

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6479854号
(P6479854)

(45) 発行日 平成31年3月6日(2019.3.6)

(24) 登録日 平成31年2月15日(2019.2.15)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	C S P
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 3/10	
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 3/06	
A61K 31/517	(2006.01)	A61K 31/517	
C07D 239/94	(2006.01)	C07D 239/94	

請求項の数 20 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-566786 (P2016-566786)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月30日 (2015.4.30)
 (65) 公表番号 特表2017-514867 (P2017-514867A)
 (43) 公表日 平成29年6月8日 (2017.6.8)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2015/059453
 (87) 國際公開番号 WO2015/169677
 (87) 國際公開日 平成27年11月12日 (2015.11.12)
 審査請求日 平成30年4月17日 (2018.4.17)
 (31) 優先権主張番号 14167373.1
 (32) 優先日 平成26年5月7日 (2014.5.7)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 510048853
 エヴォテック・インターナショナル・ゲゼルシャフト・ミット・ベシェレンクテル・ハフツング
 E v o t e c I n t e r n a t i o n a l G m b H
 ドイツ22419ハンブルク、エッセナー・ボーゲン7番
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

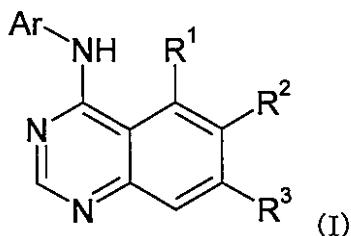
(54) 【発明の名称】 医薬組成物のためのスルホキシミン置換キナゾリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物またはそれらの塩

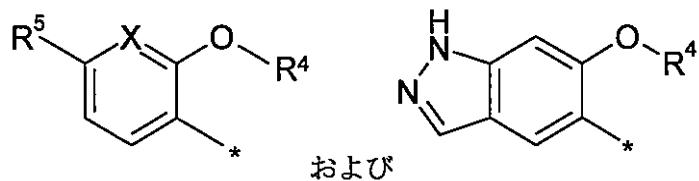
【化 1】



10

[式中、
Arは:]

【化2】



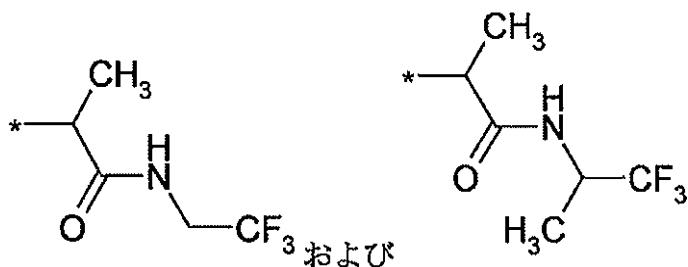
(式中、

XはC HまたはNであり；

R⁵はH、ハロゲンまたはCNであり；

R⁴は、C_{1～6}-アルキル、C_{3～7}-シクロアルキル、ヘテロシクリル、-(CH₂)_{1～3}-C(=O)-NH-(C_{1～5}-アルキル)-[-(CH₂)_{1～3}-C(=O)-N(C_{H₃})-(C_{1～5}-アルキル)]₂

【化3】



からなる群から選択され；

R⁴の各アルキルまたはシクロアルキル基は、1個もしくはそれ以上のF、または1個のCN、OHもしくはCF₃で場合により置換されており；

各ヘテロシクリルは、1個もしくはそれ以上のFならびに/または1個のOHもしくは-O-(C_{1～3}-アルキル)で場合により置換されている)

からなる群から選択され、

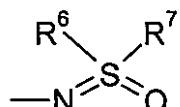
R¹はハロゲン、C_{1～3}-アルキルまたは-O-(C_{1～3}-アルキル)であり；

R²は、OH、-O-(C_{1～6}-アルキル)、-O-(CH₂)_{1～3}-(C_{3～7}-シクロアルキル)、-O-(CH₂)_{1～3}-O-(C_{1～3}-アルキル)、-O-ヘテロシクリルおよび-O-(CH₂)_{2～4}-ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R²の定義において、各ヘテロシクリルは、1個のC_{1～3}-アルキル基で場合により置換され、R²の前記ヘテロシクリルの1個のCH₂基はカルボニル基で置き換えられていることもあります；

R³は：

【化4】



(式中、

R⁶はC_{1～2}-アルキルであり；R⁷はC_{1～5}-アルキル、C_{3～7}-シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、

R⁷のアルキル基は、1個もしくはそれ以上のF、または1個のOHもしくは-O-(C_{1～3}-アルキル)で場合により置換されており、

R⁷のヘテロシクリル基はテトラヒドロピラニルであり；

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4から7員の飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1個

10

20

30

40

50

もしくは 2 個の F、OH もしくは -O- (C_{1~3}-アルキル)、または 1 個もしくは 2 個の C_{1~3}-アルキルで置換されていることもあります、この硫黄原子に加えて、O、S および NR^Nからなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含むこともあります。

R^NはHまたはC_{1~3}-アルキルである)

からなる群から選択され、

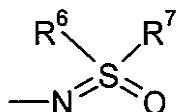
特に断りがなければ、上の定義における各アルキル基は、直鎖状または分岐鎖状であり、1から3個のFで置換されていることもある]。

【請求項2】

R³は:

【化5】

10



(式中、

R⁶はCH₃であり;

R⁷はC_{1~5}-アルキル、シクロプロピルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、

R⁷のアルキル基は、1個のOHもしくは-O-CH₃で場合により置換されており、またはR⁶およびR⁷は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4から6員の飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1個のOHもしくは-O-CH₃、または1個もしくは2個のCH₃で置換されていることもあります、この硫黄原子に加えて、OおよびNHからなる群から選択される1個の追加のヘテロ原子を含むこともある)

20

からなる群から選択される、

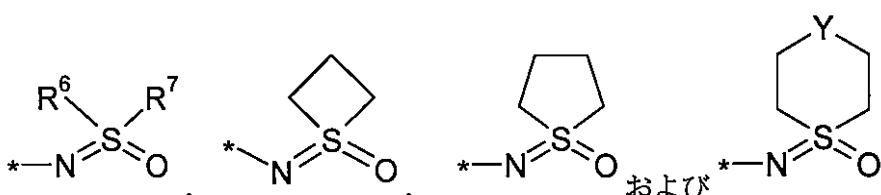
請求項1に記載の式(I)の化合物またはそれらの塩。

【請求項3】

R³は:

【化6】

30



(式中、

R⁶はCH₃であり;

R⁷はC_{1~4}-アルキル、シクロプロピル、-CH₂-CH₂-OHまたはテトラヒドロピラニルであり;

40

YはCH₂、CH(OH)、OまたはNHである)

からなる群から選択される、

請求項2に記載の式(I)の化合物またはそれらの塩。

【請求項4】

R¹はCH₃またはC₁であり;

R²は、OH、-O-(C_{1~4}-アルキル)、-O-CH₂-シクロプロピル、-O-(CH₂)₂-O-CH₃、-O-テトラヒドロフラニルおよび-O-(CH₂)₂-ヘテロシクリルからなる群から選択され、

各ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から

50

選択され、

前記ピペラジニル基は、1個のCH₃基で場合により置換されており、および／または

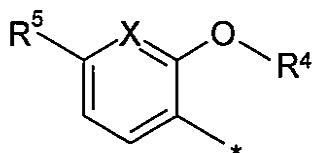
前記ピペラジニル基の1個のCH₂-基は、カルボニル基で置き換えられていることがある。

請求項1～3のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはそれらの塩。

【請求項5】

Arは：

【化7】



10

(式中、

XはCHまたはNであり；

R⁵はH、FまたはCLであり；

R⁴は請求項1で定義した通りである)

である、

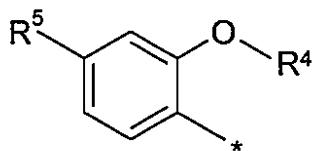
請求項1～4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはそれらの塩。

20

【請求項6】

Arは：

【化8】



30

(式中、

R⁵はFであり；

R⁴は請求項1で定義した通りである)

である、

請求項5に記載の式(I)の化合物またはそれらの塩。

【請求項7】

R⁴は：

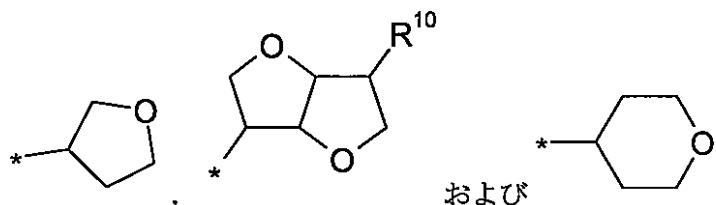
1) 1から3個のFで場合により置換されているC_{1～4}-アルキル、

2) OHで場合により置換されているシクロヘキシリ

3)

【化9】

40



および

(式中、R^{1～10}はH、F、OHまたは-O-CH₃である)

から選択される複素環式基：および

4) -(CH₂)_{1～3}-C(=O)-NH-(C_{1～4}-アルキル)

50

(ここで、窒素原子に結合している C₁ ~ ₃ - アルキル基は、1から3個の F で場合により置換されている)

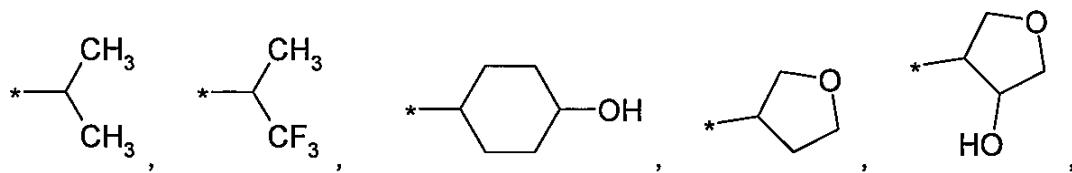
からなる群から選択される、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

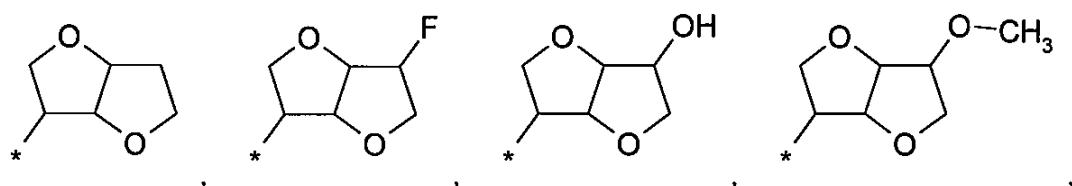
【請求項 8】

R⁴ は：

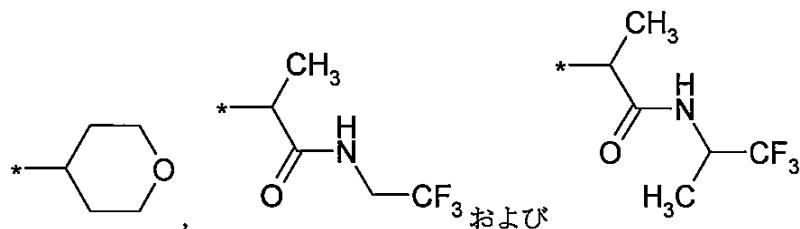
【化 1 0】



10



20



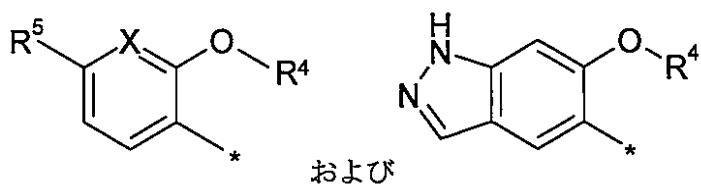
からなる群から選択される、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

【請求項 9】

A r は：

【化 1 1】



30

(式中、

X は C H または N であり；

40

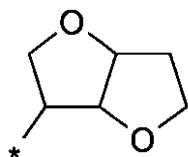
R⁵ は H、ハロゲンまたは C N であり；

R⁴ は、C₁ ~ ₆ - アルキル、C₃ ~ ₇ - シクロアルキル、ヘテロシクリル、- (C H₂)₁ ~ ₃ - C (= O) - NH - (C₁ ~ ₅ - アルキル) および - (C H₂)₁ ~ ₃ - C (= O) - N (C H₃) - (C₁ ~ ₅ - アルキル) からなる群から選択され；

R⁴ の各アルキルまたはシクロアルキル基は、1個もしくはそれ以上の F、または1個の C N、O H もしくは C F₃ で場合により置換されており；

R⁴ の定義において、各ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルおよび

【化12】



からなる群から選択され、F、OHまたは-O-(C_{1~3}-アルキル)で場合により置換されている)

からなる群から選択され;

10

R¹はCH₃またはC₁であり;

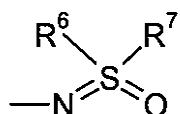
R²はOH、-O-(C_{1~4}-アルキル)、-O-CH₂-シクロプロピル、-O-(CH₂)_{1~3}-O-CH₃、-O-テトラヒドロフラニルおよび-O-(CH₂)_{2~3}-ヘテロシクリルからなる群から選択され、

各ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、各々が1個のCH₃基で場合により置換されており、ヘテロシクリル基の1個のCH₂基は、カルボニル基で置き換えられていることもあります;

R³は:

【化13】

20



(式中、

R⁶はCH₃であり;

R⁷はC_{1~5}-アルキル、シクロプロピルまたはテトラヒドロピラニルであり、

R⁷のアルキル基は、1個のOHまたは-O-CH₃で場合により置換されており、またはR⁶およびR⁷は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4から6員の飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1個のOHもしくは1個の-O-CH₃で置換されていることもあります、この硫黄原子に加えて、OおよびNHからなる群から選択される1個の追加のヘテロ原子を含むこともある)

30

からなる群から選択される、

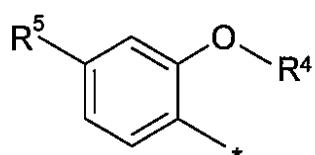
請求項1に記載の式(I)の化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項10】

Arは:

【化14】

40



[式中、

R⁵はFまたはC₁であり;

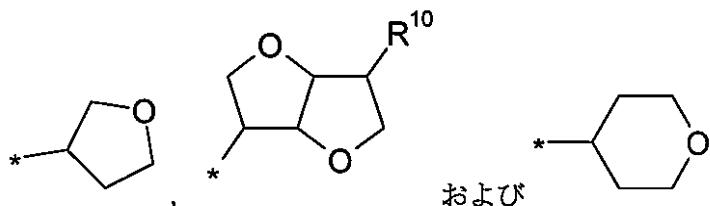
R⁴は:

1) 1から3個のFで場合により置換されているC_{1~4}-アルキル

2) OHで場合により置換されているシクロヘキシリル、

3)

【化15】



(式中、R^{1~10}はH、F、OHまたは-O-CH₃である)

から選択される複素式基：および

10

4) -(CH₂)_{1~3}-C(=O)-NH-(C_{1~4}-アルキル)

(ここで、窒素原子に結合しているC_{1~3}-アルキル基は、1から3個のFで場合により置換されている)

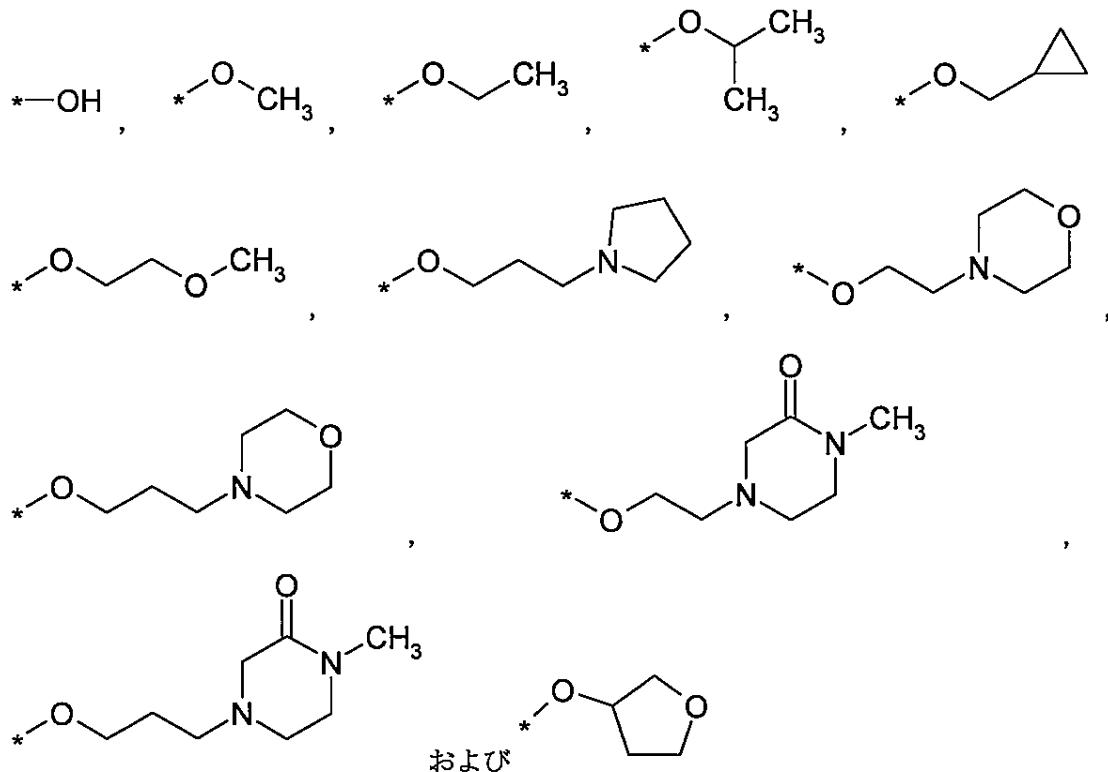
からなる群から選択される]

からなる群から選択され、

R¹はCH₃またはC₁であり；

R²は：

【化16】



20

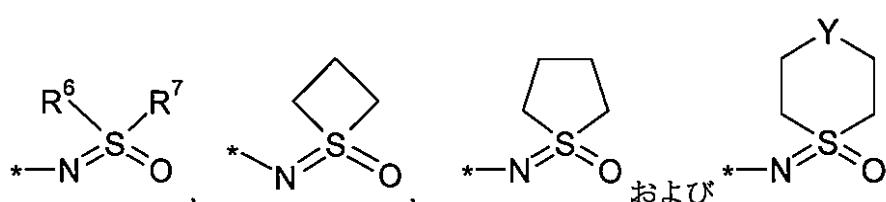
30

40

からなる群から選択され、

R³は：

【化17】



50

(式中、

R⁶ は C₃H₃ であり；

R⁷ は C₁ ~ C₄ - アルキル、シクロプロピル、-CH₂ - CH₂ - OH またはテトラヒドロピラニルであり；

Y は CH₂、CH(OH)、O または NH である)

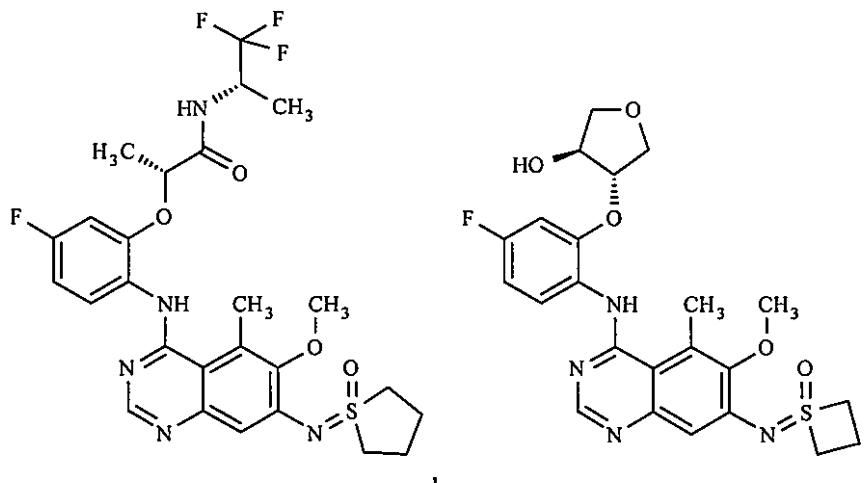
からなる群から選択される、

請求項 1 に記載の式(I)の化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

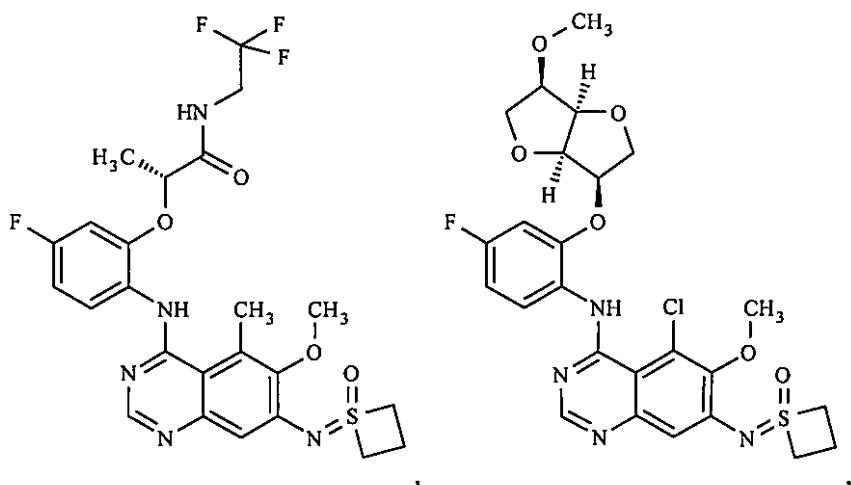
【請求項 1 1】

【化 1 8】

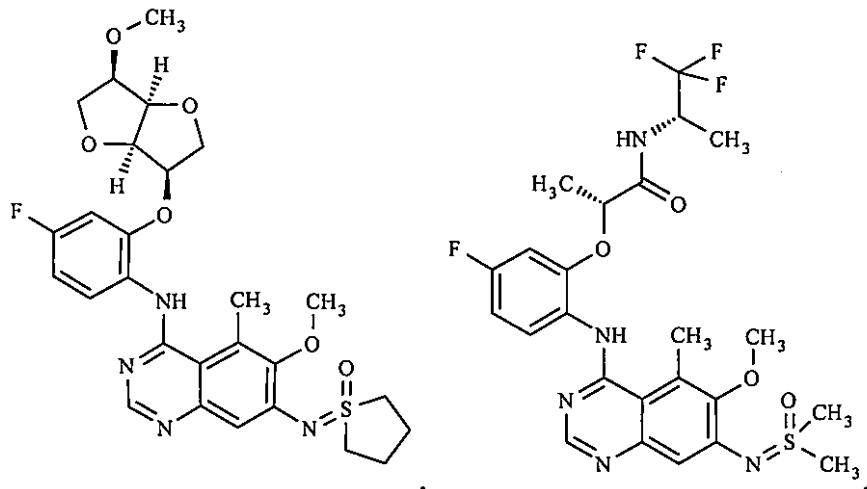
10



20

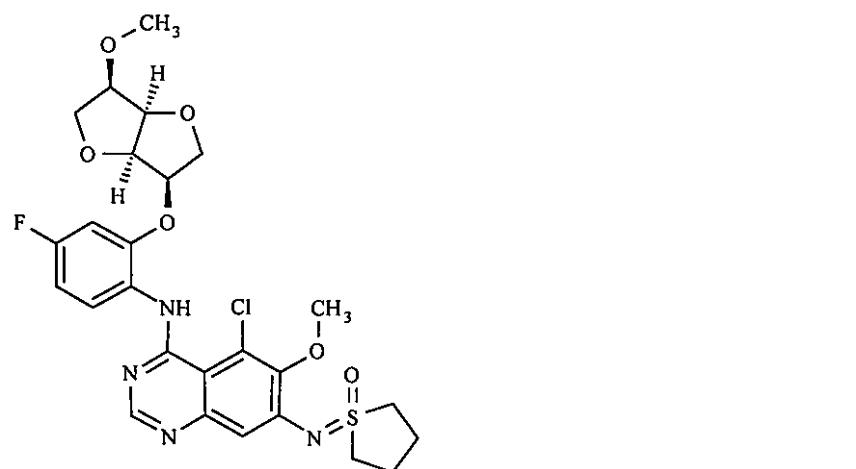
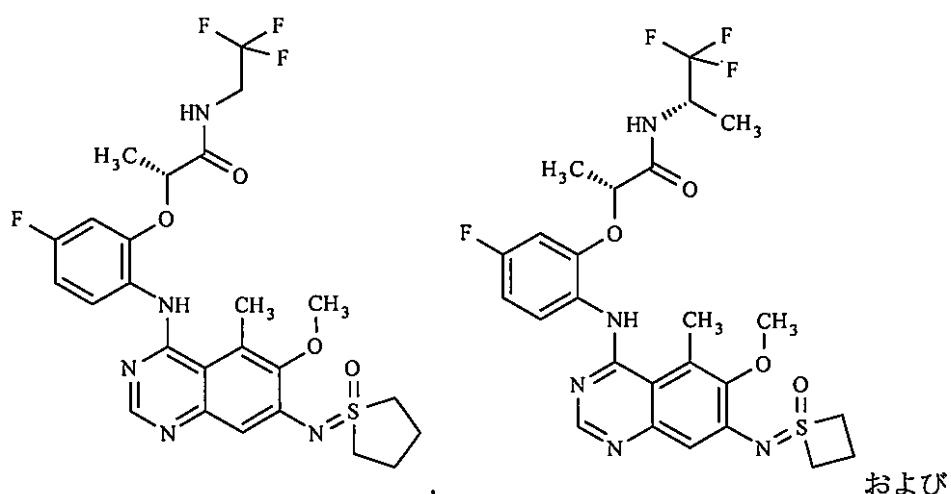
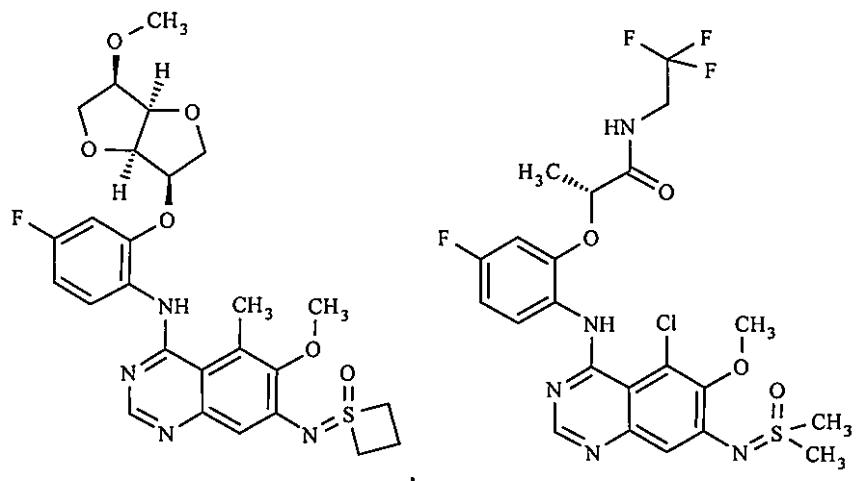


30



40

【化19】



からなる群から選択される、請求項1に記載の式(I)の化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物の、医薬として許容される塩。

【請求項13】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩、および場合により医薬として許容される希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項14】

追加の治療薬をさらに含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

追加の治療薬は、抗糖尿病薬、脂質低下薬、心血管作動薬、降圧薬、利尿薬、血小板凝集阻害薬、抗新生物薬または抗肥満薬から選択される、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

薬剤として使用するための、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

M N K 1 もしくは M N K 2 (M N K 2 a, M N K 2 b) またはその変異体のキナーゼ活性の阻害に使用するための、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

炭水化物および / または脂質代謝の代謝性疾患ならびにその続発性合併症および障害の防止または処置の方法に使用するための、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 1 9】

2 型糖尿病の防止または処置の方法に使用するための、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物であって、該使用は、追加の治療薬と組み合わせた、患者への同時または逐次投与を含む、前記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

20

本発明は、スルホキシミン置換キナゾリン誘導体、ならびに M N K 1 (M N K 1 a もしくは M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) キナーゼ阻害薬としてのその使用、その誘導体を含む医薬組成物、ならびに M N K 1 (M N K 1 a または M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a または M N K 2 b) 媒介性障害を処置または改善するためのその誘導体の使用に関する。

【0 0 0 2】

さらに、本発明は、M N K 1 (M N K 1 a もしくは M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) またはそれらのさらなる変異体のキナーゼ活性の阻害により影響が及ぼされる疾患を予防および / または処置する医薬組成物を生成するための、本発明のスルホキシミン置換キナゾリン誘導体の使用に関する。特に、本発明は、代謝性疾患、例えば糖尿病、特に 2 型糖尿病、高脂血症および肥満、造血障害、神経変性疾患、腎臓損傷、炎症性障害、ならびに癌およびその続発性合併症、およびそれらに関連する障害を予防および / または治療する医薬組成物を生成するための本発明のスルホキシミン置換キナゾリン誘導体の使用に関する。 30

【背景技術】

【0 0 0 3】

代謝性疾患は、異常な代謝プロセスによって引き起こされる疾患であり、遺伝的な酵素異常により先天性である、または内分泌器官の疾患、もしくは代謝的に重要な器官、例えば肝臓もしくは脾臓の不全により後天性である可能性がある。

【0 0 0 4】

40

本発明は、より具体的には、特に、脂質および炭水化物の代謝の代謝性疾患、および続発性合併症ならびにそれらに関連する障害の処置および / または予防を対象とする。

【0 0 0 5】

脂質障害は、血漿脂質およびリポタンパク質の値および代謝における異常を引き起こす症状の群を包含する。したがって、アテローム性動脈硬化およびそれに続く血管疾患、例えば冠動脈性心疾患の発症に対する重要なリスク因子を構成するので、高脂血症は特に臨床的に関連するものである。

【0 0 0 6】

真性糖尿病は、器官に生じた損傷、および代謝プロセスの機能不全に関連する慢性の高血糖と定義される。その病因に応じて、糖尿病は、そのいくつかの形態の間ににおいて違い 50

があり、インスリンの絶対的（インスリン分泌の欠乏、または減少）または相対的欠乏によるものである。真性糖尿病Ⅰ型（Ⅰ D D M、インスリン依存性真性糖尿病）は、一般的に、年齢20歳未満の青年に発生する。膵島炎と、それに続いて、インスリン合成を担うランゲルハンス島の細胞の破壊とを引き起こす自己免疫病因であると考えられている。さらに、成人潜在性自己免疫性糖尿病（非特許文献1）では、細胞は、自己免疫性攻撃により破壊される。残りの膵島細胞により產生されるインスリンの量は少なすぎ、血糖値の上昇が生じる（高血糖）。真性糖尿病Ⅱ型は、一般的に、高齢で発生する。上記のすべてが、肝臓および骨格筋におけるインスリン耐性に関連するが、ランゲルハンス島の欠損にも関連する。高い血糖値も（高い血液脂質値も）同じく、細胞機能の障害を引き起こして、細胞アポトーシスを増加させる。

10

【0007】

糖尿病は、今日の一般的抗糖尿病薬は、高および低血糖値の発生を完全に防止するほど、十分に血糖値を制御できないので、日常生活に大いに支障をきたす疾患である。範囲外の血糖値は、毒性であり、長期間にわたる合併症、例えば網膜症、腎症、神經障害および末梢血管疾患を引き起こす。多くの関連症状、例えば肥満、高血圧、心疾患および高脂血症に対して、糖尿病を有する者はかなりリスクがある。

【0008】

肥満は、後に続く疾患、例えば心血管疾患、高血圧、糖尿病、高脂血症のリスクの上昇、および死亡率の上昇に関連する。糖尿病（インスリン耐性）および肥満は、いくつかの疾患の間における連鎖と定義される「代謝症候群」（症候群X、インスリン耐性症候群、または死の四重奏とも呼ばれる）の一部である。これらは、同一の患者に発生することが多く、糖尿病Ⅱ型および心血管疾患発症の主なリスク因子である。脂質値およびグルコース値を制御するには、糖尿病Ⅱ型、心疾患および他の代謝性症候群の発生の処置が必要であることが示唆されている（例えば、非特許文献2；非特許文献3を参照されたい）。

20

【0009】

本発明の一実施形態において、本発明の化合物および組成物は、炭水化物代謝の代謝性疾患、ならびにその続発性合併症および障害、例えば耐糖能障害、糖尿病（好ましくは糖尿病Ⅱ型）、糖尿病性合併症、例えば糖尿病性壞疽、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神經障害、糖尿病性白内障および糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、糖尿病性足症候群（diabetic feet syndrome）、ケトアシドーシスの有無を問わない糖尿病性昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、低血糖性昏睡、高血糖性昏睡、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、毛細管内糸球体腎症、キンメルスティール・ウィルソン症候群、糖尿病性筋萎縮症、糖尿病性自律神經障害、糖尿病性単ニューロパシー、糖尿病性多発神經障害、糖尿病性血管障害、糖尿病性末梢血管障害、糖尿病性潰瘍、糖尿病性関節症、または糖尿病における肥満の処置および／または予防に有用である。

30

【0010】

さらなる実施形態において、本発明の化合物および組成物は、脂質代謝の代謝性疾患（すなわち脂質障害）、ならびにその続発性合併症および障害、例えば高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、Fredericksonの高リポタンパク血症、高リポタンパク血症、高脂血症、低密度リポタンパク型[LDL]高リポタンパク血症、純粋な高グリセリド血症、内因性高グリセリド血症、単独型高コレステロール血症、単独型高トリグリセリド血症、心血管疾患、例えば高血圧、虚血、静脈瘤、網膜静脈閉塞症、アテローム性動脈硬化、狭心症（angina pectoris）、心筋梗塞、狭心症（stenocardia）、肺高血圧症、鬱血性心不全、糸球体症、尿細管間質障害、腎不全、血管狭窄症または脳血管性障害、例えば脳卒中の処置および／または予防に有用である。

40

【0011】

本発明のさらなる実施形態において、本発明の化合物および組成物は、造血障害、なら

50

びにその続発性合併症および障害、例えば急性骨髓性白血病(AML)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫；造血性疾患、急性非リンパ性白血病(ANLL)、骨髓増殖性疾患、急性前骨髓球性白血病(APL)、急性骨髓単球性白血病(AMMOL)、多発性骨髓腫、真性赤血球增加症、リンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CCL)、ウィルムス腫瘍、またはユーリング肉腫の処置および／または予防に有用である。

【0012】

本発明のさらなる実施形態において、本発明の化合物および組成物は、癌、ならびに続発性合併症および障害、例えば上部消化管の癌、膵臓癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、精巣癌、喉頭癌、骨癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、肝臓癌、肺癌、神経芽細胞腫、腎臓癌、甲状腺癌、食道癌、軟部組織肉腫、皮膚癌、骨肉腫、横紋筋肉腫、膀胱癌、転移癌、悪液質または疼痛の処置および／または予防に有用である。10

【0013】

ある抗癌薬、例えばシスプラチンは、重篤な副作用、例えば腎臓毒性または中毒性難聴に結び付き、用量制限される。MNKの活性化は、これらの副作用に結び付いている。本発明のさらなる実施形態において、本発明の化合物および組成物は、耳または腎臓の損傷の処置および／または予防、特に薬物により誘導される耳および腎臓の損傷の防止または処置に有用である。

【0014】

さらに、本発明は、サイトカインに関連した疾患を予防および／または治療する医薬組成物を生成するための、本発明による化合物の使用に関する。20

【0015】

そのような疾患は、とりわけ炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、増殖性障害、感染性疾患、神経変性疾患、アレルギーまたは炎症性サイトカインに関連する他の症状である。

【0016】

アレルギー性および炎症性疾患、例えば急性または慢性炎症、慢性炎症性関節炎、関節リウマチ、乾癬、COPD、炎症性腸疾患、喘息および敗血症性ショック、ならびにそれらの続発性合併症およびそれらに関連する障害。30

【0017】

関節リウマチのような炎症性疾患、COPDのような炎症性肺疾患、炎症性腸疾患および乾癬は、3人に1人が生涯のうちに罹患する。このような疾患は、莫大な健康管理コストを強いるだけではなく、手足を不自由にし、衰弱させことが多い。

【0018】

炎症は、このような下の炎症性疾患の統一的な発病過程であるが、現在の処置手法は複雑であり、一般的に、いずれか1つの疾患に特異的である。現在の治療法の多くは、目下、疾患の症候の処置のみに利用でき、炎症の根本原因には利用できない。

【0019】

本発明の組成物は、炎症性疾患、ならびに続発性合併症および障害、例えば、慢性または急性炎症、関節の炎症、例えば慢性炎症性関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節症、若年性関節リウマチ、ライター症候群、リウマチ性外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎および痛風性関節炎；炎症性皮膚疾患、例えば日焼け、乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、湿疹、皮膚炎、急性または慢性の移植片形成、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹および強皮症；胃腸管の炎症、例えば炎症性腸疾患、クローン病および関連症状、潰瘍性結腸炎、結腸炎、ならびに憩室炎；腎炎、尿道炎、卵管炎、卵巣炎、子宮筋層内膜炎、脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡および関連障害、多発性硬化症、喘息、髄膜炎、脊髄炎、脳脊髄炎、脳炎、静脈炎、静脈血栓症、呼吸器疾患、例えば喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症性肺疾患および成人呼吸窮迫症候群、ならびにアレルギー性鼻炎；心内膜炎、骨髄炎、リウマチ熱、リウマチ性心外膜炎、リウマチ性心内膜炎、リウマチ性心筋炎、リウマチ性僧帽弁疾患、リウマチ性大動脈弁疾患、前立腺炎、前立腺4050

膀胱炎、脊椎関節症、強直性脊椎炎、滑膜炎、腱滑膜炎、筋炎、咽頭炎、リウマチ性多発性筋痛、肩腱炎または滑液包炎、痛風、偽痛風、血管炎、肉芽腫性甲状腺炎、リンパ球性甲状腺炎、浸潤性線維性甲状腺炎、急性甲状腺炎；橋本甲状腺炎、川崎病、レイノー現象、シェーグレン症候群から選択される甲状腺の炎症性疾患、神経炎症性疾患、敗血症、結膜炎、角膜炎、虹彩毛様体炎、視神經炎、耳炎、リンパ節炎、鼻咽頭炎、静脈洞炎、咽頭炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管支炎、肺臓炎、口内炎、歯肉炎、食道炎、胃炎、腹膜炎、肝炎、胆石症、胆嚢炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー病、半月体糸球体腎炎、膜炎、子宮筋層内膜炎、子宮筋層炎、子宮炎、子宮頸炎、子宮頸内膜炎、子宮頸外膜炎（*exocervicitis*）、子宮傍結合組織炎、結核、膿炎、外陰炎、珪肺症、サルコイドーシス、塵肺症、発熱（*pyrexia*）、炎症性多発性関節症、乾癬性関節症、腸線維症（*intestinal fibrosis*）、気管支拡張症ならびに腸疾患性関節炎の処置および／または予防に有用である。

【0020】

さらに、サイトカインも、様々な心血管性および脳血管性障害、例えば鬱血性心疾患、心筋梗塞、動脈硬化性plaquesの形成、高血圧、血小板凝集、狭心症、卒中、アルツハイマー病、再灌流傷害、再狭窄および末梢血管疾患を含む血管傷害、ならびに例えば、骨代謝の様々な障害、例えば骨粗鬆症（老人性および閉経後骨粗鬆症を含む）、パジェット病、骨への転移、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、骨硬化症、骨粗鬆症および歯周炎、ならびに関節リウマチおよび骨関節症に付随し得る骨代謝の異常な変化の生成および発現に関係すると考えられる。

【0021】

過剰なサイトカイン産生も、細菌性、真菌性および／またはウイルス性感染症、例えば内毒素性ショック、敗血症性ショックおよび毒素性ショック症候群の特定の合併症の媒介、ならびに、CNS手術または傷害、例えば神経外傷および虚血性卒中の特定の合併症の媒介に関係している。

【0022】

過剰なサイトカイン産生も、軟骨または筋肉再吸収、肺線維症、肝硬変、腎線維症、特定の慢性疾患、例えば悪性疾患および後天性免疫不全症候群（AIDS）、腫瘍浸潤および腫瘍転移に見出される悪液質、ならびに多発性硬化症を伴う疾患の発症の媒介または増悪にさらに関係している。これらの疾患の処置および／または予防も、本発明により検討される。

【0023】

さらに、本発明の組成物は、全身性紅斑性狼瘡、アジソン病、自己免疫性多腺性疾患（自己免疫性多腺性症候群としても知られている）、糸球体腎炎、関節リウマチ、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、糸球体腎炎、関節リウマチ、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、乾癬、および移植片対宿主疾患を含むが、それらに限定されない自己免疫性疾患に関連する炎症を処置するために使用される。

【0024】

さらなる実施形態において、本発明の組成物は、感染性疾患、例えば敗血症、敗血症性ショック、細菌性赤痢およびヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）、ならびに単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）、単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウィルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）を含むウイルス性疾患、急性肝炎感染症（A型肝炎、B型肝炎およびC型肝炎を含む）、HIV感染症およびCMV網膜炎、AIDSまたは悪性疾患、マラリア、マイコバクテリア感染ならびに髄膜炎の処置および防止に使用される。これらは、インフルエンザウイルス、水痘帶状疱疹ウイルス（VZV）、エプスタインバーウィルス、ヒトヘルペスウイルス-6（HHV-6）、ヒトヘルペスウイルス-7（HHV-7）、ヒトヘルペスウイルス-8（HHV-8）、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、サ

10

20

30

40

50

ルポックスウイルスによるウイルス性感染症、仮性狂犬病および鼻氣管炎も含む。

【0025】

本発明の組成物は、過剰なサイトカイン産生により媒介、または増悪される局所疾患状態、例えば炎症関節、湿疹、乾癬および他の炎症性皮膚症状、例えば日焼け；結膜炎を含む炎症性眼症状；発熱、疼痛および炎症に関連する他の症状の処置または予防にも局的に使用される。

【0026】

歯周病も、局所および全身いずれのサイトカイン産生において生じる。したがって、そのような口周りの疾患、例えば歯肉炎および歯周炎に、サイトカイン産生に関連する炎症を制御するために本発明の組成物を使用することは、本発明の別の態様である。

10

【0027】

最後に、本発明の組成物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、前頭側頭葉認知症、脊髄小脳失調、レビー小体型認知症から選択される神経変性疾患、外傷性傷害によって引き起こされる脳虚血もしくは神経変性疾患、グルタミン酸神経毒性または低酸素症を処置または防止するためにも使用される。

【0028】

好ましい実施形態において、本発明の組成物は、慢性または急性炎症、慢性炎症性関節炎、関節リウマチ、乾癬、COPD、炎症性腸疾患、敗血症性ショック、クローン病、潰瘍性結腸炎、多発性硬化症および喘息から選択される疾患を処置または防止するために使用される。

20

【0029】

プロテインキナーゼは、多くの細胞機能の調節に関与する重要な酵素である。キイロシヨウジヨウバエ (*Drosophila melanogaster*) の LK6 - セリン / トレオニン - キナーゼ遺伝子は、微小管に関連し得る短寿命キナーゼとして記載されている（非特許文献4）。ショウジヨウバエの複眼の発生における遺伝分析により、RASシグナル経路調整の役割が示唆された（非特許文献5）。ショウジヨウバエの LK6 - キナーゼに最も近いヒト相同体は、キナーゼ2と相互反応するMAP - キナーゼ (MNK2)、例えば変異体 MNK2a および MNK2b ならびにキナーゼ1 (MNK1) と相互反応するMAP - キナーゼ、ならびにそれらの変異体である。これらのキナーゼは、大抵は細胞質に限局している。MNKは、p42MAPキナーゼであるErk1 および Erk2 、ならびに p38 - MAPキナーゼによりリン酸化される。このリン酸化は、増殖因子、ホルボールエステルおよび癌遺伝子、例えばRas およびMos に対する反応、ならびに、ストレスシグナル伝達分子ならびにサイトカインに誘発される。MNKタンパク質のリン酸化は、それらの真核生物型開始因子4E (eIF4E) に対するキナーゼ活性を刺激する（非特許文献6；非特許文献7；非特許文献8）。マウスにおいて、MNK1 および MNK2 遺伝子の両方を同時に妨害すると、定常時および刺激時のeIF4Eリン酸化は低下する（非特許文献9）。eIF4Eのリン酸化により、タンパク質の翻訳が調節される（非特許文献10）。

30

【0030】

MNKタンパク質による、タンパク質翻訳の刺激の様式について記載した様々な仮説が存在する。大半の出版物は、MAPキナーゼ - 相互反応キナーゼが活性化される時における、cap依存性タンパク質翻訳での有益な刺激作用について記載している。したがって、MNKタンパク質の活性化は、例えば、細胞質型ホスホリパーゼ2 の効果による、間接的な刺激またはタンパク質翻訳の調節を引き起こす（非特許文献11）。

40

【0031】

特許文献1は、ヒトMNK遺伝子、特にヒトMNK2遺伝子の変異体、および体重または熱発生の調節に関連する疾患の間ににおけるつながりについて開示している。ヒトMNK遺伝子、特にMNK2変異体は、疾患、例えば肥満を含む代謝性疾患、摂食障害、悪液質、真性糖尿病、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、脂質異常症、骨関節症、胆管結石、生殖器の癌および睡眠時無呼吸、ならびにROS防御と関連する病的状態、

50

例えば真性糖尿病および癌に関与すると想定される。特許文献1は、MAPキナーゼ-相互反応キナーゼ(MNK)遺伝子ファミリーの核酸配列およびこれらをコードするアミノ酸配列の使用、ならびにこれらの配列またはMNK核酸またはポリペプチドのエフェクター、特に、体重または熱発生の調節に関連する疾患の診断、予防または治療における、MNK阻害薬および活性化物質の使用についてさらに開示している。

【0032】

特許文献2は、2型真性糖尿病の処置に特に有用な薬理活性成分を同定するためのアッセイにおける、ヒトMAPキナーゼと相互反応するキナーゼ2aおよび2b(MNK2aおよびMNK2b)の使用について記載する。さらに、特許文献2は、MNK2aまたはMNK2b発現または活性の調整による、インスリン耐性に関連する疾患の予防および/または治療についても開示している。ペプチドとは別に、ペプチド模倣薬、アミノ酸、アミノ酸類似体、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオチド類似体、ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体、4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルは、ヒトMNK2タンパク質と結合する物質として記載されている。
10

【0033】

炎症におけるMNKの役割に関する最初の証拠は、炎症性刺激によるMNK1の活性化を実証する研究により提供された。サイトカインのTNFおよびIL-1は、in vitroにおいてMNK1の活性化を誘発させ(非特許文献12)、in vivoでMNK-特異的基質eIF4Eのリン酸化を誘導する(非特許文献13)。さらに、炎症反応の強力な刺激物質であるリポ多糖(LPS)の投与、マウスにおけるMNK1およびMNK2の活性化を、それらの基質であるeIF4Eのリン酸化と同時に誘導する(非特許文献13)。
20

【0034】

さらに、MNK1は、炎症性サイトカイン産生の調節に関与することが示されている。MNK1は、ケモカインであるRANTESの発現を向上させる(非特許文献14)。RANTESは、単球、好酸球、好塩基球およびナチュラルキラー細胞の強力な化学誘因物質である。これは、Tリンパ球の増殖を活性化、かつ誘導し、好塩基球の脱顆粒を媒介し、好酸球における呼吸バーストを誘導する(非特許文献15)。

【0035】

特許文献3および非特許文献16はいずれも、MNKおよびTNF生合成の調節のつながりについて開示している。提起されている機構は、TNF mRNAにおけるAUリッチ調節領域(ARE)により媒介される。Buxadeらは、結合し、ARE機能を制御するタンパク質が、MNK1およびMNK2によりリン酸化されることについて実証している。具体的には、ARE-結合タンパク質であるhnRNP A1のMNK媒介性リン酸化は、TNF mRNAの翻訳を向上させることを示唆している。
30

【0036】

TNFは、AREによって調節される唯一のサイトカインではない。機能的AREも、いくつかのインターロイキン、インターフェロンおよびケモカインの転写産物で見出されている(非特許文献17)。したがって、ARE-結合タンパク質のMNK媒介性リン酸化は、TNFの生合成に加えて、サイトカイン生合成を制御する可能性を有する。
40

【0037】

現在の証拠から、MNKは炎症シグナル伝達、ならびに炎症反応の媒介物質の下流標的として実証されている。TNF、RANTESおよび潜在的に追加されるサイトカイン産生におけるそれらの関与は、抗炎症薬治療介入の戦略としてのMNKの阻害性を示唆する。

【0038】

MNK1およびMNK2(すべてのスプライシング型を含む)は、セリン209において翻訳因子eIF4Eをリン酸化する。MNK1/2ダブルノックアウトマウスは、セリン209におけるリン酸化を完全に欠いており、MNKキナーゼが、この部位にてin vivoでリン酸化できる唯一のキナーゼであることを指し示す(非特許文献13)。e
50

I F 4 E は、幅広いヒト悪性腫瘍で過剰発現され、e I F 4 E の高度な発現は、より侵襲性の疾患および予後不良に関連することが多い。さらに、e I F 4 E は、発癌活性に対する標準的アッセイでアッセイを行った場合に、癌遺伝子として作用し得る（例えば非特許文献 18）。e I F 4 E は、生存促進因子（*pro-survival factor*）、例えば M C P - 1 の発現の増加で（非特許文献 20）および薬物耐性経路の正の調節で（非特許文献 21；非特許文献 22；非特許文献 23；非特許文献 24）、癌遺伝子、例えば c - m y c およびサイクリン D 1 の翻訳を刺激することにより（非特許文献 19）その発癌性活性を作用させる。アンチセンスオリゴヌクレオチドによる e I F 4 E の発現抑制は、ヒト腫瘍細胞を用いた前臨床実験で有望であることが示されている（非特許文献 25）。S e r 2 0 9 におけるリン酸化は、e I F 4 E の *in vitro* および *in vivo* での発癌性活性に絶対的に必要とされる（非特許文献 26；非特許文献 20）。したがって、M N K 1 および M N K 2 の阻害は、ヒト悪性腫瘍における有益な効果を有すると期待される。
10

【0039】

M N K の阻害薬（C G P 5 7 3 8 0 および C G P 0 5 2 0 8 8 と呼ばれる）が記載されている（非特許文献 27 非特許文献 28；非特許文献 29 を参照）。C G P 0 5 2 0 8 8 は、M N K 1 の *in vitro* キナーゼ活性阻害に対して、7 0 n M の I C ₅₀ を有するスタウロスポリン誘導体である。C G P 5 7 3 8 0 は、M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) または M N K 1 の、低分子量の選択的な非細胞毒性阻害薬である：C G P 5 7 3 8 0 を細胞培養細胞に加えると、M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) または M N K 1 とのトランスフェクトにより、リン酸化 e I F 4 E の著しい減少が示された。
20

【0040】

特許文献 4 は、M N K キナーゼ阻害薬としてのピリジンおよびピラジン誘導体について記載する。特許文献 5 は、M N K 2 阻害薬としての 8 - ヘテロアリールプリンについて記載し、特許文献 6 は、ピラゾロピリミジン化合物について開示し、特許文献 7 は、特定のチエノピリミジン化合物について開示し、両方とも M N K 阻害薬として有用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0041】

【特許文献 1】W O 0 3 / 0 3 7 3 6 2

30

【特許文献 2】W O 0 2 / 1 0 3 3 6 1

【特許文献 3】W O 2 0 0 5 / 0 0 3 7 8 5

【特許文献 4】W O 2 0 0 7 / 1 4 7 8 7 4

【特許文献 5】W O 2 0 0 7 / 1 0 4 0 5 3

【特許文献 6】W O 2 0 0 6 / 0 6 6 9 3 7

【特許文献 7】W O 2 0 0 6 / 1 3 6 4 0 2

【非特許文献】

【0042】

【非特許文献 1】L A D A ; D i a b e t e s C a r e . 8 : 1 4 6 0 ~ 1 4 6 7 頁、
2 0 0 1 年

40

【非特許文献 2】D i a b e t e s 4 8 : 1 8 3 6 ~ 1 8 4 1 頁、1 9 9 9 年

【非特許文献 3】J A M A 2 8 8 : 2 2 0 9 ~ 2 7 1 6 頁、2 0 0 2 年

【非特許文献 4】J . C e l l S c i . 1 9 9 7 年、1 1 0 (2) : 2 0 9 ~ 2 1 9 頁

【非特許文献 5】G e n e t i c s 2 0 0 0 年、1 5 6 (3) : 1 2 1 9 ~ 1 2 3 0 頁

【非特許文献 6】E M B O J . 1 6 : 1 9 0 9 ~ 1 9 2 0 頁、1 9 9 7 年

【非特許文献 7】M o l C e l l B i o l 1 9 、1 8 7 1 ~ 1 8 8 0 頁、1 9 9 0 年

【非特許文献 8】M o l C e l l B i o l 2 1 、7 4 3 ~ 7 5 4 頁、2 0 0 1 年

【非特許文献 9】M o l C e l l B i o l 2 4 、6 5 3 9 ~ 6 5 4 9 頁、2 0 0 4 年

【非特許文献 10】M o l C e l l B i o l 2 2 : 5 5 0 0 ~ 5 5 1 1 頁、2 0 0 1
年

50

- 【非特許文献 11】BBA1488:124~138頁、2000年
- 【非特許文献 12】FukunagaおよびHunter、EMBO J 16(8):1921~1933頁、1997年
- 【非特許文献 13】Uedaら、Mol Cell Biol 24(15):6539~6549頁、2004年
- 【非特許文献 14】Nikolcheva ら、J Clin Invest 110、119~126頁、2002年
- 【非特許文献 15】ContiおよびDi Gioacchino、Allergy Asthma Proc 22(3):133~7頁、2001年
- 【非特許文献 16】Buxadéら、Immunity 23:177~189頁、2005年8月
- 【非特許文献 17】Khabar、J Interf Cytokine Res 25:1~10頁、2005年
- 【非特許文献 18】Ruggeroら、Nat Med. 2004年5月; 10(5):484~6頁
- 【非特許文献 19】Culjkovicら、J Cell Biol. 2006; 175(3):415~26頁
- 【非特許文献 20】Wendelら、Genes Dev. 2007年; 21(24):3232~7頁
- 【非特許文献 21】Wendelら、Nature 2004年; 428(6980):32~7頁
- 【非特許文献 22】Graff ら、Cancer Res. 2008年; 68(3):631~4頁
- 【非特許文献 23】De BenedettiおよびGraff、Oncogene 2004年; 23(18):3189~99頁
- 【非特許文献 24】BarnhartおよびSimon、J Clin Invest. 2007年; 117(9):2385~8頁
- 【非特許文献 25】Graff ら、J Clin Invest. 2007年; 117(9):2638~48頁
- 【非特許文献 26】Topisirovic ら、Cancer Res. 2004年; 64(23):8639~42頁
- 【非特許文献 27】Mol. cell. Biol. 21、5500、2001年
- 【非特許文献 28】Mol cell Biol Res Comm 3、205、2000年
- 【非特許文献 29】Genomics 69、63、2000年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0043】

本発明の目的は、新たな化合物、特に、MNK1および/またはMNK2阻害薬である新たなスルホキシミン置換キナゾリン誘導体を提供することである。

【0044】

本発明の別の目的は、新たな化合物、特に、強力かつ選択性的なMNK1および/またはMNK2阻害薬である、新たなスルホキシミン置換キナゾリン誘導体を提供することである。

【0045】

本発明のさらなる目的は、新たな化合物、特に、in vitro および/またはin vivoでのMNK1(MNK1aもしくはMNK1b)ならびに/またはMNK2(MNK2aもしくはMNK2b)ならびに/またはそれらの変異体のキナーゼ活性阻害効果を有し、薬剤としてそれらを使用するための、適切な薬理学的および薬物動態学的性質を所有する新たなスルホキシミン置換キナゾリン誘導体を提供することである。

【0046】

本発明のさらなる目的は、有効なMNK1および/またはMNK2阻害薬、特に、代謝性障害、例えば代謝性疾患、炎症性疾患、癌、神経変性疾患ならびにそれらの続発性合併症および障害を処置するためのものを提供することである。

【0047】

本発明の、なおさらなる目的は、有効なMNK1および/またはMNK2阻害薬、特に、代謝障害、例えば糖尿病、特に2型糖尿病、脂質異常症および/または肥満ならびにそれらの続発性合併症および障害の処置に有効なMNK1および/またはMNK2阻害薬を提供することである。

【0048】

本発明のさらなる目的は、MNK1(MNK1aもしくはMNK1b)ならびに/またはMNK2(MNK2aもしくはMNK2b)ならびに/またはそれらの変異体のキナーゼ活性を阻害することにより媒介される疾患または症状を、患者において処置するための方法を提供することである。

【0049】

本発明のさらなる目的は、本発明による少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物を提供することである。

【0050】

本発明のさらなる目的は、本発明による少なくとも1種の化合物と、1種またはそれ以上の追加の治療薬の組合せを提供することである。

10

【0051】

本発明のさらなる目的は、新たな化合物、特にスルホキシミン置換キナゾリン誘導体を合成するための方法を提供することである。

【0052】

本発明のさらなる目的は、新たな化合物を合成するための方法に適した、出発および/または中間体化合物を提供することである。

【0053】

本発明のさらなる目的は、以上および以下の記載により、および例により、当業者に明らかになる。

【課題を解決するための手段】

20

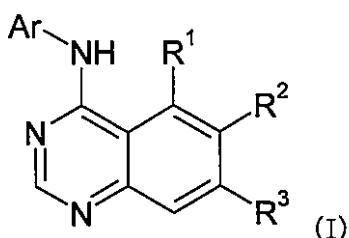
【0054】

以下により詳細に記載されている本発明による化合物が、驚くべき性質、特に有利な性質を、特にMNK1および/またはMNK2阻害薬として有することがこのたび判明した。

【0055】

本発明は、一般式I

【化1】



30

の化合物、それらのあらゆる互変異性体および立体異性体、またはそれらの塩、またはそれらの溶媒和物もしくは水和物に関する：

【0056】

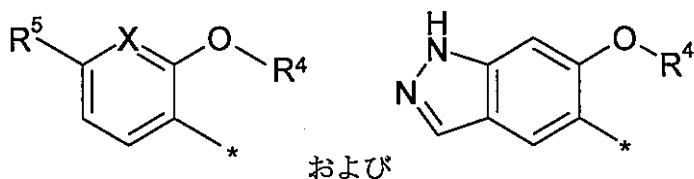
[式中、

Arは：

40

50

【化2】



(式中、

XはCHまたはNであり；

R⁵はH、ハロゲンまたはCNであり；R⁴は：

C₁～₆-アルキル、C₃～₇-シクロアルキル、ヘテロシクリル、-(CH₂)₁～₃-C(=O)-NH-(C₁～₅-アルキル)および-(CH₂)₁～₃-C(=O)-N(CH₃)-(C₁～₅-アルキル)からなる群R⁴-G1から選択され；

R⁴の各アルキルまたはシクロアルキル基は、1個もしくはそれ以上のF、または1個のCN、OHもしくはCF₃で場合により置換されており；

各ヘテロシクリルは、1個もしくはそれ以上のF、ならびに/または1個のOHもしくは-O-(C₁～₃-アルキル)で場合により置換されている)

からなる群Ar-G1から選択され；

R¹は、ハロゲン、C₁～₃-アルキルおよび-O-(C₁～₃-アルキル)からなる群R¹-G1から選択され；

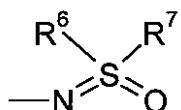
R²は、OH、-O-(C₁～₆-アルキル)、-O-(CH₂)₁～₃-(C₃～₇-シクロアルキル)、-O-(CH₂)₁～₃-O-(C₁～₃-アルキル)、-O-ヘテロシクリルおよび-O-(CH₂)₂～₄-ヘテロシクリルからなる群R²-G1から選択され、

R²の定義において、各ヘテロシクリルは、1個のC₁～₃-アルキル基で場合により置換されており、R²の前記ヘテロシクリル基の1個のCH₂基は、カルボニル基で置き換えられていることもあり；

【0057】

R³は：

【化3】



(式中、

R⁶はC₁～₂-アルキルであり；

R⁷は、C₁～₅-アルキル、C₃～₇-シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され；

R⁷のアルキル基は、1個もしくはそれ以上のF、または1個のOHもしくは-O-(C₁～₃-アルキル)で場合により置換されており、

R⁷のヘテロシクリル基は、テトラヒドロピラニルであり；

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4から7員の飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1個もしくは2個のF、OHもしくは-O-(C₁～₃-アルキル)、または1個もしくは2個のC₁～₃-アルキルで置換されていることもあり、この硫黄原子に加えて、O、SおよびNR^Nからなる群から選択される1個の追加のヘテロ原子を含むこともあり、

R^NはHまたはC₁～₃-アルキルである)からなる群R³-G1から選択され、

10

20

30

40

50

特に断りがなければ、上の定義における各アルキル基が、直鎖状または分岐鎖状であり、1から3個のFで置換されていることもある]。

【0058】

特に断りがなければ、本出願で言及されているあらゆるアルキル部分は、直鎖状であっても分岐鎖状であってもよく、1から3個のFで置換されていることもある。

【0059】

さらなる態様において、本発明は、一般式Iの化合物を製造するための方法、およびこれらの方針における新たな中間体化合物に関する。

【0060】

本発明のさらなる態様は、本発明による一般式Iの化合物の塩、特に医薬として許容されるその塩に関する。 10

【0061】

さらなる態様において、本発明は、本発明による、一般式Iの1種もしくはそれ以上の化合物、または1種もしくはそれ以上の医薬として許容されるそれらの塩を、場合により1種またはそれ以上の不活性担体および/または希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

【0062】

さらなる態様において、本発明は、MNK1(MNK1aもしくはMNK1b)ならびに/またはMNK2(MNK2aもしくはMNK2b)ならびに/またはそれらの変異体のキナーゼ活性の阻害により影響が及ぼされる疾患または症状を、それを必要とする患者において処置するための方法であって、一般式Iの化合物または医薬として許容されるその塩を患者に投与することを特徴とする方法において使用される化合物に関する。 20

【0063】

本発明の別の態様によれば、代謝疾患または障害を、それを必要とする患者において処置するための方法であって、一般式Iの化合物または医薬として許容されるその塩を患者に投与することを特徴とする方法において使用される化合物が提供される。

【0064】

本発明の別の態様によれば、以上および以下に記載の治療方法のための薬剤を製造する、一般式Iの化合物または医薬として許容されるその塩の使用が提供される。

【0065】

本発明の別の態様によれば、以上および以下に記載の治療方法に使用するための、一般式Iの化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。 30

【0066】

さらなる態様において、本発明は、MNK1(MNK1aもしくはMNK1b)ならびに/またはMNK2(MNK2aもしくはMNK2b)ならびに/またはそれらの変異体のキナーゼ活性の阻害により影響が及ぼされる疾患または症状を、患者において処置するための方法であって、治療有効量の一般式Iの化合物または医薬として許容されるその塩を治療有効量の1種またはそれ以上の追加の治療薬と組み合わせて、そのような処置を必要とする患者に投与する工程を含む、方法において使用される化合物に関する。

【0067】

さらなる態様において、本発明は、MNK1(MNK1aもしくはMNK1b)ならびに/またはMNK2(MNK2aもしくはMNK2b)ならびに/またはそれらの変異体のキナーゼ活性の阻害により影響が及ぼされる疾患または症状を処置するための、1種またはそれ以上の追加の治療薬と組み合わせた一般式Iの化合物または医薬として許容されるその塩の使用に関する。 40

【0068】

さらなる態様において、本発明は、一般式Iによる化合物または医薬として許容されるその塩および1種またはそれ以上の追加の治療薬を、場合により1種またはそれ以上の不活性担体および/または希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

【0069】

本発明の他の態様は、以上および以下に記載の明細書および実験部から、当業者に明ら 50

かになる。

【発明を実施するための形態】

【0070】

特に指定のない限り、基、残基および置換基、特にAr、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびRNは、上および以下に定義される通りである。残基、置換基または基が化合物中に数回発生する場合、これらは同一または異なる意味を有し得る。本発明による化合物の個々の基および置換基の好ましい意味は、一部が以下に示される。これらの定義のいずれか、およびそれぞれが互いに組み合わせられる。

【0071】

Ar :

10

Ar-G1 :

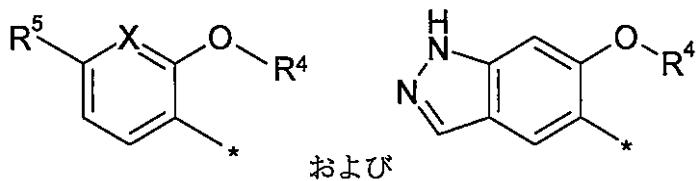
一実施形態によれば、基Arは、以上および以下で定義されている群Ar-G1から選択される。

【0072】

Ar-G2 :

別の実施形態によれば、基Arは：

【化4】



20

(式中、

XはCHまたはNであり；

R⁵はH、ハロゲンまたはCNであり；

R⁴は：

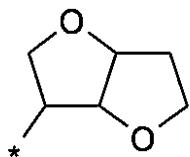
C_{1～6}-アルキル、C_{3～7}-シクロアルキル、ヘテロシクリル、-(CH₂)_{1～3}-C(=O)-NH-(C_{1～5}-アルキル)および-(CH₂)_{1～3}-C(=O)-N(CH₃)-(C_{1～5}-アルキル)からなる群R⁴-G2から選択され；

30

R⁴の各アルキルまたはシクロアルキル基は、1個もしくはそれ以上のF、または1個のCN、OHもしくはCF₃で場合により置換されており；

R⁴の定義において、各ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルおよび

【化5】



40

からなる群から選択され、1個もしくは2個のFおよび/またはOHもしくは-O-(C_{1～3}-アルキル)で場合により置換されている)

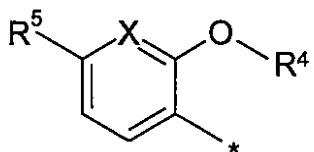
からなる群Ar-G2から選択される。

【0073】

Ar-G3 :

別の実施形態によれば、基Arは：

【化6】



(式中、

XはC HまたはNであり；

 R^5 はH、F、Cl、BrまたはCNであり； R^4 は、以上または以下に定義されている通りである)

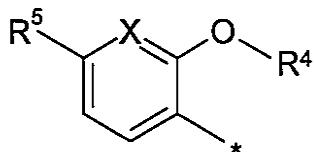
からなる群Ar-G3から選択される。

【0074】

Ar-G3a:

別の実施形態によれば、基Arは：

【化7】



10

(式中、

XはC HまたはNであり；

 R^5 はH、FまたはClであり； R^4 は、以上または以下に定義されている通りである)

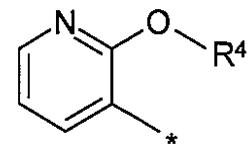
からなる群Ar-G3aから選択される。

【0075】

Ar-G4:

別の実施形態によれば、基Arは：

【化8】



20

30

(式中、 R^4 は、以上または以下に定義されている通りである)

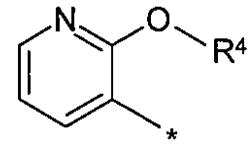
からなる群Ar-G4から選択される。

【0076】

Ar-G4a:

別の実施形態によれば、基Arは：

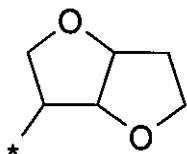
【化9】



40

(式中、 R^4 は

【化10】



である)

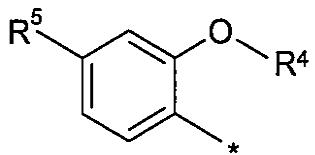
からなる群Ar-G4aから選択される。

【0077】

Ar-G5:

別の実施形態によれば、基Arは:

【化11】



(式中、

R5はFまたはClであり;

R4は、以上または以下に定義されている通りである)

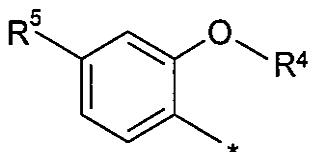
からなる群Ar-G5から選択される。

【0078】

Ar-G6:

別の実施形態によれば、基Arは:

【化12】



(式中、

R5はFであり;

R4は、以上または以下に定義されている通りである)

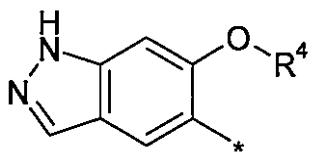
からなる群Ar-G6から選択される。

【0079】

Ar-G7:

別の実施形態によれば、基Arは:

【化13】



(式中、R4は、以上または以下に定義されている通りである)

からなる群Ar-G7から選択される。

【0080】

Ar-G7a:

10

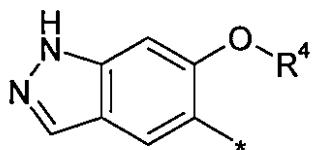
20

30

40

50

別の実施形態によれば、基 Ar は：
【化 14】



(式中、R⁴はイソプロピルである)
からなる群Ar-G7aから選択される。

10

【0081】

R⁴ :R⁴-G1 :

一実施形態によれば、基R⁴は、以上および以下に定義されている群R⁴-G1から選択される。

【0082】

R⁴-G2 :一実施形態によれば、基R⁴は：

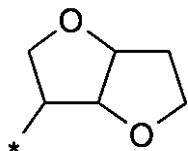
C_{1~6}-アルキル、C_{3~7}-シクロアルキル、ヘテロシクリル、-(CH₂)_{1~3}-C(=O)-NH-(C_{1~5}-アルキル)および-(CH₂)_{1~3}-C(=O)-N(CH₃)-(C_{1~5}-アルキル)からなる群R⁴-G2から選択され；

20

R⁴の各アルキルまたはシクロアルキル基は、1個もしくはそれ以上のF、または1個のCN、OHもしくはCF₃で場合により置換されており；

R⁴の定義において、各ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルおよび

【化 15】



30

からなる群から選択され、F、OHまたは-O-(C_{1~3}-アルキル)で場合により置換されている。

【0083】

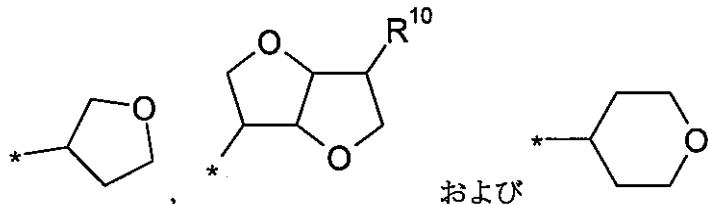
R⁴-G3 :別の一実施形態によれば、基R⁴は：

- 1) 1から3個のFで場合により置換されているC_{1~4}-アルキル
- 2) OHで場合により置換されているシクロヘキシリル、

3)

【化 16】

40



(式中、R¹⁰はH、F、OHまたは-O-CH₃である)
から選択される複素式基：および

50

4) - (C_{H₂})_{1~3} - C(=O) - NH - (C_{1~4} - アルキル)
 (式中、窒素原子に結合しているC_{1~3} - アルキル基は、1から3個のFで場合により置換されている)

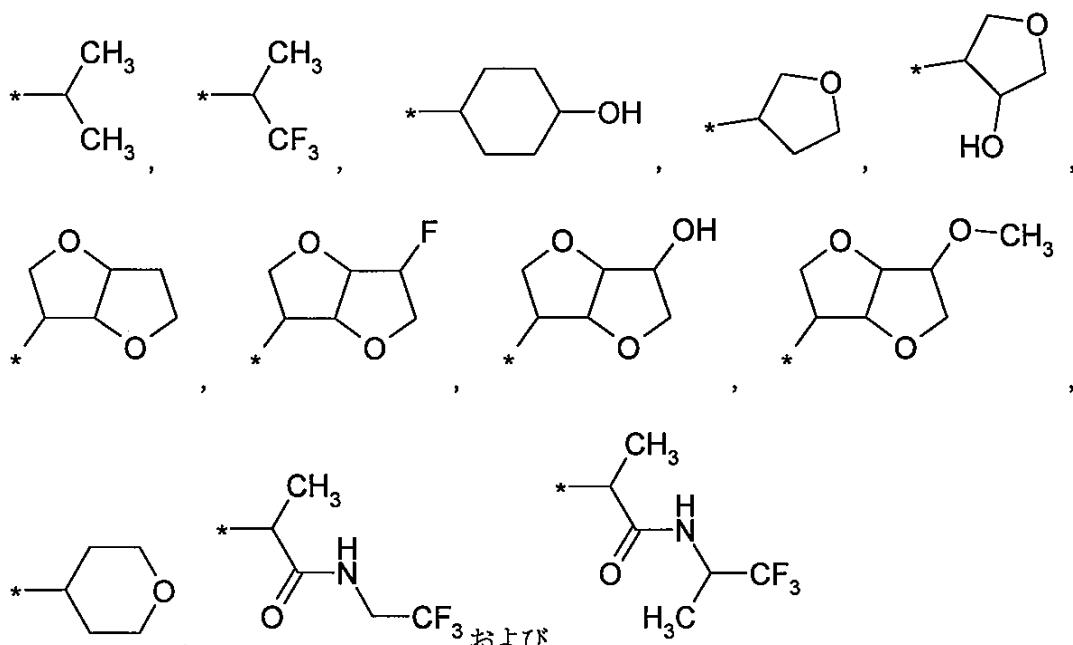
からなる群R⁴ - G3から選択される。

【0084】

R⁴ - G4 :

別の実施形態によれば、基R⁴は：

【化17】



からなる群R⁴ - G4から選択される。

【0085】

R¹ :

R¹ - G1 :

一実施形態によれば、基R¹は、以上および以下に定義されている群R¹ - G1から選択される。

【0086】

R¹ - G2 :

別の実施形態によれば、基R¹は、CH₃およびC1からなる群R¹ - G2から選択される。

【0087】

R¹ - G3 :

別の実施形態によれば、基R¹は、CH₃からなる群R¹ - G3から選択される。

【0088】

R² :

R² - G1 :

一実施形態によれば、基R²は、以上および以下に定義されている群R² - G1から選択される。

【0089】

R² - G1a :

別の実施形態によれば、基R²は、OH、-O-(C_{1~6} - アルキル)、-O-(CH₂)_{1~3} - (C_{3~7} - シクロアルキル)、-O-(CH₂)_{1~3} - O-(C_{1~3} - アルキル)、-O-ヘテロシクリルおよび-O-(CH₂)_{2~4} - ヘテロシクリル

50

からなる群 R² - G 1 a から選択され、

各ヘテロシクリルは、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、各々が 1 個の C₁ ~ ₃ - アルキル基で場合により置換されており、1 個の C H₂ 基はカルボニル基で置き換えられていることもある。

【0090】

R² - G 2 :

別の実施形態によれば、基 R² は、O H、- O - (C₁ ~ ₄ - アルキル)、- O - C H₂ - シクロプロピル、- O - (C H₂)₁ ~ ₃ - O - C H₃、- O - テトラヒドロフラニルおよび- O - (C H₂)₂ ~ ₃ - ヘテロシクリルからなる群 R² - G 2 から選択され、

各ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、各々が 1 個の C H₃ 基で場合により置換されており、ヘテロシクリル基の 1 個の C H₂ 基はカルボニル基で置き換えられていることもある。

【0091】

R² - G 3 :

別の実施形態によれば、基 R² は、O H、- O - (C₁ ~ ₄ - アルキル)、- O - C H₂ - シクロプロピル、- O - (C H₂)₂ - O - C H₃、- O - テトラヒドロ - フラニルおよび- O - (C H₂)₂ ~ ₃ - ヘテロシクリルからなる群 R² - G 3 から選択され、

各ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、

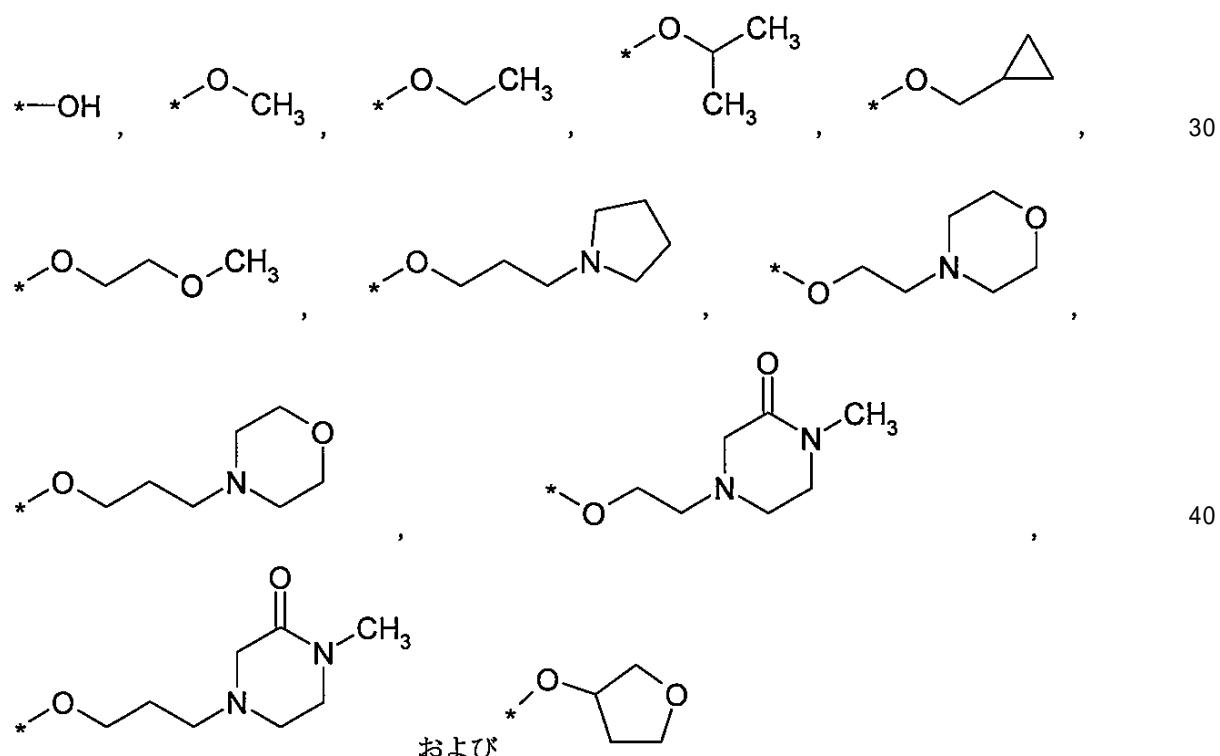
前記ピペラジニル基は、1 個の C H₃ 基で場合により置換されており、および / または前記ピペラジニル基の 1 個の C H₂ 基は、カルボニル基で置き換えられていることがある。

【0092】

R² - G 4 :

別の実施形態によれば、基 R² は：

【化 18】



からなる群 R² - G 4 から選択される。

【0093】

R² - G 5 :

10

20

30

40

50

別の実施形態によれば、基 R² は、 - O - C H₃ からなる群 R² - G 5 から選択される。

【0094】

R³ :R³ - G 1 :

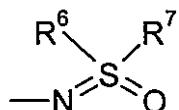
一実施形態によれば、基 R³ は、以上または以下に定義されている通りである群 R³ - G 1 から選択される。

【0095】

R³ - G 2 :

別の実施形態によれば、基 R³ は：

【化19】



(式中、

R⁶ は C H₃ であり；

R⁷ は、C₁ ~ ₅ - アルキル、シクロプロピルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、

R⁷ のアルキル基は、1 個の O H または - O - C H₃ で場合により置換されており、または、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4 から 6 員の飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1 個の O H もしくは 1 個の - O - C H₃ 、または 1 個もしくは 2 個の C H₃ で置換されていることもあり、この硫黄原子に加えて、O および N H からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含むこともある)

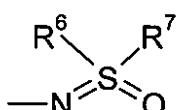
からなる群 R³ - G 2 から選択される。

【0096】

R³ - G 2 a :

別の実施形態によれば、基 R³ は：

【化20】



(式中、

R⁶ は C H₃ であり；

R⁷ は、C₁ ~ ₅ - アルキル、シクロプロピルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、

R⁷ のアルキル基は、1 個の O H で場合により置換されており、好ましくは、R⁶ および R⁷ は各々メチルである)

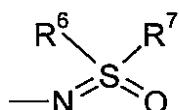
からなる群 R³ - G 2 a から選択される。

【0097】

R³ - G 2 b :

別の実施形態によれば、基 R³ は：

【化21】



10

20

30

40

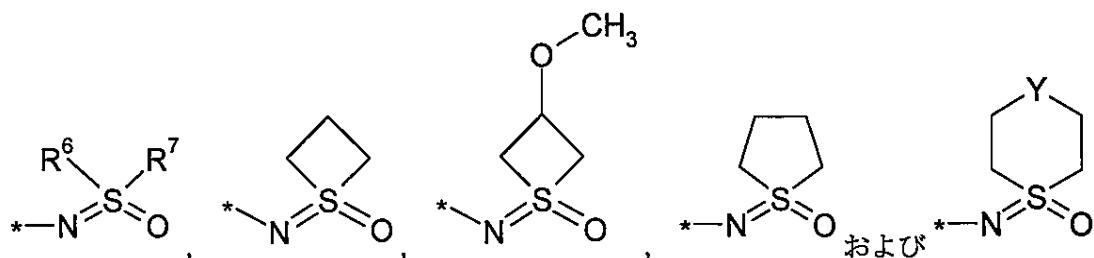
50

(式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4から6員の飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1個のOHもしくは1個の-O-CH₃で置換されていることもあり、この硫黄原子に加えて、OおよびNHからなる群から選択される1個の追加のヘテロ原子を含むこともある)
からなる群R³-G2bから選択される。

【0098】

R³-G3:別の実施形態によれば、基R³は:

【化22】



10

(式中、

R⁶はCH₃であり;R⁷はC_{1~4}-アルキル、シクロプロピル、-CH₂-CH₂-OHまたはテトラヒドロピラニルであり;

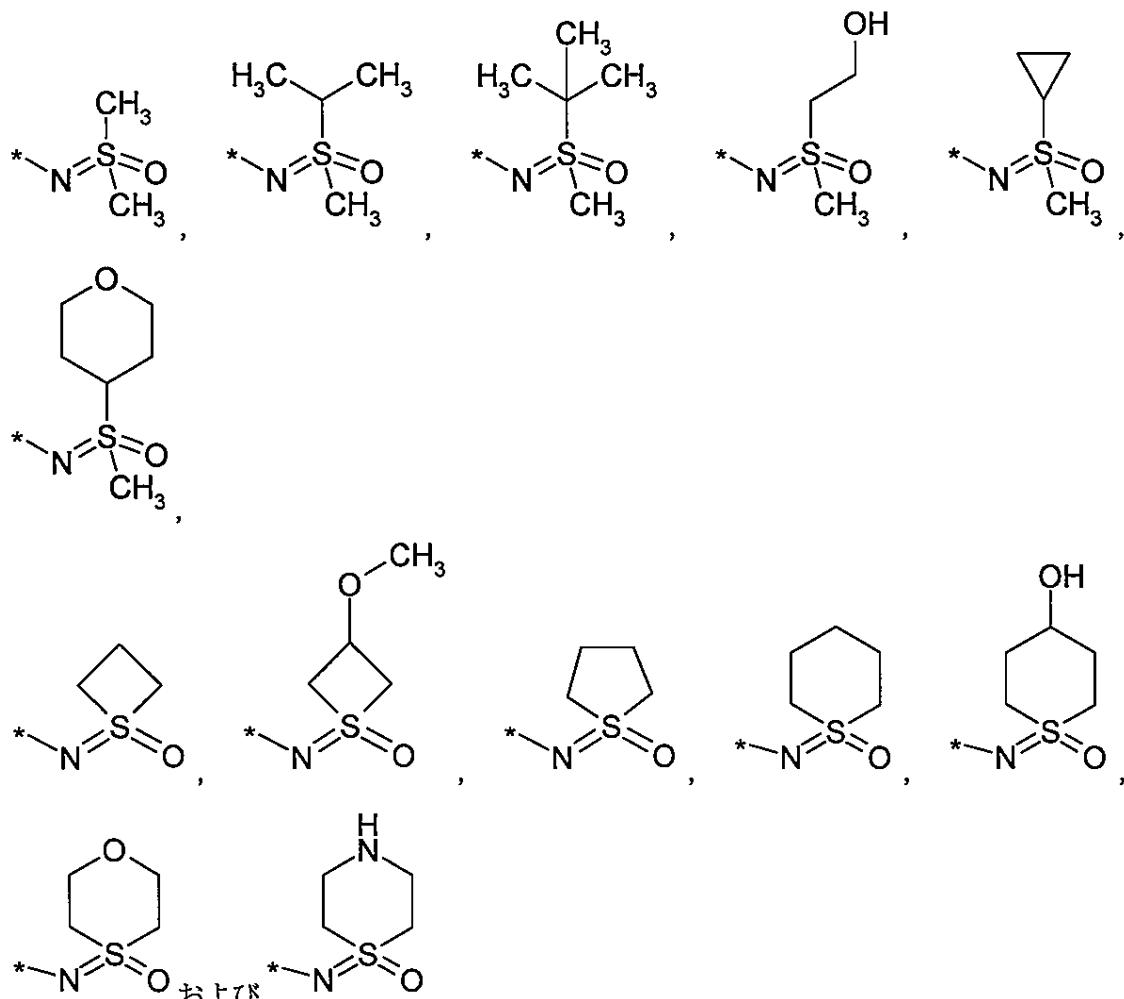
20

YはCH₂、CH(OH)、OまたはNHである)からなる群R³-G3から選択される。

【0099】

R³-G4:別の実施形態によれば、基R³は:

【化23】



10

20

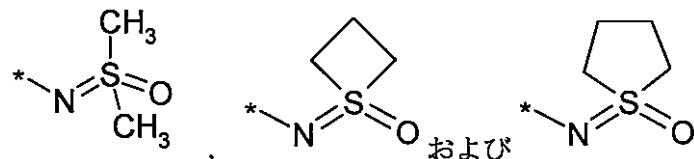
30

からなる群 R³ - G 4 から選択される。

【0100】

R³ - G 5 :別の実施形態によれば、基 R³ は：

【化24】



40

からなる群 R³ - G 5 から選択される。

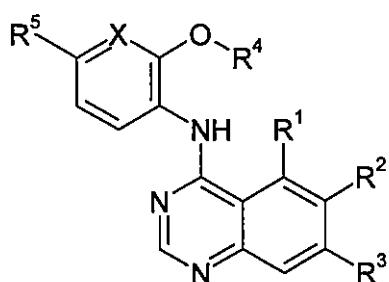
【0101】

式 I の化合物の以下の好ましい実施形態は、一般式 I . 1 から I . 3 を使用して記載されており、互変異性体および立体異性体、溶媒和物、水和物ならびにそれらの塩のいずれか、特に、医薬として許容されるそれらの塩が含まれる。

【0102】

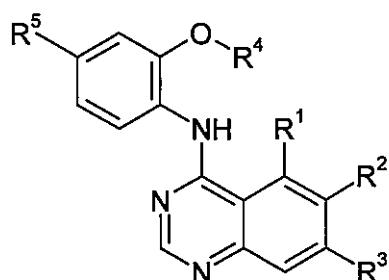
【化 25】

I.1



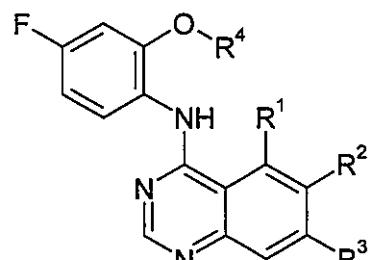
10

I.2

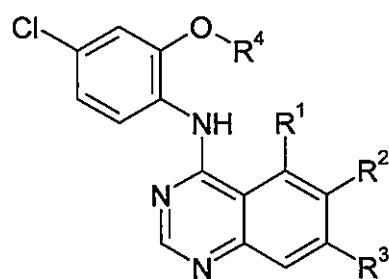


20

I.2a

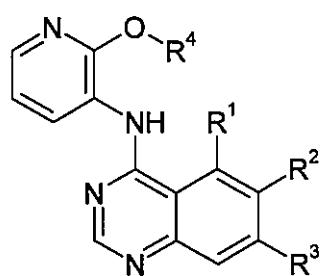


(I.2b)



30

I.3



40

(式中、可変部 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および X は、以上および以下に定義されている通りである。)

【0103】

本発明による好ましい下位実施形態の例は、以下の表に記載されており、各実施形態の各置換基は、以上で明記されている定義に従って定義され、式 I の他の置換基はすべて、以上で明記されている定義に従って定義される：

50

【0104】

【表1】

実施形態	Ar	R ⁴	R ¹	R ²	R ³
E-1	Ar-G1	R ⁴ -G1	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G1
E-2	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G1
E-3	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-4	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2a
E-5	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2b
E-6	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2a
E-7	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2b
E-8	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G3
E-9	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G3
E-10	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G4	R ³ -G3
E-11	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G5	R ³ -G3
E-12	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G4
E-13	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G4
E-14	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G4	R ³ -G4
E-15	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G5	R ³ -G4
E-16	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G5
E-17	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G5
E-18	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G4	R ³ -G5
E-19	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G5	R ³ -G5
E-20	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-21	Ar-G3	R ⁴ -G3	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-22	Ar-G3	R ⁴ -G4	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-23	Ar-G3a	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-24	Ar-G3a	R ⁴ -G3	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-25	Ar-G3a	R ⁴ -G4	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-26	Ar-G4a	-	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G4
E-27	Ar-G4a	-	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G5
E-28	Ar-G5	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-29	Ar-G5	R ⁴ -G3	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-30	Ar-G5	R ⁴ -G4	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2
E-31	Ar-G5	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G2
E-32	Ar-G5	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G3

【0105】

【表2】

実施形態	Ar	R ⁴	R ¹	R ²	R ³
E-33	Ar-G6	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-34	Ar-G6	R ⁴ -G3	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-35	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2
E-36	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G2
E-37	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G3
E-38	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G4
E-39	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G5
E-40	Ar-G7	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G5
E-41	Ar-G7	i-Pr	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G5

【0106】

本発明の一実施形態は、式(I)

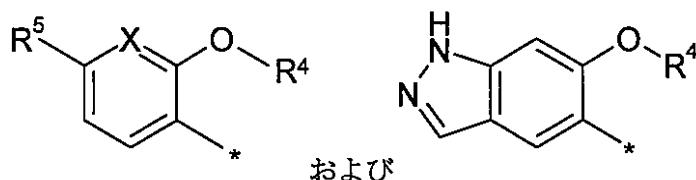
[式中、

A r は：

【化26】

10

20



(式中、

X は C H または N であり；

30

R⁵ は H、ハロゲンまたは C N であり；

R⁴ は：

C_{1～6} - アルキル、C_{3～7} - シクロアルキル、ヘテロシクリル、- (C H₂)_{1～3} - C (=O) - NH - (C_{1～5} - アルキル) および - (C H₂)_{1～3} - C (=O) - N (C H₃) - (C_{1～5} - アルキル) からなる群 R⁴-G2 から選択され；

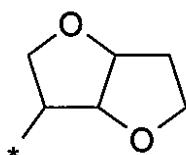
R⁴ の各アルキルまたはシクロアルキル基は、1個もしくはそれ以上の F、または1個の C N、O H もしくは C F₃ で場合により置換されており；

【0107】

R⁴ の定義において、各ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルおよび

【化27】

40



からなる群から選択され、

F、O H または - O - (C_{1～3} - アルキル) で場合により置換されている)
からなる群 A r - G 2 から選択され；

50

R¹ は、 C H₃ および C 1 からなる群 R¹ - G 2 から選択され；

R² は：

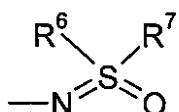
O H、 - O - (C₁ ~₄ - アルキル)、 - O - C H₂ - シクロプロピル、 - O - (C H₂)₁ ~₃ - O - C H₃、 - O - テトラヒドロフラニルおよび - O - (C H₂)₂ ~₃ - ヘテロシクリルからなる群 R² - G 2 から選択され、

各ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、各々が 1 個の C H₃ 基で場合により置換されており、ヘテロシクリル基の 1 個の C H₂ 基は、カルボニル基で置き換えられていることもあります；

【0108】

R³ は：

【化 28】



(式中、

R⁶ は C H₃ であり；

R⁷ は、 C₁ ~₅ - アルキル、シクロプロピルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、

R⁷ のアルキル基は、1 個の O H または - O - C H₃ で場合により置換されており、または R⁶ および R⁷ は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4 から 6 員の飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1 個の O H もしくは 1 個の - O - C H₃ で置換されていることもあります、この硫黄原子に加えて、O および N H からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含むこともある)

からなる群 R³ - G 2 から選択される]

のそれらの化合物および医薬として許容されるそれらの塩に関する。

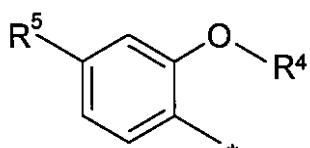
【0109】

本発明の別の実施形態は、式 (I)

{式中、

A r は：

【化 29】



[式中、R⁵ は F または C 1 であり；

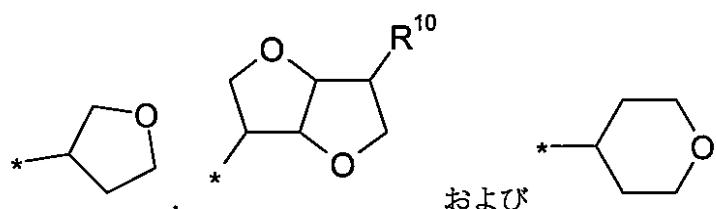
R⁴ は：

1) 1 から 3 個の F で場合により置換されている C₁ ~₄ - アルキル

2) O H で場合により置換されているシクロヘキシリル

3)

【化 30】



10

20

30

40

50

(式中、R^{1~0}は、H、F、OHまたは-O-CH₃である)

から選択される複素式基：および

4) -(CH₂)_{1~3}-C(=O)-NH-(C_{1~4}-アルキル)

(ここで、窒素原子に結合しているC_{1~3}-アルキル基は、1から3個のFで場合により置換されている)

からなる群R⁴-G3から選択される]

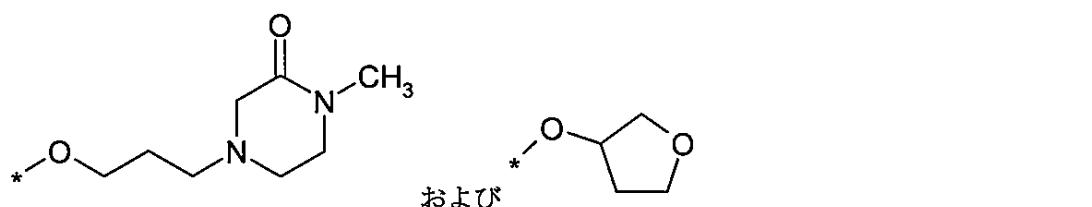
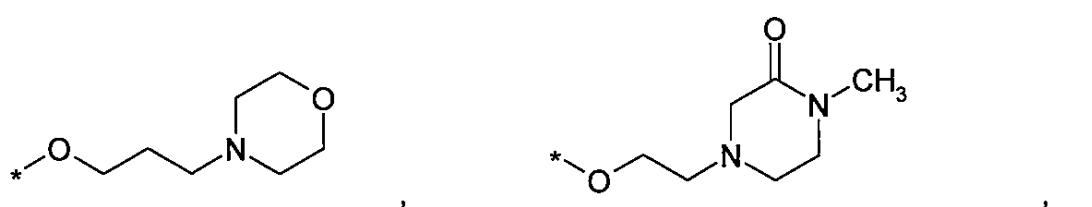
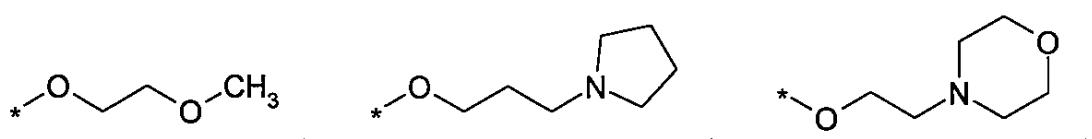
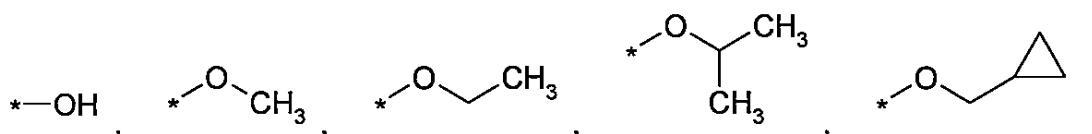
からなる群Ar-G5から選択され；

R¹は、CH₃およびC1からなる群R¹-G2から選択され；

【0110】

R²は：

【化31】

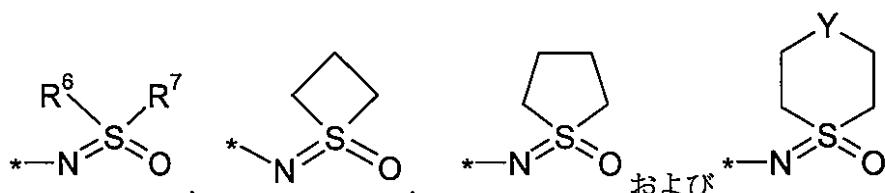


からなる群R²-G4から選択され、

【0111】

R³は：

【化32】



(式中、

R⁶はCH₃であり；

R⁷はC_{1~4}-アルキル、シクロプロピル、-CH₂-CH₂-OHまたはテトラヒドロピラニルであり；

YはCH₂、CH(OH)、OまたはNHである)

からなる群R³-G3から選択される}

10

20

30

40

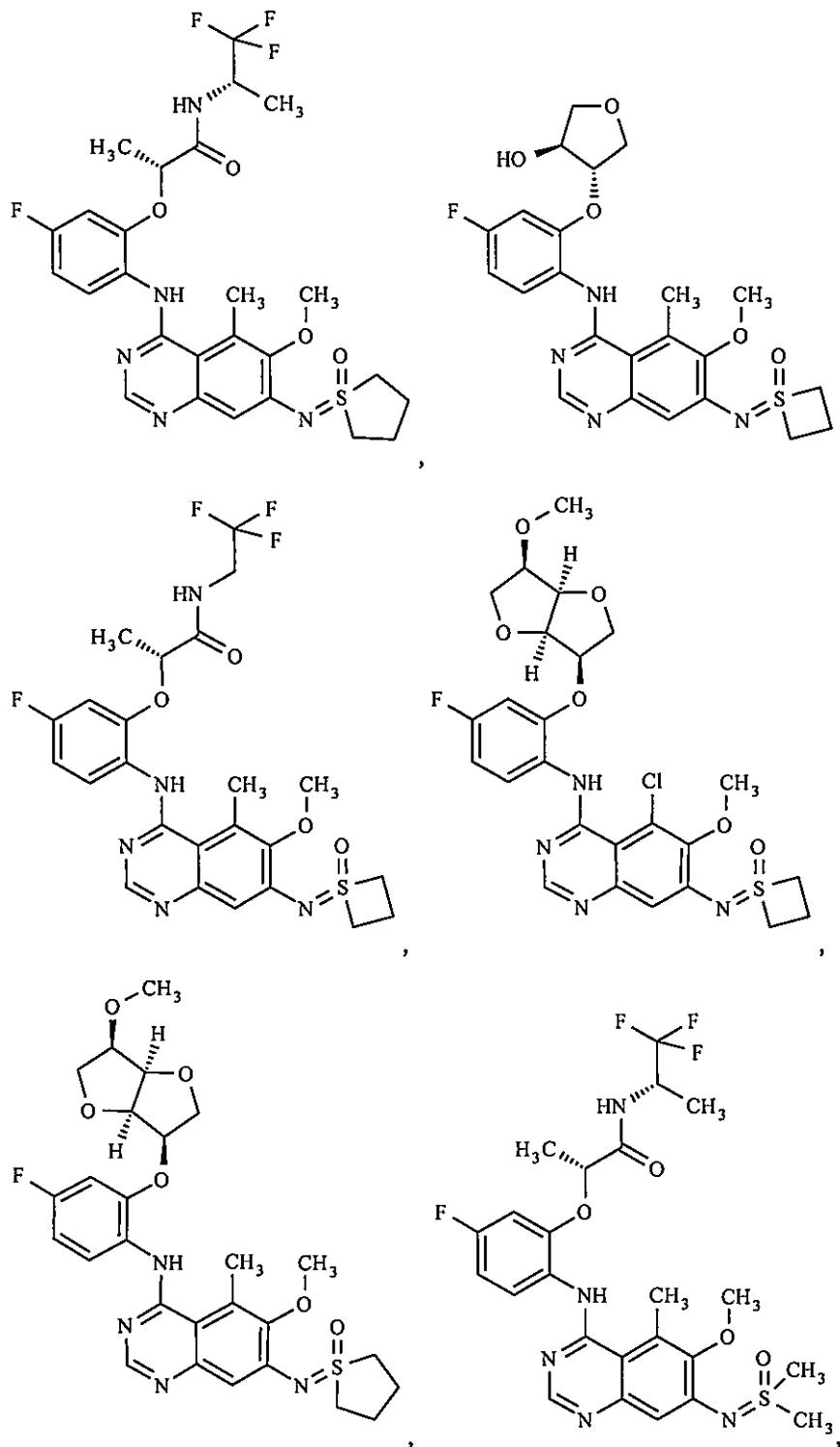
50

のそれらの化合物および医薬として許容されるそれらの塩に関する。

【0112】

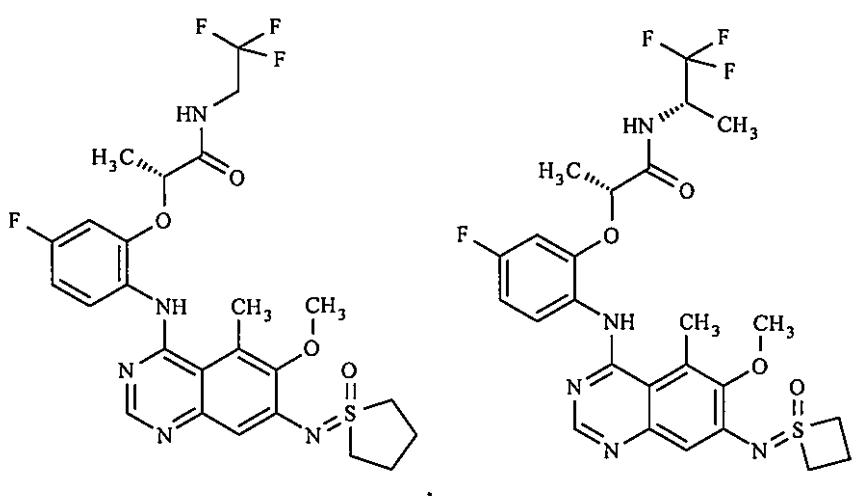
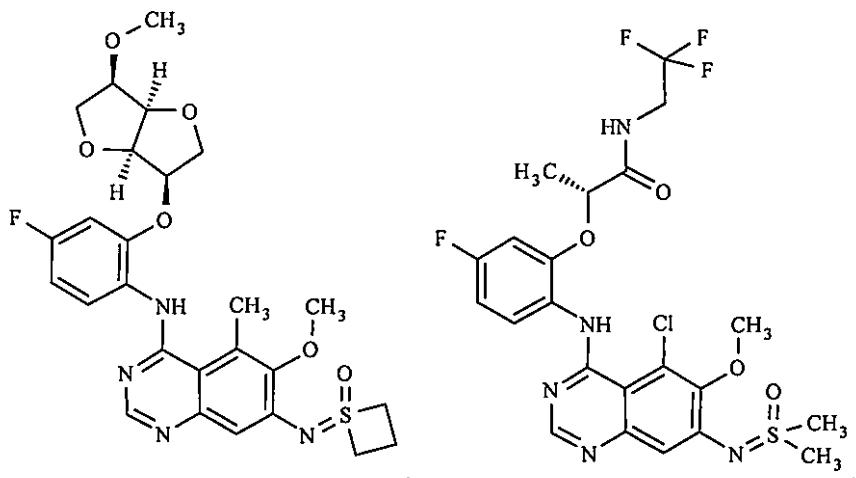
式Iの化合物の好ましい例は：

【化33】

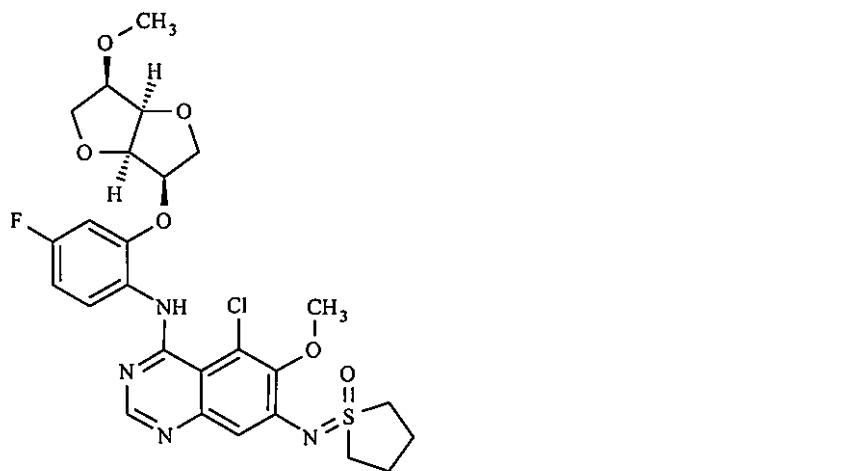


【0113】

【化 3 4】



および



またはそれらの医薬として許容される塩である。

【0114】

特に好ましい化合物は、その互変異性体および立体異性体、その塩、またはその溶媒和物もしくは水和物を含み、以下の実験セクションに記載されている。

【0115】

本発明による化合物およびその中間体は、当業者に公知であり、有機合成の文献に記載されている合成方法を使用して得られる。好ましくは、化合物は、以下でさらに十分に説明される製造方法と同様に、特に実験セクションに記載されている通りに得られる。一部の事例では、反応スキームの実行に採用されているシークエンスが変えられる。当業者に公知であるが、ここでは詳細に記載されていないこれらの反応の変形も使用される。本

発明による化合物を製造するための一般的なプロセスは、後に、スキームの試験において当業者に明らかになるであろう。出発化合物は、市販である、または文献もしくは本明細書に記載されている方法により製造される、または同様の、もしくは類似した手段で製造される。反応の実行前に、化合物における対応するあらゆる官能基は、従来の保護基を使用して保護される。これらの保護基は、当業者に同じのある方法を使用した反応シークエンス内において、適切な段階で再度切断される。

【0116】

本発明の化合物を製造する典型的な方法は、実験セクションに記載されている。

【0117】

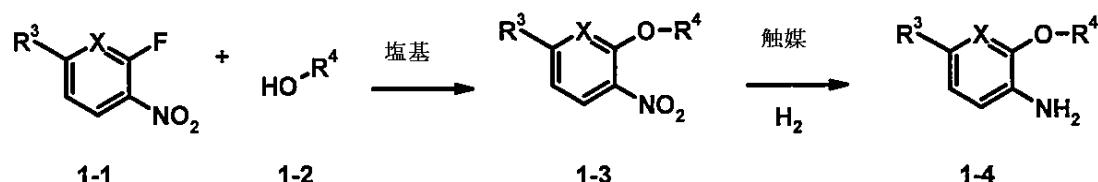
本発明の化合物の強力な阻害効果は、実験セクションに記載されている *in vitro* 酵素アッセイにより判定される。

【0118】

本発明の化合物は、下に記載されている方法を含み、当技術分野内の変化を含む、当業界で公知の方法によっても作られる。

【0119】

【化35】

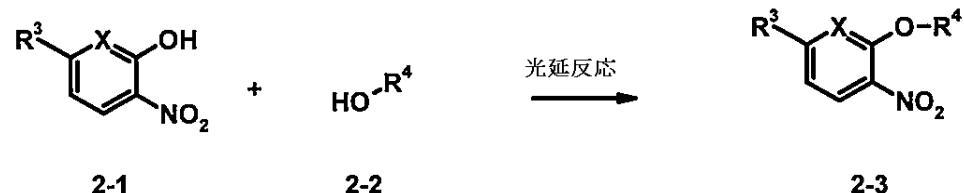
スキーム 1:

【0120】

一般式 1 - 3 (式中、X、R³ および R⁴ は、以前に定義した通りである) の化合物は、温度 0 から 150 にて適切な溶媒、例えば THF または DMF 中の塩基の存在下で、一般式 1 - 1 (式中、X および R³ は、以前に定義した通りである) の化合物と、一般式 1 - 2 (式中、R⁴ は、以前に定義した通りである) のアルコールを使用したスキーム 1 で概説されるプロセスにより製造される。塩基として、水素化ナトリウムまたはリチウムヘキサメチルジシラザンが使用される。一般式 1 - 4 (式中、X、R³ および R⁴ は以前に定義した通りである) の化合物を得るために、一般式 1 - 3 (式中、X、R³ および R⁴ は以前に定義した通りである) の化合物の水素化が、適切な溶媒中の水素および触媒、例えばパラジウムまたはラネーニッケルの存在下で達成される。水素は、気体として導入される、または水素供給源、例えばギ酸アンモニウムから生じる。あるいは、他の還元剤、例えば鉄、SnCl₂ または TiCl₃ を利用して、一般式 1 - 4 から 1 - 3 の化合物が製造される。

【0121】

【化36】

スキーム 2:

【0122】

スキーム 2 に記載されているように、一般式 2 - 3 の化合物 (式中、X、R³ および R⁴ は、以前に定義した通りである) は、-10 から 80 、好ましくは 0 から 30

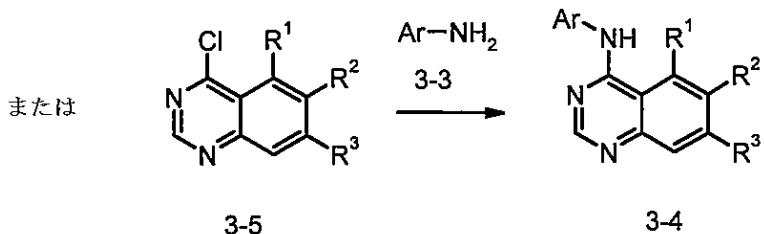
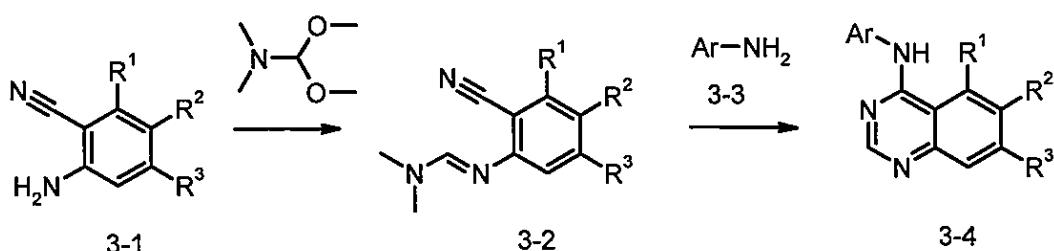
50

の間の温度における、溶媒、例えばT H F 中の第三級ホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン、およびアゾジカルボン酸ジアルキル、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルまたはアゾジカルボン酸ジ - t e r t ブチルの存在下で、一般式 2 - 1 (式中、X、R³ は以前に定義した通りである) を有する化合物と、一般式 2 - 2 (式中、R⁴ は以前に定義した通りである) のアルコールの光延反応により得られる。

【 0 1 2 3 】

【 化 3 7 】

スキーム 3:



【 0 1 2 4 】

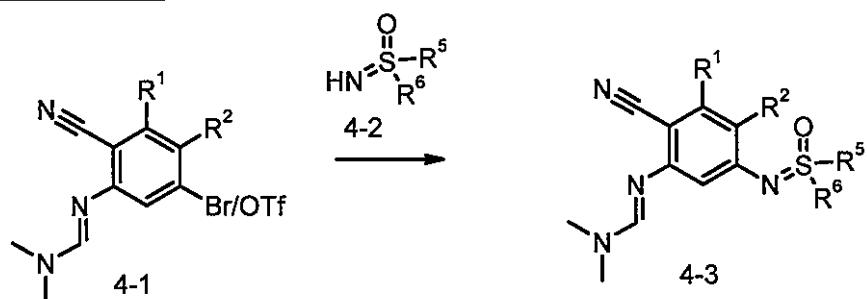
一般式 3 - 4 の 4 , 5 , 6 , 7 - 置換キナゾリン (式中 Ar、R¹、R² および R³ は以前に定義した通りである) は、スキーム 3 に示されているように製造される。一般式 3 - 1 (式中、R¹、R² および R³ は以前に定義した通りである) の置換アントラニロニトリルは、還流させながら N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることができる。一般式 3 - 2 (式中、R¹、R² および R³ は以前に定義した通りである) の生じたホルムアミジンは、一般式 3 - 3 (式中 Ar は以前に定義した通りである) の芳香族第一級アミンと酢酸中で縮合される (J . M e d . C h e m . 、 2 0 1 0 年、 5 3 (7)、 2 8 9 2 ~ 2 9 0 1 頁)。ジオキサンはこの反応における共溶媒として使用される。あるいは、一般式 3 - 5 (式中、R¹、R² および R³ は以前に定義した通りである) の 4 - クロロキナゾリンは、ジオキサンのような不活化溶媒中で一般式 3 - 3 (式中、Ar は以前に定義した通りである) の芳香族第一級アミンと縮合される。

【 0 1 2 5 】

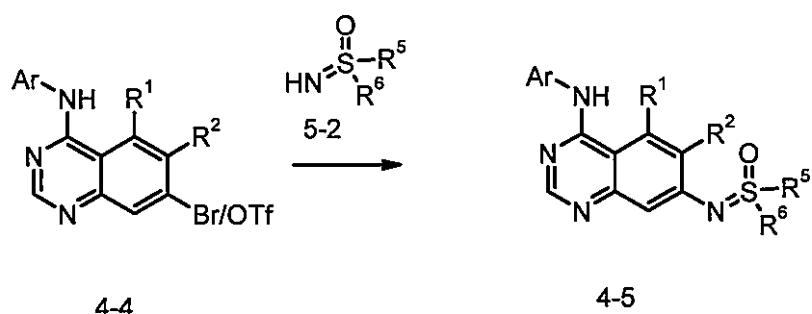
一般式 4 - 2 (式中、R⁵ および R⁶ は、以前に定義した通りである) のスルホキシミン置換基は、一般式 4 - 1 または 4 - 4 (式中、Ar、R¹ および R² は以前に定義した通りである) の対応するプロモ誘導体またはトリフルオロメタンスルホン酸誘導体に由来する、Pd または Cu - 触媒カップリング反応により、スキーム 4 で示されているように導入される。

【 0 1 2 6 】

【化38】

スキーム4:

または



4-4

4-5

【0127】

パラジウム触媒カップリングのために、以下の反応条件、溶媒としてトルエン中の $Pd(OAc)_2$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 (J. Org. Chem., 2000年、65(1)、169~175頁)、または溶媒としてジオキサンまたはDMF中の Pd_2db a_3 、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル、 NaO^tBu (WO 2008/141843 A1を参照)の1つが使用される。

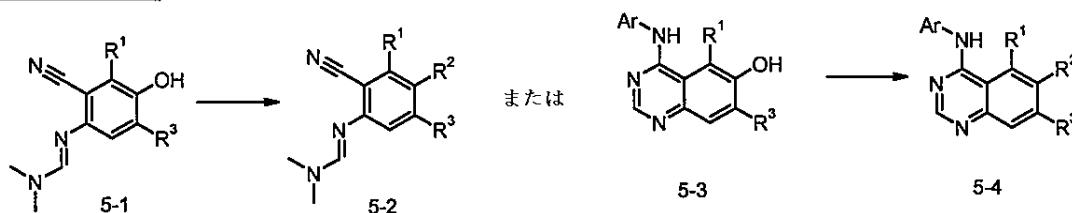
【0128】

30

置換基 R^2 は、DMF中の K_2CO_3 のような不活性溶媒中の適切な塩基を使用して、一般式5-1または5-3(式中、Ar、 R^1 および R^3 は、以前に定義した通りである)の対応するフェノールのアルキル化により導入される。

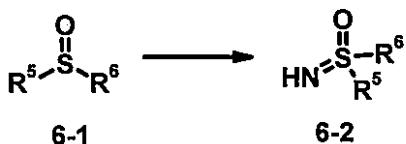
【0129】

【化39】

スキーム5:

【0130】

【化40】

スキーム6:

【0131】

一般式6-2（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）のスルホキシミンは、ジクロロメタンのような適切な溶媒の存在下での、o-メチレンスルホニルヒドロキシリアルアミン（MSH）との反応により、一般式6-1（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）の対応するスルホキシドから製造される。

【0132】

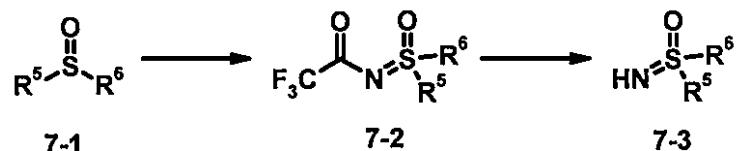
スキーム7に示されているように、一般式7-1（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）のスルホキシドは、ジクロロメタンのような適切な溶媒中のPhI(OAc)₂、Rh₂(OAc)₄およびMgOの存在下で、トリフルオロアセトアミドと反応させて、一般式7-2（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）の化合物を形成することができる。

【0133】

【化41】

10

20

スキーム7:

【0134】

一般式7-3（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）のスルホキシミンは、一般式7-2（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）の化合物の酸化により製造される（Org. Lett., 2004年、6(8)、1305~1307頁）。あるいは、触媒として、他の適切な保護基および鉄が利用される（Org. Lett., 2006年、8(11)、2349~2352頁）。

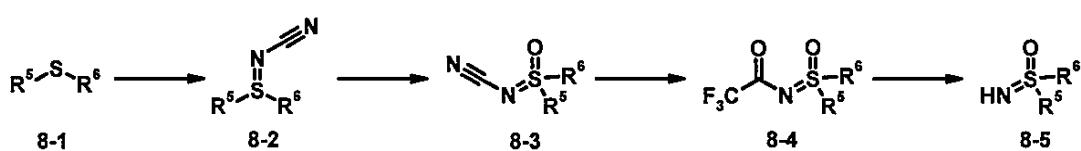
30

【0135】

スキーム8では、一般式8-5（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）のスルホキシミンの一般的な合成が記載されている。

【0136】

【化42】

スキーム8:

【0137】

一般式8-1（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）のチオエーテルから始めると、一般式8-2（式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである）の対応するN-シアノスルフィルイミンは、NaOtBuまたはKOtBuのような塩基、なら

40

50

びにメタノールのような適切な溶媒中のNBSまたはI₂の存在下でシアナミドとの反応により製造される。一般式8-2(式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである)のスルフィルイミンは、一般式8-3(式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである)のN-シアノスルホキシイミンに酸化される。N-シアノ基の除去後、一般式8-4(式中、R⁵およびR⁶が以前に定義した通りである)のN-トリフルオロアセチルスルホキシイミンが得られる。トリフルオロアセチル部分の除去後、一般式8-5(式中、R⁵およびR⁶は以前に定義した通りである)のNH-遊離スルホキシイミンが得られる(Org. Lett., 2007, 9 (19), 3809~3811頁)。

【0138】

用語および定義

10

本明細書において具体的に定義されない用語は、本開示および文脈を踏まえて、当業者により示される意味が示される。しかし、明細書に使用されている場合、異なる規定がなければ、以下の用語は、指示された意味を有し、以下の慣例が順守される。

【0139】

「本発明による化合物(複数可)」、「式Iの化合物(複数可)」、「本発明の化合物(複数可)」などという用語は、本発明による式Iの化合物を表し、その互変異性体、立体異性体およびその混合物およびその塩、特に医薬として許容されるその塩、ならびに、そのような互変異性体、立体異性体およびその塩の溶媒和物および水和物を含む、そのような化合物の溶媒和物および水和物を含む。

【0140】

20

「処置(treatment)」および「処置すること(treating)」という用語はいずれも、防止的、すなわち予防的、または治療的、すなわち治癒的および/または緩和的処置を包含する。したがって「処置」および「処置すること」という用語は、前記症状を、特に顕著な形態で既に発症した患者の治療的処置を含む。治療的処置は、特定の徴候の症候を軽減するために対症処置になる、または、徴候の症状を無効にする、もしくは部分的に無効にするため、もしくは疾患の進行を停止させる、もしくは遅くするため原因処置になる。したがって、本発明の組成物および方法は、例えば、治療的処置として一定期間にわたり、ならびに長期治療のために使用される。さらに「処置」および「処置すること」という用語は、予防的処置、すなわち以上に言及された症状を発症するリスクがある患者の処置、したがって前記リスクを低下させることを含む。

30

【0141】

本発明が、処置を必要とする患者という場合、主に、哺乳類、特にヒトにおける処置に関する。

【0142】

「治療有効量」という用語は、(i)特定の疾患もしくは症状を処置もしくは防止する、(ii)特定の疾患もしくは症状を、1つもしくはそれ以上の症候を弱毒化させる、改善するもしくは取り除く、または(iii)本明細書に記載されている特定の疾患または症状の、1つもしくはそれ以上の症候の発症を防止する、もしくは遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。

【0143】

40

本明細書で使用されている「媒介される(mediated)」または「媒介すること(mediating)」または「媒介する(mediate)」という用語は、指示がなければ、(i)特定の疾患もしくは症状の防止を含む処置、(ii)特定の疾患または症状の1つもしくはそれ以上の症候の弱毒化、改善もしくは排除、または(iii)本明細書に記載されている特定の疾患もしくは症状の1つまたはそれ以上の症候の発症の、防止もしくは遅延を指す。

【0144】

本明細書で使用されている「置換されている」という用語は、指定の原子、ラジカルまたは部分におけるいずれか1つまたはそれ以上の水素が、指示された基から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、原子の通常の価数を超えず、許容されるよう

50

に安定な化合物が置換により生じることが条件である。

【0145】

下で定義される基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、基に先行して記載されることが多く、例えば、C_{1～6}-アルキルは、1から6個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。一般に、2個以上の部分基を含む基に対して、最後に名づけられた部分基がラジカル結合点であり、例えば、置換基「アリール-C_{1～3}-アルキル-」は、アリール基がC_{1～3}-アルキル-基に結合したものを意味し、その後の部分が、核、または置換基が結合する基に結合する。

【0146】

本発明の化合物を化学名の形態および式として描写する事例では、相違があれば、式が優先されるものとする。 10

【0147】

アスタリスクは、部分式において、定義した核の分子に連結する結合を示すために使用される。

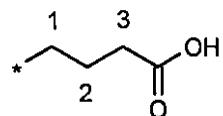
【0148】

置換基の原子の命数法は、置換基が結合する核または基に最も近い原子から始まる。

【0149】

例えば、「3-カルボキシプロピル-基」という用語は、以下の置換基：

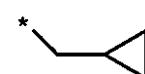
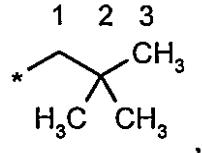
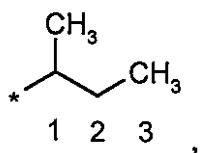
【化43】



20

を表し、式中、カルボキシ基は、プロピル基の3番目の炭素原子に結合する。「1-メチルプロピル-」、「2,2-ジメチルプロピル-」または「シクロプロピルメチル-」基という用語は以下の基：

【化44】



30

を表す。

【0150】

アスタリスクは、部分式において、定義した核の分子に連結する結合を示すために使用される。

【0151】

基の定義において、「式中、各X、YおよびZ基が、～で場合により置換されている」という用語などは、各基X、各基Yおよび各基Zが、各々分離した基として、または各々複合基の一部として、定義されるように置換されていることを表す。例えば、定義「R^eX」は、H、C_{1～3}-アルキル、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{3～6}-シクロアルキル-C_{1～3}-アルキルまたはC_{1～3}-アルキル-O-を表し、式中、各アルキル基は、1個またはそれ以上のL^eXで場合により置換されている」などは、アルキルという用語を含む上述の基の各々が、すなわち、基C_{1～3}-アルキル、C_{3～6}-シクロアルキル-C_{1～3}-アルキルおよびC_{1～3}-アルキル-O-である基の各々において、アルキル部分が、定義したL^eXで置換されていることを意味する。 40

【0152】

具体的に指示されない限り、明細書および添付の特許請求の範囲を通じて、示されている化学式または化学名は、互変異性体ならびに立体、光学的および幾何学的異性体（例え

50

ば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、E / Z異性体など)のすべて、ならびにそれらのラセミ化合物、ならびに別の鏡像異性体の異なる比率の混合物、ジアステレオ異性体の混合物、またはそのような異性体および鏡像異性体が存在する先述の形態のいずれかの混合物、ならびに、医薬として許容されるそれらの塩を含む塩、およびそれらの溶媒和物、例えば、遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む水和物を包含するものとする。

【0153】

「医薬として許容される」という語句は、正しい医学的判断の範囲内において、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に適しており、過剰毒性、刺激、アレルギー性反応もしくは他の問題、または合併症を伴わず、納得できるベネフィット/リスク比につりあったこれららの化合物、材料、組成物および/または剤形を指すために、本明細書に用いられる。10

【0154】

本明細書で使用されている、「医薬として許容される塩」は、親化合物が、医薬として許容されるそれらの酸または塩基塩を作ることにより修飾されている、開示した化合物の誘導体を指す。

【0155】

例えば、本発明の化合物を精製する、または単離するために有用な酸の塩も、本発明の一部である。

【0156】

ハロゲンという用語は、一般的に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。20

【0157】

「C₁ ~ n - アルキル」という用語は、式中、n が 2 から n の整数であり、単独、または別のラジカルと組み合わせて、1 から n 個の C 原子を有する非環式、飽和の分岐鎖状もしくは直鎖状炭化水素ラジカルを表す。例えば、C₁ ~ 5 - アルキルという用語はラジカル、H₃C - 、H₃C - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH(CH₃) - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH(CH₃) - 、H₃C - CH(CH₃) - CH₂ - 、H₃C - C(CH₃)₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH(CH₃) - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH(CH₃) - CH₂ - 、H₃C - CH(CH₃) - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - C(CH₃)₂ - 、H₃C - C(CH₃)₂ - CH₂ - 、H₃C - CH(CH₃) - CH(CH₃) - CH₂ - および H₃C - CH₂ - CH(CH₂CH₃) - を包含する。30

【0158】

「C₁ ~ n - アルキレン」という用語は、式中、n が 2 から n の整数であり、単独、または別のラジカルと組み合わせて、1 から n 個の炭素原子を含む、非環式の、直鎖状または分岐鎖状二価アルキルラジカルを表す。例えば、C₁ ~ 4 - アルキレンという用語は、- (CH₂) - 、 - (CH₂ - CH₂) - 、 - (CH(CH₃)) - 、 - (CH₂ - CH₂ - CH₂) - 、 - (C(CH₃)₂) - 、 - (CH(CH₂CH₃)) - 、 - (CH(CH₃) - CH₂) - 、 - (CH₂ - CH(CH₃)) - 、 - (CH₂ - CH₂ - CH(CH₃)) - 、 - (CH(CH₃) - CH₂ - CH₂) - 、 - (CH₂ - CH(CH₃) - CH₂) - 、 - (CH₂ - C(CH₃)₂) - 、 - (C(CH₃)₂ - CH₂) - 、 - (CH(CH₃)₂ - CH₂ - CH₂) - 、 - (CH(CH₃) - CH(CH₃)) - 、 - (CH₂ - CH(CH₂CH₃)) - 、 - (CH(CH₂CH₃) - CH₂) - 、 - (CH(CH₂CH₂CH₃)) - 、 - (CHCH(CH₃)₂) - および - C(CH₃) - (CH₂CH₃) - を含む。40

【0159】

「C₂ ~ n - アルケニル」という用語は、少なくとも 2 個の炭素原子を有する「C₁ ~ n - アルキル」についての定義において定義される基に使用されるが、前記基のそれらの炭素原子の少なくとも 2 個が、二重結合によって互いに結合する場合である。例えば、C₂ ~ 3 - アルケニルという用語は、- CH = CH₂ 、 - CH = CH - CH₃ 、 - CH₂ - CH = CH₂ を含む。50

【0160】

「 C_{2-n} -アルケニレン」という用語は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 C_1-n -アルキレン」についての定義において定義される基に使用されるが、前記基のそれらの炭素原子の少なくとも2個が、二重結合によって互いに結合する場合である。例えば C_{2-3} -アルケニレンという用語は、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ を含む。

【0161】

「 C_{2-n} -アルキニル」という用語は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 C_1-n -アルキル」についての定義において定義される基に使用されるが、前記基のそれらの炭素原子の少なくとも2個が、三重結合によって互いに結合する場合である。例えば C_{2-3} -アルキニルという用語は、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ を含む。10

【0162】

「 C_{2-n} -アルキニレン」という用語は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 C_1-n -アルキレン」についての定義において定義される基に使用されるが、前記基のそれらの炭素原子の少なくとも2個が、三重結合によって互いに結合する場合である。例えば C_{2-3} -アルキニレンという用語は、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ を含む。

【0163】

単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される「 C_{3-n} -カルボシクリル」という用語は、3からn個のC原子を有する単環式、二環式または三環式、飽和または不飽和炭化水素ラジカルを表す。炭化水素ラジカルは、好ましくは非芳香族である。好ましくは3からn個のC原子は、1または2個の環を形成する。二環式または三環式の環系の事例では、環は単結合を経て互いに結合し、または縮合され、またはスピロ環もしくは架橋環系が形成される。例えば「 C_{3-10} -カルボシクリル」という用語は、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルケニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルを含む。最も好ましくは、 C_{3-n} -カルボシクリルという用語は、 C_{3-n} -シクロアルキル、特に C_{3-7} -シクロアルキルを表す。20

【0164】

「 C_{3-n} -シクロアルキル」という用語は、式中、nが4からnの整数であり、単独で、または別のラジカルと組み合わせて、3からn個のC原子を有する環状、飽和の非分岐炭化水素ラジカルを表す。環状基は、单、二、三またはスピロ環式であり、最も好ましくは单環式である。そのようなシクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチルなどを含む。30

【0165】

二環式という用語は、スピロ環式を含む。

【0166】

「 C_{3-n} -シクロアルケニル」という用語は、式中、nが3からnの整数であり、単独で、または別のラジカルと組み合わせて、3からn個のC原子を有し、そのうち少なくとも2個が、二重結合により互いに結合する環式、不飽和であるが非芳香族、非分岐炭化水素ラジカルを表す。例えば C_{3-7} -シクロアルケニルという用語は、シクロブテンイル、シクロペンテンイル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテンイル、シクロヘプタジエニルおよびシクロヘプタトリエニルを含む。40

【0167】

本明細書で使用されている「アリール」という用語は、単独で、または別のラジカルと組み合わせて、炭素環式芳香族单環式基を表し、これは、6個の炭素原子を含み、芳香族、飽和または不飽和であってよい第2の5または6員の炭素環式基にさらに縮合される。50

アリールは、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルを含むが、それらに限定されない。より好ましくは、本明細書で使用されている「アリール」という用語は、単独で、または別のラジカルと組み合わせて、フェニルまたはナフチル、最も好ましくはフェニルを表す。

【0168】

「ヘテロシクリル」という用語は、N、OもしくはS(O)_r(r=0、1または2)から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和の单、二、三またはスピロ炭素環式、好ましくは单、二またはスピロ環式-環系を意味し、さらにカルボニル基を有し得る。より好ましくは、本明細書で使用されている「ヘテロシクリル」という用語は、単独で、または別のラジカルと組み合わせて、N、OまたはS(O)_r(r=0、1または2)から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和、より一層好ましくは飽和モノ-、ビ-またはスピロ環状-環系を意味し、さらにカルボニル基を有し得る。「ヘテロシクリル」という用語は、可能性がある異性体すべてを含むことが意図されている。そのような基の例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ピペラジノニルおよびモルホリノニルを含む。

【0169】

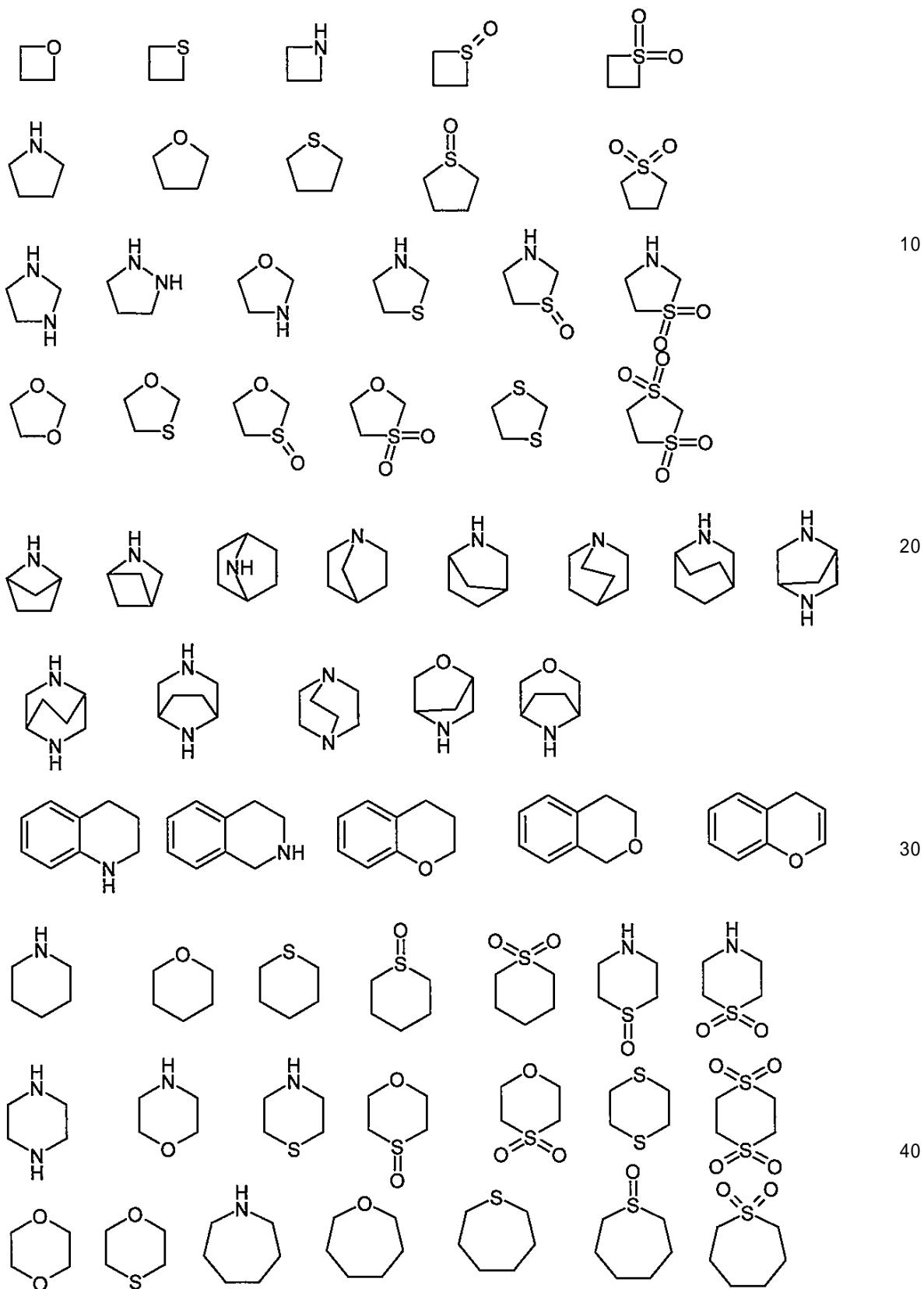
したがって、「ヘテロシクリル」という用語は、適切な価数が維持される限り、各々の形態が共有結合を通していかなる原子にも結合するため、ラジカルとして描写されていない、以下の模範的な構造を含む：

【0170】

10

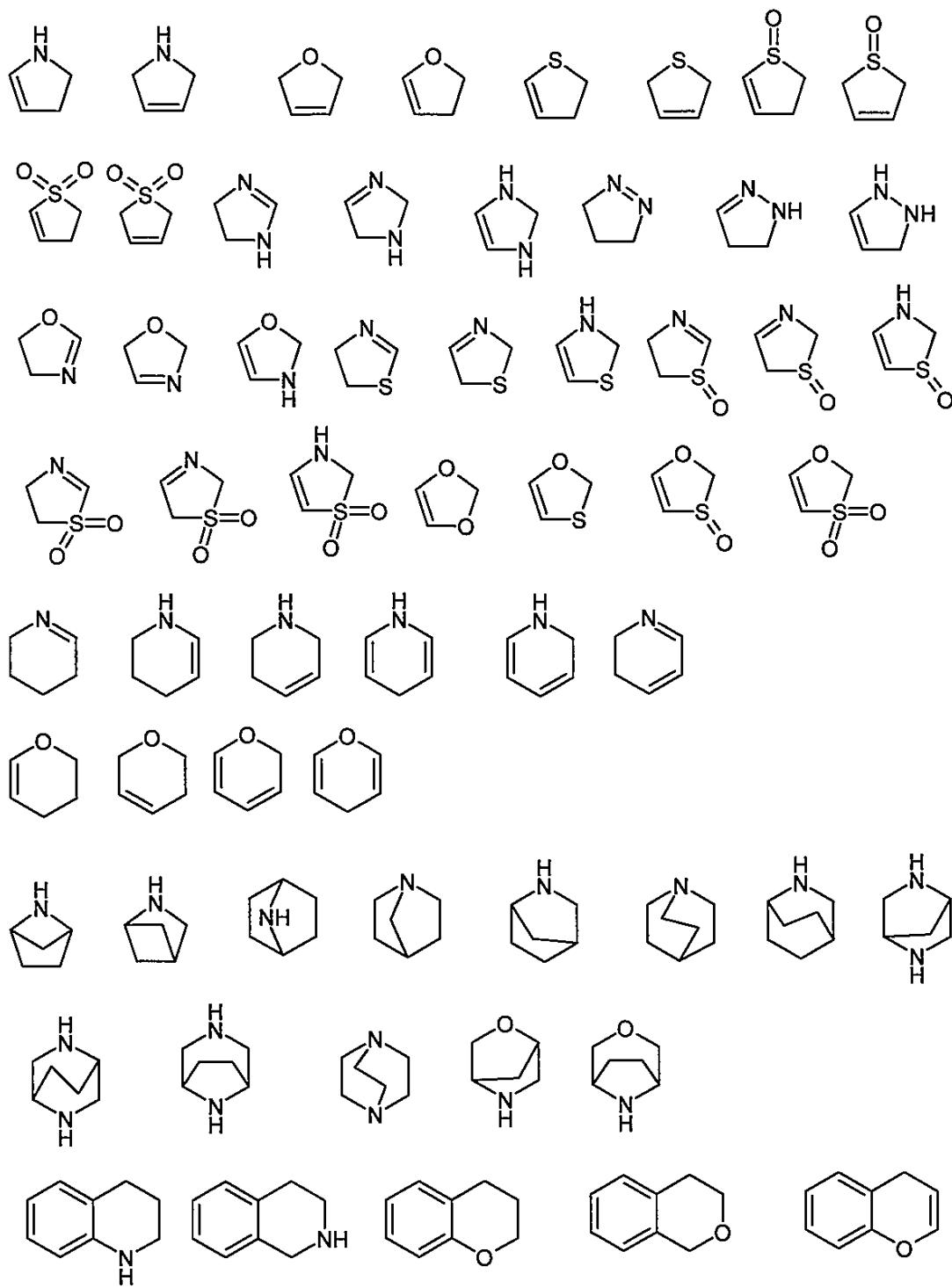
20

【化 4 5】



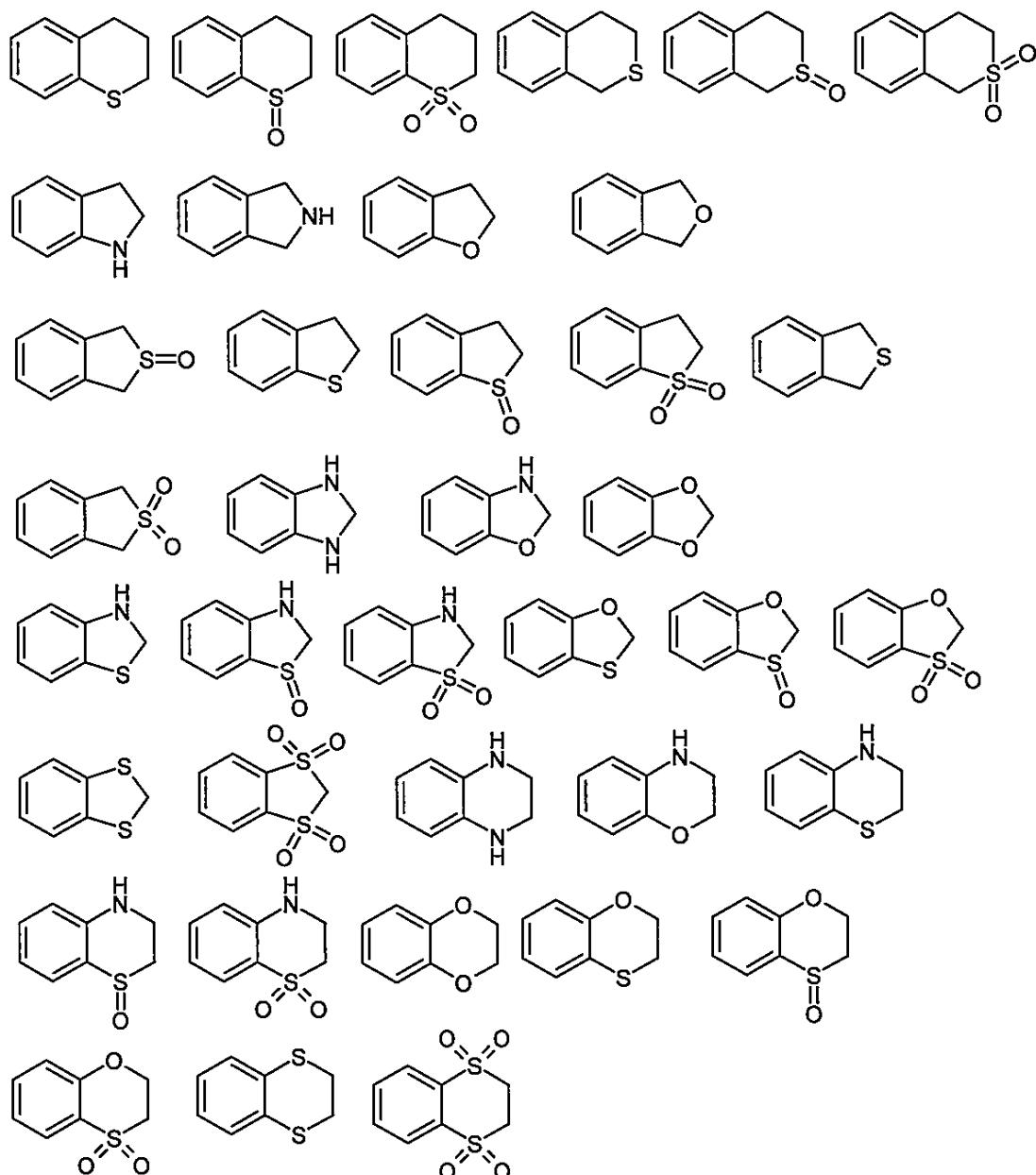
【 0 1 7 1 】

【化 4 6】



【0 1 7 2】

【化47】



【0173】

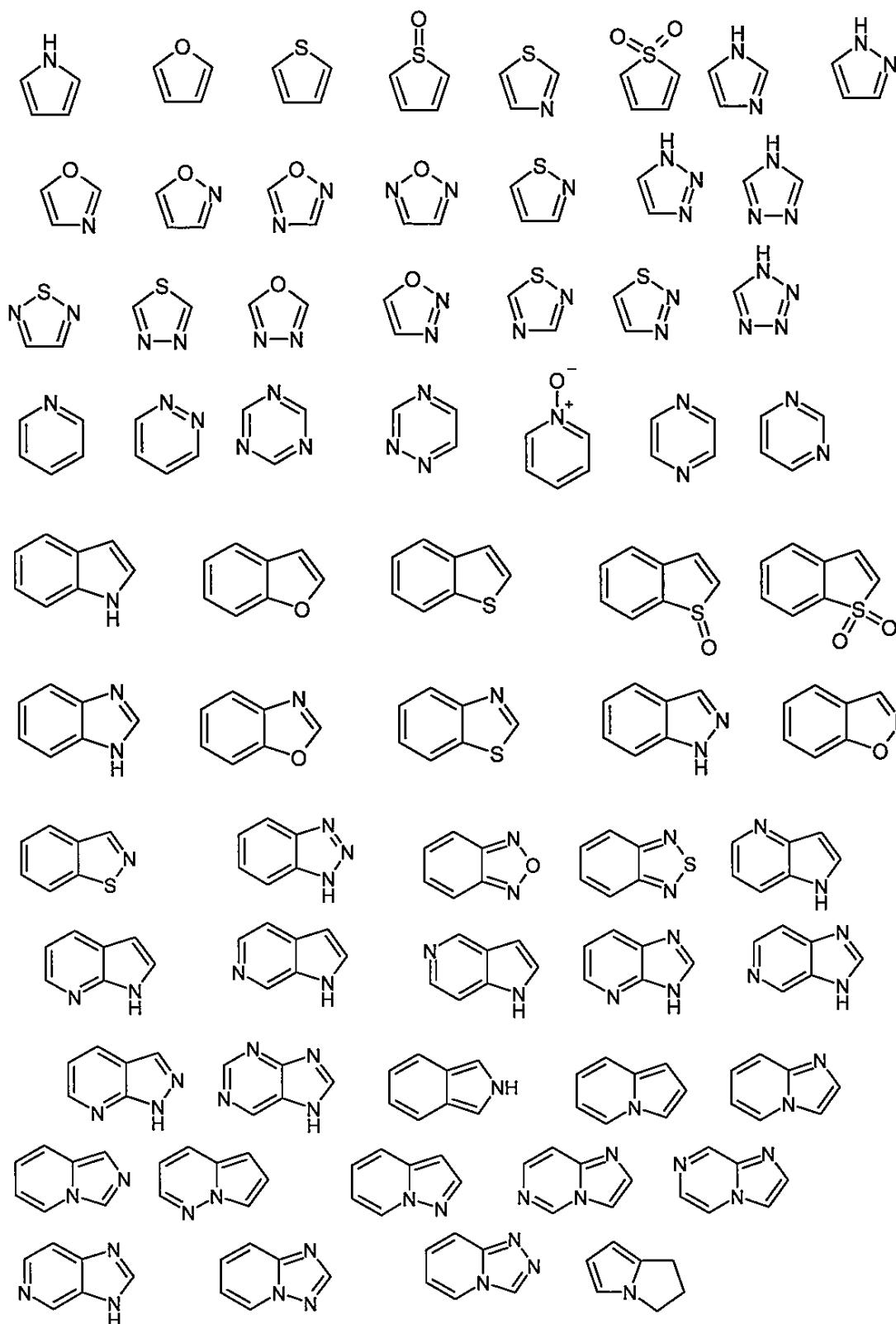
「ヘテロアリール」という用語は、N、OまたはS(O)_r(r = 0、1または2)から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む、単環式または多環式、好ましくは単環式または二環式環系を意味し、ヘテロ原子の少なくとも1個は、芳香族環の一部であり、ならびに前記環系はカルボニル基を有し得る。より好ましくは、本明細書で使用されている「ヘテロアリール」という用語は、単独で、または別のラジカルと組み合わせて、N、OまたはS(O)_r(r = 0、1または2)から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む単環式または二環式環系を意味し、ヘテロ原子の少なくとも1個は芳香族環の一部であり、前記環系はカルボニル基を有し得る。「ヘテロアリール」という用語は、可能性のあるすべての異性体を含むことが意図されている。

【0174】

したがって、「ヘテロアリール」という用語は、適切な価数が維持される限り、各々の形態が共有結合を通していかなる原子にも結合するため、ラジカルとして描写されていない以下の模範的な構造を含む：

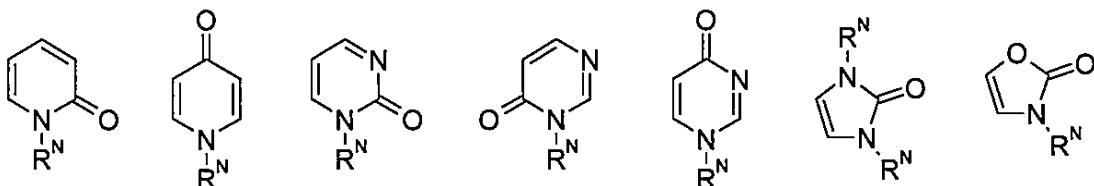
【0175】

【化 4 8】



【0176】

【化49】



$R^N = H$ または C 原子を経て結合した残基

【0177】

10

上で示されている用語の多くは、式または基の定義で、および上で示した意味の 1 つを有する各事例で、互いに独立して、繰り返し使用される。

【0178】

薬理学的活性

以下の方法により、化合物の生物学的活性を判定した：

【0179】

A . M N K 2 a の in vitro キナーゼアッセイ（アッセイ 1）
アッセイ設定：予備活性化 G S T - M N K 2 a を使用して、M N K 2 a のキナーゼ活性の阻害を評価した。白色の 384 - ウエル Opt i Plate F というプレートを PerkinElmer から購入した。A D P - G l o Kinase Assay (超高純度 A T P を含む) を、Promega (V9103) から購入した。活性化 M N K 2 a を W O 2011 / 104340 に記載されているように得た。非標識 e 1 F 4 E ペプチド (NH₂ - T A T K S G S T T K N R - C O N H₂) は、C - 末端 - C O N H₂ 基による W O 2011 / 104340 の Seq. I D No. 5 とは異なり、Thermo Fisher Scientific から購入した。他の材料はすべて、市販の最高グレードのものである。化合物を、連続希釈液中または単回用量濃度で試験した。化合物の保存溶液は 100 % D M S O 中の 10 mM である。化合物の連続希釈を 100 % D M S O 中で製造し、続いて、アッセイ緩衝液中の中間希釈液を 1 : 27.3 とする。アッセイにおける D M S O 最終濃度は < 3 % になるであろう。384 - ウエルプレートにおいて、中間希釈液からの 3 μl の試験化合物は、4 μl の活性化 M N K 酵素 (10 nM の最終濃度) および 4 μl のペプチド (25 μM の最終濃度) / 超高純度 A T P (20 μM の最終濃度) と混合され、すべてがアッセイ緩衝液に溶解される。この工程は、90 分間のインキュベーション時間の後に続き、次いで 10 μl の A D P G l o 試薬が加えられ、続いて 40 分間インキュベーションされる。次いで 20 μl のキナーゼ検出試薬が混和される。プレートを封止し、30 分間のインキュベーション後、発光シグナルを Envision リーダーで測定して、生成された A D P の量を判定する。すべてのインキュベーション工程を室温で行う。アッセイ緩衝液は、20 mM の H E P E S、2 mM の D T T、0.01 % B S A、20 mM の M g C l₂ および 0.1 % Pluronic F - 127 からなる。

20

【0180】

30

各アッセイのマイクロタイタープレートは、高シグナル (100 % C T L、高シグナル) の基準として、化合物 (水中の 1 % D M S O) の代わりにビヒクル対照を有するウェル、ならびに低シグナル (0 % C T L、低シグナル) の基準として強力な M N K 2 阻害薬 (最終的に 20 μM、1 % D M S O) を含むウェルを含む。

40

【0181】

生成された発光シグナルは、産成された A D P の濃度に比例し、活性化 M N K 2 活性と関連している。化合物を伴わない、活性化 M N K 2 の存在下での A T P の消費と比較して、試験化合物の存在下で活性化 M N K 2 の A T P 消費の割合を計算することにより、データの分析を行う。

(R L U (試料) - R L U (低対照)) * 100 / (R L U (高値) - R L U (低対照))

50

[R L U = 相対発光単位]

【 0 1 8 2 】

M N K 2 酵素の阻害薬は、 1 0 0 % C T L (阻害せず) から 0 % C T L (完全な阻害) の値を示すであろう。 1 0 0 % C T L を超える値は、 通常、 化合物 / 試料の特異的な物理化学的性質 (例えば溶解度、 吸光度、 蛍光性) に関連する。

【 0 1 8 3 】

用量反応曲線に基づく I C 5 0 値は、 A s s a y E x p l o r e r というソフトウェアを用いて計算される。

【 0 1 8 4 】

B . M N K 1 の i n v i t r o キナーゼアッセイ (アッセイ 2)

10

M N K 1 のデータは、 M N K 1 Z ' - L Y T E (登録商標) アッセイから得られる。 M N K 1 Z ' - L Y T E (登録商標) スクリーニングプロトコールおよびアッセイ条件も、 w w w . i n v i t r o g e n . c o m に記載されている。

【 0 1 8 5 】

アッセイは、 以下のように記載されている :

Z ' - L Y T E (登録商標) は、 蛍光ベースの結合酵素フォーマットを用い、 タンパク質分解切断に対するリン酸化および非リン酸化ペプチドの感受性の差に基づいている生化学的アッセイである。 2 個のフルオロフォアを各末端に 1 個用いて、 F R E T のペアを作り、 ペプチド基質を標識する。

【 0 1 8 6 】

20

一次反応では、 キナーゼは、 A T P の - リン酸塩を、 合成 F R E T - ペプチド中の単一のチロシン、 セリンまたはトレオニン残基に移す。 二次反応では、 部位特異的プロテアーゼは、 非リン酸化 F R E T - ペプチドを認識し、 切断する。 F R E T - ペプチドのリン酸化は、 発色試薬による切断を抑制する。 切断により、 F R E T - ペプチドにおける供与体 (すなわちクマリン) および受容体 (すなわちフルオレセイン) フルオロフォアの間で F R E T が妨害される一方、 切断されないリン酸化 F R E T - ペプチドは、 F R E T を維持する。 供与体フルオロフォアを 4 0 0 n m で励起した後における、 供与体放出対受容体放出の比 (放出比) を計算するレシオメトリック法を使用して、 下の方程式で示されているように反応の進展を定量化する。

放出比 = クマリン放出 (4 4 5 n m) / フルオレセイン放出 (5 2 0 n m)

30

【 0 1 8 7 】

アッセイ設定 : 予備活性化 G S T - M N K 1 a を使用して、 M N K 1 a のキナーゼ活性の阻害を評価した。 p H 7 . 5 である 5 0 m M の H E P E S 、 0 . 0 1 % B R I J - 3 5 、 1 0 m M の M g C l ₂ 、 4 m M の M n C l ₂ 、 1 m M の E G T A 、 2 m M の D T T 中で 2 倍の M K N K 1 (M N K 1) の混合物を製造する。 1 0 μ L の最終キナーゼ反応は、 p H 7 . 5 である 5 0 m M の H E P E S 、 0 . 0 1 % B R I J - 3 5 、 1 0 m M の M g C l ₂ 、 2 m M の M n C l ₂ 、 1 m M の E G T A 、 1 m M の D T T 中の 1 3 . 5 ~ 5 4 n g の M K N K 1 (M N K 1) および 2 μ M の S e r / T h r 0 7 からなる。 1 時間にわたるキナーゼ反応インキュベーション後に、 1 : 3 2 7 6 8 に希釈した 5 μ L の発色試薬 A を加える。

40

【 0 1 8 8 】

アッセイ条件

試験化合物 :

ウェルにおける 1 % D M S O (最終) 中で、 試験化合物をスクリーニングする。

ペプチド / キナーゼ混合物 :

ペプチド / キナーゼ混合物を、 M N K 1 キナーゼ緩衝液中ですべて 2 倍の作用濃度に希釈する。

A T P 溶液 :

A T P 溶液をすべて、 キナーゼ緩衝液 (p H 7 . 5 である 5 0 m M の H E P E S 、 0 . 0 1 % B R I J - 3 5 、 1 0 m M の M g C l ₂ 、 1 m M の E G T A) 中で 4 倍の作用濃度

50

に希釈する。

発色試薬溶液：

発色試薬を発色緩衝液中で希釈する。

【0189】

アッセイプロトコール：

バーコード化したCorning低体積NBS、384 - ウェルプレート(Corning Cat. # 3676)

1. 2.5 μL - 4倍の試験化合物

2. 5 μL - 2倍のペプチド/キナーゼ混合物

3. 2.5 μL - 4倍のATP溶液

10

4. 30秒間にわたるプレート振とう

5. 室温にて60分間にわたるキナーゼ反応インキュベーション

6. 5 μL - 発色試薬溶液

7. 30秒間にわたるプレート振とう

8. 室温にて60分間にわたる発色反応インキュベーション

9. 蛍光プレートリーダーを読み取り、データを分析する

【0190】

データ分析

以下の方程式を、データポイントの各セットに使用する：

バックグラウンド蛍光に対する補正： $F_I_{\text{試料}} - F_I_{\text{TCF1対照}}$

20

放出比(バックグラウンド蛍光に対して補正した値を使用)：クマリン放出(445 nm) / フルオレセイン放出(520 nm)

%リン酸化(%Phos)：

$1 - ((\text{放出比} \times F_{100\%}) - C_{100\%}) / ((C_0\% - C_{100\%}) + [\text{放出比} \times (F_{100\%} - F_0\%)]) * 100$

%阻害：

$1 - (\% \text{Phos}_{\text{試料}} / \% \text{Phos}_{\text{0\%阻害}})_{\text{対照}} * 100$

F_I = 蛍光強度

$C_{100\%} = 100\% \text{Phos}$. 対照の平均クマリン放出シグナル

30

$C_0\% = 0\% \text{Phos}$. 対照の平均フルオレセイン放出シグナル

$F_{100\%} = 100\% \text{Phos}$. 対照の平均クマリン放出シグナル

$F_0\% = 0\% \text{Phos}$. 対照の平均フルオレセイン放出シグナル

【0191】

グラフ化ソフトウェア

SelectScreen(登録商標)Kinase Profiling Serviceは、IDBSからXLfitを使用する。用量反応曲線は、モデルナンバー205(S字用量反応モデル)に当てはまる曲線である。曲線の下が、-20%から20%の阻害の間に当てはまらない場合、0%阻害とされる。曲線の上が70%から130%の阻害の間に当てはまらない場合、100%阻害とされる。

40

【0192】

MNKタンパク質の活性は、他のin vitroキナーゼアッセイフォーマットによってもアッセイされる。例えば、適切なキナーゼアッセイは、Knaufら、Mol Cell Biol. 2001年8月; 21(16): 5500~11頁またはScheperrら、Mol Cell Biol. 2001年2月; 21(3): 743~54頁の文献に記載されている。一般に、MNKキナーゼアッセイは、下にさらに記載されている修飾を含んでも含まなくてもよいMNK基質、例えばタンパク質またはペプチド、または他のものがin vitroで酵素活性を有するMNKタンパク質によりリン酸化されるように行われる。次いで、候補作用剤の活性が、MNKタンパク質の酵素活性を低下させる、能力により判定される。キナーゼ活性は、リン酸化による、基質の化学的、物理的ま

50

たは免疫学的性質の変化で検出される。

【0193】

一例では、キナーゼ基質は、基質のリン酸化状態の分析に適しているシグナルを生成するため、設計された、または内因性の特徴を有して、結合または検出を促進することができる。これらの特徴は、ビオチン分子またはその誘導体、グルタチオン-S-転移酵素部分、6個以上連続するヒスチジン残基部分、エピトープタグとして機能するアミノ酸配列またはハプテン、蛍光色素、酵素または酵素断片であるが、それらに限定されない。キナーゼ基質は、分子スペーサーアームを有するこれらの、または他の特徴と結び付いて、立体障害を避けることができる。

【0194】

10

別の例では、キナーゼ基質は、フルオロフォアを用いて標識される。溶液中において、標識した基質への試薬の結合には、文献に記載されているように、蛍光偏光の技術が続く。この例の変形では、当業者に間接蛍光偏光として公知の技術により、蛍光トレーサ分子は、検体がキナーゼ活性を検出するように、基質と競合することができる。

【0195】

さらに別の例では、放射性^{-ATP}がキナーゼ反応に使用され、放射性リン酸塩を試験基質に組み込むことによる試験薬の効果が、対照状態に比較して判定される。

【0196】

本発明の化合物は、MNK1および/またはMNK2キナーゼ活性の阻害に対して、in vitro生物学的スクリーニングアッセイで低いIC₅₀値を示すことが示されている。以下の表は、模範的な化合物に対する試験結果を含む。

20

【0197】

C. 生物学的データ

【表3】

表1: アッセイ1で得られる本発明の化合物の生物学的データ。

#	Mnk2 IC ₅₀ [nM]						
1.01	5.5 nM	2.14	3.7 nM	2.31	2.1 nM	2.48	1.3 nM
1.02	2.4 nM	2.15	1.4 nM	2.32	4.1 nM	2.49	2.3 nM
1.03	1.6 nM	2.16	3.5 nM	2.33	1.6 nM	2.50	2 nM
1.04	2.4 nM	2.17	2.1 nM	2.34	2 nM	2.51	6.9 nM
2.01	2.5 nM	2.18	1.3 nM	2.35	1.5 nM	2.52	2.3 nM
2.02	12.6 nM	2.19	2.8 nM	2.36	1.8 nM	2.53	1.6 nM
2.03	1.2 nM	2.20	3.8 nM	2.37	4.1 nM	2.54	1.6 nM
2.04	1.2 nM	2.21	1.9 nM	2.38	2 nM	2.55	1.6 nM
2.05	2.5 nM	2.22	2.5 nM	2.39	2.4 nM	2.56	2.7 nM
2.06	1.2 nM	2.23	2 nM	2.40	1.3 nM	2.57	1.1 nM
2.07	2.7 nM	2.24	4.4 nM	2.41	1.6 nM	2.58	2.4 nM
2.08	1.4 nM	2.25	0.8 nM	2.42	1.2 nM	2.59	1.4 nM
2.09	1.8 nM	2.26	1 nM	2.43	2.3 nM	3.01	3.3 nM
2.10	3.3 nM	2.27	3.9 nM	2.44	1.4 nM	3.02	2.6 nM
2.11	1.9 nM	2.28	2.2 nM	2.45	1.7 nM	3.03	6.5 nM
2.12	2.3 nM	2.29	2.6 nM	2.46	2 nM	3.04	2.1 nM
2.13	1.7 nM	2.30	1.3 nM	2.47	1.4 nM		

【0198】

【表4】

表2: アッセイ2で得られる本発明の選択化合物の生物学的データ。

#	Mnk1 IC ₅₀ [nM]						
1.01	162 nM	2.20	57 nM	2.38	55 nM	2.48	22 nM
1.02	51 nM	2.21	33 nM	2.39	66 nM	2.50	44 nM
1.03	54 nM	2.25	18 nM	2.40	16 nM	2.57	22 nM
2.02	25 nM	2.26	64 nM	2.42	52 nM	2.58	38 nM
2.06	18 nM	2.27	87 nM	2.44	41 nM	3.01	180 nM
2.09	14 nM	2.32	65 nM	2.45	17 nM	3.02	113 nM
2.11	56 nM	2.35	74 nM	2.46	37 nM	3.03	282 nM
2.15	42 nM	2.36	15 nM	2.47	28 nM	3.04	118 nM

【0199】

【表5】

表3: アッセイ2で得られる1μMの化合物濃度においてMNK1の%阻害

#	Mnk1 %Inh	#	Mnk1 %Inh	#	Mnk1 %Inh	#	Mnk1 %Inh
2.01	103	2.14	98	2.29	96	2.49	95
2.03	105	2.16	102	2.30	105	2.51	77
2.04	105	2.17	94	2.31	96	2.52	100
2.05	106	2.18	95	2.33	106	2.53	105
2.08	107	2.19	102	2.34	94	2.54	91
2.10	96	2.22	98	2.37	88	2.55	104
2.12	95	2.23	105	2.41	106	2.56	97
2.13	103	2.24	100	2.43	97	2.59	108

10

【0200】

処置の方法において使用される化合物

M N K 1 (M N K 1 a もしくは M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) キナーゼの活性を阻害する能力を鑑みると、本発明による一般式 I の化合物（その対応する塩を含む）は、理論上は、M N K 1 (M N K 1 a もしくは M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) キナーゼの阻害により影響が及ぼされるまたは媒介される疾患または症状すべての処置に適している。

20

【0201】

したがって、本発明は、薬剤としての一般式 I の化合物に関する。

【0202】

さらに、本発明は、M N K 1 (M N K 1 a もしくは M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) キナーゼの阻害により媒介される疾患または症状を、患者、好ましくはヒトにおいて処置および / または防止するための、本発明による一般式 I の化合物または医薬組成物の使用に関する。

30

【0203】

さらに別の態様において、本発明は、M N K 1 (M N K 1 a もしくは M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) キナーゼの阻害により媒介される疾患または症状を、哺乳類において処置するための方法であって、そのような処置を必要とする患者、好ましくはヒトに、本発明の治療有効量の化合物または医薬組成物を投与する工程を含む方法において使用される化合物に関する。

【0204】

M N K 1 (M N K 1 a もしくは M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) キナーゼ阻害の阻害因子により媒介される疾患および症状は、代謝性疾患または症状を包含する。

40

【0205】

本発明は、疾患、障害および / または症状の処置および / または防止に有用な化合物を対象とし、M N K 1 (M N K 1 a もしくは M N K 1 b) および / または M N K 2 (M N K 2 a もしくは M N K 2 b) キナーゼ活性の阻害は、代謝性疾患、例えば肥満、摂食障害、悪液質、真性糖尿病、代謝症候群、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、脂質異常症、骨関節症、胆管結石および / または睡眠時無呼吸、ならびに反応性酸素化合物（ROS 防御）に関連した疾患、例えば真性糖尿病、神経変性疾患および癌の処置を含めて治療上の利益になるが、それらに限定されない。

【0206】

50

本発明の医薬組成物は、肥満、真性糖尿病、ならびに上で明記した他の炭水化物および脂質代謝の代謝性疾患、特に真性糖尿病および肥満を予防および処置するために特に有用である。

【 0 2 0 7 】

したがって、本発明のより好ましい実施形態において、代謝性疾患を予防または治療する医薬組成物を生成するための本発明の化合物の使用が提供される。

【 0 2 0 8 】

さらに、本発明のさらなる態様において、サイトカイン媒介性障害、例えば炎症性疾患を処置または防止する医薬組成物を生成するための本発明の化合物の使用が提供される。

【 0 2 0 9 】

したがって、本発明の医薬組成物は、炎症性疾患、特に慢性または急性炎症、慢性炎症性関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節症、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎；乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、炎症性腸疾患、クローン病および関連症状、潰瘍性結腸炎、結腸炎、憩室炎、腎炎、尿道炎、卵管炎、卵巣炎、子宮筋層内膜炎、脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡および関連障害、多発性硬化症、喘息、髄膜炎、脊髓炎、脳脊髓炎、脳炎、静脈炎、静脈血栓症、慢性閉塞性疾患（COPD）、炎症性肺疾患、アレルギー性鼻炎、心内膜炎、骨髄炎、リウマチ熱、リウマチ性心外膜炎、リウマチ性心内膜炎、リウマチ性心筋炎、リウマチ性僧帽弁疾患、リウマチ性大動脈弁疾患、前立腺炎、前立腺膀胱炎、脊椎関節症、強直性脊椎炎、滑膜炎、腱滑膜炎、筋炎、咽頭炎、リウマチ性多発性筋痛、肩腱炎もしくは滑液包炎、痛風、偽痛風、血管炎、肉芽腫性甲状腺炎、リンパ球性甲状腺炎、浸潤性線維性甲状腺炎、急性甲状腺炎；橋本甲状腺炎、川崎病、レイノー現象、シェーゲレン症候群から選択される甲状腺の炎症性疾患、神経炎症性疾患、敗血症、結膜炎、角膜炎、虹彩毛様体炎、視神経炎、耳炎、リンパ節炎、鼻咽頭炎、静脈洞炎、咽頭炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管支炎、肺臓炎、口内炎、歯肉炎、食道炎、胃炎、腹膜炎、肝炎、胆石症、胆囊炎、糸球体腎炎、グッドパスチャーブ、半月体糸球体腎炎、腎炎、皮膚炎、子宮筋層内膜炎、子宮筋層炎、子宮炎、子宮頸炎、子宮頸内膜炎、子宮頸外膜炎、子宮傍結合組織炎、結核、腫瘍、外陰炎、珪肺症、サルコイドーシス、塵肺症、炎症性多発性関節障害、乾癬性関節症、腸線維症、気管支拡張症および腸疾患性関節症（enteropathic arthropathy）を予防または治療するために有用である。

【 0 2 1 0 】

既に上で明記されているように、本発明の組成物は、慢性または急性炎症、慢性炎症性関節炎、関節リウマチ、乾癬、COPD、炎症性腸疾患、敗血症性ショック、クローン病、潰瘍性結腸炎、多発性硬化症および喘息から選択される疾患を処置または防止するために特に有用である。

【 0 2 1 1 】

したがって、本発明のより好ましい実施形態において、慢性または急性炎症、慢性炎症性関節炎、関節リウマチ、乾癬、COPD、炎症性腸疾患、敗血症性ショック、クローン病、潰瘍性結腸炎、多発性硬化症および喘息から選択される炎症性疾患を予防または治療する医薬組成物を生成するための本発明による化合物の使用が提供される。

【 0 2 1 2 】

さらに、本発明のさらなる態様において、癌、ウイルス性疾患または神経変性疾患を処置または防止する医薬組成物を生成するための、本発明の化合物の使用が提供される。

【 0 2 1 3 】

本発明のさらなる態様において、MNK1（MNK1aもしくはMNK1b）および/またはMNK2（MNK2a、MNK2b）またはそれらのさらなる変異体のキナーゼ活性を阻害する、特に代謝性疾患、造血障害、癌ならびにそれらの続発性合併症および障害を予防または治療する、医薬組成物を生成するための本発明の化合物の使用が提供される。それによる炭水化物および/または脂質代謝の代謝性疾患の予防および治療が好ましい。

【 0 2 1 4 】

10

20

30

40

50

本発明の目的のために、治療的に有効な投与量は、一般的に約1から2000mg/日、好ましくは約10から約1000mg/日、最も好ましくは約10から約500mg/日になると考えられ、1回用量またはそれ以上の用量で投与される。

【0215】

しかし、任意の特定の患者に対する、本発明の化合物の具体的な用量段階は、多彩な要因、例えば年齢、性別、体重、一般健康状態、食生活、処置される患者の個々の反応、投与時間、処置される疾患の重症度、適用される特定の化合物の活性、剤形、適用様式および併用薬に左右されることは理解されるであろう。所定の状況に対する治療有効量は、日常的な実験により容易に判定され、普通の臨床家または医師の技術および判断の範囲内である。あらゆる事例において、化合物または組成物は、患者特有の症状に基づいて、治療有効量を送達させる投与量および手段で投与されるであろう。10

【0216】

本発明の化合物および追加の治療薬は、ある単一剤形で製剤化される、または別々の剤形で存在し、同時に（すなわち同一時間に）もしくは逐次的に投与されることは、当業者により理解されるであろう。

【0217】

本発明の医薬組成物は、意図された投与方法に適しているあらゆる形態であってよい。

【0218】

1種またはそれ以上の追加の治療薬のあらゆる組合せを含む、本発明による化合物、組成物は、経口、経皮、吸入、非経口または舌下経路により投与される。可能性のある投与方法のうち、経口または静脈内投与が好ましい。20

【0219】

医薬組成物

場合により、1種またはそれ以上のさらなる治療薬と組み合わせた、式Iの化合物を投与するために適切な製造は、当業者に明らかであり、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤および散剤などの経口製剤を含み、特に固形、例えば錠剤またはカプセル剤が好ましい。医薬として活性化合物（複数可）の含有量は、有利なことには、全体として組成物の0.1から90重量%、例えば1から70重量%の範囲である。

【0220】

適切な錠剤は、例えば、公知の賦形剤を有する、式Iによる1種またはそれ以上の化合物、例えば不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュvant、界面活性剤、結合剤および/または滑沢剤を混合することにより得られる。錠剤は、いくつかの層からなることもある。望ましい製造物に適している特定の賦形剤、担体および/または希釈剤は、当業者には、専門家としての知識に基づいてなじみがあるであろう。好ましいものは、望ましい特定の製剤および投与方法に適しているものである。本発明による製造物または製剤は、当業者になじみがある公知の方法そのものを使用して、例えば、本発明による式Iの少なくとも1種の化合物、またはそのような化合物の医薬として許容される塩、および1種またはそれ以上の賦形剤、担体および/または希釈剤を混合する、または組み合わせることにより製造される。30

【0221】

併用療法

本発明の化合物は、1種またはそれ以上の、好ましくは1種の追加の治療薬とさらに組み合わせられる。一実施形態によれば、追加の治療薬は、以上に記載されている疾患または症状、特に代謝性疾患または症状、例えば真性糖尿病、肥満、糖尿病性合併症、高血圧、高脂血症に関連するものの処置に有用な治療薬の群から選択される。そのような組合せに適している追加の治療薬は、具体的には、例えば、言及された徴候の1つに対して、1種またはそれ以上の活性物質の治療効果を増強するもの、および/または1種またはそれ以上の活性物質の投与量を低下させるものを含む。

【0222】

10

20

30

40

50

そのような組合せに適している他の活性物質は、例えば、インスリン、長時間および短時間作用型インスリン類似体、スルホニル尿素、ビグアニド、DPP-IV阻害薬、SGLT2阻害薬、11-HSD阻害薬、グルコキナーゼ活性化物質、AMPK活性化物質、GLP-1受容体作動薬、GIP受容体作動薬、DGA阻害薬、PPAR作動薬、PPAR作動薬のような抗糖尿病薬、およびチアゾリジンジオンに由来する他の抗糖尿病薬、脂質低下薬、例えばスタチン、フィブリート系薬、イオン交換樹脂ニコチン酸誘導体またはHMG-CoA還元酵素阻害薬、心血管治療薬、例えば硝酸塩、降圧薬、例えば遮断薬、ACE阻害薬、Ca-チャネル遮断薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、血小板凝集阻害薬、または抗新生物薬、例えばアルカロイド、アルキル化剤、抗生物質、または代謝拮抗薬または抗肥満薬を含む。さらに好ましい組成物は、追加の治療薬が、ヒスタミン拮抗薬、プラジキニン拮抗薬、セロトニン拮抗薬、ロイコトリエン、抗喘息薬、NSAID、解熱薬、コルチコステロイド、抗生物質、鎮痛薬、尿酸排泄薬、化学療法薬、抗痛風薬、気管支拡張薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、ステロイド、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ロイコトリエン拮抗薬、細胞増殖抑制薬、抗新生物薬、mTOR阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、サイトカインに対するそれらの抗体または断片、およびサイトカイン受容体の可溶性部分（断片）から選択される組成物である。

【0223】

より具体的には、化合物、例えばヒトNPHインスリン、ヒト長時間作用性もしくは超長時間作用性インスリン、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、インスリンクルリジン、インスリンデテミルもしくはインスリンクラルギン、メトホルミン、フェンホルミン、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン、アレグリタザル、アログリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、エクセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、プラムリンチド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド（グリブリド）、グリクラジド、グリメピリド、グリビジド、グリキドン、トラザミド、トルブタミド、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、エスマロール、セリプロロール、タリノロール、オクスピレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、ブロブロノロール、ベンブトロール、メピンドロール、ソタロール、カルテオロール、ナドロール、カルベジロール、ニフェジピン、ニトレングピン、アムロジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、ジルチアゼム、エナラプリル、ペラバミル、ガロバミル、キナプリル、カプトプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、ラミプリル、ペリンドプリル、フォシノプリル、トランドラブリル、イルベサルタン、ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、ヒドロクロロチアジド、ピレタニド、クロロタリドン、メフルシド、フロセミド、ベンドロフルメチアジド、トリアムテレン、ジヒドララジン、アセチルサリチル酸、チロフィバン-HC1、ジピラミドール、チクロビジン、イロプロストトロメタモール、エプチフィバチド、クロピドグレル、ピラテカム、アブシキシマブ、トラピジル、シムバスタチン、ベザフィブレート、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル、エトフィリン、クロフィブレート、エトフィブレート、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、コレステルアミン、コレステチポール-HC1、ニコチン酸キサンチノール、ニコチン酸イノシトール、アシピモックス、ネビボロール、グリセロナイトレート、イソソルビドモノニトレート、硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリチル、インダパミド、シラザブリル、ウラピジル、エプロサルタン、ニルバジピン、メトプロロール、ドキサゾシン、モルシドミン、モキサベリン、アセブトロール、プラゾシン、トラピジル、クロニジン、ビンカアルカロイドおよび類似体、例えばビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ポドフィロトキシン誘導体、エトポシド、テニポシド、アルキル化剤、ニトロソウレア、N-欠損類似体（N-lost analogue）、シクロプロンファミド（cyclophosphamide）、エストラムスチン、メルファラン、イホスファミド、ミトキサントロン、イダルビシン、ドキソルビシン、プレオマイシン、マイトイシン、ダクチノマイシン、ダプトマイシン、ドセタキセル、パクリタキセル、カルボプラチン、

10

20

30

40

50

シスプラチン、オキサリプラチン、B B R 3 4 6 4、サトラプラチン、ブスルファン、トレオスルファン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、クロランブシル、クロルメチニン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ベンダムスチン、ウラムスチン、チオ T E P A、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ルビテカン、エトポシド、テニポシド、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、ゲムツズマブ、アミノレブリン酸、アミノレブリン酸メチル、ポルフィミーナトリウム、ベルテボルフィン、アキシチニブ、ボスチニブ、セディラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラバチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、レチノイド（アリトレチノイン、トレチノイン）、アルトレタミン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスバラギナーゼ（ペグアスバラガーゼ）、ベキサロテン、ボルテゾミブ、デニロイキンジフチトクス、エストラムスチン、イキサベピロン、マソプロコール、ミトタン、テストラクトン、チピファルニブ、アベチムス、デフォロリムス、エベロリムス、グスペリムス、ピメクロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、代謝拮抗薬、例えばシタラビン、フルオロウラシル、フルオロアラビン、ゲムシタビン、チオグアニン、カペシタビン、例えばアドリアマイシン／ダウノルビシン、シトシンアラビノシド／シタラビン、4 - H C、または他のホスファミドの組合せが好ましい。
10

【 0 2 2 4 】

他の特に好ましい化合物は、例えばクレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネット、プロメタジン、セチリジン、アステミゾール、レボカバスチン、ロラタジン、テルフェナジン、アセチルサリチル酸、サリチル酸ナトリウム、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、メサラジン、スルファサラジン、オサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、トルメチニン、ケトロラック、ベタメタゾン、ブデソニド、クロモグリシニン酸（chromoglycic acid）、ジメチコン、シメチコン、ドンペリドン、メトクロプラミド、アセメタシン、オキサセブロール、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、オキサプロジン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アザプロパゾン、ニメスリド、メタミゾール、レフルノミド、エトリコキシブ、ロナゾラク、ミソプロストール、パラセタモール、アセクロフェナク、バルデコキシブ、パレコキシブ、セレコキシブ、プロピフェナゾン、コデイン、オキサプロジン、ダブソン、プレドニゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デクスイブプロフェン、デキサメタゾン、フルニソリド、アルブテロール、サルメテロール、テルブタリン、テオフィリン、カフェイン、ナプロキセン、硫酸グルコサミン、エタネルセプト、ケトプロフェン、アダリムマブ、ヒアルロン酸、インドメタシン、プログルメタシンジマレエート、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、インフリキシマブ、エトフェナメート、オーラノフィン、金、[2 2 4 R a] 塩化ラジウム、チアプロフェン酸、デクスケトプロフェン（トロメタモール）、クロブレドノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、金チオグルコース、コルヒチン、アロブリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、カルバマゼピン、ロルノキシカム、フルオコルトロン、ジクロフェナク、エファリズマブ、イダルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、マイトイマイシン、ダクチノマイシン、ダプトマイシン、シタラビン、フルオロウラシル、フルオロアラビン、ゲムシタビン、チオグアニン、カペシタビン、アドリアマイシン／ダウノルビシン、シトシンアラビノシド／シタラビン、4 - H C または他のホスファミド、ペニシラミン、ヒアルロン酸製造物、アルテパロン、グルコサミン、M T X、T N F - 受容体の可溶性断片（例えばエタネルセプト（Enbrel））ならびにT N F に対する抗体（例えばインフリキシマブ（Remicade）、ナタリズマブ（Tysabri）およびアダリムマブ（Humira））の化合物である。
20

【 実施例 】

【 0 2 2 5 】

50

序文 :

以下に記載されている化合物は、イオン化後に質量分光計で、それらの特徴的な質量により、ならびに分析 HPLC でのそれらの保持時間により特徴づけられる。

【0226】

略語の列挙

A C N	アセトニトリル	
A c O H	酢酸	
a q .	水溶液	
B O C	t e r t - ブトキシ - カルボニル -	
	摂氏 ~ 度	10
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D C M	ジクロロメタン	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M P U	1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピ	
リミジノン		
E S I - M S	エレクトロスプレーイオン化質量分析	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
F C	フラッシュクロマトグラフィー、さらなる詳細が示されない場合は S	20
i O ₂ が使用される		
h	時間	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L	リットル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
m l	ミリリットル	
M S	質量スペクトル	
μ W	電子レンジで反応を行った	
n . d .	判定されず	30
N H ₄ O H	水中の NH ₃ 溶液	
N M P	N - メチル - 2 - ピロリジノン	
p s i	重量ポンド每平方インチ	
R T	室温(約 20)	
R _t	保持時間	
T F / T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
X a n t p h o s	4 , 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン	
X t a l F l u o r - E	(ジエチルアミノ)ジフルオロスルホニウムテトラフルオロボ	40
	レート	
【0227】		
H P L C 方法		
	H P L C - A : D A - および M S - 検出器、X B r i d g e C 18_3 . 0 × 3 0 m	
	m 、 2 . 5 μ m (W a t e r s) 、 6 0 を有する Ag i l e n t 1 2 0 0	
【0228】		

【表6】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%TFA]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	97.0	3.0	2.2
0.2	97.0	3.0	2.2
1.2	0.0	100.0	2.2
1.25	0.0	100.0	3.0
1.4	0.0	100.0	3.0

【0229】

HPLC - G : DA - およびMS - 検出器、Sunfire C18_4.6 × 30m 10m、2.5 μm (Waters)、60 を有するWaters 1525

【0230】

【表7】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%TFA]	%溶液[メタノール]	流量[ml/分]
0.0	95.0	5.0	4.0
0.05	95.0	5.0	3.0
2.05	0.0	100.0	3.0
2.1	0.0	100.0	4.5
2.4	0.0	100.0	4.5

20

【0231】

HPLC - H : DA - およびMS - 検出器、XBridge C18_3 × 30mm、2.5 μm (Waters)、60 を有するAgilent 1200

【0232】

【表8】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%TFA]	%溶液[メタノール]	流量[ml/分]
0.0	95.0	5.0	2.2
0.3	95.0	5.0	2.2
1.5	0.0	100.0	2.2
1.55	0.0	100.0	2.9
1.65	0.0	100.0	2.9

30

【0233】

HPLC - K : 3100MS、XBridge BEH C18_3.0 × 30mm、1.7 μm (Waters)、60 を有するWaters Acuity

【0234】

【表9】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%NH ₄ OH]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	95.0	5.0	1.5
0.7	0.1	99.9	1.5
0.8	0.1	99.9	1.5
0.81	95.0	5.0	1.5
1.1	95.0	5.0	1.5

40

【0235】

HPLC - M : DA - およびMS - 検出器、XBridge C18_3.0 × 30m m、2.5 μm (Waters)、60 を有するAgilent 1200

【0236】

【表10】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%NH ₄ OH]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	97.0	3.0	2.2
0.2	97.0	3.0	2.2
1.2	0.0	100.0	2.2
1.25	0.0	100.0	3.0
1.4	0.0	100.0	3.0

【0237】

HPLC-N : DA - およびMS - 検出器ならびにCTCオートサンプラー、XBridge C18_3.0×30mm、2.5μm (Waters)、60°を有するWaters Acuity 10

【0238】

【表11】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%NH ₄ OH]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	98.0	2.0	2.0
1.2	0.0	100.0	2.0
1.4	0.0	100.0	2.0

【0239】

20

HPLC-Q : 3100MS、Sunfire C18_2.1×50mm、2.5μm (Waters)、60°を有するWaters Acuity

【0240】

【表12】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%TFA]	%溶液[アセトニトリル 0.08%TFA]	流量[ml/分]
0.0	95.0	5.0	1.5
0.75	0.0	100.0	1.5
0.85	0.0	100.0	1.5

30

【0241】

HPLC-T : 3100MS、Sunfire C18_3.0×30mm、2.5μm (Waters)、60°を有するWaters Acuity

【0242】

【表13】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%NH ₄ OH]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	1.0	99.0	1.5
1.5	0.1	99.9	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

40

【0243】

HPLC-U : DA - およびMS - 検出器ならびにCTCオートサンプラー、Sunfire C18_2.1×30mm、2.5μm (Waters)、60°を有するWaters Acuity

【0244】

【表14】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%TFA]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	99.0	1.0	1.5
0.02	99.0	1.0	1.5
1.0	0.0	100.0	1.5
1.1	0.0	100.0	1.5

【0245】

HPLC-V : D A - 検出器、 X B r i d g e C 1 8 _ 3 . 0 × 3 0 m m 、 2 . 5 μ 10
m (Waters)、60 を有する Agilent 1100

【0246】

【表15】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%NH ₄ OH]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	98.0	2.0	2.0
1.2	0.0	100.0	2.0
1.4	0.0	100.0	2.0

【0247】

HPLC-W : X B r i d g e B E H C 1 8 _ 2 . 1 × 3 0 m m 、 1 . 7 μ m (W 20
ters)、60

【0248】

【表16】

時間[分]	%溶液[H ₂ O,0.1%TFA]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	99	1	1.6
0.02	99	1	1.6
1.00	0	100	1.6
1.10	0	100	1.6

30

【0249】

HPLC-X : Sunfire C 1 8 _ 3 . 0 × 3 0 m m 、 2 . 5 μ m (W a t e r s) 、 6 0

【0250】

【表17】

時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%TFA]	%溶液[アセトニトリル]	流量[ml/分]
0.0	98.0	2.0	2.0
1.2	0.0	100.0	2.0
1.4	0.0	100.0	2.0

40

【0251】

HPLC-Z : Sunfire C 1 8 _ 3 . 0 × 3 0 m m 、 2 . 5 μ m (W a t e r s) 、 6 0

【0252】

【表18】

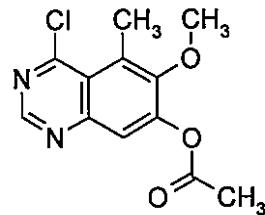
時間[分]	%溶液[H ₂ O 0.1%TFA]	%溶液[アセトニトリル]	流量[mL/分]
0.0	99.0	1.0	2.0
0.9	0.0	100.0	2.0
1.1	0.0	100.0	2.0

【0253】

中間体の製造：

中間体I.1：

【化50】



【0254】

工程1：

A C₂O 35 mL (489 mmol) 中のメチル4 - メチル - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシレート (WO 2010117425 に従って得られる) 96 g (489 mmol) の混合物に、0 度で 65% HNO₃ を加え、次いでこの温度で 2 時間攪拌した。混合物を、氷水溶液に攪拌しながら一滴ずつ加えた。次いで DCM を加えた。水性相を DCM で抽出し、有機層を分離し、濃縮して粗生成物を得、これを MTEB で粉碎し、濾過して、メチル4 - メチル - 6 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシレートを得た。

収率：61 g (47%)、ESI-MS : m/z = 240 (M + H)⁺

【0255】

工程2：

メチル4 - メチル - 6 - ニトロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキシレート 36.1 g (151 mmol) および MeOH の混合物に、MeOH 中の NaOME の 30% 溶液 84 mL (454 mmol) を加え、反応混合物を 4 時間にわたり加熱して還流した、次いで、RT に冷却し、終夜攪拌した。次いで 0 度に冷却し、4 M HCl 溶液 132 mL (528 mmol) を加え、続いて水 120 mL を加えた。混合物を iPrOAc で抽出し、有機層を分離し、濃縮して、メチル4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾエートを生じさせた。

収率：38 g (95% 純度)、ESI-MS : m/z = 259 (M + NH₄)⁺

【0256】

工程3：

10% Pd/C 3.8 g を、MeOH 中のメチル4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾエート 38 g (95% 純度、150 mmol) に加えた。反応混合物を、水素雰囲気下 (126 psi) で、RT にて 6 時間にわたり攪拌した。触媒を濾別し、濾液を蒸発させ、FC により精製して、メチル6 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾエートを得た。

収率：28 g (89%)、ESI-MS : m/z = 212 (M + H)⁺

【0257】

工程4：

メチル6 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾエート 28 g (132 mmol) 、酢酸ホルムアミジン 41.5 g (399 mmol) および MeOH

10

20

30

40

50

の混合物を2.5時間にわたり加熱して還流した。次いで混合物を0℃に冷却し、沈殿物を濾別し、メタノールで洗浄して、7-ヒドロキシ-6-メトキシ-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オンを生じさせた。

収率：27g（90%純度）、ESI-MS： $m/z = 207 (M + H)^+$

【0258】

工程5：

7-ヒドロキシ-6-メトキシ-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン 27g（90%純度、10.8mmol）、Ac₂O 76.4ml（80.8mmol）およびピリジン 17.4ml（21.6mmol）の混合物を、100℃に1時間加熱した。次いで、混合物をRTに冷却し、水を一滴ずつ加え、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて、（6-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-3H-キナゾリン-7-イル）アセテートを得た。
10

収率：20g（75%）、ESI-MS： $m/z = 249 (M + H)^+$

【0259】

工程6：

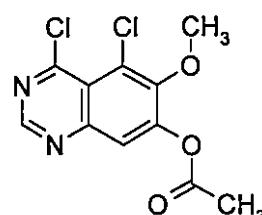
（6-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-3H-キナゾリン-7-イル）アセテート 1.2g（4.8mmol）、POCl₃ 0.5ml（5.8mmol）、DIPSEA 2.0ml（11.60mmol）およびDCMの混合物を、22時間にわたり加熱して還流した。追加の0.5ml（5.8mmol）のPOCl₃ およびDIPSEA 2.0ml（11.60mmol）を加え、混合物を20時間還流させた。反応混合物を濃縮し、DCMおよび飽和NaHCO₃溶液を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、EtOA
cで希釈し、シリカのプラグに通して、（4-クロロ-6-メトキシ-5-メチル-キナゾリン-7-イル）アセテートを得た。
20

収率：1.0g（78%）、ESI-MS： $m/z = 267 / 269 (M + H)^+$ 、R_t（HPLC）：0.92分（HPLC-A）

【0260】

中間体I.2：

【化51】



30

中間体I.1と類似した手法で、メチル4-クロロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレートから製造した。

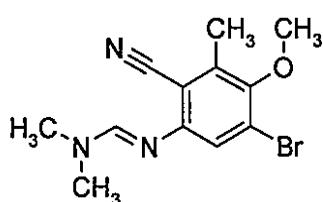
ESI-MS： $m/z = 287 / 289 (M + H)^+$ 、R_t（HPLC）：0.96分（HPLC-A）

【0261】

40

中間体II.1：

【化52】



【0262】

50

工程 1 :

3 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾニトリル (U S 6 2 1 1 1 9 6 に従つて得られる) 5 . 0 g (2 6 . 0 m m o l) および T F A の混合物を 0 に冷却し、ジブロモイソシアヌル酸 3 . 8 g (1 3 . 2 m m o l) を少量加えた。反応混合物を R T に温め、終夜搅拌し、氷水で希釈した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾニトリルを生じさせた。

収率 : 5 . 4 g (7 6 %) 、 E S I - M S : m / z = 2 8 8 M + N H 4 + 、 R t (H P L C) : 0 . 6 1 分 (H P L C - G)

【 0 2 6 3 】

工程 2 :

4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾニトリル 2 . 0 g (7 . 4 m m o l) およびアセトンの混合物を 0 に冷却し、2 0 % T i C l 3 水溶液 4 7 m l (7 4 . 4 m m o l) を徐々に加え、続いて 4 M N H 4 O A c 水溶液 7 5 m l (3 0 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 3 時間にわたり搅拌し、次いで R T に温めた。E t O A c および水で希釈し、水性相を分離し、E t O A c で抽出した。有機相をプールし、ブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。エーテルを残渣に加え、沈殿物を濾別した。濾液を蒸発させ、F C により精製して、6 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾニトリルを得た。

収率 : 1 . 3 g (7 3 %) 、 E S I - M S : m / z = 2 4 1 M + H + 、 R t (H P L C) : 0 . 5 4 分 (H P L C - G)

【 0 2 6 4 】

工程 3 :

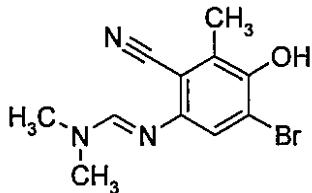
6 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - ベンゾニトリル 3 . 7 g (1 5 . 2 m m o l) および N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 3 7 m l の混合物を 1 2 0 で 3 時間にわたり搅拌した。反応混合物を蒸発させ、F C により精製して、N ' - (5 - ブロモ - 2 - シアノ - 4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - N , N - ジメチル - ホルムアミジンを生じさせた。

収率 : 3 . 8 g (8 4 %) 、 E S I - M S : m / z = 2 9 6 M + H + 、 R t (H P L C) : 0 . 3 6 分 (H P L C - G)

【 0 2 6 5 】

中間体 II . 2 :

【 化 5 3 】



N ' - (5 - ブロモ - 2 - シアノ - 4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - N , N - ジメチル - ホルムアミジン (中間体 II . 1) 3 . 0 g (1 0 . 1 m m o l) および D C M の混合物に、D C M 中の、B B r 3 溶液 1 M 3 0 m l (3 0 m m o l) を加えた。反応混合物を R T で 2 0 時間にわたり搅拌し、飽和 N a H C O 3 溶液で希釈した。有機相を分離し、M g S O 4 で脱水し、蒸発させ、N ' - (5 - ブロモ - 2 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - N , N - ジメチル - ホルムアミジンを生じさせた。

収率 : 2 . 0 g (7 0 %) 、 E S I - M S : m / z = 2 8 2 M + H + 、 R t (H P L C) : 0 . 2 8 分 (H P L C - G)

【 0 2 6 6 】

中間体 II . 3 :

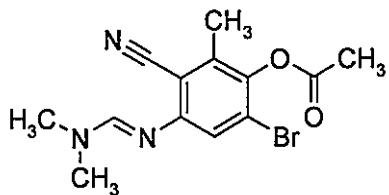
10

20

30

40

【化54】



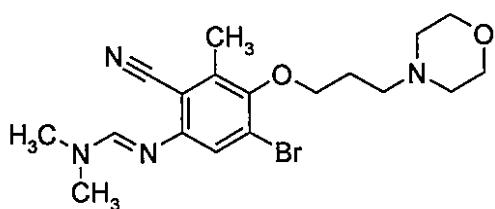
N' - (5 - ブロモ - 2 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - N , N - ジメチル - ホルムアミジン (中間体II.2) 1 . 9 g (6 . 7 mmol) 、トリエチルアミン 1 . 7 ml (12 . 1 mmol) および DCM の混合物に、塩化アセチル 0 . 6 ml (8 . 2 mmol) を加え、反応混合物を RT で 5 . 5 時間にわたり攪拌した。追加のトリエチルアミン 0 . 26 ml (1 . 8 mmol) および 塩化アセチル 0 . 1 ml (1 . 4 mmol) を加え、反応混合物を RT で 1 時間攪拌し、水で希釈した。有機相を分離し、蒸発させて、 [6 - ブロモ - 3 - シアノ - 4 - [(E) - ジメチルアミノメチレンアミノ] - 2 - メチル - フェニル] アセテートを生じさせた。

収率：2 . 0 g (92 %) 、 ESI - MS : m / z = 324 M + H⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 38 分 (HPLC - G)

【0267】

中間体II.4 :

【化55】



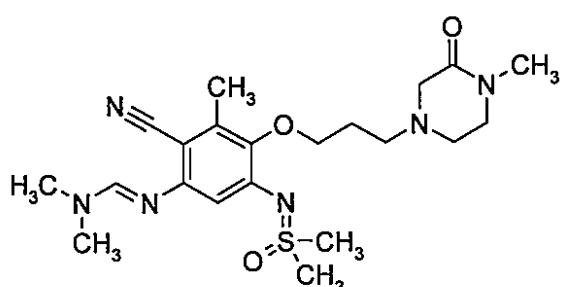
中間体II.2 0 . 2 g (0 . 57 mmol) 、 4 - (3 - クロロ - プロピル) - モルホリン 0 . 1 g (0 . 73 mmol) 、 K₂CO₃ 0 . 2 g (1 . 23 mmol) およびアセトニトリルの混合物を、封止したチューブにおいて 6 時間にわたり 80 °C に加熱した。RT に冷却した後で、溶媒を蒸発させ、DCM および水を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発させた。

収率：0 . 2 g (純度 70 %) 、 ESI - MS : m / z = 409 M + H⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 98 分 (HPLC - M)

【0268】

中間体II.5 :

【化56】



【0269】

工程1：

中間体II.2 0 . 2 g (0 . 71 mmol) 、 1 - ブロモ - 3 - クロロ - プロパン

10

20

30

40

50

0.1 g (0.92 mmol)、 K_2CO_3 0.2 g (1.56 mmol) およびアセトニトリルの混合物を、封止したチューブにおいて5時間にわたり80℃に加熱した。RTに冷却した後で、溶媒を蒸発させ、DCMおよび水を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発させた。

収率：0.2 g (純度90%)、ESI-MS: $m/z = 358 / 360 M + H^+$ 、 R_t (HPLC) : 1.12分 (HPLC-M)

【0270】

工程2：

中間体II.5の工程1 0.2 g (0.50 mmol)、1-メチルピペラジン-2-オン70mg (0.61 mmol)、 K_2CO_3 90mg (0.65 mmol) およびアセトニトリルの混合物を、圧力チューブにおいて3.5時間にわたり80℃に加熱した。RTに冷却した後で、溶媒を蒸発させ、DCMおよび水を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発させた。

収率：0.1 g (収率59%)、ESI-MS: $m/z = 436 M + H^+$ 、 R_t (HPLC) : 0.25分 (HPLC-W)

【0271】

工程3：

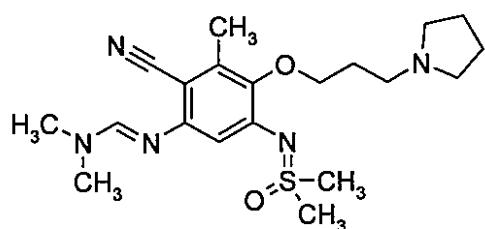
中間体II.5の工程2 130mg (0.30 mmol)、ジメチルスルホキシミン42mg (0.45 mmol)、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル36mg (0.12 mmol)、 $Pd_{2}dba_3$ 27mg (0.03 mmol) およびナトリウムtert-ブトキシド66mg (0.69 mmol) の混合物ならびにジオキサンを、封止したチューブにおいて80℃に2.25時間加熱した。RTに冷却した後で、溶媒を蒸発させ、DCMおよび水を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をFCにより精製した。

収率：60mg (収率45%)、ESI-MS: $m/z = 449 M + H^+$ 、 R_t (HPLC) : 0.77分 (HPLC-M)

【0272】

中間体II.6

【化57】

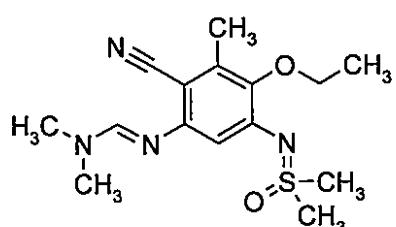


中間体II.5と類似した手法で、ピロリジンを求核試薬として使用して製造した。
ESI-MS: $m/z = 406 M + H^+$ 、 R_t (HPLC) : 0.96分 (HPLC-M)

【0273】

中間体II.7：

【化58】



【0274】

10

20

30

40

50

工程 1 :

中間体 II . 2 0 . 2 g (0 . 64 mmol) 、プロモ - エタン 0 . 1 g (0 . 94 mmol) 、 K_2CO_3 0 . 2 g (1 . 45 mmol) およびアセトニトリルの混合物を、封止したチューブにおいて 80[°] に 5 時間加熱した。RT に冷却した後で、溶媒を蒸発させ、DCM および水を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発させた。

収率 : 0 . 2 g (純度 85%) 、 ESI - MS : m / z = 310 M + H⁺ 、 R_t (HPLC) : 1 . 07 分 (HPLC - M)

【 0275 】

工程 2 :

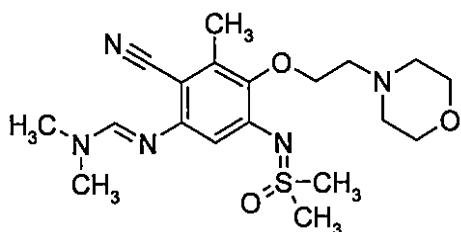
中間体 II . 7 の工程 1 180 mg (0 . 58 mmol) 、ジメチルスルホキシミン 81 mg (0 . 87 mmol) 、 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル 70 mg (0 . 24 mmol) 、 $Pd_{2}dba_3$ 53 mg (0 . 06 mmol) およびナトリウム *tert* - プトキシド 130 mg (1 . 35 mmol) 、ならびにジオキサンの混合物を、封止したチューブにおいて 80[°] に 2 . 75 時間加熱した。RT に冷却した後で、溶媒を蒸発させ、DCM および水を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を FC により精製した。

収率 : 97 mg (収率 59%) 、 ESI - MS : m / z = 323 M + H⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 83 分 (HPLC - M)

【 0276 】

中間体 II . 8 :

【 化 59 】



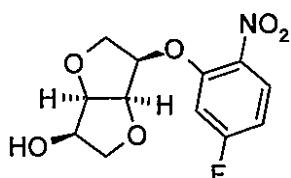
中間体 II . 7 と類似した手法で、4 - (2 - クロロ - エチル) - モルホリンを求電子試薬として使用して製造した。

ESI - MS : m / z = 408 M + H⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 80 分 (HPLC - M)

【 0277 】

中間体 III . 1 :

【 化 60 】



2 , 4 - ジフルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン 2 . 2 ml (20 . 0 mmol) および THF 70 ml 中の 1 , 4 : 3 , 6 - ジアンヒドロ - D - マンニトール 2 . 9 g (20 . 0 mmol) を -5[°] に冷却した。THF 中の 1 M LiHMDS 20 ml (20 . 0 mmol) を一滴ずつ加え、反応混合物を RT に温め、終夜攪拌した。1 M HCl を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機相をプールし、水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を FC により精製した。

収率 : 2 . 7 g (47%) 、 ESI - MS : m / z = 286 (M + H)⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 80 分 (HPLC - H)

10

20

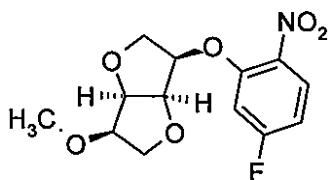
40

50

【0278】

中間体III.2:

【化61】



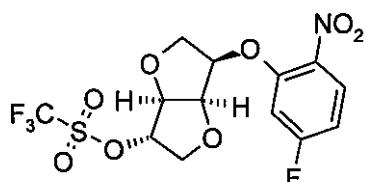
DCM 15 ml 中の (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(5-フルオロ-2-ニトロ-フェノキシ)-2, 3, 3a, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 2-b] フラン-3-オール (III.1) 0.9 g (3.0 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム 0.1 g (0.3 mmol) および 6 mol/l NaOH 水溶液 1.3 ml (7.8 mmol) に、硫酸ジメチル 0.3 ml (3.6 mmol) を一滴ずつ加え、混合物を RT で 24 時間にわたり攪拌した。追加の 6 mol/l NaOH 水溶液 1.3 ml (7.8 mmol) および硫酸ジメチル 0.3 ml (3.6 mmol) を加え、混合物を RT で終夜攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を FC により精製した。

収率: 0.8 g (85%)、ESI-MS: m/z = 300 (M+H)⁺、R_t (HPLC) : 0.90 分 (HPLC-H)

【0279】

中間体III.3:

【化62】



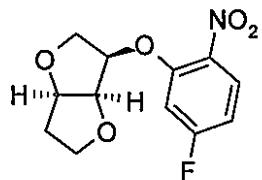
DCM 中の、(3S, 3aR, 6R, 6aR)-6-(5-フルオロ-2-ニトロ-フェノキシ)-2, 3, 3a, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 2-b] フラン-3-オール (III.1 に記載されているように、2, 4-ジフルオロ-1-ニトロ-ベンゼンおよび 1, 4: 3, 6-ジアンヒドロ-D-ソルビトールから製造する) 2.9 g (5.0 mmol) およびピリジン 1.2 g (15.0 mmol) を 0 に冷却した。トリフルオロメタンスルホン無水物 2.0 ml (12.0 mmol) を一滴ずつ加え、1 時間後、反応混合物を RT に温め、終夜攪拌した。反応混合物を水、10% クエン酸、水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。

収率: 4.0 g (96%)、ESI-MS: m/z = 418 (M+H)⁺、R_t (HPLC) : 0.95 分 (HPLC-A)

【0280】

中間体III.4:

【化63】



アセトニトリル中の、[(3R, 3aR, 6S, 6aS)-3-(5-フルオロ-2-ニトロ-フェノキシ)-2, 3, 3a, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 2-b]

フラン - 6 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (中間体 I I I . 3) 4.0 g (9.6 mmol) に、水素化ホウ素ナトリウム 1.1 g (28.8 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 10 日間にわたり攪拌した。反応混合物を蒸発させ、氷水に取り込み、4 mol/l HCl 水溶液で慎重に酸化し、EtOAc で抽出した。有機相をプールし、水で洗浄した、乾燥させ、蒸発させた。残渣を FC により精製した。

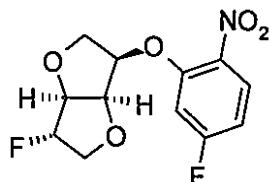
収率：1.6 g (62%)、ESI-MS : m/z = 270 (M+H)⁺、R_t (HPLC) : 0.75 分 (HPLC-A)

【0281】

中間体 I I I . 5 :

【化64】

10



THF 中のフッ化テトラブチルアンモニウムの 1 M 溶液 53.2 ml (53.2 mmol) 中の、[(3R,3aR,6R,6aS)-3-(5-フルオロ-2-ニトロ-フェノキシ)-2,3,3a,5,6,6a-ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-6-イル] トリフルオロメタンスルホネート (I I I . 3 に記載されているように、I I I . 1 から製造する) 3.7 g (8.9 mmol) を、RT で 3 時間にわたり攪拌した。水および DCM を加え、有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を FC により精製した。

収率：2.3 g (89%)、ESI-MS : m/z = 288 (M+H)⁺、R_t (HPLC) : 0.80 分 (HPLC-A)

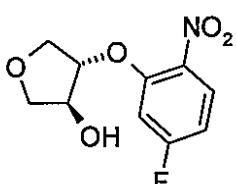
20

【0282】

中間体 I I I . 6 :

【化65】

30



【0283】

工程 1 :

2,4-ジフルオロニトロベンゼン (2.81 ml; 25.7 mmol)、(3S,4S)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-テトラヒドロ-フラン-3-オール (WO 2013/55577; ジオール出発原料: Synthesis, 1992年、951~953頁)、7.00 g; 25.6 mmol の THF (100 ml)、および水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散; 1.03 g; 25.7 mmol) の混合物を RT で終夜攪拌した。DCM を加え、混合物を水で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を FC (DCM) により精製した。

収率：6.07 g (66%)、ESI-MS : m/z = 358 (M+H)⁺

40

【0284】

工程 2 :

(3S,4S)-tert-ブチル-[4-(5-フルオロ-2-ニトロ-フェノキシ)-テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ]-ジメチル-シラン (6.07 g; 12.7 mmol) および AcOH / 水 / THF (3:1:1, 50 ml) の混合物を RT で終夜攪拌した。揮発性物質を蒸発させ、残渣を水に取り込み、DCM で抽出した。有機層を

50

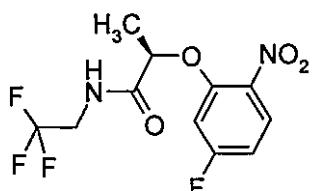
分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を F C (D C M / M e O H 9 6 : 4) により精製した。

収率： 2 . 9 5 g (9 5 %) 、 E S I - M S : m / z = 2 4 4 (M + H) ⁺ 、 比旋光度： []_D²⁰ (M e O H) = + 2 1 ° 。

【 0 2 8 5 】

中間体 I I I . 7 :

【 化 6 6 】



10

【 0 2 8 6 】

工程 1 :

T H F 中のメチル (2 R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェノキシ) プロパン酸エート (I I I . 1 に記載されているように、 2 , 4 - ジフルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼンおよび (R) - 2 - ヒドロキシ - プロピオン酸メチルエステルから製造する) 8 . 4 g (3 4 . 5 m m o l) に、 1 N N a O H 水溶液 6 9 . 1 m l (6 9 . 1 m m o l) を加え、混合物を R T で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、 1 M H C l で中和し、濃縮し、 E t O A c で抽出した。有機相をプールし、乾燥させ、蒸発させた。残渣を P E で粉碎し、濾過して、 (2 R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェノキシ) プロパン酸を生じさせた。

収率： 7 . 2 g (9 1 %) 、 E S I - M S : m / z = 2 3 0 (M + H) ⁺ 、 R _t (H P L C) : 0 . 8 1 分 (H P L C - A)

【 0 2 8 7 】

工程 2 :

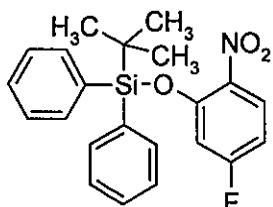
(2 R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェノキシ) プロパン酸 1 . 5 g (6 . 5 5 m m o l) 、 0 . 7 8 g (7 . 8 6 m m o l) 、 デイソプロピルエチルアミン 2 . 1 3 g (1 6 . 4 m m o l) および D M F の混合物に、 H A T U 2 . 7 g (7 . 2 m m o l) を加え、反応混合物を R T で 1 時間にわたり攪拌し、蒸発させた。粗生成物を F C により精製した。

収率： 1 . 7 g (8 4 %) 、 E S I - M S : m / z = 3 1 1 (M + H) ⁺ 、 R _t (H P L C) : 0 . 9 4 分 (H P L C - A)

【 0 2 8 8 】

中間体 I I I . 8 :

【 化 6 7 】



30

5 - フルオロ - ニトロフェノール 1 . 6 g (1 0 m m o l) 、 t e r t - ブチルジフェニルクロロシラン 3 . 1 m l (1 2 m m o l) およびピリジンの混合物を、 R T で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、水および E t O A c を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、蒸発させ、残渣を F C により精製した。

収率： 4 g (定量的) 、 E S I - M S : m / z = 4 1 3 (M + N H ₄) ⁺ 、 R _t (H P L C) : 1 . 2 0 分 (H P L C - A)

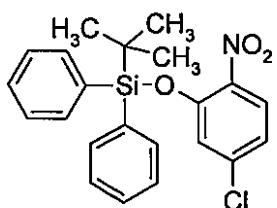
40

50

【0289】

中間体III.9:

【化68】



10

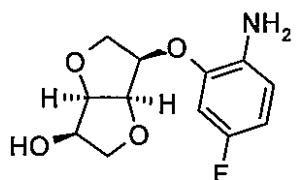
中間体III.8と類似した手段で、5-クロロ-ニトロフェノールを使用して製造した。

ESI-MS: $m/z = 429$ ($M + NH_4$)⁺、 R_t (HPLC): 1.32分 (HPLC-M)

【0290】

中間体IV.1:

【化69】



20

10% Pd/C 0.3gを、EtOAc 70ml中のIII.1 2.6g (9.1mmol)に加えた。反応混合物を水素雰囲気下 (50psi) でRTにて5時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を蒸発させた。

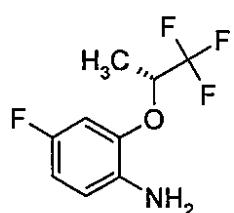
収率: 2.3g (99%)、ESI-MS: $m/z = 256$ ($M + H$)⁺、 R_t (HPLC): 0.34分 (HPLC-H)

【0291】

中間体IV.2:

30

【化70】



中間体IV.1と類似した手段で、2,4-ジフルオロ-1-ニトロ-ベンゼンおよび(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから製造した。

40

ESI-MS: $m/z = 224$ ($M + H$)⁺、 R_t (HPLC): 0.77分 (Z18-S04)

【0292】

以下の中間体を、中間体IV.1に類似した手段で、対応する出発原料から還元することにより製造した:

【0293】

【表19】

名称	出発原料	R	ESI-MS m/z M+H ⁺	R _t (HPLC)
IV.30	III.6		214	-
IV.31	III.2		270	0.59分 (HPLC-H)
IV.32	III.4		240	0.63分 (HPLC-M)
IV.33	III.5		258	0.49分 (HPLC-A)
IV.34	III.7		281	0.67分 (HPLC-A)
IV.40	III.8		366	1.26分 (HPLC-M)
IV.41	III.9		382	1.28分 (HPLC-M)

【0294】

以下の中間体を、示した参考文献に従って製造した：

【0295】

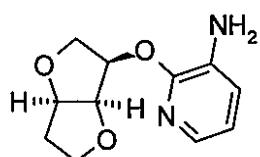
【表 2 0】

名称	基	参考文献
IV.50		WO2011/104337
IV.51		WO2011/104334
IV.52		WO2011/104337
IV.53		WO2013/174744

【0296】

中間体 IV.60 :

【化71】



アセトニトリル中の [(3 R , 3 a R , 6 R , 6 a S) - 3 - [(3 - ニトロ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 , 3 , 3 a , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロフロ [3 , 2 - b] フラン - 6 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (2 - フルオロ - 3 - ニトロ - ピリジンおよび 1 , 4 : 3 , 6 - ジアンヒドロ - D - マンニトールから、 I I I . 3 に記載されているように製造する) 3 . 5 g (8 . 7 mmol) に、水素化ホウ素ナトリウム 1 . 1 g (28 . 0 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 4 日間にわたり攪拌した。反応混合物を蒸発させ、氷水に取り込み、 4 M HCl 水溶液で慎重に酸化し、 EtOAc で抽出した。有機相をプールし、水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を HPLC により精製した。

収率 : 0 . 2 g (11 %) 、 ESI - MS : m / z = 223 (M + H) ⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 28 分 (HPLC - G)

【0297】

以下の中間体を、示した参考文献に従って製造した :

【0298】

10

20

30

40

【表 2 1】

名称	構造	参考文献
V.1		WO 2008/141843
V.3		WO2008/141843の応用
V.4		Org.Lett.、2004年、6(8)、1305～1307頁の応用
V.5		WO 2008/141843
V.8		US2005/228027
V.9		Org.Lett.、2004年、6(8)、1305～1307頁の応用
V.10		WO2008/141843
V.11		WO2011/29537の応用
V.15		Org.Lett.、2004年、6(8)、1305～1307頁の応用
V.16		Org. Lett.、2004、6(8)、1305～1307
V.17		Org.Lett.、2004年、6(8)、1305～1307頁の応用
V.18		Org.Lett.、2004年、6(8)、1305～1307頁の応用

【 0 2 9 9 】

【表22】

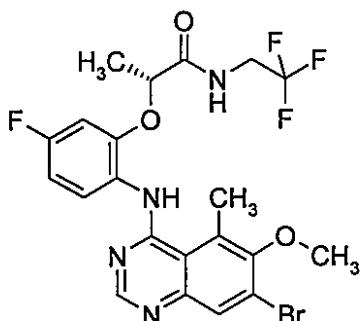
名称	構造	参考文献
V.19		Tetrahedron、1993年、49(37)、8449~8464頁の応用

10

【0300】

中間体V I . 1 :

【化72】



20

【0301】

工程1:

中間体IV . 4 0 1 . 6 g (4 . 2 4 m m o l) および中間体II . 1 1 . 3 g (4 . 3 9 m m o l) ならびに氷酢酸の混合物を 9 0 ℃ に 2 . 5 時間加熱した。 R T に冷却した後で、飽和 N a H C O 3 溶液を加え、続いて E t O A c を加えた。水性相を分離し、 E t O A c で抽出し、有機相をプールし、蒸発させた。少量の E t 2 O を残渣に加え、沈殿物を濾過し、乾燥させて 2 - [(7 - ブロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) アミノ] - 5 - フルオロ - フェノールを生じさせた。

収率: 1 . 2 g (7 5 %) 、 E S I - M S : m / z = 3 7 8 (M + H) + 、 R t (H P L C) : 0 . 4 4 分 (H P L C - G)

【0302】

工程2:

2 - [(7 - ブロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) アミノ] - 5 - フルオロ - フェノール 1 . 2 g (3 . 1 7 m m o l) 、 (S) - 2 - ヒドロキシ - ブロピオン酸エチルエステル 0 . 8 g (6 . 3 5 m m o l) 、トリフェニルホスフィン 2 . 5 g (9 . 5 3 m m o l) および T H F の混合物に、 0 ℃ で、 T H F 2 0 m l 中のジ - t e r t - プチルアゾジカルボン酸 2 . 2 g (9 . 5 5 m m o l) を加えた。反応混合物を R T に温め、 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を F C により精製して、エチル (2 R) - 2 - [2 - [(7 - ブロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) アミノ] - 5 - フルオロ - フェノキシ] プロパノエートを得た。

収率: 1 . 0 g (6 4 %) 、 E S I - M S : m / z = 4 7 8 (M + H) + 、 R t (H P L C) : 0 . 5 7 分 (H P L C - G)

【0303】

工程3:

エチル (2 R) - 2 - [2 - [(7 - ブロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) アミノ] - 5 - フルオロ - フェノキシ] プロパノエート 1 . 0 g (2 . 0 3 m m o l) 、 T H F および E t O H の混合物に、 1 M N a O H 溶液 5 m l (5 . 0 m m)

40

50

o 1) を加え、反応混合物を R T で 2 時間攪拌し、1 M H C l で中和した。沈殿物を濾過し、乾燥させて (2 R) - 2 - [2 - [(7 - プロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) アミノ] - 5 - フルオロ - フェノキシ] プロパン酸を得た。

収率：0 . 6 g (6 4 %) 、 E S I - M S : m / z = 4 5 0 (M + H) ⁺ 、 R _t (H P L C) : 0 . 7 1 分 (H P L C - M)

【 0 3 0 4 】

工程 4 :

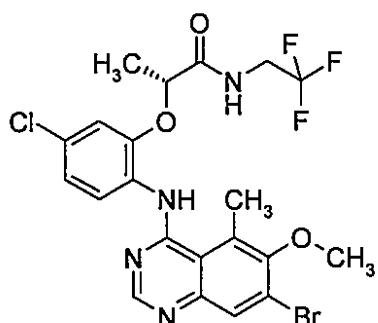
(2 R) - 2 - [2 - [(7 - プロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) アミノ] - 5 - フルオロ - フェノキシ] プロパン酸 0 . 6 g (1 . 2 9 m m o l) 10 、 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミン 0 . 2 g (1 . 5 9 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルアミン 0 . 6 m l (3 . 2 3 m m o l) および D M F の混合物に、 H A T U 0 . 5 g (1 . 4 2 m m o l) を加えた。反応混合物を R T で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を F C により精製して、(2 R) - 2 - [2 - [(7 - プロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチル - キナゾリン - 4 - イル) アミノ] - 5 - フルオロ - フェノキシ] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミドを得た。

収率：0 . 5 g (6 9 %) 、 E S I - M S : m / z = 5 3 1 (M + H) ⁺ 、 R _t (H P L C) : 0 . 8 9 分 (H P L C - A)

【 0 3 0 5 】

中間体 V I . 2 :

【 化 7 3 】



20

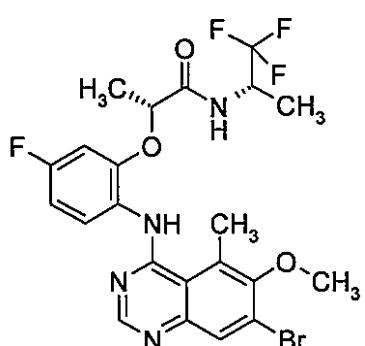
中間体 V I . 1 と類似した手段で、 I V . 4 1 を使用して製造した。

E S I - M S : m / z = 5 4 7 (M + H) ⁺ 、 R _t (H P L C) : 1 . 1 2 分 (H P L C - M)

【 0 3 0 6 】

中間体 V I . 3 :

【 化 7 4 】



40

中間体 V I . 1 と類似した手段で、(2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - アミンを使用して製造した。

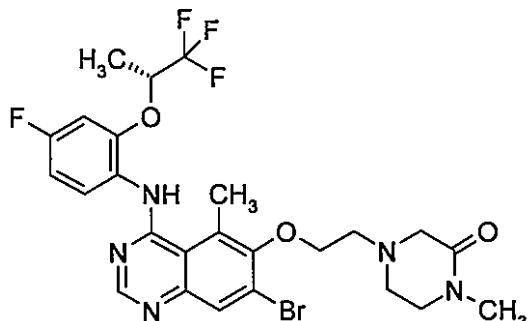
E S I - M S : m / z = 5 4 5 (M + H) ⁺ 、 R _t (H P L C) : 1 . 1 1 分 (H P L C) 50

- M)

【 0 3 0 7 】

中間体 V I . 4 :

【 化 7 5 】



10

【 0 3 0 8 】

工程 1 :

中間体 IV . 2 0 . 2 g (0 . 74 mmol) および中間体 II . 3 0 . 3 g (0 . 74 mmol) ならびに氷酢酸の混合物を、2 時間にわたり 80 °C に加熱し、次いで、24 時間にわたり 90 °C に加熱した。RT に冷却した後で、飽和 NaHCO₃ 溶液を加え、続いて DCM を加えた。水性相を分離し、EtOAc で抽出し、有機相をプールし、蒸発させた。MeOH および濃 NH₃ - 溶液を加え、混合物を RT で 15 時間にわたり攪拌し、次いで濃縮した。少量の MeOH を残渣に加え、沈殿物を濾過し、乾燥させて、7 - プロモ - 4 - [4 - フルオロ - 2 - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] アニリノ] - 5 - メチル - キナゾリン - 6 - オールを生じさせた。

収率 : 0 . 4 g (収率 50 %) 、 ESI - MS : m / z = 460 (M + H)⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 51 分 (HPLC - W)

20

【 0 3 0 9 】

工程 2 :

中間体 VI . 4 の工程 1 50 mg (0 . 11 mmol) 、 1 - プロモ - 2 - クロロ - エタン 20 mg (0 . 14 mmol) 、 K₂CO₃ 33 mg (0 . 24 mmol) およびアセトニトリルの混合物を、封止したチューブにおいて 6 時間にわたり 80 °C に加熱した。RT に冷却した後で、溶媒を蒸発させ、DCM および水を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発させて 7 - プロモ - 6 - (2 - クロロエトキシ) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] フェニル] - 5 - メチル - キナゾリン - 4 - アミンを生じさせた。

収率 : 50 mg (収率 88 %) 、 ESI - MS : m / z = 522 (M + H)⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 62 分 (HPLC - W)

30

【 0 3 1 0 】

工程 3 :

中間体 VI . 4 の工程 2 50 mg (0 . 10 mmol) 、 1 - メチルピペラジン - 2 - オン 14 mg (0 . 12 mmol) 、 K₂CO₃ 18 mg (0 . 13 mmol) 、 NaI 3 mg (0 . 02 mmol) およびアセトニトリルの混合物を、封止したチューブにおいて 7 時間にわたり 80 °C に加熱した。追加の 1 - メチルピペラジン - 2 - オン 14 mg (0 . 12 mmol) および K₂CO₃ 18 mg (0 . 13 mmol) を加え、混合物を封止したチューブにおいて 13 時間にわたり 100 °C に加熱した。RT に冷却した後で、溶媒を蒸発させ、DCM および水を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発させて、4 - [2 - [7 - プロモ - 4 - [4 - フルオロ - 2 - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] アニリノ] - 5 - メチル - キナゾリン - 6 - イル] オキシエチル] - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - オンを得た。

収率 : 50 mg (収率 87 %) 、 ESI - MS : m / z = 600 (M + H)⁺ 、 R_t (HPLC) : 0 . 62 分 (HPLC - W)

40

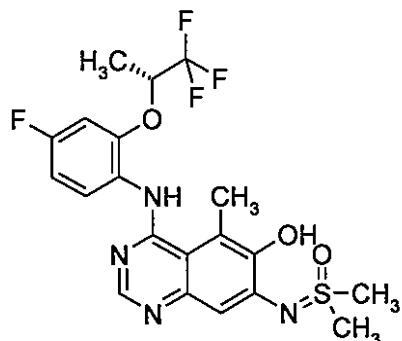
50

L C) : 1 . 0 6 分 (H P L C - M)

【 0 3 1 1 】

中間体 V I I . 1 :

【 化 7 6 】



10

【 0 3 1 2 】

工程 1 :

中間体 I V . 2 0 . 7 g (3 . 0 5 m m o l) および中間体 I I . 3 1 . 0 g (3 . 0 9 m m o l) ならびに冰酢酸の混合物を 1 . 7 5 時間にわたり 8 0 °C に加熱した。 RT に冷却した後で、反応混合物を濃縮し、飽和 Na H C O 3 溶液を加え、続いて D C M を加えた。有機相を分離し、濃縮し、 F C により精製して、 [7 - プロモ - 4 - [4 - フルオロ - 2 - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] アニリノ] - 5 - メチル - キナゾリン - 6 - イル] アセテートを生じさせた。

20

収率 : 1 . 3 g (収率 8 5 %) 、 E S I - M S : m / z = 5 0 2 (M + H) + 、 R t (H P L C) : 1 . 1 0 分 (H P L C - M)

【 0 3 1 3 】

工程 2 :

中間体 V I I . 1 の工程 1 0 . 2 g (0 . 3 0 m m o l) 、ジメチルスルホキシミン 5 0 m g (0 . 5 4 m m o l) 、 P d - P E P P S I - I P e n t 触媒 7 1 m g (0 . 0 9 m m o l) および C s 2 C O 3 0 . 5 g (1 . 5 4 m m o l) ならびにジオキサンの混合物を、封止したチューブにおいて 2 時間にわたり 6 5 °C に加熱し、 1 0 0 °C に終夜加熱した。 RT に冷却した後で、溶媒を蒸発させ、粗生成物を H P L C により精製した。 収率 : 3 0 m g (収率 2 1 %) 、 E S I - M S : m / z = 4 7 3 M H + 、 R t (H P L C) : 0 . 7 9 分 (H P L C - M)

30

【 0 3 1 4 】

最終化合物を製造する方法

例えば表 1 および表 2 に示される一般的手順 1 (P 1) :

等モル量の中間体 I I および I V は、それぞれ、 A c O H に溶解し、所定の時間にわたりて所定の温度に加熱した。反応混合物を水および飽和 Na H C O 3 - 水溶液で希釈した。代わりの後処理は、反応混合物の蒸発ならびに M e O H および水を用いた残渣の処理を含む。生成物が沈殿した事例では、これを濾別し、別の方法では、混合物を E t O A c で抽出した。有機相をプールし、乾燥させ、蒸発させた。必要とされる場合、粗生成物は F C または H P L C によりさらに精製した。

40

【 0 3 1 5 】

P 1 に従って、表 1 における以下の実施例（実施例の番号は # の列に示される）を製造し、詳細を、合成注釈の列に示し、 H P L C - M S により判定した保持時間および質量 (E S I - M S : m / z M + H +) を、 M S および R T の列に示した。

【 0 3 1 6 】

【表23】

表1:

番号	構造	II	IV	MS	RT	合成注釈
1.01		II.5	IV.2	627	0.42分 HPLC-G	2時間 80°C
1.02		II.6	IV.2	584	1.21分 HPLC-M	5時間 80°C
1.03		II.7	IV.2	501	1.05分 HPLC-M	4時間 80°C
1.04		II.8	IV.2	586	0.98分 HPLC-M	5時間 80°C

【0317】

例えば表2に示される一般手順2(P2) :

中間体I 1当量、中間体IV 1当量およびジオキサンの混合物を、2時間にわたり110℃に加熱し、次いで濃縮し、水で希釈した。NET₃またはNH₃ 1当量を加え、混合物を終夜攪拌した。沈殿物を濾別し、乾燥させ、7-ヒドロキシキナゾリンを生じさせ、これにN-フェニルトリフオロメタンスルホンイミド1.8当量、K₂CO₃ 3当量およびTHFを加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、トリフル酸アリールを生じさせた。

【0318】

10

20

30

40

50

例えば表2に示される一般手順3(P 3)

臭化アリールまたはトリフル酸アリール1当量、スルホキシミン1.2当量、ならびに表のBuchwald条件に示されている量の触媒、リガンド塩基および溶媒を、所定の時間にわたって所定の温度に加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をHPLCまたはFCにより精製した。

【0319】

【表24】

表のBuchwald条件:

省略	状態
BC1	ジオキサン中のキサントホス0.1当量、PdOAc ₂ 0.1当量、Cs ₂ CO ₃ 2.5当量
BC2	ジオキサン中のキサントホス0.1当量、PdOAc ₂ 0.1当量、Cs ₂ CO ₃ 2.5当量、 続いて、DCM中のTFA 10当量での脱保護
BC3	ジオキサン中の2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル0.3当量、Pd ₂ dba ₃ 0.1当量、 NaOtBu 2.0当量
BC4	ジオキサン中の2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル0.3当量、Pd ₂ dba ₃ 0.1当量、 Cs ₂ CO ₃ 2.3当量
BC5	ジオキサン中のBINAP 0.2当量、PdOAc ₂ 0.1当量、Cs ₂ CO ₃ 1.4当量
BC6	ジオキサン中のキサントホス0.1当量、PdOAc ₂ 0.1当量、Cs ₂ CO ₃ 2.5当量、 続いてMeOH中のpTsOHでの脱保護
BC7	ジオキサン中の2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル0.2当量、Pd ₂ dba ₃ 0.08当量、 NaOtBu 1.5当量
BC8	ジオキサン中の2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル0.4当量、Pd ₂ dba ₃ 0.1当量、 NaOtBu 2.3当量

10

20

30

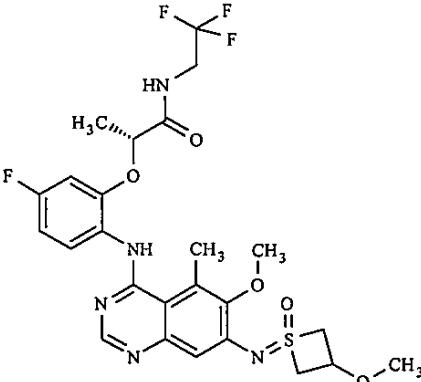
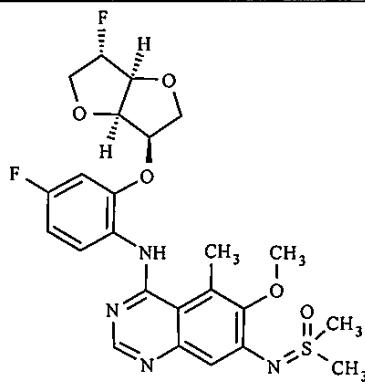
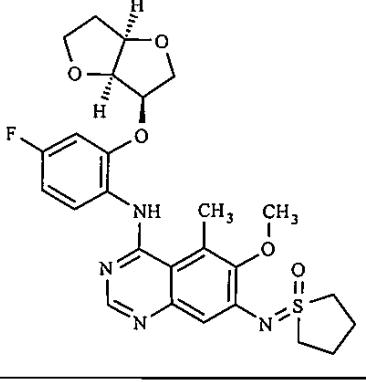
【0320】

表2に示されている以下の実施例(実施例の番号は#の列に示される)を得るために、対応する7-プロモキナゾリン(臭化アリール)を、P1に従って製造し、またはキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート(トリフル酸アリール)をP2に従って製造し、続いてP3に従ってカップリングした。詳細を、合成注釈の列に示し、HPLC-MSにより判定した保持時間および質量(ESI-MS: m/z M+H⁺)を、MSおよびRTの列に示した。

【0321】

【表 2 5 】

表2:

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈	
2.01		VI.1	-	586	0.97分 HPLC-M	BC1 2.5時間 90°C	10
2.02		I.1	IV.33	521.3	0.54分 HPLC-X	BC1 1.5時間 100°C	20
2.03		I.1	IV.32	529	0.74分 HPLC-V	BC1 1時間 80°C	30

【 0 3 2 2 】

【表 2 6】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.04		I.1	IV.32	559.2	0.37分 HPLC-Q	BC1 2時間 80°C
2.05		VI.3	-	584	0.98分 HPLC-M	BC8 2.75時間 80°C
2.06		I.1	IV.1	531.2	0.56分 HPLC-N	BC1 1.5時間 80°C
2.07		II.1	IV.30	489	0.85分 HPLC-M	BC3 2時間 80°C

【 0 3 2 3 】

【表 2 7】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.08		I.1	IV.32	543.3	0.57分 HPLC-X	BC1 2時間 100°C
2.09		II.1	IV.1	545.1	0.64分 HPLC-V	BC3 2時間 80°C
2.10		I.1	IV.60	512.2	0.48分 HPLC-K	BC1 1.5時間 100°C
2.11		VI.1	-	556	0.95分 HPLC-M	BC3 2時間 80°C

【0 3 2 4】

【表 2 8】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.12		II.1	IV.32	573.3	0.53分 HPLC-Z	BC1 2時間 100°C
2.13		II.1	IV.1	519.1	0.61分 HPLC-V	BC3 2時間 80°C
2.14		II.1	IV.50	475	0.70分 HPLC-A	BC1 1.5時間 100°C
2.15		II.4	IV.2	612	1.03分 HPLC-M	BC3 2.5時間 80°C

【0 3 2 5】

【表 2 9】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.16		I.1	IV.2	487.1	0.63分 HPLC-Z	BC1 1.5時間 80°C
2.17		I.1	IV.32	545.3	0.52分 HPLC-Z	BC1 2時間 100°C
2.18		I.2	IV.31	565	0.94分 HPLC-M	BC1 1.5時間 80°C
2.19		I.1	IV.32	545	0.54分 HPLC-U	BC1 2時間 100°C

【0 3 2 6】

【表 3 0】

番号	構造	VII VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.20		II.1	IV.53	455	0.43分 HPLC-U	BC7 3時間 100°C
2.21		I.1	IV.60	498.2	0.47分 HPLC-K	BC1 1.5時間 100°C
2.22		II.1	IV.51	489	0.89分 HPLC-M	BC4 4時間 90°C
2.23		I.1	IV.32	533	0.42分 HPLC-U	BC6 3時間 80°C

【0327】

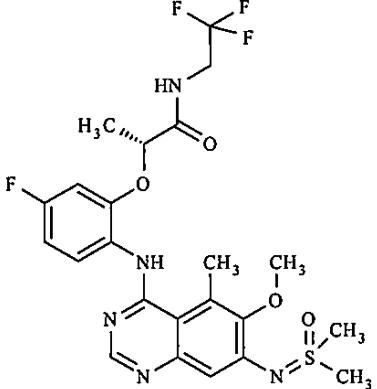
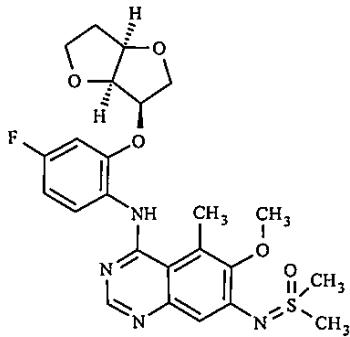
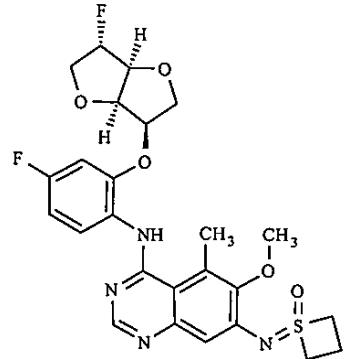
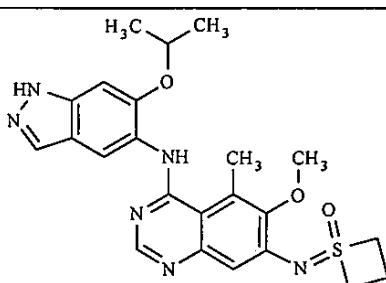
10

20

30

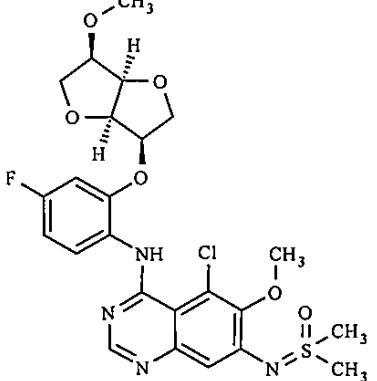
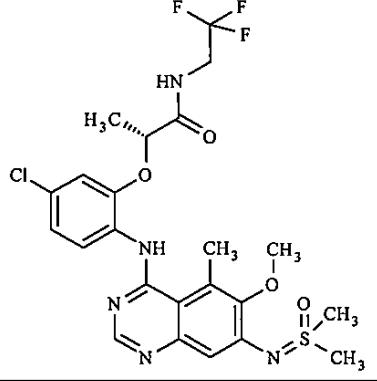
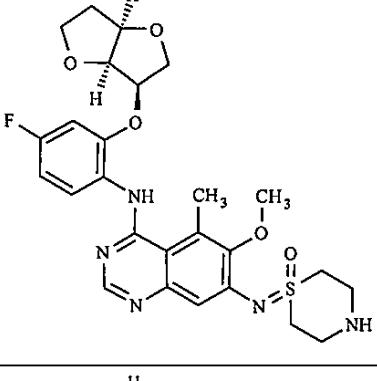
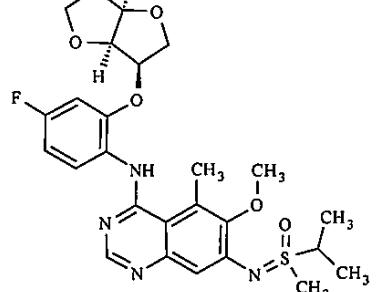
40

【表 3 1】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.24		VI.1	-	544.2	0.72分 HPLC-V	BC3 2時間 80°C
2.25		I.1	IV.32	503.2	0.47分 HPLC-K	BC1 2時間 100°C
2.26		I.1	IV.33	533.3	0.55分 HPLC-X	BC1 1.5時間 100°C
2.27		II.1	IV.53	467	0.45分 HPLC-U	BC7 3時間 80°C

【0 3 2 8】

【表 3 2】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.28		I.2	IV.31	553	0.91分 HPLC-M	BC1 1.5時間 80°C
2.29		VI.2	-	560.1	0.78分 HPLC-V	BC3 4.5時間 80°C
2.30		I.1	IV.32	544.2	0.59分 HPLC-N	BC2 2時間 100°C
2.31		I.1	IV.32	531.3	0.55分 HPLC-Z	BC1 2時間 100°C

【0 3 2 9】

10

20

30

40

【表 3 3】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.32		VI.4	-	613.3	0.77分 HPLC-T	BC8 2.5時間 80°C
2.33		I.2	IV.32	549.1	0.78分 HPLC-V	BC1 1.5時間 80°C
2.34		I.2	IV.50	495	0.73分 HPLC-A	BC1 1.5時間 80°C
2.35		I.1	IV.2	499.2	0.64分 HPLC-Z	BC1 1.5時間 80°C

【 0 3 3 0 】

10

20

30

40

【表 3 4】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.36		II.1	IV.31	559	0.91分 HPLC-M	BC1 1.5時間 80°C
2.37		VI.3	-	558	0.95分 HPLC-M	BC8 2.75時間 80°C
2.38		II.1	IV.30	477.2	0.53分 HPLC-N	BC3 2時間 80°C
2.39		VI.2	-	572.1	0.81分 HPLC-V	BC3 4.5時間 80°C

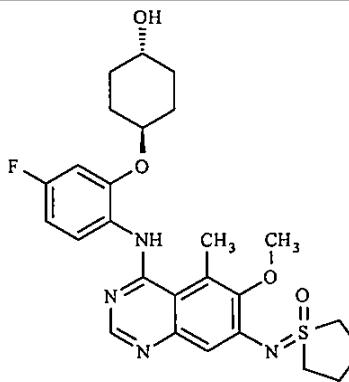
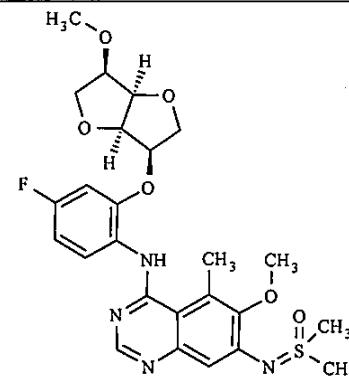
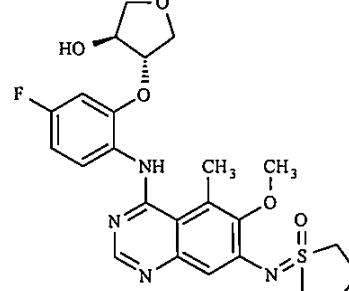
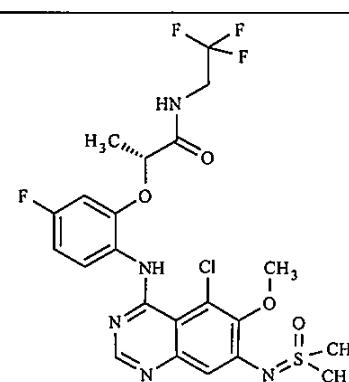
【 0 3 3 1 】

【表 3 5】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.40		I.2	IV.32	523	0.74分 HPLC-V	BC1 1.5時間 80°C
2.41		I.1	IV.31	545.2	0.63分 HPLC-N	BC1 1.5時間 80°C
2.42		I.1	IV.32	515.2	0.38分 HPLC-Q	BC1 2時間 100°C
2.43		I.1	IV.32	529.2	0.53分 HPLC-Z	BC1 2時間 100°C

【0332】

【表 3 6】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.44		II.1	IV.51	515	0.94分 HPLC-M	BC5 3時間 100°C
2.45		II.1	IV.31	533	0.68分 HPLC-V	BC1 1.5時間 80°C
2.46		II.1	IV.30	503	0.86分 HPLC-M	BC3 2時間 80°C
2.47		II.2	IV.34	564	0.85分 HPLC-A	BC1 1.5時間 80°C

【0 3 3 3】

【表 3 7】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.48		1.1	IV.52	487	0.75分 HPLC-V	BC1 1.5時間 100°C
2.49		1.1	IV.60	486.2	0.45分 HPLC-K	BC1 1.5時間 100°C
2.50		1.1	IV.52	461	0.71分 HPLC-V	BC1 1.5時間 100°C
2.51		II.3	IV.2	473	0.99分 HPLC-M	BC3 5.75時間 80°C

【0 3 3 4】

【表 3 8】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.52		VI.1	-	570.3	0.53分 HPLC-K	BC3 2時間 80°C
2.53		VI.3	-	570	0.97分 HPLC-M	BC8 2.75時間 80°C
2.54		I.1	IV.2	513	0.87分 HPLC-V	BC1 1時間 80°C
2.55		I.2	IV.31	579.1	0.76分 HPLC-V	BC1 1.5時間 80°C

【 0 3 3 5 】

【表 3 9】

番号	構造	I/II VI	IV	MS	RT	合成 注釈
2.56		VI.2	-	586.2	0.82分 HPLC-V	BC3 4.5時間 80°C
2.57		1.1	IV.52	473	0.74分 HPLC-V	BC1 1.5時間 100°C
2.58		II.1	IV.51	501	0.93分 HPLC-M	BC3 2時間 80°C
2.59		I.2	IV.32	535	0.77分 HPLC-V	BC1 1.5時間 80°C

【0336】

例えば表3に示される一般手順4(P4)：

D M F 中の中間体 V I I . 1 1当量、アルキル化剤 1 . 3 当量および K₂ C O₃ 2 . 0 当量の混合物を、所定の時間にわたって所定の温度で攪拌した。反応混合物を濾過し、H P L C により精製した。

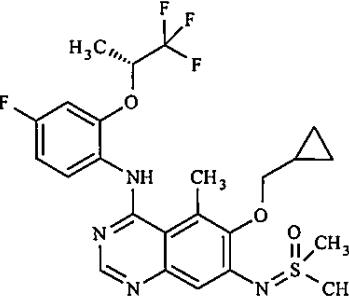
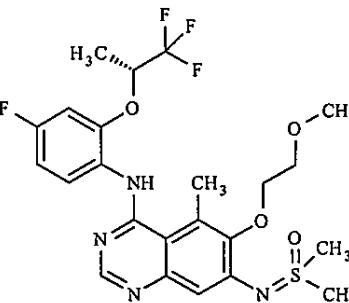
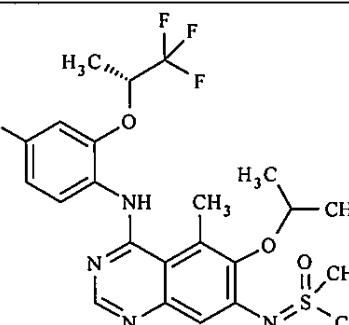
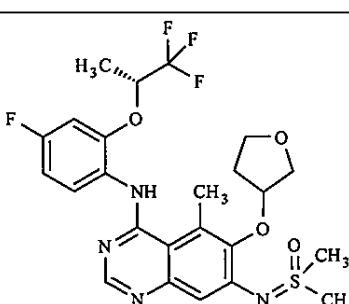
【0337】

表3に示されている以下の実施例（実施例の番号は#の列に示される）を得るために、対応する化合物（実施例の番号はSMの列に示される）をP4に従って変換した。詳細を、合成注釈の列に示し、HPLC-MSにより判定した保持時間および質量（ESI-MS : m/z M + H⁺）を、MSおよびRTの列に示した。

【0338】

【表40】

表3:

番号	構造	VII	SM	MS	RT	合成注釈
3.01		VII.1	プロモ-メチル-シクロ-プロパン	527.1	0.92分 HPLC-V	RT 終夜
3.02		VII.1	1-プロモ-2-メトキシ-エタン	531	1.02分 HPLC-M	RT 終夜
3.03		VII.1	2-プロモ-プロパン	515.1	0.91分 HPLC-V	RT 終夜
3.04		VII.1	テトラヒドロ-フラン-3-イルトシレート	543	1.01分 HPLC-M	RT 終夜 次いで 2.5時間 60°C

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377
C 07D 409/12 (2006.01)	C 07D 409/12
C 07D 493/04 (2006.01)	C 07D 493/04 101C
C 07D 409/14 (2006.01)	C 07D 493/04 101D
A 61K 31/541 (2006.01)	C 07D 409/14
A 61K 45/00 (2006.01)	A 61K 31/541
C 07D 405/12 (2006.01)	A 61K 45/00
A 61P 43/00 (2006.01)	C 07D 405/12 A 61P 43/00 111

(72)発明者 アンドレアス・ブルーム

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム・アム・ライン . ビンガーシュトラーセ 173 . ベーリンガー・インゲルハイム・ゲー・エム・ベー・ハー . コーポレート・パテンツ

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第 2014 / 206922 (WO , A1)
 国際公開第 2015 / 082324 (WO , A1)
 国際公開第 2014 / 072244 (WO , A1)
 特表 2010 - 527951 (JP , A)
 特表 2013 - 520474 (JP , A)
 特表 2013 - 520471 (JP , A)
 特表 2013 - 520472 (JP , A)
 特表 2013 - 530473 (JP , A)
 特表 2012 - 500825 (JP , A)
 特表 2008 - 543898 (JP , A)
 特表 2009 - 532407 (JP , A)
 国際公開第 2014 / 048869 (WO , A1)
 国際公開第 2014 / 044691 (WO , A1)
 特表 2009 - 542749 (JP , A)
 国際公開第 2014 / 118226 (WO , A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07D A 61K A 61P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)