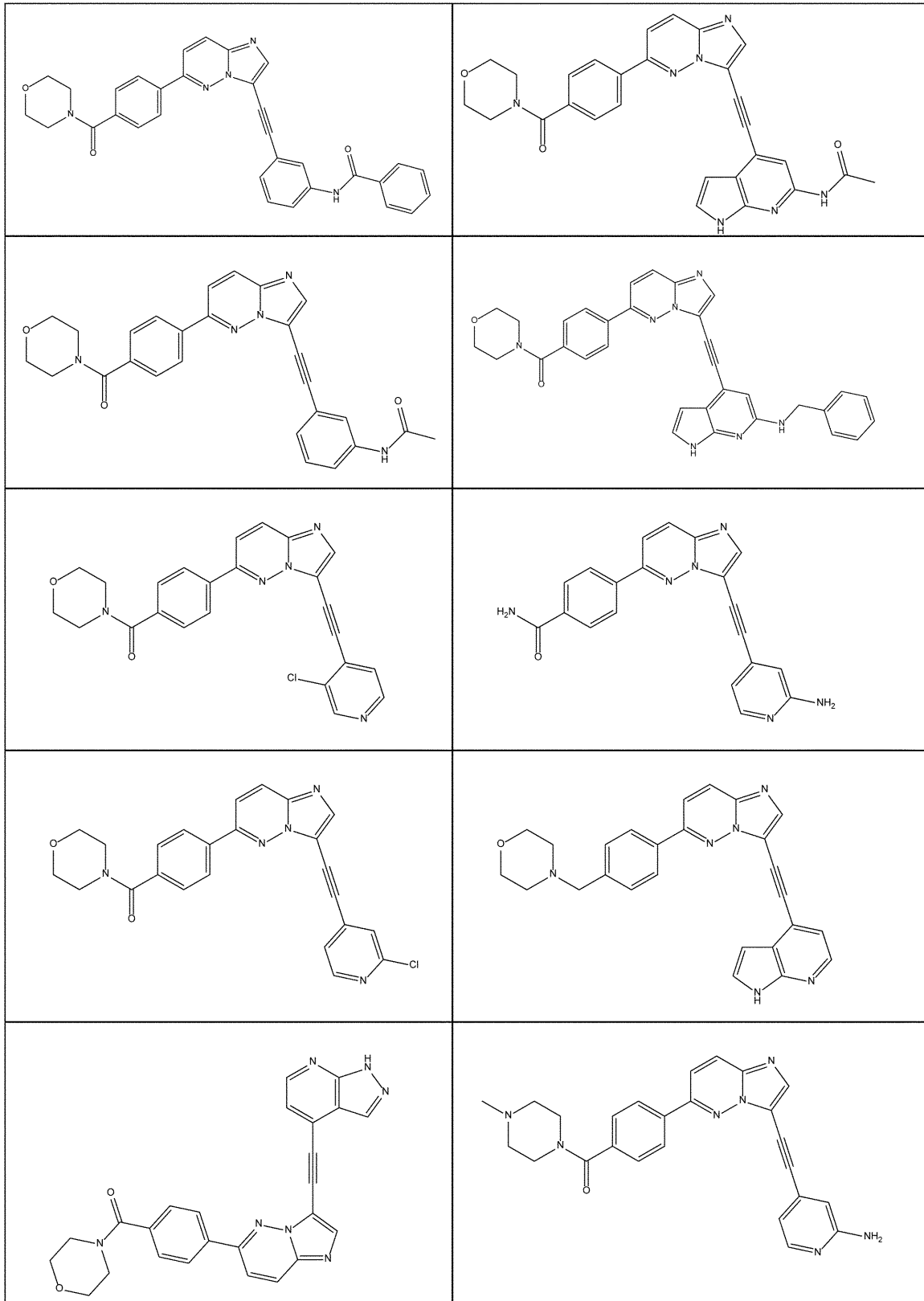
30



10

20

30

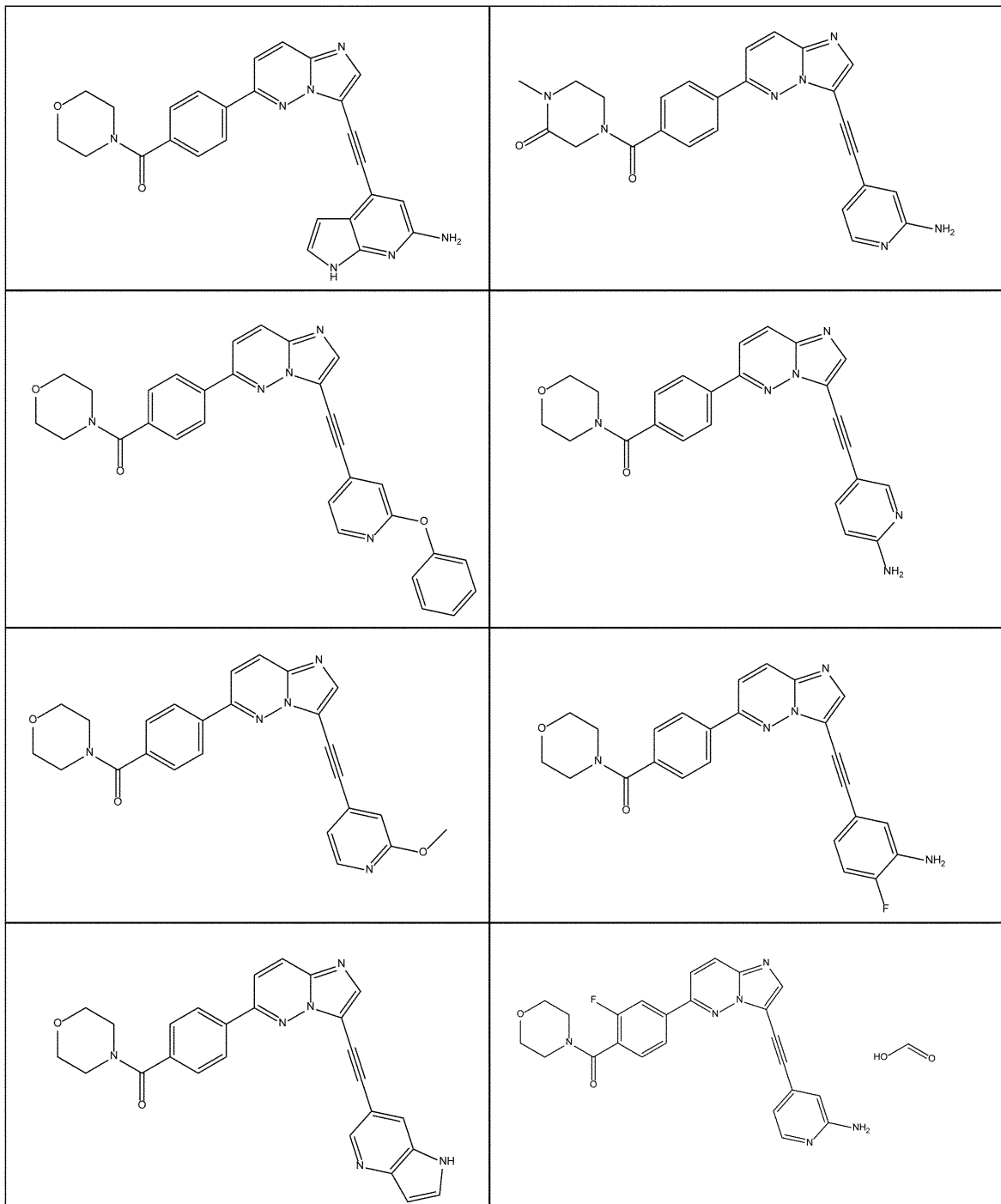


10

20

30

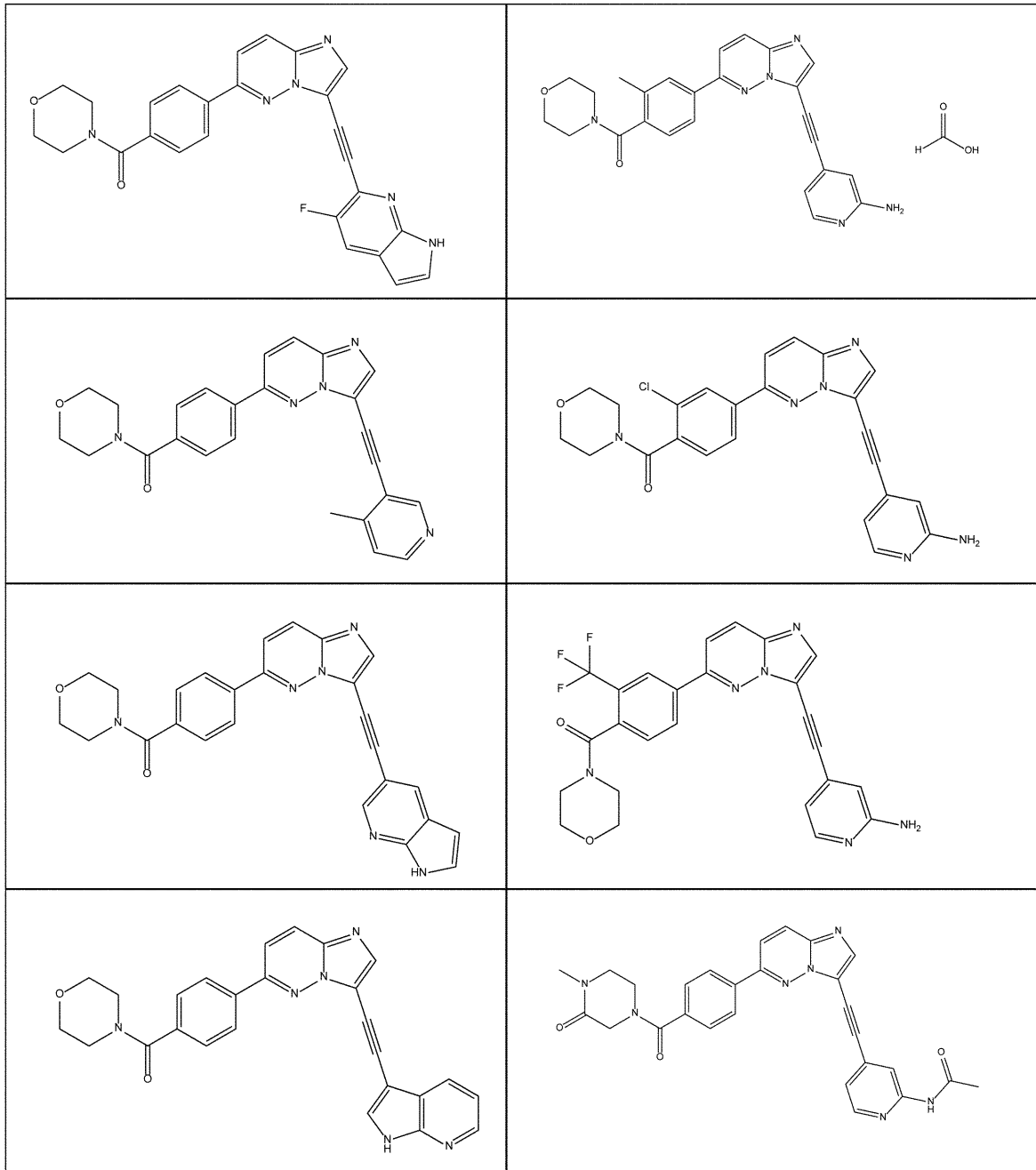
40



10

20

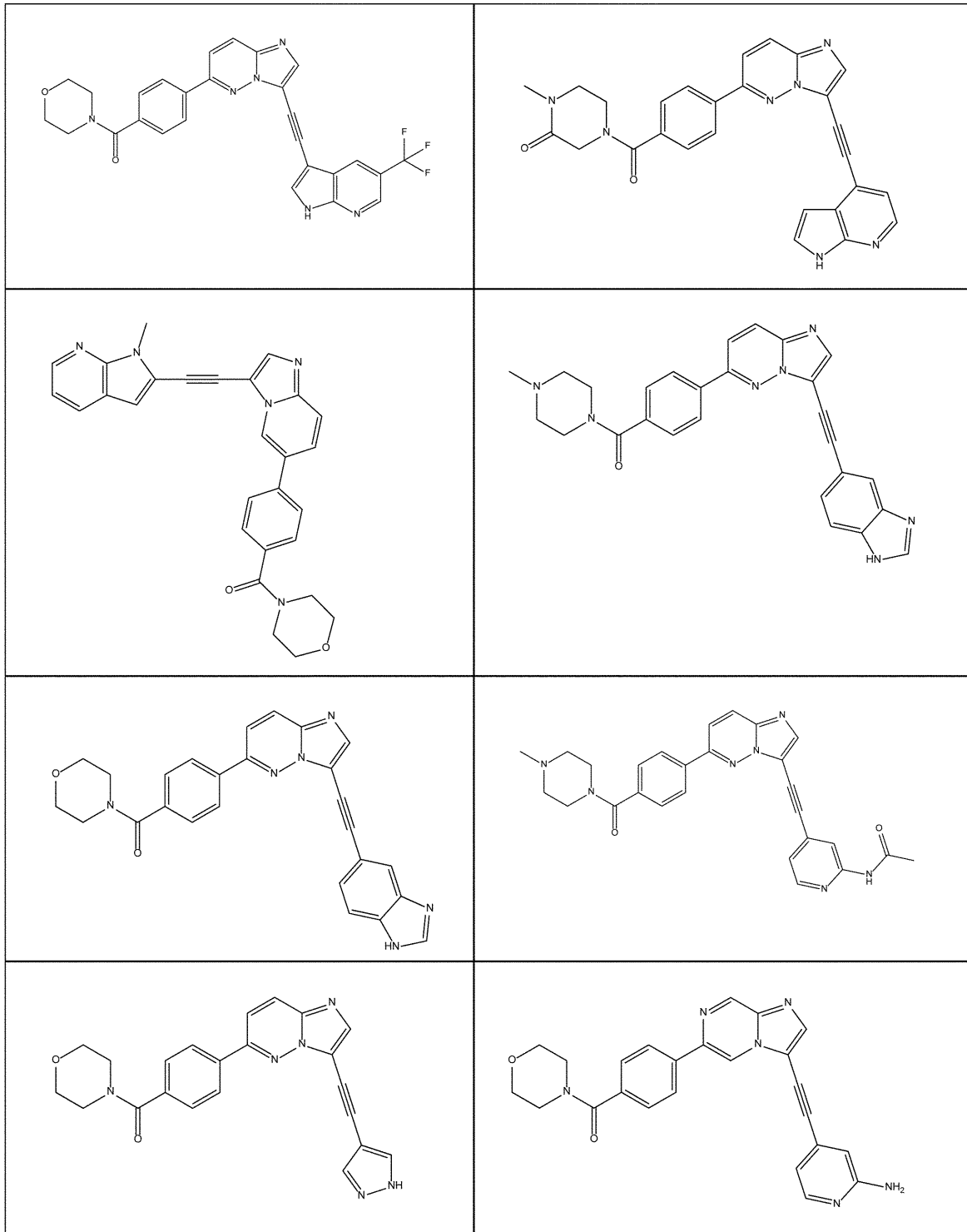
30



10

20

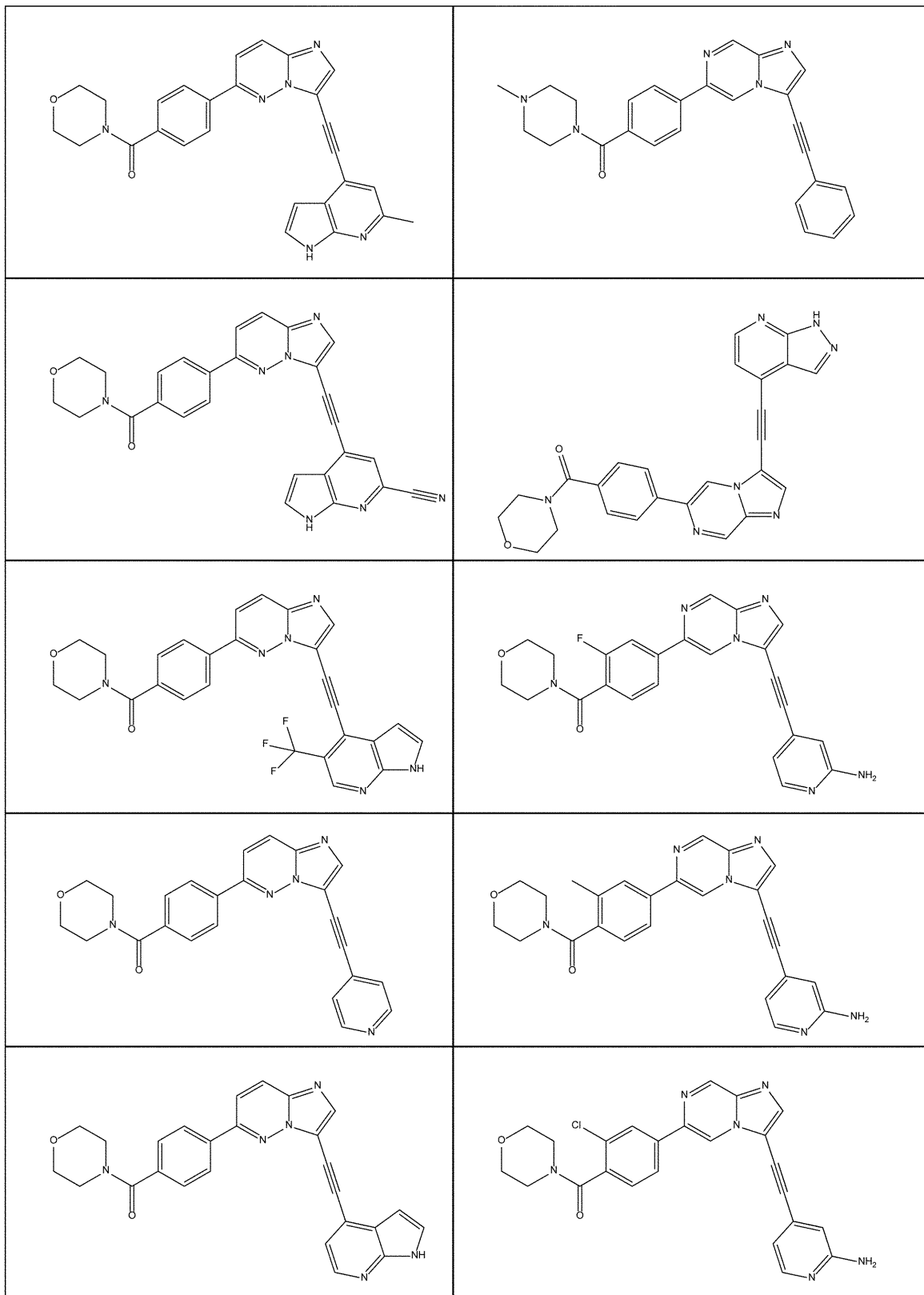
30



10

20

30

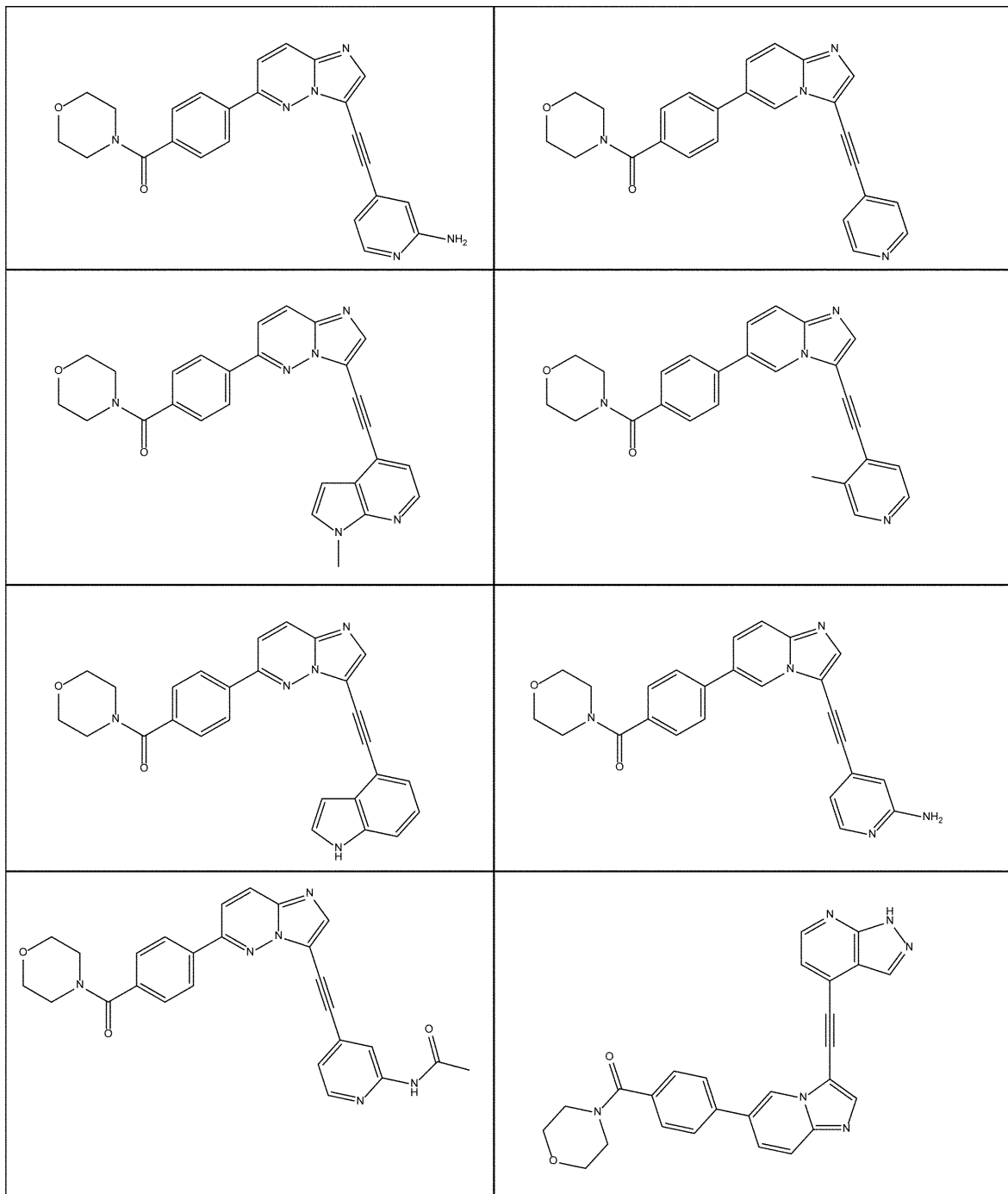


10

20

30

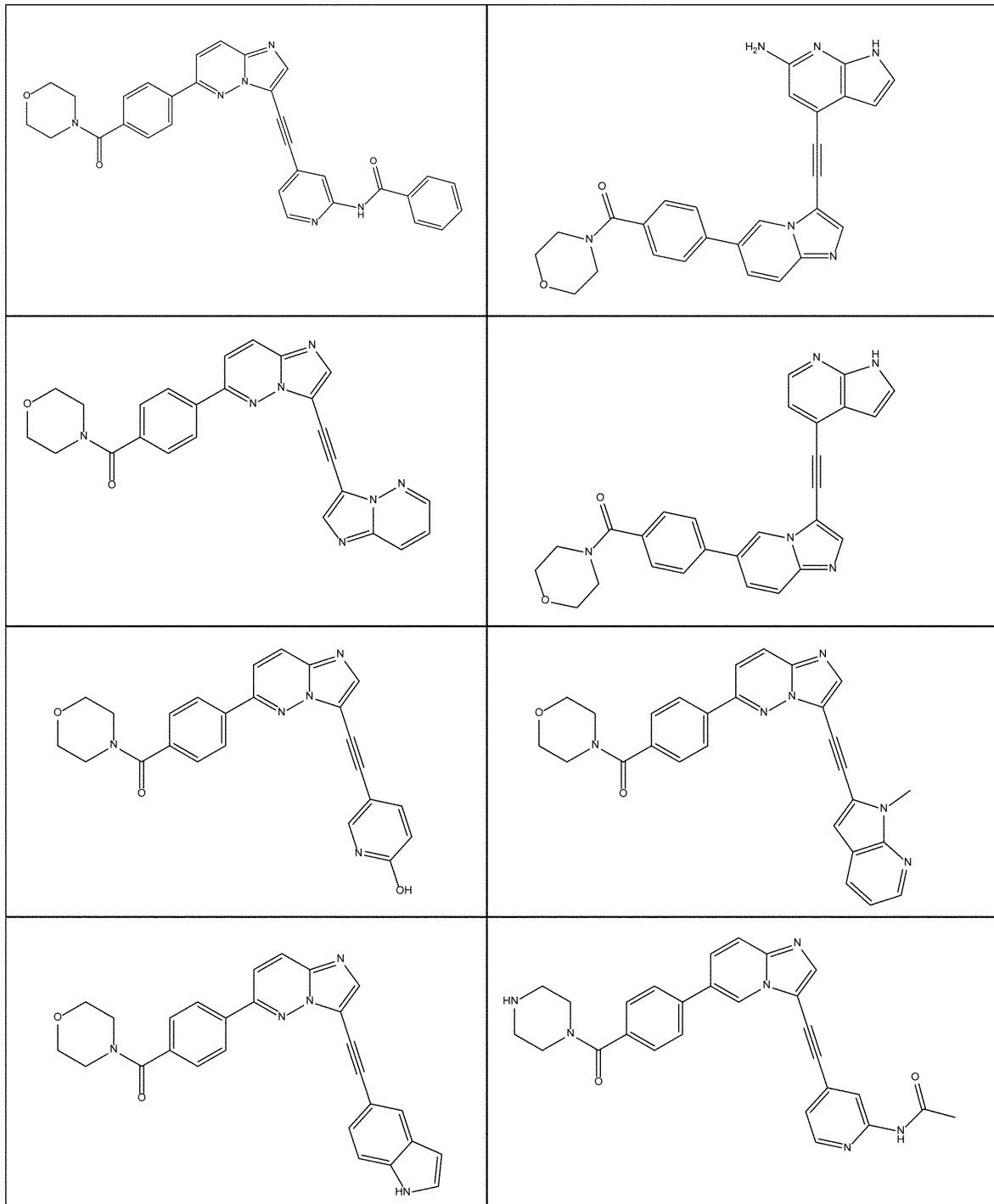
40



10

20

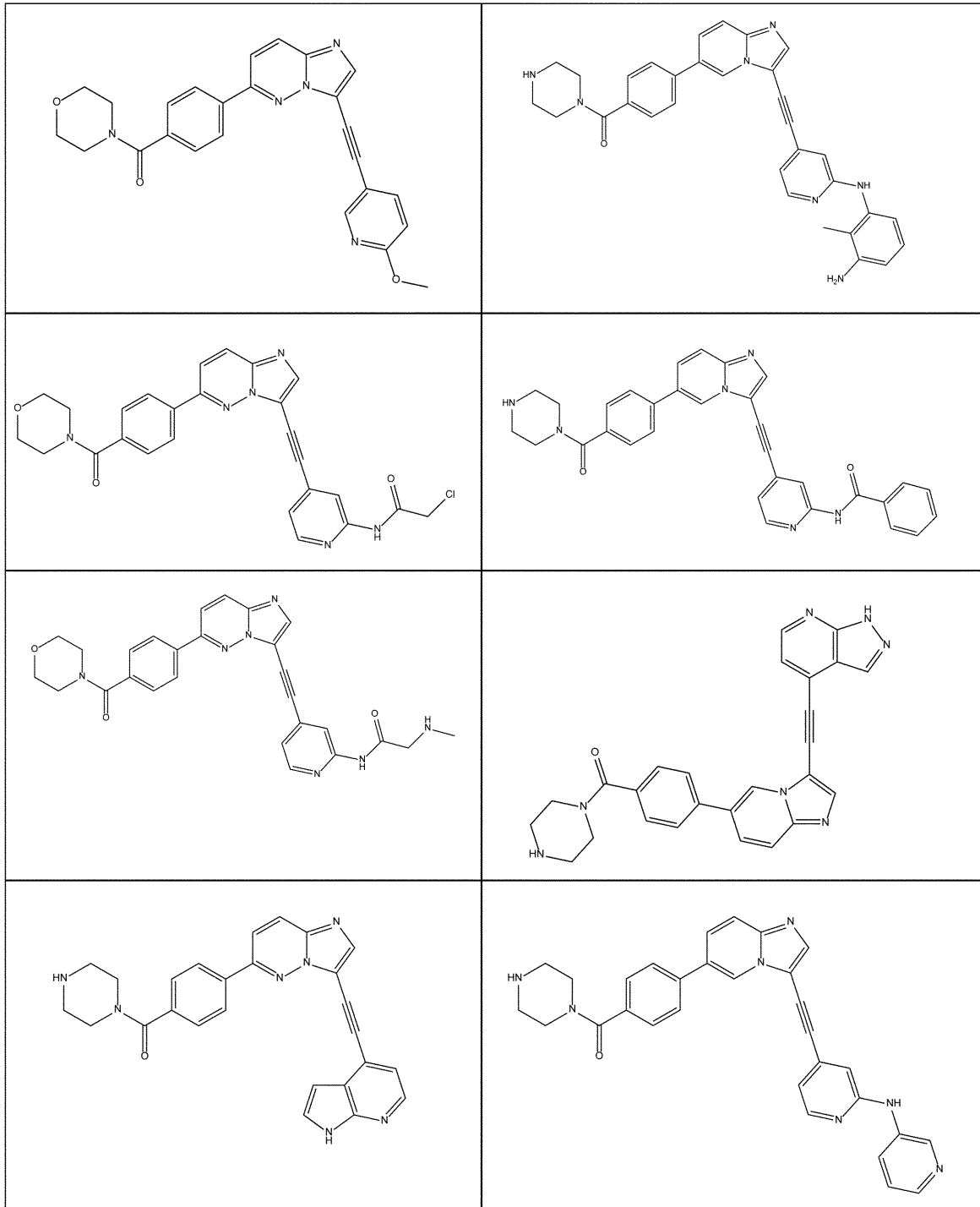
30



10

20

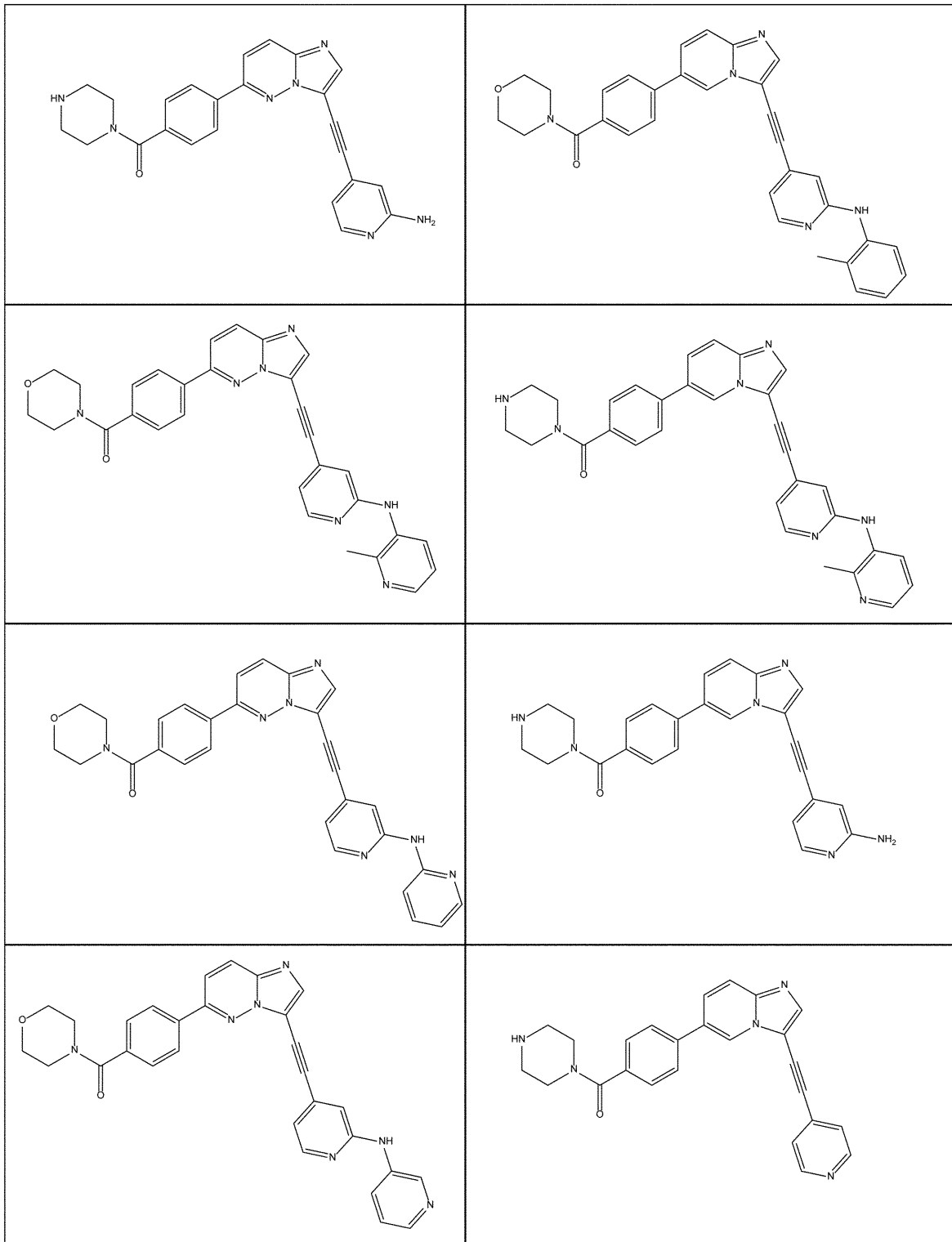
30



10

20

30

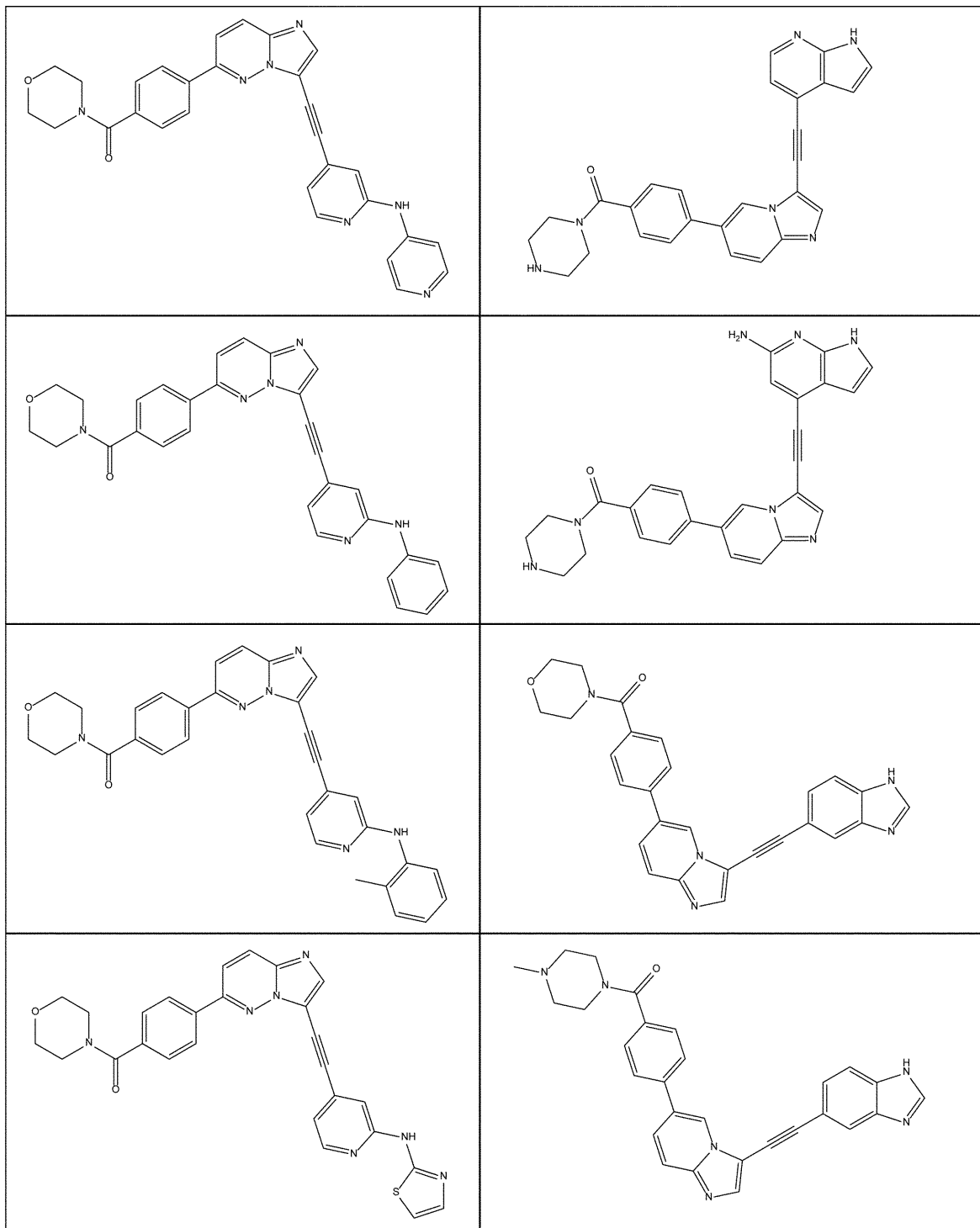


10

20

30

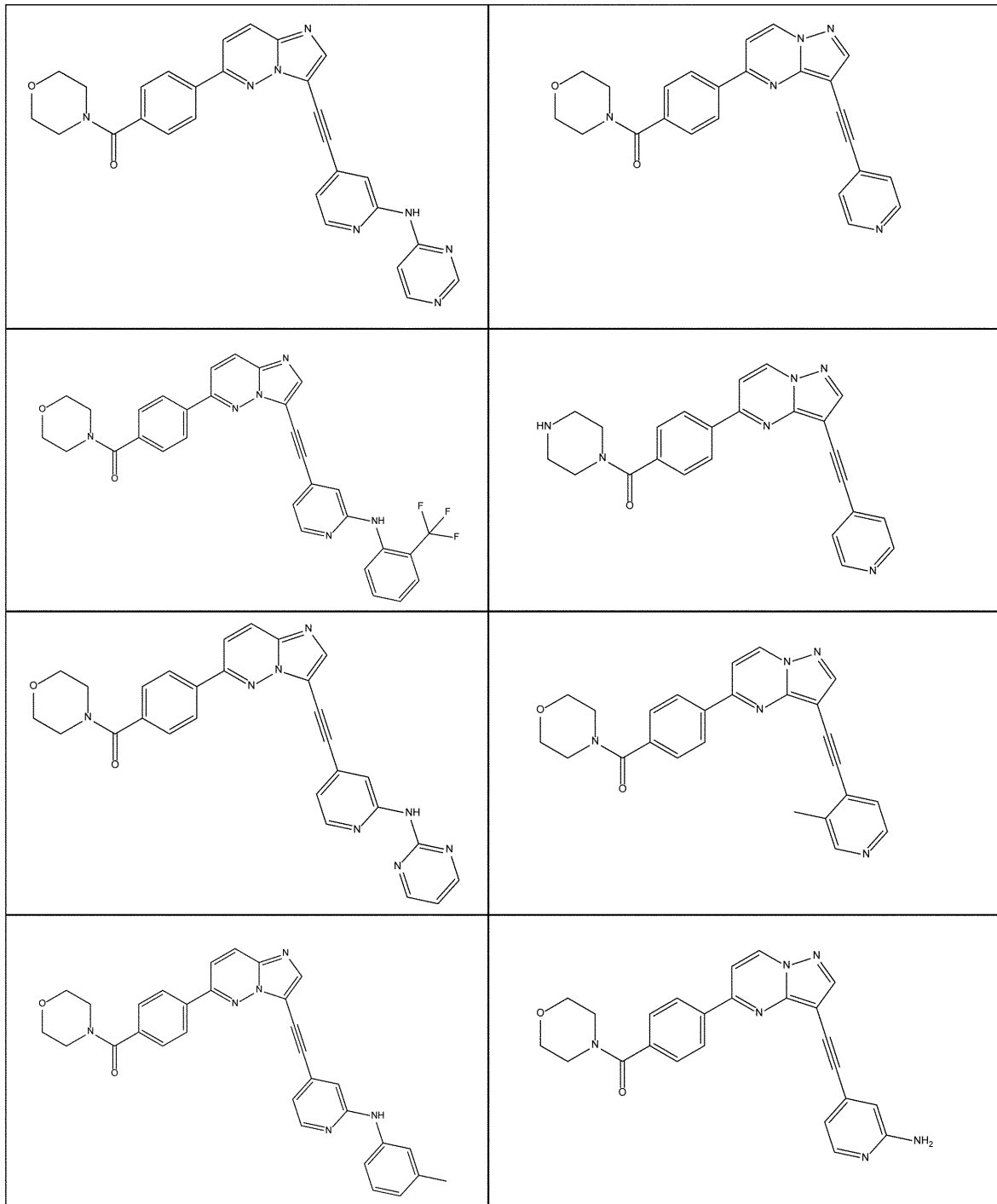
40



10

20

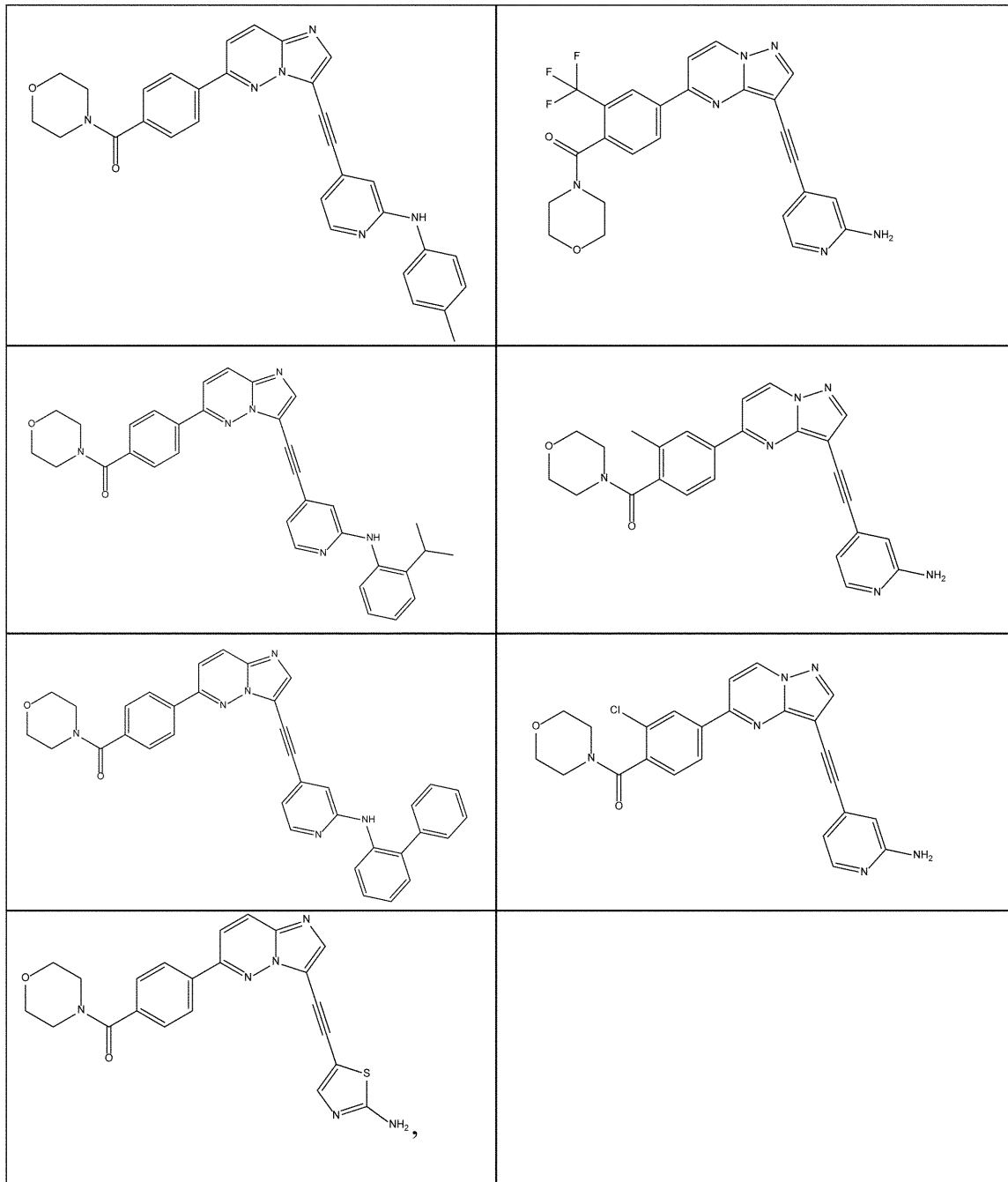
30



10

20

30



。 【請求項 1 4】

請求項1～13のいずれか一項記載の化合物の治療有効量と薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 5】

MNK関連障害、mTOR関連障害、PI3K関連障害、HER関連障害、またはJAK関連障害を含む疾患の処置における使用のための請求項1～13のいずれか一項記載の化合物であって、

該PI3K関連障害がPIK3 関連障害、PIK3 関連障害、PIK3 関連障害、またはPIK3 関連障害であり；該HER関連障害がHER2関連障害またはHER3関連障害であり；該JAK関連障害がJAK1関連障害、JAK2関連障害、またはJAK3関連障害であり；かつ該MNK関連障害がMNK1 関連障害またはMNK2関連障害であり；

かつ任意で、該障害ががん、炎症性疾患、神経変性疾患、または代謝障害であり、該がんが固形腫瘍または血液腫瘍であり、該代謝障害が肥満または糖尿病であり、かつ該神経変性疾患がアルツハイマー病、自閉症、または自閉症スペクトラムである、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

発明の背景

ヒトMAPキナーゼ相互作用キナーゼは、MAPキナーゼシグナル統合キナーゼ(MNK)としても知られており、直接ERKまたはp38 MAPキナーゼによって活性化される遍在発現タンパク質-セリン/スレオニンキナーゼである(Buxade, M.; Parra-Palau, J. L.; Proud, C. G. *Front Biosci.* 2008, 13, 5359-5373 (非特許文献1); Fukunaga, R.; Hunter, T. *EMBO J.* 1997, 16, 1921-1933 (非特許文献2); Waskiewicz, A. J.; Flynn, A.; Proud, C. G.; Cooper, J. A. *EMBO J.* 1997, 16, 1909-1920 (非特許文献3))。これらキナーゼは、選択的スプライシングによって2つの遺伝子(遺伝子記号: MNK1およびMNK2)から誘導される4つのタンパク質の群を含む。MNK1a/bおよびMNK2a/bタンパク質はC末端が異なり、いずれの場合でも、a型は、MAPキナーゼ結合領域を欠くb型よりも長いC末端領域を有する。すべての型のN末端は、インポーチンと翻訳因子足場タンパク質である真核生物翻訳開始因子(eIF4G)とを結合させる多塩基領域を含む。MNK1a/bおよびMNK2a/bの触媒ドメインは、通常にはない3つの特徴、すなわち、2つの短い挿入断片、および他のキナーゼ上に存在する最も一般的なDFGトリペプチドの代わりにDFDモチーフを共有する。MNKアイソフォームは活性、制御、および細胞内局在が著しく異なる。特徴が最も明らかになっているMNK基質は真核生物翻訳開始因子4E(eIF4E)である。しかし、eIF4Eリン酸化における細胞の役割は依然として不明であり、規定された一組のmRNAの核からの核外輸送を促進すると考えられている。他のMNK基質は、特定のmRNAの安定性/翻訳を調節するAUリッチエレメントに結合する。MNK1は血液悪性腫瘍において高発現され、MNK1およびMNK2はいずれも神経膠腫および卵巣がんなどの固形腫瘍において上方制御される(Worch, J.; Tickenbrock, L.; Schwable, J.; Steffen, B.; Cauvet, T.; Mlody, B.; Buerger, H.; Koeffler, H. P.; Berdel, W. E.; Serve, H.; Muller-Tidow, C. *Oncogene* 2004, 23, 9162-9172 (非特許文献4); Pellagatti, A.; Esoof, N.; Watkins, F.; Langford, C. F.; Vetrici, D.; Campbell, L. J.; Fidler, C.; Cavenagh, J. D.; Eagleton, H.; Gordon, P.; Woodcock, B.; Pushkaran, B.; Kwan, M.; Wainscoat, J. S.; Boulwood, J. *Br.J.Haematol.* 2004, 125, 576-583 (非特許文献5); Bredel, M.; Bredel, C.; Juric, D.; Harsh, G. R.; Vogel, H.; Recht, L. D.; Sikic, B. I. *Cancer Res.* 2005, 65, 4088-4096 (非特許文献6); Hendrix, N. D.; Wu, R.; Kuick, R.; Schwartz, D. R.; Fearon, E. R.; Cho, K. R. *Cancer Res.* 2006, 66, 1354-1362 (非特許文献7))。

【0002】

eIF4Eは、キャップ依存性のmRNA翻訳およびmRNA核外輸送の因子として、増殖および生存に関する遺伝子の発現を制御する。eIF4Eは乳がん、前立腺がん、および白血病を含むいくつかのヒトがんにおいて制御異常になり、高いeIF4Eレベルは予後不良のマーカーである(Nathan, C. O.; Carter, P.; Liu, L.; Li, B. D.; Abreo, F.; Tudor, A.; Zimmer, S. G.; De Benedetti, A. *Oncogene* 1997, 15, 1087-1094 (非特許文献8); Bianchini, A.; Loiarro, M.; Bielli, P.; Busa, R.; Paronetto, M. P.; Loreni, F.; Geremia, R.; Sette, C. *Carcinogenesis* 2008, 29, 2279-2288. (非特許文献9); Topisirovic, I.; Guzman, M. L.; McConnell, M. J.; Licht, J. D.; Culjkovic, B.; Neering, S. J.; Jordan, C. T.; Borden, K. L. *Mol.Cell Biol.* 2003, 23, 8992-9002 (非特許文献10); Graff, J. R.; Zimmer, S. G. *Clin.Exp.Metastasis* 2003, 20, 265-273 (非特許文献11))。さらに、eIF4Eの過剰発現および制御異常によってマウスモデルにおける腫瘍数の増加、浸潤、および転移が生じ¹³、eIF4Eのトランスジェニック発現によって種々のがんが生じる(Graff, J. R.; Zimmer, S. G. *Clin.Exp.Metastasis* 2003, 20, 265-273 (非特許文献11); Ruggero, D.; Montanaro, L.; Ma, L.; Xu, W.; Londei, P.; Cordon-Car do, C.; Pandolfi, P. P. *Nat.Med.* 2004, 10, 484-486 (非特許文献12))。eIF4E過剰発現は、競合性が低いmRNAの翻訳を増加させると考えられ、これらmRNAの多くは、細胞増殖および血管新生を刺激する産物、例えば線維芽細胞増殖因子2および血管内皮増殖因子サ

10

20

30

40

50

イクリンD1、ならびにリボヌクレオチド還元酵素をコードする(Kevil, C.; Carter, P.; Hu, B.; DeBenedetti, A. *Oncogene* 1995, 11, 2339-2348 (非特許文献13); Kevil, C. G.; De Benedetti, A.; Payne, D. K.; Coe, L. L.; Laroux, F. S.; Alexander, J. S. *Int.J.Cancer* 1996, 65, 785-790 (非特許文献14); Scott, P. A.; Smith, K.; Poulson, R.; De Benedetti, A.; Bicknell, R.; Harris, A. L. *Br. J. Cancer* 1998, 77, 2120-2128 (非特許文献15); Rosenwald, I. B.; Lazaris-Karatzas, A.; Sonenberg, N.; Schmidt, E. V. *Mol.Cell Biol.* 1993, 13, 7358-7363 (非特許文献16); Abid, M. R.; Li, Y.; Anthony, C.; De Benedetti, A. *J.Biol.Chem.* 1999, 274, 35991-35998 (非特許文献17))。eIF4Eは、それぞれERK1/2キナーゼおよびp38 MAPキナーゼの下流にある分裂促進シグナルおよびストレスシグナルによる活性化にตอบสนองしてMNK1/2セリン/スレオニンキナーゼによってリン酸化される(Buxade, M.; Parra-Palau, J. L.; Proud, C. G. *Front Biosci.* 2008, 13, 5359-5373 (非特許文献1); Fukunaga, R.; Hunter, T. *EMBO J.* 1997, 16, 1921-1933 (非特許文献2); Waskiewicz, A. J.; Flynn, A.; Proud, C. G.; Cooper, J. A. *EMBO J.* 1997, 16, 1909-1920 (非特許文献3))。したがって、MNK1/2阻害剤はeIF4Eリン酸化を妨害するものであり、したがってeIF4E高依存性がんにおける実行可能な治療アプローチを提供しうる。

10

研究は、eIF4E過剰発現およびeIF4Eリン酸化が、少なくとも部分的には抗アポトーシスタンパク質Mcl-1のレベルを増加させることによって、がん細胞生存を促進することを示した(Wendel, H. G.; Silva, R. L.; Malina, A.; Mills, J. R.; Zhu, H.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Teruya-Feldstein, J.; Pelletier, J.; Lowe, S. W. *Genes Dev.* 2007, 21, 3232-3237 (非特許文献18); Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukuyama, H.; Nagata, S.; Fukunaga, R. *Mol.Cell Biol.* 2004, 24, 6539-6549 (非特許文献19))。Mcl-1は、非常に短い半減期を有するBcl2ファミリーのメンバーであり、Mcl-1 mRNA翻訳はeIF4Eに高度に依存する。したがって、Myc誘導リンパ腫に関して示されるように、MNKによるeIF4Eリン酸化の阻害が腫瘍細胞死を誘導しうることは予見可能である(Wendel, H. G.; Silva, R. L.; Malina, A.; Mills, J. R.; Zhu, H.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Teruya-Feldstein, J.; Pelletier, J.; Lowe, S. W. *Genes Dev.* 2007, 21, 3232-3237 (非特許文献18))。

20

急性転化慢性骨髄性白血病(BC-CML)は、正常なまたは慢性期(CP)の顆粒球マクロファージ前駆細胞様細胞(GMP)には見られない特徴である、自己再生能力を獲得したGMP群の拡大を特徴としており、急性転化慢性骨髄性白血病におけるMNK-eIF4E軸の標的化は白血病幹細胞の機能を阻害する(Sharon Lim, Tzuen Yih Saw, Min Zhang, Matthew R. Janes, Kasoum Nacro, Jeffrey Hill, An Qi Lim, Chia-Tien Chang, David A. Fruman, David A. Rizzieri, Soo Yong Tan, Hung Fan, Charles T. H. Chuah, and S. Tiong Ong; *N. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2013, 110(25), E2298-E2307 (非特許文献20))。自己再生する能力は、 β -カテニン活性化によって媒介されると考えられ、かつ、疾患の持続に寄与しうると共に、薬物耐性を惹起しうる。小分子によるMNK1/2キナーゼ(eIF4Eリン酸化をインピボで媒介する)のsiRNA媒介性ノックダウンまたは阻害が、eIF4E過剰発現によって誘導される β -カテニン活性の増加を妨害することがわかった。これらの研究は、MNK1/2キナーゼの薬理的阻害が、BC CMLを処置するための妥当な治療手段であることを示唆している。

30

40

【 0 0 0 3 】

eIF4E発現のレベルおよびeIF4Eリン酸化の程度は、P38キナーゼ経路、MAPKキナーゼ経路、およびAKT/mTOR経路を含む経路によって制御される(Hay, N. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2010, 107, 13975-13976 (非特許文献21))。ラパマイシンなどのmTOR阻害剤はリン酸化eIF4Eのレベルを減少させる(Hay, N. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2010, 107, 13975-13976 (非特許文献21))。ラパログでの処置は通常、完全な腫瘍退縮よりもむしろ疾患の臨床的安定化、または部分寛解をもたらす(Gibbons, J. J.; Abraham, R. T.; Yu, K. *Semin.Oncol.* 2009, 36 Suppl 3, S3-S17 (非特許文献22))。MNK1/2およびmTORキナーゼ阻害剤との併用療法は、特定の種類のがんを処置するための実行可能な戦略でありうる(Wan

50

g, X.; Yue, P.; Chan, C. B.; Ye, K.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Fu, H.; Khuri, F. R.; Sun, S. Y. *Mol. Cell Biol.* 2007, 27, 7405-7413 (非特許文献23)。国際公開公報第2010/055072号(特許文献1)では、がんの処置のための小分子、抗体、およびsiRNAを用いたMNKおよびmTOR併用療法が開示されており、最近の知見は、MNKおよびmTOR併用療法が皮膚T細胞リンパ腫細胞におけるアポトーシスを誘導することを裏づけている(WO2010055072(特許文献1); Marzec, M.; Liu, X.; Wysocka, M.; Rook, A. H.; Odum, N.; Wasik, M. A. *PLoS One.* 2011, 6, e24849(非特許文献24))。

【0004】

マクロファージは自然免疫の主要なエフェクターであり、細胞表面上の特定のTLRを通じて多種多様な細菌産物によって刺激されることでTNFなどの炎症性サイトカインを産生する。大腸菌(*E. coli*)LPSは、TLR4膜シグナル伝達複合体に会合することで、マクロファージ遺伝子発現、特にTNFに対する強力な刺激となる(Hou, L.; Sasaki, H.; Stashenko, P. *Infect. Immun.* 2000, 68, 4681-4687(非特許文献25))。マクロファージに対する市販のTLRアゴニストのパネルの使用を通じて、TLRシグナル伝達経路がMNK発現を必要とすることが示された。TNF産生は、サルモネラLPS(TLR4)、ODN2006(TLR9)、HKLM(TLR2)、FSL(TLR6/2)、およびイミキモド(TLR7)の刺激に対する応答として増加した。いずれの場合でも、TNFの産生がMNKキナーゼ阻害剤CGP57380によって用量依存的に阻害され、複数の自然免疫炎症性サイトカインの放出が影響を受けた。このことは炎症におけるMNKの中心的役割を裏づけている(Rowlett, R. M.; Chrestensen, C. A.; Nyce, M.; Harp, M. G.; Pelon, J. W.; Cominelli, F.; Ernst, P. B.; Pizarro, T. T.; Sturgill, T. W.; Worthington, M. T. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008, 294, G452-G459(非特許文献26))。

【0005】

MNK阻害剤はマクロファージにおける自然免疫応答を制御することができる。抗炎症性を有する化合物は炎症性サイトカインの放出を阻害する。MNK阻害剤であるCGP57380がマクロファージによるTNFの放出を阻害する(かつeIF4Eの放出を阻害しない)ことが示された。国際公開公報第2005/003785号(特許文献2)によれば、MNKキナーゼは抗炎症治療の有望な標的である。

【0006】

また、MNK1/2は、eIF4E以外にもいくつかの異なるタンパク質をリン酸化すると報告された。これらのうち3つはhnRNPA1、cPLA2、およびSprouty2である(Guil, S.; Long, J. C.; Caceres, J. F. *Mol. Cell Biol.* 2006, 26, 5744-5758(非特許文献27); Buxade, M.; Morrice, N.; Krebs, D. L.; Proud, C. G. *J. Biol. Chem.* 2008, 283, 57-65(非特許文献28); Hefner, Y.; Borsch-Haubold, A. G.; Murakami, M.; Wilde, J. I.; Pasquet, S.; Schieltz, D.; Ghomashchi, F.; Yates, J. R., III; Armstrong, C. G.; Paterson, A.; Cohen, P.; Fukunaga, R.; Hunter, T.; Kudo, I.; Watson, S. P.; Gelb, M. H. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37542-37551(非特許文献29); DaSilva, J.; Xu, L.; Kim, H. J.; Miller, W. T.; Bar-Sagi, D. *Mol. Cell Biol.* 2006, 26, 1898-1907(非特許文献30))。それらの役割および機能はまだ調査中である。これらの基質のうち、hnRNPA1は、結腸直腸がんにおいて過剰発現され、細胞増殖が亢進したがん細胞におけるテロメア反復配列の維持に寄与しうる(Ushigome, M.; Ubagai, T.; Fukuda, H.; Tsuchiya, N.; Sugimura, T.; Takatsuka, J.; Nakagama, H. *Int. J. Oncol.* 2005, 26, 635-640(非特許文献31))。また、非小細胞肺癌においてhnRNPA/Bの発現レベルが脱制御されることが報告されている(Boukakis, G.; Patrino-Georgoula, M.; Lekarakou, M.; Valavanis, C.; Guialis, A. *BMC Cancer* 2010, 10, 434(非特許文献32))。

【0007】

MNK阻害剤は、乳がん、前立腺がん、血液悪性腫瘍(例えばCML、AML)、頭頸部がん、結腸がん、膀胱がん、前立腺腺癌、肺がん、子宮頸がん、およびリンパ腫を含むがんの処置に関する相当な可能性を有する(Soni, A.; Akcakanat, A.; Singh, G.; Luyimbazi, D.; Zheng, Y.; Kim, D.; Gonzalez-Angulo, A.; Meric-Bernstam, F. *Mol. Cancer Ther.* 200

10

20

30

40

50

8, 7, 1782-1788 (非特許文献33); Berkel, H. J.; Turbat-Herrera, E. A.; Shi, R.; De Benedetti, A. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001, 10, 663-666 (非特許文献34); Wendel, H. G.; De Stanchina, E.; Fridman, J. S.; Malina, A.; Ray, S.; Kogan, S.; Cordon-Cardo, C.; Pelletier, J.; Lowe, S. W. *Nature* 2004, 428, 332-337 (非特許文献35); De Benedetti, A.; Graff, J. R. *Oncogene* 2004, 23, 3189-3199 (非特許文献36)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開公報第2010/055072号

10

【特許文献2】国際公開公報第2005/003785号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Buxade, M.; Parra-Palau, J. L.; Proud, C. G. *Front Biosci.* 2008, 13, 5359-5373

【非特許文献2】Fukunaga, R.; Hunter, T. *EMBO J.* 1997, 16, 1921-1933

【非特許文献3】Waskiewicz, A. J.; Flynn, A.; Proud, C. G.; Cooper, J. A. *EMBO J.* 1997, 16, 1909-1920

【非特許文献4】Worch, J.; Tickenbrock, L.; Schwable, J.; Steffen, B.; Cauvet, T.; Mlody, B.; Buerger, H.; Koeffler, H. P.; Berdel, W. E.; Serve, H.; Muller-Tidow, C. *Oncogene* 2004, 23, 9162-9172

20

【非特許文献5】Pellagatti, A.; Esoof, N.; Watkins, F.; Langford, C. F.; Vetrie, D.; Campbell, L. J.; Fidler, C.; Cavenagh, J. D.; Eagleton, H.; Gordon, P.; Woodcock, B.; Pushkaran, B.; Kwan, M.; Wainscoat, J. S.; Boulwood, J. *Br. J. Haematol.* 2004, 125, 576-583

【非特許文献6】Bredel, M.; Bredel, C.; Juric, D.; Harsh, G. R.; Vogel, H.; Recht, L. D.; Sikic, B. I. *Cancer Res.* 2005, 65, 4088-4096

【非特許文献7】Hendrix, N. D.; Wu, R.; Kuick, R.; Schwartz, D. R.; Fearon, E. R.; Cho, K. R. *Cancer Res.* 2006, 66, 1354-1362

【非特許文献8】Nathan, C. O.; Carter, P.; Liu, L.; Li, B. D.; Abreo, F.; Tudor, A.; Zimmer, S. G.; De Benedetti, A. *Oncogene* 1997, 15, 1087-1094

30

【非特許文献9】Bianchini, A.; Loiarro, M.; Bielli, P.; Busa, R.; Paronetto, M. P.; Loreni, F.; Geremia, R.; Sette, C. *Carcinogenesis* 2008, 29, 2279-2288.

【非特許文献10】Topisirovic, I.; Guzman, M. L.; McConnell, M. J.; Licht, J. D.; Culjkovic, B.; Neering, S. J.; Jordan, C. T.; Borden, K. L. *Mol. Cell Biol.* 2003, 23, 8992-9002

【非特許文献11】Graff, J. R.; Zimmer, S. G. *Clin. Exp. Metastasis* 2003, 20, 265-273

【非特許文献12】Ruggero, D.; Montanaro, L.; Ma, L.; Xu, W.; Londei, P.; Cordon-Cardo, C.; Pandolfi, P. P. *Nat. Med.* 2004, 10, 484-486

40

【非特許文献13】Kevil, C.; Carter, P.; Hu, B.; DeBenedetti, A. *Oncogene* 1995, 11, 2339-2348

【非特許文献14】Kevil, C. G.; De Benedetti, A.; Payne, D. K.; Coe, L. L.; Laroux, F. S.; Alexander, J. S. *Int. J. Cancer* 1996, 65, 785-790

【非特許文献15】Scott, P. A.; Smith, K.; Poulson, R.; De Benedetti, A.; Bicknell, R.; Harris, A. L. *Br. J. Cancer* 1998, 77, 2120-2128

【非特許文献16】Rosenwald, I. B.; Lazaris-Karatzas, A.; Sonenberg, N.; Schmidt, E. V. *Mol. Cell Biol.* 1993, 13, 7358-7363

【非特許文献17】Abid, M. R.; Li, Y.; Anthony, C.; De Benedetti, A. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 35991-35998

50

- 【非特許文献18】Wendel, H. G.; Silva, R. L.; Malina, A.; Mills, J. R.; Zhu, H.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Teruya-Feldstein, J.; Pelletier, J.; Lowe, S. W. *Genes Dev.* 2007, 21, 3232-3237
- 【非特許文献19】Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukuyama, H.; Nagata, S.; Fukunaga, R. *Mol.Cell Biol.* 2004, 24, 6539-6549
- 【非特許文献20】Sharon Lim, Tzuen Yih Saw, Min Zhang, Matthew R. Janes, Kassoum Nacro, Jeffrey Hill, An Qi Lim, Chia-Tien Chang, David A. Fruman, David A. Rizzieri, Soo Yong Tan, Hung Fan, Charles T. H. Chuah, and S. Tiong Ong; *N. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2013, 110(25), E2298-E2307
- 【非特許文献21】Hay, N. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2010, 107, 13975-13976 10
- 【非特許文献22】Gibbons, J. J.; Abraham, R. T.; Yu, K. *Semin.Oncol.* 2009, 36 Suppl 3, S3-S17
- 【非特許文献23】Wang, X.; Yue, P.; Chan, C. B.; Ye, K.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Fu, H.; Khuri, F. R.; Sun, S. Y. *Mol.Cell Biol.* 2007, 27, 7405-7413
- 【非特許文献24】Marzec, M.; Liu, X.; Wysocka, M.; Rook, A. H.; Odum, N.; Wasik, M. A. *PLoS.One.* 2011, 6, e24849
- 【非特許文献25】Hou, L.; Sasaki, H.; Stashenko, P. *Infect.Immun.* 2000, 68, 4681-4687
- 【非特許文献26】Rowlett, R. M.; Chrestensen, C. A.; Nyce, M.; Harp, M. G.; Pelio, J. W.; Cominelli, F.; Ernst, P. B.; Pizarro, T. T.; Sturgill, T. W.; Worthington, M. T. *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol* 2008, 294, G452-G459 20
- 【非特許文献27】Guil, S.; Long, J. C.; Caceres, J. F. *Mol.Cell Biol.* 2006, 26, 5744-5758
- 【非特許文献28】Buxade, M.; Morrice, N.; Krebs, D. L.; Proud, C. G. *J.Biol.Chem.* 2008, 283, 57-65
- 【非特許文献29】Hefner, Y.; Borsch-Haubold, A. G.; Murakami, M.; Wilde, J. I.; Pasquet, S.; Schieltz, D.; Ghomashchi, F.; Yates, J. R., III; Armstrong, C. G.; Paterson, A.; Cohen, P.; Fukunaga, R.; Hunter, T.; Kudo, I.; Watson, S. P.; Gelb, M. H. *J.Biol.Chem.* 2000, 275, 37542-37551 30
- 【非特許文献30】DaSilva, J.; Xu, L.; Kim, H. J.; Miller, W. T.; Bar-Sagi, D. *Mol.Cell Biol.* 2006, 26, 1898-1907
- 【非特許文献31】Ushigome, M.; Ubagai, T.; Fukuda, H.; Tsuchiya, N.; Sugimura, T.; Takatsuka, J.; Nakagama, H. *Int.J.Oncol.* 2005, 26, 635-640
- 【非特許文献32】Boukakis, G.; Patrino-Georgoula, M.; Lekarakou, M.; Valavanis, C.; Guialis, A. *BMC.Cancer* 2010, 10, 434
- 【非特許文献33】Soni, A.; Akcakanat, A.; Singh, G.; Luyimbazi, D.; Zheng, Y.; Kim, D.; Gonzalez-Angulo, A.; Meric-Bernstam, F. *Mol.Cancer Ther.* 2008, 7, 1782-1788
- 【非特許文献34】Berkel, H. J.; Turbat-Herrera, E. A.; Shi, R.; De Benedetti, A. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2001, 10, 663-666 40
- 【非特許文献35】Wendel, H. G.; De Stanchina, E.; Fridman, J. S.; Malina, A.; Ray, S.; Kogan, S.; Cordon-Cardo, C.; Pelletier, J.; Lowe, S. W. *Nature* 2004, 428, 332-337
- 【非特許文献36】De Benedetti, A.; Graff, J. R. *Oncogene* 2004, 23, 3189-3199

【発明の概要】

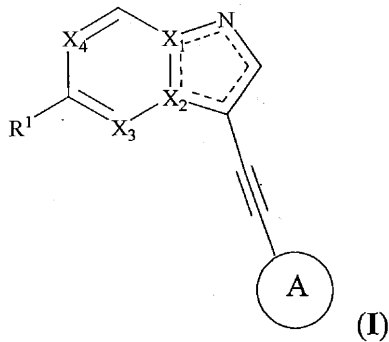
【0010】

一局面では、本発明は、キナーゼ阻害剤として、特にMAPキナーゼ相互作用キナーゼ1および2(MNK1およびMNK2)の阻害剤として作用する化合物に関する。これらの化合物は、増殖性障害(例えばがん)、自己免疫障害、炎症性障害、代謝障害、および神経障害などの、

キナーゼ活性に関連する様々な疾患の処置において有用でありうる。

【0011】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される形態(その薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグ)である：



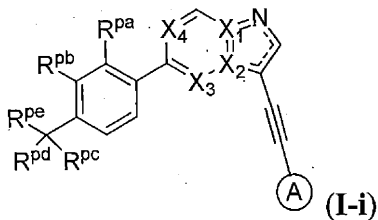
10

式中、R¹、環A、X₁、X₂、X₃、およびX₄は本明細書に記載の通りである。特定の態様では、薬学的に許容される形態は薬学的に許容される塩である。これらの化合物は、増殖性疾患(例えば、血液がんおよび固形腫瘍を含むがん)、炎症性疾患、神経変性疾患(例えばアルツハイマー病、自閉症、または自閉症スペクトラム障害(例えばアスペルガー症候群もしくはMendelsohn症候群))、ならびに代謝障害(例えば肥満、糖尿病)を処置する上で有用である。

20

【0012】

特定の態様では、提供される化合物は下記式である：



式中、R^{pa}、R^{pb}、R^{pc}、R^{pd}、R^{pe}、環A、X₁、X₂、X₃、およびX₄は本明細書に記載の通りである。

30

【0013】

別の局面では、本発明は、本発明の化合物と、任意で、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物、ならびに、MNK1もしくはMNK2の異常活性、またはMNK1およびMNK2が役割を果たすMNK1経路もしくはMNK2経路の制御異常(MNK過剰発現、eIF4E過剰発現、P38 MAPKキナーゼ経路)に関連する疾患を処置するためのそれらの使用に関する。例示的なMNK関連障害としては、肥満などの代謝疾患ならびに摂食障害、悪液質、糖尿病、高血圧症、冠動脈心疾患、高コレステロール血症、脂質異常症、変形性関節症、胆石、および睡眠時無呼吸などの関連障害、アルツハイマー病、自閉症、または自閉症スペクトラム障害(例えばアスペルガー症候群もしくはMendelsohn症候群)などの神経変性障害、ならびに乳がん、前立腺がん、血液悪性腫瘍(例えばCML、AML、リンパ腫)、頭頸部がん、結腸がん、膀胱がん、前立腺腺癌、肺がん、子宮頸がん、およびリンパ腫などのがんが挙げられるがそれらに限定されない。

40

【0014】

別の局面では、本発明は、本発明の化合物と、任意で、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物、ならびに、PI3キナーゼ(PI3K)関連障害の予防および処置のためのそれらの使用に関する。特定の態様では、PI3K関連障害はPI3K 関連障害である。特定の態様では、PI3K関連障害はPI3K 関連障害である。特定の態様では、PI3K関連障害はPI3K 関連障害である。特定の態様では、PI3K関連障害はPI3K 関連障害である。例示的なPI3K関連障害としては卵巣がん、子宮頸がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、胃がん、肝がん、肺がん、甲状腺がん、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CM

50

L)、および神経膠芽腫などのがんが挙げられるがそれに限定されない。

【0015】

別の局面では、本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに、ヤヌスキナーゼ(JAK)関連障害の予防および処置のためのそれらの使用に関する。特定の態様では、JAK関連障害はJAK1関連障害である。特定の態様では、JAK関連障害はJAK2関連障害である。特定の態様では、JAK関連障害はJAK3関連障害である。例示的なJAK関連障害としては乾癬、関節リウマチ、ならびに、前立腺がん、結腸がん、卵巣がん、および乳がん、黒色腫、白血病、ならびに他の血液悪性腫瘍などのがんが挙げられるがそれに限定されない。

【0016】

別の局面では、本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに、ヒト上皮増殖因子受容体(HER)関連障害の予防および処置のためのそれらの使用に関する。特定の態様では、HER関連障害はHER2関連障害である。特定の態様では、HER関連障害はHER3関連障害である。例示的なHER関連障害としては乳がん、肺がん、腎がん、脳がん、卵巣がん、結腸がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、前立腺がん、肝がん、甲状腺がん、消化管がん、血液がん、およびリンパ腫などのがん、ならびに多発性硬化症などの他の疾患が挙げられるがそれに限定されない。

【0017】

別の局面では、本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに、mTOR関連障害の予防および処置のためのそれらの使用に関する。例示的なmTOR関連障害としては乳がん、肺がん、腎がん、脳がん、卵巣がん、結腸がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、前立腺がん、肝がん、甲状腺がん、消化管がん、血液がん、およびリンパ腫などのがん、ならびに過誤腫症候群、関節リウマチ、および多発性硬化症などの他の疾患が挙げられるがそれに限定されない。

【0018】

別の局面では、本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに、増殖性疾患、がん(例えば血液がん、非固形がん、および固形腫瘍)、炎症性疾患、神経変性疾患(例えばアルツハイマー病、自閉症、または自閉症スペクトラム障害(例えばアスペルガー症候群もしくはMendelsohn症候群))、代謝障害(肥満、糖尿病)などであるがそれに限定されない疾患の予防および処置のためのそれらの使用、ならびに、本明細書に記載の化合物を単剤としてまたは1つもしくは複数のさらなる剤との組み合わせで使用してこれらの障害を処置する方法に関する。いくつかの態様では、さらなる剤はキナーゼ阻害剤である。いくつかの態様では、さらなる剤はmTOR阻害剤(例えばシロリムス(ラパマイシン)、テムシロリムス(CCI779)、エベロリムス(RAD001)、AP23573、または米国特許第7,091,213号に開示されている他の化合物)である。いくつかの態様では、さらなる剤はPI3K阻害剤である。例示的なPI3キナーゼ阻害剤としてはワートマニン、デメトキシピリジン、LY294002、ペリフォシン、CAL101、PX-886、BEZ235、SF1126、INK1117、INK1197、IPI-145、GDC-0941、BKM120、XL147、XL765、パロミド529(palomid 529)、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907、GSK 2126458、GDC-0980、PF-46915032、CAL263、SF1126、およびPX-886が挙げられる。いくつかの態様では、PI3キナーゼ阻害剤はPI3K-、PI3K-、PI3K-、および/またはPI3K-を阻害する。

【0019】

さらに別の局面では、本発明は、例えば(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(フェニルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)メタノンおよび4-メチル-2-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)エチニル)ペンゾニトリルなどの式(I)の化合物の合成のための方法を記述する。

【0020】

別の局面では、本発明は、本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらの薬学的組成物を含む、キットを提供する。提供されるキットは、増殖性疾患、がん(例えば血液がん、非固形がん、および固形腫瘍)、炎症性疾患、神経変性疾患(例えばアルツハイマー病、自閉症、または自閉症スペクトラム障害(例えばアスペルガー

10

20

30

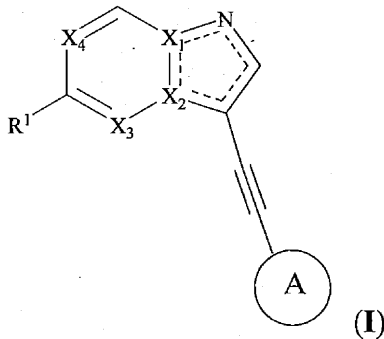
40

50

症候群もしくはMendelsohn症候群)、ならびに代謝障害(例えば肥満、糖尿病)の処置に有用でありうる。特定の態様では、本明細書に記載のキットは、本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらの薬学的組成物を投与するための説明書をさらに含む。キットは、対象または医療専門家向けの使用情報または処方情報を記述する包装情報を含んでもよい。そのような情報は、米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局によって要求されることがある。キットは任意で、本化合物または組成物の投与用の装置、例えば非経口投与用シリンジを含んでもよい。

[本発明1001]

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩:



10

式中、

X_1 および X_2 は独立して N または C であり;

20

X_3 および X_4 は独立して N または CR^2 であり;

但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうち少なくとも2つは N であり;

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合であり;

R^1 は独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリルアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリルアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり;

30

R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり、

環Aは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい5,6-二環式ヘテロアリールであり;

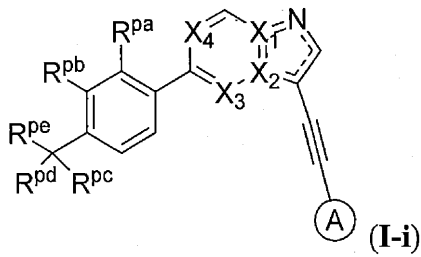
R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

40

[本発明1002]

式(I-i)の化合物である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩:



式中、

R^{pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R^{pc} および R^{pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

あるいは、 R^{pc} および R^{pd} は一緒になって=Oを形成し；かつ

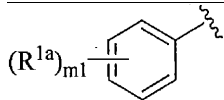
R^{pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；かつ

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1003]

R^1 が下記式の置換されていてもよいフェニルである、本発明1001の化合物：



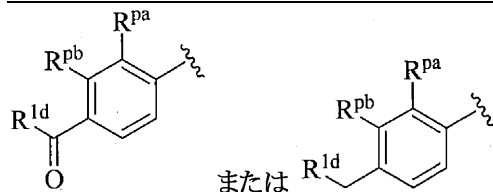
式中、

R^{1a} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

m_1 は1以上5以下の整数である。

[本発明1004]

R^1 が下記式である、本発明1003の化合物：



式中、

R^{pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R^{P^c} および R^{P^d} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

あるいは、 R^{P^c} および R^{P^d} は一緒になって=Oを形成し；かつ

R^{P^e} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；かつ

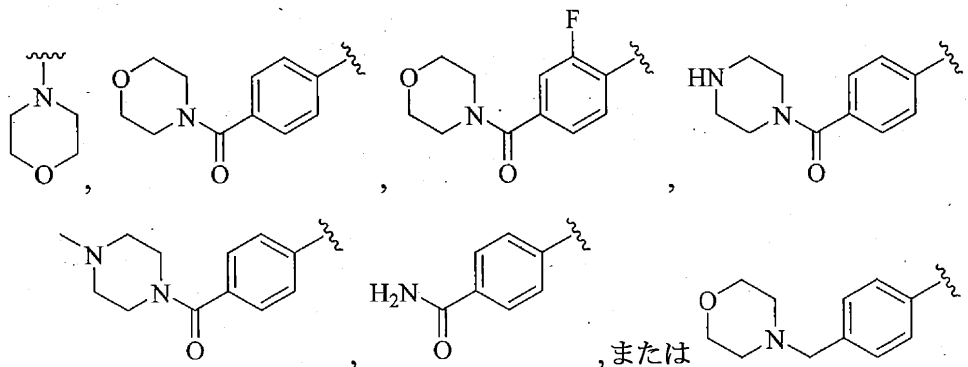
R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；かつ

R^{1^d} はそれぞれ、置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ である。

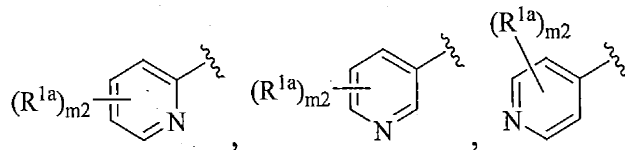
[本発明1005]

R^1 が下記式のうちの1つである、本発明1004の化合物：



[本発明1006]

R^1 が下記式のうちの1つである、本発明1001の化合物：



式中、

R^{1a} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

m_2 はそれぞれ独立して1以上4以下の整数であり；

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1007]

R^1 が置換されていてもよい6員ヘテロシクリルである、本発明1001の化合物。

[本発明1008]

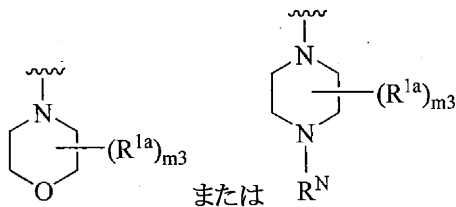
R^1 が下記式のうちの1つである、本発明1007の化合物：

10

20

30

40



式中、

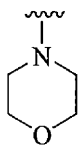
R^{1a} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；
 m_3 はそれぞれ独立して1以上8以下の整数であり；

10

R^N は独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1009]

R^1 が式



20

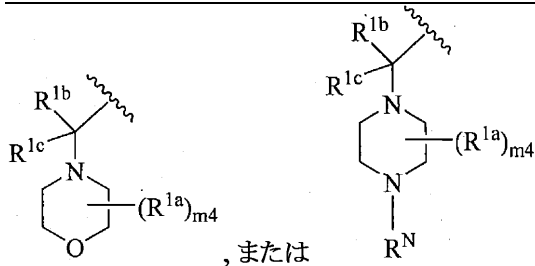
である、本発明1008の化合物。

[本発明1010]

R^1 が置換されていてもよい6員ヘテロシクリルアルキルである、本発明1001の化合物。

[本発明1011]

R^1 が下記式のうちの1つである、本発明1010の化合物：



30

式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

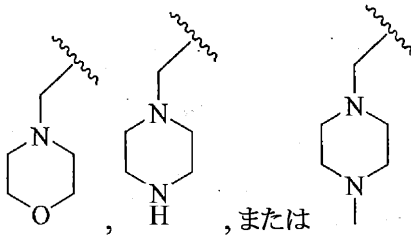
m_4 はそれぞれ独立して、原子価が許容する限り、1以上8以下の整数であり；

R^N は独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

40

[本発明1012]

R^1 が下記式のうちの1つである、本発明1011の化合物：



[本発明1013]

R^1 が水素である、本発明1001の化合物。

10

[本発明1014]

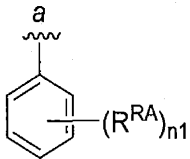
R^1 が $-N(R^B)_2$ である、本発明1001の化合物。

[本発明1015]

R^1 が $-N(CH_3)_2$ または $-NHAc$ である、本発明1014の化合物。

[本発明1016]

環Aが下記式である、本発明1001または1002の化合物：



20

式中、

aはアルキンへの結合点を示し；

R^{RA} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^{AO}$ 、または $-N(R^{AN})_2$ であり；

R^{AO} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

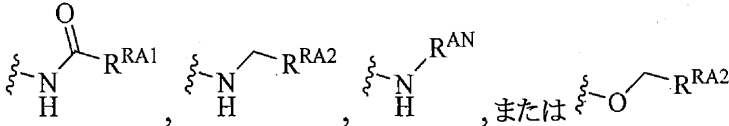
R^{AN} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；かつ

30

$n1$ は1以上5以下の整数である。

[本発明1017]

R^{RA} が下記式のうちの1つである、本発明1016の化合物：



式中、

R^{RA1} は独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；かつ

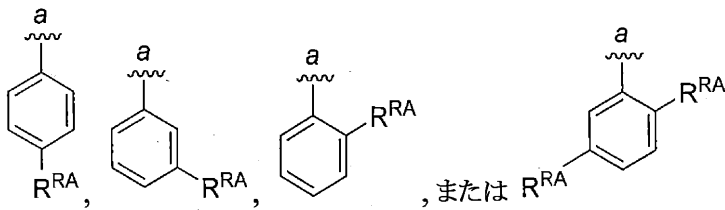
40

R^{RA2} はそれぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、または置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールである。

[本発明1018]

環Aが下記式のうちの1つである、本発明1016の化合物：

50



式中、 R^{RA} はそれぞれ独立して水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHC(=O)Ph$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ である。

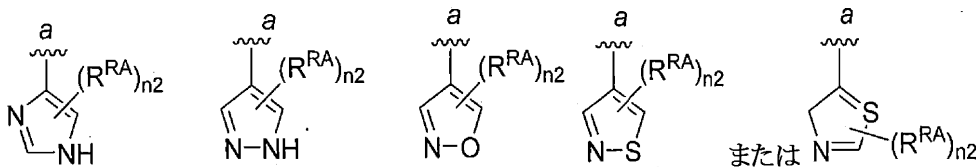
[本発明1019]

環Aが、O、S、およびNからなる群より選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、本発明1001または1002の化合物。

10

[本発明1020]

環Aが下記式のうちの1つである、本発明1019の化合物：



式中、

aはアルキンへの結合点を示し；

R^{RA} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^{AO}$ 、または $-N(R^{AN})_2$ であり；

R^{AO} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^{AN} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；かつ

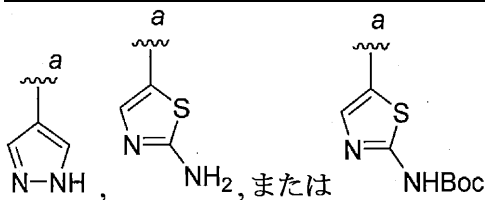
n_2 はそれぞれ独立して1または2の整数である。

20

30

[本発明1021]

環Aが下記式である、本発明1020の化合物：



。

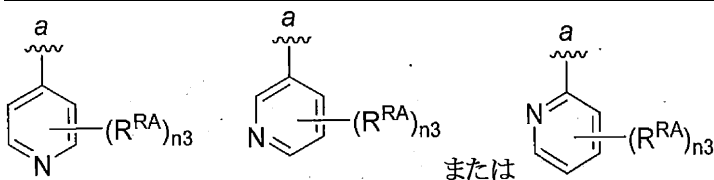
[本発明1022]

環Aが、1個または2個のNを有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、本発明1001～1002のいずれかの化合物。

40

[本発明1023]

環Aが下記式のうちの1つである、本発明1022の化合物：



式中、

50

aはアルキンへの結合点を示し；

R^{RA} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^{AO}$ 、または $-N(R^{AN})_2$ であり；

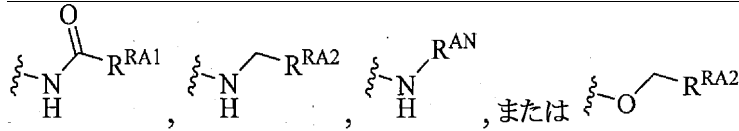
R^{AO} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^{AN} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；かつ

n_3 はそれぞれ独立して1以上4以下の整数である。

[本発明1024]

R^{RA} が下記式のうちの1つである、本発明1023の化合物：



式中、

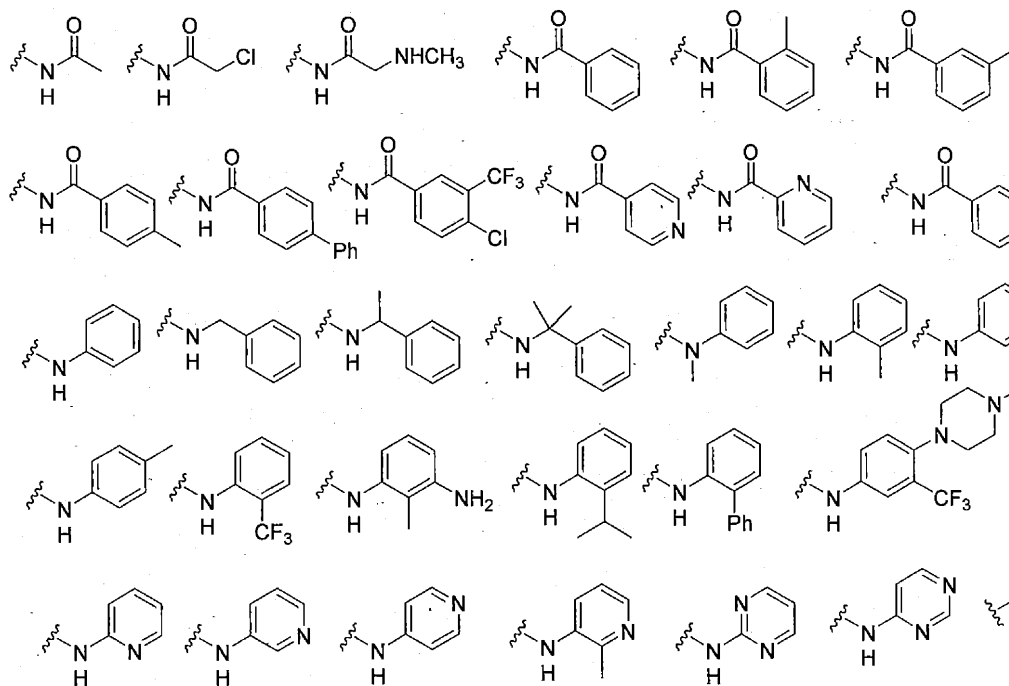
R^{RA1} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；かつ

R^{RA2} はそれぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、または置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールである。

[本発明1025]

R^{RA} が下記式のうちの1つである、本発明1023または1024の化合物：

水素、 $-Ph$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OPh$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、



[本発明1026]

環Aが、1個、2個、または3個のNを有する置換されていてもよい5,6-二環式ヘテロアリ

10

20

30

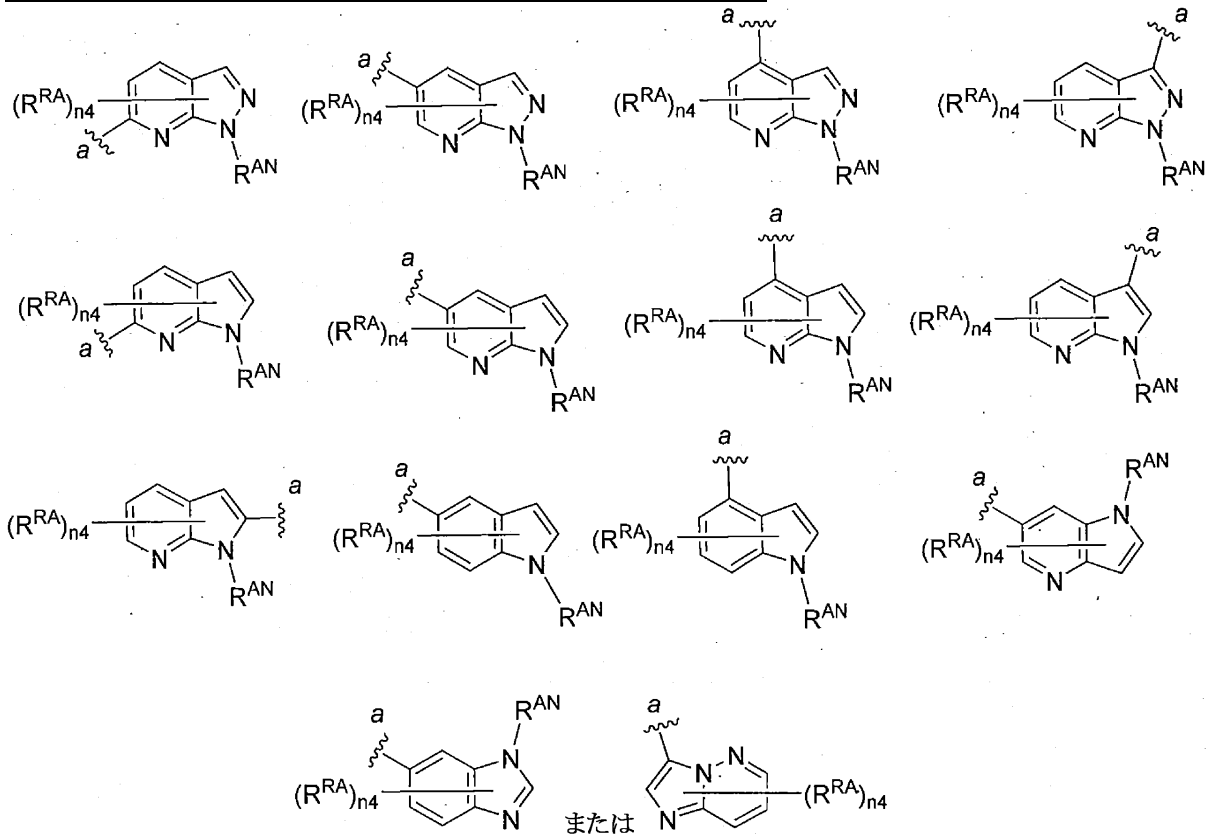
40

50

ールである、本発明1001～1002のいずれかの化合物。

[本発明1027]

環Aが下記式のうちの1つである、本発明1026の化合物:



式中、

aはアルキンへの結合点を示し;

R^{RA}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいアシル、-CN、-OR^{AO}、または-N(R^{AN})₂であり;

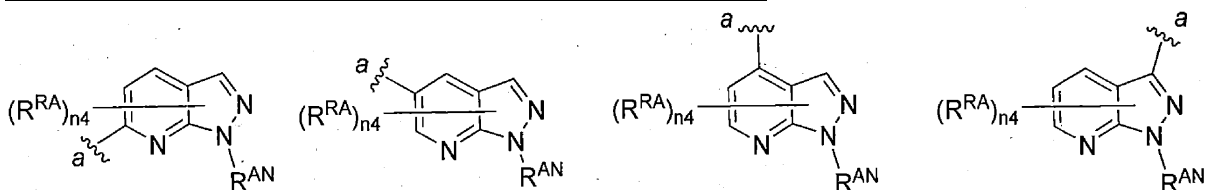
R^{AO}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^{AN}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり; かつ

n₄はそれぞれ独立して1以上5以下の整数である。

[本発明1028]

環Aが下記式のうちの1つである、本発明1027の化合物:



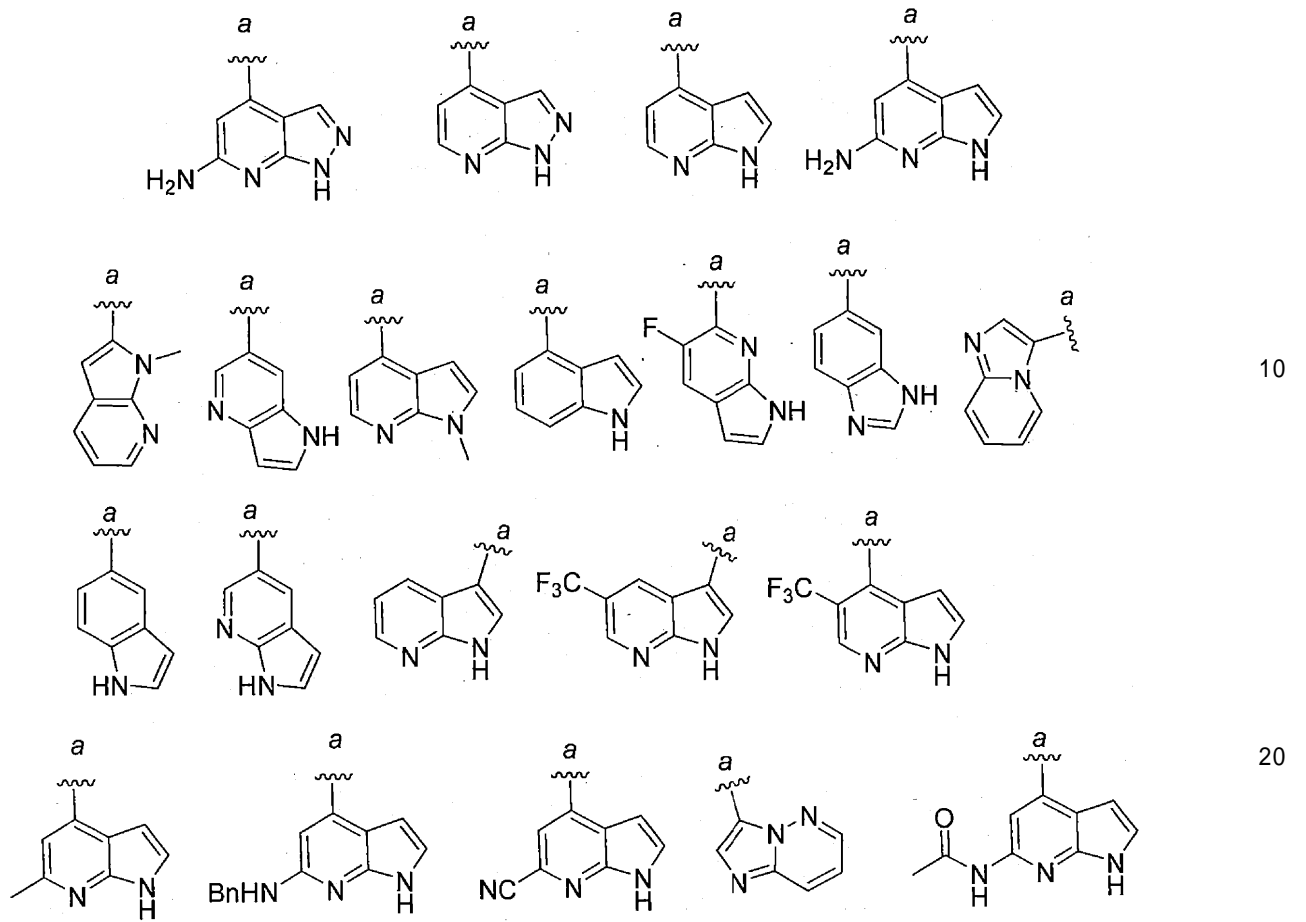
式中、

R^{RA}はCN、-CF₃、-CH₃、-NHAc、または-NH₂であり; かつ

n₄はそれぞれ1である。

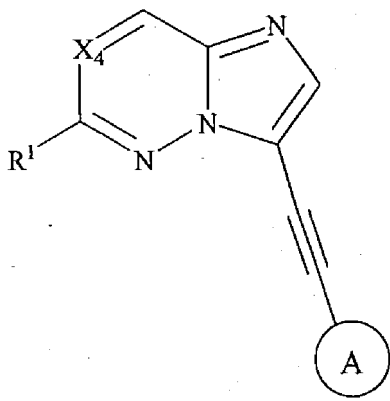
[本発明1029]

環Aが下記式のうちの1つである、本発明1027の化合物:

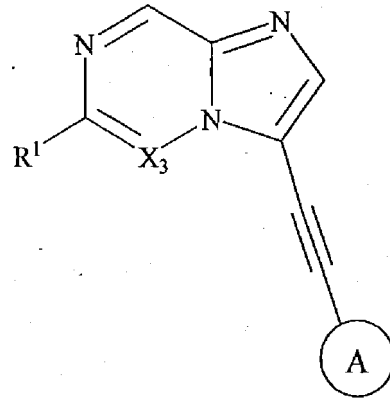


[本発明1030]

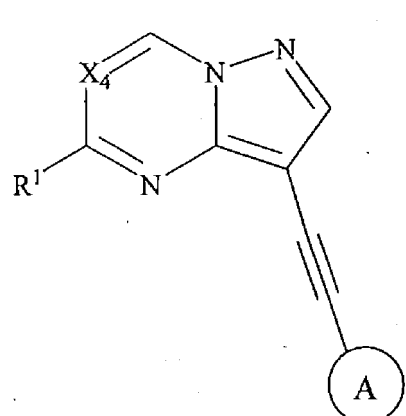
下記式のうちの1つを有する、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩：



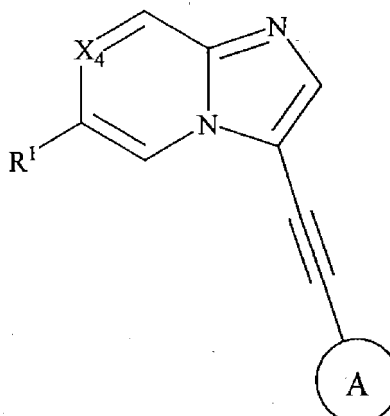
(I-a),



(I-b),



(I-c),



(I-d)

10

20

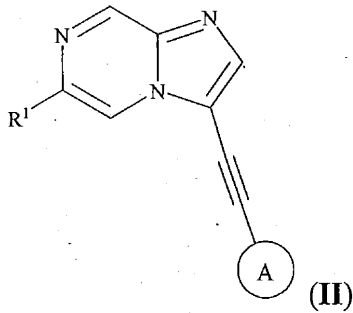
30

40

50

°
[本発明1031]

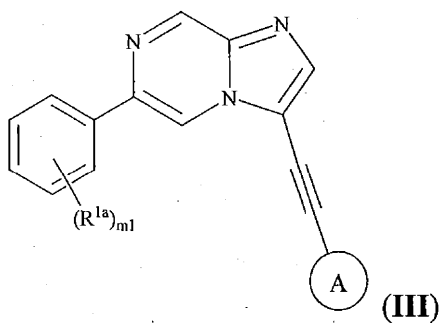
式(II)の化合物である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩：



10

°
[本発明1032]

式(III)の化合物である、本発明1031の化合物またはその薬学的に許容される塩：



20

式中、

R^{1a} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

m_1 は1以上5以下の整数であり；

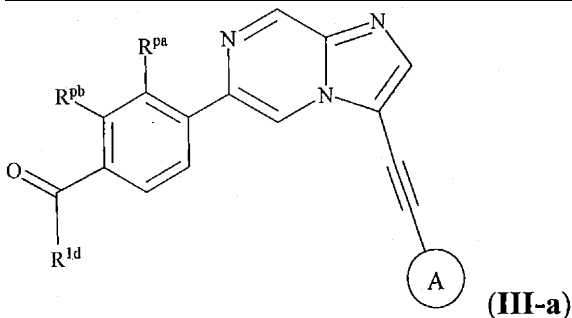
R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

30

[本発明1033]

式(III-a)の化合物である、本発明1032の化合物またはその薬学的に許容される塩：



40

式中、

R^{pa} は水素、ハロゲン、 CN 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

50

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり;

R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって=Oを形成し; かつ

R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり; かつ

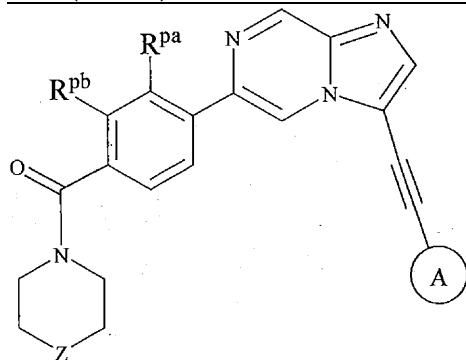
R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり; かつ

R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ である。

[本発明1034]

式(III-b)の化合物である、本発明1032の化合物またはその薬学的に許容される塩:



(III-b)

式中、

Zは-O-または $-NR^{NZ}$ -であり;

R^{NZ} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり;

式中、

R^{Pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり;

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり;

R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって=Oを形成し; かつ

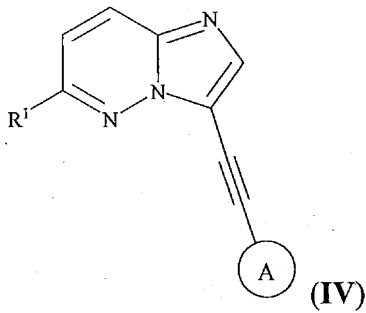
R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり; かつ

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1035]

式(IV)の化合物である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩：

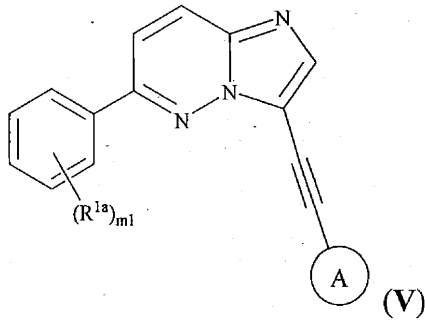


10

°

[本発明1036]

式(V)の化合物である、本発明1035の化合物またはその薬学的に許容される塩：



20

式中、

R^{1a} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

m_1 は1以上5以下の整数であり；

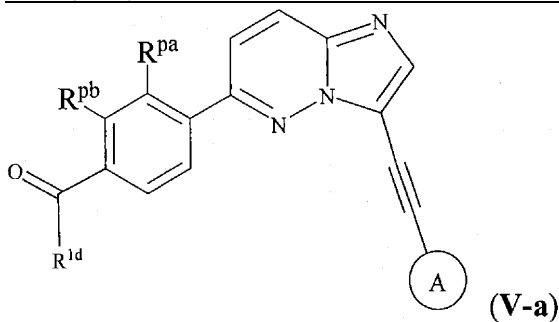
R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

30

[本発明1037]

式(V-a)の化合物である、本発明1036の化合物またはその薬学的に許容される塩：



40

式中、

R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

R^{pa} は水素、ハロゲン、 CN 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

50

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり;

R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって=Oを形成し; かつ

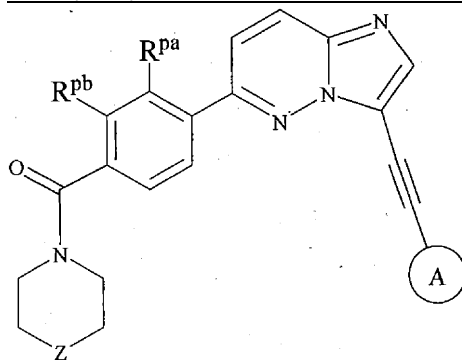
R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり; かつ

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1038]

式(V-b)の化合物である、本発明1036の化合物またはその薬学的に許容される塩:



(V-b)

式中、

Zは-O-または $-NR^{NZ}$ -であり;

R^{NZ} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり;

式中、

R^{Pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり;

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり;

R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって=Oを形成し; かつ

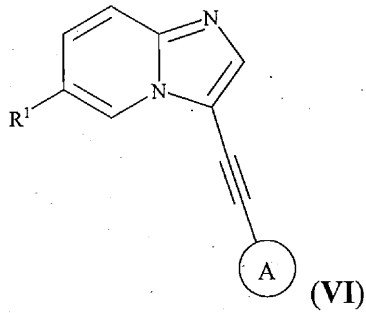
R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり; かつ

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1039]

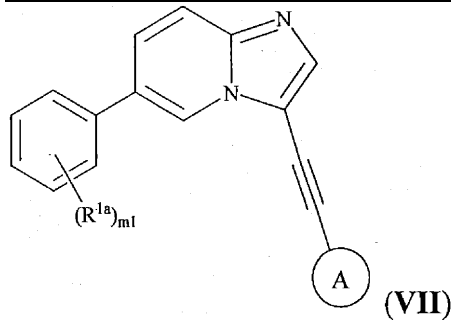
式(VI)の化合物である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩：



10

[本発明1040]

式(VII)の化合物である、本発明1039の化合物またはその薬学的に許容される塩：



20

式中、

R^{1a} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

m_1 は1以上5以下の整数であり；

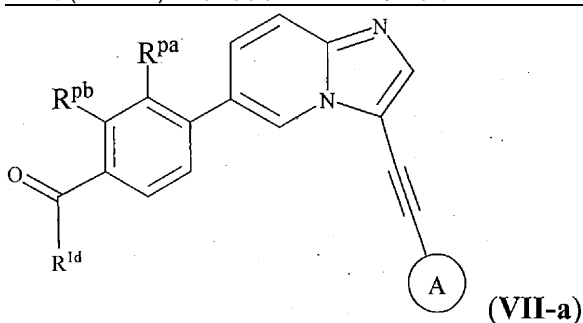
R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

30

[本発明1041]

式(VII-a)の化合物である、本発明1040の化合物またはその薬学的に許容される塩：



40

式中、

R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

式中、

R^{pa} は水素、ハロゲン、 CN 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

50

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;
 R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり;
 R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって=Oを形成し; かつ

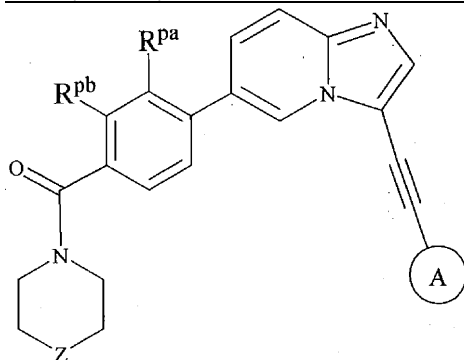
R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり; かつ

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1042]

式(VII-b)の化合物である、本発明1040の化合物またはその薬学的に許容される塩:



(VII-b)

式中、

Zは-O-または $-NR^{NZ}$ -であり;

R^{NZ} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり;

式中、

R^{Pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり;

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり;

R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり;

あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって=Oを形成し; かつ

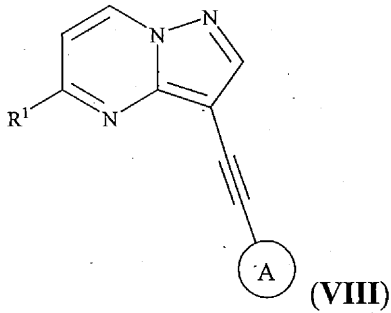
R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり; かつ

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1043]

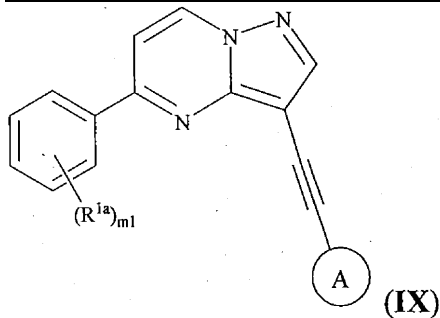
式(VIII)の化合物である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩：



10

[本発明1044]

式(IX)の化合物である、本発明1043の化合物またはその薬学的に許容される塩：



20

式中、

R^{1a} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

m_1 は1以上5以下の整数であり；

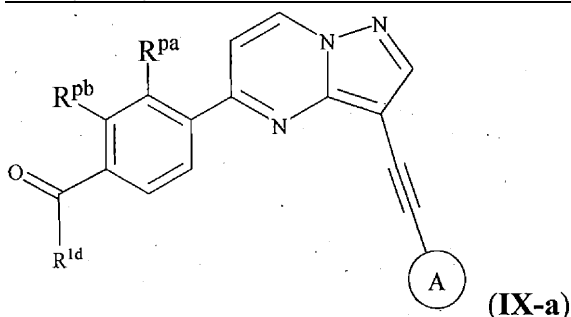
R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

30

[本発明1045]

式(IX-a)の化合物である、本発明1044の化合物またはその薬学的に許容される塩：



40

式中、

R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

R^{pa} は水素、ハロゲン、 CN 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

50

R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；
 R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって=Oを形成し； かつ

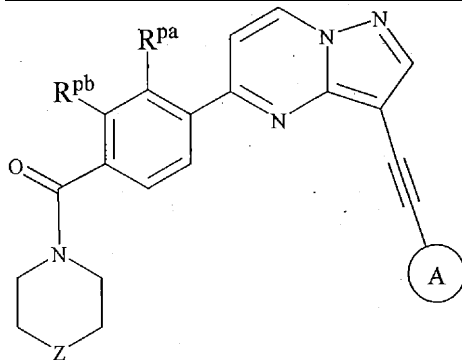
R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり； かつ

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり； かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1046]

式 (IX-b) の化合物である、本発明1044の化合物またはその薬学的に許容される塩：



(IX-b)

式中、

Zは-O-または $-NR^{Nz}$ -であり；

R^{Nz} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり；

R^{Pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって=Oを形成し； かつ

R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり； かつ

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり； かつ

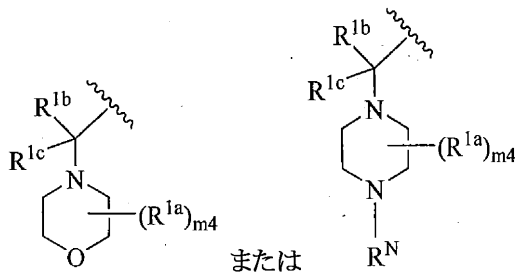
R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1047]

Zが-O-、-NH-、-NMe-、または-Net-である、本発明1034、1038、1042、および1046のいずれかの化合物。

[本発明1048]

R¹が下記式である、本発明1031、1035、1039、および1043のいずれかの化合物:



式中、

R^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、-CN、-OR^A、または-N(R^B)₂であり;

m4はそれぞれ独立して、原子価が許容する限り、1以上8以下の整数であり;

R^Aはそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^BおよびR^Nはそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

[本発明1049]

R^NがHである、本発明1048の化合物。

[本発明1050]

R^NがMeである、本発明1048の化合物。

[本発明1051]

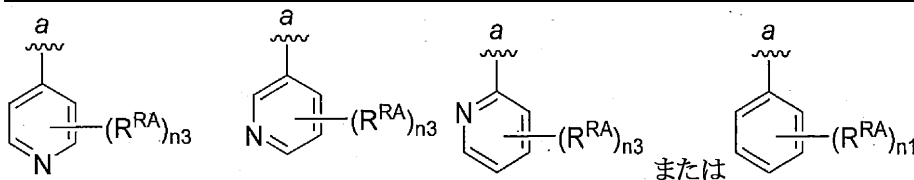
R^NがEtである、本発明1048の化合物。

[本発明1052]

R^{1b}およびR^{1c}がいずれも水素である、本発明1048～1051のいずれかの化合物。

[本発明1053]

環Aが下記式のうちの1つである、本発明1030～1052のいずれかの化合物:



式中、

aはアルキンへの結合点を示し;

R^{RA}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいアシル、-CN、-OR^{AO}、または-N(R^{AN})₂であり;

R^{AO}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり; かつ

R^{AN}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり; かつ

n3はそれぞれ独立して1以上4以下の整数である。

[本発明1054]

R^A がそれぞれ独立して水素、-CN、または置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

かつ

n_3 がそれぞれ独立して1または2である、

本発明1053の化合物。

[本発明1055]

環Aが下記式のうちの1つである、本発明1030～1054のいずれかの化合物：

-CN、-Cl、-CF₃、-CH₃、-Ph、-OH、-OCH₃、-OPh、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂CH₃、

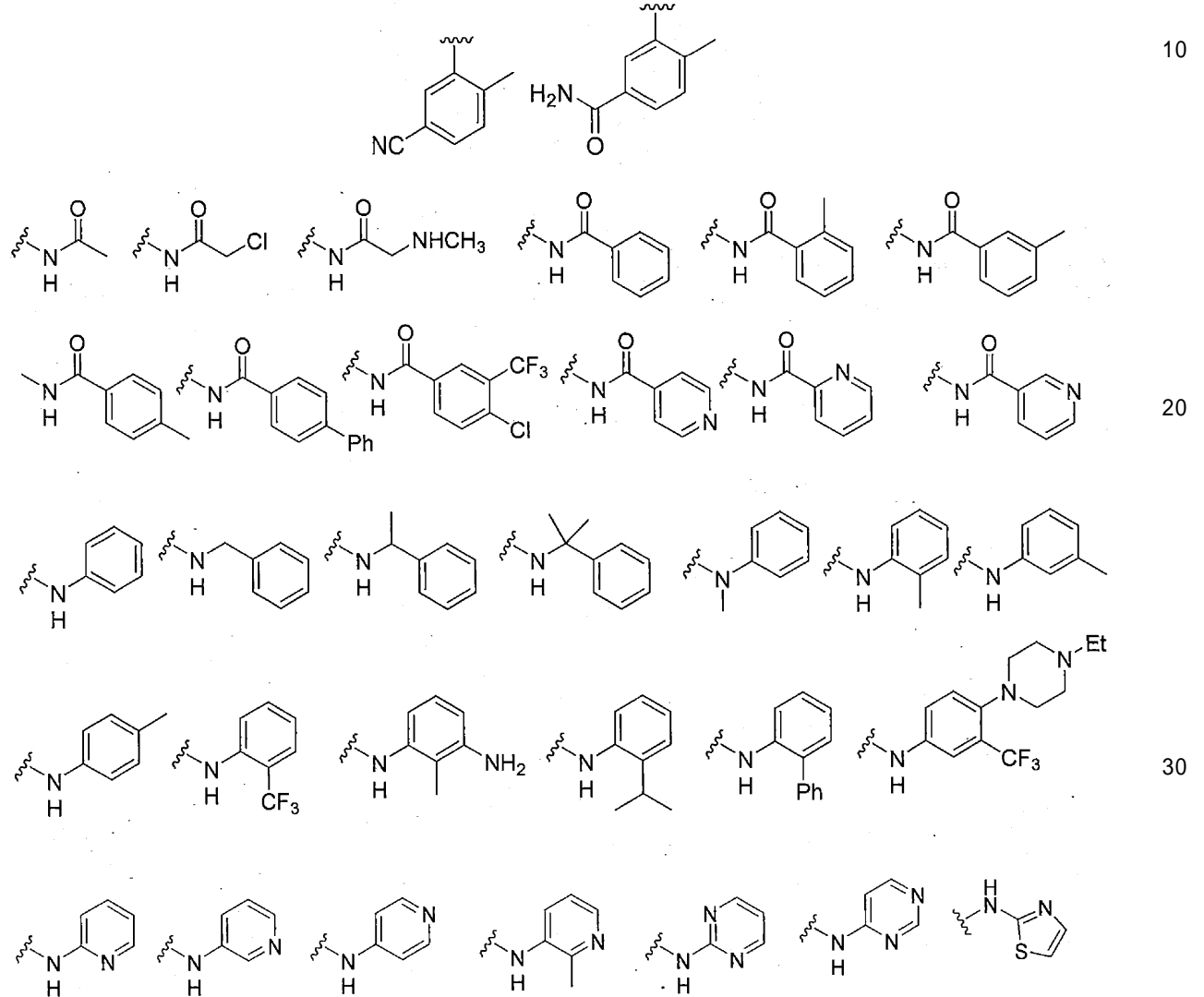
[本発明1056]

表1の化合物のうちの1つである、本発明1001の化合物。

[本発明1057]

本発明1001～1056のいずれかの化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1058]

治療有効量の前記化合物を含む、本発明1057の薬学的組成物。

[本発明1059]

MNK関連障害の処置のための、本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物の使用。

[本発明1060]

MNK関連障害がMNK1関連障害である、本発明1059の化合物または薬学的組成物の使用。

[本発明1061]

10

20

30

40

50

- MNK関連障害がMNK2関連障害である、本発明1059の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1062]
mTOR関連障害の処置のための、本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物の使用。
- [本発明1063]
PI3K関連障害の処置のための、本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物の使用。
- [本発明1064]
PI3K関連障害がPIK3 関連障害である、本発明1063の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1065]
PI3K関連障害がPIK3 関連障害である、本発明1063の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1066]
PI3K関連障害がPIK3 関連障害である、本発明1063の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1067]
PI3K関連障害がPIK3 関連障害である、本発明1063の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1068]
HER関連障害の処置のための、本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物の使用。
- [本発明1069]
HER関連障害がHER2関連障害である、本発明1068の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1070]
HER関連障害がHER3関連障害である、本発明1068の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1071]
JAK関連障害の処置のための、本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物の使用。
- [本発明1072]
JAK関連障害がJAK1関連障害である、本発明1071の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1073]
JAK関連障害がJAK2関連障害である、本発明1071の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1074]
JAK関連障害がJAK3関連障害である、本発明1071の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1075]
前記化合物が別の治療剤との組み合わせで使用される、本発明1059の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1076]
治療剤がキナーゼ阻害剤である、本発明1075の化合物または薬学的組成物の使用。
- [本発明1077]
キナーゼ阻害剤がJAK阻害剤である、本発明1076の化合物または組成物の使用。
- [本発明1078]
JAK阻害剤がJAK1阻害剤である、本発明1077の化合物または組成物の使用。
- [本発明1079]
JAK阻害剤がJAK2阻害剤である、本発明1077の化合物または組成物の使用。
- [本発明1080]
JAK阻害剤がJAK3阻害剤である、本発明1077の化合物または組成物の使用。
- [本発明1081]
キナーゼ阻害剤がPI3K阻害剤である、本発明1076の化合物または組成物の使用。

10

20

30

40

50

[本発明1082]PI3K阻害剤がPI3K 関連阻害剤である、本発明1081の化合物または組成物の使用。[本発明1083]PI3K阻害剤がPI3K 関連阻害剤である、本発明1081の化合物または組成物の使用。[本発明1084]PI3K阻害剤がPI3K 関連阻害剤である、本発明1081の化合物または組成物の使用。[本発明1085]PI3K阻害剤がPI3K 関連阻害剤である、本発明1081の化合物または組成物の使用。[本発明1086]治療剤がmTOR阻害剤である、本発明1075の化合物または組成物の使用。

10

[本発明1087]治療剤がHER阻害剤である、本発明1075の化合物または組成物の使用。[本発明1088]HER阻害剤がHER2阻害剤である、本発明1087の化合物または組成物の使用。[本発明1089]HER阻害剤がHER3阻害剤である、本発明1087の化合物または組成物の使用。[本発明1090]障害ががん、炎症性疾患、神経変性疾患、または代謝障害である、本発明1059～1089のいずれかの化合物または組成物の使用。[本発明1091]障害ががんである、本発明1090の化合物の使用。

20

[本発明1092]障害が固形腫瘍である、本発明1090の化合物の使用。[本発明1093]障害が血液腫瘍である、本発明1090の化合物の使用。[本発明1094]障害が代謝障害である、本発明1090の化合物の使用。[本発明1095]代謝障害が肥満である、本発明1094の化合物の使用。[本発明1096]代謝障害が糖尿病である、本発明1094の化合物の使用。

30

[本発明1097]障害が炎症性疾患である、本発明1090の化合物の使用。[本発明1098]障害が神経変性疾患である、本発明1090の化合物の使用。[本発明1099]神経変性疾患がアルツハイマー病である、本発明1090の化合物の使用。[本発明1100]神経変性疾患が自閉症または自閉症スペクトラムである、本発明1090の化合物の使用。[本発明1101]前記化合物または組成物が、それを必要とする対象に約0.001mg/kg～約100mg/kgを送達するのに十分な投与量レベルで投与される、本発明1059～1100のいずれかの化合物または組成物の使用。

40

[本発明1102]有効量の本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物を対象に投与する段階を含む、該対象においてMNK関連障害を処置する方法。[本発明1103]有効量の本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物を対象に投与する段階を含む、該対象においてmTOR関連障害を処置する方法。[本発明1104]

50

有効量の本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物を対象に投与する段階を含む、該対象においてHER関連障害を処置する方法。

[本発明1105]

HER関連障害がHER2関連障害である、本発明1104の方法。

[本発明1106]

HER関連障害がHER3関連障害である、本発明1105の方法。

[本発明1107]

有効量の本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物を対象に投与する段階を含む、該対象においてPI3K関連障害を処置する方法。

[本発明1108]

PI3K関連障害がPI3K 関連障害である、本発明1107の方法。

[本発明1109]

PI3K関連障害がPI3K 関連障害である、本発明1107の方法。

[本発明1110]

PI3K関連障害がPI3K 関連障害である、本発明1107の方法。

[本発明1111]

PI3K関連障害がPI3K 関連障害である、本発明1107の方法。

[本発明1112]

有効量の本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物を対象に投与する段階を含む、該対象においてJAK関連障害を処置する方法。

[本発明1113]

JAK関連障害がJAK1関連障害である、本発明1112の方法。

[本発明1114]

JAK関連障害がJAK2関連障害である、本発明1112の方法。

[本発明1115]

JAK関連障害がJAK3関連障害である、本発明1112の方法。

[本発明1116]

本発明1001～1056のいずれかの化合物または本発明1057もしくは1058の薬学的組成物と、該化合物または該組成物を対象に投与するための説明書とを含む、キット。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】 MNK1/2によるeIF4Eの活性化およびリン酸化を生じさせる細胞経路を示す(PNAS, 2010, 107(32): 13975-6)。

【発明を実施するための形態】

【0022】

定義

化学的定義

特定の官能基および化学用語の定義を以下にさらに詳細に記載する。化学元素はHandbook of Chemistry and Physics第75版、内表紙の元素周期表CAS版に従って同定され、特定の官能基は同書に記載のように一般的に定義される。さらに、有機化学の一般的原理、ならびに特定の官能性部分および反応性基は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; およびCaruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0023】

本明細書に記載の化合物は、1個または複数の不斉中心を含むことができ、したがって様々な異性体、例えば鏡像異性体および/またはジアステレオマーとして存在する。例えば、本明細書に記載の化合物は個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、または幾何異性

10

20

30

40

50

体の形態であってもよく、ラセミ混合物、および1つまたは複数の立体異性体が富化された混合物を含む、立体異性体の混合物の形態であってもよい。キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)、ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に公知の方法によって、異性体を混合物から単離することができ、あるいは、不斉合成によって好ましい異性体を調製することができる。例えばJacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); およびWilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての、あるいは、様々な異性体の混合物としての、本明細書に記載の化合物を包含する。

10

【0024】

ある値の範囲が列挙される場合、それは該範囲内の各値および部分範囲を包含するように意図されている。例えば、「C₁₋₆アルキル」はC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、およびC₅₋₆アルキルを包含するように意図されている。

【0025】

「アルキル」とは、1~20個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基のラジカルを意味する(「C₁₋₂₀アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~10個の炭素原子を有する(「C₁₋₁₀アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~9個の炭素原子を有する(「C₁₋₉アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~8個の炭素原子を有する(「C₁₋₈アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~7個の炭素原子を有する(「C₁₋₇アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~6個の炭素原子を有する(「C₁₋₆アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~5個の炭素原子を有する(「C₁₋₅アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~4個の炭素原子を有する(「C₁₋₄アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~3個の炭素原子を有する(「C₁₋₃アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1~2個の炭素原子を有する(「C₁₋₂アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は1個の炭素原子を有する(「C₁アルキル」)。いくつかの態様では、アルキル基は2~6個の炭素原子を有する(「C₂₋₆アルキル」)。C₁₋₆アルキル基の例としてはメチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソブチル(C₄)、n-ペンチル(C₅)、3-ペンタニル(C₅)、アミル(C₅)、ネオペンチル(C₅)、3-メチル-2-ブタニル(C₅)、tert-アミル(C₅)、およびn-ヘキシル(C₆)が挙げられる。アルキル基のさらなる例としてはn-ヘプチル(C₇)、n-オクチル(C₈)などが挙げられる。別途指定がない限り、アルキル基はそれぞれ独立して置換されていてもよい、すなわち、非置換である(「非置換アルキル」)かまたは1個もしくは複数の置換基で置換されている(「置換アルキル」)。特定の態様では、アルキル基は非置換C₁₋₁₀アルキル(例えば-CH₃)である。特定の態様では、アルキル基は置換C₁₋₁₀アルキルである。

20

30

【0026】

「アルケニル」とは、2~20個の炭素原子を有し、1個または複数の炭素-炭素二重結合を有し、かつ三重結合を有さない、直鎖状または分岐状の炭化水素基のラジカルを意味する(「C₂₋₂₀アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2~10個の炭素原子を有する(「C₂₋₁₀アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2~9個の炭素原子を有する(「C₂₋₉アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2~8個の炭素原子を有する(「C₂₋₈アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2~7個の炭素原子を有する(「C₂₋₇アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2~6個の炭素原子を有する(「C₂₋₆アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2~5個の炭素原子を有する(「C₂₋₅アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2~4個の炭素原子を有する(「C₂₋₄アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2~3個の炭素原子を有する(「C₂₋₃アルケニル」)。いくつかの態様では、アルケニル基は2個

40

50

の炭素原子を有する(「 C_2 アルケニル」)。1個または複数の炭素-炭素二重結合は内側にあってもよく(2-ブテニルのように)、末端にあってもよい(1-ブテニルのように)。 $C_2 \sim 4$ アルケニル基の例としてはエテニル(C_2)、1-プロペニル(C_3)、2-プロペニル(C_3)、1-ブテニル(C_4)、2-ブテニル(C_4)、ブタジエニル(C_4)などが挙げられる。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例としては上述の $C_2 \sim 4$ アルケニル基、およびペンテニル(C_5)、ペンタジエニル(C_5)、ヘキセニル(C_6)などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としてはヘプテニル(C_7)、オクテニル(C_8)、オクタトリエニル(C_8)などが挙げられる。別途指定がない限り、アルケニル基はそれぞれ独立して置換されていてもよい、すなわち、非置換である(「非置換アルケニル」)かまたは1個もしくは複数の置換基で置換されている(「置換アルケニル」)。特定の態様では、アルケニル基は非置換 $C_2 \sim 10$ アルケニルである。特定の態様では、アルケニル基は置換 $C_2 \sim 10$ アルケニルである。

10

【0027】

「アルキニル」とは、2~20個の炭素原子を有し、1個または複数の炭素-炭素三重結合を有し、かつ任意で1個または複数の二重結合を有する、直鎖状または分岐状の炭化水素基のラジカルを意味する(「 $C_2 \sim 20$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2~10個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 10$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2~9個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 9$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2~8個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 8$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2~7個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 7$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2~6個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2~5個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 5$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2~4個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 4$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2~3個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 3$ アルキニル」)。いくつかの態様では、アルキニル基は2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルキニル」)。1個または複数の炭素-炭素三重結合は内側にあってもよく(2-ブチニルのように)、末端にあってもよい(1-ブチニルのように)。 $C_2 \sim 4$ アルキニル基の例としてはエチニル(C_2)、1-プロピニル(C_3)、2-プロピニル(C_3)、1-ブチニル(C_4)、2-ブチニル(C_4)などが挙げられるがそれに限定されない。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例としては上述の $C_2 \sim 4$ アルキニル基、およびペンチニル(C_5)、ヘキシニル(C_6)などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としてはヘプチニル(C_7)、オクチニル(C_8)などが挙げられる。別途指定がない限り、アルキニル基はそれぞれ独立して置換されていてもよい、すなわち、非置換である(「非置換アルキニル」)かまたは1個もしくは複数の置換基で置換されている(「置換アルキニル」)。特定の態様では、アルキニル基は非置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。特定の態様では、アルキニル基は置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

20

30

【0028】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系中に3~10個の環炭素原子を有し(「 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル」)かつ0個のヘテロ原子を有する、非芳香族環状炭化水素基のラジカルを意味する。いくつかの態様では、カルボシクリル基は3~8個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 8$ カルボシクリル」)。いくつかの態様では、カルボシクリル基は3~6個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル」)。いくつかの態様では、カルボシクリル基は3~6個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル」)。いくつかの態様では、カルボシクリル基は5~10個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 10$ カルボシクリル」)。例示的な $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基としてはシクロプロピル(C_3)、シクロプロペニル(C_3)、シクロブチル(C_4)、シクロブテニル(C_4)、シクロペンチル(C_5)、シクロペンテニル(C_5)、シクロヘキシル(C_6)、シクロヘキセニル(C_6)、シクロヘキサジエニル(C_6)などが挙げられるがそれに限定されない。例示的な $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基としては上述の $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基、およびシクロヘプチル(C_7)、シクロヘプテニル(C_7)、シクロヘプタジエニル(C_7)、シクロヘプタトリエニル(C_7)、シクロオクチル(C_8)、シクロオクテニル(C_8)、ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル(C_7)、ピシクロ[2.2.2]オクタニル(C_8)などが挙げられるがそれに限定されない。例示的な $C_3 \sim 10$ カルボシクリル基としては上述の $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基、および

40

50

シクロノニル(C₉)、シクロノネニル(C₉)、シクロデシル(C₁₀)、シクロデセニル(C₁₀)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C₉)、デカヒドロナフタレニル(C₁₀)、スピロ[4.5]デカニル(C₁₀)などが挙げられるがそれに限定されない。前述の例が示すように、特定の態様では、カルボシクリル基は、単環式である(「単環式カルボシクリル」)か、または二環式系などの縮合環系、架橋環系、もしくはスピロ環系を含み(「二環式カルボシクリル」)、飽和していてもよく、部分不飽和でもよい。「カルボシクリル」は、上記定義のカルボシクリル環が1個または複数のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合し、ここで結合点がカルボシクリル環上にある、環系も含み、そのような場合、炭素数は炭素環系中の炭素数を引き続き示す。別途指定がない限り、カルボシクリル基はそれぞれ独立して置換されている(「置換カルボシクリル」)かまたは1個もしくは複数の置換基で置換されている(「置換カルボシクリル」)。特定の態様では、カルボシクリル基は非置換C₃ - ₁₀カルボシクリルである。特定の態様では、カルボシクリル基は置換C₃ - ₁₀カルボシクリルである。

10

【0029】

いくつかの態様では、「カルボシクリル」は、3~10個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である(「C₃ - ₁₀シクロアルキル」)。いくつかの態様では、シクロアルキル基は3~8個の環炭素原子を有する(「C₃ - ₈シクロアルキル」)。いくつかの態様では、シクロアルキル基は3~6個の環炭素原子を有する(「C₃ - ₆シクロアルキル」)。いくつかの態様では、シクロアルキル基は5~6個の環炭素原子を有する(「C₅ - ₆シクロアルキル」)。いくつかの態様では、シクロアルキル基は5~10個の環炭素原子を有する(「C₅ - ₁₀シクロアルキル」)。C₅ - ₆シクロアルキル基の例としてはシクロペンチル(C₅)およびシクロヘキシル(C₆)が挙げられる。C₃ - ₆シクロアルキル基の例としては上述のC₅ - ₆シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル(C₃)およびシクロブチル(C₄)が挙げられる。C₃ - ₈シクロアルキル基の例としては上述のC₃ - ₆シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル(C₇)およびシクロオクチル(C₈)が挙げられる。別途指定がない限り、シクロアルキル基はそれぞれ独立して非置換である(「非置換シクロアルキル」)かまたは1個もしくは複数の置換基で置換されている(「置換シクロアルキル」)。特定の態様では、シクロアルキル基は非置換C₃ - ₁₀シクロアルキルである。特定の態様では、シクロアルキル基は置換C₃ - ₁₀シクロアルキルである。

20

【0030】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素、および硫黄より選択される、3~10員非芳香環系のラジカルを意味する(「3~10員ヘテロシクリル」)。1個または複数の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許容する限り、炭素原子または窒素原子でありうる。ヘテロシクリル基は、単環式であってもよく(「単環式ヘテロシクリル」)、二環式系などの縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系であってもよく(「二環式ヘテロシクリル」)、飽和していてもよく、部分不飽和でもよい。二環式ヘテロシクリル環系は一方または両方の環中に1個または複数のヘテロ原子を含みうる。「ヘテロシクリル」は、上記定義のヘテロシクリル環が1個または複数のカルボシクリル基と縮合し、ここで結合点がカルボシクリル環またはヘテロシクリル環上にある、環系、あるいは、上記定義のヘテロシクリル環が1個または複数のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合し、ここで結合点がヘテロシクリル環上にある、環系も含み、そのような場合、環員数はヘテロシクリル環系中の環員数を引き続き示す。別途指定がない限り、ヘテロシクリルはそれぞれ独立して置換されている(「置換ヘテロシクリル」)かまたは1個もしくは複数の置換基で置換されている(「置換ヘテロシクリル」)。特定の態様では、ヘテロシクリル基は非置換3~10員ヘテロシクリルである。特定の態様では、ヘテロシクリル基は置換3~10員ヘテロシクリルである。

30

40

【0031】

いくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素、および硫黄より選択される、5~10員

50

非芳香環系である(「5~10員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素、および硫黄より選択される、5~8員非芳香環系である(「5~8員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素、および硫黄より選択される、5~6員非芳香環系である(「5~6員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様では、5~6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄より選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様では、5~6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄より選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様では、5~6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄より選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

10

【0032】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基としてはアジリジニル、オキシラニル、チオレニル(thiorennyl)が挙げられるがそれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基としてはアゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルが挙げられるがそれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としてはテトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンが挙げられるがそれに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としてはジオキサソラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、およびオキサゾリジン-2-オンが挙げられるがそれに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としてはトリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアアジアゾリニルが挙げられるがそれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としてはピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニル(thianyl)が挙げられるがそれに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としてはピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル(dithianyl)、およびジオキサニルが挙げられるがそれに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としてはトリアジナニル(triazinanyl)が挙げられるがそれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基としてはアゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルが挙げられるがそれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基としてはアゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルが挙げられるがそれに限定されない。C₆アリアル環に縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基(本明細書においては5,6-二環式複素環とも呼ばれる)としてはインドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられるがそれに限定されない。アリアル環に縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基(本明細書においては6,6-二環式複素環とも呼ばれる)としてはテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるがそれに限定されない。

20

30

【0033】

「アリアル」とは、芳香環系中で与えられる6~14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子を有する、単環式または多環式(例えば二環式もしくは三環式)の4n+2芳香環系(例えば、環状アレイ中で共有される6、10、または14個の電子を有する)のラジカルを意味する(「C₆₋₁₄アリアル」)。いくつかの態様では、アリアル基は6個の環炭素原子を有する(「C₆アリアル」; 例えばフェニル)。いくつかの態様では、アリアル基は10個の環炭素原子を有する(「C₁₀アリアル」; 例えば1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。いくつかの態様では、アリアル基は14個の環炭素原子を有する(「C₁₄アリアル」; 例えばアントラシル)。「アリアル」は、上記定義のアリアル環が1個または複数のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合し、ここでラジカルまたは結合点のアリアル環上にある、環系も含み、そのような場合、炭素原子数はアリアル環系中の炭素原子数を引き続き示す。別途指定がない限り、アリアル基はそれぞれ独立して置換されていてもよい、すなわち、非置換である(「非置換アリアル」)かまたは1個もしくは複数の置換基で置換されている(「置換アリアル」)。特定の態様では、アリアル基は非置換C₆₋₁₄アリアルである。特

40

50

定の態様では、アリール基は置換 C_{6-14} アリールである。

【0034】

「ヘテロアリール」とは、芳香環系中で与えられる環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素、および硫黄より選択される、単環式または二環式の5~10員 $4n+2$ 芳香環系(例えば、環状アレイ中で共有される6または10個の電子を有する)のラジカルを意味する(「5~10員ヘテロアリール」)。1個または複数の窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許容する限り、炭素原子または窒素原子でありうる。二環式ヘテロアリール環系は一方または両方の環中に1個または複数のヘテロ原子を含みうる。「ヘテロアリール」は、上記定義のヘテロアリール環が1個または複数のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合し、ここで結合点がヘテロアリール環上にある、環系を含み、そのような場合、環員数はヘテロアリール環系中の環員数を引き続き示す。「ヘテロアリール」は、上記定義のヘテロアリール環が1個または複数のアリール基と縮合し、ここで結合点がアリール環またはヘテロアリール環上にある、環系も含み、そのような場合、環員数は縮合(アリール/ヘテロアリール)環系中の環員数を示す。一方の環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基(例えばインドリル、キノリニル、カルバゾリルなど)では、結合点はいずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環(例えば2-インドリル)またはヘテロ原子を含まない環(例えば5-インドリル)の上でありうる。

10

【0035】

いくつかの態様では、ヘテロアリール基は、芳香環系中で与えられる環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素、および硫黄より選択される、5~10員芳香環系である(「5~10員ヘテロアリール」)。いくつかの態様では、ヘテロアリール基は、芳香環系中で与えられる環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素、および硫黄より選択される、5~8員芳香環系である(「5~8員ヘテロアリール」)。いくつかの態様では、ヘテロアリール基は、芳香環系中で与えられる環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素、および硫黄より選択される、5~6員芳香環系である(「5~6員ヘテロアリール」)。いくつかの態様では、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄より選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様では、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄より選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様では、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄より選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別途指定がない限り、ヘテロアリール基はそれぞれ独立して置換されていてよい、すなわち、非置換である(「非置換ヘテロアリール」)かまたは1個もしくは複数の置換基で置換されている(「置換ヘテロアリール」)。特定の態様では、ヘテロアリール基は非置換5~14員ヘテロアリールである。特定の態様では、ヘテロアリール基は置換5~14員ヘテロアリールである。

20

30

【0036】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としてはピロリル、フラニル、およびチオフェニルが挙げられるがそれに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としてはイミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルが挙げられるがそれに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としてはトリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられるがそれに限定されない。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としてはテトラゾリルが挙げられるがそれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としてはピリジニルが挙げられるがそれに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としてはピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられるがそれに限定されない。3個または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としてはそれぞれトリアジニルおよびテトラジニルが挙げられるがそれに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基としてはアゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルが挙げられる

40

50

がそれに限定されない。例示的な5,6-二環式ヘテロアリール基としてはインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルが挙げられるがそれに限定されない。例示的な6,6-二環式ヘテロアリール基としてはナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルが挙げられるがそれに限定されない。

【0037】

本明細書において定義されるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリール基、およびヘテロアリール基は置換されていてもよい(例えば「置換」もしくは「非置換」アルキル基、「置換」もしくは「非置換」アルケニル基、「置換」もしくは「非置換」アルキニル基、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル基、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル基、「置換」もしくは「非置換」アリール基、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基)。一般に、「置換された」という用語は、「任意で(optionally)」という用語が先行する場合であれ、そうでない場合であれ、ある基(例えば炭素原子または窒素原子)の上に存在する少なくとも1個の水素が、許容される置換基、例えば、安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応による変換などの変換を自発的に経ない化合物を置換時に生じさせる置換基で置き換えられることを意味する。別途指示がない限り、「置換された」基は、基の置換可能な1つまたは複数の位置において置換基を有するし、任意の所与の構造中の2つ以上の位置が置換されている場合、置換基は各位置において同一あるかまたは異なっている。「置換された」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基による置換、安定な化合物の形成を生じさせる本明細書に記載のいずれかの置換基による置換を含むように想定されている。本発明は、安定な化合物に到達するためのあらゆるそのような組み合わせを想定する。本発明において、窒素などのヘテロ原子は、該ヘテロ原子の原子価を満たしかつ安定な部分の形成を生じさせる、水素置換基および/または本明細書に記載の任意の好適な置換基を有する。

【0038】

例示的な炭素原子置換基としてはハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})₂、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀パーハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリール、および5~14員ヘテロアリールが挙げられるがそれに限定されず、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個のR^d基で置換されており;

あるいは、炭素原子上の2個のジェミナル水素は=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}、または=NOR^{cc}基で置き換えられており;

R^{aa}はそれぞれ独立してC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀パーハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個のR^{aa}基は一緒になって3~14員

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個のR^d基で置換されており；

R^bはそれぞれ独立して水素、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀パーハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個のR^b基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個のR^d基で置換されており；

10

R^cはそれぞれ独立して水素、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀パーハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリール、および5~14員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個のR^c基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個のR^d基で置換されており；

R^dはそれぞれ独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆パーハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、5~10員ヘテロアリールより選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個のR^g基で置換されており、あるいは、2個のジェミナルR^d置換基は一緒になって=Oまたは=Sを形成してもよく；

20

30

R^{ee}はそれぞれ独立してC₁₋₆アルキル、C₁₋₆パーハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、C₆₋₁₀アリール、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリールより選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個のR^g基で置換されており；

R^{ff}はそれぞれ独立して水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆パーハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールより選択され、あるいは、2個のR^{ff}基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個のR^g基で置換されており；

40

R^gはそれぞれ独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-ON(C₁₋₆アルキル)₂、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-N(C₁₋₆アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆アルキル)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、-N(OH)(C₁₋₆アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆アルキル、-SS(C₁₋₆アルキル)、-C(=O)(C₁₋₆アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆アルキル)、-OC(=O)(C₁₋₆アルキル)、-OCO₂(C₁₋₆アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆アルキル)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆アルキル)、-NHC(=O)(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)C(=O)(C₁₋₆アルキル)、-NHCO₂(C₁₋₆アルキル)、-NHC(=O)N(C₁₋₆アルキル)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C

50

C_{1-6} アルキル)、 $-OC(=NH)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-OSO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-Si(C_{1-6}$ アルキル) $_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}$ アルキル) $_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $C(=S)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=S)SC_{1-6}$ アルキル、 $-SC(=S)SC_{1-6}$ アルキル、 $-P(=O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-P(=O)(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} パーハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリールであり；あるいは、2個のジェミナル R^{9g} 置換基は一緒になって=Oまたは=Sを形成してもよく；ここで X^- は対イオンである。

10

【0039】

「ハロ」または「ハロゲン」とはフッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)、またはヨウ素(ヨード、-I)を意味する。

【0040】

窒素原子は、原子価が許容する限り置換されていても非置換でもよく、第一級、第二級、第三級、および第四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基としては水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールが挙げられるがそれに限定されず、あるいは、窒素原子に結合した2個の R^{cc} 基は一緒になって3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は上記定義の通りである。

20

【0041】

特定の態様では、窒素原子上に存在する置換基は窒素保護基(アミノ保護基とも呼ばれる)である。窒素保護基としては $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} アルキル(例えばアラルキル、ヘテロアラルキル)、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリール基が挙げられるがそれに限定されず、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は本明細書に定義の通りである。窒素保護基は当技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み入れられるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳述されている保護基を含む。

30

40

【0042】

アミド窒素保護基(例えば $-C(=O)R^{aa}$)としてはホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド

50

、2-メチル-2-(*o*-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、*o*-ニトロシンナミド、*N*-アセチルメチオニン、*o*-ニトロベンズアミド、および*o*-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが挙げられるがそれに限定されない。

【0043】

カルバメート窒素保護基(例えば-C(=O)OR^{aa})としてはメチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、2,7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサントール)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート(DB-*t*-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバメート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート(*t*-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバメート(Pyoc)、2-(*N,N*-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、*t*-ブチルカルバメート(BOC)、1-アダマンチルカルバメート(Adoc)、ビニルカルバメート(Voc)、アリルカルバメート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート(Ipaoc)、シンナミルカルバメート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバメート(Noc)、8-キノリルカルバメート、*N*-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート(Cbz)、*p*-メトキシベンジルカルバメート(Moz)、*p*-ニトロベンジルカルバメート、*p*-ブromoベンジルカルバメート、*p*-クロロベンジルカルバメート、2,4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート(Msz)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバメート(Dmoc)、4-メチルチオフェニルカルバメート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフェニルカルバメート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート(Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジルカルバメート、*p*-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート(Tcroc)、*m*-ニトロフェニルカルバメート、3,5-ジメトキシベンジルカルバメート、*o*-ニトロベンジルカルバメート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(*o*-ニトロフェニル)メチルカルバメート、*t*-アミルカルバメート、*S*-ベンジルチオカルバメート、*p*-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、*p*-デシルオキシベンジルカルバメート、2,2-ジメトキシアシルビニルカルバメート、*o*-(*N,N*-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1,1-ジメチル-3-(*N,N*-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1,1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、*p*-(*p*'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(*p*-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、*p*-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリ-*t*-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、ならびに2,4,6-トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるがそれに限定されない。

【0044】

10

20

30

40

50

スルホンアミド窒素保護基(例えば-S(=O)₂R^{aa})としてはp-トルエンスルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6,-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMSB)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドが挙げられるがそれに限定されない。

10

【0045】

他の窒素保護基としてはフェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド(Dts)、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体(STABASE)、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミン、第四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N-2,7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ(Fcm)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メシチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N,N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロムまたはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド(Nps)、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および3-ニトロピリジンスルフェンアミド(Npys)が挙げられるがそれに限定されない。

20

30

40

【0046】

特定の態様では、酸素原子上に存在する置換基は酸素保護基(ヒドロキシル保護基とも呼ばれる)である。酸素保護基としては-R^{aa}、-N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、および-P(=O)(NR^{bb})₂が挙げられるがそれに限定されず、ここでR^{aa}、R^{bb}、およびR^{cc}は本明細書に定義の通りである。酸素保護基は当技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み入れられるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳述されている保護基を含む。

50

【 0 0 4 7 】

例示的な酸素保護基としてはメチル、メトキシメチル(MOM)、メチルチオメチル(MTM)、
 t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキ
 シメチル(BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチ
 ル(p-AOM)、グアイアコールメチル(GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル
 (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2,2,2-トリクロロエトキシメ
 チル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMOR)、
 テトラヒドロピラニル(THP)、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニ
 ル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル(MTHP)、4-メトキシテ
 トラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS,S-ジオキシド、1-[(2-
 クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル(CTMP)、1,4-ジオキササン-2-イル
 10、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒド
 ロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロ
 エトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-
 メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシ
 リルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メ
 トキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル、3,4-ジメ
 トキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロ
 20、ベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル
 -2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、p,p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾ
 スベリル、トリフェニルメチル、-ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジ
 フェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メ
 チル、4-(4'-プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,4',4''-トリス(4,5
 -ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(レプリノイルオキシフェニル
)メチル、4,4',4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル
)ビス(4',4''-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニル
 メチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アント
 30、リル、1,3-ベンゾジスルフラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS,S-ジオキシド、トリメ
 チルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TESE)、トリエチルシリル(TIPS)、ジメチルイ
 ソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチルテキシルシリ
 ル、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジル
 シリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)
 、t-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセ
 テート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロ
 アセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテ
 ート、p-クロロフェノキシアセテート、3-フェニルプロピオネート、4-オキソペンタノエ
 ート(レプリネート)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノエート(レプリノイルジチオアセタ
 ール)、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、ベン
 40、ゾエート、p-フェニルベンゾエート、2,4,6-トリメチルベンゾエート(メシトエート)、
 アルキルメチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート(Fmoc)、アルキルエチ
 ルカーボネート、アルキル2,2,2-トリクロロエチルカーボネート(Troc)、2-(トリメチル
 シリル)エチルカーボネート(TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチルカーボネート(Psec)
 、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート(Peoc)、アルキルイソブチルカーボネ
 ート、アルキルビニルカーボネート、アルキルアリルカーボネート、アルキルp-ニトロフ
 50、フェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキルp-メトキシベンジルカー
 ボネート、アルキル3,4-ジメトキシベンジルカーボネート、アルキルo-ニトロベンジルカ
 ーボネート、アルキルp-ニトロベンジルカーボネート、アルキルS-ベンジルチオカーボネ
 ート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2-ヨードベン
 ゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o-(ジプロモメチル
)ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(

10

20

30

40

50

メチルチオメトキシ)ブチレート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート、o-(メトキシアシル)ベンゾエート、*p*-ナフトエート、ナイトレート、アルキルN,N,N',N'-テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2,4-ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メシレート)、ベンジルスルホネート、およびトシレート(Ts)が挙げられるがそれに限定されない。

【0048】

10

特定の態様では、硫黄原子上に存在する置換基は硫黄保護基(チオール保護基とも呼ばれる)である。硫黄保護基としては $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられるがそれに限定されず、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は本明細書に定義の通りである。硫黄保護基は当技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み入れられるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳述されている保護基を含む。

【0049】

20

これらのおよび他の例示的置換基は、詳細な説明、実施例、および添付の特許請求の範囲においてさらに詳しく記載されている。本発明は、置換基の上記の例示的リストによって限定されるようには決して意図されない。

【0050】

他の定義

本明細書において使用される「その薬学的に許容される形態」という用語は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、互変異性体、異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、および/または多形を意味する。

【0051】

30

特定の態様では、薬学的に許容される形態は薬学的に許容される塩である。本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内では、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、かつ妥当なベネフィット/リスク比に相応している、塩を意味する。薬学的に許容される塩は当技術分野において周知である。例えば、Bergeらは、参照により本明細書に組み入れられるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において、薬学的に許容される塩を詳述している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機および有機の酸および塩基から誘導される塩を含む。薬学的に許容される無毒の酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸と形成されるか、あるいはイオン交換などの当技術分野において使用される他の方法を使用して形成される、アミノ基の塩がある。他の薬学的に許容される塩としてはアジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルピン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトピオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリ

40

50

ン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としてはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、およびN+(C1~4アルキル)4塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩はナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適切な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、およびアリアルスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成される無毒のアンモニウムカチオン、四級アンモニウムカチオン、およびアミンカチオンを含む。

【0052】

特定の態様では、薬学的に許容される形態は水和物または溶媒和物である。本明細書において使用される「水和物」という用語は、水の1個または複数の分子と非共有結合的に会合している化合物を意味する。同様に、「溶媒和物」という用語は、有機溶媒の1個または複数の分子と非共有結合的に会合している化合物を意味する。

【0053】

特定の態様では、薬学的に許容される形態はプロドラッグである。本明細書において使用される「プロドラッグ」という用語は、親化合物を放出するために体内での変換を必要とする、親化合物の誘導体を意味する。特定の場では、プロドラッグは、親化合物に比べて改善された物性および/または送達性を有する。通常、プロドラッグは、親化合物に関連する薬学的特性および/または薬物動態学的特性を向上させるように設計されている。プロドラッグの利点はその物性、例えば親化合物に比べて向上した生理的pHでの非経口投与における水溶性に存在しうるし、あるいは、プロドラッグは消化管からの吸収を向上させるし、あるいは、プロドラッグは長期貯蔵における薬物安定性を向上させることができる。近年、プロドラッグの設計における利用のために、いくつかの種類の生体可逆性誘導体が開発された。The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction by Richard Silverman, published by Academic Press (1992)に例えば記載されているように、カルボキシル官能基またはヒドロキシル官能基を含む化合物のプロドラッグの種類としてエステルを使用することは、当技術分野において公知である。

【0054】

特定の態様では、薬学的に許容される形態は互変異性体である。本明細書において使用される「互変異性体」という用語は、水素原子の少なくとも1つのホルマール移動および原子価の少なくとも1つの変化(例えば単結合から二重結合へ、三重結合から単結合へ、またはその逆)により得られる2つ以上の相互変換可能な化合物を含む。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、およびpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性化(すなわち互変異性対を与える反応)は、酸または塩基によって触媒することができる。例示的な互変異性化としてはケトからエノールへの互変異性化; アミドからイミドへの互変異性化; ラクタムからラクチムへの互変異性化; エナミンからイミンへの互変異性化; およびエナミンから(異なる)エナミンへの互変異性化が挙げられる。

【0055】

特定の態様では、薬学的に許容される形態は異性体である。本明細書において使用される「異性体」という用語は、あらゆる幾何異性体および立体異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーなど)を含む。例えば、「異性体」は、本発明の範囲内にある、シス異性体およびトランス異性体、E-異性体およびZ-異性体、R-鏡像異性体およびS-鏡像異性体、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、そのラセミ混合物、および他のその混合物を含む。例えば、いくつかの態様では、対応する鏡像異性体を実質的に含まない異性体/鏡像異性体を与えることができ、これを「光学的に富化された」と呼ぶこともできる。本明細書において使用される「光学的に富化された」とは、本化合物が、著しく他より大きな割合の1つの鏡像異性体で構成されることを意味する。特定の態様では、本発明の化合物は少なくとも約90重量%の好ましい鏡像異性体で構成される。他の態様では、本化合物は少なくとも約95重量%、98重量%、または99重量%の好ましい鏡像異性体で構成され

10

20

30

40

50

る。好ましい鏡像異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む当業者に公知の任意の方法によってラセミ混合物から単離することができるか、または不斉合成によって調製することができる。例えばJacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照。

【 0 0 5 6 】

特定の態様では、薬学的に許容される形態は多形である。本明細書において使用される「多形」という用語は、2つ以上の結晶形/結晶構造で存在する結晶性化合物を意味する。多形性が結晶充填の差の結果として存在する場合、それを充填多形性と呼ぶ。また、多形性は、立体配座多形性における同じ分子の異なる配座異性体の存在により生じうる。擬多形性においては、異なる結晶の種類は水和または溶媒和の結果である。

10

【 0 0 5 7 】

投与が想定される「対象」としては、ヒト(すなわち、任意の年齢群の男性もしくは女性、例えば、小児対象(例えば乳幼児、児童、青年)または成人対象(例えば若年成人、中年成人、もしくは高齢成人))および/または他の霊長類(例えばカニクイザル、アカゲザル); ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および/またはイヌなどの商業的に重要な哺乳動物を含む哺乳動物; ならびに/あるいはニワトリ、アヒル、ガチョウ、および/またはシチメンチョウなどの商業的に重要な鳥類を含む鳥類が挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、対象は動物である。動物はいずれかの性別の動物でありうるし、任意の発育段階でありうる。特定の態様では、動物は哺乳動物である。特定の態様では、対象はヒトである。特定の態様では、対象はイヌ、ネコ、雌ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの飼育動物である。特定の態様では、対象はイヌまたはネコなどの伴侶動物である。特定の態様では、対象は雌ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜動物である。特定の態様では、対象は動物園動物である。別の態様では、対象はげっ歯類(例えばマウス、ラット)、イヌ、ブタ、または非ヒト霊長類などの研究用動物である。特定の態様では、動物は遺伝子改変動物である。特定の態様では、動物はトランスジェニック動物である。

20

30

【 0 0 5 8 】

「処置する」、「処置すること」、および「処置」は、ある状態(例えば「MNK1またはMNK2関連」疾患、障害、または状態、例えば、MNK1および/またはMNK2が役割を果たすことが知られている疾患、障害、または状態)に対象が罹患している間に行われる、該状態の重症度を減少させるかまたは該状態の進行を遅延もしくは減速させる行為(「治療的処置」)を包含する。

【 0 0 5 9 】

本明細書において使用される「阻害」、「阻害すること」、および「阻害する」とは、対照に比べて特定の生物学的プロセスの活性を減少させるか、減速させるか、停止させるか、または妨害する、化合物の能力を意味する。特定の態様では、生物学的プロセスはインビトロ(例えば生化学アッセイまたは細胞アッセイ)である。特定の態様では、生物学的プロセスはインビボである。

40

【 0 0 6 0 】

化合物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を誘発するために、例えばある状態を処置するのに十分な量を意味する。当業者が認識するように、本明細書に記載の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置される状態、投与様式、ならびに対象の年齢および健康などの要因に応じて変動しうる。有効量は治療的処置および予防的処置を包含する。

【 0 0 6 1 】

化合物の「治療有効量」とは、ある状態の処置における治療上の恩恵を与えるために、

50

または該状態に関連する1つもしくは複数の症状を遅延させるかもしくは最小化するのに十分な量のことである。化合物の治療有効量とは、ある状態の処置における治療上の恩恵を与える、単独のまたは他の治療薬と組み合わせた治療剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、治療全体を改善する量、状態の症状もしくは原因を減少させるかもしくは回避する量、または別の治療剤の治療有効性を向上させる量を包含しうる。いくつかの態様では、治療有効量は、細胞増殖を阻害するかまたは細胞死を誘導するために有効な量である。

【0062】

化合物の「予防有効量」とは、ある状態、または該状態に関連する1つもしくは複数の症状を予防するために、あるいはその再発を予防するのに十分な量のことである。化合物の予防有効量とは、ある状態の予防において予防上の恩恵を与える、単独のまたは他の剤と組み合わせた治療剤の量を意味する。「予防有効量」という用語は、予防全体を改善する量、または別の予防剤の予防有効性を向上させる量を包含しうる。

10

【0063】

本明細書において使用される「キナーゼ」という用語は、ホスフェート基をドナー分子からアクセプター分子、例えばタンパク質または脂質分子のアミノ酸残基に移動させることができる酵素のクラスを表す。キナーゼの非限定的な代表例としては、

Abl, ACK, Akt1/PKB α , Akt2/PKB β , Akt3/PKB γ , ALK1, ALK2, Alk4,
 AMPK α 1/ β 1/ γ 1, AMPK α 1/ β 1/ γ 2, AMPK α 1/ β 1/ γ 3, AMPK α 1/ β 2/ γ 1, AMPK α 2/ β 1/ γ 1,
 AMPK α 2/ β 2/ γ 2, Abl2, ARKS, Ask1, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, BARK1, Blk,
 Bmx, B-Raf, Brk, BrSK1, BrSK2, Btk, CaMK1 α , CaMK1 β , CaMK1 γ , CaMK1 δ ,
 CAMK2 α , CaMK2 β , CAMK2 δ , CAMK2 γ , CAMK4, CAMKK1, CAMKK2, CDK1,
 CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, CDK1/サイクリンB, CDK2/サイクリンA,
 CDK2/サイクリンE, CDK3/サイクリンE, CDK5/p25, CDK5/p35, CDK6/サイクリンD3, CDK7/サイクリン
 H/MAT1, CDK9/サイクリンT1, CHK1, CHK2, CK1(γ), CK1 δ , CK2 α 1, CK2 α 2, cKit, c-RAF, 10
 CLK1, CLK2, CLK3, COT, Csk, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DCAMLK2, DDR2, DMPK,
 DRAK1, DYRK1A, DYRK2, DYRK3, eEF2K, EGFR, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4,
 EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, ErbB4, Erk1, Erk2,
 FAK, Fer, Fes, FGFR1, Flt2, Flt4, FLT3 D835Y, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Fgr, Flt1, Flt3,
 Fms, FRK, FynA, GCK, GPRK5, GRK2, GRK4, GRK6, GRK7, GSK3 α , GSK3 β , Hck,
 HER2, HER4, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, IGF1R, IKK β , IKK α , IKK ϵ , IR, InsR, IRR, 20
 IRAK1, IRAK2, IRAK4, Itk, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, Kit, Lck,
 LIMK1, LKB1, LOK, LRRK2, Lyn A, Lyn B, MAPK1, MAPK2, MAPK12, MAPKAP-
 K2, MAPKAP-K3, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5, MARK1, MARK2,
 MARK3, MARK4, MELK, MEK1, MEK2, MEKK2, MEKK3, Mer, Met, MET M1250T,
 MINK, MKK4, MKK6, MKK7 β , MLCK, MLK1, MLK3, MNK1, MNK2, MRCK α ,
 MRCK β , MSK1, MSK2, MSSK1, STK23, STK4, STK3, STK24, MST1, MST2, MST3,
 MST4, MUSK, mTOR, MYO3 β , MYT1, NDR1, NEK11, NEK2, NEK3, NEK6, NEK7,
 NEK9, NLK, NUAK2, p38 α , p38 β , p38 δ , p38 γ , p70S6K, S6K, SRK, PAK1/CDC42, 30
 PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PAR-1B α , PASK, PBK, PDGFR α , PDGFR β , PDK1,
 PEK, PHKG2, PI3K α , PI3K β , PI3K γ , PI3K δ , Pim1, Pim2, PKA α , PKA β , PKA γ ,
 PKA(b), PKA, PKB α , PKB β , PKB γ , PKC α , PKC β 1, PKC β 2, PKC β 11, PKC δ , PKC ϵ ,
 PKC γ , PKC μ , PKC η , PKC ι , PKC θ , PKC ζ , PKD1, PKD2, PKD3, PKG1 α , PKG1B, PKN1,
 PKN2, PKR, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, Polo, PRAK, PRK2, PrKX, PTK5, PYK2, QIK,
 Raf1, Ret, RIPK2, RIPK5, ROCK1, ROCK2, RON, ROS, Rse, RSK1, RSK2, RSK3,
 RSK4, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK1, SGK2, SGK3, SIK, MLCK, SLK, Snk, 40
 Src, SRPK1, SRPK2, STK33, SYK, TAK1-TAB1, TAK1, TBK1, TAO1, TAO2, TAO3,
 TBK1, TEC, TESK1, TGF β R1, TGF β R2, Tie2, TLK2, TrkA, TrkB, TrkC, TSSK1, TSSK2,
 TTK, TXK, TYK2, TYRO3, ULK1, ULK2, WEE1, WNK2, WNK3, Yes1, YSK1, ZAK,
 ZAP70, ZC3, および ZIPK

が挙げられる。

【 0 0 6 4 】

「増殖性疾患」という用語は、細胞の分裂による異常な成長または伸長によって生じる
 疾患を意味する(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Pre
 ss: Cambridge, UK, 1990)。増殖性疾患は1) 通常は静止状態の細胞の病的増殖; 2) 正常 50

な位置からの細胞の病的遊走(例えば新生細胞の転移); 3) マトリックスメタロプロテイナーゼ(例えばコラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、およびエラスターゼ)などのタンパク質分解酵素の病的発現; または4) 増殖性網膜症および腫瘍転移におけるような病的血管新生に関連しうる。例示的な増殖性疾患としてはがん(すなわち「悪性新生物」)、良性新生物、血管新生または血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫疾患が挙げられる。

【0065】

「新生物」および「腫瘍」という用語は、本明細書においては互換的に使用され、腫瘍の成長が正常組織の成長を上回りかつ正常組織の成長と調和しない異常な組織腫瘍を意味する。新生物または腫瘍は以下の特性に応じて「良性」または「悪性」でありうる: 細胞分化(形態および機能性を含む)の程度、成長速度、局所浸潤、ならびに転移。「良性新生物」は、一般に高分化型であり、悪性新生物よりも遅い成長を示すことを特徴としており、起源部位に局在化されたままとどまる。さらに、良性新生物は、浸潤または遠隔部位に転移する能力を有さない。例示的な良性新生物としては脂肪腫、軟骨腫、腺腫、アクリコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、および脂腺過形成が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの場合では、特定の「良性」腫瘍は後に、腫瘍新生細胞の亜集団のさらなる遺伝的变化に由来しうる悪性新生物を生じさせることがあり、これらの腫瘍は「前悪性新生物」と呼ばれる。前悪性新生物の一例は奇形腫である。対照的に、「悪性新生物」は一般に低分化型であり(退形成)、周囲組織の進行性の浸潤および破壊を伴う急速な成長を示すことを特徴とする。さらに、悪性新生物は一般に、遠隔部位に転移する能力を有する。

【0066】

「転移」、「転移性の」、または「転移する」という用語は、原発性腫瘍または初発腫瘍から別の臓器または組織へのがん性細胞の伝播または遊走を意味し、通常は、続発性(転移性)腫瘍が位置する臓器または組織の組織型ではなく原発性腫瘍または初発腫瘍の組織型である「続発性腫瘍」または「続発性細胞塊」の存在によって同定可能である。例えば、骨に遊走した前立腺がんは、転移前立腺がんと呼ばれ、骨組織中で増殖するがん性前立腺がん細胞を含む。

【0067】

本明細書において使用される「がん」という用語は悪性新生物を意味する(Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990)。例示的ながんとしては以下が挙げられるがそれに限定されない: 聴神経腫瘍; 腺がん; 副腎がん; 肛門がん; 血管肉腫(例えばリンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管肉腫); 虫垂がん; 良性単クローン性 グロブリン血症; 胆道がん(例えば胆管細胞癌); 膀胱がん; 乳がん(例えば乳腺癌、乳頭癌、乳房がん、髄様癌); 脳がん(例えば髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫(例えば星状細胞腫、乏突起神経膠腫)、髄芽腫); 気管支がん; カルチノイド腫瘍; 子宮頸がん(例えば子宮頸部腺癌); 絨毛癌; 脊索腫; 頭蓋咽頭腫; 結腸直腸がん(例えば結腸がん、直腸がん、結腸直腸腺癌); 結合組織がん; 上皮癌; 上皮腫; 内皮肉腫(例えば、カボジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫); 子宮内膜がん(例えば子宮がん、子宮肉腫); 食道がん(例えば食道腺癌、パレット腺癌); ユーイング肉腫; 眼がん(例えば眼球内黒色腫、網膜芽腫); 家族性過好酸球増加症; 胆嚢がん; 胃がん(例えば胃腺癌); 消化管間質腫瘍(GIST); 胚細胞がん; 頭頸部がん(例えば頭頸部扁平上皮癌、口腔がん(例えば口腔扁平上皮癌)、咽喉頭がん(例えば喉頭がん、咽頭がん、上咽頭がん、中咽頭がん)); 造血器がん(例えば、急性リンパ性白血病(ALL)(例えばB細胞ALL、T細胞ALL)、急性骨髄性白血病(AML)(例えばB細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髄性白血病(CML)(例えばB細胞CML、T細胞CML)、および慢性リンパ性白血病(CLL)(例えばB細胞CLL、T細胞CLL)などの白血病); ホジキンリンパ腫(HL)(例えばB細胞HL、T細胞HL)ならびに非ホジキンリンパ腫(NHL)(例えば、びまん性大細胞リンパ腫(DLCL)(例えばびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯B細胞リンパ腫(例えば粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リ

10

20

30

40

50

ンパ腫、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫)、縦隔原発B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(すなわちワルデンシュトレームマクログロブリン血症)、ヘアリーセル白血病(HCL)、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、および原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫などのB細胞NHL; ならびに前駆Tリンパ芽球性リンパ腫/白血病、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)(例えば皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)(例えば菌状息肉腫、セザリー症候群)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞リンパ腫)などのT細胞NHL)などのリンパ腫; 上記の1つまたは複数の白血病/リンパ腫の混合; ならびに多発性骨髄腫(MM)、重鎖病(例えば鎖病、鎖病、μ鎖病); 血管芽腫; 下咽頭がん; 炎症性筋線維芽細胞腫瘍; 免疫細胞アミロイドーシス; 腎がん(例えば腎芽腫・別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌); 肝がん(例えば肝細胞がん(HCC)、悪性肝細胞癌); 肺がん(例えば気管支原性肺癌、小細胞肺がん(SCLC)、非小細胞肺がん(NSCLC)、肺腺癌); 平滑筋肉腫(LMS); 肥満細胞症(例えば全身性肥満細胞症); 筋肉がん; 骨髄異形成症候群(MDS); 中皮腫; 骨髄増殖性障害(MPD)(例えば真性多血症(PV)、本態性血小板増加症(ET)、原因不明性骨髄様化生(AMM)・別名は骨髄線維症(MF)、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、好酸球増加症候群(HES)); 神経芽腫; 神経線維腫(例えば神経線維腫症(NF)1型および2型、神経鞘腫症); 神経内分泌がん(例えば胃腸膵管系神経内分泌腫瘍(GEP-NET)、カルチノイド腫瘍); 骨肉腫(例えば骨がん); 卵巣がん(例えば嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌); 乳頭腺癌; 膵がん(例えば膵臓腺癌、管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMN)、膵島腫瘍); 陰茎がん(例えば陰茎および陰嚢のパジエット病); 松果体腫; 原始神経外胚葉性腫瘍(PNT); 形質細胞性腫瘍; 腫瘍随伴症候群; 上皮内新生物; 前立腺がん(例えば前立腺腺癌); 直腸がん; 横紋筋肉腫; 唾液腺がん; 皮膚がん(例えば扁平上皮癌(SCC)、ケラトアカントーマ(KA)、黒色腫、基底細胞癌(BCC)); 小腸がん(例えば虫垂がん); 軟部組織肉腫(例えば悪性線維性組織球腫(MFH)、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫(MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫); 脂腺癌; 小腸がん; 汗腺癌; 滑膜腫; 精巣がん(例えば精上皮腫、精巣胎児性癌); 甲状腺がん(例えば甲状腺乳頭癌、甲状腺乳頭癌(PTC)、甲状腺髄様がん); 尿道がん; 膣がん; ならびに外陰がん(例えば外陰部パジエット病)。

【0068】

「血管新生」という用語は、新たな血管の形成および成長を意味する。正常な血管新生は、健康な対象の体内で、創傷治癒中に、かつ傷害後の組織への血流を回復させるために生じる。身体は、いくつかの手段、例えば血管新生刺激増殖因子および血管新生阻害剤を通じて血管新生を制御する。多くの疾患状態、例えばがん、糖尿病性失明、加齢黄斑変性、関節リウマチ、および乾癬は、異常な(すなわち増加したまたは過剰な)血管新生を特徴とする。異常な血管新生とは、正常な体内でのそれよりも大規模な血管新生、特に、正常な血管新生(例えば月経または創傷治癒)とは関係がない成人における血管新生を意味する。異常な血管新生は、患部組織に流れ込みかつ/または正常組織を破壊する新たな血管を生じさせることがあり、がんの場合、新たな血管は、腫瘍細胞が循環中に逃避して他の臓器に留まることを可能にする(腫瘍転移)。

【0069】

本明細書において使用される「炎症性疾患」とは、炎症により引き起こされるか、炎症により生じるか、または炎症を生じさせる、疾患を意味する。また、「炎症性疾患」という用語は、異常な組織損傷および/または細胞死を生じさせるマクロファージ、顆粒球、および/またはTリンパ球による過剰応答を引き起こす、制御異常の炎症反応を意味する。炎症性疾患は、急性炎症状態または慢性炎症状態でありうるし、感染症により、または感染症ではない原因により生じうる。炎症性疾患としては以下が挙げられるがそれに限定されない: アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、自己免疫障害、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、リウマチ性多発筋痛症(PMR)、痛風関節炎、変形性関節症、腱炎、滑液包炎、乾癬、嚢胞性線維症、骨関節炎、関節リウマチ、炎症性関節炎、シェーグレン症候群、巨細胞性動脈炎、進行性全身性硬化症(強皮症)、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚

10

20

30

40

50

筋炎、天疱瘡、類天疱瘡、糖尿病(例えばI型)、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、グッドパスチャー病、混合性結合組織病、硬化性胆管炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性貧血、炎症性皮膚疾患、通常間質性肺炎(UIP)、石綿肺、珪肺症、気管支拡張症、ペリリウム症、滑石肺、じん肺、サルコイドーシス、剥離性間質性肺炎、リンパ球様間質性肺炎、巨細胞性間質性肺炎、細胞性間質性肺炎、外因性アレルギー性肺炎、ウエゲナー肉芽腫症ならびに関連型の血管炎(側頭動脈炎および結節性多発動脈炎)、炎症性皮膚疾患、肝炎、遅延型過敏反応(例えばポイズンアイビー皮膚炎)、肺炎、気道炎、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、脳炎、即時型過敏反応、喘息、枯草熱、アレルギー、急性アナフィラキシー、リウマチ熱、糸球体腎炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、膀胱炎、慢性胆嚢炎、虚血(虚血傷害)、再灌流傷害、同種移植片拒絶反応、宿主対移植片拒絶反応、虫垂炎、動脈炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎、絨毛羊膜炎、結膜炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、脊髄炎、心筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、直腸炎、前立腺炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、精巣炎、扁桃炎、尿道炎、膀胱炎、ぶどう膜炎、膈炎、血管炎、外陰炎、外陰膈炎、血管炎、慢性気管支炎、骨髄炎、視神経炎、側頭動脈炎、横断性脊髄炎、壊死性筋膜炎、ならびに壊死性腸炎。

【0070】

本明細書において使用される「自己免疫疾患」とは、体内に通常存在する物質および組織に対する対象の体内での不適切な免疫応答により生じる疾患を意味する。言い換えれば、免疫系は身体の何らかの部分の病原体と取り違え、自身の細胞を攻撃する。これは、特定の臓器に限定されるか(例えば自己免疫性甲状腺炎)、または異なる場所における特定の組織に影響しうる(例えば、肺および腎臓の両方における基底膜を冒しうるグッドパスチャー病)。通常、自己免疫疾患の処置は免疫抑制剤、例えば、免疫応答を減少させる医薬による。例示的な自己免疫疾患としては以下が挙げられるがそれに限定されない: 糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、壊死性血管炎、リンパ節炎、結節性動脈周囲炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、皮膚筋炎/多発性筋炎、抗リン脂質抗体症候群、強皮症、尋常性天疱瘡、ANCA関連血管炎(例えばウエゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎)、ぶどう膜炎、シェーグレン症候群、クローン病、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム関節炎、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、および心筋症。

【0071】

「自己炎症性疾患」という用語は、自己免疫疾患と類似してはいるが異なる疾患の分類を意味する。自己炎症性疾患および自己免疫疾患は、どちらの障害群も、対象自身の組織を免疫系が攻撃することにより生じ、炎症の増加を生じさせるという点で、共通の特徴を有している。自己炎症性疾患では、対象の自然免疫系が原因不明の炎症を引き起こす。自然免疫系は、対象中で自己抗体または抗原に遭遇したことがなかったとしても、反応する。自己炎症性障害は、発熱、発疹、または関節腫脹などの症状を生じさせる、炎症の激しい発症を特徴とする。これらの疾患は、重要臓器における血液タンパク質の致命的となる可能性のある蓄積であるアミロイドーシスの危険性も伴う。自己炎症性疾患としては以下が挙げられるがそれに限定されない: 家族性地中海熱(FMF)、新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、腫瘍壊死因子(TNF)受容体関連周期熱症候群(TRAPS)、インターロイキン1受容体アンタゴニスト欠損症(DIRA)、およびベーチェット病。

【0072】

本明細書において使用される「神経変性疾患」という用語は、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病を含むパーキンソン症候群、アルツハイマー病を代表とする認知症、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、線条体黒質変性症、シャイ・ドレーガー症候群、およびオリブ橋小脳萎縮症を含む多系統萎縮症、脊髄小脳失調症1型、脊髄小脳失調症2型、脊髄小脳失調症3型(マシャド・ジョセフ病、MJD)、脊髄小脳失調症6型、脊髄小脳失調症7型、

10

20

30

40

50

脊髄小脳失調症12型、および歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症を含む任意の種類の脊髄小脳失調症、または多発性硬化症を代表とする、運動ニューロン疾患、ならびに、自閉症および自閉症スペクトラム障害(例えばアスペルガー症候群またはMendelsohnn症候群)を意味する。

【0073】

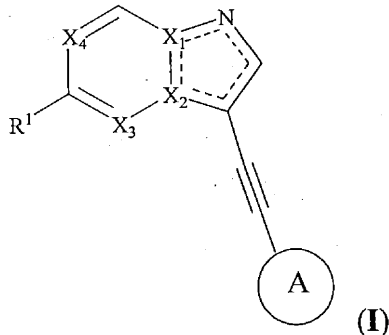
特定の態様の詳細な説明

本発明は、キナーゼ阻害剤としての二環式アルキン誘導体を提供する。特に、提供される化合物は、MAPキナーゼ相互作用キナーゼ1および2(MNK1および/またはMNK2)の阻害剤として作用する。提供される化合物およびその薬学的組成物は、MNK1もしくはMNK2の異常活性、またはMNK1およびMNK2が役割を果たすMNK1経路もしくはMNK2経路の制御異常(例えばMNK過剰発現、eIF4E過剰発現、P38 MAPKキナーゼ経路)に関連する疾患を処置する上で有用である。例えば、提供される化合物およびその薬学的組成物は、がん(固形腫瘍、非固形がん、および血液がんなどの)、炎症性疾患、神経変性疾患(アルツハイマー病、自閉症、または自閉症スペクトラム障害(例えばアスペルガー症候群もしくはMendelsohnn症候群などの))、あるいは代謝障害(糖尿病、高脂血症、および肥満などの)を予防および/または処置するために使用することができる。

【0074】

化合物

一局面では、本発明は、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される形態(その薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグなど)を提供する：



式中、

X_1 および X_2 は独立して N または C であり；

X_3 および X_4 は独立して N または CR^2 であり；

但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうち少なくとも2つは N であり；

は、原子価が許容する限り、単結合または二重結合であり；

R^1 は独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリルアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリルアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；

R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり、

環Aは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい5,6-二環式ヘテロアリールであり；

R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり； かつ

R^Bはそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル、置換されていてもよいC₃ - 6カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

【0075】

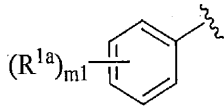
特定の態様では、薬学的に許容される形態は薬学的に許容される塩である。

【0076】

本明細書において一般的に定義されるように、R¹は独立して水素、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル、置換されていてもよいC₃ - 6カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、置換されていてもよいC₃ - 6カルボシクリルアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリルアルキル、-CN、-OR^A、または-N(R^B)₂である。いくつかの態様では、R¹は水素である。いくつかの態様では、R¹は置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。いくつかの態様では、R¹は置換C₁ - 6アルキルである。いくつかの態様では、R¹は非置換C₁ - 6アルキルである。いくつかの態様では、R¹はメチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの態様では、R¹は置換されていてもよいC₃ - 6カルボシクリルである。いくつかの態様では、R¹はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの態様では、R¹は独立して、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい6員ヘテロシクリルである。

【0077】

いくつかの態様では、R¹は下記式の置換されていてもよいフェニルである：



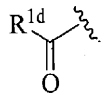
式中、

R^{1a}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル、置換されていてもよいC₃ - 6カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよいアシル、-CN、-OR^A、または-N(R^B)₂であり；

m₁は1以上5以下の整数である。

【0078】

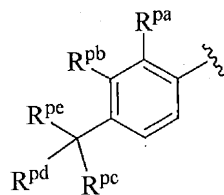
いくつかの態様では、R^{1a}は式



であり、式中、R^{1d}は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、-OR^A、または-N(R^B)₂であり、ここでR^AおよびR^Bは本明細書に定義の通りである。

【0079】

特定の態様では、R¹は下記式である：



式中、

R^{pa}は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル、-OR^A、-N(R^B)₂、-NH-CO-R^Cであり；

R^Cは置換されていてもよいC₁ - 6アルキルであり；

R^{Pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり； R^{Pc} および R^{Pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

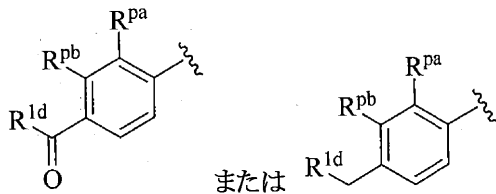
あるいは、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって $=O$ を形成し；かつ

R^{Pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；かつ
 R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

【0080】

特定の態様では、 R^{Pc} および R^{Pd} は一緒になって $=O$ を形成し、 R^1 は下記式である：



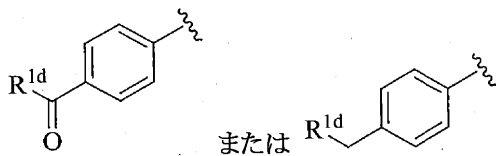
R^{1d} はそれぞれ、置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ である。

【0081】

特定の態様では、 R^{Pa} は水素であり、 R^{Pb} はハロゲンである。特定の態様では、 R^{Pa} は水素であり、 R^{Pb} はFである。特定の態様では、 R^{Pa} は水素であり、 R^{Pb} はClである。特定の態様では、 R^{Pa} は水素であり、 R^{Pb} はBrである。特定の態様では、 R^{Pa} は水素であり、 R^{Pb} はIである。特定の態様では、 R^{Pb} は水素であり、 R^{Pa} はハロゲンである。特定の態様では、 R^{Pb} は水素であり、 R^{Pa} はFである。特定の態様では、 R^{Pb} は水素であり、 R^{Pa} はClである。特定の態様では、 R^{Pb} は水素であり、 R^{Pa} はBrである。特定の態様では、 R^{Pb} は水素であり、 R^{Pa} はIである。

【0082】

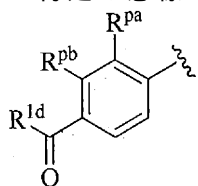
特定の態様では、 R^{Pa} および R^{Pb} はいずれも水素である。特定の態様では、 R^1 は下記式である：



式中、 R^{1d} はそれぞれ、置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ である。

【0083】

特定の態様では、 R^1 は式



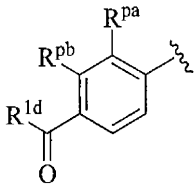
であり、式中、 R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ である。特定の態様では、 R^1 は式

10

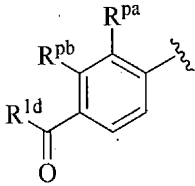
20

30

40

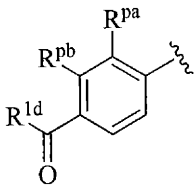


であり、式中、 R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^1 は式



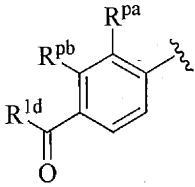
10

であり、式中、 R^{1d} は置換されていてもよいモルホリンまたは置換されていてもよいピペラジンである。特定の態様では、特定の態様では、 R^1 は式

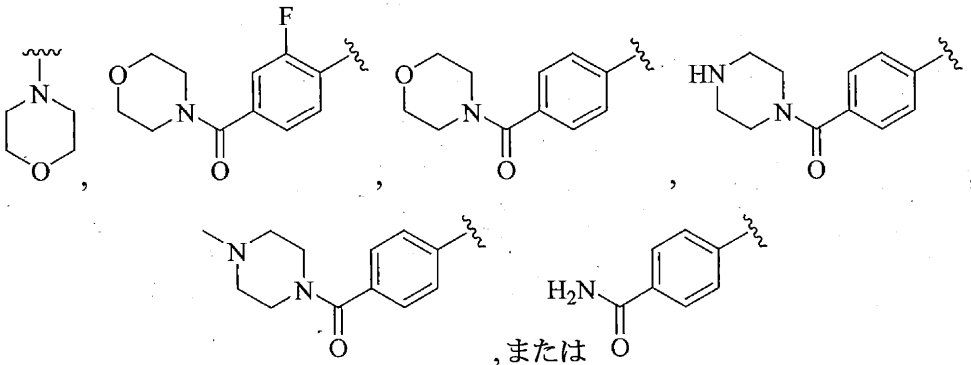


であり、式中、 R^{1d} は $-N(R^B)_2$ であり、 R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 - 6$ カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリアル、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。特定の態様では、 R^1 は式

20



であり、 R^{1d} は水素である。特定の態様では、 R^1 は下記式のうちの1つである：

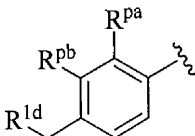


30

。

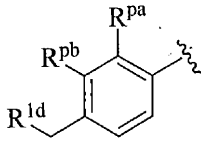
【0084】

特定の態様では、 R^1 は式

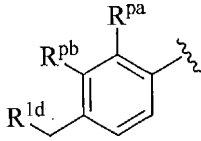


であり、式中、 R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ である。特定の態様では、 R^1 は式

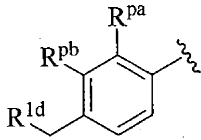
40



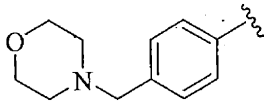
であり、式中、 R^{1d} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^1 は式



であり、式中、 R^{1d} は置換されていてもよいホルリンまたは置換されていてもよいピペラジンである。特定の態様では、 R^1 は式



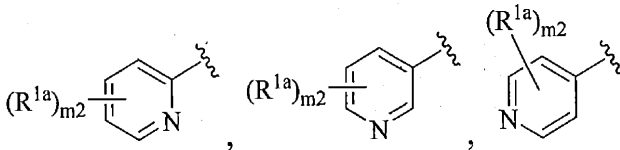
であり、式中、 R^{1d} は $-N(R^B)_2$ であり、 R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。特定の態様では、 R^1 は式



である。

【0085】

いくつかの態様では、 R^1 は置換されていてもよい6員ヘテロアリールである。特定の態様では、 R^1 は下記式のうちの1つである。



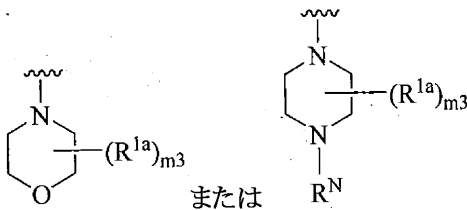
式中、 R^{1a} は本明細書に定義の通りであり； m_2 はそれぞれ独立して1以上4以下の整数である。

【0086】

本明細書において一般的に定義されるように、 m_2 は1以上4以下の整数である。特定の態様では、 m_2 は1である。特定の態様では、 m_2 は2である。特定の態様では、 m_2 は3である。特定の態様では、 m_2 は4である。

【0087】

いくつかの態様では、 R^1 は置換されていてもよい6員ヘテロシクリルである。いくつかの態様では、 R^1 は下記式のうちの1つである：



式中、 R^{1a} はそれぞれ本明細書に定義の通りであり； m_3 はそれぞれ独立して1以上8以下の整数であり； R^N は独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、また

10

20

30

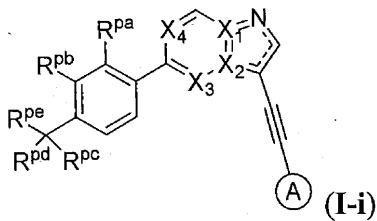
40

50

は窒素保護基である。

【0088】

特定の態様では、提供される式(1)の化合物は、式(1-i)の化合物である：



R^{pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-C$ 10
 $O-R^C$ であり；

R^C は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；
 R^{pc} および R^{pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

あるいは、 R^{pc} および R^{pd} は一緒になって=Oを形成し；かつ

R^{pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；かつ
 R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい 20
 C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

【0089】

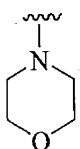
本明細書において一般的に定義されるように、 m_3 は1以上8以下の整数である。特定の態様では、 m_3 は1である。特定の態様では、 m_3 は2である。特定の態様では、 m_3 は3である。特定の態様では、 m_3 は4である。特定の態様では、 m_3 は5である。特定の態様では、 m_3 は6 30
 である。特定の態様では、 m_3 は7である。特定の態様では、 m_3 は8である。

【0090】

本明細書において一般的に使用されるように、 R^N は独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。特定の態様では、 R^N は水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または酸素保護基である。特定の態様では、 R^N は水素である。特定の態様では、 R^N は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^N は非置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^N はメチルまたはエチルである。特定の態様では、 R^N は窒素保護基である。特定の態様では、 R^N はBn、BOC、Cbz、またはFmocである。 40

【0091】

特定の態様では、 R^1 は式

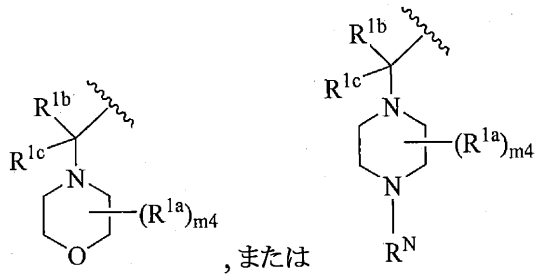


である。

【0092】

特定の態様では、 R^1 は置換されていてもよい6員ヘテロシクリルアルキルである。特定 50

の態様では、 R^1 は下記式のうちの1つである：



式中、 R^{1a} は本明細書に定義の通りであり； R^{1b} および R^{1c} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり； m_4 はそれぞれ独立して、原子価が許容する限り、1以上8以下の整数であり； R^N は本明細書に定義の通りである。

10

【0093】

本明細書において一般的に定義されるように、 m_4 は1以上8以下の整数である。特定の態様では、 m_4 は1である。特定の態様では、 m_4 は2である。特定の態様では、 m_4 は3である。特定の態様では、 m_4 は4である。特定の態様では、 m_4 は5である。特定の態様では、 m_4 は6である。特定の態様では、 m_4 は7である。特定の態様では、 m_4 は8である。

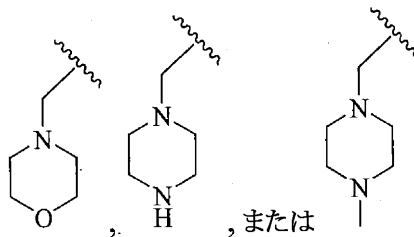
【0094】

20

本明細書において一般的に定義されるように、 R^{1b} および R^{1c} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり、ここで R^A および R^B は本明細書に定義の通りである。特定の態様では、 R^{1b} および R^{1c} はいずれも水素である。

【0095】

特定の態様では、 R^1 は下記式のうちの1つである：



30

【0096】

特定の態様では、 R^1 は $-N(R^B)_2$ であり、ここで R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。特定の態様では、 R^1 は $-N(R^B)_2$ であり、ここで R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または置換されていてもよいアシルである。特定の態様では、 R^1 は $-NHR^B$ であり、ここで R^B は水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または置換されていてもよいアシルである。特定の態様では、 R^1 は NH_2 である。特定の態様では、 R^1 は $-NHR^B$ であり、ここで R^B は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^1 は $-N(CH_3)_2$ である。特定の態様では、 R^1 は $-NHR^B$ であり、ここで R^B は置換されていてもよいアシルである。特定の態様では、 R^1 は $-NHAc$ である。

40

【0097】

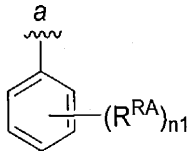
本明細書において一般的に定義されるように、環Aは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員ヘテロアリール、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、ま

50

たは置換されていてもよい5,6-二環式ヘテロアリールである。

【0098】

特定の態様では、環Aは下記式である：



式中、

aはアルキンへの結合点を示し；

R^{RA} はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^{AO}$ 、または $-N(R^{AN})_2$ であり；

R^{AO} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^{AN} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基であり；かつ

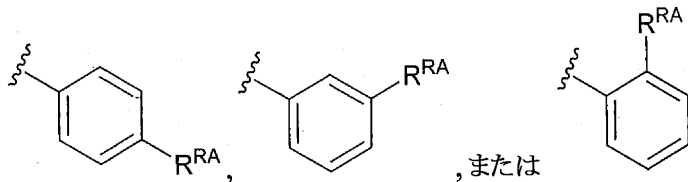
$n1$ は1以上5以下の整数である。

【0099】

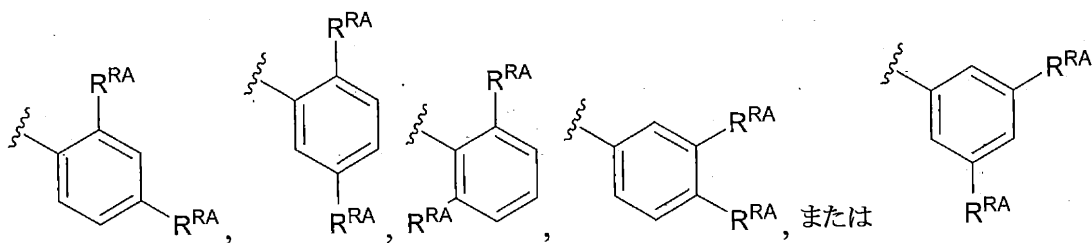
本明細書において一般的に使用されるように、 $n1$ は1以上5以下の整数である。特定の態様では、 $n1$ は1である。特定の態様では、 $n2$ は2である。特定の態様では、 $n3$ は3である。特定の態様では、 $n4$ は4である。特定の態様では、 $n5$ は5である。

【0100】

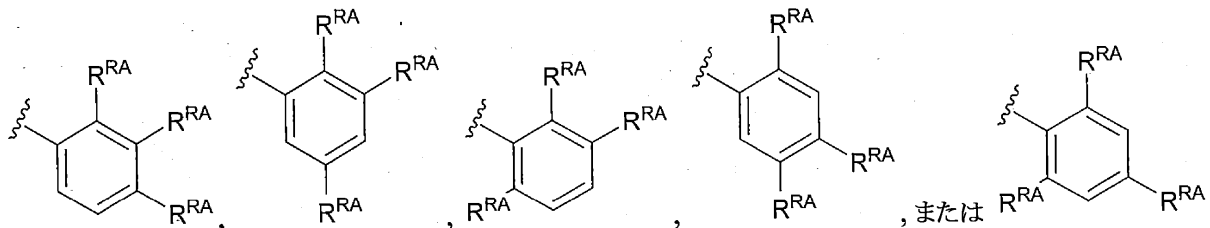
特定の態様では、 $n1$ は1であり、環Aは下記式のうちの1つである。



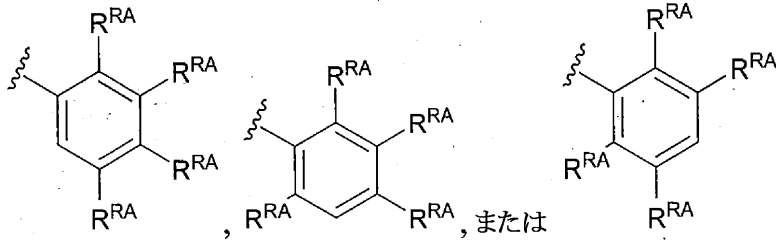
特定の態様では、 $n1$ は2であり、環Aは下記式のうちの1つである。



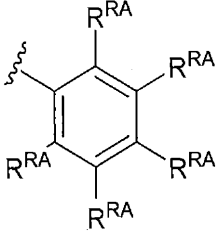
特定の態様では、 $n1$ は3であり、環Aは下記式のうちの1つである。



特定の態様では、 $n1$ は4であり、環Aは下記式のうちの1つである。



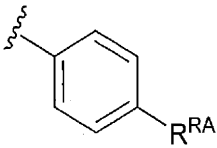
特定の態様では、 $n1$ は5であり、環Aは下記式である。



10

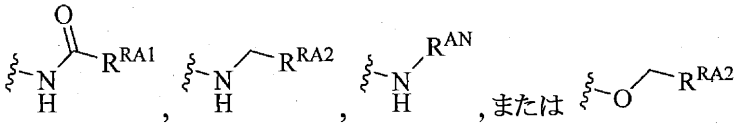
【0101】

特定の態様では、環Aは



20

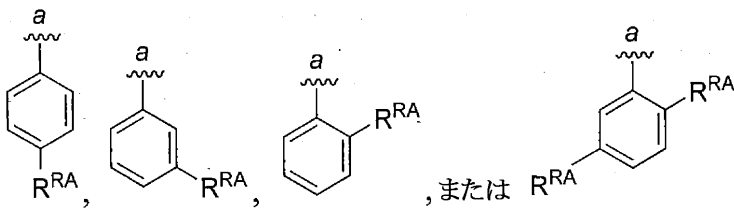
であり、式中、 R^{RA} は下記式のうちの1つである：



式中、 R^{A1} 、 R^{A2} 、および R^{AN} は本明細書に定義の通りである。

【0102】

特定の態様では、環Aは下記式のうちの1つである：

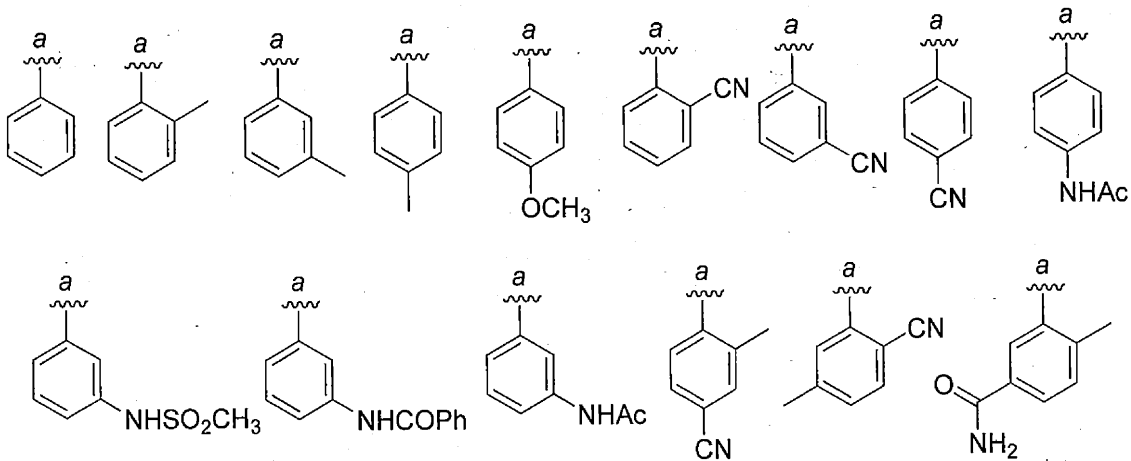


30

式中、 R^{RA} はそれぞれ独立して水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ である。

【0103】

特定の態様では、環Aは下記式のうちの1つである：



10

【0104】

本明細書において一般的に定義されるように、 R^{RA} は独立して水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよいアシル、 $-CN$ 、 $-OR^{AO}$ 、または $-N(R^N)_2$ である。特定の態様では、 R^{RA} は水素である。特定の態様では、 R^{RA} はハロゲンである。特定の態様では、 R^{RA} は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。特定の態様では、 R^{RA} は $-CN$ である。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} は非置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} はメチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。特定の態様では、 R^{RA} は置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CH_2F$ である。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよいアシルである。特定の態様では、 R^{RA} はアセチルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-C(=O)NH_2$ である。

20

【0105】

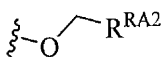
特定の態様では、 R^{RA} は $-OR^{AO}$ であり、ここで R^{AO} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基である。特定の態様では、 R^{RA} は $-OH$ である。いくつかの態様では、 R^{RA} は $-OR^{AO}$ であり、ここで R^{AO} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基である。特定の態様では、 R^{RA} は $-OR^{AO}$ であり、ここで R^{AO} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-OR^{AO}$ であり、ここで R^{AO} は非置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-O$ -メチル、 $-O$ -エチル、 $-O$ -プロピル、または $-O$ -イソプロピルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-OR^{AO}$ であり、ここで R^{AO} は置換されていてもよいヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-OR^{AO}$ であり、ここで R^{AO} は置換されていてもよいアリールである。特定の態様では、 R^{RA} は $-O$ -フェニルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-OR^{AO}$ であり、ここで R^{AO} は置換されていてもよいヘテロアリールである。特定の態様では、 R^{RA} は R^{AO} であり、ここで R^{AO} は酸素保護基である。特定の態様では、 R^{RA} は $-OR^{AO}$ であり、ここで R^{AO} はAc、Boc、TBS、TIPS、Bn、またはBzである。

30

40

【0106】

特定の態様では、 R^{RA} は



であり、式中、 R^{RA2} はそれぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールである。特定の態様では、 R^{RA} は $-OBn$ である。

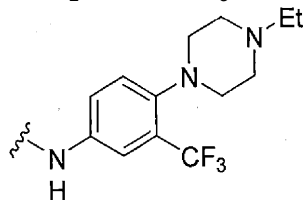
【0107】

50

特定の態様では、 R^{RA} は $-N(R^{AN})_2$ であり、 R^{AN} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。特定の態様では、 R^{RA} は $-N(R^{AN})_2$ であり、ここで R^{AN} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。特定の態様では、 R^{RA} は $-NH_2$ である。いくつかの態様では、 R^{RA} は $-N(R^{AN})_2$ である。特定の態様では、 R^{RA} は $-NHR^{AN}$ であり、ここで R^{AN} は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。特定の態様では、 R^{RA} は $-NHR^{AN}$ であり、ここで R^{AN} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-NHR^{AN}$ であり、ここで R^{AN} は非置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-NH$ -メチル、 $-NH$ -エチル、 $-NH$ -*n*-プロピル、または $-NH$ -イソプロピルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-NHR^{AN}$ であり、ここで R^{AN} は窒素保護基である。特定の態様では、 R^{RA} は $-NHSO_2CH_3$ である。

【0108】

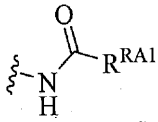
特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリルである。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよいアリールである。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよいフェニルである。特定の態様では、 R^{RA} は置換フェニルである。特定の態様では、 R^{RA} は o - CH_3 -Ph、 m - CH_3 -Ph、 p - CH_3 -Ph、 o - C_2H_5 -Ph、 m - C_2H_5 -Ph、 p - C_2H_5 -Ph、 o - i Pr-Ph、 m - i Pr-Ph、 p - i Pr-Ph、 o -Cl-Ph、 m -Cl-Ph、 p -Cl-Ph、 o - CF_3 -Ph、 m - CF_3 -Ph、 p - CF_3 -Ph、 o -Ph-Ph、 m -Ph-Ph、 p -Ph-Ph、 o - NH_2 -Ph、 m - NH_2 -Ph、 p - NH_2 -Ph、 o - CH_3 - m - NH_2 -Ph、 o -Cl- m - CF_3 -Ph、または



である。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよい5員または6員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよい5員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよい5員または6員ヘテロアリールである。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよい5員ヘテロアリールである。特定の態様では、 R^{RA} は置換されていてもよい6員ヘテロアリールである。特定の態様では、 R^{RA} はチアゾール、ピリジン、またはピリミジンである。特定の態様では、 R^{RA} は o - CH_3 -ピリジン、 m - CH_3 -ピリジン、または p - CH_3 -ピリジンである。特定の態様では、 R^{RA} は $-N(R^{AN})_2$ であり、ここで R^{AN} はそれぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-N(R^{AN})_2$ であり、ここで R^{AN} はそれぞれ独立して非置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA} は $-N(CH_3)R^{AN}$ であり、ここで R^{AN} はそれぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは窒素保護基である。特定の態様では、 R^{RA} は $-N(R^{AN})_2$ であり、ここで R^{AN} はそれぞれ独立してメチル、エチル、またはイソプロピルからなる群より選択される。いくつかの態様では、 R^{RA} は $-N(R^{AN})_2$ であり、ここで R^{AN} はそれぞれ同じである。いくつかの態様では、 R^{RA} は $-N(R^{AN})_2$ であり、ここで R^{AN} はそれぞれ異なる。特定の態様では、 R^{AN} は窒素保護基である。特定の態様では、 R^{AN} はBn、BOC、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、またはTsである。

【0109】

特定の態様では、 R^{RA} は式



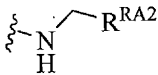
であり、式中、 R^{RA1} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリール、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ である。特定の態様では、 R^{RA1} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA1} は非置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA1} はメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA1} は $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CF_3$ である。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリルである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよいフェニルである。特定の態様では、 R^{RA1} はフェニルである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換フェニルである。特定の態様では、 R^{RA1} は*o*- CH_3 -Ph、*m*- CH_3 -Ph、*p*- CH_3 -Ph、*o*-Cl-Ph、*m*-Cl-Ph、*p*-Cl-Ph、または*o*-Cl-*m*- CF_3 -Phである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよい5員または6員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよい5員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよい5員または6員ヘテロアリールである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよい5員ヘテロアリールである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよい6員ヘテロアリールである。特定の態様では、 R^{RA1} は置換されていてもよいピリジンである。特定の態様では、 R^{RA1} はピリジンである。

10

20

【0110】

特定の態様では、 R^A は式



であり、式中、 R^{RA2} はそれぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、または置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^{RA2} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA2} は非置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA2} はメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルである。特定の態様では、 R^{RA2} は置換 C_{1-6} アルキルである。特定の態様では、 R^{RA2} は $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CF_3$ である。特定の態様では、 R^{RA2} は置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリルである。特定の態様では、 R^{RA2} は置換されていてもよいフェニルである。特定の態様では、 R^{RA2} はフェニルである。特定の態様では、 R^{RA2} は置換フェニルである。特定の態様では、 R^{RA2} は下記式のうちの1つである：*o*- CH_3 -Ph、*m*- CH_3 -Ph、*p*- CH_3 -Ph、*o*-Cl-Ph、*m*-Cl-Ph、または*p*-Cl-Ph。

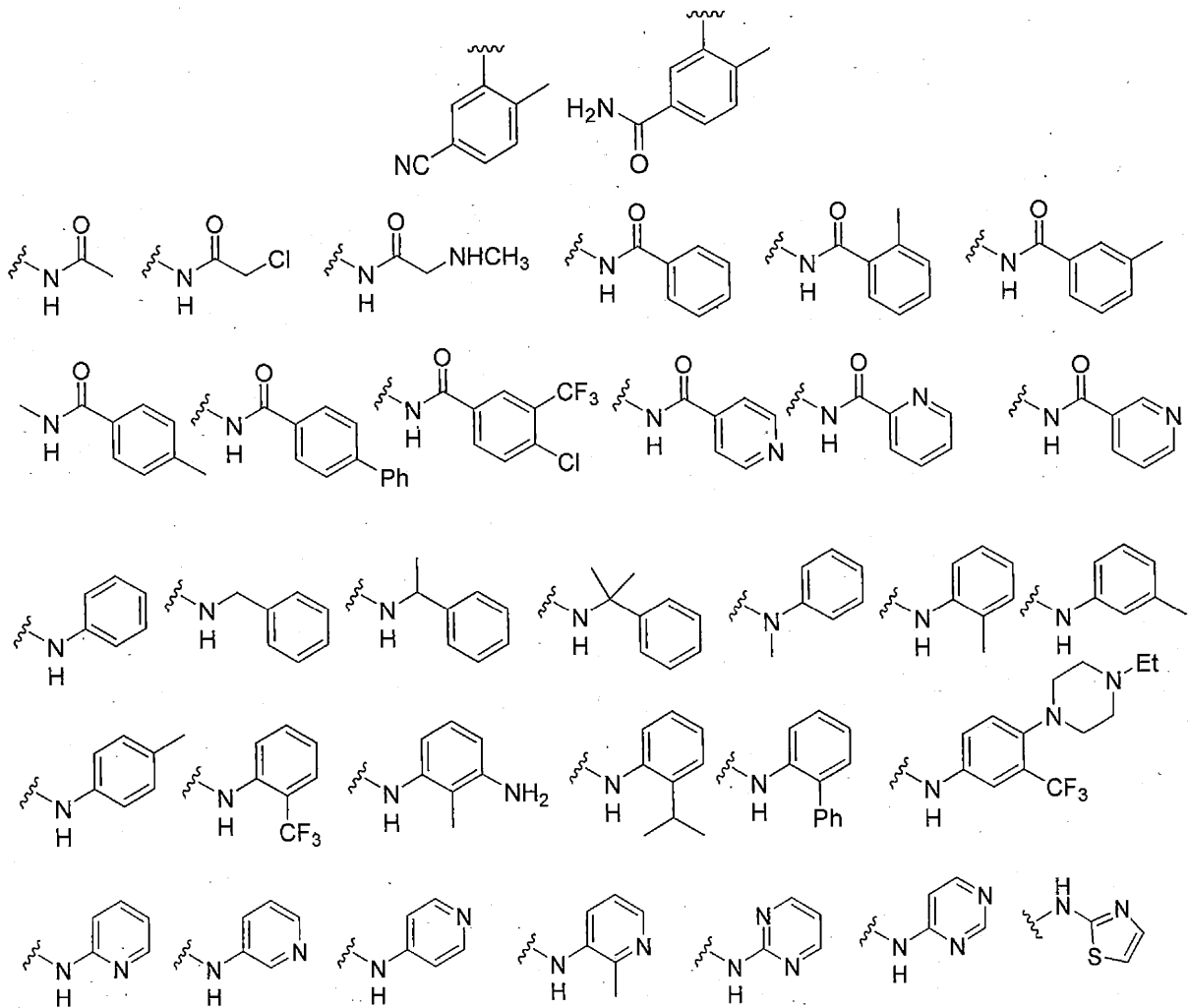
30

【0111】

特定の態様では、 R^A は水素、または下記式のうちの1つである：

$-CN$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-Ph$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OPh$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、

40



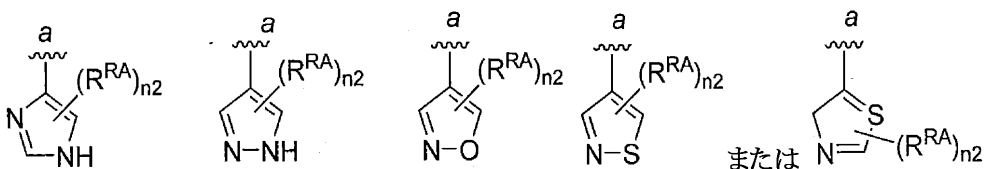
10

20

【0112】

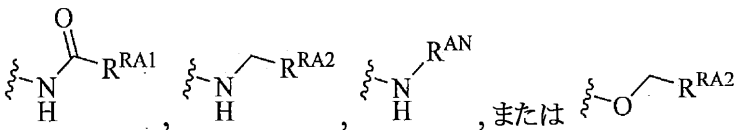
特定の態様では、環Aは、O、S、およびNからなる群より選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員ヘテロアールである。特定の態様では、環Aは下記式のうちの1つである：

30



式中、 R^{RA} は本明細書に定義の通りであり、 a はアルキルへの結合点を示し； n_2 はそれぞれ独立して1または2の整数である。特定の態様では、 R^{RA} は下記式のうちの1つである：

40



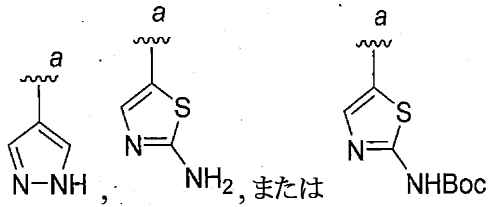
式中、 R^{RA1} 、 R^{RA2} 、および R^{AN} は本明細書に定義の通りである。

【0113】

特定の態様では、 n_2 は1である。特定の態様では、 n_2 は2である。

【0114】

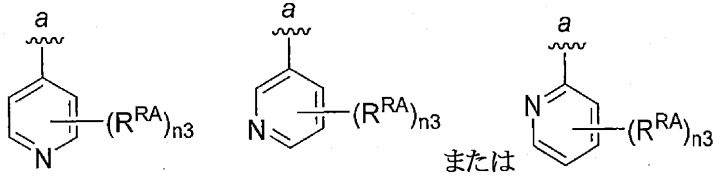
特定の態様では、環Aは下記式である：



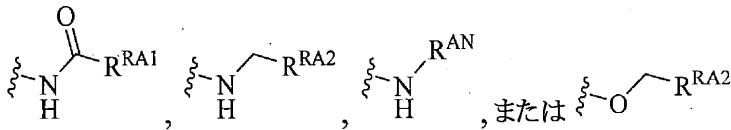
【0115】

特定の態様では、環Aは、1個または2個のNを有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールである。特定の態様では、環Aは下記式のうちの1つである：

10



式中、 R^{RA} は本明細書に定義の通りであり、aはアルキルへの結合点を示し； n_3 はそれぞれ独立して1以上4以下の整数である。特定の態様では、 R^{RA} は下記式のうちの1つである：



式中、 R^{RA1} 、 R^{RA2} 、および R^{AN} は本明細書に定義の通りである。

【0116】

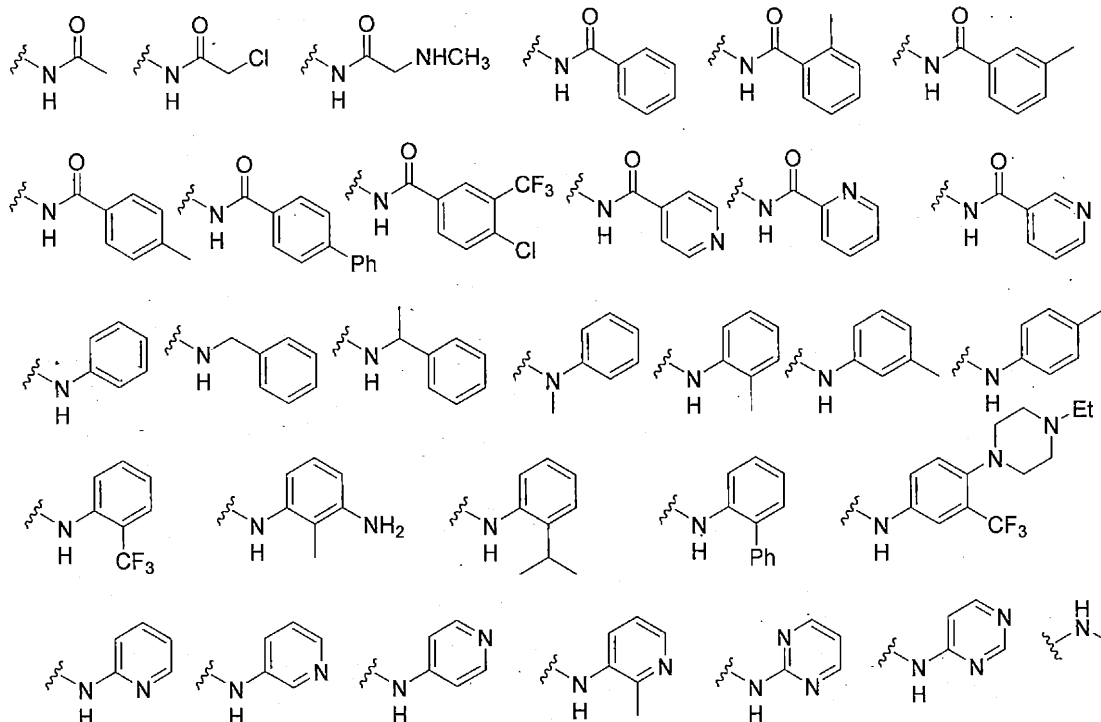
本明細書において一般的に使用されるように、 n_3 はそれぞれ独立して1以上4以下の整数である。特定の態様では、 n_3 は1である。特定の態様では、 n_3 は2である。特定の態様では、 n_3 は3である。特定の態様では、 n_3 は4である。

【0117】

環Aが置換されていてもよいピリジンである特定の態様では、 R^{RA} は下記式のうちの1つである：

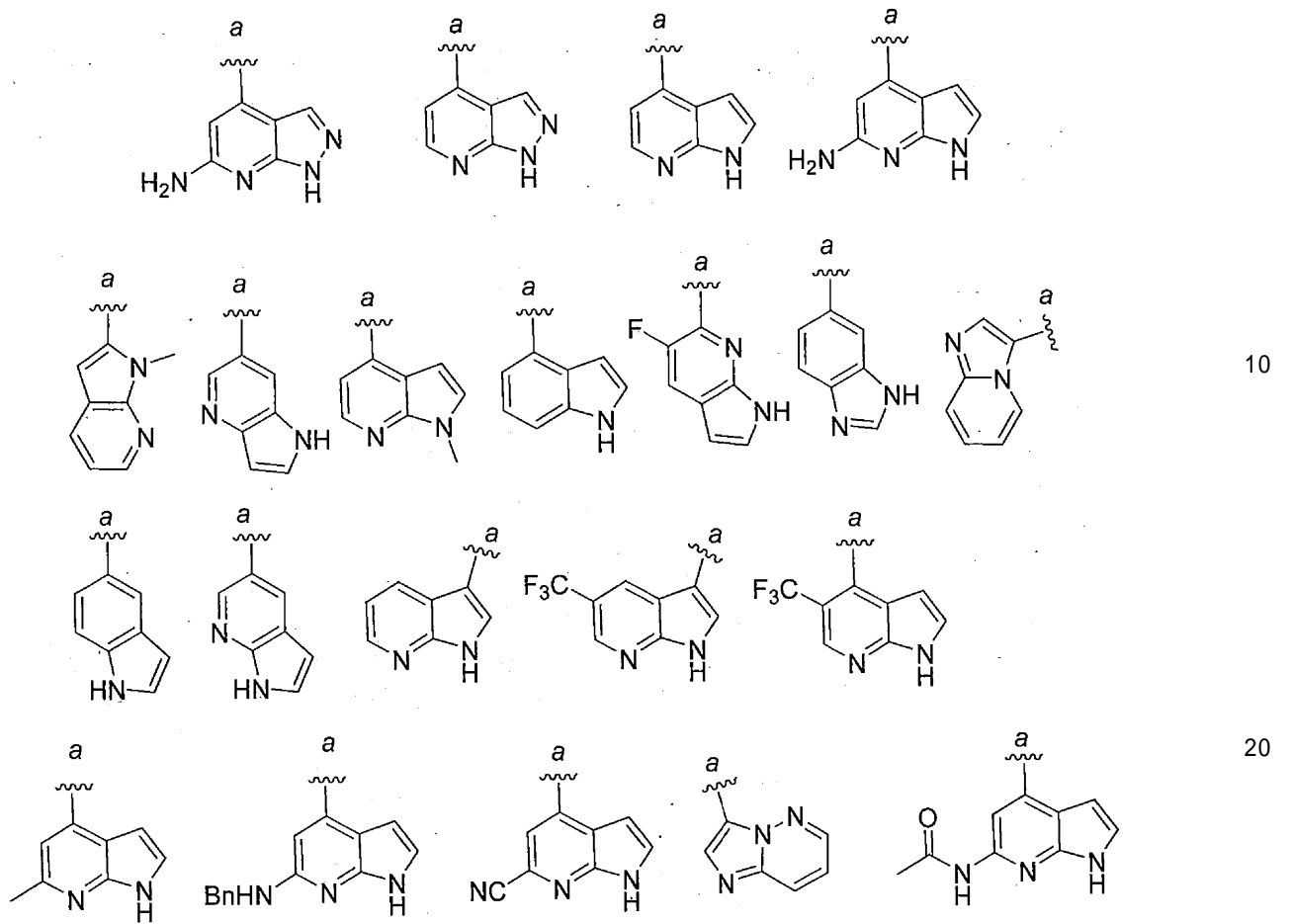
水素、-Ph、-OH、-NH₂、-OCH₃、-OPh、-Cl、-CF₃、-CH₃、

30



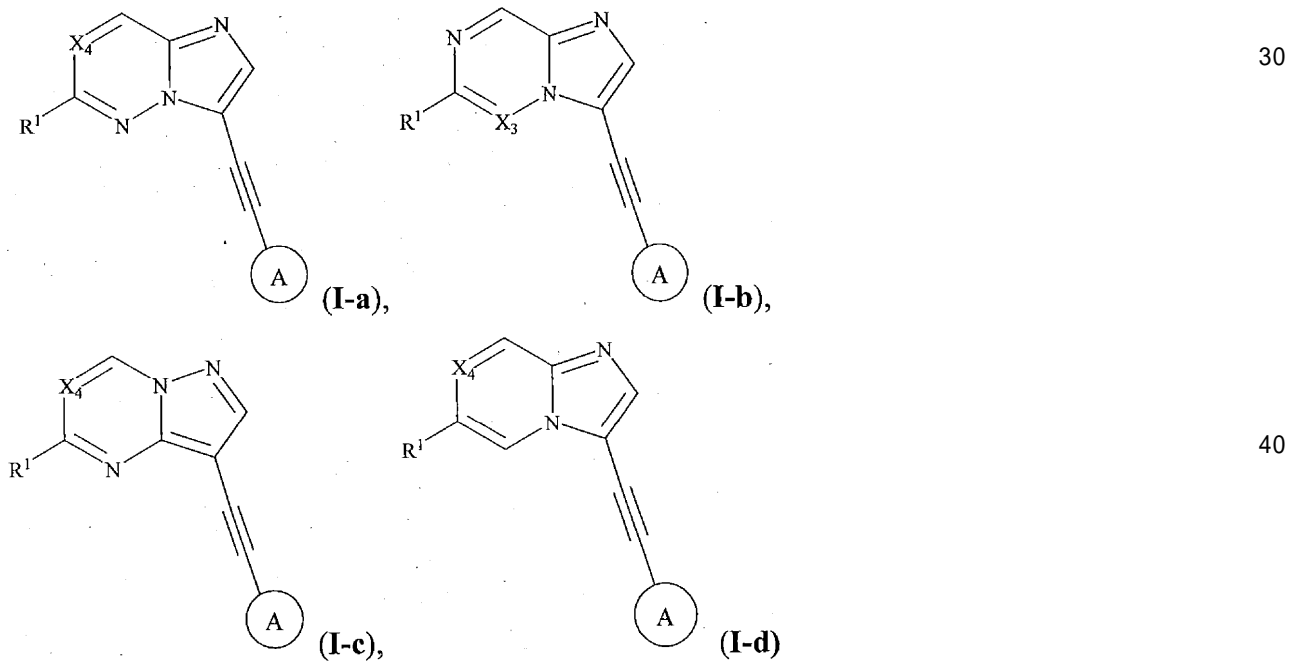
40

50



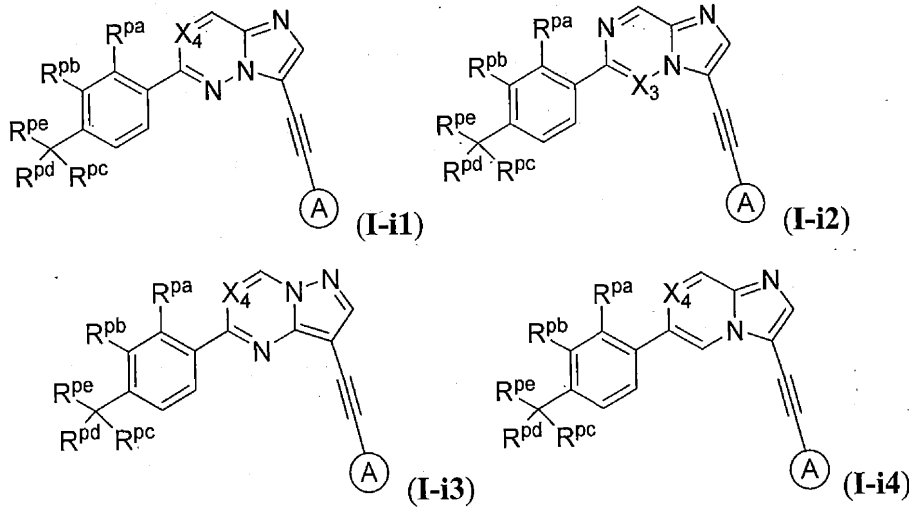
【0122】

いくつかの態様では、本発明の化合物は、下記式のうちの1つの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



【0123】

特定の態様では、提供される化合物は、下記式のうちの1つの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



10

R^{pa} は水素、ハロゲン、CN、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$ であり；

R^c は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{pb} は独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

20

R^{pc} および R^{pd} のそれぞれは独立して水素、ハロゲン、CN、 $-OR^A$ 、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

あるいは、 R^{pc} および R^{pd} は一緒になって=Oを形成し；かつ

R^{pe} は置換されていてもよい6員ヘテロシクリル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^B)_2$ であり；かつ

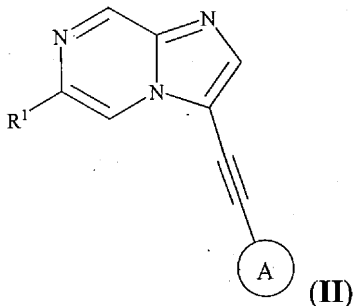
R^A はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、または酸素保護基であり；かつ

R^B はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、または窒素保護基である。

30

【0124】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

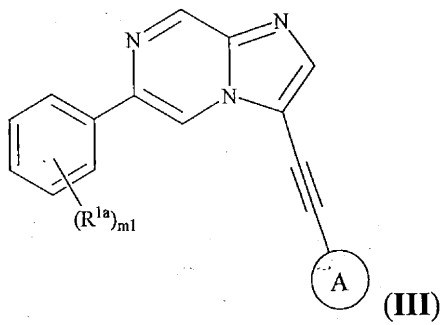


式中、 R^1 および環Aは本明細書に定義の通りである。

【0125】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

40

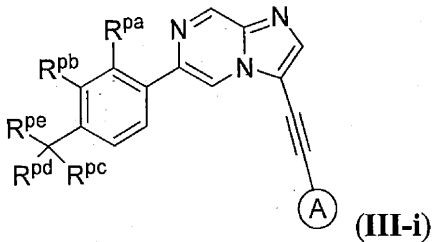


式中、環A、 R^{1a} 、および m_1 は本明細書に定義の通りである。

10

【0126】

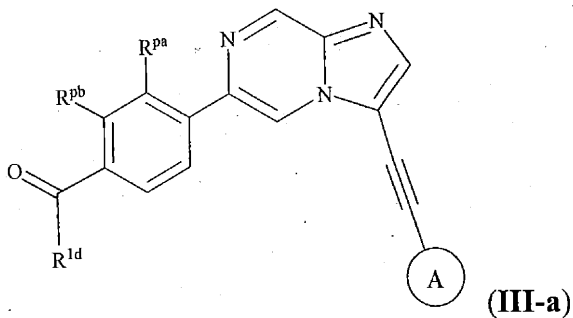
特定の態様では、本発明の化合物は、式(III-i)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



20

【0127】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(III-a)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

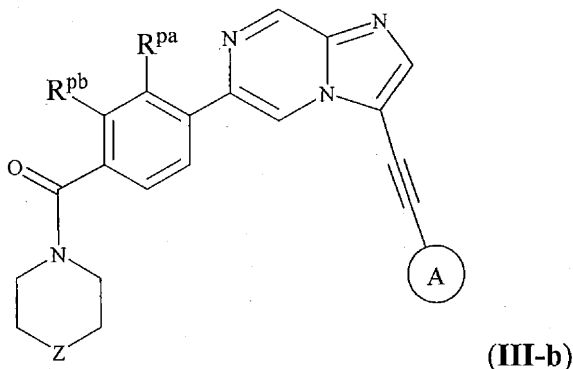


30

式中、環Aおよび R^{1d} は本明細書に定義の通りである。

【0128】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(III-b)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



40

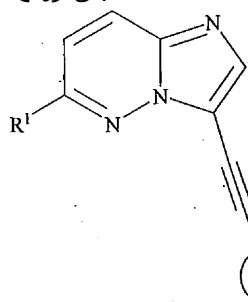
式中、Zは-O-または $-NR^{Nz}-$ であり； R^{Nz} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり；かつ環Aは本明細書に定義の通りである。特定の態様では、Zは-O-である。特定の態様では、Zは $-NR^{Nz}-$ であり； R^{Nz} はそれぞれ独立して

50

水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または窒素保護基である。特定の態様では、Zは-NH-、-NCH₃-、または-NC₂H₅-である。

【0129】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

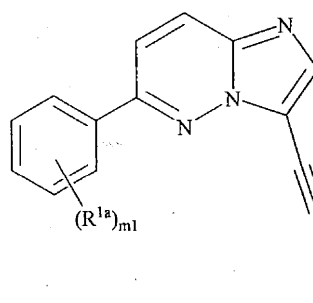


(IV)

式中、環AおよびR¹は本明細書に定義の通りである。

【0130】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(V)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

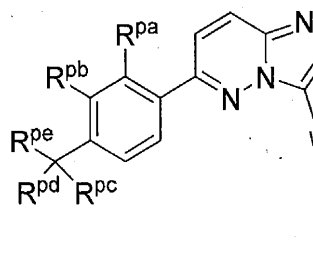


(V)

式中、環A、R^{1a}、およびm1は本明細書に定義の通りである。

【0131】

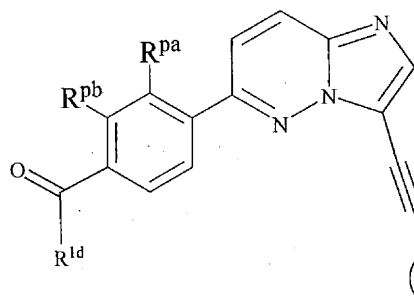
特定の態様では、本発明の化合物は、式(V-i)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



(V-i)

【0132】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(V-a)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



(V-a)

10

20

30

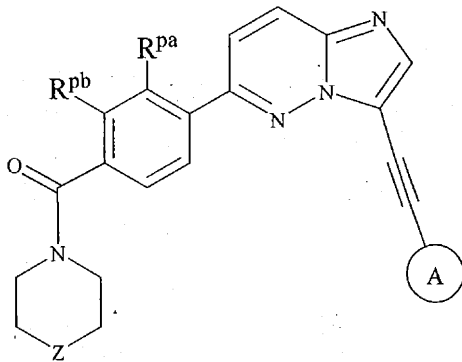
40

50

式中、環AおよびR^{1d}は本明細書に定義の通りである。

【0133】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(V-b)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



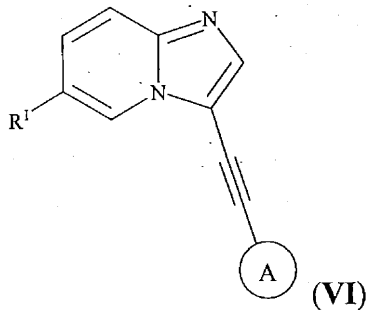
(V-b)

10

式中、環Aは本明細書に定義の通りであり；Zは-O-または-NR^{NZ}-であり；R^{NZ}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または窒素保護基である。特定の態様では、Zは-O-である。特定の態様では、Zは-NR^{NZ}-であり；R^{NZ}はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または窒素保護基である。特定の態様では、Zは-NH-、-NCH₃-、または-NC₂H₅-である。

【0134】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

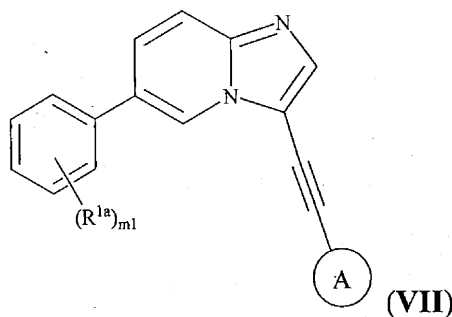


(VI)

30

【0135】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(VII)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



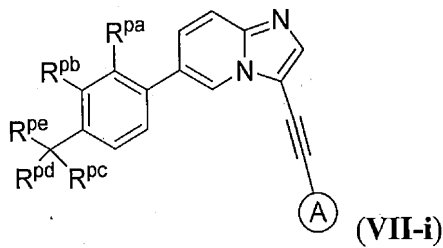
(VII)

40

式中、R^{1a}、m1、および環Aは本明細書に定義の通りである。

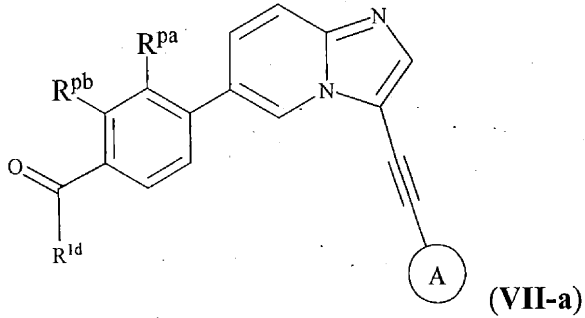
【0136】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(VII-i)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



【 0 1 3 7 】

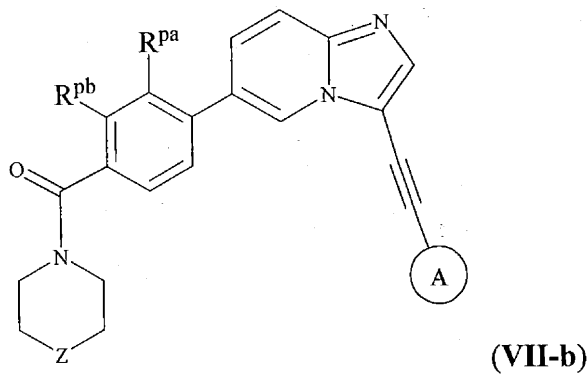
特定の態様では、本発明の化合物は、式(VII-a)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式中、 R^{ld} および環Aは本明細書に定義の通りである。

【 0 1 3 8 】

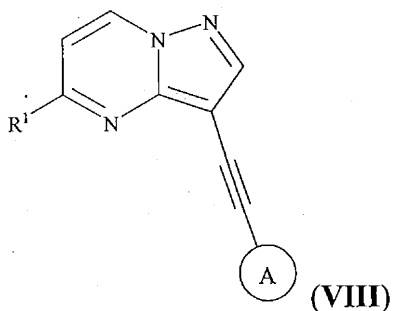
特定の態様では、本発明の化合物は、式(VII-b)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式中、環Aは本明細書に定義の通りであり；Zは-O-または-NR^{NZ}-であり；R^{NZ}は水素、置換されていてもよいC₁-₆アルキル、または窒素保護基である。特定の態様では、Zは-O-である。特定の態様では、Zは-NR^{NZ}-であり；R^{NZ}は水素、置換されていてもよいC₁-₆アルキル、または窒素保護基である。特定の態様では、Zは-NH-、-NCH₃-、または-NC₂H₅-である。

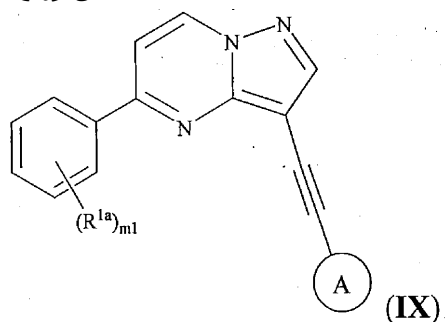
【 0 1 3 9 】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(VIII)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



【0140】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

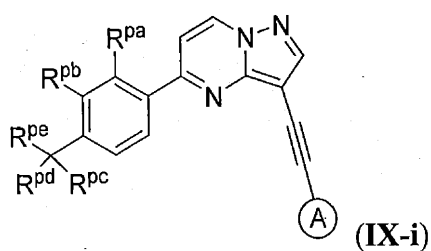


10

式中、 R^{1a} 、 $m1$ 、および環Aは本明細書に定義の通りである。

【0141】

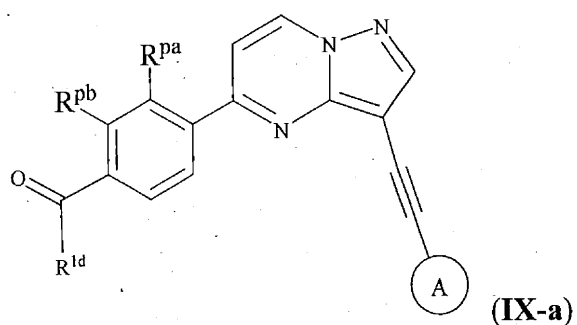
特定の態様では、本発明の化合物は、式(IX-i)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



20

【0142】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(IX-a)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



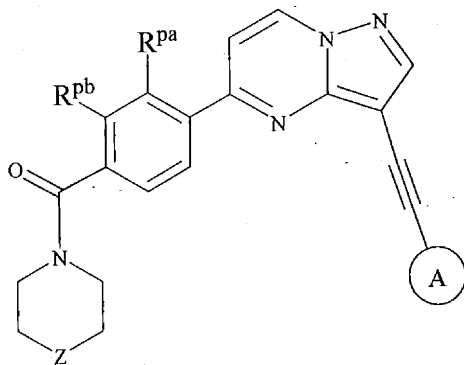
30

式中、 R^{ld} および環Aは本明細書に定義の通りである。

【0143】

特定の態様では、本発明の化合物は、式(IX-b)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

40



(IX-b)

10

式中、環Aは本明細書に定義の通りであり；Zは-O-または-NR^{NZ}-であり；R^{NZ}は水素、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル、または窒素保護基である。特定の態様では、Zは-O-である。特定の態様では、Zは-NR^{NZ}-であり；R^{NZ}は水素、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル、または窒素保護基である。特定の態様では、Zは-NH-、-NCH₃-、または-NC₂H₅-である。

【0144】

式(1)~(IX)のうちいずれか1つにおいて使用されるように、特定の態様では、R^{pa}は水素である。特定の態様では、R^{pa}はハロゲンである。特定の態様では、R^{pa}はFである。特定の態様では、R^{pa}はClである。特定の態様では、R^{pa}は置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pa}は非置換C₁ - 6アルキル(例えばメチル)である。特定の態様では、R^{pa}は-OR^Aであり、R^Aは置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pa}は-N(R^B)₂であり、R^Bはそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pa}は-NH₂である。特定の態様では、R^{pa}は-NHR^Bであり、R^Bは置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pa}は-N(R^B)₂であり、R^Bはそれぞれ独立して、置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pa}はNH-CO-R^Cであり、R^Cは置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。

20

【0145】

式(1)~(IX)のうちいずれか1つにおいて使用されるように、特定の態様では、R^{pb}は水素である。特定の態様では、R^{pb}はハロゲンである。特定の態様では、R^{pb}はFである。特定の態様では、R^{pb}はClである。特定の態様では、R^{pb}は置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pb}は非置換C₁ - 6アルキル(例えばメチル)である。特定の態様では、R^{pb}は-OR^Aであり、R^Aは置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pb}は-N(R^B)₂であり、R^Bはそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pb}は-NH₂である。特定の態様では、R^{pb}は-NHR^Bであり、R^Bは置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pb}は-N(R^B)₂であり、R^Bはそれぞれ独立して、置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pb}は置換されていてもよいC₃ - 6カルボシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または置換されていてもよいヘテロアリールである。特定の態様では、R^{pb}は置換されていてもよい5員もしくは6員カルボシクリル、置換されていてもよい5員もしくは6員アリール、置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクリル、または置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールである。

30

40

【0146】

式(1)~(IX)のうちいずれか1つにおいて使用されるように、特定の態様では、R^{pc}は水素である。特定の態様では、R^{pd}は水素である。特定の態様では、R^{pc}およびR^{pd}は水素である。特定の態様では、R^{pc}およびR^{pd}は一緒になって=Oを形成する。

【0147】

式(1)~(IX)のうちいずれか1つにおいて使用されるように、特定の態様では、R^{pe}は置換されていてもよい6員ヘテロシクリルである。特定の態様では、R^{pe}は-OR^Aであり、R^Aは置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様では、R^{pe}は-N(R^B)₂であり、R^Bはそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいC₁ - 6アルキルである。特定の態様

50

では、 R^{pe} は $-NH_2$ である。特定の態様では、 R^{pe} は $-NHR^B$ であり、 R^B は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである。特定の態様では、 R^{pe} は $-N(R^B)_2$ であり、 R^B はそれぞれ独立して、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0148】

いくつかの態様では、提供される化合物は、表1の化合物のうちの1つである。

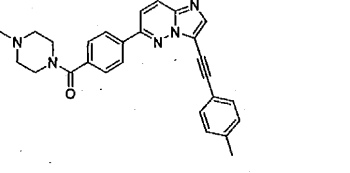
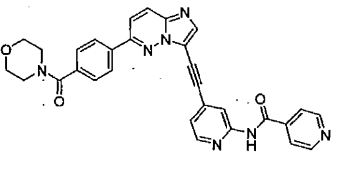
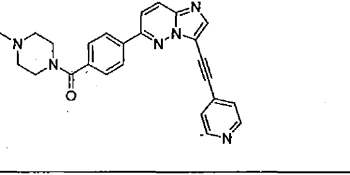
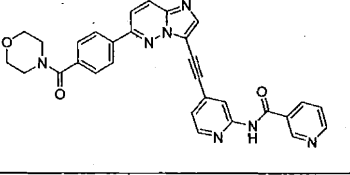
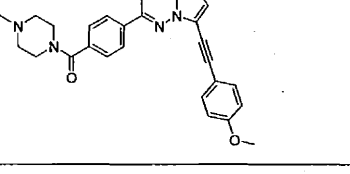
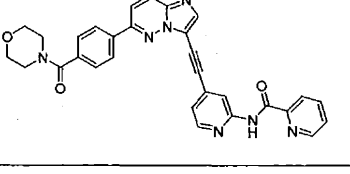
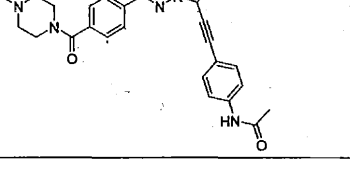
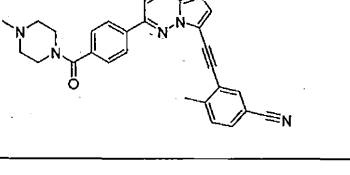
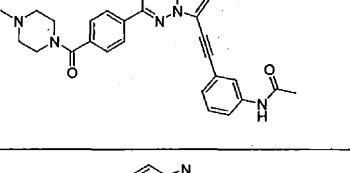
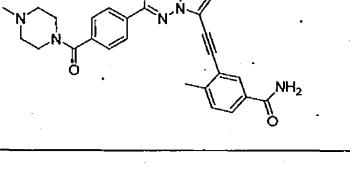
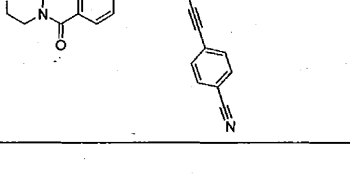
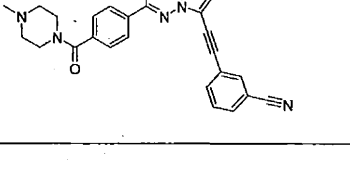
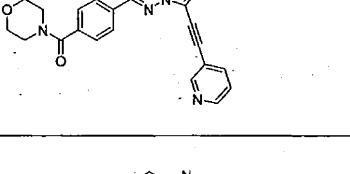
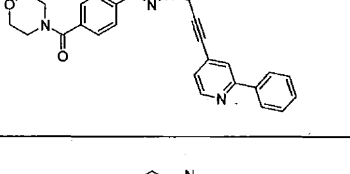
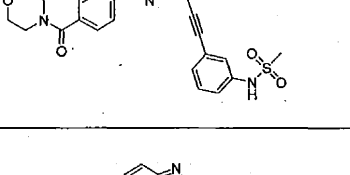
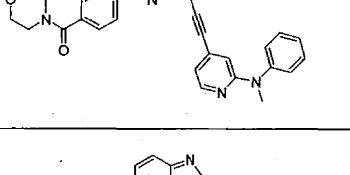
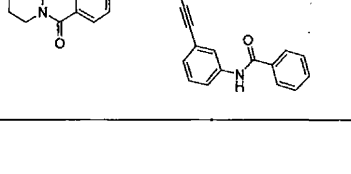
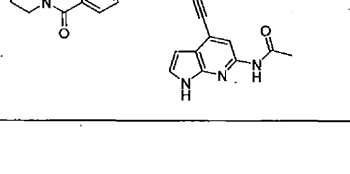
【0149】

(表1) 例示的な化合物

構造	実施例番号	構造	実施例番号
	1		61
	2		62
	3		63

10

20

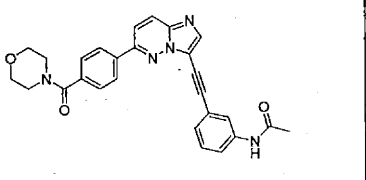
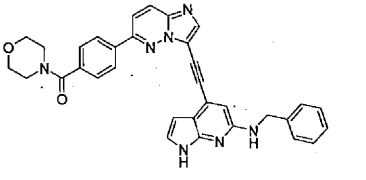
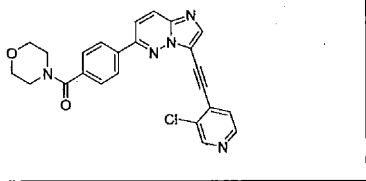
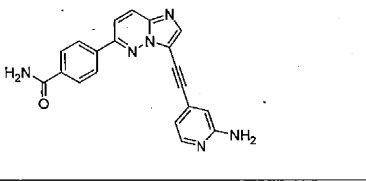
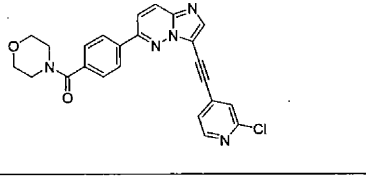
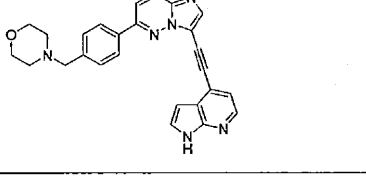
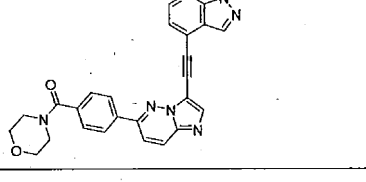
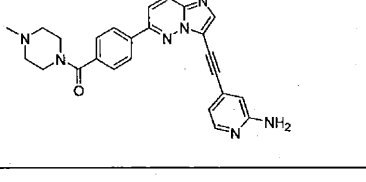
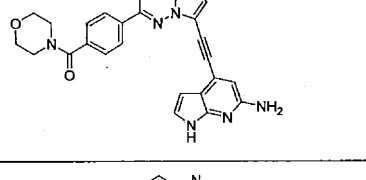
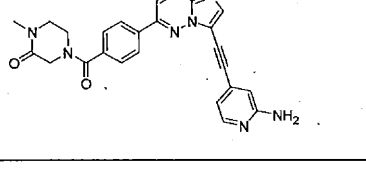
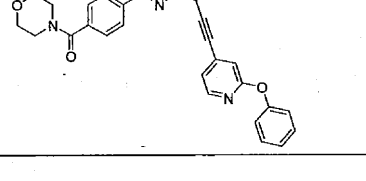
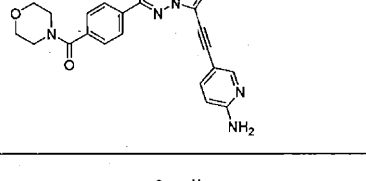
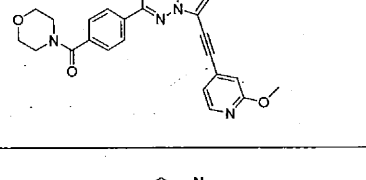
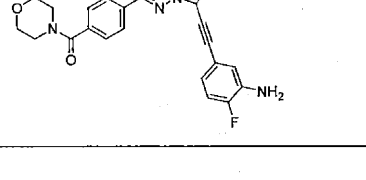
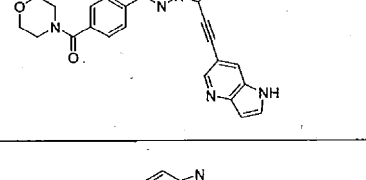
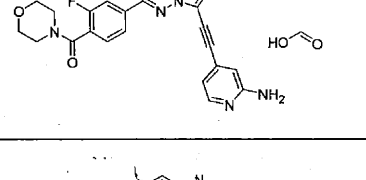
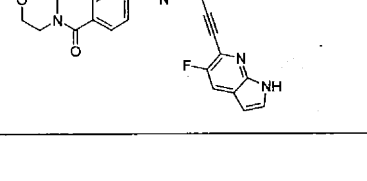
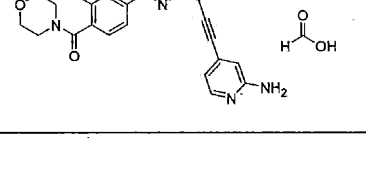
	4		64
	5		65
	6		66
	7		67
	8		68
	9		69
	10		70
	11		71
	12		72

10

20

30

40

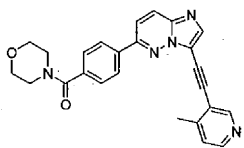
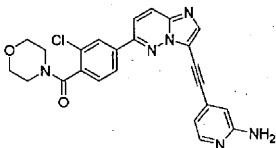
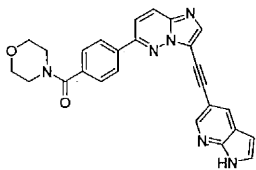
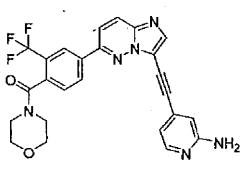
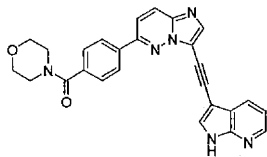
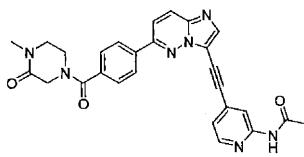
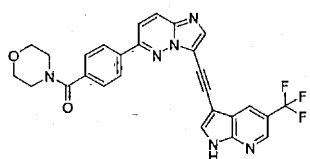
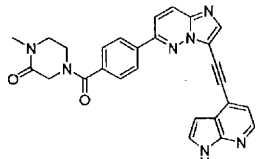
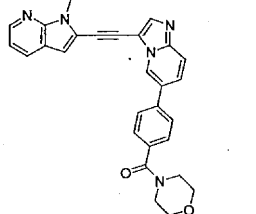
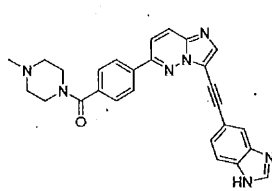
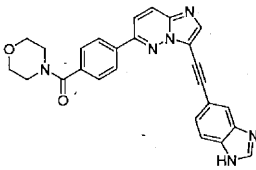
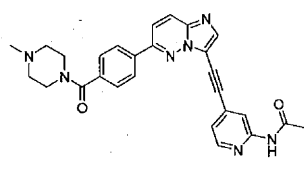
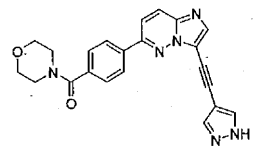
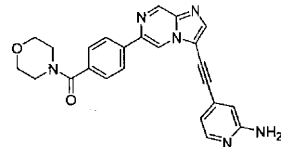
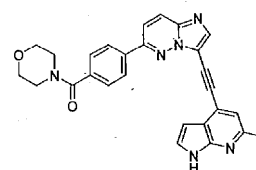
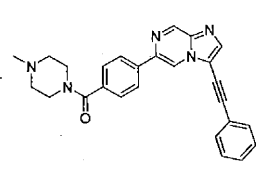
	13		73
	14		74
	15		75
	16		76
	17		77
	18		78
	19		79
	20		80
	21		81

10

20

30

40

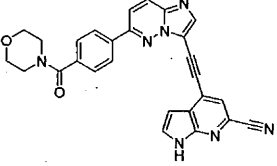
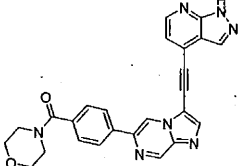
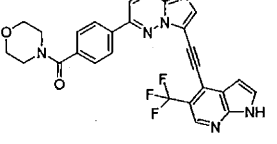
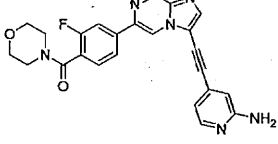
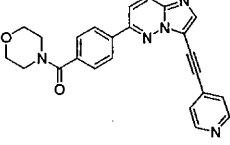
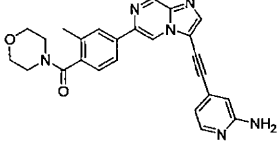
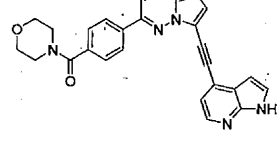
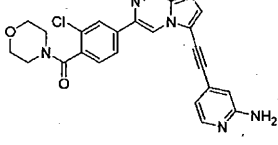
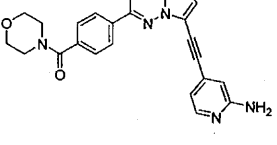
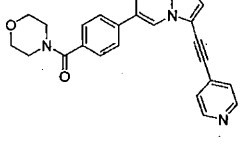
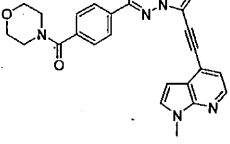
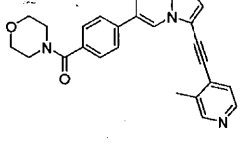
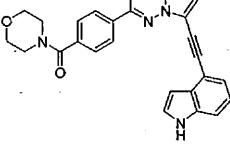
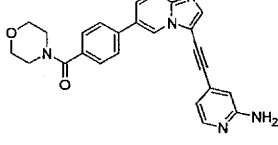
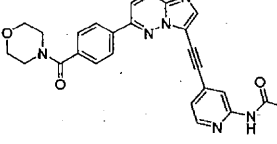
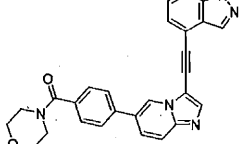
	22		82
	23		83
	24		84
	25		85
	26		86
	27		87
	28		88
	29		89

10

20

30

40

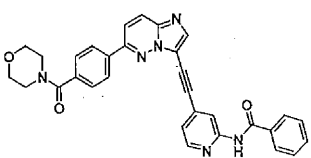
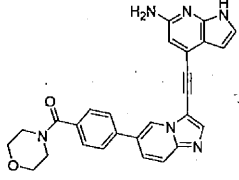
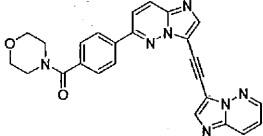
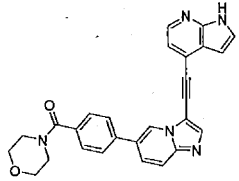
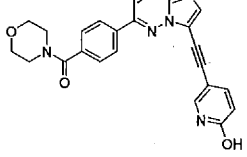
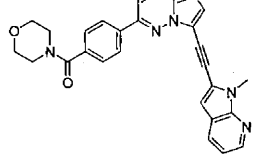
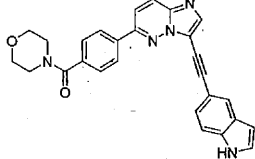
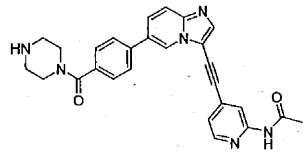
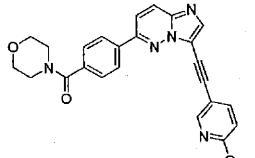
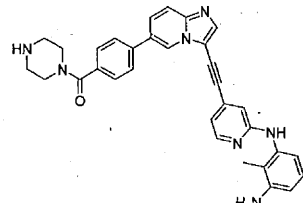
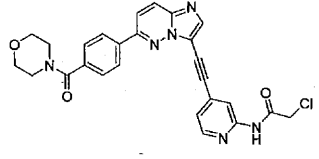
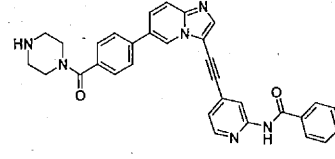
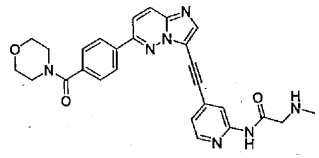
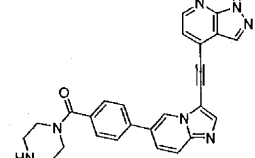
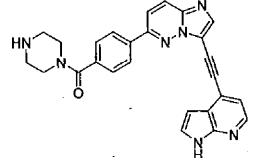
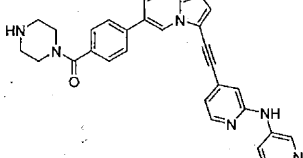
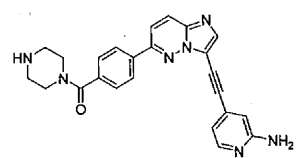
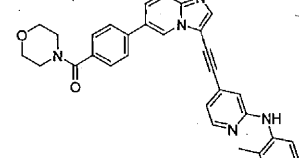
	30		90
	31		91
	32		92
	33		93
	34		94
	35		95
	36		96
	37		97

10

20

30

40

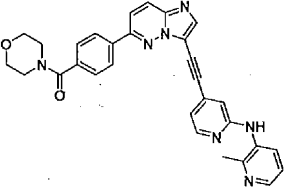
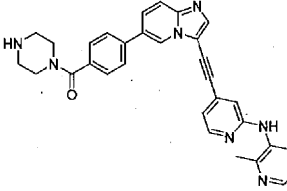
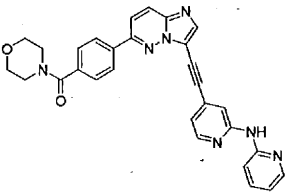
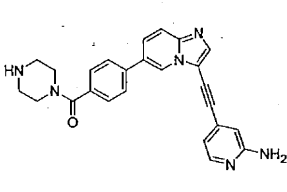
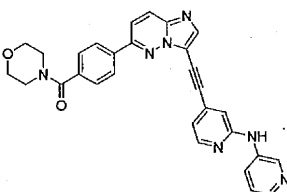
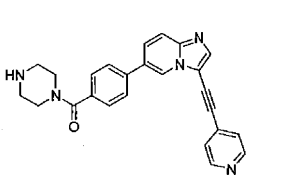
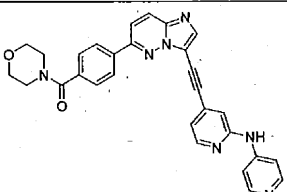
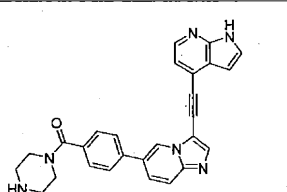
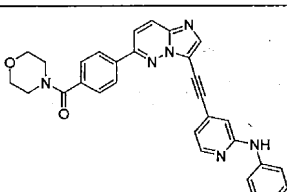
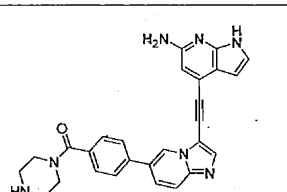
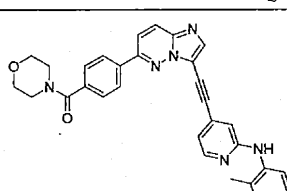
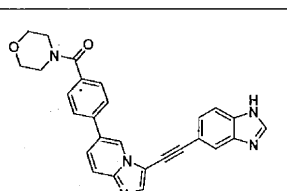
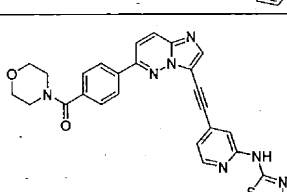
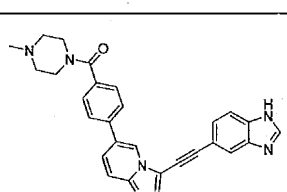
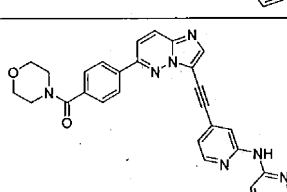
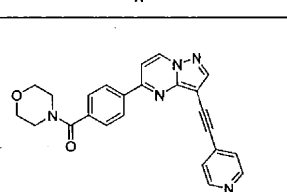
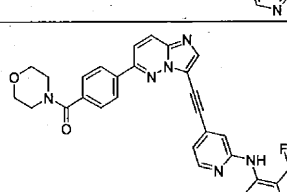
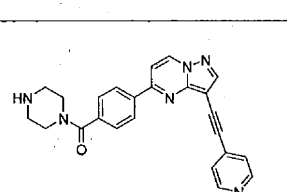
	38		98
	39		99
	40		100
	41		101
	42		102
	43		103
	44		104
	45		105
	46		106

10

20

30

40

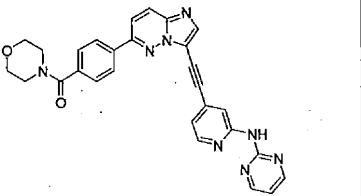
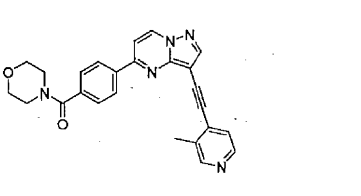
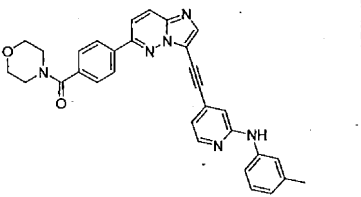
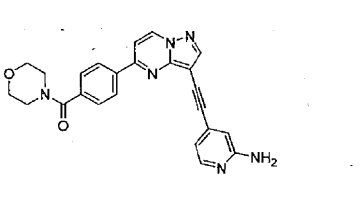
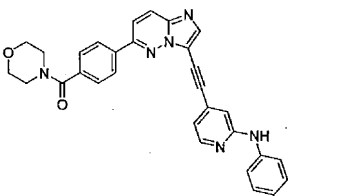
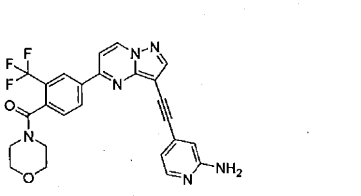
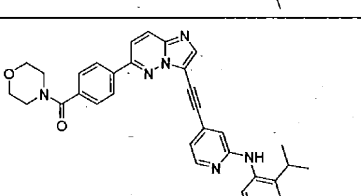
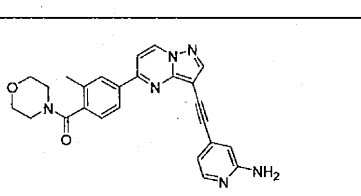
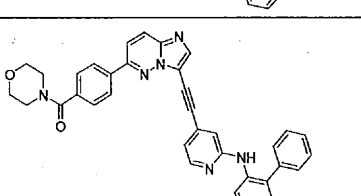
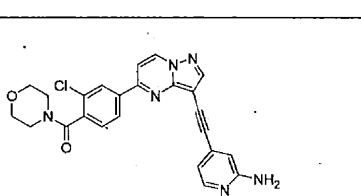
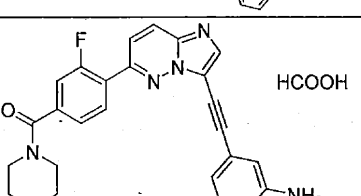
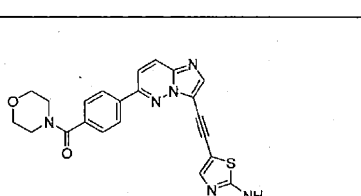
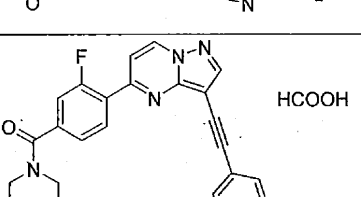
	47		107
	48		108
	49		109
	50		110
	51		111
	52		112
	53		113
	54		114
	55		115

10

20

30

40

	56		116
	57		117
	58		118
	59		119
	60		120
	122		121
	123		

【0150】

酵素アッセイは、本明細書に記載の化合物が、約500nM未満の範囲の IC_{50} 値を示すMNK1およびMNK2阻害剤であることを示した。Hela細胞系におけるeIF4eリン酸化阻害は、平均で酵素 IC_{50} よりも最大10倍高い IC_{50} を示すことがわかった。これらの細胞ベースの IC_{50} は約5 μ M以下という下限値から変動する。

【0151】

薬学的組成物

本発明はまた、治療有効量の本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される形態(例えばその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、もしくはプロドラッグ)と、任意で、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【0152】

別の局面では、本発明は、本発明の化合物と、任意で、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物、ならびに、MNK1もしくはMNK2の異常活性、またはMNK1およびMNK2が役割を果たすMNK1経路もしくはMNK2経路の制御異常(MNK過剰発現、eIF4E過剰発現、P38 MAPKキナーゼ経路)に関連する疾患を処置するためのそれらの使用に関する。例示的なMNK関連障害としては、肥満などの代謝疾患ならびに摂食障害、悪液質、糖尿病、高血圧症、冠動脈心疾患、高コレステロール血症、脂質異常症、変形性関節症、胆石、および睡眠時無呼吸などの関連障害、アルツハイマー病などの神経変性障害、ならびに乳がん、前立腺がん、血液悪性腫瘍(例えばCML、AML)、頭頸部がん、結腸がん、膀胱がん、前立腺腺癌、肺がん、子宮頸がん、およびリンパ腫などのがんが挙げられるがそれに限定されない。

10

【0153】

別の局面では、本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに、PI3キナーゼ(PI3K)関連障害の予防および処置用の医薬の調製のためのそれらの使用に関する。特定の態様では、PI3K関連障害はPI3K 関連障害である。特定の態様では、PI3K関連障害はPI3K 関連障害である。特定の態様では、PI3K関連障害はPI3K 関連障害である。特定の態様では、PI3K関連障害はPI3K 関連障害である。例示的なPI3K関連障害としては卵巣がん、子宮頸がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、胃がん、肝がん、肺がん、甲状腺がん、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、および神経膠芽腫などのがんが挙げられるがそれに限定されない。

20

【0154】

別の局面では、本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに、ヤヌスキナーゼ(JAK)関連障害の予防および処置用の医薬の調製のためのそれらの使用に関する。特定の態様では、JAK関連障害はJAK1関連障害である。特定の態様では、JAK関連障害はJAK2関連障害である。特定の態様では、JAK関連障害はJAK3関連障害である。例示的なJAK関連障害としては乾癬、関節リウマチ、ならびに、前立腺がん、結腸がん、卵巣がん、および乳がん、黒色腫、白血病、ならびに他の造血器悪性腫瘍などのがんが挙げられるがそれに限定されない。

【0155】

別の局面では、本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに、ヒト上皮増殖因子受容体(HER)関連障害の予防および処置のためのそれらの使用に関する。特定の態様では、HER関連障害はHER2関連障害である。特定の態様では、HER関連障害はHER3関連障害である。例示的なHER関連障害としては乳がん、肺がん、腎がん、脳がん、卵巣がん、結腸がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、前立腺がん、肝がん、甲状腺がん、消化管がん、血液がん、およびリンパ腫などのがん、ならびに多発性硬化症などの他の疾患が挙げられるがそれに限定されない。

30

【0156】

別の局面では、本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに、mTOR関連障害の予防および処置用の医薬の調製のためのそれらの使用に関する。mTOR関連障害の例としては乳がん、肺がん、腎がん、脳がん、卵巣がん、結腸がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、前立腺がん、肝がん、甲状腺がん、消化管がん、血液がん、およびリンパ腫などのがん、ならびに過誤腫症候群、関節リウマチ、多発性硬化症などの他の疾患が挙げられるがそれに限定されない。

40

【0157】

特定の態様では、キナーゼ関連状態(例えばMNK1および/またはMNK2関連状態)は、増殖性疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患、および炎症性疾患からなる群より選択される。

【0158】

薬学的に許容される賦形剤としては、所望の特定の剤形に合ったあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体媒体、分散助剤または懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、潤滑剤などが挙げられる。薬学的組成物および剤の製剤化および/または製造における一般的考慮事項は、例えばRemington's Pharmaceutical Scie

50

nces, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)に見ることができる。

【0159】

本明細書に記載の薬学的組成物は、薬理学分野において公知の任意の方法によって調製することができる。一般に、そのような調製方法は、本発明の化合物(「有効成分」)を担体および/または1つもしくは複数の他の副成分と結合させる工程、ならびにその後、必要な場合および/または望ましい場合に、製品を所望の単一用量または複数用量単位に成形および/または包装する工程を含む。

【0160】

薬学的組成物はバルクで、単一単位用量として、および/または複数の単一単位用量として調製、包装、および/または販売することができる。本明細書において使用される「単位用量」とは、所定量の有効成分を含む薬学的組成物の離散量のことである。有効成分の量は、対象に投与される有効成分の投与量、および/またはそのような投与量の好都合な部分、例えばそのような投与量の2分の1もしくは3分の1と一般に等しい。

【0161】

本発明の薬学的組成物中の有効成分、薬学的に許容される賦形剤、および/または任意のさらなる成分の相対量は、処置される対象の独自性、サイズ、および/または状態に応じて、さらには本組成物が投与されるべき経路に応じて変動する。例えば、本組成物は0.1%~100%(w/w)の有効成分を含みうる。

【0162】

提供される薬学的組成物の製造において使用される薬学的に許容される賦形剤としては不活性希釈剤、分散剤および/もしくは造粒剤、界面活性剤および/もしくは乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、潤滑剤、ならびに/または油が挙げられる。カカオバターおよび坐薬ワックス、着色料、コーティング剤、甘味料、香味料、ならびに芳香剤などの賦形剤が本組成物中に存在してもよい。

【0163】

例示的な希釈剤としては炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、ショ糖、セルロース、結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖など、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【0164】

例示的な造粒剤および/または分散剤としてはジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘果肉、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木製品、海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニル-ピロリドン)(クロスポビドン)、カルボキシメチルスターチナトリウム(デンプングリコール酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース(クロスカルメロース)ナトリウム、メチルセルロース、アルファ化デンプン(Starch 1500)、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物など、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。

【0165】

例示的な界面活性剤および/または乳化剤としては天然乳化剤(例えばアラビアゴム、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガント、ツノマタ(chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、コロイド粘土(例えばベントナイト(ケイ酸アルミニウム)およびVeegum(ケイ酸アルミニウムマグネシウム))、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例えばステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチ

10

20

30

40

50

ンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、グリセリルモノステアレート、およびプロピレングリコールモノステアレート、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例えばカルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー)、カラゲナン、セルロース誘導体(例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween 20)、ポリオキシエチレンソルビタン(Tween 60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(Tween 80)、ソルビタンモノパルミテート(Span 40)、ソルビタンモノステアレート(Span 60)、ソルビタントリスステアレート(Span 65)、グリセリルモノオレエート、ソルビタンモノオレエート(Span 80))、ポリオキシエチレンエステル(例えばポリオキシエチレンモノステアレート(Myrij 45)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシシル化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、およびSolulol)、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えばCREMOPHOR(登録商標))、ポリオキシエチレンエーテル(例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル(Brij 30))、ポリ(ビニル-ピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic F-68、Poloxamer P188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウムなど、ならびに/またはそれらの組み合わせが挙げられる。

10

20

【0166】

例示的な結合剤としてはデンプン(例えばコーンスターチおよびデンプンのり)、ゼラチン、糖(例えばシヨ糖、グルコース、ブドウ糖、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど)、天然ガムおよび合成ガム(例えばアラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、トチャカエキス、パンワールガム(panwar gum)、ガティガム、イサポール(isapol)穀皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニル-ピロリドン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、およびカラマツアラボガラクトラン(larch arabogalactan))、アルギン酸塩、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコールなど、ならびに/またはそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0167】

例示的な防腐剤としては抗酸化剤、キレート剤、抗菌防腐剤、抗真菌防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、および他の防腐剤が挙げられる。

【0168】

例示的な抗酸化剤としては -トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、モノチオグリセリン、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

40

【0169】

例示的なキレート剤としてはエチレンジアミン四酢酸(EDTA)ならびにその塩および水和物(例えばエデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウムなど)、クエン酸ならびにその塩および水和物(例えばクエン酸一水和物)、フマル酸ならびにその塩および水和物、リンゴ酸ならびにその塩および水和物、リン酸ならびにその塩および水和物、ならびに、酒石酸ならびにその塩および水和物が挙げられる。例示的な抗菌防腐剤としては塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノ

50

ール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサールが挙げられる。

【0170】

例示的な抗真菌防腐剤としてはブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸が挙げられる。

【0171】

例示的なアルコール防腐剤としてはエタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール系化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸、およびフェニルエチルアルコールが挙げられる。

10

【0172】

例示的な酸性防腐剤としてはビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 β -カロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルピン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸が挙げられる。

【0173】

他の防腐剤としてはトコフェロール、酢酸トコフェロール、デテロキシムメシレート(deteroxime mesylate)、セトリミド、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(SLES)、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon、およびEuxylが挙げられる。特定の態様では、防腐剤は抗酸化剤である。他の態様では、防腐剤はキレート剤である。

20

【0174】

例示的な緩衝剤としてはクエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルピオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レプリン酸カルシウム、ペンタン酸、第二リン酸カルシウム、リン酸、第三リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、第二リン酸カリウム、第一リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコールなど、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0175】

例示的な潤滑剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0176】

例示的な天然油としてはアーモンド油、杏仁油、アボカド油、パパス油、ベルガモット油、カシスオイル、ポリジオイル、カデ油、カモミール油、キャノーラ油、カラウエー油、カルナウバ油、ヒマシ油、桂皮油、カカオバター油、ヤシ油、タラ肝油、コーヒーオイル、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、メマツヨイグサ油、魚油、アマニ油、ゲラニオール油、ヘチマ油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル油、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、アオモジ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、ピーナッツ油、ケシ種子油、カボチャ種子油、菜種油、米

50

ぬか油、ローズマリー油、紅花油、サンダルウッド油、サスクアナ(sasquana)油、セイバリー油、サジーオイル、ゴマ油、シアバターオイル、シリコーン油、大豆油、ひまわり油、チャノキ油、アザミ油、ツバキ油、ベチバ油、胡桃油、および麦芽油が挙げられる。例示的な合成油としてはステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、ミネラルオイル、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、およびそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。

【0177】

経口投与および非経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、有効成分以外に、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤、および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(例えば綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタン脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含みうる。経口用組成物は、不活性希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香味料、ならびに香料を含んでもよい。非経口投与の特定の態様では、本発明の複合体は、CREMOPHOR、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、およびそれらの組み合わせなどの可溶化剤と混合される。

10

20

【0178】

注射用製剤、例えば滅菌注射用の水性または油性懸濁剤は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、例えば1,3-ブタンジオール中の液剤としての、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤、懸濁剤、または乳剤でありうる。使用可能な許容される媒体および溶媒としては、水、米国薬局方リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒として慣行的に使用される。この目的で、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射液剤の調製において使用される。

30

【0179】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通じた濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の注射用滅菌媒体に溶解可能もしくは分散可能な滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことで、滅菌することができる。

【0180】

薬物の効果を延長するには、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが多くの場合望ましい。これは、低い水溶性を有する結晶性材料または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。その場合、薬物の吸収速度は薬物の溶解速度に依存し、溶解速度は結晶の大きさおよび結晶形に依存しうる。あるいは、非経口投与される薬物形態の吸収遅延は、油性媒体に薬物を溶解または懸濁させることで達成される。

40

【0181】

通常、直腸投与または経膈投与用組成物は坐薬であり、坐薬は、本発明の複合体と、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸内または膈腔内で融解して有効成分を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐薬ワックスなどの好適な非刺激性の賦形剤または担体とを混合することで調製することができる。

【0182】

経口投与用の固体剤形としてはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形において、有効成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの薬学的に許容される不活性の賦形剤もしくは担体、な

50

らびに/またはa) デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアラビアゴムなどの結合剤、c) グリセリンなどの保水剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリン粘土およびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせなどの潤滑剤と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでいてもよい。

10

【0183】

同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して軟充填および硬充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として使用することができる。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤といった固体剤形は、腸溶コーティングおよび薬学的製剤化分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルによって調製することができる。これらは、任意で乳白剤を含んでいてもよく、任意に遅延様式で、有効成分を腸管の特定部分においてのみまたは腸管の特定部分において優先的に放出する組成物でありうる。使用可能な包埋用組成物の例としては高分子物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して軟充填および硬充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として使用することができる。

20

【0184】

有効成分は、上記で示した1つまたは複数の賦形剤によるマイクロカプセル化形態でありうる。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤といった固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および薬学的製剤化分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルによって調製することができる。そのような固体剤形中では、有効成分は、ショ糖、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合されうる。そのような剤形は、通常の慣行どおり、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば錠剤化潤滑剤および他の錠剤化助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび結晶セルロースを含みうる。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含みうる。これらは、任意で乳白剤を含んでいてもよく、任意に遅延様式で、有効成分を腸管の特定部分においてのみまたは腸管の特定部分において優先的に放出する組成物でありうる。使用可能な包埋用組成物の例としては高分子物質およびワックスが挙げられる。

30

【0185】

本発明の化合物の局所投与および/または経皮投与用の剤形としては軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤、および/またはパッチ剤を挙げることができる。一般に、有効成分は、薬学的に許容される担体、ならびに/または必要に応じて任意の必要な防腐剤および/もしくは緩衝剤と、滅菌条件下で混合される。さらに、本発明は経皮パッチ剤の使用を想定するものであり、多くの場合、経皮パッチ剤は、身体への有効成分の制御送達を実現するというさらなる利点を有する。そのような剤形は、例えば有効成分を適切な媒体に溶解および/または分散させることで調製することができる。代わりにまたはさらに、律速膜を設けること、ならびに/または有効成分をポリマーマトリックスおよび/もしくはゲルに分散させることで、速度を制御することができる。

40

【0186】

本明細書に記載の薬学的皮内組成物を送達する上での使用に好適な装置としては、米国特許第4,886,499号; 第5,190,521号; 第5,328,483号; 第5,527,288号; 第4,270,537号; 第5,015,235号; 第5,141,496号; および第5,417,662号に記載の装置などの短針装置が挙

50

げられる。皮内組成物は、皮膚中への針の有効侵入長を限定する装置、例えばPCT公報WO 99/34850に記載の装置およびその機能的等価物によって投与することができる。液体ジェット注射器によって、かつ/または、角質層を貫通し、かつ真皮に到達するジェットを生成する針によって、真皮に液体を送達する、ジェット注射装置が好適である。ジェット注射装置は例えば米国特許第5,480,381号；第5,599,302号；第5,334,144号；第5,993,412号；第5,649,912号；第5,569,189号；第5,704,911号；第5,383,851号；第5,893,397号；第5,466,220号；第5,339,163号；第5,312,335号；第5,503,627号；第5,064,413号；第5,520,639号；第4,596,556号；第4,790,824号；第4,941,880号；第4,940,460号；ならびにPCT公報WO 97/37705およびWO 97/13537に記載されている。粉末形態のワクチンを皮膚の外層を通じて真皮まで推進するために圧縮ガスを使用する弾道的粉末/粒子送達装置が好適である。代わりにまたはさらに、従来のシリンジを皮内投与の古典的マントー法において使用することができる。

10

【0187】

局所投与に好適な製剤としてはリニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、および/もしくはペースト剤などの水中油型乳剤および/もしくは油中水型乳剤、ならびに/または液剤および/もしくは懸濁剤などの、液体製剤および/または半液体製剤が挙げられるがそれに限定されない。局所投与可能な製剤は例えば約1%~約10%(w/w)の有効成分を含みうるが、有効成分の濃度は溶媒中の有効成分の溶解度限界と同程度の高さであることができる。局所投与用製剤は、本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる成分をさらに含みうる。

20

【0188】

本発明の薬学的組成物は、頬側口腔を通じた肺内投与に好適な製剤として調製、包装、および/または販売することができる。そのような製剤は、有効成分を含みかつ約0.5~約7ナノメートルまたは約1~約6ナノメートルの範囲の直径を有する、乾燥粒子を含みうる。そのような組成物は、粉末を分散させるために噴霧剤流を向けることができる乾燥粉末リザーバを含む装置を使用する投与用、ならびに/または、低沸点噴霧剤に溶解および/もしくは懸濁させた有効成分を密閉容器中に含む装置などの自己噴霧式の溶媒/粉末分配容器を使用する投与用の、乾燥粉末の形態であることが好都合である。そのような粉末は、重量比で粒子の少なくとも98%が0.5ナノメートル超の直径を有しかつ個数比で粒子の少なくとも95%が7ナノメートル未満の直径を有する、粒子を含む。あるいは、重量比で粒子の少なくとも95%は1ナノメートル超の直径を有し、個数比で粒子の少なくとも90%は6ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉末希釈剤を含んでもよく、単位剤形で好都合に提供される。

30

【0189】

一般に、低沸点噴霧剤としては、大気圧で65°F未満の沸点を有する液体噴霧剤が挙げられる。一般に、噴霧剤は本組成物の50~99.9%(w/w)を構成することができ、有効成分は本組成物の0.1~20%(w/w)を構成することができる。噴霧剤は、液体非イオン性および/もしくは固体アニオン性の界面活性剤ならびに/または固体希釈剤(有効成分を含む粒子と同じ桁の粒径を有しうる)などのさらなる成分をさらに含みうる。

【0190】

肺内送達向けに製剤化された本発明の薬学的組成物により、有効成分を液剤および/または懸濁剤の液滴の形態で与えることができる。そのような製剤は、任意で滅菌された、有効成分を含む水性液剤および/もしくは水性懸濁剤ならびに/または希アルコール性液剤および/もしくは希アルコール性懸濁剤として調製、包装、および/または販売することができる。任意の噴霧化装置および/または霧化装置を使用して好都合に投与することができる。そのような製剤は、サッカリンナトリウムなどの香味料、揮発油、緩衝剤、界面活性剤、および/またはヒドロキシ安息香酸メチルなどの防腐剤を含むがそれに限定されない1つまたは複数のさらなる成分をさらに含みうる。この投与経路によって与えられる液滴は、約0.1~約200ナノメートルの範囲の平均径を有しうる。

40

【0191】

50

肺内送達に有用であると本明細書に記載されている製剤は、本発明の薬学的組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、有効成分を含みかつ約0.2~500マイクロメートルの平均粒径を有する、粗い散剤である。そのような製剤は、鼻孔に近接して保持される散剤の容器から鼻道を通じての急速吸入によって投与される。

【0192】

経鼻投与用製剤は、例えば約0.1%(w/w)以上および100%(w/w)以下の有効成分を含むことができ、本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる成分を含むことができる。本発明の薬学的組成物は、頬側投与用製剤として調製、包装、および/または販売することができる。そのような製剤は、例えば従来の方法を使用して作製される錠剤および/または舐剤の形態であることができ、例えば0.1~20%(w/w)の有効成分を含有することができ、残りは経口的に溶解性および/または分解性の組成物、ならびに任意で、本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる成分を含む。あるいは、頬側投与用製剤は、有効成分を含んだ、粉末、ならびに/またはエアゾール化および/もしくは霧化した溶液および/もしくは懸濁液を含みうる。そのような粉末化製剤、エアゾール化製剤、および/またはエアゾール化製剤は、分散時に約0.1~約200ナノメートルの範囲の平均粒径および/または液滴径を有し、本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる成分をさらに含みうる。

10

【0193】

本発明の薬学的組成物は、点眼投与用製剤として調製、包装、および/または販売することができる。そのような製剤は、例えば、水性担体または油性液体担体中の有効成分0.1/1.0%(w/w)の溶液および/または懸濁液を例えば含む点眼剤の形態でありうる。そのような点眼剤は、緩衝剤、塩、および/または本明細書に記載の1つもしくは複数の他のさらなる成分をさらに含みうる。有用な他の点眼投与可能な製剤としては、有効成分を微結晶形態および/またはリポソーム調製物中に含む製剤が挙げられる。点耳剤および/または点眼剤は本発明の範囲内にあるものと想定される。

20

【0194】

本明細書において示される薬学的組成物の記載は、ヒトに対する投与に好適な薬学的組成物を主に対象とするが、当業者は、そのような組成物がすべての種類の動物に対する投与に一般に好適であると理解するであろう。ヒトに対する投与に好適な薬学的組成物を様々な動物に対する投与に好適になるように修正することは十分に理解されており、通常の知識を有する獣医薬理学者は、そのような修正を通常の実験によって設計および/実行することができる。

30

【0195】

キット(例えば、薬学的パック)が本発明にさらに包含される。提供されるキットは、本発明の薬学的組成物または化合物と、容器(例えばバイアル、アンプル、ビン、シリンジ、および/もしくはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器)とを含みうる。いくつかの態様では、提供されるキットは任意で、本発明の薬学的組成物または化合物の希釈または懸濁用の薬学的賦形剤を含む、第2の容器をさらに含んでもよい。いくつかの態様では、容器中に与えられた本発明の薬学的組成物または化合物と第2の容器とを組み合わせて、1つの単位剤形を形成する。

【0196】

任意で、単一の容器は、本発明の薬学的組成物もしくは化合物、および/または懸濁もしくは希釈用の薬学的に許容される賦形剤を収容するための、1つまたは複数の区画を含んでもよい。いくつかの態様では、単一の容器は、各区画の混合および/または個々の区画の各構成要素の混合を可能にするための物理的変更を該容器が受け入れることができるような変更に適していてもよい。例えば、ホイルまたはプラスチック袋は、有孔シールで隔てられた2つ以上の区画を含むことができ、有孔シールは、シールを破る合図が生じたら、2つの個々の区画の内容物の混合を可能にするように破ることができる。したがってキットは、本発明の薬学的組成物または化合物、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を与える、そのような多区画容器を含みうる。

40

【0197】

50

任意で、使用説明書が本発明のそのようなキット中でさらに与えられる。一般に、そのような説明書は、例えば投与量および投与に関する指示を与えることができる。他の態様では、説明書は、特定の容器および/または投与用システムに特化した指示に関するさらなる詳細をさらに与えることができる。さらには、説明書は、さらなる治療剤と併用したおおよび/または混合した使用に特化した指示を与えることができる。

【0198】

通常、本明細書において提供される化合物は、投与を容易にしかつ投与量を均一にするために、単位剤形で製剤化される。しかし、本発明の組成物の一日総使用量は、主治医によって正しい医学的判断の範囲内で決定されると理解されよう。任意の特定の対象または生物に特有の治療有効量レベルは、処置される疾患、障害、または状態および該障害の重症度；使用される特定の有効成分の活性；使用される特定の組成物；対象の年齢、体重、全身的健康、性別、および食事；使用される特定の有効成分の投与時間、投与経路、および排出速度；処置の持続時間；使用される特定の有効成分と併用または同時使用される薬物；ならびに医療分野において周知である同様の要因を含む種々の要因に依存する。

10

【0199】

本明細書において提供される化合物および組成物は、経腸(例えば経口)、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、くも膜下腔内、皮下、心室内、経皮、皮内、直腸、腔内、腹腔内、局所(例えば散剤、軟膏剤、クリーム剤、および/もしくは滴剤による)、粘膜、経鼻、頬側、舌下を含む任意の経路によって；気管内注入、気管支注入、および/もしくは吸入によって；かつ/または経口スプレー剤、経鼻スプレー剤、および/もしくはエアロゾル剤として投与することができる。具体的に想定される経路は、経口投与、静脈内投与(例えば全身静脈内注射)、血液供給および/もしくはリンパ供給による限局投与、ならびに/または患部への直接投与である。一般に、最も適切な投与経路は、剤の性質(例えば消化管環境内でのその安定性)、および/または対象の状態(例えば対象が経口投与を耐容するか否か)を含む種々の要因に依存する。

20

【0200】

有効量を実現するために必要な化合物の正確な量は、例えば対象の種、年齢、および全身状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物の独自性、投与様式などに応じて、対象毎に異なる。所望の投与量を1日3回、1日2回、1日1回、2日に1回、3日に1回、週1回、2週に1回、3週に1回、または4週に1回送達することができる。特定の態様では、所望の投与量を複数回の投与(例えば2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、またはそれ以上の投与)を使用して送達することができる。

30

【0201】

特定の態様では、70kgヒト成人に対する1日1回または複数回の投与での化合物の有効量は、単位剤形当たり約0.0001mg～約3000mg、約0.0001mg～約2000mg、約0.0001mg～約1000mg、約0.001mg～約1000mg、約0.01mg～約1000mg、約0.1mg～約1000mg、約1mg～約1000mg、約1mg～約100mg、約10mg～約1000mg、または約100mg～約1000mgの化合物を含みうる。

【0202】

特定の態様では、本発明の化合物は、所望の治療効果が得られるように、1日1回または複数回で、1日当たり、対象の体重1kg当たり約0.001mg～約100mg、約0.01mg～約50mg、好ましくは約0.1mg～約40mg、好ましくは約0.5mg～約30mg、約0.01mg～約10mg、約0.1mg～約10mg、より好ましくは約1mg～約25mgを送達するのに十分な投与量レベルでありうる。

40

【0203】

本明細書に記載の用量範囲が、提供される薬学的組成物の成人に対する投与の指針を示すと認識されよう。例えば児童または青年に投与される量は、医師または当業者が決定することができる、成人に投与される量以下でありうる。

【0204】

また、本明細書に記載の化合物または組成物を1つまたは複数のさらなる治療有効剤との組み合わせで投与できると認識されよう。本化合物または組成物は、それらのバイオアベイラビリティを改善し、それらの代謝を減少させかつ/もしくは改変し、そ

50

これらの排出を阻害し、かつ/または体内でのそれらの分配を改変する、さらなる治療有効剤との組み合わせで投与することができる。また、使用される治療法が、同じ障害に対して所望の効果を実現することができ、かつ/または異なる効果を実現することができることと認識されよう。

【0205】

本化合物または組成物は、1つまたは複数のさらなる治療有効剤と同時に、その前に、またはその後投与することができる。一般に、各剤は、その剤について決定された用量および/または時間スケジュールで投与される。さらに、この組み合わせにおいて利用されるさらなる治療有効剤を、単一の組成物として一緒に投与するか、または異なる組成物として別々に投与することができることと認識されよう。レジメンにおいて使用される特定の組み合わせは、本発明の化合物とさらなる治療有効剤との適合性、および/または実現すべき所望の治療効果を考慮する。一般に、組み合わせで利用されるさらなる治療有効剤は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されると予想される。いくつかの態様では、組み合わせで利用されるレベルは、個々に利用されるレベルよりも低い。

【0206】

例示的なさらなる治療有効剤としては、薬物化合物(例えば、連邦規則集(CFR)に示されるように米国食品医薬品局によって承認された化合物)、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結した小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞などの小有機分子が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、さらなる治療有効剤はキナーゼ阻害剤である。いくつかの態様では、さらなる治療有効剤はMAPキナーゼ阻害剤である。いくつかの態様では、さらなる治療有効剤はJAK(例えばJAK1、JAK2、またはJAK3)阻害剤である。いくつかの態様では、さらなる治療有効剤はPI3K(例えばPI3K、PI3K、PI3K、またはPI3K)阻害剤である。いくつかの態様では、さらなる治療有効剤はHER阻害剤(例えばHER2またはHER3阻害剤)である。いくつかの態様では、さらなる治療有効剤はmTOR(例えばmTORC1またはmTORC2)阻害剤である。いくつかの態様では、さらなる治療有効剤は化学療法剤である。

【0207】

キット(例えば薬学的パック)も本開示に包含される。提供されるキットは、提供される薬学的組成物または化合物と、容器(例えばバイアル、アンプル、ビン、シリンジ、および/もしくはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器)とを含みうる。いくつかの態様では、提供されるキットは任意で、提供される薬学的組成物または化合物の希釈または懸濁用の薬学的賦形剤を含む第2の容器をさらに含んでもよい。いくつかの態様では、容器中で与えられる、提供される薬学的組成物または化合物と、第2の容器とを組み合わせることで、1つの単位剤形を形成する。いくつかの態様では、提供されるキットは使用説明書をさらに含む。

【0208】**処置方法および使用**

本明細書に記載の化合物および組成物は一般に、1つまたは複数のキナーゼの阻害に有用である。特定の態様では、本明細書に記載の化合物および組成物は一般に、MNK1および/またはMNK2の阻害に有用である。いくつかの態様では、処置を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば本明細書に記載の化合物)またはその薬学的に許容される形態を投与する段階を含む、対象においてキナーゼ関連障害を処置する方法が提供される。いくつかの態様では、処置を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば本明細書に記載の化合物)またはその薬学的に許容される形態を投与する段階を含む、対象においてMNK1および/またはMNK2関連障害を処置する方法が提供される。特定の態様では、有効量は治療有効量である。特定の態様では、有効量は予防有効量である。特定の態様では、対象はMNK1関連障害に罹患している。特定の態様では、対象はMNK1媒介障

10

20

30

40

50

害に罹患しやすい。特定の態様では、対象はMNK2関連障害に罹患している。特定の態様では、対象はMNK2媒介障害に罹患しやすい。

【0209】

本明細書において使用される「キナーゼ関連障害」(例えば「MNK1および/またはMNK2関連障害」という用語は、キナーゼ(例えばMNK1および/またはMNK2)が役割を果たすことが知られている任意の疾患、障害、または他の病態を意味する。いくつかの態様では、本開示は、MNK1および/またはMNK2が役割を果たすことが知られている1つまたは複数の疾患を処置するかまたはその重症度を減少させることに関する。例示的なMNK関連障害としては、肥満などの代謝疾患ならびに摂食障害、悪液質、糖尿病、高血圧症、冠動脈心疾患、高コレステロール血症、脂質異常症、変形性関節症、胆石、および睡眠時無呼吸などの関連障害、アルツハイマー病などの神経変性障害、ならびに乳がん、前立腺がん、血液悪性腫瘍(例えばCML、AML)、頭頸部がん、結腸がん、膀胱がん、前立腺腺癌、肺がん、子宮頸がん、およびリンパ腫などのがんが挙げられるがそれに限定されない。

【0210】

特定の態様では、提供される化合物は、増殖性疾患、例えばがんを処置するために有用である。特定の態様では、提供される化合物は、固形腫瘍を処置するために有用である。特定の態様では、提供される化合物は、血液がんを処置するために有用である。例示的ながんとしては以下が挙げられるがそれに限定されない：聴神経腫瘍；腺がん；副腎がん；肛門がん；血管肉腫(例えばリンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管肉腫)；虫垂がん；良性単クローン性 グロブリン血症；胆道がん(例えば胆管細胞癌)；膀胱がん；乳がん(例えば乳腺癌、乳頭癌、乳房がん、髄様癌)；脳がん(例えば髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫(例えば星状細胞腫、乏突起神経膠腫)、髄芽腫)；気管支がん；カルチノイド腫瘍；子宮頸がん(例えば子宮頸部腺癌)；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；結腸直腸がん(例えば結腸がん、直腸がん、結腸直腸腺癌)；結合組織がん；上皮癌；上皮腫；内皮肉腫(例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫)；子宮内膜がん(例えば子宮がん、子宮肉腫)；食道がん(例えば食道腺癌、パレット腺癌)；ユーイング肉腫；眼がん(例えば眼球内黒色腫、網膜芽腫)；家族性過好酸球増加症；胆嚢がん；胃がん(例えば胃腺癌)；消化管間質腫瘍(GIST)；胚細胞がん；頭頸部がん(例えば頭頸部扁平上皮癌、口腔がん(例えば口腔扁平上皮癌)、咽喉頭がん(例えば喉頭がん、咽頭がん、上咽頭がん、中咽頭がん))；造血器がん(例えば、急性リンパ性白血病(ALL)(例えばB細胞ALL、T細胞ALL)、急性骨髄性白血病(AML)(例えばB細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髄性白血病(CML)(例えばB細胞CML、T細胞CML)、および慢性リンパ性白血病(CLL)(例えばB細胞CLL、T細胞CLL)などの白血病)；ホジキンリンパ腫(HL)(例えばB細胞HL、T細胞HL)ならびに非ホジキンリンパ腫(NHL)(例えば、びまん性大細胞リンパ腫(DLCL)(例えばびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯B細胞リンパ腫(例えば粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫)、縦隔原発B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(すなわちワルデンシュトレームマクログロブリン血症)、ヘアリーセル白血病(HCL)、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、および原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫などのB細胞NHL)；ならびに前駆Tリンパ芽球性リンパ腫/白血病、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)(例えば皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)(例えば菌状息肉腫、セザリー症候群)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞リンパ腫)などのT細胞NHL)などのリンパ腫；上記の1つまたは複数の白血病/リンパ腫の混合；ならびに多発性骨髄腫(MM)、重鎖病(例えば鎖病、鎖病、 μ 鎖病)；血管芽腫；下咽頭がん；炎症性筋線維芽細胞腫瘍；免疫細胞アミロイドーシス；腎がん(例えば腎芽腫・別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌)；肝がん(例えば肝細胞がん(HCC)、悪性肝細胞癌)；肺がん(例えば気管支原性肺癌、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌)；平滑筋肉腫(LMS)；肥満細胞症(例えば全身性肥満細胞症)；筋肉がん；骨髄異形成症候群(MDS)；中皮腫；骨髄増殖性障害(MPD)(例えば真性多血症(PV)、本態性血小板増加症(ET)、原因不明性骨髄様

10

20

30

40

50

化生(AMM)・別名は骨髄線維症(MF)、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、好酸球増加症候群(HES)); 神経芽腫; 神経線維腫(例えば神経線維腫症(NF)1型および2型、神経鞘腫症); 神経内分泌がん(例えば胃腸膵管系神経内分泌腫瘍(GEP-NET)、カルチノイド腫瘍); 骨肉腫(例えば骨がん); 卵巣がん(例えば嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌); 乳頭腺癌; 膵がん(例えば膵臓腺癌、管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMN)、膵島腫瘍); 陰茎がん(例えば陰茎および陰嚢のパジェット病); 松果体腫; 原始神経外胚葉性腫瘍(PNT); 形質細胞性腫瘍; 腫瘍随伴症候群; 上皮内新生物; 前立腺がん(例えば前立腺腺癌); 直腸がん; 横紋筋肉腫; 唾液腺がん; 皮膚がん[例えば扁平上皮癌(SCC)、ケラトアカントーマ(KA)、黒色腫、基底細胞癌(BCC)]; 小腸がん(例えば虫垂がん); 軟部組織肉腫(例えば悪性線維性組織球腫(MFH)、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫(MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫); 脂腺癌; 小腸がん; 汗腺癌; 滑膜腫; 精巣がん(例えば精上皮腫、精巣胎児性癌); 甲状腺がん(例えば甲状腺乳頭癌、甲状腺乳頭癌(PTC)、甲状腺髓様がん); 尿道がん; 膣がん; ならびに外陰がん(例えば外陰部パジェット病)。特定の態様では、提供される化合物は、乳がん、前立腺がん、血液悪性腫瘍(例えばCML、AML)、結腸がん、膀胱がん、前立腺腺癌、肺がん、子宮頸がん、およびリンパ腫を処置するために有用である。

【0211】

特定の態様では、提供される化合物は、神経変性疾患を処置するために有用である。例示的な神経変性疾患としては自閉症、または自閉症スペクトラム障害(例えばアスペルガー症候群もしくはMendelsohn症候群)、アルツハイマー病、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性症、ピック病、パーキンソン病、レビー小体病、および筋萎縮性側索硬化症(ALS)が挙げられるがそれに限定されない。

【0212】

特定の態様では、提供される化合物は、自己免疫疾患を処置するために有用である。例示的な自己免疫疾患としては以下が挙げられるがそれに限定されない: 関節リウマチ、脊椎関節症、痛風関節炎、変形性関節症などの変性関節疾患、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性自己免疫性貧血、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、穀粉症、急性肩痛、乾癬性関節炎、若年性関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、骨粗鬆症、気管支炎、腱炎、滑液包炎、皮膚状態(例えば乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎、そう痒(かゆみ))、遺尿、好酸球性疾患、消化管障害(例えば消化性潰瘍、限局性腸炎、憩室炎、消化管出血、好酸球性消化管障害(例えば好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性大腸炎)、胃炎、下痢、胃食道逆流症(GERD)、炎症性腸疾患(IBD)(例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、コラーゲン大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎、ベーチェット症候群、不確定性大腸炎)、および炎症性腸症候群(IBS)より選択される)、スチル病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、オールド(Ord)甲状腺炎、グレーブス病、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、セリアック病、グッドパスチャー症候群、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、温式自己免疫性溶血性貧血、汎発性脱毛症、慢性疲労、自律神経障害、神経性筋強直症、外陰部痛、ならびに、消化管運動促進剤によって寛解する障害(例えばイレウス、術後イレウス、および敗血症中のイレウス; 胃食道逆流症(GERD); 好酸球性食道炎、糖尿病性胃不全麻痺などの胃不全麻痺; 食物不耐性および食物アレルギー、ならびに非潰瘍性消化不良(NUD)および非心臓性胸痛(NCCP、肋軟骨炎を含む)などの他の機能性腸障害)。

【0213】

特定の態様では、提供される化合物は、炎症性疾患を処置するために有用である。「炎症性疾患」という用語は、疼痛(dolor、侵害性物質の発生および神経の刺激による)、熱(calor、血管拡張による)、発赤(rubor、血管拡張および血流増加による)、腫脹(tumor、体液の流入過剰もしくは流出制限による)、ならびに/または機能喪失(funcitio laesa、部分的もしくは完全、一時的もしくは恒久的でありうる)といった徴候を特徴とする状態を意味する。炎症は多くの性質を呈し、急性炎症、癒着性炎、萎縮性炎、カタル性炎、慢性

10

20

30

40

50

炎症、硬変性炎、びまん性炎、散在性炎、滲出性炎、線維索性炎、線維性炎、病巣性炎、肉芽性炎、増殖性(hyperplastic)炎、肥大性炎、間質炎、転移性炎、壊死性炎、閉塞性炎、実質性炎、増殖性(plastic)炎、増殖性(productive)炎、増殖性(proliferous)炎、偽膜性炎、化膿性炎、硬化性炎、漿液増殖性炎、漿液性炎、単純性炎、特異性炎、亜急性炎、化膿性炎、毒性炎、外傷性炎、および/または潰瘍炎が挙げられるがそれに限定されない。

【0214】

例示的な炎症性疾患としては、以下に関連する炎症が挙げられるがそれに限定されない：
 ざ瘡、喘息、動脈炎(例えば多発動脈炎、側頭動脈炎、結節性動脈周囲炎、高安動脈炎)、
 関節炎(例えば結晶性関節炎、変形性関節症、乾癬性関節炎、痛風関節炎、反応性関節
 10
 炎、関節リウマチ、およびライター関節炎)、強直性脊椎炎、穀粉症、筋萎縮性側索硬化
 症、自己免疫疾患、アレルギーまたはアレルギー反応、アテローム性動脈硬化症、気管支
 炎、滑液包炎、慢性前立腺炎、結膜炎、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患、皮膚筋炎、ド
 ライアイ症候群、憩室炎、糖尿病(例えば1型糖尿病、2型糖尿病)、皮膚状態(例えば乾癬
 、湿疹、熱傷、皮膚炎、そう痒(かゆみ))、子宮内膜症、ギラン・バレー症候群、感染症
 、虚血性心疾患、川崎病、糸球体腎炎、歯肉炎、過敏症、頭痛(例えば偏頭痛、緊張型頭
 痛)、イレウス(例えば術後イレウスおよび敗血症中のイレウス)、特発性血小板減少性紫
 斑病、間質性膀胱炎(疼痛性膀胱症候群)、消化管障害(例えば消化性潰瘍、限局性腸炎、
 憩室炎、消化管出血、好酸球性消化管障害(例えば好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸
 20
 球性胃腸炎、好酸球性大腸炎)、胃炎、下痢、胃食道逆流症(GERD)、炎症性腸疾患(IBM)
 (例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、コラーゲン大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎
 、空置大腸炎、ベーチェット症候群、不確定性大腸炎)、炎症性腸症候群(IBM)より選択さ
 れる)、ループス、多発性硬化症、モルフェア、重症筋無力症、心筋虚血、ネフローゼ症
 候群、尋常性天疱瘡、悪性貧血、消化性潰瘍、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、脳障害
 (例えば、自閉症、または自閉症スペクトラム障害(例えばアスペルガー症候群もしくはMe
 ndelsohn症候群)、パーキンソン病、ハンチントン病、およびアルツハイマー病)に関連
 する神経炎、前立腺炎、頭蓋放射線傷害に関連する慢性炎症、骨盤内炎症性疾患(PID)、
 再灌流傷害、限局性腸炎、リウマチ熱、全身性エリテマトーデス、強皮症、進行性全身性
 硬化症、サルコイドーシス、脊椎関節症、シェーグレン症候群、甲状腺炎、移植拒絶反応
 30
 、腱炎、外傷または傷害(例えば凍傷、化学刺激物質、毒素、癒痕化、熱傷、肉体的傷害)
 、血管炎、白斑、ならびにウェゲナー肉芽腫症。特定の態様では、炎症性障害は関節炎(
 例えば関節リウマチ)、炎症性腸疾患、炎症性腸症候群、喘息、乾癬、子宮内膜症、間質
 性膀胱炎、前立腺炎、虫垂炎、ブラウ症候群、眼瞼炎、細気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎
 、胆嚢炎、慢性再発性多巣性骨髄炎(CRMO)、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)、涙腺
 炎、皮膚筋炎、ドライアイ症候群、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸結腸炎、上顎炎、
 精巣上体炎、家族性感冒自己炎症性症候群、家族性地中海熱(FMF)、筋膜炎、結合織炎、
 肝炎、化膿性汗腺炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD)、マッ
 クル・ウェル症候群、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、炎症性骨溶
 解症、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎
 40
 、直腸炎、肺線維症、腎盂腎炎、壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群(PAPA)、化膿性無菌性関節炎
 、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、TNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS)、扁桃
 炎、未分化関節症、ぶどう膜炎、膣炎、および外陰炎より選択される。特定の態様では、
 炎症性状態は急性炎症性状態(例えば、感染症により生じる炎症)である。特定の態様では、
 炎症性状態は慢性炎症性状態(例えば、喘息、関節炎、および炎症性腸疾患により生じ
 る状態)である。また、本化合物は、外傷および非炎症性筋肉痛に関連する炎症を処置す
 る上で有用でありうる。また、本化合物は、がんに関連する炎症を処置する上で有用であ
 りうる。

【0215】

特定の態様では、提供される化合物は、関節リウマチ、変形性関節症、痛風、多発性関
 節炎、および乾癬性関節炎を含むがそれに限定されない関節症および骨病理学的疾患を処
 50

置するかまたはその重症度を減少させるために有用である。

【0216】

特定の態様では、提供される化合物は、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、クローン病、ドライアイ症候群、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、嚢胞性線維症、慢性閉塞性気管支炎、および喘息を含むがそれに限定されない急性および慢性炎症性疾患を処置するかまたはその重症度を減少させるために有用である。

【0217】

特定の態様では、提供される化合物は、乾癬、または血管増殖性障害、アテローム性動脈硬化症、および再狭窄を含む平滑筋細胞増殖を含むがそれに限定されない、過剰増殖性疾患を処置するかまたはその重症度を減少させるために有用である。

10

【0218】

特定の態様では、提供される化合物は、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮内膜増殖症、および良性前立腺肥大症を処置するかまたはその重症度を減少させるために有用である。

【0219】

いくつかの態様では、提供される化合物は、移植片対宿主病、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー(例えば植物花粉、ラテックス、薬物、食物、昆虫毒、動物の毛、動物のフケ、チリダニ、またはゴキブリの貯卵囊に対するアレルギー)、I型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、およびアトピー性皮膚炎を含むがそれに限定されない免疫関連状態または免疫関連疾患より選択される1つまたは複数の疾患および状態を処置するかまたはその重症度を減少させるために有用である。

20

【0220】

いくつかの態様では、提供される化合物は、腫瘍発生を処置するために有用である。

【0221】

いくつかの態様では、提供される化合物は、代謝障害(例えば肥満、糖尿病)を処置するために有用である。

【0222】

いくつかの態様では、本開示は、MNK1と有効量の本明細書に記載の化合物(例えば本明細書に記載の化合物)またはその薬学的に許容される形態とを接触させる段階を含む、MNK1を阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、MNK2と有効量の本明細書に記載の化合物(例えば本明細書に記載の化合物)またはその薬学的に許容される形態とを接触させる段階を含む、MNK2を阻害する方法を提供する。MNK1またはMNK2は精製されていても未精製でもよく、細胞、組織、または対象中に存在しうる。したがって、そのような方法は、インピトロおよびインピボの両方のMNK1またはMNK2活性の阻害を包含する。特定の態様では、本方法は、例えばアッセイ法などのインピトロ法である。当業者には、MNK1またはMNK2の阻害が、MNK1またはMNK2の全部を一度に阻害剤によって占有することを必ずしも必要としないことが理解されよう。MNK1またはMNK2の例示的な阻害レベルとしては少なくとも10阻害%、約10阻害%~約25阻害%、約25阻害%~約50阻害%、約50阻害%~約75阻害%、少なくとも50阻害%、少なくとも75阻害%、約80阻害%、約90阻害%、および90阻害%超が挙げられる。

30

【0223】

いくつかの態様では、その必要がある対象(例えばキナーゼ関連障害を有すると診断された対象)に、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば本明細書に記載の化合物)もしくはその薬学的に許容される形態、またはそれらの薬学的組成物を投与する段階を含む、該対象においてキナーゼ活性を阻害する方法が提供される。いくつかの態様では、その必要がある対象(例えばMNK1および/またはMNK2関連障害を有すると診断された対象)に、有効量の本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される形態、またはそれらの薬学的組成物を投与する段階を含む、該対象においてMNK1および/またはMNK2活性を阻害する方法が提供される。

40

【実施例】

【0224】

50

本明細書に記載の化合物を合成し、MNK1/2キナーゼを阻害するそれらの能力を酵素アッセイおよび細胞ベースアッセイの両方において評価した。並行して、他のキナーゼを阻害するそれらの能力も評価した(表2)。酵素アッセイは、本明細書に記載の化合物が、約500 nM未満の IC_{50} 値を示すMNK1およびMNK2阻害剤であることを示した。Hela細胞系におけるeIF4eリン酸化阻害は、平均で酵素 IC_{50} よりも10倍高い IC_{50} を示すことがわかった。これらの細胞ベースの IC_{50} は約5 μ M未満である。

【0225】

(表2) 例示される化合物の酵素および細胞 IC_{50} 活性

実施例番号	IC_{50} (μ M)			実施例番号	IC_{50} (μ M)		
	MNK1	MNK2	Hela		MNK1	MNK2	Hela
001	<0.5	<0.5	<5	056	<0.5	<0.5	<5
002	<0.5	<0.5	<5	057	<0.5	<0.5	<5
005	<0.5	<0.5	<5	058	<0.5	<0.5	<5
008	<0.5	<0.5	<5	059	<0.5	<0.5	<5
010	<0.5	<0.5	<5	060	<0.5	<0.5	<5
011	<0.5	<0.5	<5	063	<0.5	<0.5	<5
013	<0.5	<0.5	<5	064	<0.5	<0.5	<5
016	<0.5	<0.5	<5	065	<0.5	<0.5	<5
017	<0.5	<0.5	<5	070	<0.5	<0.5	<5
019	<0.5	<0.5	<5	071	<0.5	<0.5	<5
020	<0.5	<0.5	<5	073	<0.5	<0.5	<5
022	<0.5	<0.5	<5	074	<0.5	<0.5	<5
023	<0.5	<0.5	<5	075	<0.5	<0.5	<5
024	<0.5	<0.5	<5	089	<0.5	<0.5	<5
027	<0.5	<0.5	<5	094	<0.5	<0.5	<5
028	<0.5	<0.5	<5	095	<0.5	<0.5	<5
031	<0.5	<0.5	<5	096	<0.5	<0.5	<5
032	<0.5	<0.5	<5	097	<0.5	<0.5	<5
033	<0.5	<0.5	<5	098	<0.5	<0.5	<5
034	<0.5	<0.5	<5	099	<0.5	<0.5	<5
035	<0.5	<0.5	<5	101	<0.5	<0.5	<5
037	<0.5	<0.5	<5	102	<0.5	<0.5	<5
040	<0.5	<0.5	<5	103	<0.5	<0.5	<5
043	<0.5	<0.5	<5	104	<0.5	<0.5	<5
044	<0.5	<0.5	<5	105	<0.5	<0.5	<5
045	<0.5	<0.5	<5	106	<0.5	<0.5	<5
046	<0.5	<0.5	<5	107	<0.5	<0.5	<5
047	<0.5	<0.5	<5	108	<0.5	<0.5	<5
048	<0.5	<0.5	<5	109	<0.5	<0.5	<5
049	<0.5	<0.5	<5	110	<0.5	<0.5	<5
051	<0.5	<0.5	<5	111	<0.5	<0.5	<5
052	<0.5	<0.5	<5	114	<0.5	<0.5	<5
053	<0.5	<0.5	<5	115	<0.5	<0.5	<5
054	<0.5	<0.5	<5	116	<0.5	<0.5	<5
055	<0.5	<0.5	<5	121	<0.5	<0.5	<5
122	<0.5	<0.5	<5	123	<0.5	<0.5	<5

10

20

30

40

50

【 0 2 2 6 】

合成例

略語

CAN: アセトニトリル

AcOEt: 酢酸エチル

AcOH: 酢酸

AUC: 曲線下面積

ブライン: 飽和NaCl水溶液

cat.: 触媒

d: 日

DCM: ジクロロメタン

DIPEA: ジイソプロピル-エチル-アミン

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO: ジメチルスルホキシド

DMSO-d₆: 完全重水素化ジメチルスルホキシド

dppf: 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

EDCI: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

エーテル: ジエチルエーテル

EtOH: エタノール

h: 時間

HATU: 2-(1H-7-アザ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メタンアミニウム

HBTU: 0-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート

HOBt: N-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC: 高圧液体クロマトグラフィー

L: リットル

LC-MS: 液体クロマトグラフィー-質量分析

Me: メチル

MeOH: メタノール

min: 分

m.p.: 融点

MS: 質量分析

NBS: N-ブロモスクシンイミド

Et₃N: トリエチルアミン

NIS: N-ヨードスクシンイミド

NMM: N-メチルモルホリン

NMR: 核磁気共鳴

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)

THF: テトラヒドロフラン

TFA: トリフルオロ酢酸

TLC: 薄層クロマトグラフィー

TMS: トリメチルシリル

【 0 2 2 7 】

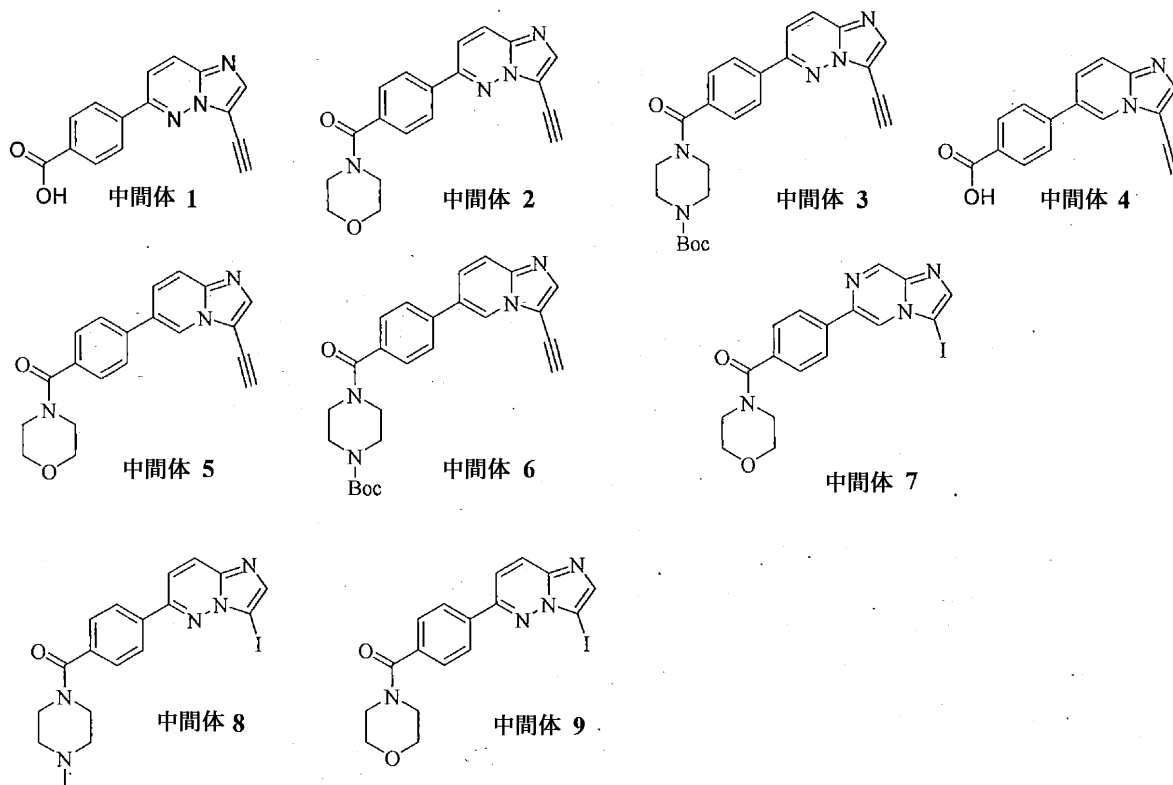
中間体の合成

10

20

30

40



10

20

【 0 2 2 8 】

中間体1

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸

工程1

エチル 4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエートの調製

6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(10g、65.34mmol)、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸(13.94g、71.88mmol)、 K_3PO_4 (27.7g、130.68mmol)の1,4-ジオキサン(200mL)および水(40mL)中混合物をアルゴン下で1時間攪拌した。Pd(PPh₃)₄(3.76g、3.26mmol)を加え、反応混合物を90 で4時間加熱した。反応混合物をEtOAc(2x200mL)で希釈し、水(2x100mL)およびブライン溶液(2x100mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液石油エーテル/EtOAc 90:10~50:50)で精製してエチル 4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエート(5g、45%)を帯黄白色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78-7.72 (m,2H), 7.67-7.46 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 268.1 [C₁₆H₁₄N₂O₂+H]⁺

【 0 2 2 9 】

工程2

エチル 4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエートの調製

エチル 4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエート(5g、18.72mmol)のDCM(50 mL)およびACN(100mL)溶液にNIS(5.04g、22.46mmol)を0 で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、水で洗浄してエチル 4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエート(7g、95%)を黄色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78–7.72 (m, 2H), 7.67–7.46 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 393.1 [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 2 3 0 】

工程3

エチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエートの調製

エチル 4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエート (7g, 17.8mmol)、エチニルトリメチルシラン (2.99mL, 21.36mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1g, 0.89mmol)、 CuI (507mg, 2.67mmol)、およびDIPEA (4.65mL, 26.7mmol)のDMF 100mL中混合物を N_2 下、80 で4時間攪拌した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製してエチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエート (5g, 78%)を帯黄白色固体として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.11–8.03 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 364.49 [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si} + \text{H}$] $^+$

20

【 0 2 3 1 】

工程4

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸の調製

エチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾエート (5g, 13.77mmol)のTHF (50mL)溶液に LiOH (1.15g, 27.54mmol)の水 (25mL)および MeOH (20mL)溶液を室温で加え、5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸 (3.5g, 96%、AUC HPLC 96.3%)を明褐色固体として得た。融点267~270 ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 13.2 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.18–8.11 (m, 3H), 8.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H); MS (ESI) m/z 264.25 [$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O} + \text{H}$] $^+$

30

【 0 2 3 2 】

中間体2

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸 (1g, 3.8mmol)のDMF (10mL)溶液にNMM (0.84mL, 7.6mmol)、続いてHATU (2.16g, 5.7mmol)を加え、得られた混合物を室温で20分間攪拌した。モルホリン (0.4g, 4.56mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した後、 EtOAc で希釈し、水およびブライン溶液で順次洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3)で精製して(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン (1.0g, 79%、LC-MS 99%)を帯黄白色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.10–8.03 (m, 4 H), 7.59–7.57 (m, 3 H), 3.79 (s, 1 H), 3.66–3.49 (m, 8 H)

【 0 2 3 3 】

中間体3

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イ

50

ル)メタノン

DCM(6mL)およびDMF(6mL)の混合物中の4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸(816mg、3.10mmol)の溶液にN-メチルピペラジン(2.06mL、18.61mmol)、HBTU(2.93g、7.75mmol)、HOBt(795mg、5.89mmol)、およびDIPEA(2.70mL、15.51mmol)を順次加えた後、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水(5mL)で希釈し、DCM(3x10mL)で抽出した。一緒にした抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮乾固した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製して(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(909mg、85%、AUC HPLC 95%)を明黄色泡状物として得た。

10

¹H NMR (DMSO-*d*₆,

600 MHz) δ (ppm): 8.31 (dd, *J*=9.5, 1.4 Hz, 1H), 8.21–8.09 (m, 3H), 7.96 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 5.04–4.97 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.47–2.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ (ppm): 168.3, 151.3, 139.0, 138.5, 137.6, 135.5, 127.6, 127.1, 126.4, 117.7, 111.8, 90.8, 70.9, 54.6, 54.1および 45.6; MS (ESI) *m/z* 346

[C₂₀H₁₉N₅O + H]⁺

【 0 2 3 4 】

20

中間体4

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)安息香酸

工程1

エチル 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾエートの調製

1,4-ジオキサン(90mL)およびH₂O(10mL)の混合物中の6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(6g、30.45mmol)溶液に4-(エトキシカルボニル)フェニル硼酸(7.09g、36.54mmol)、K₃PO₄(19.37g、91.36mmol)、およびPd(PPh₃)₄(1.75g、1.52mmol)をアルゴン雰囲気下で順次加えた。反応混合物を終夜還流させ、反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液石油エーテル/EtOAc 1:1)で精製してエチル 4-(イミ

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=7.9

Hz, 2H), 7.72–7.62 (m, 5H), 7.41 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.42 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 267.09 [C₁₆H₁₄N₂O₂+H]⁺

【 0 2 3 5 】

工程2

エチル 4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾエートの調製

40

エチル 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾエート(6.4g、24.06mmol)のACN(50 mL)溶液にNIS(6.49g、28.87mmol)を0 ~ 室温で加え、同温で3時間攪拌した。TLCは出発原料の非存在を示し、水(2x50mL)を反応混合物に加えた。反応混合物を濾過し、水で洗浄してエチル 4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾエート(8.5g、90%、LC-MS 99.5%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=8.4

Hz, 2H), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.74–7.72 (m, 3H), 4.31 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 392.5 [C₁₆H₁₃I₁N₂O₂+H]⁺

50

【 0 2 3 6 】

工程3

エチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾエートの調製

エチル 4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾエート(6g、15.30mmol)のDMF(50mL)溶液にエチニルトリメチルシラン(2.57mL、18.36mmol)、CuI(860mg、4.81mmol)、およびDIPEA(4.22mL、22.95mmol)をアルゴン下で加えた。Pd(PPh₃)₄(883mg、0.76mmol)を加え、反応混合物を80 °Cで4時間加熱した。反応混合物を水(2x100mL)で希釈したところ、析出物が形成され、これを濾過して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液石油エーテル/EtOAc 1:1)で精製してエチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾエート(54.5%、LC-MS 98%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.56 (s, 1H), 8.10–8.02 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.09 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 363.05 [C₂₁H₂₂N₂O₂Si+H]⁺

10

【 0 2 3 7 】

工程4

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)安息香酸の調製

エチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾエート(3g、8.28mmol)のTHF(20mL)溶液にLiOH(1.04g、24.86mmol)の水(5mL)溶液を室温で加え、2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)安息香酸を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.83 (s, 1H), 5.14 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 263 [C₁₆H₁₀N₂O₂+H]⁺

20

【 0 2 3 8 】

中間体5

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル(モルホリノ)メタノン

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)安息香酸(600mg、2.28mmol)のDMF(10mL)溶液にNMM(0.5mL、4.58mmol)、続いてHATU(1.3g、3.43mmol)を加え、反応混合物を30分間攪拌した。モルホリン(0.24mL、2.5mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 95:5)で精製して4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル(モルホリノ)メタノン(400mg、52.7%、LC-MS 96.7%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54–7.52 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.86–3.84 (m, 8H); MS (ESI) *m/z* 332.09 [C₂₀H₁₇N₃O₂+H]⁺

30

40

【 0 2 3 9 】

中間体6

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)安息香酸(300mg、1.14mmol)のDMF(10mL)溶液にNMM(0.25mL、2.29mmol)、続いてHATU(652mg、1.71mmol)を室温で加え、30分間攪

50

拌した。反応混合物にモルホリン(234mg、1.25mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/C₂H₅OH 95:5)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、40.6%、LC-MS 99%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

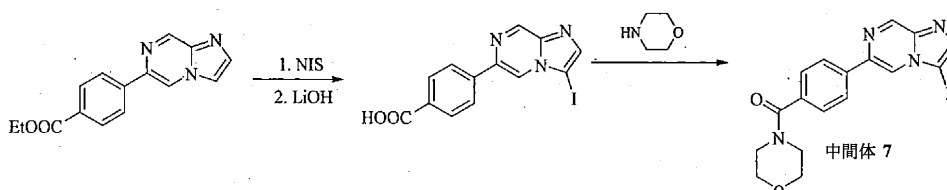
(ppm): 8.47 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 3.86–3.84 (m, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 431.10

[C₂₅H₂₆N₄O₃+H]⁺

【 0 2 4 0 】

中間体7

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



工程1

エチル 4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ベンゾエート(8.00g、29.9mmol)のDMF(200mL)溶液にN-ヨードスクシンイミド(8.10g、36.0mmol)を加え、混合物を60℃で2時間加熱し、氷水上に注いだ。析出物を濾過により単離し、乾燥させてエチル 4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ベンゾエート(11g、94%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d,

J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 4.37–4.31 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.2

Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 393 [C₁₅H₁₂N₃O₂]⁺

【 0 2 4 1 】

工程2

エチル 4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ベンゾエート(11g、30.5mmol)およびLiOH・H₂O(5.00g、121mmol)のTHF/CH₃OH/H₂O(200/50/50mL)溶液を12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(20mL)で希釈し、HCl水溶液でpH 2まで酸性化した。析出物を濾過により単離し、乾燥させて4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)安息香酸(8.00g、72%)を帯黄白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26

(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 366 [C₁₃H₈N₃O₂

+H]⁺

【 0 2 4 2 】

工程3

4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)安息香酸(5.0g、3.25mmol)のDMF(10mL)溶液にN-メチル-モルホリン(3.0mL、7.5mmol)、HATU(7.5g、27mmol)、およびモルホリン(1.26g、14.85mmol)を順次加え、得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、形成された析出物を濾去し、乾燥させて4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(2.0g、65%)を帯黄白色固体として得た。

10

20

30

40

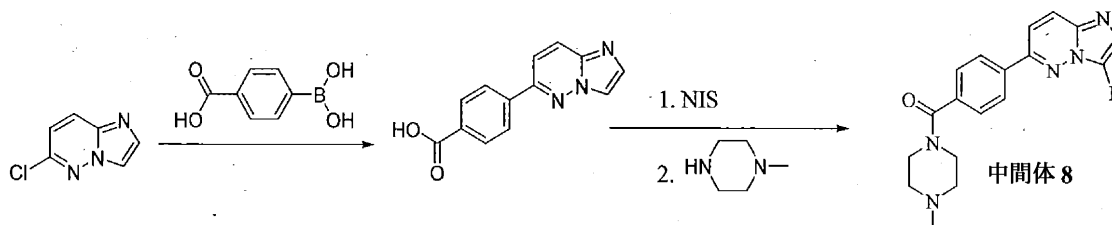
50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 3.4-3.9 (m, 8H); MS (ESI) m/z 434 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 2 4 3 】

中間体8

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンの調製



10

工程1

4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸の調製

6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (2g, 13.07mmol) の1,4-ジオキサン (20mL) および水 (10mL) 溶液に4-ボロノ安息香酸 (2.58g, 15.87mmol)、 K_2CO_3 (3.6g, 0.81mmol)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.75g, 6.5mmol) を順次加えた。反応混合物をアルゴン下、100 で15時間加熱した。反応混合物を水 (50mL) で希釈し、酢酸エチル (3x20mL) で抽出した。一緒にした有機相をブライン (1x50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸 (2g, 64%) を白色固体として得た (LC-MS 84%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.3-8.01 (m, 5H),

7.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 240 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【 0 2 4 4 】

工程2

4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸の調製

4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸 (2g, 純度84%、7.02mmol) およびNIS (4.63g, 20.77mmol) のDMF (20mL) 溶液を90 で4時間加熱した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、析出物を濾過により単離し、乾燥させて4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸 (1.5g, 58%、HPLC 93%) を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (bs, 1H), 8.3-8.01 (m, 5H), 7.85 (d, J

$=7.2$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 366 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【 0 2 4 5 】

工程3

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンの調製

4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸 (1.5g, 4.109mmol)、NMM (0.67mL, 6.164mmol)、およびHATU (3.12g, 8.218mmol) のDMF (20mL) 溶液を30分間攪拌した。1-メチルピペラジン (0.546mL, 4.90mmol) を加え、混合物を室温で6時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10) で精製して(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン (1.5g, 82%、LC-MS 95%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 448.06 [$\text{M} + 1$]。

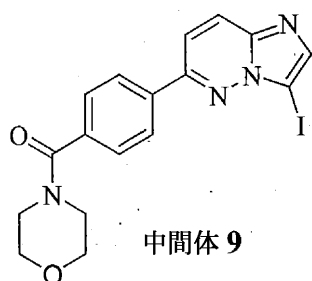
40

【 0 2 4 6 】

中間体9

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

50

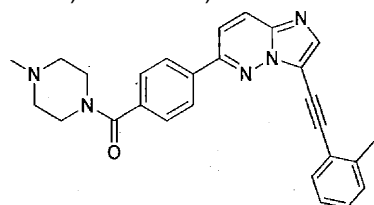


4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)安息香酸(4g, 10.95mmol)のDMF(50mL)溶液にNMM(2.21mL, 21.91mmol)、HATU(8.32g, 21.91mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した後、モルホリン(1.14mL, 13.14mmol)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5)で精製して4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル(モルホリン)メタノン(4.2g, 88%)を帯黄白色固体として得た。MS (ESI) *m/z* 435 [M+1]⁺。

【0247】

実施例1

(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(*o*-トリルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



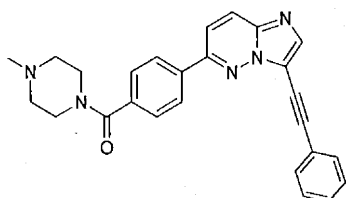
THFおよびDMFの混合物(2:1、1.5mL)中の(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(30mg, 0.089mmol)、1-ヨード-2-メチルベンゼン(13.3 μL, 0.104mmol)の溶液にPdCl₂(PPh₃)₂(3.0mg, 0.004mmol)、CuI(1.6mg, 0.0086mmol)、Et₃N(1mL)を加えた後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮乾固した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液C₂H₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製して(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(*o*-トリルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(20mg, 53%、AUC HPLC 98%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.35 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.28–8.17 (m, 3H), 8.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41–7.33 (m, 2H), 7.29 (td, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 3.84–3.56 (m, 3H), 2.72–2.51 (m, 6H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.4, 151.3, 139.5, 138.3, 137.3, 135.7, 131.1, 129.8, 129.1, 127.7, 127.1, 126.5, 126.1, 121.6, 117.6, 112.5, 97.5, 80.5, 54.0, 53.7, 44.7, および 20.3; MS (ESI) *m/z* 436 [C₂₇H₂₅N₅O+H]⁺

【0248】

実施例2

(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(フェニルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンおよびヨードベンゼンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(フェニルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(18mg、50%、AUC HPLC 98%)を明黄色固体として得た。

10

 ^1H NMR

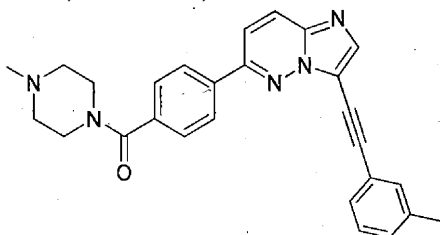
(600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.34 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.29–8.15 (m, 3H), 7.98 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=5.1, 2.0$ Hz, 3H), 3.68–3.65 (m, 2H), 2.48–2.32 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.3, 151.3, 138.8, 137.5, 135.6, 131.2, 129.3, 128.9, 127.7, 127.1, 126.4, 121.7, 117.6, 112.4, 98.4, 76.6, 54.4, 54.0, 45.2; MS (ESI) m/z 422 [$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$

20

【 0 2 4 9 】

実施例3

(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(*m*-トリルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



30

(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンおよび1-ヨード-3-メチルベンゼンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(*m*-トリルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(15mg、30%、AUC HPLC 98%)を明黄色固体として得た。

 ^1H NMR

(600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.34 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.24–8.16 (m, 3H), 7.98 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.64–7.56 (m, 2H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.29 (ddt, $J=7.9, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.66–3.64 (m, 2H), 2.38–2.24 (m, 7H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.3, 151.3, 138.9, 138.7, 138.3, 137.6, 135.5, 131.6, 130.0, 128.8, 128.4, 127.7, 127.2, 126.4, 121.5, 117.7, 112.3, 98.5, 76.2, 54.7, 54.2, 45.6, 20.7; MS (ESI) m/z 436 [$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$

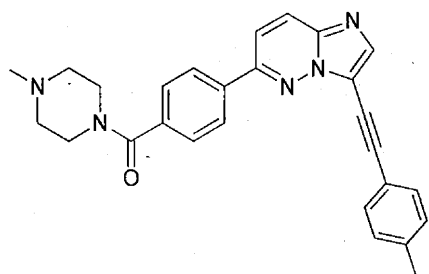
40

【 0 2 5 0 】

実施例4

50

(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(p-トリルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



10

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンおよび1-ヨード-4-メチルベンゼンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(p-トリルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(21mg、42%、AUC HPLC 98%)を明黄色固体として得た。

^1H NMR

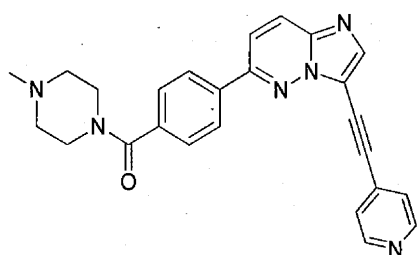
(600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.33 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.28–8.12 (m, 3H), 7.97 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.29 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.67–3.59 (m, 2H), 2.41–2.22 (m, 7H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 168.3, 151.3, 139.2, 138.6, 137.6, 135.6, 131.2, 129.5, 127.7, 127.1, 126.4, 118.7, 117.6, 112.5, 98.5, 76.0, 54.6, 54.2, 45.5, 21.1; MS (ESI) m/z 436 [$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}+\text{H}$] $^+$

20

【 0 2 5 1 】

実施例5

(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



30

(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノンおよび4-ヨードピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(16mg、46%、AUC HPLC 97%)を明黄色固体として得た。

40

¹H NMR

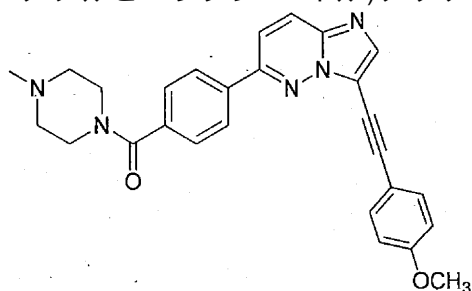
(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.82–3.69 (m, 2H), 2.87–2.60 (m, 4H), 2.47 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.6, 151.6, 150.2, 139.9, 139.5, 137.2, 135.7, 129.7, 128.0, 127.4, 126.7, 125.0, 118.4, 111.5, 96.2, 81.1, 53.5, 44.2; MS (ESI) *m/z* 423 [C₂₅H₂₂N₆O + H]⁺

【 0 2 5 2 】

10

実施例6

(4-(3-((4-メトキシフェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン



20

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンおよび1-ヨード-4-メトキシベンゼンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製して(4-(3-((4-メトキシフェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(16mg、41%、AUC HPLC 97%)を明褐色固体として得た。

¹H NMR (600

MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.45–8.12 (m, 4H), 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.65–7.53 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74–3.56 (m, 2H), 3.39–3.28 (m, 2H), 2.43–2.31 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.5, 160.0, 151.4, 137.6, 135.7, 133.1, 127.8, 127.3, 127.2, 117.6, 114.7, 113.6, 110.8, 98.6, 55.4, 54.6, 54.1 および 45.5; MS (ESI) *m/z* 452 [C₂₇H₂₅N₅O₂ + H]⁺

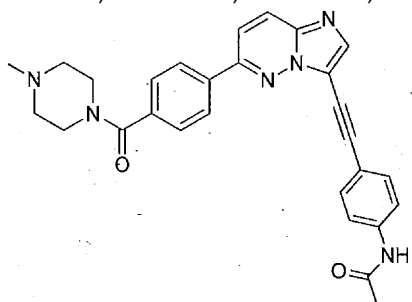
30

【 0 2 5 3 】

実施例7

N-(4-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)アセトアミド

40



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンおよびN-(4-ヨードフェニル)アセトアミドから実施例1について記載の方法

50

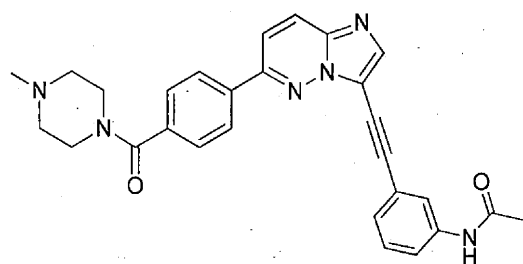
と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94:6)で精製してN-(4-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)アセトアミド(8mg、23%、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 8.33 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 3H), 7.97 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63-7.55 (m, 4H), 3.66-3.67 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.7, 168.4, 151.3, 140.2, 138.7, 138.5, 135.6, 132.1, 127.8, 127.2, 126.4, 119.0, 117.5, 115.7, 112.5, 99.5, 98.6, 75.6, 54.2, 40.0, 24.1; MS (ESI) m/z 479 [$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$

【 0 2 5 4 】

実施例8

N-(3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)アセトアミドの調製



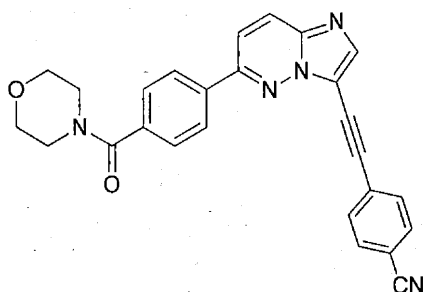
(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンおよびN-(3-ヨードフェニル)アセトアミドから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製してN-(3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)アセトアミド(15mg、43%、AUC HPLC 98%)を明黄色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.24 (s, 1H), 8.33 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 3H), 8.05-7.91 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.74-3.59 (m, 4H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 169.0, 168.7, 151.4, 139.8, 139.0, 138.8, 136.6, 136.1, 128.1, 127.3, 126.6, 125.9, 122.0, 121.3, 119.9, 117.9, 112.3, 98.6, 76.4, 52.4, 45.7, 24.2; MS (ESI) m/z 479 [$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$

【 0 2 5 5 】

実施例9

4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨードベンゾニトリル(51mg、0.225mmol)から実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96:4)で精製して4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル(50.5mg、77%、AUC HPLC 99%)を明黄色固体として得た。

10

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

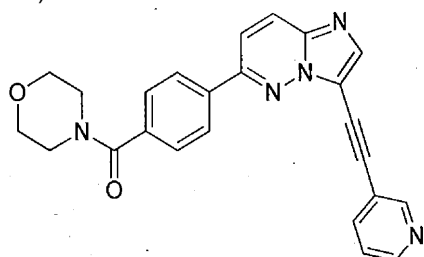
δ (ppm): 8.44–8.27 (m, 2H), 8.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.71–3.51 (m, 6H), 3.41–3.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.5, 151.6, 139.8, 137.4, 135.6, 132.9, 131.9, 128.0, 127.3, 126.7, 126.6, 118.5, 118.4, 111.3, 97.4, 80.8, 66.2, 45.8; MS (ESI) m/z 434 [$\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

20

【0256】

実施例10

モルホリノ(4-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



30

(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび3-ヨードピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製してモルホリノ(4-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(10.0mg、16%、AUC HPLC 96%)を明黄色固体として得た。

40

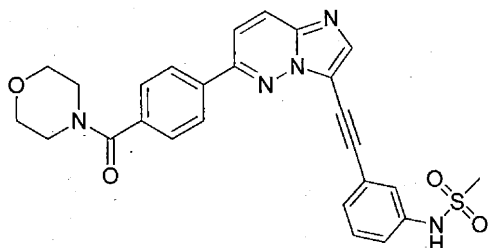
^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.85 (s, 1H), 8.68–8.58 (m, 1H), 8.35 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.08 (dt, $J=7.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.54–7.51 (m, 1H), 3.68–3.51 (m, 8H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.5, 151.5, 151.4, 149.5, 139.3, 139.2, 138.6, 137.4, 135.6, 128.0, 127.3, 126.6, 123.9, 119.0, 118.1, 111.9, 95.4, 79.7, 66.1, 47.7; MS (ESI) m/z 410 [$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【0257】

50

実施例11

N-(3-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)メタンスルホンアミド



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびN-(3-ヨードフェニル)メタンスルホンアミドから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94:6)で精製してN-(3-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)メタンスルホンアミド(20.0mg、28%、AUC HPLC 97%)を明黄色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.34 (d, $J=9.5$ Hz, 1H),

8.26–8.18 (m, 3H), 7.99 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.46–7.39 (m, 2H),

7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.71–3.55 (m, 8H), 3.01 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.5, 151.4, 140.2, 139.0, 138.8, 137.3, 135.7,

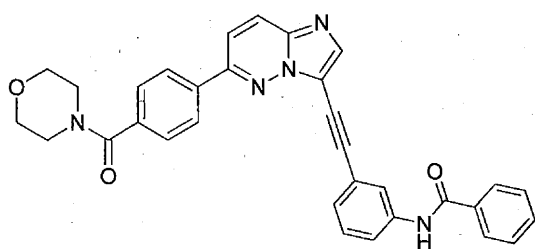
130.1, 128.0, 127.2, 126.5, 125.7, 122.5, 121.5, 120.5, 117.8, 112.2, 98.4, 76.7, 66.1, 48.7,

47.7; MS (ESI) m/z 502 [$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}+\text{H}$] $^+$

【 0 2 5 8 】

実施例12

N-(3-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)ベンズアミド



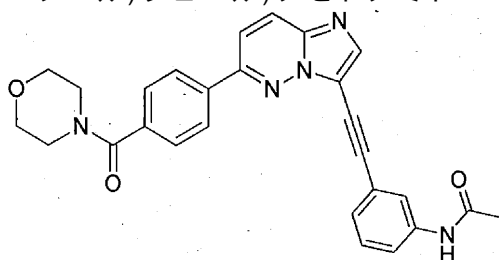
(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびN-(3-ヨードフェニル)ベンズアミドから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製してN-(3-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)ベンズアミド(20.0mg、25%、AUC HPLC 97%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10.43 (s, 1H), 8.34 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.30–8.13 (m, 4H), 8.03–7.92 (m, 3H), 7.81 (dt, $J=8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.67–7.58 (m, 3H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.47 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1H), 3.69–3.52 (m, 4H), 3.37–3.22 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 168.6, 166.0, 151.4, 139.6, 138.8, 137.3, 135.7, 134.7, 131.9, 129.5, 128.6, 128.0, 127.8, 127.2, 126.6, 126.4, 122.7, 122.0, 121.2, 117.8, 98.6, 76.6, 66.1, 47.8; MS (ESI) m/z 528 [$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}$] $^+$

【 0 2 5 9 】

実施例13

N-(3-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)アセトアミド



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノンおよびN-(3-ヨードフェニル)アセトアミドから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製してN-(3-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)フェニル)アセトアミド(15.0mg、21%、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

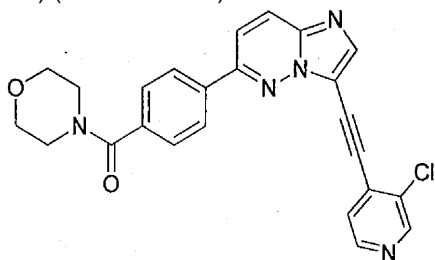
$^1\text{H NMR}$

(600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 8.33 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.27–8.16 (m, 3H), 8.01–7.97 (m, 2H), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.55 (ddd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J=7.6, 1.3$ Hz, 1H), 3.68–3.54 (m, 8H), 2.08(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 168.9, 168.6, 151.4, 139.7, 139.0, 138.8, 137.3, 135.7, 129.6, 128.0, 127.2, 126.5, 125.8, 122.0, 121.3, 119.9, 117.8, 112.3, 98.6, 76.4, 66.2, 24.1; MS (ESI) m/z 466 [$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}$] $^+$

【 0 2 6 0 】

実施例14

(4-(3-((3-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノンおよび3-クロロ-4-ヨードピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離

10

20

30

40

50

液EtOAc/CH₃OH 95:5)で精製して(4-(3-((3-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(22.8mg、34.5%、AUC HPLC 96%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ

(ppm): 8.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 8.13 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 5H), 3.67

(s), 3.58 (s), 2.57 (s, 2H), 1.40-1.10 (m, , 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

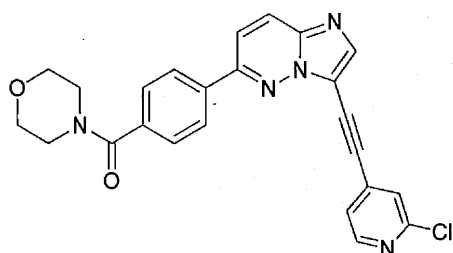
179.9, 168.8, 152.1, 149.6, 148.5, 137.9, 135.9, 129.5, 128.3, 127.6, 118.9, 93.9, 66.5, 48.0,

42.5, 40.3, 40.2, 40.1, 39.9, 39.8, 39.6, 39.5, 29.9; MS (ESI) *m/z* 444 [C₂₄H₁₈ClN₅O₂+H]⁺

【 0 2 6 1 】

実施例15

(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび2-クロロ-4-ヨードピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 93:7)で精製して(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(85mg、64%、AUC HPLC 96.0%)を明褐色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ

(ppm): 8.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.37–8.33 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.04–8.00 (m,

1H), 7.73 (s, 1H), 7.64–7.57 (m, 4H), 3.39–3.31 (m, 4H); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆)

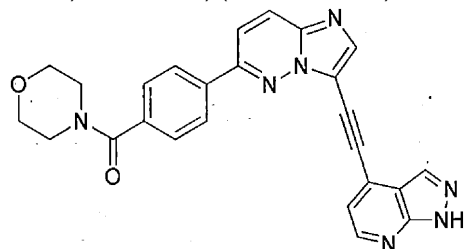
δ (ppm): 168.9, 152.1, 151.1, 150.7, 137.6, 135.7, 133.2, 128.2, 127.6, 127.0, 125.2, 124.6,

122.3, 119.0, 95.4, 83.1, 66.3 および 46.5; MS (ESI) *m/z* 444 [C₂₄H₁₈ClN₅O₂ + H]⁺

【 0 2 6 2 】

実施例16

(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ

10

20

30

40

50

ゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 95:5)で精製して(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(22.0mg、20.3%、AUC HPLC 97%)を黄色固体として得た。

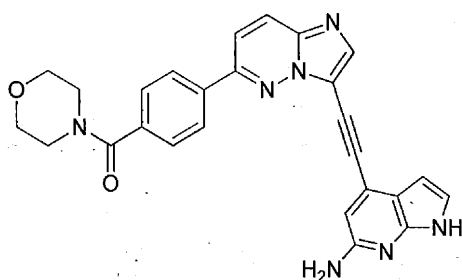
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.68-3.38 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.7, 152.0, 149.3, 140.2, 139.8, 137.5, 135.8, 132.2, 128.0, 127.4, 126.8, 122.9, 118.8, 118.2, 114.1, 111.6, 99.7, 94.9, 84.5, 66.2 および^{*} 47.8; MS (ESI) *m/z* 450 [C₂₅H₁₉N₇O₂+ H]⁺

10

【 0 2 6 3 】

実施例17

(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



20

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-アミンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)で精製して(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(8mg、AUC HPLC 95%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.03 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.1, 156.1, 152.1, 147.9, 139.6, 137.6, 136.1, 128.3, 127.6, 126.8, 122.7, 121.9, 118.7, 112.6, 111.9, 104.2, 99.6, 96.9, 80.7, 66.4, 63.3; MS (ESI) *m/z* 464

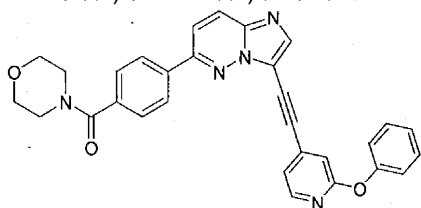
30

[C₂₆H₂₁N₇O₂+ H]⁺

【 0 2 6 4 】

実施例18

モルホリノ(4-(3-((2-フェノキシピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



40

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-2-フェノキシピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記

50

化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 94:6)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-フェノキシピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(12.0mg、20%、AUC HPLC 98%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR

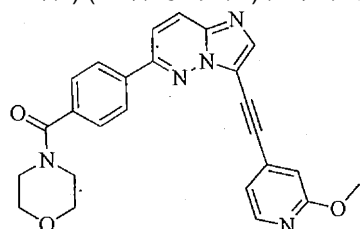
(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27–8.23 (m, 3H), 8.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 4H), 3.68–3.59 (m, 8H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

168.4, 163.4, 153.5, 151.5, 148.2, 140.0, 139.5, 137.4, 135.4, 133.1, 129.8, 127.9, 127.2, 126.6, 124.8, 121.3, 120.2, 118.4, 112.3, 111.3, 95.8, 81.3, 72.5, 66.1 および63.1; MS (ESI) *m/z* 502 [C₃₀H₂₃N₅O₃ + H]⁺

【 0 2 6 5 】

実施例19

(4-(3-((2-メトキシピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



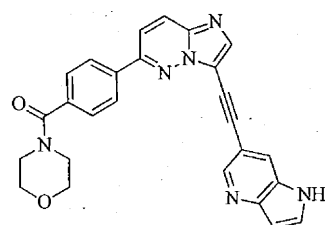
(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-2-メトキシピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5 ~ 90:10)で精製して(4-(3-((2-メトキシピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(99mg、75%、AUC HPLC 97%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (bs, 6H), 3.40 (bs, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.34, 163.76, 151.46, 147.58, 139.76, 137.32, 135.42, 132.12, 127.79, 127.13, 126.52, 118.25, 118.18, 111.55, 95.93, 80.46, 65.99, 53.34; MS (ESI) *m/z* 440 [C₂₅H₂₁N₅O₃ + H]⁺

【 0 2 6 6 】

実施例20

(4-(3-((1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンお

よび6-ヨード-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して(4-(3-((1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(2.4mg、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

¹H NMR

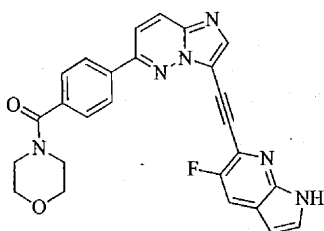
(400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 8.27–8.25 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.77–3.66 (m, 6H), 3.50–3.48 (bs, 2H); MS (ESI) *m/z* 449

[C₂₆H₂₀N₆O₂ + H]⁺

【 0 2 6 7 】

実施例21

(4-(3-((5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび5-フルオロ-6-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して(4-(3-((5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(13mg、AUC HPLC 98%)を黄色固体として得た。

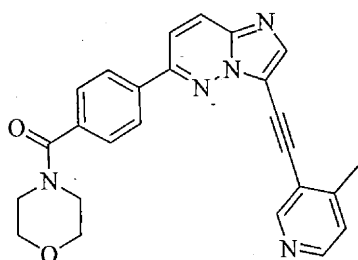
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.06 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.52–7.51 (m, 1H), 6.45–6.44 (m, 1H), 3.90–3.48 (bs, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.66, 156.28, 151.65, 144.91, 139.75, 139.25, 137.01, 136.60, 129.12, 127.91, 127.50, 127.50, 126.18, 124.45, 121.29, 116.94, 114.56, 113.26, 101.51, 93.81, 80.59, 66.88, 46.20; MS (ESI) *m/z* 467 [C₂₆H₁₉FN₆O₂ + H]⁺

【 0 2 6 8 】

実施例22

((4-(3-((4-メチルピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



10

20

30

40

50

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび3-ヨード-4-メチルピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して((4-(3-((4-メチルピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(6.2mg、AUC HPLC 99.9%)を黄色固体として得た。

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 6H), 3.50 (bs, 2H), 2.64 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 171.69, 153.54, 151.92, 151.27, 149.33, 140.73, 138.96, 138.44, 137.89, 129.02, 128.61, 126.86, 126.14, 121.78, 119.47, 114.50, 95.20, 84.19, 67.79, 20.54; MS (ESI) *m/z* 424 [C₂₅H₂₁N₅O₂ + H]⁺

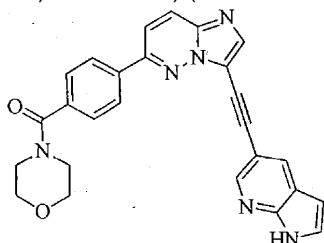
10

【 0 2 6 9 】

実施例23

(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

20



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(6.2mg、AUC HPLC 98%)を黄色固体として得た。

30

¹H NMR

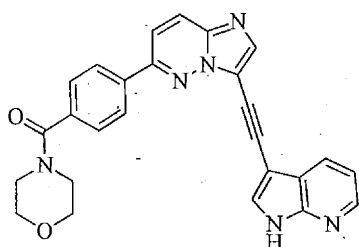
(400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.67-6.66 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 6H), 3.49 (bs, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 171.7, 153.4, 146.8, 145.8, 140.3, 138.7, 138.3, 138.1, 132.7, 129.7, 129.0, 128.6, 126.7, 122.8, 119.1, 115.0, 112.8, 103.0, 98.32, 77.66, 67.7; MS (ESI) *m/z* 449 [C₂₆H₂₀N₆O₂ + H]⁺

40

【 0 2 7 0 】

実施例24

(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)および分取HPLC(C18、溶離液ACN/H₂O/HCOOH 0.01%)で精製して(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(27mg、20%、AUC HPLC 96%)を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.46 (bs, 1H), 8.44

(dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.14–8.08

(m, 2H), 7.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.62–7.57 (m, 3H), 7.25 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.98–

3.35 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.66, 151.43, 147.77, 144.66,

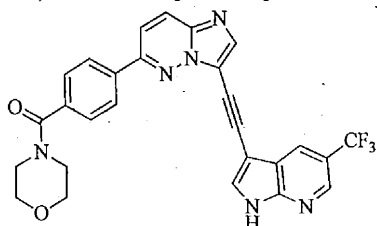
138.75, 138.51, 136.96, 128.73, 128.65, 127.88, 127.47, 126.08, 120.92, 117.21, 116.33,

114.27, 97.22, 91.78, 77.20, 66.88; MS (ESI) *m/z* 449 [C₂₆H₂₀N₆O₂ + H]⁺

【 0 2 7 1 】

実施例25

モルホリノ(4-(3-((5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製してモルホリノ(4-(3-((5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(5.3mg、AUC HPLC 96%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.70–8.68 (m, 1H), 8.40–8.39 (m,

1H), 8.35 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, *J*

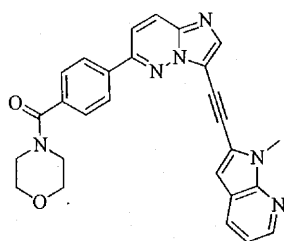
= 9.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.78–3.42 (m, 8H); MS (ESI) *m/z* 517

[C₂₇H₁₉F₃N₆O₂ + H]⁺

【 0 2 7 2 】

実施例26

(4-(3-((1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



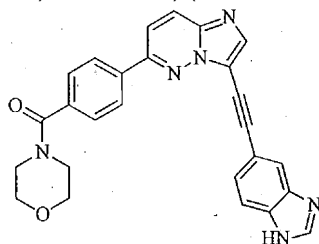
(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび2-ヨード-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して4-(3-((1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(62mg、45%、AUC HPLC 96%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.41 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.12-8.10 (m, 4H), 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.75-3.48 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.56, 151.75, 148.09, 144.80, 139.25, 139.13, 137.21, 136.68, 129.02, 127.99, 127.41, 126.27, 122.02, 119.87, 116.99, 116.57, 113.25, 105.94, 90.35, 83.01, 66.91, 29.50; MS (ESI) *m/z* 463 [C₂₇H₂₂N₆O₂ + H]⁺

【 0 2 7 3 】

実施例27

(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



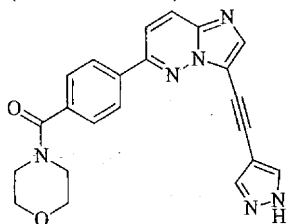
(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび5-ヨード-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(90mg、67%、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.79-3.32 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.52, 151.31, 143.81, 138.66, 138.31, 137.19, 135.74, 127.84, 127.13, 126.34, 125.42, 117.50, 114.82, 112.69, 99.59, 74.78, 66.04, 47.66; MS (ESI) *m/z* 449 [C₂₆H₂₀N₆O₂ + H]⁺

【 0 2 7 4 】

実施例28

(4-(3-((1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)
(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-1H-ピラゾールから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して(4-(3-((1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(13.7mg、11%、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.28 (d, *J* = 8.3

Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.59-7.54 (m, 3H), 3.79-3.49

(m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.77, 151.55, 138.72, 138.63, 136.91,

136.89, 127.90, 127.54, 126.09, 116.57, 113.99, 102.58, 90.29, 66.88, 48.32, 42.81; MS

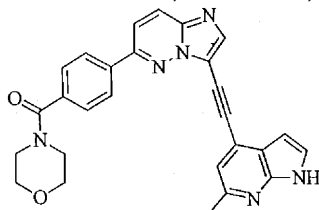
20

(ESI) *m/z* 399 [C₂₂H₁₈N₆O₂ + H]⁺

【 0 2 7 5 】

実施例29

(4-(3-((6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



30

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して(4-(3-((6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(24mg、35%、AUC HPLC 99%)を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.75 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H),

8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56-7.55 (m,

1H), 7.18 (s, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 3.65-3.41 (m, 8H), 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz,

DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.33, 151.47, 150.94, 148.22, 139.20, 139.15, 137.35, 135.62,

127.74, 127.10, 126.47, 126.32, 120.69, 117.96, 117.53, 116.24, 111.99, 98.71, 96.08,

81.56, 65.97, 23.76; MS (ESI) *m/z* 463 [C₂₇H₂₂N₆O₂ + H]⁺

40

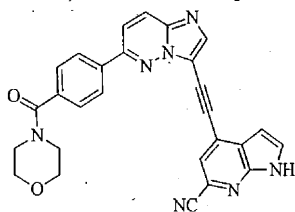
【 0 2 7 6 】

実施例30

4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチ

50

ニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニトリル



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニトリルから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製して4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニトリル(15mg、21%、AUC HPLC 98%)を褐色固体として得た。

¹H NMR (400

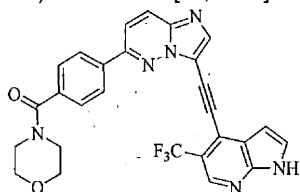
MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.59 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.65–3.41 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.33, 151.66, 147.83, 139.87, 139.58, 137.41, 135.51, 132.58, 127.76, 127.15, 126.57, 124.03, 122.98, 121.55, 120.63, 118.39, 118.32, 111.47, 99.98, 94.43, 84.33, 65.98;

MS (ESI) *m/z* 474 [C₂₇H₁₉N₇O₂ + H]⁺

【 0 2 7 7 】

実施例31

モルホリノ(4-(3-((5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



工程1

(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびtert-ブチル 4-ヨード-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレートから実施例1について記載の方法と同様の方法でtert-ブチル 4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレートを合成した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/MeOH 95:5~90:10)で精製してtert-ブチル 4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート(50mg、30%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 8.20 (s,

1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.79–3.52 (m, 8H), 1.71 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 617 [C₃₂H₂₇F₃N₆O₄ + H]⁺

【 0 2 7 8 】

工程2

tert-ブチル 4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート (50mg、0.081mmol) の DCM (1mL) 溶液に TFA (1mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、反応混合物を NaHCO₃ で塩基性にし、EtOAc で希釈し、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して反応粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液 CH₂Cl₂/MeOH 95:5 ~ 90:10) で精製してモルホリノ(4-(3-((5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン (36mg、86%、AUC HPLC 98%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44–8.42 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.66–3.42 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.3, 151.6, 149.6, 140.1, 139.7, 139.5, 137.4, 135.4, 130.27, 127.6, 127.0, 126.6, 120.3, 119.0, 118.4, 116.0, 111.4, 100.1, 92.3, 87.9, 65.9; MS (ESI) *m/z* 517 [C₂₇H₁₉F₃N₆O₂ + H]⁺

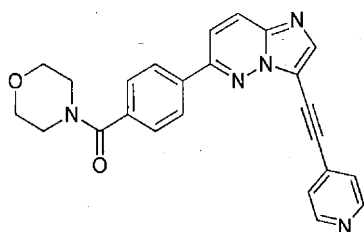
10

【 0 2 7 9 】

実施例32

20

モルホリノ(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



DMF (1.0mL) 中の (4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン (100mg、0.301mmol)、4-プロモピリジン塩酸塩 (87.6mg、0.451mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (13.7mg、0.0195mmol)、CuI (5.7mg、0.030mmol)、および PPh₃ (27.6mg、0.105mmol) から標記化合物を合成し、DIPEA (1.0mL) を加え、N₂ で10分間掃流した。反応混合物を封管中、70 °C で12時間加熱し、減圧濃縮乾固した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液 CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6) で精製してモルホリノ(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン (72.0mg、58.5%、AUC HPLC 97%) を明黄色固体として得た。

30

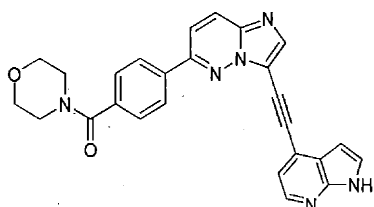
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.66–7.60 (m, 4H), 3.69–3.58 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.5, 152.6, 150.1, 149.8, 139.4, 137.8, 135.5, 139.6, 127.9, 127.3, 126.6, 124.9, 118.4, 111.5, 96.1, 81.1, 66.1, 47.6.; MS (ESI) *m/z* 410 [C₂₄H₁₉N₅O₂ + H]⁺

40

【 0 2 8 0 】

実施例33

(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタンオンおよび4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96:4)で精製して(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタンオン(18.0mg、25%、AUC HPLC 97%)を黄色固体として得た。

10

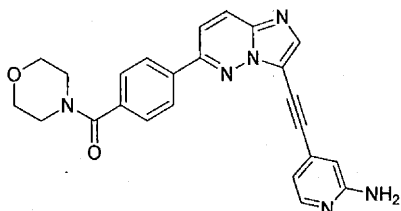
^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.98 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30–8.24 (m, 3H), 8.04 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 3H), 7.29 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.69–3.56 (m, 8H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.6, 151.7, 148.4, 142.6, 139.4, 139.3, 137.5, 135.8, 128.0, 127.7, 127.3, 126.6, 120.6, 120.0, 118.3, 116.7, 112.1, 99.1, 96.1, 82.3, 66.1, および 48.7; MS (ESI) m/z 449 [$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 2 8 1 】

20

実施例34

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタンオン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタンオンおよび4-プロモピリジン-2-アミンから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94:6)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタンオン(14.0mg、18%、AUC HPLC 97%)を明黄色固体として得た。

30

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm): 8.34 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.66–7.37 (m, 4H), 6.69–6.63 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.68–3.64 (m, 4H); ^{13}C NMR

(150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.6, 159.9, 151.6, 148.6, 139.4, 137.4, 135.7, 130.2,

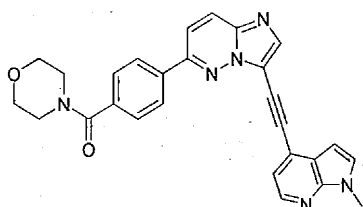
40

128.0, 127.3, 126.6, 118.2, 113.0, 111.9, 109.2, 97.1, 78.8, 66.2, 48.0 および 42.2; MS (ESI) m/z 425 [$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 2 8 2 】

実施例35

(4-(3-((1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタンオン



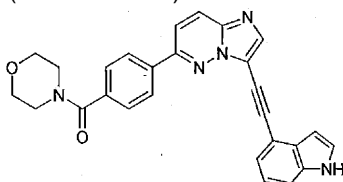
(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-プロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 90:10)で精製して4-(3-((1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(24.0mg、29%、AUC HPLC 98%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.64–7.52 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.9, 152.1, 147.7, 142.8, 137.9, 136.1, 131.9, 129.2, 128.3, 127.6, 121.3, 120.6, 118.6, 117.1, 98.4, 96.3, 66.5, 31.5; MS (ESI) *m/z* 463 [C₂₇H₂₂N₆O₂+H]⁺

【 0 2 8 3 】

実施例36

(4-(3-((1H-インドール-4-イル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



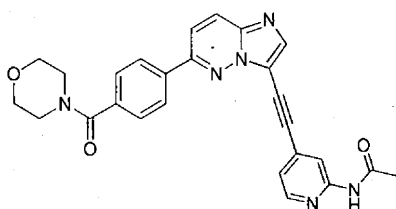
(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-プロモ-1H-インドールから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 90:10)で精製して4-(3-((1H-インドール-4-イル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(25.9mg、29.0%、AUC HPLC 97%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.05–7.99 (m, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 12.9, 7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.61 (m, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.4, 151.5, 137.3, 135.8, 135.5, 135.1, 134.4, 134.3, 130.4, 130.4, 128.8, 127.8, 127.2, 126.8, 122.3, 121.1, 117.8, 117.4, 113.1, 112.4, 100.4, 98.4, 66.0; MS (ESI) *m/z* 448 [C₂₇H₂₁N₅O₂+H]⁺

【 0 2 8 4 】

実施例37

N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびN-(4-プロモピリジン-2-イル)アセトアミドから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)で精製してN-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(24.7mg、29.0%、AUC HPLC 100%)を黄色固体として得た。

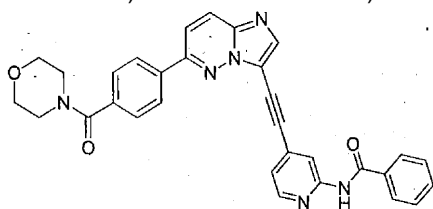
¹H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.69 (s, 1H), 8.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.76 – 3.49 (m, 8H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.7, 168.4, 152.4, 151.4, 148.7, 139.7, 137.3, 135.5, 131.2, 127.9, 127.2, 126.6, 120.0, 118.2, 114.1, 111.5, 96.7, 80.7, 79.2, 66.1, 47.7, 24.0; MS (ESI) *m/z* 467 [C₂₆H₂₂N₆O₃ + H]⁺

【 0 2 8 5 】

実施例38

N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびN-(4-プロモピリジン-2-イル)ベンズアミドから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 90:10)で精製してN-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(40.8mg、43.0%、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz,

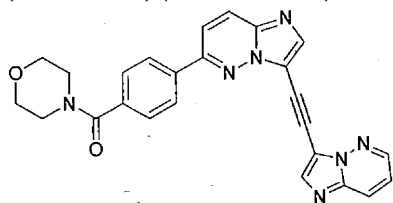
DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.02 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.59 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.5, 166.4, 152.6, 151.5, 148.8, 139.7, 139.5, 137.4, 135.5, 133.9, 132.2, 131.3, 128.4, 128.1, 127.9, 127.2, 126.6, 120.5, 118.32, 115.61, 111.5, 96.8, 80.9, 66.0; MS (ESI) *m/z* 529 [C₃₁H₂₄N₆O₃ + H]⁺

【 0 2 8 6 】

実施例39

(4-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル

)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび3-プロモイミダゾ[1,2-b]ピリダジンから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 93:7)で精製して(4-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(31.5mg、50.8%、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

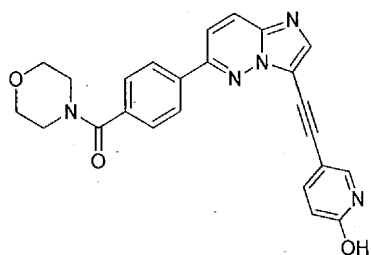
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.74 (dd, *J* = 4.4; 1.3 Hz, 1H), 8.41–8.26 (m, 4H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 3.66–3.54 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.4, 151.4, 145.1, 139.3, 138.8, 137.3, 135.5, 127.8, 127.2, 126.5, 126.2, 119.4, 118.0, 112.0,

85.6, 85.3, 66.0, 42.0; MS (ESI) *m/z* 450 [C₂₅H₁₉N₇O₂ + H]⁺

【 0 2 8 7 】

実施例40

(4-(3-((6-ヒドロキシピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび5-プロモピリジン-2-オールから実施例32について記載の手順と同様の手順で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製して(4-(3-((6-ヒドロキシピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(23.0mg、65%、AUC HPLC 98%)を明黄色固体として得た。

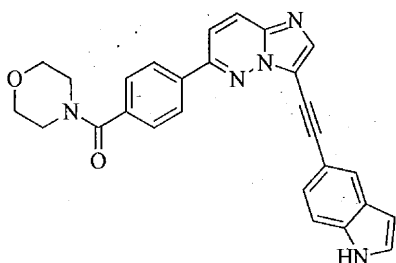
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)

δ (ppm): 8.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 6.43 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.61 (m, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.9, 161.7, 151.7, 142.9, 141.0, 139.1, 139.0, 137.7, 136.1, 128.3, 127.6, 126.9, 120.7, 118.0, 112.9, 95.4, 76.4, 66.5, 40.5, 40.3, 40.2, 40.1, 39.9, 39.8, 39.6, 39.5; MS (ESI) *m/z* 426 [C₂₄H₁₉N₅O₃ + H]⁺

【 0 2 8 8 】

実施例41

(4-(3-((1H-インドール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび5-プロモ-1H-インドールから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取HPLC(C18、溶離液ACN/H₂O/HCOOH 0.1%)で精製して4-(3-

10

-(1H-インドール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(1.7mg、AUC HPLC 96%)を黄色固体として得た。

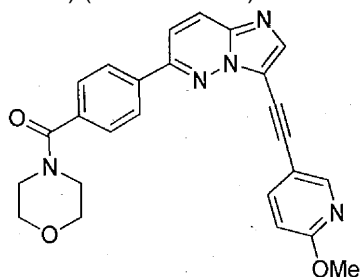
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (s, 1H); 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.07–8.04 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 6.61–6.60 (m, 1H), 3.77–3.48 (m, 8H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.7, 151.3, 138.6, 138.4, 137.0, 136.8, 135.8, 127.9, 127.4, 126.0, 125.7, 125.3, 124.9, 116.1, 114.4, 113.7, 111.2, 103.1, 100.6, 77.2, 73.5, 66.9; MS (ESI) *m/z* 448 [C₂₇H₂₁N₅O₂ + H]⁺

20

【0289】

実施例42

(4-(3-((6-メトキシピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



30

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび5-プロモ-2-メトキシピリジンから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 98:2)で精製して4-(3-((6-メトキシピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(50mg、LC-MS 99%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.47 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 4 H), 7.78 (dd, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.59–7.57 (m, 3 H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.80–3.50 (m, 8 H); MS (ESI) *m/z* 440.4 [C₂₅H₂₁N₅O₃ + H]⁺

40

【0290】

実施例43

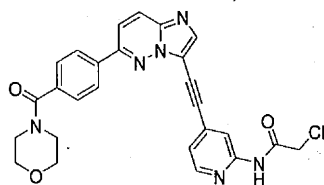
2-クロロ-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

および

実施例44

50

2-(メチルアミノ)-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド



工程1

2-クロロ-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

10

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノンおよびN-(4-プロモピリジン-2-イル)-2-クロロアセトアミドから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。化合物を分取TLC(溶離液アセトン/CH₂Cl₂ 1:1)で精製して2-クロロ-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミドを褐色固体(2.1mg、AUC HPLC 97.4%)として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.05 (s, 1H),

8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H),

20

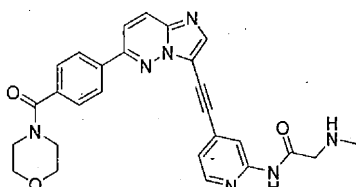
4.41 (s, 2H), 3.79–3.48 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.5, 165.9, 151.8, 151.4, 149.0, 139.5, 137.4, 135.4, 131.6, 128.0, 127.2, 126.6, 120.5, 118.3, 114.4, 111.4, 96.7, 81.1, 66.1, 43.5, 40.0; MS (ESI) *m/z* 501 [C₂₆H₂₁ClN₆O₃ + H]⁺

【 0 2 9 1 】

工程2

2-(メチルアミノ)-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

30



2-クロロ-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(12mg、0.024mmol)およびエタノール:DMF(1:0.5、1.5mL)の溶液にメチルアミンのエタノール溶液(33重量%)を加え、反応液を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮乾固した。粗生成物を分取TLC(溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 92:8%)で精製して2-(メチルアミノ)-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(1.8mg、15%、AUC HPLC 95%)を明黄色固体として得た。

40

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.63

(m, 8H), 2.54 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 496 [C₂₇H₂₅N₇O₃ + H]⁺

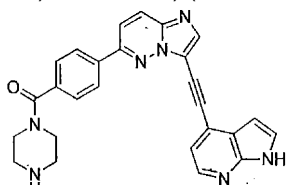
【 0 2 9 2 】

実施例45

(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イ

50

ル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン



工程1

tert-ブチル 4-(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-ブromo-7-アザインドールから実施例32について記載の方法と同様の方法でtert-ブチル 4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートを合成した。化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(34.8mg、27%)を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ

(ppm): 11.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.69–7.66 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.6, 153.8, 151.6, 148.4, 142.5, 139.3, 137.6, 135.7, 127.8, 127.6, 127.2, 126.6, 120.6, 119.9, 118.1, 116.6, 112.0, 99.5, 99.0, 96.0, 82.2, 79.3, 40.0, 28.0; MS (ESI) *m/z* 548 [C₃₁H₂₉N₇O₃+H]⁺

【 0 2 9 3 】

工程2

tert-ブチル 4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(12.4mg、0.0226mmol)およびDCM(2.5mL)の溶液にTFA(0.5mL)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を分取TLC(溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 80:20)で精製して(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(4.5mg、44%、AUC HPLC 97%)を黄色油状物として得た。

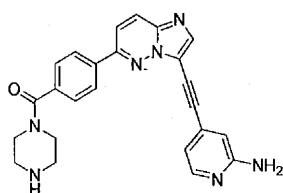
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.00 (s, 1H),

8.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.69–7.66 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 2.83 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.4, 158.0, 157.8, 151.6, 148.4, 142.5, 139.3, 137.7, 135.6, 127.8, 127.6, 127.2, 126.6, 120.6, 119.9, 118.3, 118.2, 116.6, 116.3, 112.07, 99.08, 96.0, 82.2, 40.0; MS (ESI) *m/z* 448 [C₂₆H₂₁N₇O+H]⁺

【 0 2 9 4 】

実施例46

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン



工程1

tert-ブチル 4-(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-ブromo-2-アミノピリジンから実施例32について記載の方法と同様の方法でtert-ブチル 4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートを合成した。化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(52.5mg、43%)を得た。

10

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.12 – 8.08 (m, 3H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 3H), 6.83 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.65–3.30 (m, 8H), 1.47 (s, 9H); ¹³C NMR (150

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.8, 158.5, 154.6, 151.7, 148.4, 139.7, 137.3, 136.7, 132.2, 132.1,

20

132.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 126.3, 117.1, 115.8, 110.1, 97.1, 80.6, 79.3, 47.6, 42.2,

28.4; MS (ESI) *m/z* 524 [C₂₉H₂₉N₇O₃+ H]⁺

【 0 2 9 5 】

工程2

tert-ブチル 4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2の合成に記載の方法と同様の方法で(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノンを合成した。反応混合物を分取TLC(溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 80:20)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(9.5mg、22%、AUC HPLC 95.9%)を黄色固体として得た。

30

¹H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H),

6.64 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 2.82 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.4, 159.9, 158.0, 148.6, 139.2, 137.7, 135.5, 130.1, 127.8, 127.2, 126.6, 118.1,

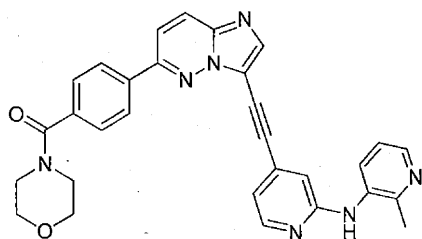
116.3, 112.8, 111.7, 109.0, 97.0, 78.7, 47.5, 45.0; MS (ESI) *m/z* 424 [C₂₄H₂₁N₇O+ H]⁺

40

【 0 2 9 6 】

実施例47

(4-(3-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



1,4ジオキサンおよびDMFの混合物(9:1、1mL)中の(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(20mg、0.045mmol)、2-メチルピリジン-3-アミン(9.7mg、0.090mmol)の溶液にBINAP(5.6mg、0.0090mmol)、t-BuONa(13mg、0.135mmol)、次にPd₂(dba)₃(4.2mg、0.0045mmol)を加えた。得られた混合物を90 で24時間マイクロ波処理し、濾過した。濾液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 90:10)で精製して(4-(3-((2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(5.3mg、23%、AUC HPLC 98.7%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.5

Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.07 (dd, *J* = 8.1,

1.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz,

1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (150

MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.4, 156.5, 151.6, 150.9, 148.1, 143.3, 139.7, 137.3, 135.6,

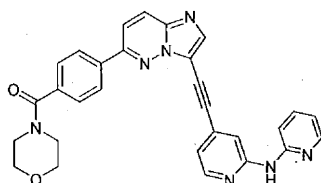
134.8, 130.5, 129.7, 127.9, 127.2, 126.6, 124.3, 121.3, 118.2, 115.3, 111.1, 96.6, 91.8, 79.6,

66.1, 63.0, 21.3; MS (ESI) *m/z* 516 [C₃₀H₂₅N₇O₂+ H]⁺

【 0 2 9 7 】

実施例48

モルホリノ(4-(3-((2-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびピリジン-2-アミンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(9mg、32.4%、AUC HPLC 99%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.80 (s, 1H), 8.35–8.28 (m, 3H), 8.25–8.20

(m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.62–7.61 (m, 3H),

7.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

169.1, 154.9, 154.4, 152.1, 148.7, 147.8, 139.8, 139.7, 138.2, 137.6, 136.0, 131.1, 128.3,

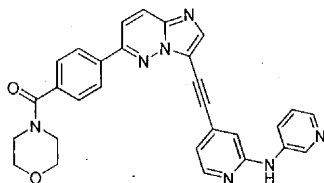
127.6, 126.9, 118.8, 117.3, 116.8, 112.9, 112.5, 112.0, 97.3, 80.1, 66.4; MS (ESI) *m/z* 502

[C₂₉H₂₃N₇O₂+ H]⁺

【 0 2 9 8 】

実施例49

モルホリノ(4-(3-((2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



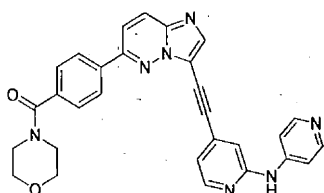
(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびピリジン-3-アミンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(12mg、42.8%、AUC HPLC 97%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.49 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.25–8.22 (m, 2H), 8.18 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 3H), 8.10 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 3.55–3.32 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.1, 156.0, 152.1, 148.5, 142.1, 140.4, 139.9, 139.7, 138.3, 137.6, 136.0, 131.0, 128.3, 127.6, 126.9, 125.4, 124.1, 118.8, 116.2, 112.4, 112.0, 96.9, 80.2, 66.5, 48.1; MS (ESI) *m/z* 502 [C₂₉H₂₃N₇O₂+ H]⁺

【 0 2 9 9 】

実施例50

モルホリノ(4-(3-((2-(ピリジン-4-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびピリジン-4-アミンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(ピリジン-4-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(12mg、26%、AUC HPLC 99%)を帯黄白色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.81 (s, 1H), 8.34–8.28 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.69–3.61 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.1, 155.5, 152.1, 150.1, 148.5, 148.1, 140.0, 139.7, 137.6, 136.0, 131.3, 128.3, 127.6, 126.9, 118.9, 117.4, 113.3, 112.5, 111.9, 96.7, 80.6, 66.4 および 48.4; MS (ESI) *m/z* 502 [C₂₉H₂₃N₇O₂+ H]⁺

【 0 3 0 0 】

実施例51

10

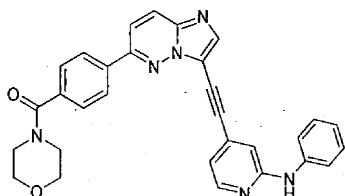
20

30

40

50

モルホリノ(4-(3-((2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびアニリンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取TLC(溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(8.9mg、18%、AUC HPLC 99.7%)を黄色固体として得た。

10

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

9.22 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.70–7.66 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95–6.91 (m, 2H), 3.62 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ

20

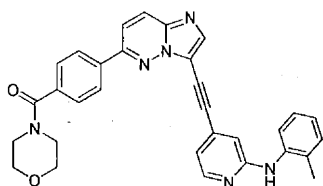
(ppm): 168.4, 156.1, 151.6, 148.1, 141.1, 139.6, 139.3, 137.4, 135.6, 130.3, 128.7, 127.9, 127.2, 126.6, 121.0, 118.5, 118.2, 115.0, 111.6, 96.6, 79.5, 66.1, 40.0; MS (ESI) *m/z* 501

[C₃₀H₂₄N₆O₂+H]⁺

【 0 3 0 1 】

実施例52

モルホリノ(4-(3-((2-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



30

(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび*o*-トルイジンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 90:10)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(6.3mg、14%、AUC HPLC 99.9%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (600

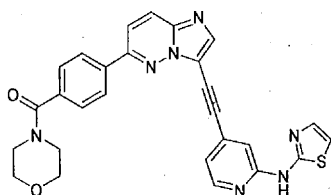
MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.42–8.34 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.62 (m, 8H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.4, 157.2, 151.5, 148.4, 139.6, 139.3, 138.5, 137.3, 135.6, 131.4, 130.6, 130.4, 127.9, 127.2, 126.6, 126.2, 123.9, 118.2, 114.5, 111.6, 109.9, 96.8, 79.3, 66.1, 40.0, 18.1; MS (ESI) *m/z* 515 [C₃₁H₂₆N₆O₂+ H]⁺

10

【 0 3 0 2 】

実施例53

モルホリノ(4-(3-((2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



20

(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびチアゾール-2-アミンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 96:4)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(8.9mg、20%、AUC HPLC 98%)を帯黄白色固体として得た。

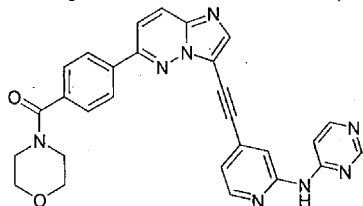
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.58–3.51 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.1, 160.0, 152.5, 152.1, 147.8, 140.0, 139.8, 137.9, 137.6, 136.0, 131.3, 128.3, 127.7, 126.9, 118.9, 117.2, 112.0, 111.9, 96.8, 80.7, 72.7, 63.3 および 42.4; MS (ESI) *m/z* 508 [C₂₇H₂₁N₇O₂S + H]⁺

30

【 0 3 0 3 】

実施例54

モルホリノ(4-(3-((2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



40

(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびピリミジン-4-アミンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(ピリミジ

50

ン-4-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(18mg、26%、AUC HPLC 98%)を帯黄白色固体として得た。

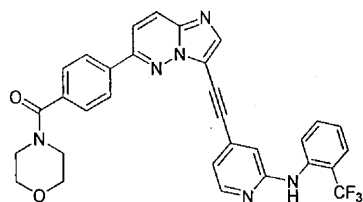
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.21–8.18 (m, 2H), 8.01–7.99 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.58–3.53 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 169.1, 159.2, 158.1, 156.7, 153.7, 152.1, 148.9, 140.0, 139.8, 137.6, 136.0, 131.5, 128.3, 127.6, 126.9, 119.1, 118.9, 114.4, 111.9, 108.9, 97.0, 80.8, 66.4, および 42.5.; MS (ESI) m/z 503

$[\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}]^+$

【 0 3 0 4 】

実施例55

モルホリノ(4-(3-((2-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



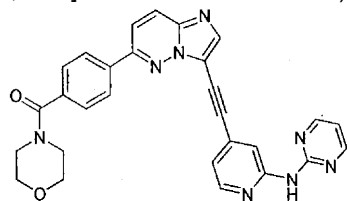
(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび2-(トリフルオロメチル)アニリンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取TLC(溶離液EtOAc/CH₃OH 95:5)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(3.3mg、13%、AUC HPLC 96.9%)を帯黄白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (dd, $J=5.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.62 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 168.5, 157.2, 151.6, 148.3, 139.7, 139.3, 138.3, 137.4, 135.6, 133.0, 130.7, 128.4, 127.9, 127.2, 126.6, 126.5, 126.5, 124.9, 124.8, 118.3, 115.6, 111.6, 110.8, 96.6, 79.7, 66.1, 47.7; MS (ESI) m/z 569 $[\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}]^+$

【 0 3 0 5 】

実施例56

モルホリノ(4-(3-((2-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびピリミジン-2-アミンから実施例47について記載の方法

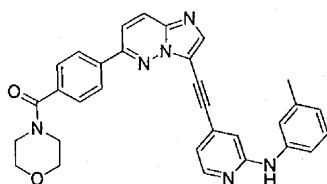
と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94:6)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(21mg、32.3%、AUC HPLC 95%)を明褐色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9.99 (s, 1H), 8.59–8.47 (m, 3H), 8.37–8.31 (m, 3H), 8.20 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.42–3.37 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 169.0, 159.3, 158.6, 158.5, 153.6, 152.1, 149.1, 139.9, 137.7, 136.0, 132.1, 131.3, 128.5, 128.3, 127.7, 127.0, 118.8, 114.5, 113.7, 112.0, 97.4, 80.5, 66.5, 48.1; MS (ESI) m/z 503 $[\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}]^+$

【 0 3 0 6 】

実施例57

モルホリノ(4-(3-((2-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



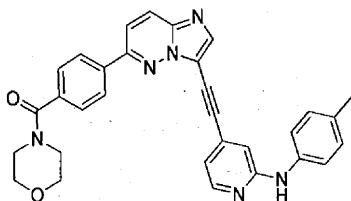
(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび*m*-トリルイジンアミンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.01%)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(1.8mg、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ (ppm): 8.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.14–8.10 (m, 2H), 7.96 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.18 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89–6.87 (m, 1H), 6.84 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.90–3.51 (m, 8H), 2.33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 515 $[\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}]^+$

【 0 3 0 7 】

実施例58

モルホリノ(4-(3-((2-(*p*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび*p*-トリルイジンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-(*p*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(2.2mg、AUC HPLC 98%)を褐色固体と

して得た。

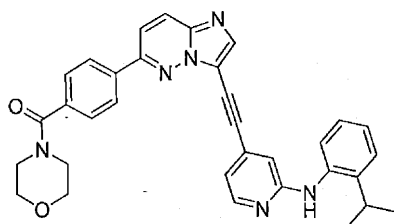
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CH_3OD) δ (ppm): 8.24

(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.14–8.10 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H),
7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H),
6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.85–3.46 (m, 8H), 2.31 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CH_3OD) δ
(ppm): 171.79, 158.34, 153.62, 148.99, 140.89, 139.64, 139.48, 138.47, 137.94, 133.30,
133.11, 130.57, 129.05, 128.70, 126.94, 121.66, 119.64, 116.27, 114.38, 112.22, 98.06,
79.84, 67.85, 20.94; MS (ESI) m/z 515 [$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 0 8 】

実施例59

(4-(3-((2-(2-イソプロピルフェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



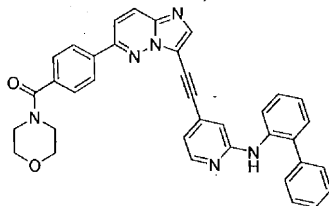
(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび2-イソプロピルアニリンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%)で精製して(4-(3-((2-(2-イソプロピルフェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(5.63mg、15%、AUC HPLC 96%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.09–8.04 (m, 4H), 7.60–7.55 (m, 3H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 2H), 6.90–6.87 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.78–3.30 (m, 8H), 3.24 (m, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.61, 157.88, 151.65, 148.30, 143.88, 139.69, 139.24, 137.14, 136.58, 136.37, 132.27, 127.96, 127.43, 126.74, 126.61, 126.28, 126.21, 125.72, 117.01, 115.96, 113.02, 108.38, 97.21, 66.92, 28.03, 23.30; MS (ESI) m/z 543 [$\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 0 9 】

実施例60

(4-(3-((2-(ピフェニル-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびピフェニル-2-アミンから実施例47について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%)で精製して(4-(3-((2-(ピフェニル-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル

)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(6.4mg、17%、AUC HPLC 99%)を褐色固体として得た。

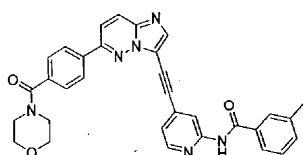
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CH_3OD) δ (ppm): 8.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11–8.07 (m, 4H), 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.45–7.26 (m, 7H), 7.21–7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91–6.89 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.16–3.08 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CH_3OD) δ (ppm): 169.58, 156.12, 151.69, 148.37, 139.68, 139.26, 138.65, 137.13, 136.90, 134.07, 132.10, 130.92, 129.26, 128.90, 128.35, 127.97, 127.70, 127.43, 126.22, 123.70, 121.51, 117.08, 116.52, 117.08, 116.52, 113.00, 109.92, 97.07, 79.65, 66.89; MS (ESI) m/z 577

$[\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}]^+$

【 0 3 1 0 】

実施例61

3-メチル-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド



(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(30mg、0.07mmol)のDCM(5mL)溶液に3-メチルベンゾイルクロリド(60mg、0.35mmol)、DMAP(43mg、0.35mmol)、およびTEA(22mg、0.21mmol)を加えた。得られた混合物を室温で6時間攪拌した。次に反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%)で精製してモノおよびビスベンズアミド誘導体3-メチル-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドおよび3-メチル-N-(3-メチルベンゾイル)-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを得た。

黄色固体としての3-メチル-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(13.4mg、35%、AUC HPLC 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18–8.11 (m, 4H), 7.88 (s, 2H), 7.67–7.64 (m, 3H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.11–3.34 (m, 8H), 2.48 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.68, 165.95, 164.34, 151.81, 147.91, 139.86, 138.88, 137.11, 136.52, 134.08, 133.21, 133.16, 128.82, 128.07, 127.92, 127.51, 126.21, 124.316, 121.35, 117.19, 115.72, 112.94, 97.00, 80.98, 66.89, 53.42, 48.23, 42.60, 21.41; MS (ESI) m/z 543 $[\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}]^+$

褐色固体としての3-メチル-N-(3-メチルベンゾイル)-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(6.2mg、14%、AUC HPLC 99%)。

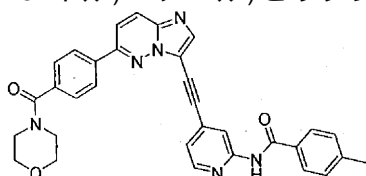
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.70–7.52 (m, 8H), 7.34–7.21 (m, 5H), 4.04–3.31 (m, 8H), 2.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.15, 169.55, 154.17, 151.40, 149.28, 140.10, 138.61, 137.23, 136.47, 134.61, 133.04, 130.02, 128.44, 128.02, 127.50, 126.34, 126.31, 123.58, 123.21, 117.41, 96.04, 81.83, 66.88, 21.29; MS (ESI) m/z 661 $[\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4 + \text{H}]^+$

【 0 3 1 1 】

10

実施例62

4-メチル-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド



(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノンおよび4-メチルベンゾイルクロリドから実施例61について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%)で精製して4-メチル-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(4.48 mg、12%、AUC HPLC 95%)を黄色固体として得た。

20

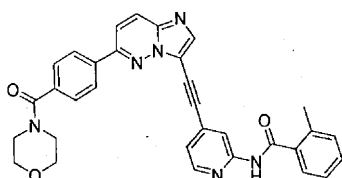
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.321–8.29 (m, 1H), 8.18–8.10 (m, 4H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28–7.25 (m, 1H), 4.11–3.34 (m, 8H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.68, 165.66, 151.78, 151.68, 147.17, 143.31, 140.05, 137.14, 136.51, 133.63, 131.05, 129.65, 129.53, 129.39, 128.08, 127.53, 127.35, 126.23, 121.22, 117.26, 115.88, 97.00, 66.90, 21.58; MS (ESI) m/z 543 $[\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}]^+$

30

【 0 3 1 2 】

実施例63

2-メチル-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド



(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノンおよび2-メチルベンゾイルクロリドから実施例61について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%)で精製して2-メチル-N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(1mg、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

40

¹H NMR

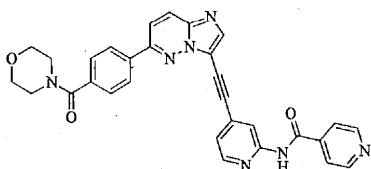
(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18–8.10 (m, 4H), 7.71–7.61 (m, 4H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33–7.30 (m, 3H), 4.96–3.36 (m, 8H); 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.68, 165.89, 151.78, 151.72, 147.69, 139.95, 138.92, 137.15, 136.54, 134.03, 133.36, 133.27, 128.86, 128.09, 127.92, 127.52, 126.23, 124.31, 121.36, 117.21, 115.73, 97.00, 81.19, 66.91, 21.41; MS (ESI) *m/z* 543

[C₃₂H₂₆N₆O₃ + H]⁺

【 0 3 1 3 】

実施例064

N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)isonicotinamide



isonicotinic acid (29mg, 0.24mmol) の DMF (5mL) 溶液に HATU (68mg, 0.18mmol)、N-メチルモルホリン (24mg, 0.24mmol)、および (4-(3-((2-aminopyridin-4-yl)ethynyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)(morpholinyl)metanone (50mg, 0.12mmol) を加えた。反応混合物を不活性雰囲気下、室温で 18 時間攪拌し、H₂O (10mL) で希釈し、DCM (3x10mL) で抽出した。一緒にした有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (C18、溶離液 ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) で精製して N-(4-((6-(4-(morpholin-4-yl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl)pyridin-2-yl)isonicotinamide (9.4mg, 15%, AUC HPLC 96%) を黄色固体として得た。

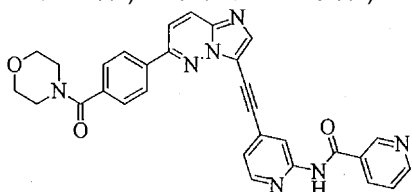
¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.40 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.62–3.22 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.36, 164.80, 152.03, 151.44, 149.46, 148.76, 139.65, 137.33, 135.42, 131.44, 127.83, 127.11, 126.51, 122.11, 120.94, 115.61, 96.52, 81.03, 69.22, 65.98; MS (ESI) *m/z* 530 [C₃₀H₂₃N₇O₃ + H]⁺

【 0 3 1 4 】

実施例65

N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)nicotinamide



(4-(3-((2-aminopyridin-4-yl)ethynyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)(morpholinyl)metanone および nicotinic acid から実施例64について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (C18、溶離液 ACN/H₂O/

10

20

30

40

50

HCOOH 0.01%)で精製してN-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ニコチンアミド(19mg、27%、AUC HPLC 98%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz,

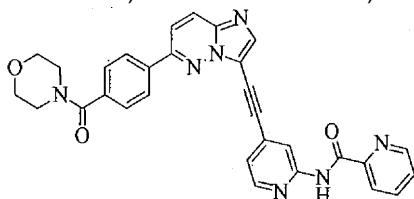
DMSO- d_6) δ (ppm): 11.30 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42–8.35 (m, 3H), 8.28 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J=7.7, 5.0$ Hz, 1H), 7.42–7.41 (m, 1H), 3.83–3.52 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168.50, 165.11, 152.31, 151.50, 148.88, 148.82, 139.67, 139.49, 137.36, 135.98, 135.48, 131.44, 129.82, 127.91, 127.18, 126.57, 123.51, 120.76, 115.58, 111.44, 96.69, 80.99, 69.27, 66.04, 65.44, 62.60; MS (ESI) m/z 530 [$\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$

10

【 0 3 1 5 】

実施例66

N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミド



20

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびピコリン酸から実施例64について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をカラムクロマトグラフィー(C18、溶離液AC N/H₂O/HCOOH 0.01%)で精製してN-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミド(39mg、61%、AUC HPLC 99%)を黄色固体として得た。

30

^1H NMR (400 MHz,

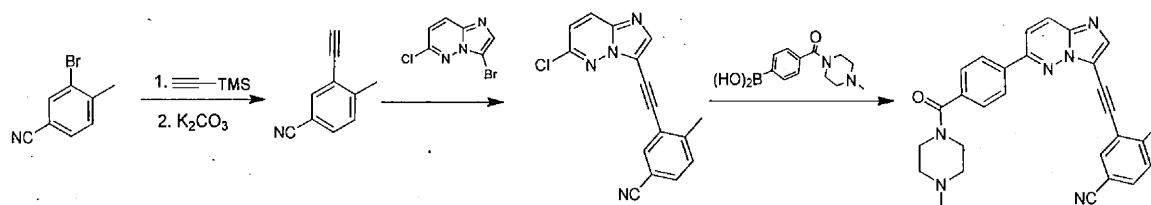
DMSO- d_6) δ (ppm): 11.40 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.53 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.62–3.22 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.71, 162.71, 151.72, 151.41, 149.18, 148.36, 148.34, 139.83, 139.37, 137.66, 137.09, 136.56, 132.88, 128.04, 127.53, 126.91, 126.19, 122.53, 121.38, 117.16, 115.45, 113.00, 97.03, 80.70, 66.91, 48.35, 42.74; MS (ESI) m/z 530 [$\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$

40

【 0 3 1 6 】

実施例67

4-メチル-3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル



工程1

4-メチル-3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリルの調製

3-ブromo-4-メチルベンゾニトリル(0.5g、2.57mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(117mg、0.167mmol)、PPh₃(236mg、0.902mmol)、およびCuI(50mg、0.257mmol)の混合物にTHF(15mL)、続いてTMS-アセチレン(0.878mL、6.18mmol)およびEt₃N(15mL)を加えた。得られた混合物を90で12時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して4-メチル-3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリル(0.398g、72%)を得た。

10

¹H NMR (600 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dt, *J* = 8.0,

0.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 0.25 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.1, 135.6,

131.5, 130.3, 124.7, 118.4, 109.9, 101.4, 101.4, 21.2, -0.0; MS (ESI) *m/z* 214 [C₁₃H₁₅NSi+

20

H]⁺

【 0 3 1 7 】

工程2

3-エチニル-4-メチルベンゾニトリルの調製

4-メチル-3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリル(350mg、1.62mmol)およびTHF:MeOH(1:1、8mL)の溶液にK₂CO₃(247mg、1.79mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮乾固した後、酢酸エチル(10mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)との間で懸濁させた。層を分離し、水層を酢酸エチル(2x10mL)で抽出した。有機層を一緒にし、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ヘキサン/EtOAc 1:1)で精製して3-エチニル-4-メチルベンゾニトリル(0.118g、82%)を得た。

30

¹H NMR

(600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.29

(dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.49 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

146.3, 135.9, 131.9, 130.5, 123.7, 118.2, 110.1, 83.5, 80.2, 21.1.; MS (ESI) *m/z* 142

[C₁₀H₇N+ H]⁺

40

【 0 3 1 8 】

工程3

3-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンゾニトリルの調製

THFおよびDMFの混合物(1:1、2mL)中の3-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(90.5mg、0.390mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(12.4mg、0.017mmol)、PPh₃(27.8mg、0.106mmol)、CuI(6.73mg、0.035mmol)溶液に3-エチニル-4-メチルベンゾニトリル(50mg、0.354mmol)およびEt₃N(1mL)を加えた。得られた混合物を90で4時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ヘキサン/EtOAc 2:3)で精製して3-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンゾニトリル(71.6

50

mg、69%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J=8.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.3, 145.9, 138.9, 135.1, 132.0, 130.7, 127.3, 123.9, 120.2, 118.3, 113.5, 110.2, 105.2, 96.3, 81.4, 21.3. MS (ESI) m/z 293 $[\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClN}_4 + \text{H}]^+$

【 0 3 1 9 】

工程4

4-メチル-3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリルの調製

1,4ジオキサンおよび H_2O の混合物(1:1、3mL)中の3-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンゾニトリル(35mg、0.119mmol)、(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ボロン酸(50mg、0.175mmol)の溶液に炭酸ナトリウム(63mg、0.595mmol)およびテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(13.7mg、0.011mmol)を加えた。得られた混合物をマイクロ波反応器中、110 で4時間加熱した。室温に冷却した時点で、反応混合物をEtOAc(3x10mL)で抽出した。有機層を一緒にし、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して4-メチル-3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル(41mg、75%、AUC HPLC 95%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$

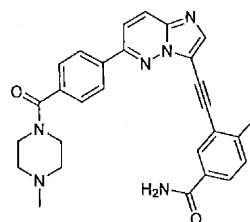
($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.38 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.64–7.56 (m, 3H), 3.66–3.63 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.46–2.23 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.3, 151.6, 145.4, 139.2, 139.0, 137.9, 135.5, 134.2, 132.3, 131.0, 127.7, 127.2, 126.6, 123.1, 118.6, 118.1, 111.9, 109.4, 95.5, 82.5, 45.6, および20.8;

MS (ESI) m/z 461 $[\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O} + \text{H}]^+$

【 0 3 2 0 】

実施例68

4-メチル-3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド



DMSO、EtOH、および H_2O の混合物(1:4:3、4mL)中の4-メチル-3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル(30mg、0.065mmol)の溶液に H_2O_2 (20mL)、続いてNaOH(6.0N、20mL)を加えた。得られた混合物を40 で3時間攪拌し、EtOAc(3x10mL)で抽出した。有機層を一緒にし、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して4-メチル-3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド(22mg、71%、AUC HPLC 96%)を明黄色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ

(ppm): 8.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.26–8.19 (m, 3H), 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 8.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (bs, 1H), 3.66–3.63 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.47–2.23 (m, 4H), 2.21 (s, 3H);

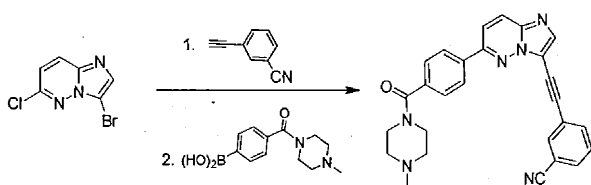
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168.2, 166.8, 151.5, 142.7, 139.0, 138.4, 137.7, 135.5, 132.2, 130.0, 129.8, 128.1, 127.6, 127.0, 126.4, 121.6, 117.7, 112.2, 97.0, 80.8, 54.6, 54.1, 45.5, 20.2; MS (ESI) m/z 479 [$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

10

【 0 3 2 1 】

実施例69

3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル



工程1

20

3-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリルの調製

3-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンおよび3-エチニルベンゾニトリルから実施例67の工程3の合成に記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ヘキサン/EtOAc 70:30)で精製して3-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル(234mg、71%)を得た。

^1H NMR (600

MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H),

7.96 (ddt, J = 8.0, 3.2, 1.4 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H); ^{13}C

30

NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 147.8, 139.5, 135.9, 134.6, 133.0, 130.3, 128.3,

122.7, 121.1, 112.4, 117.9, 111.7, 99.5, 96.6, 77.8; MS (ESI) m/z 279 [$\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClN}_4 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 2 2 】

工程2

3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリルの調製

3-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリルおよび(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ボロン酸から実施例67の工程4の合成に記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して3-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル(16mg、40%、AUC HPLC 96%)を明黄色固体として得た。

40

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ

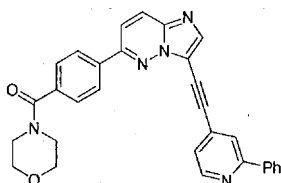
(ppm): 8.37 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25–8.20 (m, 2H), 8.16 (td, $J=1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.00–7.96 (m, 1H), 7.94 (dt, $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J=7.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 3.66–3.64 (m, 2H), 2.41–2.27 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168.3, 151.5, 139.4, 139.1, 137.7, 135.8, 135.4, 134.4, 132.7, 130.3, 127.7, 127.2, 126.5, 123.1, 118.1, 117.9, 112.3, 111.7, 96.3, 78.6, 54.5, 45.6, 40.0; MS (ESI) m/z 447 [$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$

10

【 0 3 2 3 】

実施例70

モルホリノ(4-(3-((2-フェニルピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-((2-クロロピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(50mg、0.112mmol)、フェニルボロン酸(16.3mg、0.135mmol)および1,4ジオキサン: H_2O (1:1、2mL)の溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13.0mg、0.011mmol)および Na_2CO_3 (35.8mg、0.336mmol)を加えた。反応混合物を80 で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製してモルホリノ(4-(3-((2-フェニルピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(17mg、32%、AUC HPLC 97%)を明黄色固体として得た。

20

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.74 (d,

$J=6.0$ Hz, 1H), 8.29–8.27 (m, 2H), 8.23–8.20 (m, 3H), 8.11–8.08 (m, 3H), 7.99 (dd, $J=9.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.63–7.61 (m, 2H), 7.56 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.55–7.51 (m, 2H), 7.49–7.47 (m, 1H), 3.41–3.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.2, 157.0, 152.2, 150.5, 138.1, 137.6, 135.9, 133.3, 131.2, 129.4, 128.3, 127.7, 127.1, 126.9, 125.3, 124.7, 124.0, 121.7, 118.9, 96.9, 81.4, 66.4, 63.1, 42.5; MS (ESI) m/z 486 [$\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$] $^+$

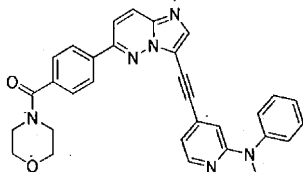
30

【 0 3 2 4 】

実施例71

(4-(3-((2-(メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

40



モルホリノ(4-(3-((2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)メタノン(8mg、0.0165mmol)および乾燥DMF(1mL)の溶液にカリウムtert-ブトキシド(3.6mg、0.0320mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(1.8 μL 、0.288mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。DMFを減圧除去し、残渣を分取TLC(溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して(4-(3-((2-(メチル(フェニル)ア

50

ミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノン)を明黄色固体(3.7mg、45%、AUC HPLC 98.0%)として得た。

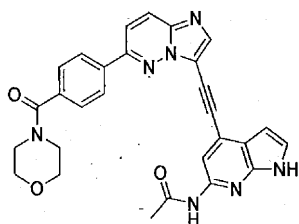
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.33 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.39–7.34 (m, 2H), 7.30 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.64 (m, 8H), 3.42 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 168.5, 158.3, 151.4, 148.5, 145.8, 139.5, 139.3, 137.3, 135.5, 130.1, 130.0, 127.9, 127.1, 126.5, 126.5, 126.0, 118.2, 113.9, 111.5, 109.0, 96.9, 79.4, 66.1, 47.7, 38.2; MS

(ESI) m/z 515 [$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 2 5 】

実施例72

N-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド



(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノン(20mg、0.0432mmol)およびDCM(2mL)の溶液にトリエチルアミン(12.0 μL 、0.0863mmol)、続いて塩化アセチル(6.1 μL 、0.0863mmol)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。反応粗生成物を分取TLC(溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製してN-(4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)アセトアミド(6.4mg、29%、AUC HPLC 97%)を黄色固体として得た。

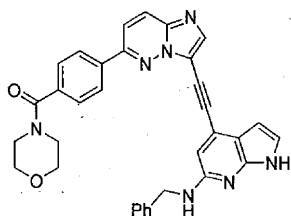
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11.73 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.39 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.71–7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, $J=3.3; 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=3.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.13 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 169.0, 168.4, 159.7, 151.5, 146.8, 146.4, 139.4, 137.4, 135.7, 127.9, 127.1, 126.6, 126.1, 122.0, 118.1, 116.7, 111.9, 107.6, 99.1, 96.4, 81.8, 66.0, 48.6, 24.0; MS (ESI) m/z 506 [$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 2 6 】

実施例73

(4-(3-((6-(ベンジルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリン)メタノン



(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリ

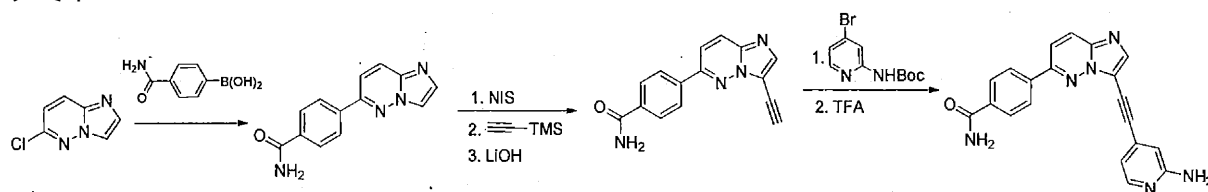
ダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(20mg、0.0432mmol)およびDMF(1.5mL)の溶液にNaH(2mg、0.0475mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。次に臭化ベンジル(6 μ L、0.0475)のDMF(0.5mL)溶液を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。反応粗生成物を分取TLC(溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製して(4-(3-((6-(ベンジルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(1.8mg、AUC HPLC 99%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.38 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27–8.22 (m, 2H), 8.02 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.52 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.61 (m, 8H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.8, 156.5, 152.0, 147.1, 139.7, 139.1, 137.8, 136.2, 132.8, 128.9, 128.3, 127.6, 127.4, 127.0, 124.9, 123.1, 118.5, 112.5, 111.8, 104.5, 100.0, 99.4, 96.6, 81.0, 66.5, 47.3, 42.5; MS (ESI) *m/z* 554 [C₃₃H₂₇N₇O₂+H]⁺

【0327】

実施例74

4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド



工程1

4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミドの調製

6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(1.5g、9.76mmol)、4-カルバモイルフェニルボロン酸(1.93g、11.72mmol)、Na₂CO₃(2.07g、19.52mmol)の1,4-ジオキサン(30mL)および水(8mL)中混合物をアルゴン下で20分間攪拌した。Pd(PPh₃)₄(563mg、0.49mmol)を加え、反応混合物を100 $^{\circ}$ Cで16時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ショートセライトパッドを通して濾過した。濾液をEtOAcで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/MeOH 97:3)で精製して4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(1.6g、68.9%、LC-MS 90%)を褐色固体として得た。

【0328】

工程2

4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミドの調製

4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(1.6g、6.72mmol)のDMF(20mL)溶液にNIS(1.82g、8.06mmol)を室温に加え、90 $^{\circ}$ Cで4時間攪拌した。反応混合物を水性ワークアップに供し、乾燥させて4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(1.6g、65.5%)を緑色固体として得た。

【0329】

工程3

4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミドの調製

4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(1.6g、4.39mmol)、エチニルトリメチルシラン(0.74mL、5.27mmol)、CuI(125.6mg、0.66mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(1.13mL、6.58mmol)のDMF(20mL)中混合物をアルゴン下で20分間攪拌した。Pd(PPh₃)₄(253mg、0.22mmol)を加え、反応混合物を90 $^{\circ}$ Cで3時間加熱した。水(2x100mL)で抽出し、有機相を乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/MeOH 97:3)で精製して4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(1.6g、65.5%)を緑色固体として得た。

L)を反応混合物に加え、析出物を濾過により単離し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/MeOH 97:3)で精製して4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(800mg、54.8%、LC-MS 94.7%)を明緑色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 8.22-8.01 (m, 7 H), 7.50 (bs, 1H), 0.32 (s, 9

H); MS (ESI) *m/z* 335 [C₁₈H₁₈N₄OSi+H]⁺

【 0 3 3 0 】

10

工程4

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミドの調製

THF、EtOH、およびH₂Oの混合物(1:1:1、15mL)中の4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(500mg、1.5mmol)の溶液にLiOH・H₂O(126mg、3mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させ、残渣をEtOAcで希釈し、水およびブライン溶液で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルおよびn-ペンタンで洗浄して4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(305mg、77.8%、LC-MS 96.6%)を緑色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz,

20

DMSO d₆) δ (ppm): 8.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 8.20–7.90 (m, 7 H), 7.52 (bs, 1H), 5.02 (s,

1H); MS (ESI) *m/z* 261 [C₁₅H₁₀N₄O+H]⁺

【 0 3 3 1 】

工程5

tert-ブチル 4-((6-(4-カルバモイルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメートの調製

4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(300mg、1.14mmol)、tert-ブチル 4-プロモピリジン-2-イルカルバメート(374mg、1.37mmol)、CuI(32.37mg、0.17mmol)、およびDIPEA(0.3mL、1.72mmol)のDMF(10mL)中混合物をアルゴン下で20分間攪拌した。Pd(PPh₃)₄(69.3mg、0.06mmol)を加え、反応混合物を90 °Cで3時間加熱した。水(2x100mL)を加え、析出した固体を濾過により単離して反応粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/MeOH 97:3)で精製してtert-ブチル 4-((6-(4-カルバモイルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメートとそのジboc類似体との混合物(260mg、モノboc化合物とジboc化合物との混合物)を明緑色固体として得た。

30

【 0 3 3 2 】

工程6

4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミドの調製

40

tert-ブチル 4-((6-(4-カルバモイルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメート(260mg、0.57mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(2mL)を0 °Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、NaHCO₃で塩基性にし、CHCl₃で抽出し、ブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/MeOH 96:4)で精製して4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンズアミド(120mg、59.4%、LC-MS 95.3%)を淡黄色固体として得た。

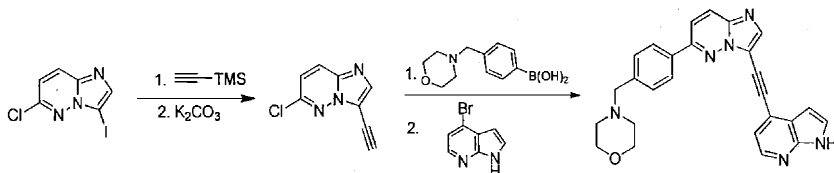
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm):

8.37 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.26–8.22 (m, 3 H), 8.12–8.04 (m, 4 H), 7.99 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.51 (bs, 1H), 6.66–6.63 (m, 2H), 6.17 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 355.12 [$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$

【 0 3 3 3 】

実施例75

4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンジル)モルホリン



10

工程1

6-クロロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの調製

6-クロロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(200mg、0.716mmol)およびTHF(2mL)の溶液にPdCl₂(PPh₃)₂(25mg、0.035mmol)、CuI(13.6mg、0.071mmol)、Et₃N(1mL)、およびTMSアセチレン(102 μ L、0.716mmol)を加えた後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮乾固した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ヘキサン/EtOAc 85:15)で精製して6-クロロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(153mg、86%)を得た。

20

【 0 3 3 4 】

工程2

6-クロロ-3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの調製

THFおよびMeOHの混合物(1:1、3mL)中の6-クロロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(170mg、0.682mmol)の溶液にK₂CO₃(113mg、0.819mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル(6mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(3mL)の混合物に懸濁させた。水層を酢酸エチル(2x8mL)で抽出し、一緒にした抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ヘキサン/EtOAc 85:15)で精製して6-クロロ-3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(68mg、56.3%)を得た。

30

【 0 3 3 5 】

工程3

4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンジル)モルホリンの調製

1,4ジオキサンおよびH₂Oの混合物(2:1、6mL)中の6-クロロ-3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(130mg、0.734mmol)の溶液に(4-(モルホリノメチル)フェニル)ボロン酸(238mg、0.881mmol)、炭酸ナトリウム(389mg、3.67mmol)、およびテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(84.8mg、0.073mmol)を加えた。得られた混合物をマイクロ波装置中、80 $^{\circ}$ Cで5時間加熱した。反応混合物をEtOAc(3x10mL)で抽出した。有機層を一緒にし、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ヘキサン/EtOAc 20:80)で精製して4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンジル)モルホリン(87mg、37.3%)を得た。MS (ESI) m/z 319 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}+\text{H}$] $^+$ 。

40

【 0 3 3 6 】

工程4

4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンジル)モルホリンの調製

4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンジル)モルホリン(20mg、0.062mmol)およびDMF(1mL)の溶液に4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(18.5mg、0.094mmol

50

)、PdCl₂(PPh₃)₂(2.8mg、0.004mmol)、CuI(1.2mg、0.006mmol)、PPh₃(5.76mg、0.022mmol)、およびDIPEA(1mL)を加えた。得られた混合物を90 で12時間攪拌した。室温に冷却した後、DMFを減圧除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製して4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンジル)モルホリン(3.0mg、11.1%、AUC HPLC 94%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ

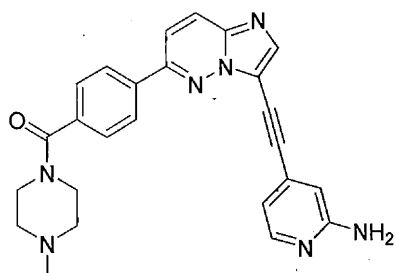
(ppm): 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.83–7.76 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 3.59 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.41 – 2.36 (m, 4H); MS

(ESI) *m/z* 435 [C₂₆H₂₂N₆O + H]⁺

【 0 3 3 7 】

実施例76

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(160mg、0.46mmol)のアセトニトリル(6mL)溶液に不活性雰囲気下で4-ヨードピリジン-2-アミン(132mg、0.60mmol)、Pd(PPh₃)₄(26.6mg、0.02mmol)、CuI(8.8mg、0.05mmol)、およびDIPEA 3mLを加えた。反応混合物を70 で2.5時間加熱し、水(10mL)で希釈し、ジクロロメタン(25mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール94:6)で精製し、飽和NaHCO₃溶液(5mLx2)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧および高真空濃縮して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(91.2mg、45%、AUC HPLC 99.08 %)を黄色固体として得た。融点: 120 ~ 122 。

¹H NMR (400 MHz,

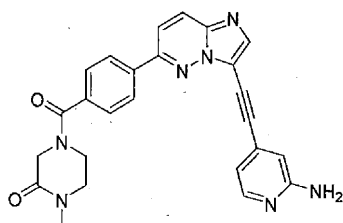
CDCl₃) δ (ppm): 8.20-8.00 (m, 5H), 7.70-7.50 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.49 (bs, 2H), 2.60-2.30 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.49, 158.41, 151.76, 148.31, 139.52, 139.20, 137.61, 136.40, 132.03, 127.88, 127.38, 126.12, 117.08, 115.73, 113.03, 110.05, 97.00, 79.26, 46.02; MS (ESI) *m/z* 438.20 [C₂₅H₂₃N₇O + H]⁺

【 0 3 3 8 】

実施例77

4-(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)-1-メチルピペラジン-2-オン



4-(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)-1-メチルピペラジン-2-オン(130mg、0.28mmol)および4-エチニルピリジン-2-アミン塩酸塩(56.29mg、0.36mmol)から出発して実施例76について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール94:6)で精製し、NaHCO₃(5mLx3)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して4-(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)-1-メチルピペラジン-2-オン(96mg、0.21mmol、76%、AUC HPLC 96.48%)を黄色固体として得た。融点: 193.6~194.6。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.38 (d, *J* = 9.5

Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.1

Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.75-6.55 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.30-3.50 (m, 4H), 3.45-

3.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.74, 164.74, 159.96,

20

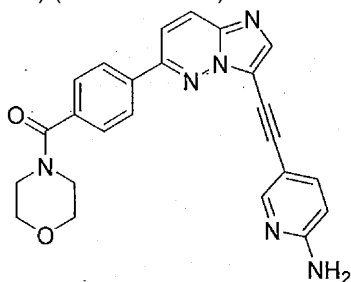
151.49, 148.61, 142.99, 139.46, 139.24, 130.14, 128.03, 127.29, 126.58, 118.17, 112.91,

111.81, 109.05, 97.11, 78.74, 33.71; MS (ESI) *m/z* 452.10[C₂₅H₂₁N₇O₂ + H]⁺

【 0 3 3 9 】

実施例78

(4-(3-((6-アミノピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



30

工程1

tert-ブチル 5-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメートの調製

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(500 mg、1.15mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.4mL、2.30mmol)のアセトニトリル(10mL)溶液にPd(PPh₃)₄(66mg、0.057mmol)、PPh₃(15mg、0.057mmol)、CuI(32.8mg、0.172mmol)、およびtert-ブチル 5-エチニルピリジン-2-イルカルバメート(274mg、1.26mmol)を順次加えた。反応混合物をアルゴン下、80 °Cで10時間加熱し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液メタノール/ジクロロメタン3:97)で精製してtert-ブチル 5-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメート(300mg、40%、LC-MS 86%)を黄色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, (DMSO- d_6) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.21–8.14 (m, 2H), 8.01–7.99 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.81–7.75 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.65–3.41 (m, 8H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 525.25 [$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 4 0 】

工程2

(4-(3-((6-アミノピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンの調製

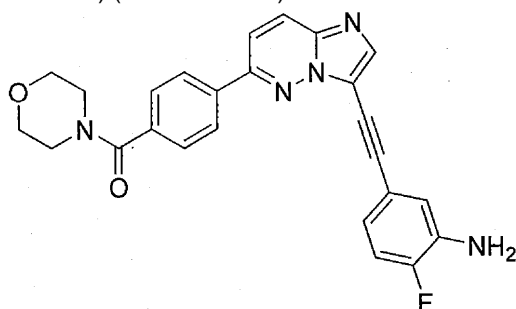
tert-ブチル 5-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメート(300mg、0.49mmol)およびトリフルオロ酢酸(3mL)のジクロロメタン(10mL)溶液を室温で3時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 水溶液で塩基性にし、メタノールのジクロロメタン中5%溶液で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して(4-(3-((6-アミノピリジン-3-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(120mg、71%、AUC HPLC 98%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.33 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.21–8.18 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.63–7.58 (m, 3H), 6.53–6.49 (m, 3H), 3.66–3.62 (m, 8H); MS (ESI) m/z : 425.24 [$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 4 1 】

実施例79

(4-(3-((3-アミノ-4-フルオロフェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



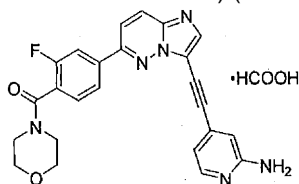
2-フルオロ-5-ヨードアニリン(342mg、1.44mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.43mL、2.4mmol)のアセトニトリル(10mL)溶液にアルゴン下で $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69mg、0.0602mmol)、 PPh_3 (15.7mg、0.0602mmol)、 CuI (34.3mg、0.18mmol)、および(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(400mg、1.20mmol)を順次加え、反応混合物を80 で4時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ジクロロメタン/メタノール3:97)および分取HPLCで精製して(4-(3-((3-アミノ-4-フルオロフェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(150mg、28.2%、AUC HPLC 99%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.82–6.78 (m, 1H), 5.76 (bs, 2H), 3.66–3.37 (m, 8H); MS (ESI) m/z : 442.26 [$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 4 2 】

実施例80

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノンギ酸塩



(2-フルオロ-4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(100mg、0.221mmol)および4-エチニルピリジン-2-アミン塩酸塩(41mg、0.265 mmol)から出発して実施例76について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。次に溶媒を減圧除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10)および分取HPLCで精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノンギ酸塩(38.8mg、36%、AUC HPLC 99.8%)を明緑色固体として得た。

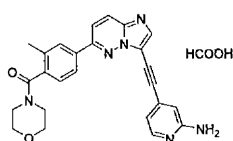
^1H NMR (600 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 3H), 8.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.56 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 163.4, 163.0, 159.4, 158.7, 157.1, 150.4, 139.8, 137.8, 130.5, 129.8, 126.6, 125.3, 123.5, 118.1, 114.4, 112.8, 111.7, 109.4, 96.9, 79.1, 66.0, 47.0, 41.9; MS (ESI) m/z 443 [$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 4 3 】

実施例81

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノンギ酸塩



(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノン(100mg、0.223mmol)および4-エチニルピリジン-2-アミン塩酸塩から出発して実施例76について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液EtOAc/ CH_3OH 85:15)および分取HPLCで精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノンギ酸塩(62.9mg、58%、AUC HPLC 96.2%)を明黄色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.03–7.98 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.74–6.69 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 163.0, 158.7, 151.7, 146.3, 139.6, 137.9, 134.9, 131.2, 128.9, 126.7, 126.5, 124.6, 118.3, 112.8, 111.5, 109.8, 96.7, 66.2, 46.7, 41.4, 18.8; MS (ESI) m/z 439 [$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 4 4 】

10

20

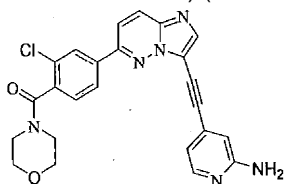
30

40

50

実施例82

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-クロロフェニル)(モルホリノ)メタノン



(2-クロロ-4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-エチニルピリジン-2-アミン(98.97mg、0.64mmol)から出発して実施例76について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール94:6)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-クロロフェニル)(モルホリノ)メタノン(53.69mg、0.12mmol、27.4%、AUC HPLC 99.36%)を黄色固体として得た。融点: 193.7~194.8。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

(ppm): 8.25-8.05 (m, 4H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.70 (bs, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 3H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.45-3.20 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 166.26, 158.08,

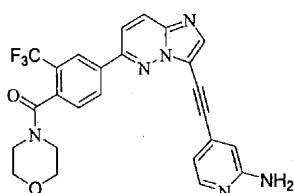
150.50, 147.50, 139.94, 138.94, 137.52, 137.00, 132.38, 131.42, 128.67, 128.41, 126.45, 126.03, 116.73, 115.65, 113.09, 110.32, 97.17, 80.00, 66.80, 66.72, 47.19, 42.17; MS (ESI)

m/z 459.10 [$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 4 5 】

実施例83

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(130mg、0.26mmol)および4-エチニルピリジン-2-アミン(60mg、0.39mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14.96mg、0.013mmol)から出発して実施例76について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール96:4)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(41.99mg、0.085mmol、32.9%、AUC HPLC 97.91%)を黄色固体として得た。融点: 258.5~258.9。

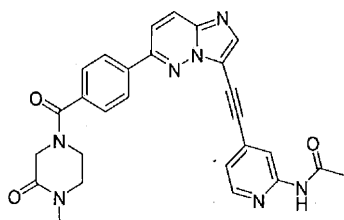
¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 2H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.69, 154.42, 144.96, 144.05, 137.87, 136.53, 136.35, 132.67, 130.94, 128.42, 127.93, 126.32, 125.66, 125.61, 119.16, 109.62, 109.55, 105.63, 66.61, 66.27, 47.53, 42.22; MS (ESI) *m/z* 493.10 [C₂₅H₁₉F₃N₆O₂ + H]⁺
【 0 3 4 6 】

10

実施例84

N-(4-((6-(4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド



20

4-(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)-1-メチルピペラジン-2-オン(110mg、0.24mmol)およびN-(4-エチニルピリジン-2-イル)アセトアミド(49.50mg、0.31mmol)から出発して実施例76について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール95:5)で精製してN-(4-((6-(4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(56.64mg、0.11mmol、48%、AUC HPLC 98.85%)を黄色固体として得た。融点: 258.2~259.5。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.69 (s, 1H), 8.42-8.37 (m, 2H),

8.40-8.30 (m, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.30-3.50 (m, 4H), 3.40 (bs, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 170.25, 168.69, 152.88, 151.89, 149.16,

30

140.19, 137.26, 136.32, 131.73, 128.49, 127.66, 127.03, 120.50, 118.73, 114.63, 111.97,

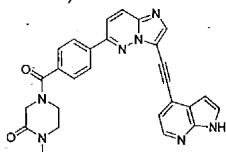
97.20, 81.11, 55.33, 34.11, 24.45; MS (ESI) *m/z* 494.20 [C₂₇H₂₃N₇O₃ + H]⁺

【 0 3 4 7 】

実施例85

4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)-1-メチルピペラジン-2-オン

40



4-(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)-1-メチルピペラジン-2-オン(101mg、0.22mmol)および4-エチニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(40.5mg、0.29mmol)から出発して実施例76について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール92:8)で精製して4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)-1-メチルピペラジン-2-オン(72.6mg、0.15mmol、69%、AUC

50

HPLC 99.85%)を黄色固体として得た。融点: 207.2~208.2。

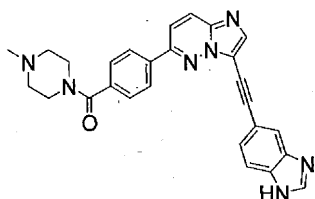
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 3H), 8.12 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.45-3.60 (m, 4H), 3.46 (bs, 2H), 3.04 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.74, 164.74, 152.02, 148.84, 142.99, 139.80, 139.74, 137.32, 136.52, 128.39, 128.07, 127.70, 127.02, 121.04, 120.41, 118.62, 117.10, 112.52, 99.51, 96.48, 82.66, 34.11; MS (ESI) m/z 476.10 [$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

10

【 0 3 4 8 】

実施例86

4-(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ベンゾイル)-1-メチルピペラジン-2-オン



20

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(500mg、1.118mmol)、5-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(190mg、1.342mmol)、CuI(32mg、0.167mmol)、DIPEA(0.422mL、2.36mmol)、およびPd(PPh_3) $_4$ (64mg、0.0520mmol)のDMF(10mL)中混合物をアルゴン下、80 で4時間加熱した。反応混合物を水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL)で抽出し、ブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10)で精製して(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(160mg、29%、HPLC 95%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$

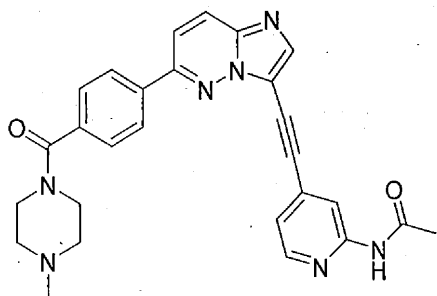
(400 MHz, DMSO d_6) ppm δ 12.70 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.23-8.21 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.64 (s, 2H) 3.39-3.32 (m, 3H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.19 (m, 3H); MS (ESI) m/z 462.5 [$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O} + \text{H}$] $^+$

30

【 0 3 4 9 】

実施例87

N-(4-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド



40

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(200mg、0.45mmol)のアセトニトリル(6mL)溶液に不活性雰囲気下でN-(4-エチニルピリジン-2-イル)アセトアミド(94.5mg、0.59mmol)、Pd(PPh_3) $_4$ (26.6mg、0.02mmol)

50

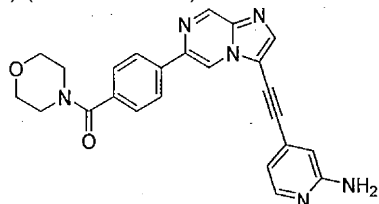
、CuI (8.6mg、0.05mmol)、およびDIPEA 3mLを加えた。反応混合物を70 で2.5時間加熱し、水(10mL)で希釈し、ジクロロメタン(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール94:6)で精製してN-(4-((6-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(122mg、0.25mmol、57%、AUC HPLC 99.49%)を黄色固体として得た。融点: 216.8~217.9。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.15-8.05 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.22 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.60-2.30 (m, 7H), 2.25 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.56, 168.79, 151.81, 151.61, 147.78, 139.80, 139.36, 137.58, 136.29, 133.02, 127.96, 127.39, 126.15, 121.26, 117.22, 115.44, 112.88, 96.87, 80.84, 46.01, 24.76; MS (ESI) m/z 480.2 [$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【0350】

実施例88

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



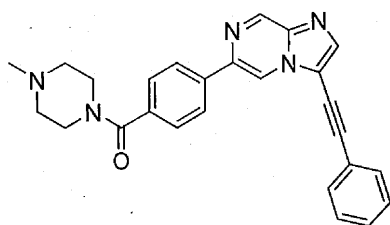
(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(180mg、0.41mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液に4-エチニルピリジン-2-アミン(95.9mg、0.62mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24.3mg、0.021mmol)、CuI(7.8mg、0.041mmol)、およびDIPEA(1.5mL)を加えた。反応混合物を窒素下、85 で1.5時間加熱した。得られた混合物をジクロロメタン(50mL)で希釈し、セライトを通じて濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100% DCM~DCM/メタノール96:4)で精製した。生成物を含有する画分を減圧濃縮した。残渣をDCM(50mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2x5mL)で洗浄した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(93mg、0.22mmol、53.4%、AUC HPLC 99.46%)を明黄色固体として得た。融点: 143.5~144.2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 5.2; 1.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00-3.40 (m, 8H); MS (ESI) m/z 425.10 [$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【0351】

実施例89

(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(フェニルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(100mg、0.223mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(8mg、0.011mmol)、およびCuI(4.2mg、0.022mmol)のTHF(1mL)溶液にフェニルアセチレン(25 μL、0.223mmol)およびトリエチルアミン(1mL)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(3-(フェニルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)メタノンを明黄色固体(51mg、56%、AUC HPLC 8.19%)として得た。

10

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 9.09 (s, 1H),

8.28-8.21 (m, 3H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 5H), 3.71-3.32 (m, 4H), 2.41-2.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.5, 142.5, 140.1, 139.8, 138.7, 136.8,

136.1, 131.4, 129.4, 128.7, 127.4, 126.3, 121.4, 115.5, 110.0, 100.2, 75.3, 54.2, および45.5.

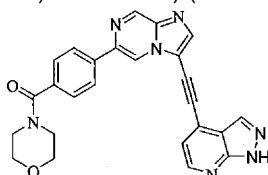
MS (ESI): *m/z* 422 [C₂₆H₂₃N₅O + H]⁺

20

【 0 3 5 2 】

実施例90

(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



30

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(180mg、0.41mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液に4-エチニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(88.04mg、0.62mmol)、Pd(PPh₃)₄(24.3mg、0.021mmol)、CuI(7.8mg、0.041mmol)、およびDIPEA(1.5mL)を加えた。反応混合物を窒素下、80 °Cで終夜加熱した後、ジクロロメタン(50mL)で希釈し、セライトを通じて濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール96:4)で精製して(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(77mg、0.17mmol、41.8%、AUC HPLC 98.87%)を黄色固体として得た。融点: 192.8 ~ 193.8 °C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.31 (d, *J* = 1.3 Hz,

1H), 8.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H) 4.00-3.40 (m, 8H); MS

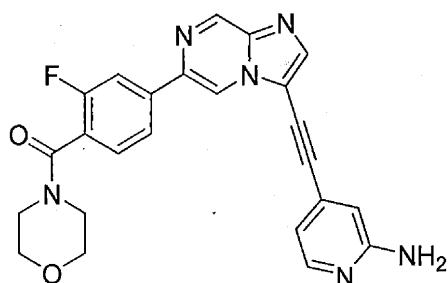
(ESI) *m/z* 450.10 [C₂₅H₁₉N₇O₂ + H]⁺

40

【 0 3 5 3 】

実施例91

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノン



丸底フラスコに(2-フルオロ-4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(100mg、0.221mmol)、4-エチニルピリジン-2-アミン(39mg、0.332mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(20mg、0.0287mmol)、およびCuI(4.2mg、0.0221mmol)を添加した後、DMF(1.0mL)およびDIPEA(1.0mL)を加えた。混合物をアルゴン下、90 で2時間加熱した。溶媒を減圧除去し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 95:5)、続いて分取HPLCで精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノン(42.9mg、44%、AUC HPLC: 99.0%)を明褐色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.33 (d, *J* = 1.5

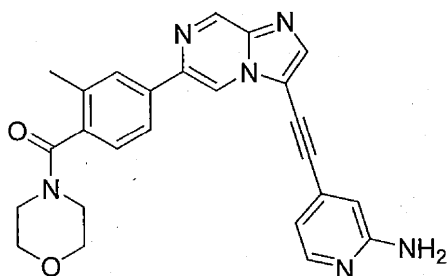
Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13–8.10 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (bs, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.56 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H) 3.35–3.25 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 443

[C₂₄H₁₉FN₆O₂ + H]⁺

【 0 3 5 4 】

実施例92

(4-(3(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-エチニルピリジン-2-アミン(40mg、0.335mmol)から出発して実施例91について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。反応粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 95:5)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノン(70.2mg、72%、AUC HPLC: 96.6%)を褐色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* =

1.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.06–8.01 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (bs, 2H), 7.01 (dd, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.56–3.49 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 439 [C₂₅H₂₂N₆O₂ + H]⁺

【 0 3 5 5 】

実施例93

10

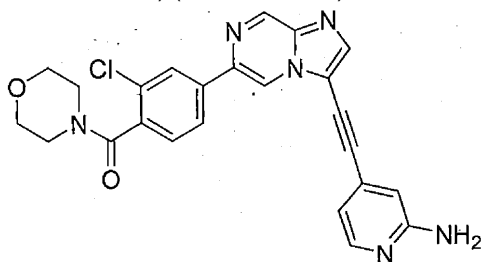
20

30

40

50

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-クロロフェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-クロロフェニル)(モルホリノ)メタノン(55mg、0.13mmol)および4-エチニルピリジン-2-アミン(40.2mg、0.26mmol)から出発して実施例91について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。反応粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール96:4)で精製し、NaHCO₃(2x5mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮乾固して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-2-クロロフェニル)(モルホリノ)メタノン(11.6mg、0.025mmol、19.4%、AUC HPLC 95.42%)を黄色固体として得た。融点: 119.8~121.1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

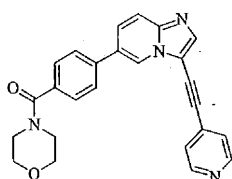
(ppm): 9.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) 6.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 3H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 459.10

[C₂₄H₁₉ClN₆O₂ + H]⁺

【 0 3 5 6 】

実施例94

モルホリノ(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨードピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 9:5)で精製してモルホリノ(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノン(40mg、32.5%、AUC HPLC 97.33%)を淡黄色固体として得た。融点: 165~166 ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (s, 2H), 8.49 (s, 1H),

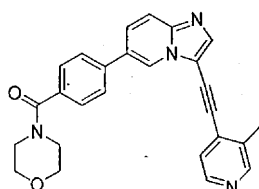
8.03 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H),

7.42 (s, 2H), 3.74 (s; 8H); MS (ESI) *m/z* 409.06 [C₂₅H₂₀N₄O₂ + H]⁺

【 0 3 5 7 】

実施例95

(4-(3-((3-メチルピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-プロモ-3-メチルピリジンから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)で精製して(4-(3-((3-メチルピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(80mg、41.8%、LC-MS 97%、AUC HPLC 98.23%)を帯黄白色固体として得た。融点：99~104 ;

10

¹H NMR (400 MHz,

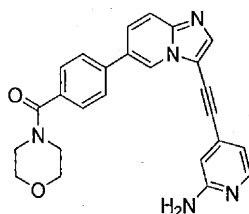
CDCl₃) δ (ppm): 8.55–8.53 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.73–3.71 (m, 8H), 2.54 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 423.04 [C₂₆H₂₂N₄O₂+H]⁺

【 0 3 5 8 】

実施例96

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

20



工程1

tert-ブチル 4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメートの調製

30

(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよびtert-ブチル 4-プロモピリジン-2-イルカルバメートから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 95:5)で精製してtert-ブチル 4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメート(90mg、57%、LC-MS 61%)を固体として得た。

【 0 3 5 9 】

工程2

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンの調製

40

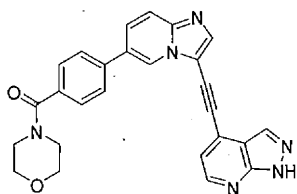
tert-ブチル 4-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イルカルバメートから実施例31の工程2の合成に記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(50mg、51.5%、AUC HPLC 97.57%)を固体として得た。融点：133~138 ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.56–7.54 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.75–3.73 (m, 8H); MS (ESI) m/z 424.11 [$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 6 0 】

実施例97

(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



工程1

(4-(3-((1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンの調製

(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)で精製して(4-(3-((1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(470mg、97%、LC-MS 85.3%)を明黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.95 (bs, 1 H), 7.68–7.57 (m, 6 H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 5.68 (s, 2 H), 3.82–3.50 (m, 8 H), 3.76 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 569.17

[$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 6 1 】

工程2

(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンの調製

(4-(3-((1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンからTFAと共に100 で4時間攪拌することで標記化合物を合成した。粗生成物(200mg、LC-MS 78%)を分取HPLCで精製して(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(25mg、9.6%、LC-MS 99%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.97 (bs, 1 H), 8.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.63–7.59 (m, 3 H), 7.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.82–3.55 (m, 8 H); MS (ESI) m/z 449.04 [$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 6 2 】

実施例98

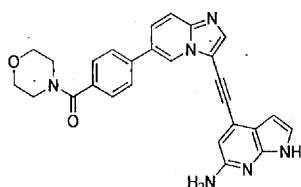
(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

10

20

30

40



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-1H-インドール-6-アミンから実施例1について記載の手順と同様の手順で標記化合物を合成した。粗材料を分取HPLC(C18、溶離液CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)で精製して(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(5mg、12%、AUC HPLC 95%)を褐色固体として得た。

10

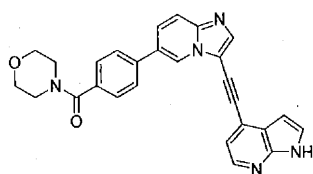
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.58–6.54 (m, 2H), 4.39–4.30 (bs, 2H), 4.01–3.30 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.85, 154.56, 147.41, 145.33, 139.73, 138.72, 135.13, 128.20, 127.32, 127.20, 126.36, 124.39, 122.69, 121.29, 118.65, 113.24, 109.04, 104.86, 100.74, 96.98, 81.26, 66.92; MS (ESI) *m/z* 463 [C₂₇H₂₂N₆O₂ + H]⁺

20

【 0 3 6 3 】

実施例99

(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。反応粗生成物を分取HPLC(C18、溶離液CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)で精製して(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(8.8mg、22%、AUC HPLC 97%)を褐色固体として得た。

30

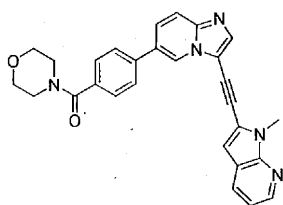
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.96 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (q, *J* = 3.6 Hz, 3H), 7.43 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.28–7.26 (m, 2H), 6.73–6.72 (m, 1H), 4.01–3.43 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.84, 148.44, 145.40, 142.99, 139.88, 138.71, 135.16, 128.22, 127.32, 127.26, 126.44, 125.73, 122.69, 122.38, 120.37, 118.30, 117.95, 109.00, 100.65, 96.85, 82.39, 66.92; MS (ESI) *m/z* 488 [C₂₇H₂₁N₅O₂ + H]⁺

40

【 0 3 6 4 】

実施例100

(4-(3-((1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび2-ヨード-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。残渣を分取HPLC(C18、溶離液CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)で精製して(4-(3-((1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(6.9mg、AUC HPLC 95%)を褐色固体として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CH₃OD) δ (ppm): 8.74

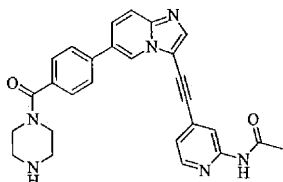
(s, 1H), 8.35–8.32 (m, 1H), 8.05–8.00 (m, 2H), 7.87–7.77 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89–3.48 (m, 8H); MS (ESI) *m/z* 462 [C₂₈H₂₃N₅O₂ + H]⁺

【 0 3 6 5 】

実施例101

20

N-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド



工程1

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-アセトアミドピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよびN-(4-プロモピリジン-2-イル)アセトアミドから実施例32について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 90:10)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((2-アセトアミドピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(220mg、LC-MS 40%)を帯黄白色固体として得た。

【 0 3 6 6 】

工程2

N-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

40

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-アセトアミドピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2の合成に記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。粗生成物を分取HPLCで精製してN-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(30mg、AUC HPLC 96.5%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-

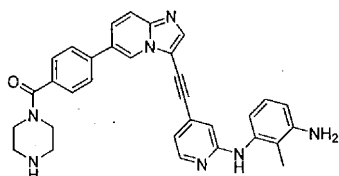
d_6) δ (ppm): 10.45 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.90–7.13 (m, 4H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.57 (bs, 4H), 2.72 (bs, 4H), 2.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 465.22 [$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 6 7 】

実施例102

(4-(3-((2-(3-アミノ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン

10



工程1

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(3-アミノ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよびN-1-(4-ヨードピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼン-1,3-ジアミンから出発して実施例1について記載の方法と同様の方法で標記化合物を合成した。水(2x100mL)を反応混合物に加えることで所望の生成物の析出を導き、これを濾過して粗生成物を得た。粗生成物をn-ヘキサンで洗浄し、乾燥させてtert-ブチル 4-(4-(3-((2-(3-アミノ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(230mg、78.8%)を淡黄色固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.42 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.66–7.53 (m, 5H), 7.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.80–6.78 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.77 (bs, 4H), 3.48 (bs, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI) m/z 628 [$\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$

30

【 0 3 6 8 】

工程2

(4-(3-((2-(3-アミノ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノンの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(3-アミノ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。粗生成物を分取HPLCで精製して(4-(3-((2-(3-アミノ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(80mg、41.4)を淡黄色固体として得た。

40

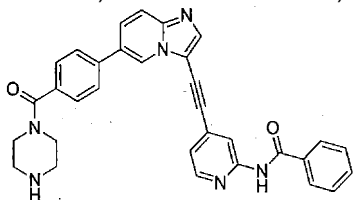
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.43 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.65–7.52 (m, 5H), 7.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.81–6.78 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.76 (bs, 4H), 3.48 (bs, 2H), 2.96–2.88 (m, 4H), 2.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z 528.24 [$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}+\text{H}$] $^+$

【 0 3 6 9 】

実施例103

(N-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド)



工程1

(tert-ブチル 4-(4-(3-((2-ベンズアミドピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート)の調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよびN-(4-プロモピリジン-2-イル)ベンズアミドから実施例32について記載の様式と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((2-ベンズアミドピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、8.2%)を淡黄色固体として得た。

【 0 3 7 0 】

工程2

(N-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド)の調製

(tert-ブチル 4-(4-(3-((2-ベンズアミドピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート)から実施例45の工程2の合成に記載の様式と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLCで精製してN-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(20mg、LC-MS 98%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

(ppm): 8.6 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.62–7.51 (m, 6H), 7.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.77–3.73 (bs, 2H), 3.5 (bs, 2H), 2.94 (bs, 4H); MS (ESI) m/z 527.18 [$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$

【 0 3 7 1 】

実施例104

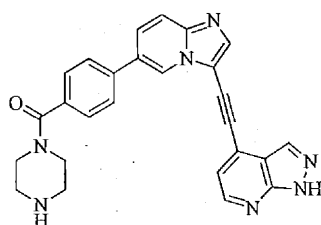
(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタン

10

20

30

40



工程1

(tert-ブチル 4-(4-(3-((1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート)の調製

10

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンから出発して実施例1について記載の様式と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をn-ヘキサンで洗浄し、乾燥させてtert-ブチル 4-(4-(3-((1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (320mg、58.9%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 8.95 (s, 1 H), 8.65 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1H), 7.94–7.89 (m, 4 H), 7.59–7.54 (m, 3H), 7.48–7.45 (m, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 5.64 (s, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.6–3.35 (m, 8 H), 1.41 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 668.3

20

$[\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4 + \text{H}]^+$

【 0 3 7 2 】

工程2

(N-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド)の調製

実施例97の工程2の合成と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物(180mg、LC-MS 58%)を分取HPLCで精製して(4-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(30mg、37.3%、LC-MS 97.7%)を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13.91 (bs,

1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92–7.84 (m, 4 H), 7.55–7.50 (m, 3 H), 3.56 (bs, 2 H), 3.4 (bs, 2 H), 2.71–2.67 (m, 4H); MS (ESI) m/z 446.4

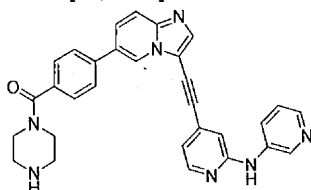
$[\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O} + \text{H}]^+$

【 0 3 7 3 】

実施例105

ピペラジン-1-イル(4-(3-((2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノン

40



工程1

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジ

50

ン-1-カルボキシレートおよび4-ブromo-N-(ピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミンから実施例32について記載の様式と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 97:3)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、14.7%)を褐色固体として得た。

【0374】

工程2

ピペラジン-1-イル(4-(3-((2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノンの調製

10

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.33mmol)から実施例45の工程2の合成と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLCで精製してピペラジン-1-イル(4-(3-((2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノン(25mg、15%、AUC HPLC 96.8%)を明黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.40 (s, 1 H), 8.83

(s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.25–8.13 (m, 4 H), 7.93–7.82 (m, 4 H), 7.6 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H),

7.32–7.29 (m, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 3.64–3.4 (bs, 4 H), 3.05 (bs, 4 H); MS (ESI) *m/z* 500.1

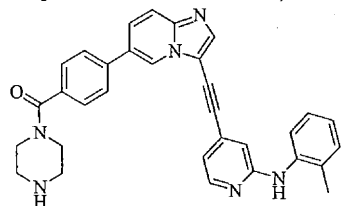
20

[C₃₀H₂₅N₇O+H]⁺

【0375】

実施例106

ピペラジン-1-イル(4-(3-((2-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノン



30

工程1

(tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート)の調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-ヨード-N-(*o*-トリル)ピリジン-2-アミンから実施例1について記載の様式と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 98:2)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((2-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(190mg、68.5%、LC-MS 90%)を淡黄色固体として得た。

40

【0376】

工程2

(ピペラジン-1-イル(4-(3-((2-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノンの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液MeOH/DCM 10:90)および分取HPLCで精製してピペラジン-1-イル(4-(3-((2-(*o*-ト

50

リルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノン(50mg、33.3%、AUC HPLC 98%)を淡黄色固体として得た。

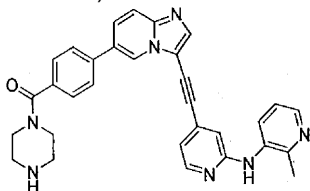
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.44 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.65–7.53 (m, 5 H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.29–7.23 (m, 2 H), 7.15–7.13 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 3.8 (bs, 2 H), 3.5 (bs, 2 H), 2.94–2.84 (m, 4 H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI) m/z 513.13 [$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$

【 0 3 7 7 】

10

実施例107

N-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド



工程1

(tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(2-メチルピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート)の調製

20

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-ブロモ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミンから実施例32について記載の様式と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((2-(2-メチルピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(160mg、74.8%、LC-MS 68%)を黄色固体として得た。

【 0 3 7 8 】

工程2

30

((4-(3-((2-(2-メチルピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン)の調製

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(2-メチルピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物(140mg、LC-MS 70.7%)を分取HPLCで精製してN-(4-((6-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(20mg、15.9%、AUC HPLC 98.5%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.45 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 3.9 Hz, 1 H),

40

8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2 H),

7.56–7.52 (m, 3 H), 7.28–7.19 (m, 1 H), 6.92 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.29 (s, 1

H), 3.8 (bs, 2 H), 3.48 (bs, 2 H), 2.98–2.86 (m, 4 H), 2.57 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 512.4

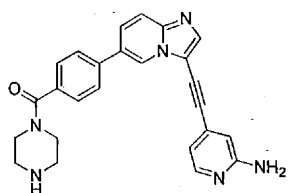
[$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}-\text{H}$] $^+$

【 0 3 7 9 】

実施例108

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン

50



工程1

(tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート)の調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル (4-プロモピリジン-2-イル)カルバメートから実施例32と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 97:3)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(210mg、48%、LC-MS 55%)を固体として得た。

10

【0380】

工程2

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノンの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-((2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物(130mg、LC-MS 26%)を分取HPLCで精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(20mg、14%、AUC HPLC 97%)を黄色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.67–7.65 (m, 2H), 7.57–7.52 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 3.80 (bs, 2H), 3.48 (bs, 2H), 2.96–2.87 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 423.17

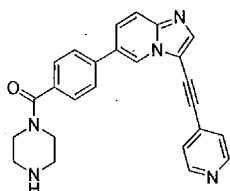
30

[C₂₅H₂₂N₆O+H]⁺

【0381】

実施例109

ピペラジン-1-イル(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノン



工程1

tert-ブチル 4-(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-ヨードピリジンから実施例1と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 90:10)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(80mg、68%、LC-MS 93%)を固体として得た。

40

50

【 0 3 8 2 】

工程2

ピペラジン-1-イル(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノンの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2の合成に記載の様式と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)で精製してピペラジン-1-イル(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)メタノン(30mg、46.8%、AUC HPLC 97.88%)を明褐色固体として得た。融点: 125~130 。

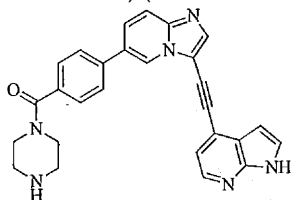
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.88 (s, 4H); MS (ESI) *m/z* 408.25

[C₂₅H₂₁N₅O+H]⁺

【 0 3 8 3 】

実施例110

(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン



工程1

tert-ブチル 4-((6-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレートの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル 4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレートから実施例32について記載の様式と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 90:10)で精製してtert-ブチル 4-((6-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート(350mg、51%、LC-MS 91.6%)を淡黄色固体として得た。

【 0 3 8 4 】

工程2

tert-ブチル 4-((6-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレートの調製

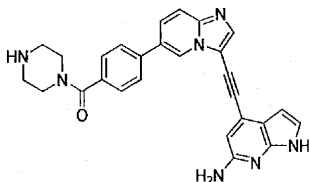
tert-ブチル 4-(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2の合成と同様の様式で標記化合物を調製した。反応混合物を濃縮し、NaHCO₃で塩基性にし、EtOAcで希釈し、水およびブライン溶液で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/H₃OH 90:10)および分取HPLCで精製して(4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(70mg、29%、AUC HPLC 98.53%)を淡黄色固体として得た。融点: 242~245 ；

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 11.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.90–7.82 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.75 (bs, 4H), 2.67 (bs, 4H); MS (ESI) m/z 447.08 [$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} + \text{H}$] $^+$

【 0 3 8 5 】

実施例111

(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン



10

工程1

tert-ブチル 4-(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-ヨード-1H-インドール-6-アミンから実施例1と同様の様式で標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(16mg、25%、AUC HPLC 99%)を褐色固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ (ppm): 8.74

(s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91–7.60 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.81–3.51 (m, 8H), 1.47 (s, 9H); MS

(ESI) m/z 562 [$\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

【 0 3 8 6 】

工程2

(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノンの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2と同様の様式で標記化合物を調製した。反応混合物を分取HPLC(C18、溶離液 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%)で精製して(4-(3-((6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(14mg、100%、AUC HPLC 99%)を褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):

40

11.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.94–7.83 (m, 4H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.20–3.11 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ

(ppm): 168.72, 137.65, 134.41, 128.03, 127.01, 122.88, 117.51, 111.23, 103.95, 42.59; MS

(ESI) m/z 462 [$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

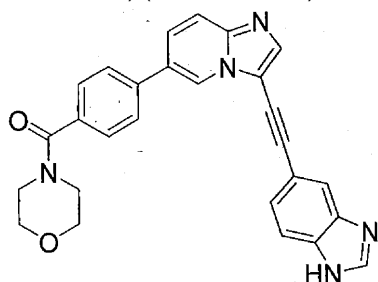
【 0 3 8 7 】

実施例112

(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)

50

フェニル)(モルホリノ)メタノン



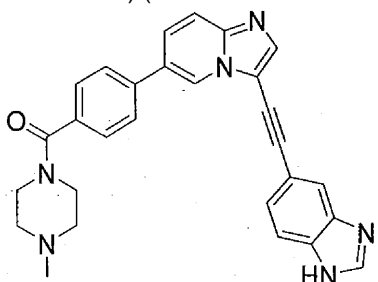
(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(500mg、1.15mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.62mL、3.46mmol)のDMF(15mL)溶液にアルゴン下でPd(PPh₃)₄(66.6mg、0.0mmol)、PPh₃(14.9mg、0.057mmol)、CuI(32.8mg、0.173mmol)、および5-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(196mg、1.38mmol)を順次加え、反応混合物を80 で10時間加熱した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(300mg、58.8%、HPLC 98%)を帯黄白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.68 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05-7.84 (m, 4H), 7.82-7.49 (m, 6H), 3.62-3.28 (m, 8H); MS (ESI) m/z: 448.08 [C₂₇H₂₁N₅O₂+H]⁺

【 0 3 8 8 】

実施例113

(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン



(4-(3-ヨード-3aH-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(800mg、1.79mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.64mL、3.58mmol)のDMF(05mL)溶液にPd(PPh₃)₄(103mg、0.0896mmol)、PPh₃(23.4mg、0.0896mmol)、CuI(51mg、0.268mmol)、および5-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(254mg、1.79mmol)を順次加えた。反応混合物をアルゴン下、80 で10時間加熱し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して(4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(220mg、26.6%、HPLC 98%)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 461.45 [C₂₈H₂₄N₆O +H]⁺

【 0 3 8 9 】

実施例114

10

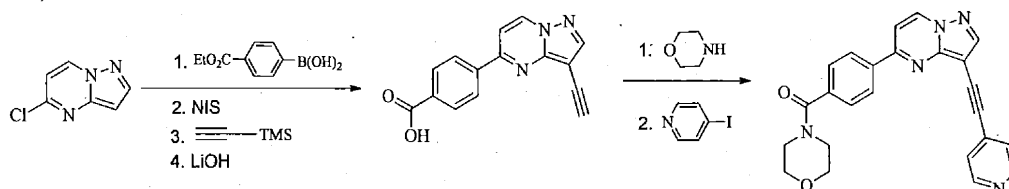
20

30

40

50

モルホリノ(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)メタノン



工程1

エチル 4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエートの調製

1,4-ジオキサン(250mL)およびH₂O(50mL)の混合物中の4-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸(6.08g、31.37mmol)、K₃PO₄(11g、52.28mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.4g)、および5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(4g、26.14mmol)の混合物を室温で攪拌した。反応混合物をアルゴン下で終夜還流させ、反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液石油エーテル/EtOAc 50:50)で精製してエチル 4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート(3.6g、52%、LC-MS 95%)を黄色固体として得た。

【0390】

工程2

エチル 4-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエートの調製

エチル 4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート(3.6g、13.48mmol)のACN(60mL)溶液にNIS(3.6g、16.17mmol)を0 ~ 室温で加え、同温で3時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)で希釈し、濾過した。濾液を水で洗浄してエチル 4-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート(4.6g、88%、LC-MS 99%)を黄色固体として得た。

【0391】

工程3

エチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエートの調製

エチル 4-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート(4.6g、11.7mmol)、エチニルトリメチルシラン(1.37g、14.04mmol)、CuI(725mg、3.81mmol)、およびDIPEA(2.26g、17.5mmol)の混合物をアルゴン下で30分間攪拌した後、Pd(PPh₃)₄を加えた。反応混合物を80 °Cで4時間加熱し、水(100mL)で希釈した。析出物を濾過により単離し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液石油エーテル/EtOAc 50:50)で精製してエチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート(3.6g、85%、LC-MS 95%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.25–8.23 (m, 5 H), 7.38 (d, *J* = 7.6

Hz, 2 H), 4.4 (q, 2 H), 1.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.31 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 364 [M+1]⁺

【0392】

工程4

4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)安息香酸の調製

エチル 4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート(1.8g、4.95mmol)のTHF(15mL)溶液にLiOH(0.62g、14.87mmol)の水(3mL)およびMeOH(5mL)溶液を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)安息香酸(1.2g、92%)を明褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

13.20 (s, 1H), 9.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (m, 3 H), 8.12 (s, 2 H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

4.32 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 264 [M+1]

10

20

30

40

50

【0393】

工程5

(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンの調製

4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)安息香酸(0.6g、2.28mmol)のDMF(6mL)溶液にNMM(0.46g、4.56mmol)、続いてHATU(1.3g、3.42mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した後、モルホリン(0.23g、2.73mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、EtOAcで希釈し、水およびブライン溶液で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 96.5:3.5)で精製して(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(0.45g、51%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 8.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.25–8.22 (m, 3 H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H),

7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 6 H), δ 3.55 (s, 1H), 3.50 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 333

[M+1]

【0394】

工程6

モルホリノ(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)メタノンの調製

(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-ヨードピリジンから実施例1について記載の様式と同様の様式で標記化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製してモルホリノ(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)メタノン(80mg、44%、AUC HPLC 96.38%)を黄色固体として得た。融点206~209。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.62 (d, *J* = 5.6

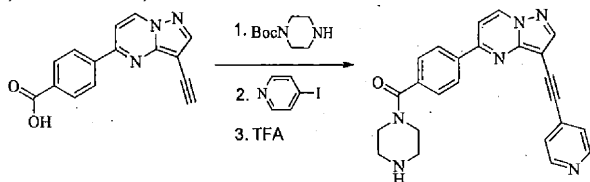
Hz, 2 H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.47–7.40 (m,

3H), 3.82–3.65 (m, 8H); MS (ESI) *m/z* 410.07 [C₂₄H₁₉N₅O₂+H]⁺

【0395】

実施例115

ピペラジン-1-イル(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)メタノン



工程1

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)安息香酸(0.3g、1.14mmol)のDMF(6mL)溶液にNMM(0.23g、2.28mmol)、続いてHATU(0.65g、1.71mmol)を室温に加え、30分間攪拌した後、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート(0.25g、1.36mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/CH₃OH 96.5:3.5)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.3g、61%)を

黄色固体として得た。

【0396】

工程2

tert-ブチル 4-(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-ヨードピリジンから実施例1と同様の様式で標記化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 10:90)で精製してtert-ブチル 4-(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、57%)を黄色固体として得た。

10

【0397】

工程3

ピペラジン-1-イル(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)メタノンの調製

tert-ブチル 4-(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートから実施例45の工程2と同様の様式で標記化合物を合成した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)で精製してピペラジン-1-イル(4-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)メタノン(60mg、44%、AUC HPLC 98.4%)を黄色固体として得た。融点120~136。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.46–7.40 (m, 3 H), 3.80 (bs, 2 H), 3.44 (bs, 2 H), 2.86 (bs, 2 H);

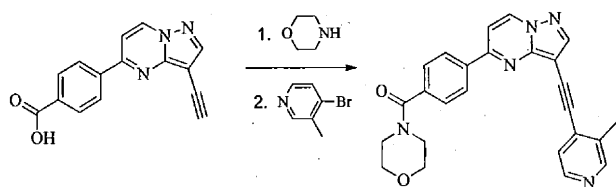
MS (ESI) *m/z* 409.06 [C₂₄H₂₀N₆O+H]⁺

【0398】

実施例116

(4-(3-((3-メチルピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

30



工程1

(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンの調製

4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)安息香酸(0.6g、2.28mmol)のDMF(6mL)溶液にNMM(0.46g、4.56mmol)、続いてHATU(1.3g、3.42mmol)を加え、室温で30分間攪拌した後、モルホリン(0.23g、2.73mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、EtOAcで希釈し、水およびブライン溶液で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液CHCl₃/C H₃OH 96.5:3.5)で精製して(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(0.45g、51%)を黄色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (d, $J=7.2$, 1H), 8.25–8.22 (m, 3 H), 7.55 (d, $J=8.0$, 2 H), 7.40 (d, $J=7.6$, 1 H), 3.55 (s, 1 H), 3.60–4.00 (m, 6 H), 3.50 (bs, 2 H); MS (ESI) m/z 333

$[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$

【 0 3 9 9 】

工程2

(4-(3-((3-メチルピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンの調製

(4-(3-エチニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンおよび4-プロモ-3-メチルピリジンから実施例32と同様の様式で標記化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10)で精製して(4-(3-((3-メチルピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(35mg、16%、AUC HPLC 98.63%)を黄色固体として得た。融点233~236。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.52 (s, 2

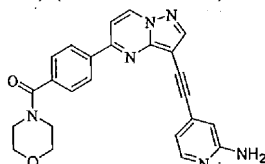
H), 8.42 (s, 1H), 8.21–8.4 (m, 3 H), 7.60 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H),

3.8–3.40 (m, 8 H), 2.58 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 409.06 $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+$

【 0 4 0 0 】

実施例117

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(150 mg、0.35mmol)の無水アセトニトリル(6mL)溶液に4-エチニルピリジン-2-アミン(71.13mg、0.46mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20.22mg、0.018mmol)、 CuI (6.67mg、0.035mmol)、およびDIPEA 3mLを加えた。反応混合物を窒素下、75 で終夜加熱し、DCM(100mL)で希釈し、セライトを通じて濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール96:4)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(59.38mg、0.14mmol、40%、AUC HPLC 97.07%)を黄色固体として得た。融点: 129.8~130.6。

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.74 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2H),

8.06 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=5.2$

Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.55 (bs, 2H), 4.00–3.30 (m, 8H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

(ppm): 169.61, 158.25, 156.56, 148.67, 148.25, 147.88, 137.84, 137.70, 136.05, 133.29,

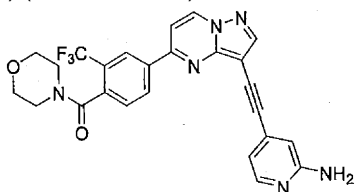
127.88, 116.08, 110.27, 106.45, 93.81, 91.43, 83.35, 66.88; MS (ESI) m/z 425.20

$[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$

【 0 4 0 1 】

実施例118

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



(4-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(180mg、0.36mmol)の無水アセトニトリル(3mL)溶液に4-エチニルピリジン-2-アミン(83.5mg、0.54mmol)、Pd(PPh₃)₄(20.80mg、0.018mmol)、CuI(6.86mg、0.036mmol)、およびDIPEA 1.5mLを加えた。反応混合物を窒素下、85 で1.5時間加熱した後、DCM 100mLで希釈し、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール96:4)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-クロロフェニル)(モルホリノ)メタノン(141.2mg、0.29mmol、79.7%、AUC HPLC 99.33%)を黄橙色固体として得た。融点: 247.8 ~ 248.3 。

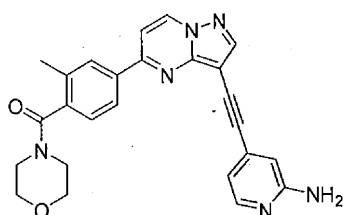
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.79

(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.55 (bs, 2H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 493.10 [C₂₅H₁₉F₃N₆O₂ + H]⁺

【 0 4 0 2 】

実施例119

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノン



DMFおよびTHFの混合物(1:3、2.0mL)中の(4-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノン(100mg、0.223mmol)、4-エチニルピリジン-2-アミン塩酸塩(42mg、0.268mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(20mg、0.0290mmol)、CuI(4mg、0.0223mmol)の溶液にEt₃N(2.0mL)を加えた。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液EtOAc/CH₃OH 85:15)、続いて分取HPLCで精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノン(29.9mg、31%、AUC HPLC 99.2%)を黄色固体として得た。

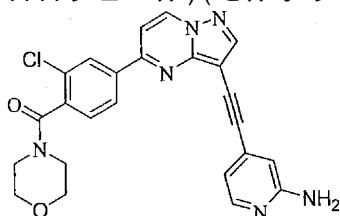
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.17–8.11 (m, 1H), 7.94 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.64–6.56 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 159.8, 156.5, 148.1, 147.8, 138.5, 137.4, 136.2, 134.8, 131.3, 129.2, 126.6, 125.1, 113.1, 109.0, 107.1, 91.8, 91.1, 83.2, 66.2, 46.7, 18.7; MS (ESI) m/z 439 [$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$

【 0 4 0 3 】

10

実施例120

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-クロロフェニル)(モルホリノ)メタノン



(2-クロロ-4-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(180mg、0.38mmol)の無水アセトニトリル(3mL)溶液に4-エチニルピリジン-2-アミン(89mg、0.58mmol)、Pd(PPh₃)₄(21.96mg、0.019mmol)、CuI(7.24mg、0.038mmol)、およびDIPEA 1.5mLを加えた。反応混合物を窒素下、85 で1.5時間加熱した。反応混合物をDCM 100mLで希釈し、セライトを通じて濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM/メタノール96:4)で精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-クロロフェニル)(モルホリノ)メタノン(159.4mg、0.35mmol、91%、AUC HPLC 99.53%)を黄色固体として得た。融点: 218.5 ~ 219.6 。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 3H), 3.79-3.55 (m, 2H), 3.45-3.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.28, 158.32, 155.15, 148.45, 148.17, 138.79, 137.51, 136.24, 133.03, 131.47, 128.77, 128.56, 126.35, 116.11, 110.19, 106.20, 94.16, 91.64, 82.90, 66.79, 66.73, 47.17, 42.17; MS (ESI) m/z 459.10

30

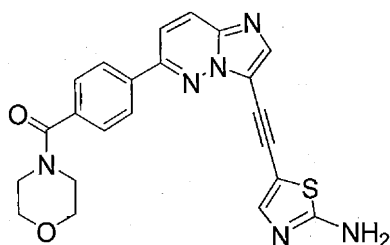
[$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

40

【 0 4 0 4 】

実施例121

(4-(3-((2-アミノチアゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



工程1

tert-ブチル 5-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)チアゾール-2-イルカルバメートの調製

(4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(300 mg、0.691mmol)のDMF(10mL)溶液にPd(PPh₃)₄(40mg、0.03mmol)、CuI(19.6mg、0.11mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.23mL、1.38mmol)、およびtert-ブチル 5-エチニルチアゾール-2-イルカルバメート(185mg、0.82mmol)を順次加えた。反応混合物をアルゴン下、80 で5時間加熱し、セライトを通じて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ジクロロメタン/MeOH 9:1)で精製してtert-ブチル 5-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)チアゾール-2-イルカルバメート(300mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.94 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.23–8.00 (m, 3H), 7.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.63–3.60 (bs, 8H), 1.52 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 531.60 [C₂₇H₂₆N₆O₄S +H]⁺

【 0 4 0 5 】

工程2

(4-(3-((2-アミノチアゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノンの調製

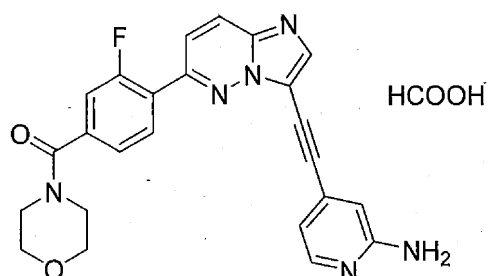
トリフルオロ酢酸(3mL)およびジクロロメタン(10mL)の混合物中のtert-ブチル 5-((6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)チアゾール-2-イルカルバメート(300mg、0.56mmol)の溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性にし、メタノールのジクロロメタン中10%溶液で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して(4-(3-((2-アミノチアゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(60mg、25%、AUC HPLC 98.69%)を黄色固体として得た。融点245~254。

¹H NMR (400 MHz, (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.18–8.17 (m, 3H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.62–7.61 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 3.64–3.62 (m, 8H); MS (ESI) *m/z*: 431.11 [C₂₂H₁₈N₆O₂S+H]⁺

【 0 4 0 6 】

実施例122

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノンギ酸塩



DMF(1.0mL)および(1.0mL)の混合物中の(3-フルオロ-4-(3-オードイミダゾ[1,2-b]ピリ
 ダジン-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(92mg、0.203mmol)、4-エチニルピリジン
 -2-アミン(36mg、0.305mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(19mg、0.0264mmol)、CuI(4mg、0.0203mmol)
 の溶液。混合物をアルゴンでブランケットし、90 で2時間加熱した。溶媒を減圧除去し
 、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 90:10)および分
 取HPLCで精製して(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
 ン-6-イル)-3-フルオロフェニル)(モルホリノ)メタノンギ酸塩(40.0mg、40%、AUC HPLC:
 97.2%)を緑褐色固体として得た。融点: 78.2~79.4 ;

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (d, *J* = 9.5

Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00–7.93 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.54
 (dd, *J* = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 6.33 (s,

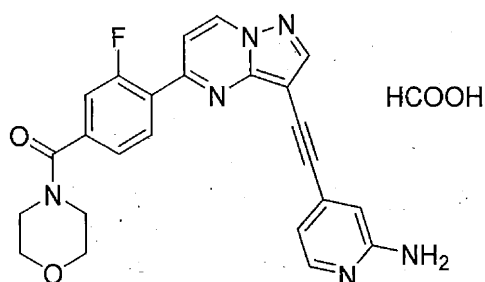
2H), 3.71–3.62 (m, 4H), 3.62–3.52 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.00,
 163.06, 160.36, 159.40, 158.69, 149.05, 147.57, 139.76, 138.97, 131.27, 130.48, 126.22,
 124.29, 123.72, 115.46, 112.80, 111.70, 109.41, 96.90, 79.05, 66.01, 47.62, 42.06; MS

(ESI) *m/z* 443 [C₂₄H₁₉FN₆O₂ + H]⁺

【 0 4 0 7 】

実施例123

(4-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-フ
 ルオロフェニル)(モルホリノ)メタノンギ酸塩



DMF(1.0mL)およびDIPEA(1.0mL)の混合物中の(3-フルオロ-4-(3-オードピラゾロ[1,5-a]
 ピリミジン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(89mg、0.197mmol)、4-エチニルピリ
 ジン-2-アミン(35mg、0.295mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(20mg、0.0256mmol)、CuI(4mg、0.0197m
 mol)の溶液を90 で2時間加熱した。溶媒を減圧除去し、粗残渣をカラムクロマトグラフ
 ィー(シリカゲル、溶離液EtOAc/CH₃OH 95:5)および分取HPLCで精製して(4-(3-((2-アミ
 ノピリジン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-フルオロフェニル)(
 モルホリノ)メタノンギ酸塩(54.8mg、57%、AUC HPLC: 98.0%)を褐色固体(融点: 57.6~58
 .9)として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17–8.10 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69–6.62 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 3.74–3.62 (m, 4H), 3.62–3.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 166.98, 163.06, 160.80, 159.13, 158.55, 153.76, 148.19, 145.75, 139.95, 137.31, 132.55, 131.33, 125.69, 123.66, 115.54, 113.11, 110.36, 110.05, 91.98, 91.00, 66.01, 47.56, 42.06; MS (ESI) m/z 443 [$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$

10

【0408】

以下の実施例は、本発明の範囲を限定することなく本発明を例示する役割を果たす。

【0409】

等価物および範囲

添付の特許請求の範囲において、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、それに反する指示がない限り、または文脈から別途明らかでない限り、1つまたは2つ以上を意味しうる。群の1つまたは複数のメンバーの間に「または(or)」を含む請求項または記述は、それに反する指示がない限り、または文脈から別途明らかでない限り、群の1つ、2つ以上、またはすべてのメンバーが所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別のやり方で関連する場合に、満たされると考えられる。本発明は、群のち

ょうど1つのメンバーが所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別のやり方で関連する態様を含む。本発明は、群の2つ以上またはすべてのメンバーが所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されているか、または別のやり方で関連する態様を含む。

20

【0410】

さらに、本発明は、列挙される1つまたは複数の請求項からの1つまたは複数の限定、要素、節、および記述語が別の請求項に導入されるすべての変形、組み合わせ、および順列を包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項を、同じ基本請求項に従属する任意の他の請求項に見られる1つまたは複数の限定を含むように修正することができる。要素がリストとして、例えばマーカッシュ群フォーマットで提示される場合、要素の各部分群も開示されており、任意の要素を群から除外することができる。一般に、本発明または本発明の局面が特定の要素および/または特徴を含むものとして言及される場合、本発明の特定の態様または本発明の特定の局面がそのような要素および/または特徴からなるかまたは本質的になるということを理解すべきである。本明細書においては、簡略化を目的として、それらの態様を具体的には逐語的に記載していない。また、「含む(comprising)」および「含む(containing)」という用語が、非限定的であるように意図されていて、さらなる要素または段階の包含を許容するということに留意されたい。範囲が示される場合にはエンドポイントが含まれる。さらに、別途指示がない限り、または文脈および当業者の理解から別途明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈上別途明らかな断りがない限り、本発明の異なる態様における言及された範囲内の、該範囲の下限値の単位の

10分の1までの任意の特定の値または部分範囲を想定しうる。

30

40

【0411】

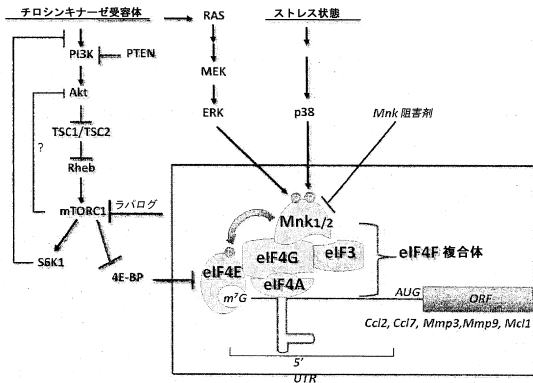
本出願は様々な発行特許、公開特許出願、雑誌論文、および他の刊行物を参照するものであり、いずれも参照により本明細書に組み入れられる。組み入れられる任意の参考文献と本明細書との間に齟齬が存在する場合は、本明細書が優越するものとする。さらに、先行技術の範囲内にある本発明の任意の特定の態様は、任意の1つまたは複数の請求項から明確に除外されうる。そのような態様は、当業者に公知であると見なされることから、除外されることが本明細書に明確に記載されていないとしても除外されうる。本発明の任意の特定の態様を、先行技術の存在に関連する理由であれ、そうでない理由であれ、任意の理由で任意の請求項から除外することができる。

50

【0412】

当業者は、本明細書に記載の具体的な態様の多くの等価物を、認識するか、または単なる日常的な実験を使用して確認可能であるであろう。本明細書に記載の本態様の範囲は、上記の説明に限定されるようには意図されておらず、むしろ、添付の特許請求の範囲に記載の通りである。当業者は、添付の特許請求の範囲において定義される本発明の真意または範囲を逸脱することなく、本説明の様々な変更および修正を行うことができるということを認識するであろう。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5025 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
		A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	43/00
			1 1 1

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ナクロ キャスム
シンガポール共和国 シンガポール ナノス バイオポリス ウェー 3 1 # 0 3 - 0 1 エク
スペリメンタル セラピューティック センター

(72)発明者 チェンナマネニ ロヒサ ラオ
シンガポール共和国 シンガポール ジュロン アイランド ペセク ロード 1 インスティテ
ュート オブ ケミカル アンド エンジニアリング サイエンス内

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表2009-521462(JP,A)
国際公開第2009/060197(WO,A1)
特表2009-502734(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 P 3 / 0 0
A 6 1 P 3 / 0 4
A 6 1 P 3 / 1 0
A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)