

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-528465  
(P2008-528465A)

(43) 公表日 平成20年7月31日(2008.7.31)

(51) Int.Cl.

**C07D 231/40** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)

F 1

C07D 231/40  
C07D 401/12  
C07D 401/14  
C07D 413/12  
C07D 405/12

テーマコード(参考)

4 C063  
4 C065  
4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-551739 (P2007-551739)  
(86) (22) 出願日 平成18年1月20日 (2006.1.20)  
(85) 翻訳文提出日 平成19年9月6日 (2007.9.6)  
(86) 國際出願番号 PCT/GB2006/000191  
(87) 國際公開番号 WO2006/077414  
(87) 國際公開日 平成18年7月27日 (2006.7.27)  
(31) 優先権主張番号 60/646,217  
(32) 優先日 平成17年1月21日 (2005.1.21)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 0501480.8  
(32) 優先日 平成17年1月22日 (2005.1.22)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)  
(31) 優先権主張番号 0501748.8  
(32) 優先日 平成17年1月27日 (2005.1.27)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 506025512  
アステックス・セラピューティクス・リミテッド  
A S T E X T H E R A P E U T I C S  
L I M I T E D  
英國シービー4・Oキューエイ、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク436番  
(74) 代理人 100081422  
弁理士 田中 光雄  
(74) 代理人 100101454  
弁理士 山田 卓二  
(74) 代理人 100067035  
弁理士 岩崎 光隆

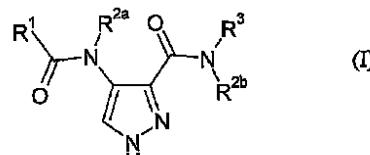
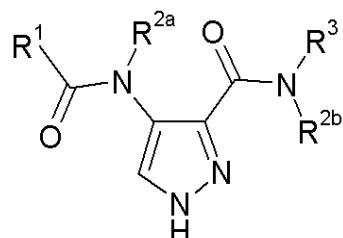
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CDK および GSK の阻害のためのピラゾール誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、式(I) :

## 【化1】



式中、

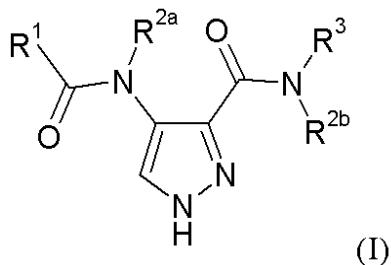
R<sup>1</sup> は、(a) 2,6-ジクロロフェニル；(b) 2,6-ジフロロフェニル；(c) 2,3,6-トリ置換フェニル基、ここでフェニル基の置換基はフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される；(d) R<sup>0</sup> 基；(e) R<sup>1a</sup> 基；(f) R<sup>1b</sup> 基；(g) R<sup>1c</sup> 基；(h) R<sup>1d</sup> 基；および(i) 2,6-ジフロロフェニルアミノから選択される；ここでR<sup>0</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup> および R<sup>3</sup> は請求項に記載のとおりである

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)：

## 【化 1】



10

〔式中、R&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt;は

(a) 2,6-ジクロロフェニル；

(b) 2,6-ジフロロフェニル；

(c) フェニル基上の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ばれる2,3,6-トリ置換フェニル基；

(d) R&lt;sup&gt;0&lt;/sup&gt;基；

(e) R<sup>1</sup><sup>a</sup>基；(f) R<sup>1</sup><sup>b</sup>基；(g) R<sup>1</sup><sup>c</sup>基；(h) R<sup>1</sup><sup>d</sup>基；および

(j) 2,6-ジクロロフェニルアミノから選ばれる；

R<sup>0</sup>は3~12環員を有する炭素環基またはヘテロ環基；またはフッ素、ヒドロキシ、シアノ；C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルアミノ、および3~12環員を有する炭素環基またはヘテロ環基から選ばれた1個以上の置換基によって任意に置換されたC<sub>1~8</sub>ヒドロカルビル基であって、ここでヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子はO、S、NH、SO、SO<sub>2</sub>から選ばれた原子または基によって任意に置換されてもよい；

R<sup>1</sup><sup>a</sup>はシクロプロピル-シアノ-メチル；フリル；ベンゾイソオキサゾリル；メチルイソオキサゾリル；2-モノ置換フェニルおよび2,6-ジ置換フェニルから選ばれ、ここでフェニル部分上の置換基はメトキシ、エトキシ、フッ素、塩素およびジフロロメトキシから選ばれ；ただし、R<sup>1</sup><sup>a</sup>は2,6-ジフロロフェニルまたは2,6-ジクロロフェニルではない；

R<sup>1</sup><sup>b</sup>はテトラヒドロフリル；およびモノ置換フェニルおよびジ置換フェニルから選ばれ、ここでフェニル部分上の置換基はフッ素、塩素、メトキシ、エトキシおよびメチルスルホニルから選ばれる；

R<sup>1</sup><sup>c</sup>はベンゾイソオキサゾリル；OおよびNから選ばれた1または2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環および1または2個の窒素ヘテロ原子環員を含む6員ヘテロアリール環、上記ヘテロアリール環は、それぞれの場合、メチル、フッ素、塩素またはトリフロロメチルによって任意に置換されてもよい；および臭素、塩素、フッ素、メチル、トリフロロメチル、エトキシ、メトキシ、メトキシエトキシ、メトキシメチル、ジメチルアミノメチルおよびジフロロメトキシから選ばれた1、2または3個の置換基によって置換されたフェニルから選ばれる；ただし、R<sup>1</sup><sup>a</sup>は2,6-ジフロロフェニルではない；

R<sup>1</sup><sup>d</sup>はR<sup>1</sup><sup>e</sup>-CH(CN)-基であり、ここでR<sup>1</sup><sup>e</sup>は3~12環員を有する炭素環基またはヘテロ環基である；

R<sup>2</sup><sup>a</sup>およびR<sup>2</sup><sup>b</sup>はそれぞれ水素またはメチルである；

さらに式中、

A.R<sup>1</sup>が(a)2,6-ジクロロフェニルであって、R<sup>2</sup><sup>a</sup>およびR<sup>2</sup><sup>b</sup>がともに水素である場合、R<sup>3</sup>は以下から選択できる：

20

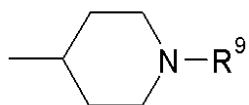
30

40

50

(i) 基

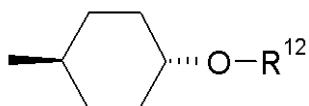
【化2】



ここで  $R^9$  は  $C(O)NR^5R^6$ ;  $C(O)R^{10}$  および 2 - ピリミジニルならびに  $R^{11}$  から選ばれ、ここで  $R^{10}$  はフッ素、塩素、シアノおよびメトキシから選ばれた 1 個以上の置換基によって任意に置換された  $C_{1-4}$  アルキル基であって；ここで  $R^{11}$  はフッ素、塩素およびシアノから選ばれた 1 個以上の置換基によって置換された  $C_{1-4}$  アルキル基である；

(ii) 基

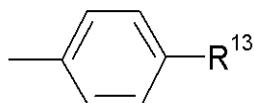
【化3】



ここで  $R^{12}$  は  $C_{2-4}$  アルキル基である；

(iii) 基

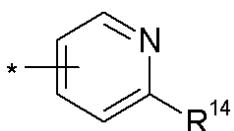
【化4】



ここで  $R^{13}$  はメチルスルホニル、4 - モルホリノ、4 - チオモルホリノ、1 - ピペリジノ、1 - メチル - 4 - ピペラジノおよび1 - ピロリジノから選ばれる；

(iv) 式

【化5】



の置換 3 - ピリジル基または置換 4 - ピリジル基、

ここで  $R^{14}$  基は星印でラベルした結合に対してメタまたはパラであって、メチル、メチルスルホニル、4 - モルホリノ、4 - チオモルホリノ、1 - ピペリジノ、1 - メチル - 4 - ピペラジノ、1 - ピロリジノ、4 - ピペリジニルオキシ、1 -  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル - 4 - イルオキシ、2 - ヒドロキシエトキシおよび2 - メトキシエトキシから選ばれる；および

(v) 2 - ピペラジニル、5 - ピリミジニル、シクロヘキシリル、1,4 - ジオキサ - スピロ[4.5]デカン - 8 - イル(4 - シクロヘキサンエチレングリコールケタール)、4 - メチルスルホニルアミノ - シクロヘキシリル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、1,1 - ジオキソ - テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、4,4 - ジフロロシクロヘキシリルおよび3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルから選ばれる基；

B.  $R^1$  が(b) 2,6 - ジフロロフェニルであって、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  がともに水素である場合、 $R^3$  は以下から選択できる：

(vi) 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル；4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)シクロヘキシリル；および N - 置換 4 - ピペリジニル基、ここで N - 置換基はシアノメチルおよびシアノエチルから選ばれる；および

(vii) 基

10

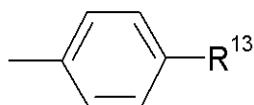
20

30

40

50

## 【化6】



ここで R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> は前記と同意義である；および

C. R<sup>1</sup> が(c) 2, 3, 6 - トリ置換フェニル基であって、ここでフェニル基の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ばれ；R<sup>2</sup><sup>a</sup> および R<sup>2</sup><sup>b</sup> がともに水素である場合、R<sup>3</sup> はここに定義される(ii)、(xi)、(xii)および(xiii)の基から選択できる：および

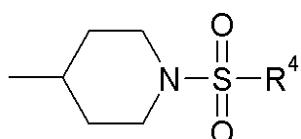
10

(viii) 4 - ピペリジニルおよび 1 - メチル - 4 - ピペリジニル；

(ix) テトラヒドロピラン - 4 - イル；および

(x) 基：

## 【化7】

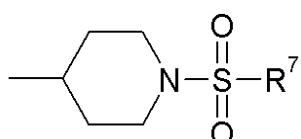


ここで R<sup>4</sup> は C<sub>1~4</sub> アルキル基である；

D. R<sup>1</sup> が(d) R<sup>0</sup> 基であって、ここで R<sup>0</sup> は 3 ~ 12 環員を有する炭素環またはヘテロ環基；またはフッ素、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ - またはジ - C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルアミノおよび 3 ~ 12 環員を有する炭素環またはヘテロ環から選ばれる 1 個以上の置換基によって任意に置換された、モノ - またはジ - C<sub>1~8</sub> ヒドロカルビル基であって、ここでヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は O、S、NH、SO、SO<sub>2</sub> から選ばれた原子または基によって任意に置換できる場合、R<sup>3</sup> は以下から選択できる：

(xi) 基：

## 【化8】



ここで R<sup>7</sup> は以下のとおりである：

C<sub>1~4</sub> アルキル以外の非置換ヒドロカルビル；

フッ素、塩素、ヒドロキシ、メチルスルホニル、シアノ、メトキシ、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> および O、N、S から選ばれる 2 個以下のヘテロ原子環員を有する 4 ~ 7 員の飽和炭素環またはヘテロ環から選ばれた 1 個以上の置換基を有する置換 C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビル；

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基、ここで R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は水素および C<sub>1~4</sub> アルキル、C<sub>1~2</sub> アルコキシおよび C<sub>1~2</sub> アルコキシ - C<sub>1~4</sub> アルキルから選ばれる、ただし R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> の一方のみが C<sub>1~2</sub> アルコキシであり、あるいは NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> は O、N および S から選ばれた 1 または 2 個のヘテロ原子を含む、5 員または 6 員の飽和ヘテロ環を形成し、かつ上記ヘテロ環は 1 個以上のメチル基によって任意に置換されている；

N、S および O から選ばれた 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含み、かつメチル、メトキシ、フッ素、塩素または NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基によって任意に置換されている 5 員または 6 員ヘテロアリール基；

メチル、メトキシ、フッ素、塩素、シアノまたは NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基によって任意に置換されたフェニル基；

C<sub>3~6</sub> シクロアルキル；および

O、N および S から選ばれた 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含む 5 員または 6 員飽和ヘテロ環、かつ上記ヘテロ環は 1 個以上のメチル基によって任意に置換されている；そし

20

30

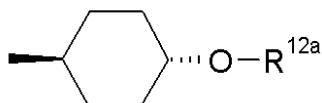
40

50

て

(xii) 基 :

【化 9】



ここで  $R^{1\sim 2a}$  はフッ素、塩素、 $C_{3\sim 6}$  シクロアルキル、オキサ- $C_{4\sim 6}$  シクロアルキル、シアノ、メトキシおよび  $NR^5R^6$  から選ばれた 1 個以上の置換基によって置換された  $C_{1\sim 4}$  アルキルである、ただし、 $R^{1\sim 2}$  が結合する酸素原子と、存在するときに、 $NR^5R^6$  基との間に少なくとも 2 個の炭素原子が存在する；そして  $E.R^1$  が (e)  $R^{1a}$  であって、 $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  がともに水素である場合、 $R^3$  は (xiii) 基

【化 10】

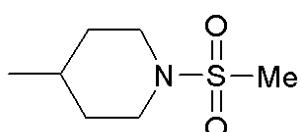


であり得る、そして

F.  $R^1$  が (f)  $R^{1b}$  基であって、 $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  がともに水素である場合、 $R^3$  は (xiv) メチル基であり得る；そして

G.  $R^1$  が (g)  $R^{1c}$  基であって、 $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  がともに水素である場合、 $R^3$  は (xv) 基

【化 11】



であり得る；そして

H.  $R^1$  が (h)  $R^{1d}$  基である場合、 $R^3$  は -  $Y - R^{3a}$  基であり、ここで  $Y$  は結合または長さ 1、2 もしくは 3 個の炭素原子のアルキレン鎖であって、 $R^{3a}$  は水素および 3 ~ 12 環員を有する炭素環およびヘテロ環から選ばれる；

J.  $R^1$  が (j) 2,6-ジフロロフェニルアミノであって、 $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  がともに水素である場合、 $R^3$  はメチルであり得る；そして

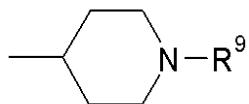
K.  $R^1$  が 2,6-ジクロロフェニルであり、かつ、(k)  $R^{2a}$  がメチル、 $R^{2b}$  が水素であり、あるいは (l)  $R^{2a}$  が水素、 $R^{2b}$  がメチルである場合、 $R^3$  は 4-ピペリジン基であり得る]

化合物またはその塩、互変異性体、溶媒和物および N-オキシド。

【請求項 2】

$R^1$  が 2,6-ジクロロフェニルであって、 $R^{2a}$  と  $R^{2b}$  がともに水素であり、そして  $R^3$  が (i) 基：

【化 12】



[式中、 $R^9$  は  $C(O)NR^5R^6$ 、 $C(O)-R^{10}$ ；および  $R^{11}$  から選ばれ、ここで  $R^{10}$  はフッ素、塩素、シアノおよびメトキシから選ばれた 1 個以上の置換基によって任意に置換された  $C_{1\sim 4}$  アルキル基であり、そして  $R^{11}$  はフッ素、塩素およびシアノから選ばれた 1 個以上の置換基によって置換された  $C_{1\sim 4}$  アルキル基である。] である、

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 3】**

R<sup>9</sup> が C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> であって、 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> はジメチルアミノおよび環状アミノ、 例えばモルホリン、 ピペリジン、 ピペラジン、 N - メチルピペラジン、 ピロリジンおよびチアゾリジン、 特にモルホリン、 から選ばれる、 請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 4】**

R<sup>9</sup> が C(O)-R<sup>10</sup> であって、 R<sup>10</sup> がメチル、 トリフロロメチルおよびメトキシメチルから選ばれる、 請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 5】**

R<sup>9</sup> が R<sup>11</sup> であって、 R<sup>11</sup> が置換メチル基および 2 - 置換エチル基、 例えばシアノメチル、 2 - シアノエチルおよび 2 - フロロエチルから選ばれる、 請求項 2 に記載の化合物。

10

**【請求項 6】**

R<sup>1</sup> が 2,6 - ジクロロフェニルであって、 R<sup>2a</sup> と R<sup>2b</sup> がともに水素であり、 そして R<sup>3</sup> が(iii)基：

**【化 1 3】**



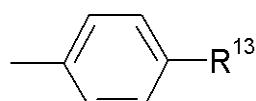
20

である、 ここで R<sup>12</sup> は C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、 例えばエチル、 i - プロピル、 n - ブチル、 i - ブチルおよび t e r t - ブチル基である、 請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 7】**

R<sup>1</sup> が 2,6 - ジクロロフェニルであって、 R<sup>2a</sup> と R<sup>2b</sup> がともに水素であり、 そして R<sup>3</sup> が(iii)基：

**【化 1 4】**



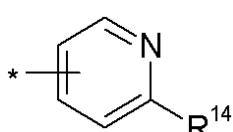
30

[式中、 R<sup>13</sup> はメチルスルホニル、 4 - モルホリノ、 4 - チオモルホリノ、 1 - ピペリジノ、 1 - メチル - 4 - ピペラジノおよび 1 - ピロリジノから選ばれる。] である、 請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

R<sup>1</sup> が 2,6 - ジクロロフェニルであって、 R<sup>2a</sup> と R<sup>2b</sup> がともに水素であり、 そして R<sup>3</sup> が(iv)式：

**【化 1 5】**



40

[式中、 R<sup>14</sup> は星印でラベルしている結合に対してメタまたはパラであって、 メチル、 メチルスルホニル、 4 - モルホリノ、 4 - チオモルホリノ、 1 - ピペリジノ、 1 - メチル - 4 - ピペラジノ、 1 - ピロリジノ、 4 - ピペリジニルオキシ、 1 - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキカルボニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ、 2 - ヒドロキシエトキシおよび 2 - メトキシエトキシから選ばれる。] の置換 3 - ピリジルまたは 4 - ピリジル基である、 請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 9】**

R<sup>1</sup> が 2,6 - ジクロロフェニルであって、 R<sup>2a</sup> と R<sup>2b</sup> がともに水素であり、 そして R<sup>3</sup> が 2 - ピラジニル、 5 - ピリミジニル、 シクロヘキシリル、 1, 4 - ジオキサ - スピロ

50

[4.5]デカン-8-イル(4-シクロヘキサノンエチレングリコールケタール)、4-メチルスルホニルアミノ-シクロヘキシリ、テトラヒドロチオピラン-4-イル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、4,4-ジフロロシクロヘキシリおよび3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルから選ばれる(v)基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

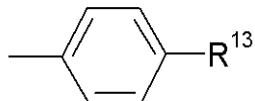
R<sup>1</sup>が(b)2,6-ジフロロフェニルであって、R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>がともに水素であり、そしてR<sup>3</sup>が以下から選ばれる：

(vi)1-メチル-ピペリジン-3-イル；4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-シクロヘキシリ；およびN-置換4-ピペリジニル基、

ここでN-置換基はシアノメチルおよびシアノエチルから選ばれる；そして

(vii)基：

【化16】



[式中、R<sup>1</sup><sup>3</sup>は請求項1と同意義である。]、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

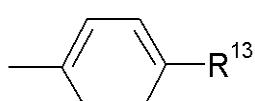
R<sup>1</sup>が2,6-ジフロロフェニルであって、R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>がともに水素であり、そしてR<sup>3</sup>が1-メチル-ピペリジン-3-イル；4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-シクロヘキシリ；およびN-置換4-ピペリジニル基であって、

ここでN-置換基はシアノメチルおよびシアノエチルから選ばれる、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>1</sup>が2,6-ジフロロフェニルであって、R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>がともに水素であり、そしてR<sup>3</sup>が(vii)基：

【化17】



[式中、R<sup>1</sup><sup>3</sup>は4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピペリジノ、1-メチル-4-ピペラジノおよび1-ピロリジノから選ばれる。]である、請求項10に記載の化合物。

【請求項13】

R<sup>1</sup>は2,3,6-トリ置換フェニル基であって、フェニル基上の置換基はフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ばれる；そしてR<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>がともに水素であり；かつR<sup>3</sup>が(viii)4-ピペリジニルおよび1-メチル-4-ピペリジニル、(ix)テトラヒドロピラン-4-イル、そして請求項1と同意義である(ii)、(x)、(xi)、(xii)および(xiii)基から選ばれる、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

2,3,6-トリ置換フェニル基が2位にフッ素、塩素、メチルまたはメトキシ基を有する、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

2,3,6-トリ置換フェニル基がフッ素および塩素から選ばれた少なくとも2個の置換基を有する、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

2,3,6-トリ置換フェニル基が2,3,6-トリクロロフェニル、2,3,6-トリフロロフェニル、2,3-ジフロロ-6-クロロフェニル、2,3-ジフロロ-6-メチルフェニ

10

20

30

40

50

ル、3-クロロ-2,6-ジフロロフェニル、2-クロロ-3,6-ジフロロフェニル、2-クロロ-3-メトキシ-6-フロロフェニルおよび2-メトキシ-3-フロロ-6-クロロフェニル基から選ばれる、請求項13に記載の化合物。

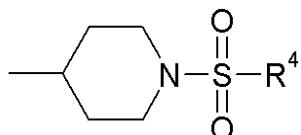
【請求項17】

$R^3$ が4-ピペリジニルまたは1-メチル-4-ピペリジニル基である、請求項13～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項18】

$R^3$ が(x)基：

【化18】



10

であって、ここで $R^4$ は請求項1と同意義である、請求項13～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項19】

$R^3$ が(ii)基：

【化19】



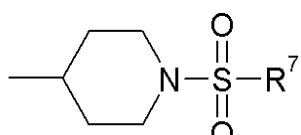
20

であって、ここで $R^{12}$ は請求項1と同意義である、請求項13～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項20】

$R^3$ が(xi)基：

【化20】



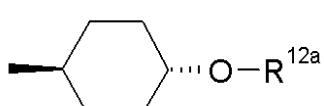
30

であって、ここで $R^7$ は請求項1と同意義である、請求項13～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項21】

$R^3$ が(xii)基：

【化21】



40

[式中、 $R^{12a}$ は請求項1と同意義である。]、請求項13～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項22】

$R^1$ が基 $R^{1a}$ であって、 $R^{2a}$ と $R^{2b}$ がともに水素であり、そして $R^3$ が(xiii)基：

【化22】



50

である、請求項1に記載の化合物。

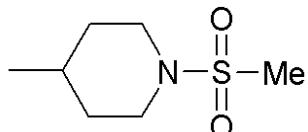
## 【請求項 2 3】

R<sup>1</sup>が基R<sup>1b</sup>であって、R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>がともに水素であり、そしてR<sup>3</sup>が(xiv)メチル基である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 2 4】

R<sup>1</sup>が基R<sup>1c</sup>であって、R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>がともに水素であり、そしてR<sup>3</sup>が(xv)基

## 【化 2 3】



10

である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 2 5】

R<sup>1</sup>が(j)2,6-ジフロロフェニルアミノであって、R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>がともに水素であり、そしてR<sup>3</sup>がメチルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 2 6】

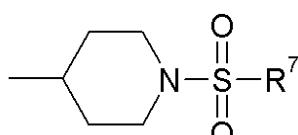
R<sup>1</sup>が2,6-ジクロロフェニルであって、R<sup>3</sup>が4-ピペリジン基であり、そして(k)R<sup>2a</sup>がメチル、R<sup>2b</sup>が水素であり、あるいは(l)R<sup>2a</sup>が水素、R<sup>2b</sup>がメチルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 2 7】

R<sup>1</sup>が(d)R<sup>0</sup>基であって、ここでR<sup>0</sup>は3~12環員を有する炭素環基またはヘテロ環基；またはフッ素、ヒドロキシ、シアノ；C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルアミノ、および3~12環員を有する炭素環基またはヘテロ環基から選ばれた1個以上の置換基によって任意に置換されたC<sub>1~8</sub>ヒドロカルビル基であって、ここでヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子はO、S、NH、SO、SO<sub>2</sub>から選ばれた原子または基によって任意に置換されてもよい；そしてR<sup>3</sup>は以下から選ばれる：

(xi)基：

## 【化 2 4】

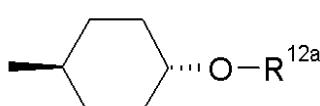


20

30

(xii)基：

## 【化 2 5】



ここでR<sup>7</sup>、R<sup>7a</sup>およびR<sup>1~2a</sup>はここに記載のとおりである、請求項1に記載の化合物。

40

## 【請求項 2 8】

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(4-メトキシメトキシ-シクロヘキシリ)-アミド；

4-(2,3-ジフロロ-6-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド；

4-(3-クロロ-2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド；および

4-(2-クロロ-3,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド；ならびにそれらの塩、溶媒和物、互変異性体およびN-オキシドから選ばれた、請求項1に記載の化合物。

50

**【請求項 29】**

塩、溶媒和物またはN-オキシドの形で請求項1～28のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 30】**

サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3により介在される病状または状態の予防または処置に使用するための請求項1～29のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 31】**

サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3により介在される病状または状態の予防または処置を必要とする患者に請求項1～29のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、予防または処置する方法。10

**【請求項 32】**

サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3により介在される病状または状態の予防または処置を必要とする患者に請求項1～29のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、上記病状または状態の発生を軽減または減少する方法。

**【請求項 33】**

異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量の請求項1～29のいずれかに記載の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における異常な細胞増殖を含んでいるかまたはこれに起因する疾患または状態を処置する方法。

**【請求項 34】**

異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量の請求項1～29のいずれかに記載の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における異常な細胞増殖を含んでいるかまたはこれに起因する疾患または状態の発生を軽減または減少する方法。20

**【請求項 35】**

c d k キナーゼ(例えばc d k 1またはc d k 2)またはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3活性を阻害するのに有効な量の請求項1～29のいずれかに記載の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における異常な細胞増殖を含んでいるかまたはこれに起因する疾患または状態を処置する方法。

**【請求項 36】**

c d k キナーゼ(例えばc d k 1またはc d k 2)またはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3活性を阻害するのに有効な量の請求項1～29のいずれかに記載の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における異常な細胞増殖を含んでいるかまたはこれに起因する疾患または状態の発生を軽減または減少する方法。30

**【請求項 37】**

キナーゼに請求項1～29のいずれかに記載のキナーゼ阻害化合物を接触させることを含む、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3を阻害する方法。

**【請求項 38】**

請求項1～29のいずれかに記載の化合物を使用して、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3の作用を阻害することによって細胞プロセス(例えば細胞分裂)を調節する方法。

**【請求項 39】**

明細書に記載の病状の予防または処置に使用のための請求項1～29のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 40】**

医薬は明細書に記載されたいずれかの1以上の使用のためである、医薬の製造用に請求項1～29のいずれかに記載の化合物の使用。

**【請求項 41】**

請求項1～29のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される担体を含有してなる医薬組成物。

**【請求項 42】**

経口投与に適当な形状の、請求項1～29のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容

10

20

30

40

50

される担体を含有してなる医薬組成物。

【請求項 4 3】

医薬に使用するための請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 4】

上で記載された、および明細書で他に記載された使用および方法のための請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 5】

(i) 患者が罹患しているかまたは罹患するおそれがある疾患または状態が、サイクリン依存性キナーゼに対する活性を有する化合物による処置に感受性があるかどうかを同定するために患者を選別し；そして(ii)したがって患者が、感受性がある疾患または状態であることが示される場合、その後患者に請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、サイクリン依存性キナーゼによって介在される病状または状態を診断および処置する方法。

10

【請求項 4 6】

選別されて、サイクリン依存性キナーゼに対する活性を有する化合物による処置に感受性がある疾患または状態のために罹患しているか、または罹患する危険性があると同定された、患者の病状または状態の処置または予防のための医薬の製造用の請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の化合物の使用。

20

【請求項 4 7】

哺乳類における腫瘍増殖を阻害するのに使用するための請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 8】

(例えは哺乳類で)腫瘍細胞の増殖を阻害するのに使用するための請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 9】

哺乳類(例えはヒト)の腫瘍の増殖を阻害する有効量の請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、哺乳類(例えはヒト)における腫瘍の増殖を阻害する方法。

30

【請求項 5 0】

腫瘍細胞の増殖を阻害する有効量の請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の化合物を腫瘍細胞と接触させることを含む、腫瘍細胞(例えはヒトなど哺乳類に存在する腫瘍細胞)の増殖を阻害する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明はサイクリン依存性キナーゼ(CDK)およびグリコーゲン合成酵素キナーゼ(GSK)の活性を阻害または調節するピラゾール化合物、キナーゼによって介在される病状および状態の処置または予防に上記化合物の使用、およびキナーゼ阻害または調節作用を有する新規化合物に関する。また上記化合物を含む医薬組成物および新規化学中間体も提供される。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

プロテイン・キナーゼは、細胞内で多種多様な信号伝達プロセスの制御の原因となる構造的に関連した酵素の大きな系統を構成する(Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA)。キナーゼは、それらがリン酸化する基質によって、系統に分類され得る(例えはタンパク質-チロシン、タンパク質-セリン/スレオニン、脂質、その他)。一般にこれらのキナーゼ系統のそれぞれに対応する配列モチーフが識別された(例えは、Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994))。

50

## 【0003】

プロテイン・キナーゼは、それらの調節機序によって特徴付けられることができる。これらの機序は、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるリン酸基移転、タンパク質・タンパク質相互作用、タンパク質・脂質相互作用およびタンパク質・ポリヌクレオチド相互作用などを含む。個々のプロテイン・キナーゼは、複数の機構によって調節されることがある。

## 【0004】

リン酸基を目標タンパク質に加えることによって、キナーゼは、これに限らないが、増殖、分化、アボトーシス、運動性、転写、翻訳および他の信号を送る方法を含む多くの異なる細胞プロセスを調節する。これらのリン酸化事象は、目標タンパク質の生物学的機能を調整または調節することができる、分子オン／オフスイッチとして作用する。目標タンパク質のリン酸化は、種々の細胞外信号(ホルモン類、神経伝達物質、成長因子および分化因子など)、細胞周期事象、環境または栄養ストレス、などに呼応して起こる。そして、適当なプロテイン・キナーゼは、例えば代謝酵素、調節タンパク質、レセプター、細胞骨格タンパク質、イオン・チャネルもしくはイオン・ポンプまたは転写調節因子を起動させるかまたはさせない(直接または間接的に)信号経路において機能する。タンパク質リン酸化の不完全な制御による非制御信号は、例えば炎症、癌、アレルギー／喘息、免疫系の疾患および状態、中枢神経系の疾患および状態、および血管形成などを含んだ、多くの疾患に関係した。

10

## 【0005】

サイクリン依存性キナーゼ

真核細胞分裂の方法は、概して、G1、S、G2およびMと呼ばれる一連の経時的な相に分けられることができる。細胞周期の様々な相による正しい進行は、サイクリン依存性キナーゼ(cdk)として知られる一系統のタンパク質およびサイクリンと呼ばれるそれらの同系タンパク質パートナーの多様な一組の空間的で時間的な調節にとても依存することを示してきた。cdkは、配列依存の状況下に多様なポリペプチドのリン酸化の基質としてATPを利用することが可能である、cdcc2(別名cdk1)同族セリン・スレオニン・キナーゼタンパク質である。サイクリンは、特定のcdkパートナータンパク質に結合し、そしてそれに対する選択性を明確にする際に使用される、「サイクリン・ポックス」と呼ばれて、ほぼ100個のアミノ酸を含んでいる、同族領域によって特徴付けられる一系統のタンパク質である。

20

## 【0006】

細胞周期の全体にわたる様々なcdkおよびサイクリンの発現レベル、低下率および起動レベルの調節は、cdkが酵素的に活性である、一連のcdk／サイクリン複合体の周期的な形成につながる。これらの複合体の形成は、離散した細胞周期チェックポイントの通過を制御し、このことにより細胞分裂の方法を継続させることが可能となる。所定の細胞周期チェックポイントで必須の生化学基準を満たすことの不履行、すなわち必要なcdk／サイクリン複合体を形成することの不履行は、細胞周期停止および／または細胞アボトーシスを引き起こすことができる。癌において明らかにされるにつれて、異常な細胞増殖はしばしば正確な細胞周期制御の喪失に帰することができる。従って、cdk酵素活性の阻害は、それによって異常に細胞を分裂することはそれらの分裂を停止させおよび／または殺せることができる手段を提供する。cdkとcdk複合体の多様性および、細胞周期を介在する際のそれらの重要な役割は、明確な生化学的妥当性を基礎として選ばれる広範な潜在的治療目標を提供する。

30

## 【0007】

細胞周期のG1相からS相への進行は、DおよびE型サイクリンの構成員との関連を通してcdk2、cdk3、cdk4およびcdk6によって主に調節される。D-型サイクリンはG1制限ポイントを越えて通過を可能にするのに役立つようにみえるが、cdk2／サイクリンE複合体はG1相からS相への移行に対するキーである。S相の通過およびG2への進入の順次の進行は、cdk2／サイクリンA複合体を必要とすると考えられる

40

50

。有糸分裂およびそれを誘発させるG2からM相への移行は、ともに、cdk1ならびにAおよびB型サイクリンの複合体によって調節される。

#### 【0008】

G1相の期間に網膜芽細胞腫タンパク質(Rb)および関連したポケット・タンパク質、例えばp130は、cdk(2、4および6)/サイクリン複合体のための基質である。G1を通した進行は、cdk(4/6)/サイクリン-D複合体によって、Rbおよびp130の過剰リン酸化、かくして不活化によって、一部に促進される。Rbおよびp130の過剰リン酸化によって、転写因子、例えばE2Fの放出、そしてかくしてG1を通した進行とS相への進入に必要な遺伝子、例えばサイクリンEのための遺伝子の発現を生じさせる。サイクリンEの発現は、Rbのさらなるリン酸化を経てE2F濃度を増幅または維持する、cdk2/サイクリンE複合体の形成を容易にする。cdk2/サイクリンE複合体も、DNA複製に必要な他のタンパク質、例えば、ヒストン合成に関与してきた、NPATをリン酸化する。G1進行およびG1/S移行もまた、マイトージエン刺激されたMyoC経路を経て調節され、そして、それはcdk2/サイクリンE経路に供給される。cdk2は、また、p21レベルのp53調節を経て、p53介在されたDNA損傷応答経路に接続している。p21は、cdk2/サイクリンEのタンパク質阻害剤であって、このように、G1/S移行を遮断または遅延することができる。このように、cdk2/サイクリンE複合体は、Rb、MyoCおよびp53経路からの生化学的刺激がある程度集積される、位置を表すことができる。従って、cdk2および/またはcdk2/サイクリンE複合体は、異常に細胞を分裂する際の細胞周期を停止または制御を回復することを設計した治療への良好な目標を表す。

10

20

30

#### 【0009】

細胞周期におけるcdk3の正確な役割は明白でない。同系のサイクリン・パートナーはまだ識別されなかつたが、cdk3の優位な負の形はG1における細胞を遅延させ、それによって、cdk3がG1/S移行を調節する際の役割があることを示唆した。

#### 【0010】

大部分のcdkが細胞周期の調節に関与したにもかかわらず、cdk系統の特定の構成員が他の生化学プロセスに関与しているという証拠がある。これは、正しいニューロン発現のために必要であって、していくつかのニューロン・タンパク質、例えばタウ、ヌード-1、シナプシン1、DARP32およびMunc18/Syntaxin1A複合体のリン酸化にも関与してきたcdk5によって例示される。ニューロンcdk5は、従来どおり、p35/p39タンパク質と結合することによって起動する。しかし、cdk5活性は、p35の短縮された種類であるp25を結合することによって規制解除ができる。p35からのp25への転換および続くcdk5活性の規制解除は虚血、興奮性毒性および-アミロイド・ペプチドによって誘導されることができる。従って、p25は神経変性疾患、例えばアルツハイマー病の病因に関与し、それ故にこれらの疾患に向けられる処置の目標として興味がある。

40

#### 【0011】

Cdk7は、cdc2CAK活性を有して、サイクリンHと結合する核タンパク質である。Cdk7は、RNAポリメラーゼII-C末端ドメイン(CTD)活性を有するTFIIF転写複合体の構成要素と識別された。これは、Tat-介在の生化学的経路を経て、HIV-1転写の調節と関連していた。cdk8はサイクリンCと結合して、RNAポリメラーゼIIのCTDのリン酸化に関与した。同様に、cdk9/サイクリン-T1複合体(P-TEFb複合体)は、RNAポリメラーゼIIの伸長制御に関与した。P-TEF-bは、また、サイクリンT1とのその相互作用を通してウィルス・トランスクレベーション因子Tatによって、HIV-1ゲノムの転写の起動のために必要である。従って、cdk7、cdk8、cdk9およびP-TEFb複合体は、抗ウィルス性治療の潜在的目標である。

40

#### 【0012】

分子レベルで、cdk/サイクリン複合体活性の介在は一連の刺激性および阻害性リン酸化または脱リン酸化の、事象を必要とする。cdkリン酸化は、一群のcdk起動性キナ

50

ーゼ(CAK)および/またはキナーゼ、例えばWee1、Myt1およびMik1によって実行される。脱リン酸化は、ホスファターゼ、例えばcdc25(aおよびc)、pp2aまたはKAPによって実行される。

#### 【0013】

Cdk / サイクリン複合体活性は2系統の内在性細胞タンパク質阻害剤、Kip / Cip 系統またはINK 系統によってさらに調節することができる。INK タンパク質は、特にcdk4 およびcdk6 と結合する。p16<sup>ink4</sup> (別名MTS1)は、多数の原発性癌で、変異するかまたは削除される、潜在的腫瘍抑制遺伝子である。Kip / Cip 系統は、タンパク質、例えばp21<sup>Cip1/Waf1</sup>、p27<sup>Kip1</sup> およびp57<sup>Kip2</sup> を含む。先に述べたように、p21 はp53 によって誘発されて、cdk2 / サイクリン(E/A) およびcdk4 / サイクリン(D1/D2/D3)複合体を不活性にすることが可能である。異常に低レベルのp27 発現は、胸部、大腸および前立腺の癌において観察された。逆に、固形腫瘍におけるサイクリンEの過剰発現は哀れな患者の予後と相関することが示された。サイクリンD1 の過剰発現は食道、胸部、扁平上皮および非小細胞肺癌に関連していた。10

#### 【0014】

細胞の増殖において細胞周期を調整して、駆動する際に、cdk およびそれらの関連したタンパク質の重要な役割は、上に概説された。cdk が重要な役割を演ずる生化学的経路もまたいくらか記載されていた。一般的にcdk または特定のcdk を標的とした治療法を使用して、増殖的な疾患、例えば癌の処置のための単一療法の開発は、従って、潜在的に大いに望ましい。cdk 阻害剤は、おそらくまた、なかんずく、他の状態、例えばウイルス感染症、自己免疫疾患および神経変性疾患を処置するためにもまた使用できたであろう。現在のまたは新規な、治療剤との組合せ療法として使用するとき、cdk を標的とする治療法もまた、先に述べた疾患の処置において臨床上の恩恵を提供できる。cdk を標的とする制癌療法は、DNA と直接相互作用せずに、従って、二次腫瘍進行の危険度を減らさなければならないので、それらは潜在的に多くの現行の制癌剤に勝る効果があり得る。20

#### 【0015】

##### グリコーゲン合成酵素キナーゼ

グリコーゲン合成酵素キナーゼ3(GSK3)は、ヒトで2種偏在して発現するイソ型(GSK3 およびベータGSK3)として生じる、セリン・スレオニン・キナーゼである。GSK3は、胎児発現、タンパク質合成、細胞増殖、細胞分化、微小管力学、細胞運動性および細胞アポトーシスでの役割があるとして関与した。このように、GSK3は、疾患状態、例えば糖尿病、癌、アルツハイマー病、脳卒中、癲癇、運動ニューロン疾患および/または頭部外傷の進行に関与した。系統学的に、GSK3はサイクリン依存性キナーゼ(CDK)に最も密接に関連する。30

#### 【0016】

GSK3 によって認識されるコンセンサス・ペプチド基質配列は、(Ser/Thr)-X-X-(pSer/pThr)であり、ここでXは、(位置(n+1)、(n+2)、(n+3)で)の任意のアミノ酸であって、pSer およびpThr はそれぞれ(n+4)でのリン-セリンおよびリン-スレオニンである。GSK3は、(n)位置で第1のセリンまたはスレオニンをリン酸化する。リン-セリンまたはリン-スレオニンは、(n+4)位置で最大の基質回収率を与えるべく、GSK3を用意するために必要なようである。Ser21でのGSK3 またはSer9でのGSK3 のリン酸化は、GSK3の阻害に至る。突然変異生成およびペプチド競争の研究は、GSK3のリン酸化したN末端が、自動阻害機構を経て、リン-ペプチド基質(S/TXXXpS/pT)と争うことが可能であるモデルにつながった。GSK3 およびGSK が、それぞれチロシン279 および216 のリン酸化によって微妙に調節できることを示唆するデータが、また、ある。これらの残基のPhosphoへの突然変異は、インビボキナーゼ活性の減少を引起した。GSK3 のX線結晶構造は、GSK3起動および調節の全ての局面に光を投げ掛けるのに役立った。40

## 【0017】

GSK3は、哺乳類のインスリン応答経路の一部を形成して、グリコーゲン合成酵素をリン酸化し、それ故に、不活化することができる。グリコーゲン合成酵素活性のアップレギュレーションおよび、それ故に、GSK3の阻害によるグリコーゲン合成は、このように、II型または非インシュリン依存性真性糖尿病(NIDDM)：そこでは、体組織がインスリン刺激に耐性を示すようになる、状態と戦う潜在的手段と考えられた。肝臓、脂肪または筋組織中の細胞インスリン応答は、細胞外インスリン・レセプターと結合しているインスリンによって誘発される。これは、インスリン・レセプター基質(IRS)タンパク質のリン酸化および、引続いて原形質膜への漸増を引起す。IRSタンパク質のさらなるリン酸化は、原形質膜へのホスホイノシチド-3キナーゼ(PI3K)の漸増を始め、そこでは、第2メッセンジャーであるホスファチジルイノシチル3,4,5-トリスホスフェート(PIP3)を放出することが可能である。これは、膜への3-ホスホイノシチド依存性プロテイン・キナーゼ1(PDK1)およびプロテイン・キナーゼB(PKBまたはAkt)の共局在を容易にし、そこでPDK1がPKBを起動させる。PKBは、Ser9またはSer21のリン酸化を通して、それぞれ、GSK3および/またはGSKをリン酸化して、それ故に、阻害できる。それから、GSK3の阻害は、グリコーゲン合成酵素活性のアップレギュレーションを起動させる。GSK3を阻害することが可能な治療薬は、このように、インスリン刺激に見られる細胞応答に類似しているこれらを誘発できてもよい。GSK3のさらなるインビボ基質は、真核タンパク質合成開始因子2B(eIF2B)である。eIF2Bはリン酸化によって不活化されて、このように、タンパク質生合成を抑制することが可能である。このように、GSK3の阻害は、例えば、「ラパマイシンの哺乳類の標的」タンパク質(mTOR)の不活化によって、タンパク質生合成をアップレギュレートすることができる。最後に、キナーゼ、例えば、マイトージエン起動プロテイン・キナーゼ起動プロテイン・キナーゼ1(MAPKAP-K1またはRSK)によるGSK3のリン酸化を通じた、マイトージエン起動プロテイン・キナーゼ(MAPK)経路を経由して、GSK3活性の調節についていくらかの証拠がある。これらのデータは、GSK3活性が、マイトージエン、インスリンおよび/またはアミノ酸刺激物によって調節できることを示唆する。

## 【0018】

GSK3が脊椎動物のWnt信号を送る経路における重要な構成要素であることもまた示唆された。この生化学的経路は、正常な胎児発生のために同定的であることが示され、正常な組織の細胞増殖を調節する。GSK3は、Wnt刺激に応答して阻害される。これは、GSK3基質、例えばアキシン、腺腫結腸ポリープ症(APC)遺伝子産物および-カテニンの脱リン酸化に導くことができる。Wnt経路の異常な調節は多くの癌に関連した。APCおよび/または-カテニンの突然変異は、結腸直腸癌および他の腫瘍において共通している。-カテニンは細胞粘着力において重要であることもまた示された。このように、GSK3は、また、細胞接着プロセスをある程度は調節することができる。すでに記載されている生化学的経路から離れて、転写因子、例えばc-Jun、CCAAAT/エンハンサ結合タンパク質(C/EBP)、c-Mycおよび/または他の基質、例えば活性化T-細胞の核因子(NFATc)、熱ショック因子-1(HSF-1)およびc-AMP応答要素結合タンパク質(CREB)のリン酸化において、サイクリン-D1のリン酸化を経た細胞分裂の調節にGSK3を関与させているデータもまたある。GSK3もまた細胞アポトーシスを調節するのに、作業組織(albeit tissue)特異的な役割を果たすように見える。向アポトーシスの機構を経て、細胞アポトーシスを調節する際のGSK3の役割は、ニューロン・アポトーシスが発生できる、医学的状態に特定の関連性があつてもよい。これらの例は、頭部外傷、脳卒中、癲癇、アルツハイマー病および運動ニューロン疾患、進行性核上麻痺、大脳皮質基底核変性およびピック病である。GSK3は、インビトロ微小管関連タンパク質タウを過リン酸化できることが示された。タウの過リン酸化は、微小管とのその正常な結合を崩壊させ、細胞内タウフィラメントの形成にもまた至ることができる。これらのフィラメントの進行性蓄積が最終的なニューロン機能の不全および

10

20

30

40

50

退化に至ると思われている。このように、GSK3の阻害を通して、タウのリン酸化阻害は、神経変性効果を制限および／または防止する手段を提供することができる。

#### 【0019】

##### 広汎性大B細胞リンパ腫(DLBCL)

細胞周期進行は、サイクリン、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)およびCDK-阻害剤(CDKi)の総合作用によって調節され、そしてそれらは負の細胞周期調節剤である。p27kip1は、その退化がG1/S移行のために必要である、細胞周期調節におけるCDKiキーである。リンパ球を増殖する際にp27kip1発現の欠如にもかかわらず、若干の悪性B-細胞リンパ腫は、異常なp27kip1染色を示すことが報告された。p27kip1の異常に高い発現は、この型のリンパ腫で発見された。単变量および多变量の両分析法において、これらの所見の臨床的関連性の分析は、この型の腫瘍における高水準のp27kip1発現が予後の逆のマーカーであることを示した。これらの結果は、臨床上逆の意義を有する、広汎性大B細胞リンパ腫(DLBCL)における異常なp27kip1発現があることを示し、さらにこの変則的なp27kip1タンパク質が他の細胞周期調節剤タンパク質との相互作用によって機能しなくなることがあり得ることを示唆する。(Br. J. Cancer. 1999 Jul; 80(9):1427-34。p27kip1が広汎性大B細胞リンパ腫(DLBCL)において異常に発現して、悪い臨床結果に関連する。Saez A, Sanchez E, Sanchez-Beato M, Cruz MA, Chacon I, Munoz E, Camacho FI, Martinez-Montero JC, Mollejo M, Garcia JF, Piris MA. Department of Pathology, Virgen de la Salud Hospital, Toledo, Spain.)。

10

20

30

40

#### 【0020】

##### 慢性リンパ性白血病

B細胞慢性リンパ性白血病(CLL)は、毎年診断されるほぼ10,000件の新規症例を有する、西半球で最も普通の白血病である(Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1997. Ca. Cancer. J. Clin. 47:5, (1997))。他の型の白血病に関して、生存期間の中央値3年を有する最も進行した段階の患者さえ、CLL全体としての予後は良好である。

#### 【0021】

CLL対症患者のための最初の治療としてフルダラビンの添加は、以前に使用されたアルキル剤ベースの治療法と比較して、高率の完全な応答(27%対3%)および無進行生存の持続期間(33対17カ月)につながった。治療の後、完全な臨床応答を達成することがCLLの生存を改善する方への初期段階であるにもかかわらず、大多数の患者は完全緩解を達成しないか、あるいはフルダラビンへの応答に失敗する。さらに、フルダラビンで処置される全てのCLL患者は、結局再発して、単一の薬剤としてのその役割を単に一時的な療法とする(Rai KR, Peterson B, Elias L, Shepherd L, Hines J, Nelson D, Cheson B, Kolitz J, Schiffer CA: 前に無処置の慢性リンパ性白血病患者に対するフルダラビンおよびクロラムブシルのランダム化された比較。A CALGB SWOG, CTG/NCI-C and ECOG Inter-Group Study. Blood 88:141a, 1996 (abstr 552, suppl 1))。従って、この疾患の治療のさらなる進歩が実現されることになっている場合、フルダラビンの細胞毒性を補足して、固有のCLL薬剤耐性因子によって誘発される抵抗を排除する、新しい作用機構を有する新規な薬剤を特定することが必要である。

#### 【0022】

点突然変異または染色体17p13削除によって特徴付けられるように、CLL患者の治療への貧弱な反応および乏しい生残りに対して最も広範囲に周到な、一様に前兆となる要因は異常なp53機能である。実際、アルキル剤もプリン類縁物質のどちらの治療への応答は、異常なp53機能を有するそれらのCLL患者のための多数の単一施設の症例シリーズにおいて実質的に文書化されなかった。CLLにおけるp53突然変異と関連する薬剤耐性に打ち勝つ能力を有する治療薬の導入は、潜在的に疾患の処置のために大きな前進である。

#### 【0023】

50

サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、つまりフラボリドールおよびCYC202は、B細胞慢性リンパ性白血病(B-CLL)からインビトロ悪性細胞のアポトーシスを誘発する。

【0024】

フラボリドール露出は、カスパーゼ3活性の刺激および、B-CLLにおいて過剰発現する、細胞周期の負の調節剤であるp27(kip1)のカスパーゼ依存性裂開を導く(Blood. 1998 Nov 15;92(10):3804-16、フラボリドールはbcl-2調節の証拠または機能的なp53に対する依存性なしに、カスパーゼ-3の起動を経て慢性リンパ性白血病細胞のアポトーシスを誘発する。Byrd JC, Shinn C, Waselenko JK, Fuchs EJ, Lehman TA, Nguyen PL, Flinn IW, Diehl LF, Sausville E, Grever MR)。

【0025】

先行技術

デュポンからのWO02/34721は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤として一群のインデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンを開示する。

【0026】

プリストル・マイヤーズ・スクイブからのWO01/81348は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤として5-チオ、スルフィニル-およびスルホニルピラゾロ[3,4-b]-ピリジンの使用を記述する。

【0027】

プリストル・マイヤーズ・スクイブからのWO00/62778もまた一群のタンパク質チロシン・キナーゼ阻害剤を開示する。

【0028】

シクラセル(Cyclacel)からのWO01/72745A1は、2-置換4-ヘテロアリール-ピリミジンおよびそれらの製造、それらを含む医薬組成物およびサイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤としてのそれらの使用、そしてそれ故に、増殖性疾患、例えば癌、白血病、乾癬などの処置でのそれらの使用を記載する。

【0029】

アグロン(Agouron)からのWO99/21845は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)、例えばCDK1、CDK2、CDK4およびCDK6を阻害するための4-アミノチアゾール誘導体を記載する。本発明は、また、この種の化合物を含んでいる医薬組成物の治療または予防的な使用およびこの種の化合物の有効量を投与することによって悪性腫瘍および他の疾患を処置する方法に関する。

【0030】

アグロン(Agouron)からのWO01/53274は、CDKキナーゼ阻害剤として、含窒素ヘテロ環基に結合したアミド置換ベンゼン環を含むことができる一群の化合物を開示する。

【0031】

WO01/98290(ファルマシア&アップジョン)は、プロテイン・キナーゼ阻害剤として一群の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドチオフェン誘導体を開示する。

【0032】

アグロン(Agouron)からのWO01/53268およびWO01/02369は、プロテイン・キナーゼ、例えば、サイクリン依存性キナーゼまたはチロシン・キナーゼの阻害を通して細胞増殖に介在したまたはそれを阻害する化合物を開示する。アグロン化合物はインダゾール環の3-位に直接またはCH=CHまたはCH=N基を通して結合したアリールまたはヘテロアリール環を有する。

【0033】

ともにデュポン製薬(Du Pont Pharmaceuticals)からのWO00/39108およびWO02/00651は、トリプシン様セリン・プロテアーゼ酵素、特にファクターXaおよびトロンビンの阻害剤であるヘテロ環化合物を開示する。本化合物は抗凝血剤としてまたは血栓塞栓性障害の予防のために有用であると述べられる。

【0034】

10

20

30

40

50

Zhu et al. U S 2 0 0 2 / 0 0 9 1 1 1 6、W O 0 1 / 1 9 7 9 8 および W O 0 1 / 6 4 6 4 2 は、それぞれ因子 X a 阻害剤として多様な群のヘテロ環化合物を開示する。若干の 1 - 置換ピラゾールカルボキサミドが開示され、例示される。

【 0 0 3 5 】

全てアラガン(Allergan)からの U S 6 , 1 2 7 , 3 8 2 、W O 0 1 / 7 0 6 6 8 、W O 0 0 / 6 8 1 9 1 、W O 9 7 / 4 8 6 7 2 、W O 9 7 / 1 9 0 5 2 および W O 9 7 / 1 9 0 6 2 は、癌を含む様々な高増殖性疾患の処置に使用のためにレチノイド様活性を有する化合物をそれぞれ記載する。

【 0 0 3 6 】

W O 0 2 / 0 7 0 5 1 0 (バイエル)は、心血管疾患の処置に使用のために、一群のアミノ - ジカルボン酸化合物を記載する。ピラゾールが一般的に言及されるにもかかわらず、この文献にピラゾールの具体例がない。10

【 0 0 3 7 】

W O 9 7 / 0 3 0 7 1 (ノル社、Knoll AG)は、中枢神経系障害の処置に使用のために、一群のヘテロ環 - カルボキサミド誘導体を開示する。ヘテロ環基の例としてピラゾールが一般的に言及されるが、しかし特定のピラゾール化合物は開示も例示もない。

【 0 0 3 8 】

W O 9 7 / 4 0 0 1 7 (ノボ・ノルジスク、Novo Nordisk)は、プロテイン・チロシン・ホスファターゼの調節剤である化合物を記載する。

【 0 0 3 9 】

W O 0 3 / 0 2 0 2 1 7 (コネティカット大学、Univ. Connecticut)は、神経病学的状態を処置するためのカンナビノイド・レセプター調節剤として、一群のピラゾール 3 - カルボキサミドを開示する。本化合物が癌化学療法に使用できることが言及されている(15頁)が、しかし本化合物が抗癌剤として活性かどうか、または、それらが他の目的のために投与されるかどうか明らかにされない。20

【 0 0 4 0 】

W O 0 1 / 5 8 8 6 9 (ブリストル・マイヤーズ・スクイブ)は、なかんずく、種々の疾患を処置するために使用できるカンナビノイド・レセプター調節剤を開示する。癌の処置に言及されているにもかかわらず、予想される主たる使用は呼吸器疾患の処置である。

【 0 0 4 1 】

W O 0 1 / 0 2 3 8 5 (アベンチス・クロップ・サイエンス、Aventis Crop Science)は、抗真菌剤として 1 - (キノリン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール誘導体を開示する。1 - 非置換ピラゾールが合成中間体として開示される。30

【 0 0 4 2 】

W O 2 0 0 4 / 0 3 9 7 9 5 (藤沢)は、アポリポ蛋白質 B 分泌の阻害剤として 1 - 置換ピラゾール基を含むアミドを開示する。本化合物は、高脂血症のような状態を処置するのに役立つと述べられる。

【 0 0 4 3 】

W O 2 0 0 4 / 0 0 0 3 1 8 (セルラー・ジェノミックス、Cellular Genomics)は、キナーゼ調節剤として様々なアミノ - 置換された単環を開示する。具体的な化合物の例にいづれもピラゾールはない。40

【 発明の開示 】

【 0 0 4 4 】

本発明は、サイクリン依存性キナーゼ阻害または調節作用を有して、グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 (GSK 3) 阻害または調節作用を有する化合物であって、そしてそれが、キナーゼによって介在される病状または状態を予防または処置することに有用であると想定される、化合物を提供する。

【 0 0 4 5 】

このように、例えば、本発明の化合物が癌の発病を軽減または減らすことに有用であると想定される。

10

20

30

40

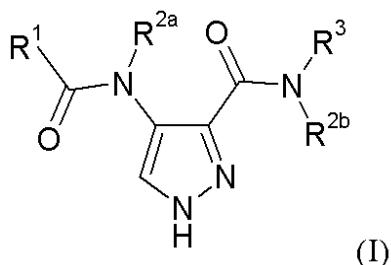
50

## 【0046】

従って、初めの局面として、本発明は、

式(I)：

## 【化1】



10

[式中、R<sup>1</sup>は

(a) 2,6-ジクロロフェニル；

(b) 2,6-ジフロロフェニル；

(c) フェニル基上の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ばれる2,3,6-トリ置換フェニル基；

(d) R<sup>0</sup>基；

(e) R<sup>1a</sup>基；

(f) R<sup>1b</sup>基；

(g) R<sup>1c</sup>基；

(h) R<sup>1d</sup>基；および

(j) 2,6-ジクロロフェニルアミノから選ばれる；

R<sup>0</sup>は3~12環員を有する炭素環基またはヘテロ環基；またはフッ素、ヒドロキシ、シアノ；C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルアミノ、および3~12環員を有する炭素環基またはヘテロ環基から選ばれた1個以上の置換基によって任意に置換されたC<sub>1~8</sub>ヒドロカルビル基であって、ここでヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子はO、S、NH、SO、SO<sub>2</sub>から選ばれた原子または基によって任意に置換されてもよい；

R<sup>1a</sup>はシクロプロピル-シアノ-メチル；フリル；ベンゾイソオキサゾリル；メチルイソオキサゾリル；2-モノ置換フェニルおよび2,6-ジ置換フェニルから選ばれ、ここでフェニル部分上の置換基はメトキシ、エトキシ、フッ素、塩素およびジフロロメトキシから選ばれ；ただし、R<sup>1a</sup>は2,6-ジフロロフェニルまたは2,6-ジクロロフェニルではない；

R<sup>1b</sup>はテトラヒドロフリル；およびモノ置換フェニルおよびジ置換フェニルから選ばれ、ここでフェニル部分上の置換基はフッ素、塩素、メトキシ、エトキシおよびメチルスルホニルから選ばれる；

R<sup>1c</sup>はベンゾイソオキサゾリル；OおよびNから選ばれた1または2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環および1または2個の窒素ヘテロ原子を含む6員ヘテロアリール環、上記ヘテロアリール環は、それぞれの場合、メチル、フッ素、塩素またはトリフロロメチルによって任意に置換されてもよい；および臭素、塩素、フッ素、メチル、トリフロロメチル、エトキシ、メトキシ、メトキシエトキシ、メトキシメチル、ジメチルアミノメチルおよびジフロロメトキシから選ばれた1、2または3個の置換基；によって置換されたフェニルからえらばれる；ただし、R<sup>1a</sup>は2,6-ジフロロフェニルではない；

R<sup>1d</sup>はR<sup>1e</sup>-CH(CN)-基であり、ここでR<sup>1e</sup>は3~12環員を有する炭素環基またはヘテロ環基である；

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれぞれ水素またはメチルである；

さらに式中、

## 【0047】

A.R<sup>1</sup>が(a)2,6-ジクロロフェニルであって、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>がともに水素であ

20

30

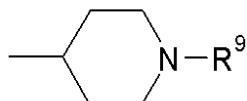
40

50

る場合、R<sup>3</sup>は以下から選択できる：

(i) 基

【化2】



ここでR<sup>9</sup>はC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; C(O)R<sup>10</sup>および2-ピリミジニルから選ばれ、ここでR<sup>10</sup>はフッ素、塩素、シアノおよびメトキシから選ばれた1個以上の置換基によって任意に置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基であり；そしてR<sup>11</sup>はフッ素、塩素およびシアノから選ばれた1個以上の置換基によって置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基である；

(ii) 基

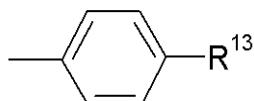
【化3】



ここでR<sup>12</sup>はC<sub>2-4</sub>アルキル基である；

(iii) 基

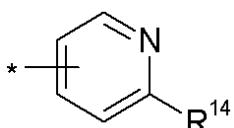
【化4】



ここでR<sup>13</sup>はメチルスルホニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピペリジノ、1-メチル-4-ピペラジノおよび1-ピロリジノから選ばれる；

(iv) 式

【化5】



の置換3-ピリジル基または置換4-ピリジル基、

ここでR<sup>14</sup>基は星印でラベルした結合に対してメタまたはパラであって、メチル、メチルスルホニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピペリジノ、1-メチル-4-ピペラジノ、1-ピロリジノ、4-ピペリジニルオキシ、1-C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ、2-ヒドロキシエトキシおよび2-メトキシエトキシから選ばれる；および

(v) 2-ピペラジニル、5-ピリミジニル、シクロヘキシリル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-イル(4-シクロヘキサンエチレングリコールケタール)、4-メチルスルホニルアミノ-シクロヘキシリル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、4,4-ジフロロシクロヘキシリルおよび3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イルから選ばれる基；

【0048】

B.R<sup>1</sup>が(b)2,6-ジフロロフェニルであって、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>がともに水素である場合、R<sup>3</sup>は以下から選択できる：

(vi) 1-メチル-ピペリジン-3-イル；4-(2-ジメチルアミノエトキシ)シクロヘキシリル；およびN-置換4-ピペリジニル基、ここでN-置換基はシアノメチルおよびシアノエチルから選ばれる：および

10

20

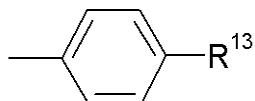
30

40

50

(vii) 基

【化6】

ここで R<sup>1~3</sup> は前記と同意義である；および

【0049】

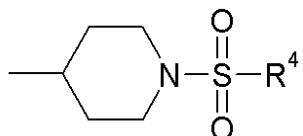
C. R<sup>1</sup> が(c) 2, 3, 6 - トリ置換フェニル基であって、ここでフェニル基の置換基がフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ばれ；R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> がともに水素である場合、R<sup>3</sup> はここに定義される(iii)、(xi)、(xiii)および(xviii)の基から選択できる：および

(viii) 4 - ピペリジニルおよび 1 - メチル - 4 - ピペリジニル；

(ix) テトラヒドロピラン - 4 - イル；および

(x) 基：

【化7】

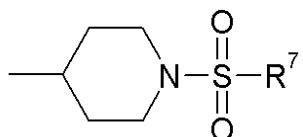
ここで R<sup>4</sup> は C<sub>1~4</sub> アルキル基である；

【0050】

D. R<sup>1</sup> が(d) R<sup>0</sup> 基であって、ここで R<sup>0</sup> は 3 ~ 12 環員を有する炭素環またはヘテロ環基；またはフッ素、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ - またはジ - C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルアミノおよび 3 ~ 12 環員を有する炭素環またはヘテロ環から選ばれる 1 個以上の置換基によって任意に置換された、モノ - またはジ - C<sub>1~8</sub> ヒドロカルビル基であって、ここでヒドロカルビル基の 1 または 2 個の炭素原子は O、S、NH、SO、SO<sub>2</sub> から選ばれた原子または基によって任意に置換できる場合、R<sup>3</sup> は以下から選択できる：

(xi) 基：

【化8】

ここで R<sup>7</sup> は以下のとおりである：C<sub>1~4</sub> アルキル以外の非置換ヒドロカルビル；

フッ素、塩素、ヒドロキシ、メチルスルホニル、シアノ、メトキシ、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> およびO、N、S から選ばれる 2 個以下のヘテロ原子環員を有する 4 ~ 7 員の飽和炭素環またはヘテロ環から選ばれた 1 個以上の置換基を有する置換 C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビル；

・ NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基、ここで R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は水素および C<sub>1~4</sub> アルキル、C<sub>1~2</sub> アルコキシおよび C<sub>1~2</sub> アルコキシ - C<sub>1~4</sub> アルキルから選ばれる、ただし R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> の一方のみが C<sub>1~2</sub> アルコキシであり、あるいは NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> は O、N、S から選ばれた 1 または 2

ヘテロ原子を含む、5 員または 6 員の飽和ヘテロ環を形成し、かつ上記ヘテロ環は 1 個以上のメチル基によって任意に置換されている；

N、S および O から選ばれた 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含み、かつメチル、メトキシ、フッ素、塩素または NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基によって任意に置換されている 5 品または 6 品ヘテロアリール基；

メチル、メトキシ、フッ素、塩素、シアノまたは NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基によって任意に置換され

10

20

30

40

50

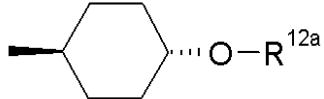
たフェニル基；

C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル；および

O、N、S から選ばれた 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含む 5 員または 6 員飽和ヘテロ環、かつ上記ヘテロ環は 1 個以上のメチル基によって任意に置換されている；そして

(xiii) 基：

【化 9】



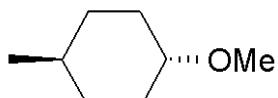
10

ここで R<sup>1</sup> - R<sup>2</sup> はフッ素、塩素、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、オキサ - C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、シアノ、メトキシおよび NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> から選ばれた 1 個以上の置換基によって置換された C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである、ただし、R<sup>1</sup> が結合する酸素原子と、存在するときに、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基との間に少なくとも 2 個の炭素原子が存在する；そして

【0051】

E. R<sup>1</sup> が (e) R<sup>1</sup><sup>a</sup> であって、R<sup>2</sup><sup>a</sup> と R<sup>2</sup><sup>b</sup> がともに水素である場合、R<sup>3</sup> は (xiii) 基

【化 10】



20

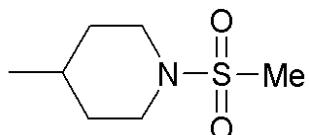
であり得る、そして

F. R<sup>1</sup> が (f) R<sup>1</sup><sup>b</sup> 基であって、R<sup>2</sup><sup>a</sup> と R<sup>2</sup><sup>b</sup> がともに水素である場合、R<sup>3</sup> は (xiv) メチル基であり得る；そして

【0052】

G. R<sup>1</sup> が (g) R<sup>1</sup><sup>c</sup> 基であって、R<sup>2</sup><sup>a</sup> と R<sup>2</sup><sup>b</sup> がともに水素である場合、R<sup>3</sup> は (xv) 基

【化 11】



30

であり得る；そして

H. R<sup>1</sup> が (h) R<sup>1</sup><sup>d</sup> 基である場合、R<sup>3</sup> は - Y - R<sup>3</sup><sup>a</sup> 基であり、ここで Y は結合または長さ 1、2 もしくは 3 個の炭素原子のアルキレン鎖であって、R<sup>3</sup><sup>a</sup> は水素および 3 ~ 12 環員を有する炭素環およびヘテロ環から選ばれる；

J. R<sup>1</sup> が (j) 2,6-ジフルオロフェニルアミノであって、R<sup>2</sup><sup>a</sup> と R<sup>2</sup><sup>b</sup> がともに水素である場合、R<sup>3</sup> はメチルであり得る；そして

K. R<sup>1</sup> が 2,6-ジクロロフェニルであり、かつ (k) R<sup>2</sup><sup>a</sup> がメチルであって、R<sup>2</sup><sup>b</sup> が水素であり、あるいは (l) R<sup>2</sup><sup>a</sup> が水素、R<sup>2</sup><sup>b</sup> がアルキルである場合、R<sup>3</sup> は 4-ピペリジン基であり得る。】

の化合物、またはその塩、互変異性体、溶媒和物および N-オキシドを提供する。

【0053】

本発明は、またなかんずく以下を提供する：

サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 によって介在される病状または状態の予防または処置に使用するために、式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例。

【0054】

それを必要とする患者に、式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載

50

される例を投与することを含む、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3によって介在される病状または状態の予防または処置の方法。

【0055】

それを必要とする患者に、式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を投与することを含む、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3によって介在される病状または状態の発生を軽減または減らす方法。

【0056】

哺乳類に異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量の、式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を投与することを含む、哺乳類の異常な細胞増殖を含み、またはそれに起因する疾患または状態を処置する方法。 10

【0057】

哺乳類に異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量の、式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を投与することを含む、哺乳類の異常な細胞増殖を含みまたはそれに起因する疾患または状態の発生を軽減または減らす方法。

【0058】

c d k キナーゼ(例えば c d k 1 または c d k 2 )またはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3活性を阻害するのに有効な量の、式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を哺乳類に投与することを含む方法であって、哺乳類の異常な細胞増殖を含んでいるかまたはこれに起因する疾患または状態を処置する方法。

【0059】

c d k キナーゼ(例えば c d k 1 または c d k 2 )またはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3活性を阻害するのに有効な量の、式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を哺乳類に投与することを含む方法であって、哺乳類の異常な細胞増殖を含んでいるかまたはこれに起因する疾患または状態の発生を軽減または減らす方法。 20

【0060】

式(I)のキナーゼ阻害化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例にキナーゼを接触することを含む、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3を阻害する方法。

【0061】

式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を使用して、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ3の活性を阻害することによって細胞プロセス(例えば細胞分裂)を調節する方法。 30

【0062】

ここに記載の病状の予防または処置に使用するための式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例。

【0063】

その医薬はここに記載されるいずれかの1以上の使用のためである、医薬の製造用の式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例の使用。

【0064】

式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例および薬学的に許容される担体を含有してなる医薬組成物。 40

【0065】

経口投与に適当な形状の、式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例および薬学的に許容される担体を含有してなる医薬組成物。

【0066】

水への溶解度25mg/ml以上、通常は50mg/ml以上、好ましくは100mg/以上を有する塩として式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を含有してなる医薬組成物であって、水溶液の形状で投与するための医薬組成物。

【0067】

医薬に使用のための式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例。 50

## 【0068】

(i) そのために患者が罹患しているかまたは罹患するおそれがある疾患または状態が、サイクリン依存性キナーゼに対する活性を有する化合物による処置に感受性があるかどうかを同定するために患者を選別し；そして(ii) 患者が、このように、感受性がある疾患または状態であることが示される場合、その後患者に式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を投与することを含む、サイクリン依存性キナーゼによって介在される病状または状態を診断および処置する方法。

## 【0069】

選別され、サイクリン依存性キナーゼに対する活性を有する化合物による処置に感受性がある疾患または状態のために罹患しているか、または罹患する危険性があると同定された、患者の病状または状態の処置または予防のための医薬の製造用に式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例の使用。

10

## 【0070】

哺乳類における腫瘍増殖を阻害する際に使用するための式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例。

## 【0071】

腫瘍細胞の増殖(例えば哺乳類で)を阻害する際に使用するための式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例。

20

## 【0072】

哺乳類(例えばヒト)に腫瘍の増殖を阻害する有効量の式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を投与することを含む、哺乳類(例えばヒト)における腫瘍の増殖を阻害する方法。

## 【0073】

腫瘍細胞に増殖阻害する有効量の式(I)の化合物またはそのいかなる下位群またはここに記載の例を接触することを含む、腫瘍細胞(例えばヒトなど哺乳類に存在する腫瘍細胞)の増殖を阻害する方法。

## 【0074】

上で記述され、ここに他で記載の使用および方法のいずれかのための、ここに記載の化合物。

30

## 【0075】

一般的選択および定義

本出願の他の全ての節と同様に、この節では、別途指示がない限り、式(I)の化合物の引用は、ここに記載の式(I)の全ての下位群を含み、そして用語「下位群」はここに記載の全ての選択、態様、実施例および特定の化合物を含む。

## 【0076】

さらに、式(I)の化合物およびその下位群の引用は、後述するように、そのイオン型、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位元素および非保護型を含む： - 好ましくは、その塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物： - そして、より好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物を含む。

40

## 【0077】

別途指示がない限り、以下の一般的選択および定義は、R<sup>1</sup> ~ R<sup>1~4</sup> のそれぞれおよびそれらの様々な下位群、下位定義、実施例および態様にあてはまる。

## 【0078】

別途要求がない限り、ここで式(I)のいかなる引用もまた、式(I)の範囲内で、いかなる下位群の化合物およびそのいかなる選択および実施例を意味するものと解される。

## 【0079】

別途指示がない限り、ここで使用する「炭素環」および「ヘテロ環」基の引用は、芳香族および非芳香族環系の両方を含む。このように、例えば、用語「炭素環およびヘテロ環基」は、その範囲内に、芳香族、非芳香族、不飽和の、部分飽和した、完全に飽和した炭素

50

環およびヘテロ環系を含む。一般に、この種の基は、単環またはビシクロ環であってもよく、そして、例えば、3～12環員、より普通に5～10環員を含むことができる。単環基の例は、3、4、5、6、7および8環員、より普通に3～7、好ましくは、5または6環員を含む基である。ビシクロ環基の例は8、9、10、11および12環員、そしてより普通に9または10環員を含んでいるそれらである。

#### 【0080】

炭素環またはヘテロ環基は、5～12環員、より一般的には、5～10環員を有するアリールまたはヘテロアリール基であり得る。ここに使用する用語「アリール」は芳香族の性質を有する炭素環基を指し、そして「ヘテロアリール」は芳香族の性質を有するヘテロ環基を意味するためにここで使用される。用語「アリール」および「ヘテロアリール」は多環(例えばビシクロ)環系を包含し、そこでは1以上の環は非芳香族であり、ただし少なくとも1は芳香族である。この種の多環系において、基は芳香環または非芳香環によって結合されることができる。アリールまたはヘテロアリール基は、単環またはビシクロ環基であり得、そして非置換であるか、または1個以上の置換基、例えば、ここに記載の1以上のR<sup>1～5</sup>基で置換できる。

10

#### 【0081】

用語「非芳香族基」は、芳香族の性質のない不飽和環系、部分的に飽和し、そして完全に飽和した炭素環およびヘテロ環系を包含する。用語「不飽和の」、「部分的に飽和した」は、そこで環構造が1以上の原子価を共有する原子を含む、すなわち少なくとも1つの多重結合、例えば、C=C、C-CまたはN=C結合を含む、環を指す。用語「完全に飽和した」および「飽和した」は、環原子間に多重結合が存在しない環を指す。飽和した炭素環基は、以下に記載のシクロアルキル基を含む。部分的に飽和した炭素環基は、以下に記載の、シクロアルケニル基、例えば、シクロペンテニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルを含む。シクロアルケニル基のさらなる例は、シクロヘキセニルである。

20

#### 【0082】

ヘテロアリール基の例は、5～12環員、そしてより普通に5～10環員を含んでいる単環およびビシクロ環基である。ヘテロアリール基は、例えば、縮合した5員および6員環または縮合した両6員環または、さらなる例として、縮合した両5員環から形成される、5員または6員の単環またはビシクロ構造であり得る。それぞれの環は、一般的に窒素、硫黄および酸素から選ばれる約4までのヘテロ原子を含むことができる。一般的に、ヘテロアリール環は、4までのヘテロ原子、より一般的に3までのヘテロ原子、より普通に2まで、例えば、单一のヘテロ原子を含む。1つの態様において、ヘテロアリール環は、少なくとも1つの環窒素原子を含む。ヘテロアリール環の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように、塩基性であり得るし、あるいは、インドールまたはピロール窒素の場合のように、本質的に非塩基性であり得る。一般に、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、環のいかなるアミノ置換基を含んでも、5未満である。

30

#### 【0083】

5員のヘテロアリール基の例は、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾール基を含むが、これに限定されるものではない。

40

#### 【0084】

6員のヘテロアリール基の例は、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよびトリアジンを含むが、これに限定されるものではない。

#### 【0085】

ビシクロヘテロアリール基は、例えば、次の中から選択される基であってもよい：

- a) 1、2または3環ヘテロ原子を含んでいる5-または6-員環に縮合したベンゼン環；
- b) 1、2または3環ヘテロ原子を含んでいる5-または6-員環に縮合したピリジン環；

50

- c ) 1または2環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6 - 員環に縮合したピリミジン環 ;
- d ) 1、 2または3環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6 - 員環に縮合したピロール環 ;
- e ) 1または2環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6 - 員環に縮合したピラゾール環 ;
- f ) 1または2環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6 - 員環に縮合したピラジン環 ;
- g ) 1または2環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6 - 員環に縮合したイミダゾール環 ;
- h ) 1または2環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6 - 員環に縮合したオキサゾール環 ;
- i ) 1または2環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6員環に縮合したイソオキサゾール環 ;
- j ) 1または2環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6員環に縮合したチアゾール環 ;
- k ) 1または2環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6員環に縮合したイソチアゾール環 ;
- l ) 1、 2または3環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6員環に縮合したチオフェン環 ;
- m ) 1、 2または3環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6員環に縮合したフラン環 ;
- n ) 1、 2または3環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6員環に縮合したシクロヘキシリ環 ; および
- o ) 1、 2または3環ヘテロ原子を含んでいる5 - または6員環に縮合したシクロペンチル環。

**【 0 0 8 6 】**

ビシクロヘテロアリール基の下位群の例は、上記(a)~(e)基、そして(g)~(o)基からなる。

**【 0 0 8 7 】**

他の5員環に縮合した5員環を含んでいるビシクロヘテロアリール基の特定の例は、イミダゾチアゾール(例えばイミダゾ[2,1-b]チアゾール)およびイミダゾイミダゾール(例えばイミダゾ[1,2-a]イミダゾール)を含むが、これに限定されるものではない。

**【 0 0 8 8 】**

5員環に縮合した6員環を含んでいるビシクロヘテロアリール基の特定の例は、ベンズフラン、ベンズチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンズオキサゾール、イソベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン(例えば、アデニン、グアニン)、インダゾール、ピラゾロピリミジン(例えば、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン)、トリアゾロピリミジン(例えば、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン)、ベンゾジオキソールおよびピラゾロピリジン(例えば、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン)基を含むが、これに限定されるものではない。

**【 0 0 8 9 】**

縮合した両6員環を含んでいるビシクロヘテロアリール基の特定の例は、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンズオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジンおよびブテリジン基を含むが、これに限定されるものではない。

**【 0 0 9 0 】**

ヘテロアリール基の下位群は、ピリジル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリニアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズフラニル、ベンズチエニル、クロマニル、チオクロマニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾール、ベンズチアゾリルおよびベンズイソチアゾール、イソベンズフ

10

20

30

40

50

ラニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、ブリニル(例えば、アデニン、グアニン)、インダゾリル、ベンゾジオキソリル、クロメニル、イソクロメニル、イソクロマニル、ベンゾジオキサニル、キノリジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジアジニル、ピリドピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニルおよびブテリジニル基を包含する。

#### 【0091】

芳香環および非芳香環を含んでいる多環アリールおよびヘテロアリール基の例は、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンズチエン、ジヒドロベンズフラン、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン、ベンゾ[1,3]ジオキソール、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリンおよびインダン基を含む。10

#### 【0092】

炭素環アリール基の例は、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチル基を含む。

#### 【0093】

非芳香族ヘテロ環の例は、3~12環員、一般的に4~12環員、そしてより普通には5~10環員を有する、非置換または置換した(1以上のR<sup>1~5</sup>基による)ヘテロ環基を含む。この種の基は、例えば、単環またはビシクロ環であり得て、一般的には、窒素、酸素および硫黄から選ばれた1~5ヘテロ原子環員(より普通には1、2、3または4ヘテロ原子環員)を有する。20

#### 【0094】

硫黄が存在する場合、ここで隣接した原子および基の性質が許すなら、それは-S-、-S(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-として存在できる。

#### 【0095】

ヘテロ環基は、例えば環状エーテル部分(例えばテトラヒドロフランおよびジオキサンのように)、環状チオエーテル部分(例えばテトラヒドロチオフェンおよびジチアンのように)、環状アミン部分(例えばピロリジンのように)、環状アミド部分(例えばピロリドンのように)、環状チオアミド、環状チオエステル、環状エステル部分(例えばブチロラクトンのように)、環状スルホン(例えばスルホランおよびスルホレンのように)、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびその組合せ(例えばモルホリンおよびチオモルホリンおよびそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド)を含むことができる。ヘテロ環基のさらなる例は、環状尿素部分(例えばイミダゾリジン-2-オンのように)を含んでいるものである。30

#### 【0096】

ヘテロ環基の下位セットにおいて、ヘテロ環基は環状エーテル部分(例えばテトラヒドロフランおよびジオキサンのように)、環状チオエーテル部分(例えばテトラヒドロチオフェンおよびジチアンのように)、環状アミン部分(例えばピロリジンのように)、環状スルホン(例えばスルホランおよびスルホレンのように)、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびその組合せ(例えば、チオモルホリン)を含む。

#### 【0097】

单環性非芳香族ヘテロ環基の例は5-、6-および7-員の单環性ヘテロ環基などを含む。特定の例は、モルホリン、ピペリジン(例えば1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)、ピロリジン(例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル)、ピロリドン、ピラン(2H-ピランまたは4H-ピラン)、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン(例えば、4-テトラヒドロピラニル)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジンおよびN-アルキルピペラジン、例えばN-メチルピペラジンなどを含む。さらなる例は、チオモルホリンおよびそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド(特に、チオモルホリン)などを含む。なおさらなる4050

例は、アゼチジン、ピペリドン、ピペラゾンおよびN - アルキルピペリジン、例えばN - メチルピペリジンなどを含む。

【0098】

非芳香族ヘテロ環基の好適な下位セットは、飽和した基、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンS,S - ジオキシド、ピペラジン、N - アルキルピペラジンおよびN - アルキルピペリジンからなる。

【0099】

非芳香族ヘテロ環基の他の下位セットは、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンS,S - ジオキシド、ピペラジンおよびN - アルキルピペラジン、例えばN - メチルピペラジンからなる。

10

【0100】

ヘテロ環基の特定の下位セットは、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよびN - アルキルピペラジン(例えばN - メチルピペラジン)および任意にチオモルホリンからなる。

【0101】

非芳香族炭素環基の例は、シクロアルカン基、例えばシクロヘキシリルおよびシクロペンチル、シクロアルケニル基、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルの他に、シクロヘキサジエニル、シクロオクタテトラエン、テトラヒドロナフテニルおよびデカリニルなども含む。

【0102】

好適な非芳香族炭素環基は単環であって、最も好ましくは飽和した単環である。

20

【0103】

典型的例は3、4、5および6員の、飽和した炭素環、例えば任意に置換したシクロペンチルおよびシクロヘキシリル環である。

【0104】

非芳香族炭素環基の下位セットは、非置換または置換した(1以上のR<sup>1-5</sup>基によって)単環基および、特に飽和した単環基、例えばシクロアルキル基などを含む。この種の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、シクロヘキシリルおよびシクロヘプチル；より一般的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリル、特にシクロヘキシリルなどを含む。

【0105】

この種の架橋環系は一般には好まれないにもかかわらず、非芳香族の環状基のさらなる例は、架橋環系、例えばビシクロアルカンおよびアザビシクロアルカンなどを含む。「架橋環系」は、2環が2以上の原子を共有する環系を意味する、例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992参照。架橋環系の例は、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.1]オクタン、およびアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタンなどを含む。架橋環系の特定の例は1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル基である。

30

【0106】

ここで炭素環基および複素環基が引用される場合、別の指示がない限り、炭素環またはヘテロ環は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、トリフロロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ-C<sub>1-4</sub>ヒドロカルビルアミノ、3~12環員の炭素環またはヘテロ環基；R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>基から選ばれる1個以上の置換基R<sup>1-5</sup>によって置換できる、ここで、R<sup>a</sup>は結合、O、CO、X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)、C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>c</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>またはNR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>であり；そしてR<sup>b</sup>は水素、3~12環員の炭素環またはヘテロ環基およびC<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基から選択され、ここでC<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ-C<sub>1-4</sub>ヒドロカルビルアミノ、3~12環員の炭素環またはヘテロ環基から選択された1個以上の置換基によって任意に置換され、そしてここでは、C<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は任意にO

40

50

、 S、 SO、 SO<sub>2</sub>、 NR<sup>c</sup>、 X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)、 C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>、 または X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup> によって置換できる；

R<sup>c</sup> は水素および C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> ヒドロカルビルから選択される；そして

X<sup>1</sup> は O、 S または NR<sup>c</sup> であり、そして X<sup>2</sup> は = O、 = S または = NR<sup>c</sup> である。

#### 【0107】

置換基 R<sup>1</sup> - <sup>5</sup> が炭素環基またはヘテロ環基からなるかまたは含む場合、上述の炭素環基またはヘテロ環基は非置換であってもよく、あるいはそれ自体は 1 以上のさらなる置換基 R<sup>1</sup> - <sup>5</sup> によって置換されてもよい。式(I)の化合物の下位群において、この種のさらなる置換基 R<sup>1</sup> - <sup>5</sup> は炭素環またはヘテロ環基を含むことができ、そしてそれは一般にそれ自身さらに置換されない。式(I)の化合物の他の下位群において、上述のさらなる置換基は、炭素環またはヘテロ環基を含まないが、さもないと上述の R<sup>1</sup> - <sup>5</sup> の定義でリストした群から選択される。10

#### 【0108】

置換基 R<sup>1</sup> - <sup>5</sup> がわずか 20 の非水素原子、例えばわずか 15 の非水素原子、具体的にはわずか 12、またはわずか 11、またはわずか 10、またはわずか 9、またはわずか 8、またはわずか 7、またはわずか 6、またはわずか 5 の非水素原子を含むように、それらが選択できる。

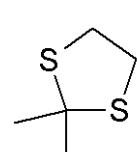
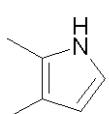
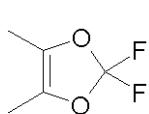
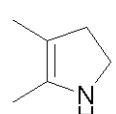
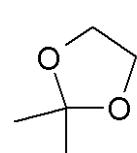
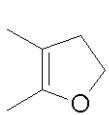
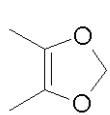
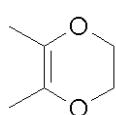
#### 【0109】

炭素環基またはヘテロ環基が同一または隣接した環原子上に一対の置換基を有する場合、その両置換基は、環状基を形成するように、連結されてもよい。このように、隣接した両基 R<sup>1</sup> - <sup>5</sup> が、それらが付着する炭素原子またはヘテロ原子と共に、5 - 員ヘテロアリール環または 5 - または 6 - 員非芳香族炭素環またはヘテロ環を形成できる、そこでは、上述のヘテロアリール基およびヘテロ環基が N、O および S から選ばれる 3 までのヘテロ原子環員を含む。例えば、環の隣接した炭素原子上の二対の隣接した置換基は、1 以上のヘテロ原子および任意に置換したアルキレン基を経て、連結して、縮合したオキサ - 、ジオキサ - 、アザ - 、ジアザ - またはオキサ - アザ - シクロアルキル基を形成してもよい。20

#### 【0110】

この種の連結した置換基群の例は、以下の通りである：

#### 【化 12】



ハロゲン置換基の例はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。フッ素および塩素が特に好ましい。

#### 【0111】

上述の、そして以下に使われる、式(I)の化合物の定義において、別に指示される場合を除き、用語「ヒドロカルビル」は、全て炭素骨格を有して、炭素および水素原子からなる、脂肪族、脂環族および芳香族基を含んでいる、総称である。

#### 【0112】

ここに記載の特定のケースにおいて、炭素骨格を形成している 1 以上の炭素原子は、特定

10

20

30

40

50

の原子または原子群と交換されてもよい。

【0113】

ヒドロカルビル基の例は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、炭素環アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキルおよび炭素環アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基などを含む。この種の基は、非置換であるか、あるいは、確定したところで、ここに記載の1個以上の置換基によって置換できる。別途指示がない限り、以下に記載の実施例および選択は、式(I)の化合物の様々な置換基の定義において引用される、ヒドロカルビル置換基またはヒドロカルビル含有置換基に適用する。

【0114】

ここで使用される接頭辞「 $C_{x-y}$ 」(xおよびyは整数である)は所与の基における炭素原子の数を引用する。このように、 $C_{1-4}$ ヒドロカルビル基は1～4炭素原子を含み、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基は3～6炭素原子を含む、などである。

【0115】

好適な非芳香族ヒドロカルビル基は飽和した基、例えばアルキルおよびシクロアルキル基である。

【0116】

別途指示がない限り、一般に、例えばヒドロカルビル基は8までの炭素原子を有することができる。1～8炭素原子を有するヒドロカルビル基の下位セットの範囲内で、特定の例は $C_{1-6}$ ヒドロカルビル基、例えば $C_{1-4}$ ヒドロカルビル基(具体的に $C_{1-3}$ ヒドロカルビル基または $C_{1-2}$ ヒドロカルビル基または $C_{2-3}$ ヒドロカルビル基または $C_{2-4}$ ヒドロカルビル基)であり、そして特定の例は $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、および $C_8$ ヒドロカルビル基から選ばれる個々の値または組合せ値である。

【0117】

用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖アルキル基を含む。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチルおよびn-ヘキシリルおよびその異性体などを含む。1～8炭素原子を有するアルキル基の下位セットの範囲内で、特定の例は $C_{1-6}$ アルキル基、例えば $C_{1-4}$ アルキル基(具体的に、 $C_{1-3}$ アルキル基または $C_{1-2}$ アルキル基または $C_{2-3}$ アルキル基または $C_{2-4}$ アルキル基)である。

【0118】

シクロアルキル基の例は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンおよびシクロヘプタンに由来するものである。シクロアルキル基の下位セットの範囲内で、シクロアルキル基は3～8炭素原子を有し、そして特定の例は $C_{3-6}$ シクロアルキル基である。

【0119】

アルケニル基の例は、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソプロペニル、ブテニル、ブタ-1,4-ジエニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどを含むが、これに限定されるものではない。アルケニル基の下位セットの範囲内で、アルケニル基は2～8炭素原子を有し、そして特定の例は $C_{2-6}$ アルケニル基、例えば $C_{2-4}$ アルケニル基である。

【0120】

シクロアルケニル基の例は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニルおよびシクロヘキセニルなどを含むが、これに限定されるものではない。シクロアルケニル基の下位セットの範囲内で、シクロアルケニル基は3～8炭素原子を有して、特定の例は $C_{3-6}$ シクロアルケニル基である。

【0121】

アルキニル基の例は、エチニルおよび2-プロピニル(プロパルギル)基などを含むが、これに限定されるものではない。2～8炭素原子を有するアルキニル基の下位セットの範囲

10

20

30

40

50

内で、特定の例は  $C_{2\text{--}6}$  アルキニル基、例えば  $C_{2\text{--}4}$  アルキニル基である。

【0122】

炭素環アリール基の例は、置換および非置換のフェニル基などを含む。

【0123】

シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、炭素環アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基の例は、フェネチル、ベンジル、スチリル、フェニルエチニル、シクロヘキシリメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルメチルおよびシクロペンテニルメチル基などを含む。

【0124】

存在するときに、そして確定したところで、ヒドロカルビル基は、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、カルボキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- $C_{1\text{--}4}$  ヒドロカルビルアミノ、および3~12(一般的に3~10、より通常に5~10)環員を有する、単環またはビシクロ炭素環およびヘテロ環基から選ばれる1個以上の置換基によって任意に置換できる。好ましい置換基には、ハロゲン、例えばフッ素などが含まれる。このように、例えば置換したヒドロカルビル基は、部分的にフッ化し、または過フッ化基、例えばジフロロメチルまたはトリフロロメチルであり得る。一態様において、好適な置換基は、3~7環員、より通常に3、4、5または6環員を有する、単環式炭素環および単環式ヘテロ環基などを含む。

【0125】

確定したところで、ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>c</sup>、X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)、C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>またはX<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>(またはその下位群)と任意に交換できる、そこではX<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は前記のとおりである、ただしヒドロカルビル基の少なくとも1炭素原子は残る。例えば、ヒドロカルビル基の1、2、3または4炭素原子はリストした原子または基のうちの1つと交換でき、交換する原子または基は同一または異なるてもよい。一般に、交換される線状または骨格炭素原子の数は、それらを交換する基中の線状または骨格原子の数に対応する。ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子が上記の交替原子または基と交換された、基の例は、エーテルおよびチオエーテル(OまたはSと交換されるC)、アミド、エステル、チオアミドおよびチオエステル(X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)またはC(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>と交換されるC-C)、スルホンおよびスルホキシド(SOまたはSO<sub>2</sub>と交換されるC)、アミン(NR<sup>c</sup>と交換されるC)などを含む。さらなる例は、尿素、炭酸塩およびカルバミン酸塩(X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>と交換されるC-C-C)を含む。

【0126】

アミノ基が両ヒドロカルビル置換基を有する場合、それらは、それらが付着される窒素原子と共に、そして任意に他のヘテロ原子、例えば窒素、硫黄または酸素と共に、連結して4~7環員、より通常に5~6環員の環構造を形成してもよい。

【0127】

ここに使用する用語「アザ-シクロアルキル」は、そこで炭素環員のうちの1つが窒素原子と交換された、シクロアルキル基を引用する。このように、アザ-シクロアルキル基の例はピペリジンおよびピロリジンなどを含む。ここに使用する用語「オキサ-シクロアルキル」は、そこで炭素環員のうちの1つが酸素原子と交換された、シクロアルキル基を引用する。このように、オキサ-シクロアルキル基の例は、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランなどを含む。類似した方法で、用語「ジアザ-シクロアルキル」、「ジオキサ-シクロアルキル」および「アザ-オキサ-シクロアルキル」は、そこで2炭素環員が2窒素原子または2酸素原子あるいは1窒素原子および1酸素原子によって交換された、シクロアルキル基をそれぞれ引用する。このように、オキサ-C<sub>4~6</sub>シクロアルキル基には、3~5炭素環員および1酸素環員が存在する。例えば、オキサシクロヘキシリル基はテトラヒドロピラニル基である。

【0128】

炭素環またはヘテロ環部分上に存在する置換基に関して、あるいは式(I)の化合物上の他の位置に存在する他の置換基に関して、ここで使用する定義「R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>」は、なかんず

10

20

30

40

50

く、そこで  $R^a$  が結合、  $O$ 、  $CO$ 、  $OC(O)$ 、  $SC(O)$ 、  $NR^cC(O)$ 、  $OC(S)$ 、  $SC(S)$ 、  $NR^cC(S)$ 、  $OC(NR^c)$ 、  $SC(NR^c)$ 、  $NR^cC(NR^c)$ 、  $C(O)O$ 、  $C(O)S$ 、  $C(O)NR^c$ 、  $C(S)O$ 、  $C(S)S$ 、  $C(S)NR^c$ 、  $C(NR^c)O$ 、  $C(NR^c)S$ 、  $C(NR^c)NR^c$ 、  $OC(O)O$ 、  $SC(O)O$ 、  $NR^cC(O)O$ 、  $OC(S)O$ 、  $SC(S)O$ 、  $NR^cC(S)O$ 、  $OC(NR^c)O$ 、  $SC(NR^c)O$ 、  $NR^cC(NR^c)O$ 、  $OC(O)S$ 、  $SC(O)S$ 、  $NR^cC(O)S$ 、  $OC(S)S$ 、  $SC(S)S$ 、  $NR^cC(S)S$ 、  $OC(NR^c)S$ 、  $SC(NR^c)S$ 、  $NR^cC(NR^c)S$ 、  $OC(O)NR^c$ 、  $SC(O)NR^c$ 、  $NR^cC(O)NR^c$ 、  $OC(S)NR^c$ 、  $SC(S)NR^c$ 、  $NR^cC(S)NR^c$ 、  $OC(NR^c)NR^c$ 、  $SC(NR^c)NR^c$ 、  $NR^cC(NR^cNR^c)$ 、  $S$ 、  $SO$ 、  $SO_2$ 、  $NR^c$ 、  $SO_2NR^c$  および  $NR^cSO_2$  から選ばれる化合物であり、ここで  $R^c$  は上述のとおりである。 10

### 【0129】

$R^b$  は水素であり得るか、あるいは、  $R^b$  は 3 ~ 12 (一般的に 3 ~ 10、そしてより通常に 5 ~ 10) 環員を有する炭素環およびヘテロ環基、およびここに記載の任意に置換した  $C_{1-8}$  ヒドロカルビル基から選ばれる基であり得る。ヒドロカルビル基、炭素環基およびヘテロ環基の例は、上述のとおりである。

### 【0130】

$R^a$  が  $O$  であって、  $R^b$  が  $C_{1-8}$  ヒドロカルビル基である場合、  $R^a$  および  $R^b$  は一緒にヒドロカルビルオキシ基を形成する。好ましいヒドロカルビルオキシ基の例には、飽和ヒドロカルビルオキシ基、例えばアルコキシ(具体的に  $C_{1-6}$  アルコキシ基、より通常に  $C_{1-4}$  アルコキシ基、例えばエトキシとメトキシ、特にメトキシ)、シクロアルコキシ(具体的に  $C_{3-6}$  シクロアルコキシ、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシ)およびシクロアルキルアルコキシ(具体的に  $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $C_{1-2}$  アルコキシ、例えばシクロプロピルメトキシ)などが含まれる。ヒドロカルビルオキシ基は、ここに記載の様々な置換基によって置換できる。例えば、アルコキシ基、ハロゲン(具体的にジフロロメトキシおよびトリフロロメトキシにおけるように)、ヒドロキシ(具体的にヒドロキシエトキシにおけるように)、 $C_{1-2}$  アルコキシ(具体的にメトキシエトキシにおけるように)、ヒドロキシ -  $C_{1-2}$  アルキル(具体的にヒドロキシエトキシエトキシにおけるように)または環状基(具体的には、先に記載のシクロアルキル基または非芳香族ヘテロ環基)によって置換できる。置換基として非芳香族ヘテロ環基を有するアルコキシ基の例は、そこでヘテロ環基が飽和した環状アミン、例えばモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、 $C_{1-4}$  アルキル - ピペラジン、 $C_{3-7}$  シクロアルキル - ピペラジン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランであり、そしてアルコキシ基が  $C_{1-4}$  アルコキシ基、より一般的に  $C_{1-3}$  アルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、または  $n$  - プロポキシである、それらである。 20

### 【0131】

アルコキシ基は、単環基例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよびピペラジンおよびその N - 置換誘導体、例えば N - ベンジル、N -  $C_{1-4}$  アシルおよび N -  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルによって置換されてもよい。特定の例はピロリジノエトキシ、ピペリジノエトキシおよびピペラジノエトキシなどを含む。 40

### 【0132】

$R^a$  が結合であって、  $R^b$  が  $C_{1-8}$  ヒドロカルビル基である場合、ヒドロカルビル基  $R^a - R^b$  の例は、先に記載のものである。ヒドロカルビル基は、飽和基、例えばシクロアルキルおよびアルキルであってもよく、そしてこの種のグループの特定の例はメチル、エチルおよびシクロプロピルなどを含む。ヒドロカルビル(例えばアルキル)基は、ここに記載の様々な基および原子によって置換できる。置換したアルキル基の例は、1 以上のハロゲン原子、例えばフッ素および塩素によって置換されたアルキル基(特定の例はプロモエチル、クロロエチルおよびトリフロロメチルなどを含む)、またはヒドロキシ(例えばヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル)、 $C_{1-8}$  アシルオキシ(例えばアセトキシメチル 50

およびベンジルオキシメチルチル)、アミノ、モノ - およびジ - アルキルアミノ(例えばアミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチルおよびtert - ブチルアミノメチル)、アルコキシ(例えばC<sub>1</sub> - <sub>2</sub>アルコキシ、具体的にメトキシ:メトキシエチルにおけるように)、そして環状基(例えば、先に記載のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および非芳香族ヘテロ環基)によって置換されたアルキル基などを含む。

#### 【0133】

環状基によって置換されたアルキル基の特定の例は、環状基が飽和した環状アミン、例えばモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、C<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルキル - ピペラジン、C<sub>3</sub> - <sub>7</sub>シクロアルキル - ピペラジン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランであり、そしてアルキル基がC<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルキル基、より一般的にはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルキル基、例えばメチル、エチルまたはn - プロピルである、それらである。環状基によって置換されたアルキル基の具体的な例としては、ピロリジノメチル、ピロリジノプロピル、モルホリノメチル、モルホリノエチル、モルホリノプロピル、ピペリジニルメチル、ピペラジノメチルおよび、ここに記載のそのN - 置換体などが挙げられる。

10

#### 【0134】

アリール基およびヘテロアリール基によって置換されたアルキル基の特定の例は、ベンジルおよびピリジルメチル基などを含む。

#### 【0135】

R<sup>a</sup>がSO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>である場合、R<sup>b</sup>は、例えば、水素または任意に置換されたC<sub>1</sub> - <sub>8</sub>ヒドロカルビル基、または炭素環またはヘテロ環基であることができる。R<sup>a</sup>がSO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>である場合、R<sup>a</sup> - R<sup>b</sup>の例はアミノスルホニル、C<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルキルアミノスルホニルおよびジ - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルキルアミノスルホニル基、ならびに環状アミノ基、例えばピペリジン、モルホリン、ピロリジンまたは任意にN - 置換されたピペラジン、例えばN - メチルピペラジンから形成されるスルホンアミドなどを含む。

20

#### 【0136】

R<sup>a</sup>がSO<sub>2</sub>である場合、R<sup>a</sup> - R<sup>b</sup>の例はアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニルおよびアリールスルホニル基、特に单環アリールスルホニル基およびヘテロアリールスルホニル基などを含む。特定の例は、メチルスルホニル、フェニルスルホニルおよびトルエンスルホニルなどを含む。

30

#### 【0137】

R<sup>a</sup>がNR<sup>c</sup>である場合、R<sup>b</sup>は、例えば水素または任意に置換されたC<sub>1</sub> - <sub>8</sub>ヒドロカルビル基、または炭素環基またはヘテロ環基であることができる。R<sup>a</sup>がNR<sup>c</sup>である場合、

30

R<sup>a</sup> - R<sup>b</sup>の例は、アミノ、C<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert - ブチルアミノ)、ジ - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルキルアミノ(例えばジメチルアミノおよびジエチルアミノ)およびシクロアルキルアミノ(例えばシクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノおよびシクロヘキシルアミノ)を含む。

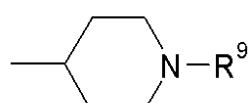
40

#### 【0138】

##### R<sup>1</sup> ~ R<sup>1</sup>⁵ の具体的態様および選択

一態様として、R<sup>1</sup>が2,6 - ジクロロフェニルであり、R<sup>2</sup><sup>a</sup>およびR<sup>2</sup><sup>b</sup>がともに水素であって、R<sup>3</sup>が(i)基である：

#### 【化13】



ここでR<sup>9</sup>はC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; C(O)-R<sup>1</sup>⁰および2 - ピリミジニルから選ばれ、ここでR<sup>1</sup>⁰はフッ素、塩素、シアノおよびメトキシから選ばれた1個以上の置換基によつ

50

て任意に置換された  $C_{1\sim4}$  アルキルであって、 $R^{1\sim1}$  はフッ素、塩素およびシアノから選ばれた 1 個以上の置換基によって置換された  $C_{1\sim4}$  アルキルである。

【0139】

この態様の範囲内で下位群の化合物として、 $R^9$  は  $C(O)NR^5R^6$  ;  $C(O)-R^{1\sim0}$  ; および  $R^{1\sim1}$  から選ばれ、ここで  $R^{1\sim0}$  はフッ素、塩素、シアノおよびメトキシから選ばれた 1 個以上の置換基によって任意に置換された  $C_{1\sim4}$  アルキルであって、 $R^{1\sim1}$  はフッ素、塩素およびシアノから選ばれた 1 個以上の置換基によって置換された  $C_{1\sim4}$  アルキルである。

【0140】

この態様の範囲内で、 $R^9$  が  $C(O)NR^5R^6$  である場合、 $NR^5R^6$  は、例えばジメチルアミノおよび環状アミノ、具体的にモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンでありえる。特定のヘテロ環はモルホリニル、4-メチルピペラジニルおよびピロリジンなどを含む。

10

【0141】

$R^9$  が  $C(O)-R^{1\sim0}$  である場合、 $R^{1\sim0}$  の特定の例はメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシメチルなどを含む。

【0142】

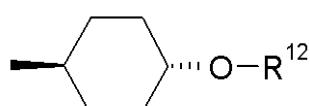
$R^9$  が  $R^{1\sim1}$  基である場合、 $R^{1\sim1}$  の例は置換メチル基および 2 - 置換エチル基、例えば 2 - シアノメチル、2 - シアノエチルおよび 2 - フロロエチルなどを含む。

20

【0143】

他の態様として、 $R^1$  が 2,6 - ジクロロフェニルであり、 $R^{2\text{ a}}$  および  $R^{2\text{ b}}$  がともに水素であって、そして  $R^3$  が(iii)基である：

【化14】



ここで  $R^{1\sim2}$  は  $C_{2\sim4}$  アルキルである。

【0144】

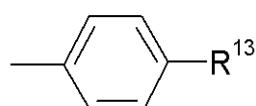
$C_{2\sim4}$  アルキル基は、上記の節、一般的選択および定義に記載されるとおり、あってもよい。このように、 $C_{2\sim4}$  アルキル基は、 $C_{2\sim3}$  アルキル、 $C_2$  アルキル、 $C_3$  アルキルまたは  $C_4$  アルキル基であってもよい。特定の  $C_{2\sim4}$  アルキル基は、エチル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチルおよび t e r t - ブチル基あって；さらなる特定の基は i - プロピルおよび i - ブチルである。

30

【0145】

他の態様として、 $R^1$  が 2,6 - ジクロロフェニルであり、 $R^{2\text{ a}}$  および  $R^{2\text{ b}}$  がともに水素であって、 $R^3$  が(iv)基である：

【化15】



40

ここで  $R^{1\sim3}$  は、メチルスルホニル、4 - モルホリノ、4 - チオモルホリノ、1 - ピペリジノ、1 - メチル - 4 - ピペラジノおよび 1 - ピロリジノから選ばれる。

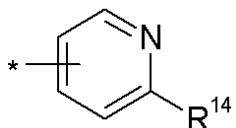
【0146】

特定の基  $R^{1\sim3}$  は 4 - モルホリノおよび 1 - メチル - 4 - ピペラジノなどを含む。

【0147】

他の態様として、 $R^1$  が 2,6 - ジクロロフェニルであり、 $R^{2\text{ a}}$  および  $R^{2\text{ b}}$  がともに水素であって、 $R^3$  が(iv)基である：

## 【化16】



ここでR<sup>1~4</sup>は、星印でラベルした結合に対してメタまたはパラであって、メチル、メチルスルホニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピペリジノ、1-メチル-4-ピペラジノ、1-ピロリジノ、4-ピペリジニルオキシ、1-C<sub>1~4</sub>アルコキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ、2-ヒドロキシエトキシおよび2-メトキシエトキシから選ばれる。  
10

## 【0148】

より詳しくは、R<sup>1~4</sup>はメチル、メチルスルホニル、4-モルホリノ、1-メチル-4-ピペラジノ、4-ピペリジニルオキシ、1-C<sub>1~4</sub>アルコキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ、2-ヒドロキシエトキシおよび2-メトキシエトキシから選ばれる。

## 【0149】

他の態様として、R<sup>1</sup>が2,6-ジクロロフェニルであり、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>がともに水素であって、R<sup>3</sup>は(v)2-ピラジニル、5-ピリミジニル、シクロヘキシル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル(4-シクロヘキサン-エチレングリコール・ケタール)、4-メチルスルホニルアミノ-シクロヘキシル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イルから選ばれた基である。  
20

## 【0150】

この態様の範囲内で、R<sup>3</sup>は、2-ピラジニル、5-ピリミジニル、シクロヘキシル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-イル(4-シクロヘキサン-エチレングリコール・ケタール)、4-メチルスルホニルアミノ-シクロヘキシル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロピラン-4-イルおよび3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イルから選ばれる。

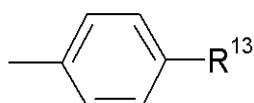
## 【0151】

他の態様として、R<sup>1</sup>は(b)2,6-ジクロロフェニルであり、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はともに水素であって、R<sup>3</sup>は以下から選ばれる：  
30

(vi) 1-メチルピペリジン-3-イル；4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-シクロヘキシル；およびN-置換4-ピペリジニル基、ここでN-置換基はシアノメチルおよびシアノエチルから選ばれる；そして、

(vii) 基：

## 【化17】



ここでR<sup>1~3</sup>はN-置換4-ピペリジニル基であり、ここでN-置換基はC<sub>1~4</sub>アルコキシカルボニルであり、そしてC<sub>1~4</sub>アルコキシカルボニル基のC<sub>1~4</sub>アルコキシ部分はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、ブチルオキシ、i-ブチルオキシおよびtert-ブチルオキシから選ぶことができる。特定のC<sub>1~4</sub>アルコキシカルボニル基はi-プロピルオキシカルボニルである。  
40

## 【0152】

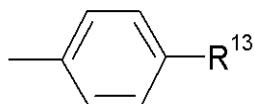
下位群の化合物として、R<sup>1</sup>は2,6-ジクロロフェニルであり、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はともに水素であって、R<sup>3</sup>は以下から選ばれる：

1-メチルピペリジン-3-イル；4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-シクロヘキシル；およびN-置換4-ピペリジニル基、ここでN-置換基はシアノメチルおよびシアノエチルから選ばれる。  
50

## 【0153】

他の態様として、R<sup>1</sup>が2,6-ジクロロフェニルであり、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>がともに水素であって、R<sup>3</sup>が次の基である：

## 【化18】



ここでR<sup>1~3</sup>は、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピペリジノ、1-メチル-4-ピペラジノおよび1-ピロリジノから選ばれる。

10

## 【0154】

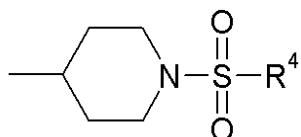
特定の基R<sup>1~3</sup>は、4-モルホリノおよび1-メチル-4-ピペラジノなどを含む。

## 【0155】

さらなる態様として、R<sup>1</sup>は(c)2,3,6-トリ置換フェニル基であり、ここでフェニル基の置換基はフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ばれ；R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>はともに水素であって；R<sup>3</sup>は、(viii)4-ピペリジニルおよび1-メチル-4-ピペリジニル、(ix)テトラヒドロピラニル-4-イル、ここに記載の(ii)、(xi)、(xii)および(xiii)の基から選ばれ；そして、さらに(x)基から選ばれる：

(x)グループ：

## 【化19】



ここでR<sup>4</sup>はC<sub>1~4</sub>アルキルである。

20

## 【0156】

この態様の範囲内で、R<sup>3</sup>は、(x)4-ピペリジニルおよび1-メチル-4-ピペリジニル、そしてここに記載の(ii)、(x)、(xi)、(xii)および(xiii)の基から選ばれる。

## 【0157】

概して、2,3,6-トリ置換フェニル基は、2位にフッ素、塩素、メチルまたはメトキシ基を有する。2,3,6-トリ置換フェニル基は、好ましくはフッ素および塩素から選ばれて存在する少なくとも2個の置換基を有する。メトキシ基は、存在するときに、好ましくはフェニル基の2-位または6-位に位置して、より好ましくは、2-位である。

30

## 【0158】

2,3,6-トリ置換フェニル基の特定の例は、2,3,6-トリクロロフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2,3-ジフルオロ-6-クロロフェニル、2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル、2,3-ジフルオロ-6-メチルフェニル、3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル、3-メチル-2,6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-3-メチル-6-クロロフェニル、2-クロロ-3-メチル-6-フルオロフェニル、2-クロロ-3-メトキシ-6-フルオロフェニルおよび2-メトキシ-3-フルオロ-6-クロロフェニル基である。

40

## 【0159】

より特定の例は、2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル、3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル基である。

## 【0160】

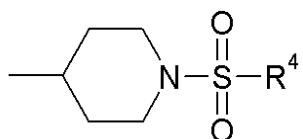
R<sup>1</sup>がここに記載の2,3,6-トリ置換フェニル基である、下位群の化合物において、R<sup>3</sup>は4-ピペリジニルまたは1-メチル-4-ピペリジニル基である。

## 【0161】

R<sup>1</sup>がここに記載の2,3,6-トリ置換フェニル基である、他の下位群の化合物において、R<sup>3</sup>は次の基である：

50

## 【化20】



ここで  $\text{R}^4$  はここに記載の  $\text{C}_{1\sim 4}$  アルキル基である。

## 【0162】

$\text{C}_{1\sim 4}$  アルキル基の例は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルを含む。一の特定の  $\text{C}_{1\sim 4}$  アルキル基はメチルである。

10

## 【0163】

$\text{R}^1$  がここに記載の  $2, 3, 6$ -トリ置換フェニル基である、さらなる下位群の化合物において、 $\text{R}^3$  は次の基である：

## 【化21】



ここで  $\text{R}^{1\sim 2}$  はここに記載の  $\text{C}_{2\sim 4}$  アルキル基である。 $\text{C}_{2\sim 4}$  アルキル基は、例えばエチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチルまたは *tert*-ブチル基でありえる。特定の  $\text{C}_{2\sim 4}$  アルキル基はエチル、イソプロピルおよび *tert*-ブチルなどを含み、

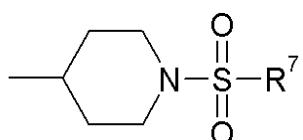
20

そしてさらに詳しくは、 $\text{C}_{1\sim 4}$  アルキル基  $\text{R}^{1\sim 2}$  はエチルおよびイソプロピルである。

## 【0164】

$\text{R}^1$  がここに記載の  $2, 3, 6$ -トリ置換フェニル基である、他の下位群の化合物において、 $\text{R}^3$  は次の基である：

## 【化22】



30

ここで  $\text{R}^7$  は、ここに記載のとおりである。

## 【0165】

下位群の化合物として、 $\text{R}^7$  は  $\text{C}_{1\sim 4}$  アルキル基以外の非置換  $\text{C}_{1\sim 4}$  ヒドロカルビル基である。このようなヒドロカルビル基の例はシクロプロピルおよびシクロプロピルメチルなどを含む。

30

## 【0166】

他の下位群の化合物として、 $\text{R}^7$  は、フッ素、塩素、ヒドロキシ、メチルスルホニル、シアノ、メトキシ、 $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、および 4~7 員の飽和炭素環または、O、N および S から選ばれる 2 までのヘテロ原子環員を含むヘテロ環から選ばれた 1 個以上の置換基を保持する置換した  $\text{C}_{1\sim 4}$  ヒドロカルビルである。この下位群の範囲内で、特定の例は 1 個以上の置換基(例えば 1、2 または 3 個の置換基)を有する  $\text{C}_{1\sim 4}$  アルキル基、そして特に置換したメチルおよびエチル基などを含む。より詳しくは、 $\text{C}_{1\sim 4}$  ヒドロカルビル基は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-メトキシエチル、2-シアノエチル、クロロメチル、2-ヒドロキシエチル、テトラヒドロピラン-4-イルメチルおよび式：

40

-  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$  の基から選択されることがある。

-  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^5\text{R}^6$  の基の特定の例は、2-(4-モルホリニル)エチル、2-(1-メチル-4-ピペラジニル)エチル、2-(1-ピロリジニル)エチル、2-(3-チアゾリジニル)エチル、2-ジメチルアミノエチル、2-(N-メチル-N-メトキシアミ

50

ノ)エチルおよび2-(N-メトキシアミノ)エチルなどを含む。

【0167】

他の下位群の化合物として、R<sup>7</sup>はNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>基であり、ここでR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は水素およびC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルコキシおよびC<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルから選ばれ、ただしR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の一だけはC<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルコキシであり、あるいはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>はO、NおよびSから選ばれた1または2個のヘテロ原子環員を含む、5員または6員の飽和ヘテロ環を形成し、そしてそのヘテロ環は1個以上のメチル基によって任意に置換されてもよい。特定の非環状基NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>は、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メトキシアミノおよびN-メチル-N-メトキシアミノなどを含む。特定の環状基NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>は、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンなどを含む。10

【0168】

他の下位群の化合物として、R<sup>7</sup>はN、SおよびOから選ばれる1または2のヘテロ原子環員を含む5員または6員ヘテロアリール基であって、メチル、メトキシ、フッ素、塩素またはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>基によって任意に置換される。5員または6員ヘテロアリール基の例はイミダゾール、ピラゾールおよびピリジルなどを含み、置換基の特定の例はメチルおよびNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>である。

【0169】

他の下位群の化合物として、R<sup>7</sup>はメチル、メトキシ、フッ素、塩素、シアノまたはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>基によって任意に置換されるフェニル基であって、このような基の特定の例は4-フロロフェニル、4-メトキシフェニルおよび4-シアノフェニルなどを含む。20

【0170】

他の下位群の化合物として、R<sup>7</sup>はC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキルであって；シクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基であって；特定の例はシクロプロピルおよびシクロヘキシルである。

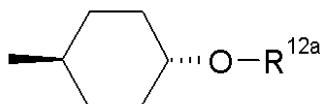
【0171】

さらなる下位群の化合物として、R<sup>7</sup>はO、NおよびSから選ばれる1または2個のヘテロ原子環員を含む5員または6員の飽和ヘテロアリール基であって、そのヘテロ環は1個以上のメチル基によって任意に置換される。その5員または6員の飽和環は、例えばモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンから選んでもよく、そして一つの特定の例はモルホリンである。30

【0172】

R<sup>1</sup>がここに記載の2,3,6-トリ置換フェニル基である、他の下位群の化合物において、R<sup>3</sup>は次の(xii)基である：

【化23】



ここでR<sup>1-2-a</sup>はここに記載のとおりである。

【0173】

下位群の化合物として、R<sup>1-2-a</sup>はフッ素、塩素、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル；オキサ-C<sub>4</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル；シアノ、およびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルである。

【0174】

他の下位群の化合物において、R<sup>1-2-a</sup>はフッ素、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル；オキサ-C<sub>4</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル；シアノ、およびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルである。

【0175】

置換アルキル基の例は置換したメチルおよび置換したエチル(例えば、1-エチルおよび

10

20

30

40

50

2 - エチル、好ましくは 2 - エチル) 基である。

【0176】

$R^{1-2^a}$  が置換メチルであるとき、特定の例はメトキシメチル、シクロプロピルメチルおよびテトラヒドロピラニルメチルなどを含む。好ましい  $R^{1-2^a}$  は置換メチル、特にメトキシメチルである。

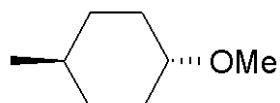
【0177】

$R^{1-2^a}$  が置換エチルであるとき、特定の例はジメチルアミノエチル、2 - メトキシエチルおよび 2 - (4 - モルホリノ)エチル基などを含む。

【0178】

他の態様として、 $R^{1-2^a}$  が(e)  $R^{1^a}$  基であるとき、 $R^{2^a}$  および  $R^{2^b}$  はともに水素であって； $R^3$  は(xiii)基：

【化24】



である。

【0179】

この態様として、 $R^{1^a}$  はシクロプロピル - シアノ - ; フリル；ベンゾイソキサゾリル；メチルイソオキサゾリル；2 - モノ置換フェニルおよび 2,6 - ジ置換フェニルから選ばれ、ここでフェニル部分上の置換基はメトキシ、エトキシ、フッ素、塩素およびジフロロメトキシから選ばれる；ただし、 $R^{1^a}$  は 2,6 - ジフロロフェニルまたは 2,6 - ジクロロフェニルではない。

【0180】

下位群の化合物として、 $R^{1^a}$  はフリル；ベンゾイソキサゾリル；メチルイソオキサゾリル；2 - モノ置換フェニルおよび 2,6 - ジ置換フェニルから選ばれ、ここでフェニル部分上の置換基はメトキシ、エトキシ、フッ素、塩素およびジフロロメトキシから選ばれる；ただし、 $R^{1^a}$  は 2,6 - ジフロロフェニルまたは 2,6 - ジクロロフェニルではない。

【0181】

他の下位群の化合物として、 $R^{1^a}$  は 2 - モノ置換フェニルおよび 2,6 - ジ置換フェニル基から選ばれ、ここでフェニル部分上の置換基はメトキシ、エトキシ、フッ素、塩素およびジフロロメトキシから選ばれる、ただし、 $R^{1^a}$  は 2,6 - ジフロロフェニルまたは 2,6 - ジクロロフェニルではない。この置換基の範囲内で、モノ置換およびジ置換フェニル基の特定の例は 2 - フロロ - 6 - メトキシフェニル、2 - フロロ - 6 - クロロフェニル、2 - ジフロロメトキシフェニルおよび 2 - クロロ - 6 - メトキシフェニルなどを含む。

【0182】

さらなる下位群の化合物として、 $R^{1^a}$  はフリル；ベンゾイソキサゾリルおよびメチルイソオキサゾリルから選ばれる。

【0183】

他の下位群の化合物として、 $R^{1^a}$  はシクロプロピル - シアノ - メチルである。

【0184】

他の態様として、 $R^1$  が(f)  $R^{1^b}$  基であり、 $R^{2^a}$  および  $R^{2^b}$  はともに水素であって、 $R^3$  は(xiv)メチル基である。

【0185】

他の態様として、 $R^1$  が(g)  $R^{1^c}$  基であり、 $R^{2^a}$  および  $R^{2^b}$  はともに水素であって、 $R^3$  は(xv)基：

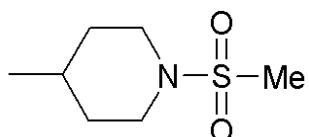
10

20

30

40

## 【化25】



である。

## 【0186】

この態様として、 $R^{1c}$ はベンゾイソキサゾリル；OおよびNから選ばれる1または2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環および1または2個の窒素原子環員を含む6員ヘテロアリール環であって、そのヘテロアリール環はメチル、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルによって任意に置換される；そして臭素、塩素、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、エトキシ、メトキシ、メトキシエトキシ、メトキシメチル、ジメチルアミノメチルおよびジフルオロメトキシから選ばれた1、2または3個の置換基によって置換されたフェニルから選ばれる。

10

## 【0187】

下位群の化合物として、 $R^{1c}$ はベンゾイソキサゾリル；OおよびNから選ばれる1または2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環であって、そのヘテロアリール環はメチル、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルによって任意に置換される；そして臭素、塩素、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、エトキシ、メトキシ、メトキシエトキシおよびジフルオロメトキシから選ばれた1、2または3個の置換基によって置換されたフェニルから選ばれる；ただし、 $R^{1a}$ は2,6-ジフルオロフェニルではない。

20

## 【0188】

他の下位群として、 $R^{1c}$ はベンゾイソキサゾリルおよびOおよびNから選ばれる1または2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環によって置換され、そこでヘテロアリール環はメチル、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルによって任意に置換される。5員ヘテロアリール環の例は、イソキサゾール、フリルおよびピラゾール環などを含み、それらの環は、例えばメチル、塩素およびトリフルオロメチルから選ばれる1個以上の置換基を保持してもよい。

30

## 【0189】

他の下位基として、 $R^{1c}$ は、例えば、臭素、塩素、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、エトキシ、メトキシ、メトキシエトキシ、メトキシメチル、ジメチルアミノメチルおよびジフルオロメトキシから選ばれる1、2または3個の置換基によって置換されたフェニルである；ただし、 $R^{1a}$ は2,6-ジフルオロフェニルではない。この下位群の範囲内で、 $R^{1c}$ は、例えば、臭素、塩素、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、エトキシ、メトキシ、メトキシエトキシおよびジフルオロメトキシから選ばれる1、2または3個の置換基によって置換されたフェニルである；ただし、 $R^{1a}$ は2,6-ジフルオロフェニルではない。置換フェニル基の例は、2-モノ置換、3-モノ置換、4-モノ置換、2,3-ジ置換、2,4-ジ置換、2,5-ジ置換または2,6-ジ置換、2,3,5-トリ置換、2,4,5-トリ置換および2,3,6-トリ置換フェニル基；より詳しくは、2-モノ置換、2,3-ジ置換、2,6-ジ置換および2,3,6-トリ置換フェニル基などを含む。置換フェニル基の特定の例は、2-エトキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、2-フロロ-6-トリフルオロメチルフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2-フロロ-6-エトキシフェニル、2,6-ジメチルフェニル、2-メトキシ-3-フロロフェニル、2-フロロ-6-メトキシフェニル、2-フロロ-6-メチルフェニル、2-クロロ-6-ブロモフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-3-メチル-6-メチルフェニル、2-フロロ-3-メチル-6-クロロフェニル、2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル、2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニルおよび2-メトキシ-6-メチルフェニル、2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニルなどを含む。さらなる例は2-クロロ-6-ジメチル

40

50

アミノメチルフェニルおよび2-クロロ-6-メトキシメチルフェニル基などを含む。この下位群の化合物の範囲内で、特定の基として、置換フェニル基は2,6-ジクロロフェニルであって、他の特定の基として、置換フェニル基は2,6-ジクロロフェニル以外であり、および/または2,3,6-トリ置換フェニル基以外である。

## 【0190】

他の態様として、R<sup>1</sup>は、(j)2,6-ジフロロフェニルアミノ、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はともに水素であり；そしてR<sup>3</sup>はメチル基である。

## 【0191】

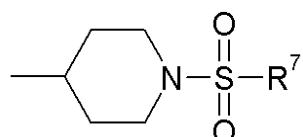
さらなる態様として、R<sup>1</sup>は2,6-ジクロロフェニル、R<sup>3</sup>は4-ピペリジン基であって、あるいは(k)R<sup>2a</sup>はメチルであって、R<sup>2b</sup>は水素であるか、あるいは(l)R<sup>2a</sup>は水素であって、R<sup>2b</sup>はメチルである。

10

## 【0192】

本発明の他の態様として、R<sup>1</sup>は(d)R<sup>0</sup>基であり、ここでR<sup>0</sup>は3~12環員を有する炭素環またはヘテロ環基；またはフッ素、ヒドロキシ、シアノ；C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルアミノおよび3~12環員を有する炭素環またはヘテロ環基から選ばれた1個以上の置換基によって任意に置換されたC<sub>1~8</sub>ヒドロカルビル基であって、ここでヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子はO、S、NH、SO、SO<sub>2</sub>から選ばれた原子または基によって任意に置換えてもよい；そしてR<sup>3</sup>は(xi)基：

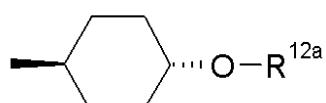
## 【化26】



20

および(xii)基：

## 【化27】



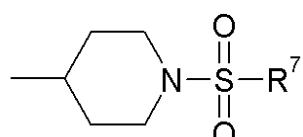
30

ここでR<sup>7</sup>とR<sup>1~2a</sup>はここに記載のとおりである。

## 【0193】

この態様の範囲内の1群の化合物において、R<sup>3</sup>は基：

## 【化28】



40

ここでR<sup>7</sup>およびその例と選択はここに記載のとおりである。

## 【0194】

このように、例えば、下位群の化合物として、R<sup>7</sup>はC<sub>1~4</sub>アルキル以外の非置換ヒドロカルビルである。このようなヒドロカルビル基の例はシクロプロピルおよびシクロプロピルメチルなどを含む。

## 【0195】

他の下位群の化合物として、R<sup>7</sup>はフッ素、塩素、ヒドロキシ、メチルスルホニル、シアノ、メトキシ、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、およびO、NおよびSから選ばれる2までのヘテロ原子環員を含む4~7員飽和炭素環またはヘテロ環から選ばれた1個以上の置換基を保持する置換したC<sub>1~4</sub>ヒドロカルビルである。この下位群の範囲内で、特定の例は、1個以上の置換基(例えば、1、2または3個の置換基)を保持するC<sub>1~4</sub>アルキル基など、特に置換メチルおよびエチル基を含む。より詳しくは、C<sub>1~4</sub>ヒドロカルビル基はトリフロロメ

50

チル、2,2,2-トリフロロエチル、2-メトキシエチル、2-シアノエチル、クロロメチル、2-ヒドロキシエチル、テトラヒドロピラン-4-イルメチルおよび式 $-CH_2-CH_2-NR^5R^6$ の基から選ばれてもよい。 $-CH_2-CH_2-NR^5R^6$ の特定の例は、2-(4-モルホリニル)エチル、2-(1-メチル-4-ピペラジニル)エチル、2-(1-ピロリジニル)エチル、2-(3-チアゾリジニル)エチル、2-ジメチルアミノエチル、2-(N-メチル-N-メトキシアミノ)エチルおよび2-(ン-メトキシアミノ)エチルなどを含む。

## 【0196】

他の下位群の化合物として、 $R^7$ は $NR^5R^6$ の基であって、ここで $R^5$ および $R^6$ は水素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-2}$ アルコキシおよび $C_{1-2}$ アルコキシ-C $_{1-4}$ アルキルから選ばれる、ただし $R^5$ および $R^6$ の一方のみが $C_{1-2}$ アルコキシであり、あるいは $NR^5R^6$ はO、NおよびSから選ばれる1または2のヘテロ原子環員を含む5員または6員飽和ヘテロ環を形成して、そのヘテロ環は1個以上のメチル基によって任意に置換される。特定の非環状基 $NR^5R^6$ はアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メトキシアミノおよびN-メチル-N-メトキシアミノなどを含む；1の好ましい基はジメチルアミノである。特定の環状基 $NR^5R^6$ はモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンなどを含む。

10

## 【0197】

他の下位群の化合物として、 $R^7$ はN、SおよびOから選ばれる1または2のヘテロ原子環員を含む5員または6員ヘテロアリール基であって、メチル、メトキシ、フッ素、塩素または $NR^5R^6$ の基によって任意に置換される。5員および6員ヘテロアリール基の例はイミダゾール、ピラゾールおよびピリジルなどを含み、置換基の特定の例はメチルおよび $NR^5R^6$ である。

20

## 【0198】

他の下位群の化合物として、 $R^7$ はメチル、メトキシ、フッ素、塩素、シアノまたは $NR^5R^6$ の基によって任意に置換されたフェニル基であって、このような基の特定の例は4-フロロフェニル、4-メトキシフェニルおよび4-シアノフェニルなどを含む。

## 【0199】

他の下位群の化合物として、 $R^7$ は $C_{3-6}$ シクロアルキルであり；シクロアルキル基の例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基であって；特定の例はシクロプロピルおよびシクロヘキシルである。

30

## 【0200】

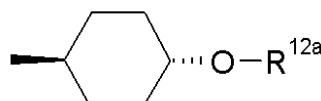
さらなる下位群の化合物として、 $R^7$ はO、NおよびSから選ばれる1または2のヘテロ原子環員を含む5員または6員飽和ヘテロ環基であって、そのヘテロ環は1個以上のメチル基によって任意に置換される。5員または6員飽和環は、例えば、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンから選ばれてもよく、特定の例はモルホリンである。

## 【0201】

$R^1$ が $R^0$ である、他の群の化合物として、 $R^3$ は次の基である：

40

## 【化29】



ここで $R^{1-2a}$ およびその選択と例はここに記載のとおりである。

## 【0202】

下位群の化合物として、 $R^{1-2a}$ はフッ素、塩素、 $C_{3-6}$ シクロアルキル；オキサ-C $_{4-6}$ シクロアルキル；シアノおよびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって置換された $C_{1-4}$ アルキルである。

50

## 【0203】

他の下位群の化合物として、 $R^{1-2-a}$ はフッ素、 $C_{3-6}$ シクロアルキル；オキサ- $C_{4-6}$ シクロアルキル；シアノおよびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって置換された $C_{1-4}$ アルキルである。

## 【0204】

置換アルキル基の例は置換メチルおよび置換エチル(例えば1-エチルと2-エチル、好みしくは2-エチル)基である。

## 【0205】

$R^{1-2-a}$ が置換メチルであるとき、特定の例はメトキシメチル、シクロプロピルメチルおよびテトラヒドロピラニルメチルなどを含む。好みしい $R^{1-2-a}$ 基は置換メチル、特にメトキシメチルである。10

## 【0206】

$R^{1-2-a}$ が置換エチルであるとき、特定の例は2-ジメチルアミノエチル、2-メトキシエチルおよび2-(4-モルホリノ)エチル基などを含む。

## 【0207】

$R^1$ が $R^0$ である、前述の態様、例、群および下位群において、3~12環員を有する炭素環またはヘテロ環基の例；および任意に置換された $C_{1-8}$ ヒドロカルビル基は上記「一般的選択および定義」の節に記載のとおりである。

## 【0208】

より詳しく述べては、態様として、 $R^0$ はアリールまたはヘテロアリール基である。20

## 【0209】

$R^0$ がヘテロアリール基であるとき、特定のヘテロアリール基は、O、SおよびNから選ばれる3までのヘテロ原子環員を含む单環ヘテロアリール、およびO、SおよびNから選ばれる2までのヘテロ原子環員を含むビシクロヘテロアリール基などを含み、そこでは両環は芳香族である。

## 【0210】

このような基の例はフラニル(例えば2-フラニルまたは3-フラニル)、インドリル(例えば3-インドリル、6-インドリル)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル(例えば2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)、ピラゾリル(例えばピラゾール-5-イル)、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル(例えばピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)、オキサゾリル、イソオキサゾリル(例えばイソオキサゾール-4-イル)、ピリジル(例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、キノリニル(例えば2-キノリニル)、ピロリル(例えば3-ピロリニル)、イミダゾリルおよびチエニル(例えば2-チエニル、3-チエニル)などを含む。30

## 【0211】

下位群のヘテロアリール基 $R^0$ はフラニル(例えば2-フラニルまたは3-フラニル)、インドリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、キノリニル、ピロリル、イミダゾリルおよびチエニルからなる。

## 【0212】

好みしい下位群のヘテロアリール基 $R^0$ は2-フラニル、3-フラニル、ピロリル、イミダゾリルおよびチエニルなどを含む。40

## 【0213】

好みしいアリール基 $R^0$ はフェニル基である。

## 【0214】

$R^0$ 基は、そこでは1個以上の置換基が上述の $R^{1-5}$ 基から選ばれる、非置換または置換炭素環またはヘテロ環基であり得る。1態様として、 $R^0$ 上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフロロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $R^a-R^b$ 基からなる $R^{1-5}$ 基から選ばれてもよく、そこでは $R^a$ 基は結合、O、CO、 $X^3C(X^4)$ 、 $C(X^4)X^3$ 、 $X^3C(X^4)X^3$ 、S、SOまたはSO<sub>2</sub>であって、 $R^b$ は水素および、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシおよび3~6環員を有する单環性非芳

10

20

30

40

50

香族炭素環またはヘテロ環基から選ばれた1個以上の置換基によって任意に置換されたC<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基から選ばれ；ここではC<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子がO、S、SO、SO<sub>2</sub>、X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>)、C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>、またはX<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>によって任意に置換えられてもよく；X<sup>3</sup>はOまたはSであって；X<sup>4</sup>は=Oまたは=Sである。

## 【0215】

炭素環およびヘテロ環基が同一または隣接した環原子上に一対の置換基を有する場合、両置換基は環状基を形成するように連結してもよい。このように、両隣接基R<sup>1-5</sup>は、それらが結合する炭素原子またはヘテロ原子と一緒に、5員ヘテロアリール環または5員または6員非芳香族の炭素環またはヘテロ環を形成してもよい、そこでは、上述のヘテロアリールおよびヘテロ環基はN、OおよびSから選ばれる3までのヘテロ原子環員を含む。特に、両隣接基R<sup>1-5</sup>は、それらが結合する炭素原子またはヘテロ原子と一緒に、N、OおよびSから選ばれる3まで、特に2までのヘテロ原子環員を含んでいる6員非芳香族ヘテロ環を形成してもよい。より詳しくは、両隣接基R<sup>1-5</sup>は、NまたはOから選ばれる2ヘテロ原子環員を含んでいる6員非芳香族ヘテロ環、例えばジオキサン、具体的に[1,4-ジオキサン]を形成してもよい。1態様として、R<sup>1</sup>は炭素環基、例えば環状基、具体的に2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシンを形成するように連結した、隣接する環原子上の一対の置換基を有するフェニルである。

10

## 【0216】

より詳しくは、R<sup>0</sup>上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、トリフロロメチルおよび基R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>から選択されてもよく、そこでは基R<sup>a</sup>は結合またはOであり、そしてR<sup>b</sup>は水素およびC<sub>1-4</sub>ヒドロカルビル基から選択される、そこでは後者はヒドロキシ、ハロゲン(好ましくはフッ素)そして5および6員の飽和炭素環およびヘテロ環基(例えばO、SおよびNから選ばれる2までのヘテロ原子を含んでいる基、例えば非置換ピペリジン、ピロリジノ、モルホリノ、ピペラジノおよびN-メチルピペラジノ)から選択される1個以上の置換基によって任意に置換される。

20

## 【0217】

R<sup>0</sup>基は、1個以上の置換基によって置換されてもよい。このように、例えば1または2または3または4置換基があってもよい。R<sup>0</sup>が6員環(例えば炭素環、具体的にフェニル環)である、1態様において、1、2または3個の置換基があってもよく、これらは環のまわりの2-、3-、4-または6-位に存在してもよい。

30

## 【0218】

好ましい群の化合物として、R<sup>0</sup>は置換フェニル基である。例えば、置換フェニル基R<sup>0</sup>は2-モノ置換、3-モノ置換、2,6-ジ置換、2,3-ジ置換、2,4-ジ置換、2,5-ジ置換、2,3,6-トリ置換または2,4,6-トリ置換であってもよい。

40

## 【0219】

より詳しくは、特定の群の化合物として、フェニル基R<sup>0</sup>はフッ素、塩素およびR<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>から選ばれる置換基によって2-位でモノ置換され、あるいは2-および6-位でジ置換されてもよく、ここでR<sup>a</sup>はOであって、R<sup>b</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル(例えばメチルまたはエチル)である。好ましい態様として、フェニル基は2,6-ジ置換され、そこでは置換基は、例えばフッ素、塩素、メチル、エチル、トリフロロメチル、ジフロロメトキシおよびメトキシから選ばれ、そしてこのような置換フェニル基の特定の例は2-フロロ-6-トリフロロメチルフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,6-ジフロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2-フロロ-6-エトキシフェニル、2,6-ジメチルフェニル、2-メトキシ-3-フロロフェニル、2-フロロ-6-メトキシフェニル、2-フロロ-3-メチルフェニルおよび2-クロロ-6-ブロモフェニルなどを含む。特に好ましい2,6-ジ置換基は2,6-ジクロロフェニルである。

## 【0220】

他の特定群の化合物として、フェニル基R<sup>0</sup>は、2-、3-および6-位でトリ置換されてもよい。

50

## 【0221】

概して2,3,6-トリ置換フェニル基R<sup>0</sup>は2位でフッ素、塩素、メチルまたはメトキシ基を有する。2,3,6-トリ置換フェニル基は好ましくは、フッ素および塩素から選ばれる、少なくとも2個の置換基を有する。存在するときには、メトキシ基は、好ましくは、フェニル基の2位または6位に、より好ましくは、2位に位置する。

## 【0222】

2,3,6-トリ置換フェニル基R<sup>0</sup>の特定の例は2,3,6-トリクロロフェニル、2,3,6-トリフロロフェニル、2,3-ジフロロ-6-クロロフェニル、2,3-ジフロロ-6-メトキシフェニル、2,3-ジフロロ-6-メチルフェニル、3-クロロ-2,6-ジフロロフェニル、3-メチル-2,6-ジフロロフェニル、2-クロロ-3,6-ジフロロフェニル、2-フロロ-3-メチル-6-クロロフェニル、2-クロロ-3-メチル-6-フロロフェニル、2-クロロ-3-メトキシ-6-フロロフェニルおよび2-メトキシ-3-フロロ-6-クロロフェニル基である。

10

## 【0223】

より特定の例は2,3-ジフロロ-6-メトキシフェニル、3-クロロ-2,6-ジフロロフェニルおよび2-クロロ-3,6-ジフロロフェニル基である。

## 【0224】

非芳香族基R<sup>0</sup>の特定の例は、非置換または置換した(1以上の基R<sup>1~5</sup>によって)単環性シクロアルキル基などを含む。この種の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、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなど；より一般的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、特にシクロヘキシルを含む。

20

## 【0225】

非芳香族基R<sup>0</sup>のさらなる例は、非置換または置換した(1以上の基R<sup>1~5</sup>によって)3~12環員、一般的には4~12環員、そしてより普通に5~10環員を有するヘテロ環基などを含む。このような基は、例えば単環または二環性であり得て、一般的に窒素、酸素および硫黄から選ばれる1~5ヘテロ原子環員(より普通に1、2、3または4ヘテロ原子環員)を一般的に有する。

## 【0226】

硫黄が存在する場合、隣接した原子および基の性質が許す限り、硫黄は-S-、-S(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-として存在してもよい。

30

## 【0227】

ヘテロ環基は、例えば、環状エーテル部分(具体的にテトラヒドロフランおよびジオキサンにおけるように)、環状チオエーテル部分(具体的にテトラヒドロチオフェンおよびジチアンにおけるように)、環状アミン部分(具体的にピロリジンにおけるように)、環状アミド(具体的にピロリドンにおけるように)、環状エステル(具体的にブチロラクトンにおけるように)、環状チオアミドおよびチオエステル、環状スルホン(具体的にスルホランおよびスルホレンにおけるように)、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびその組合せ(具体的にモルホリンおよびチオモルホリンおよびそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド)を含むことができる。

40

## 【0228】

下位セットのヘテロ環基R<sup>0</sup>において、ヘテロ環基は、環状エーテル部分(例えばテトラヒドロフランおよびジオキサンにおけるように)、環状チオエーテル部分(例えばテトラヒドロチオフェンおよびジチアンにおけるように)、環状アミン部分(例えばピロリジンにおけるように)、環状スルホン(例えばスルホランおよびスルホレンにおけるように)、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびその組合せ(例えばチオモルホリン)を含む。

## 【0229】

单環性非芳香族ヘテロ環基R<sup>0</sup>の例は、5、6および7員单環性ヘテロ環基、例えばモルホリン、ピペリジン(具体的に1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)、ピロリジン(例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよ

50

び3 - ピロリジニル)、ピロリドン、ピラン(2H - ピランまたは4H - ピラン)、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン(例えば4 - テトラヒドロピラニル)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2 - ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジンおよびN - アルキルピペラジン、例えばN - メチルピペラジンなどを含む。さらなる例はチオモルホリンおよびそのS - オキシドおよびS, S - ジオキシド(特にチオモルホリン)などを含む。なおさらなる例はN - アルキルピペリジン、例えばN - メチルピペリジンなどを含む。

#### 【0230】

非芳香族ヘテロ環基R<sup>0</sup>の下位群は非置換または置換した(1以上の基R<sup>1-5</sup>によって)5、6および7員單環性ヘテロ環基、例えばモルホリン、ピペリジン(具体的に1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニルおよび4 - ピペリジニル)、ピロリジン(具体的に1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニルおよび3 - ピロリジニル)、ピロリドン、ピペラジンおよびN - アルキルピペラジン、例えばN - メチルピペラジンなどを含み、そこでは特定の下位セットはピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよびN - メチルピペラジンからなる。

#### 【0231】

一般に好適な非芳香族ヘテロ環基はピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンS, S - ジオキシド、ピペラジン、N - アルキルピペラジンおよびN - アルキルピペリジンを含む。

#### 【0232】

ヘテロ環基の他の特定の下位セットはピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよびN - アルキルピペラジンおよび任意にN - メチルピペラジンとチオモルホリンからなる。

#### 【0233】

R<sup>0</sup>が炭素環またはヘテロ環基によって置換されたC<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基である場合、炭素環およびヘテロ環基は芳香族または非芳香族であり得て、先に記載のこの種の基の例から選択できる。置換したヒドロカルビル基は一般に飽和C<sub>1-4</sub>ヒドロカルビル基、例えばアルキル基、好ましくは、CH<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>基である。置換したヒドロカルビル基がC<sub>2-4</sub>ヒドロカルビル基である場合、炭素原子の一つおよびその関連する水素原子はスルホニル基によって、例えばSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>部分におけるように、置換されてもよい。

#### 【0234】

C<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基に結合した炭素環またはヘテロ環基が芳香族である場合、この種の基の例は、O、SおよびNから選ばれる4までのヘテロ原子環員を含んでいる单環性アリール基および单環性ヘテロアリール基、そしてO、SおよびNから選ばれる2までのヘテロ原子環員を含んでいる二環性ヘテロアリール基などを含み、そこでは両環は芳香族である。

#### 【0235】

この種の基の例は上述の「全般の選択および定義」節で記載されている。

#### 【0236】

この種の基の特定の例は、フラニル(例えば2 - フラニルまたは3 - フラニル)、インドリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、キノリル、ピロリル、イミダゾリルおよびチエニルなどを含む。C<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基に対する置換基としてのアリールおよびヘテロアリール基の特定の例はフェニル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、インドリル、2 - フラニル、3 - フラニル、ピロリルおよびチエニルなどを含む。この種の基は、ここに記載の1個以上の置換基R<sup>1-5</sup>またはR<sup>1-5</sup><sup>a</sup>によって置換されてもよい。

#### 【0237】

R<sup>0</sup>が非芳香族炭素環またはヘテロ環基によって置換されたC<sub>1-8</sub>ヒドロカルビル基である場合、その非芳香族またはヘテロ環基は先に記載のこの種の基のリストから選ばれる

10

20

30

40

50

基であってもよい。例えば、非芳香族基は4～7環員、例えば5～7環員を有して、一般的にO、SおよびNから選ばれる0～3、より一般的に0、1または2個のヘテロ原子環員を含んでいる単環基であり得る。環状基が炭素環基である場合、環状基は、加えて、3環員を有する単環基から選択されてもよい。特定の例は、単環性シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルおよびシクロヘプチル、そして5、6および7員単環性ヘテロ環基、例えばモルホリン、ピペリジン(具体的に1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)、ピロリジン(具体的に1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル)、ピロリドン、ピペラジンおよびN-アルキルピペラジン、具体的にN-メチルピペラジンなどを含む。一般に、好適な非芳香族ヘテロ環基はピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよびN-メチルピペラジンを含む。

10

## 【0238】

$R^0$ が任意に置換した $C_{1\sim 8}$ ヒドロカルビル基である場合、ヒドロカルビル基は先に記載したとおりであってもよく、好ましくは、長さ4までの炭素原子、より普通に長さ3までの炭素原子、例えば長さ1または2個の炭素原子である。

20

## 【0239】

一つの態様として、ヒドロカルビル基は飽和していて、非環状または環状、例えば非環状であってもよい。非環状の飽和したヒドロカルビル基(すなわちアルキル基)は、直鎖または分枝アルキル基であってもよい。

## 【0240】

直鎖アルキル基 $R^0$ の例はメチル、エチル、プロピルおよびブチルなどを含む。

30

## 【0241】

分枝鎖アルキル基 $R^0$ の例はイソプロピル、イソブチル、tert-ブチルおよび2,2-ジメチルプロピルなどを含む。

## 【0242】

一つの態様として、ヒドロカルビル基は、1～6炭素原子、より通常1～4炭素原子、例えば1～3炭素原子、具体的に1、2または3炭素原子を有する線状飽和基である。ヒドロカルビル基が置換されている場合、この種の基の特定の例は置換された(例えば、炭素環またはヘテロ環基によって)メチルおよびエチル基である。

## 【0243】

$C_{1\sim 8}$ ヒドロカルビル基 $R^0$ は、ハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C_{1\sim 4}$ ヒドロカルビルアミノおよび3～12環員を有する炭素環またはヘテロ環基から選ばれる1個以上の置換基によって任意に置換でき、そこではヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は、O、S、NH、SO、SO<sub>2</sub>から選ばれる原子または基によって任意に置換されてもよい。ヒドロカルビル基に対する特定の置換基はヒドロキシ、塩素、フッ素(例えばトリフロロメチルにおけるよう)、メトキシ、エトキシ、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノなどを含み、そして好適な置換基はヒドロキシおよびフッ素である。

30

## 【0244】

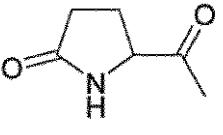
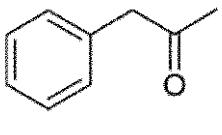
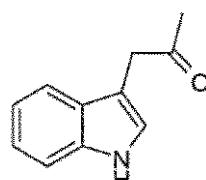
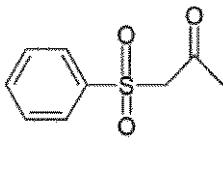
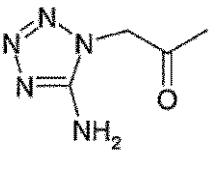
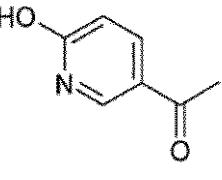
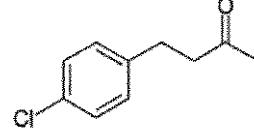
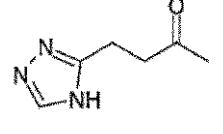
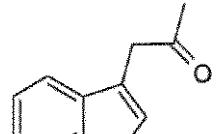
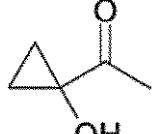
特定の基 $R^0-CO$ は下記の表1に示される基である。

40

## 【0245】

表1において、ピラゾール-4-アミノ基の窒素原子に対するその基の結合位置は、カルボニル基から伸びている末端の単結合によって示される。このように、イラストによって、表中の基Bはトリフロロアセチル基であり、そして表中の基Dはフェニルアセチル基であり、そして表中の基Iは3-(4-クロロフェニル)プロピオニル基である。

【表1】

表1—基R <sup>0</sup> -COの例示			
CH <sub>3</sub> -C(=O)- A	CF <sub>3</sub> -C(=O)- B		
			
			

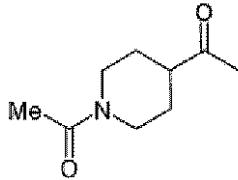
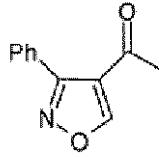
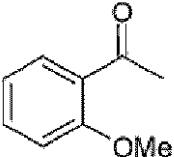
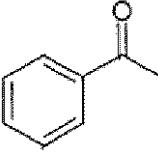
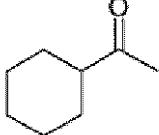
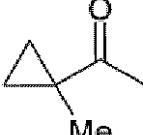
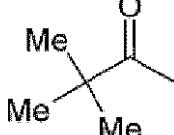
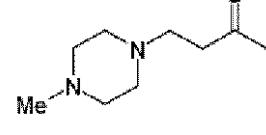
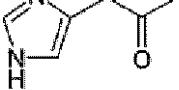
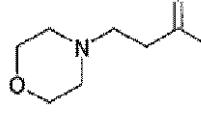
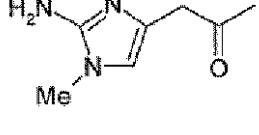
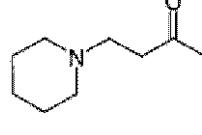
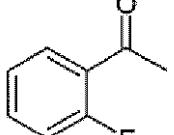
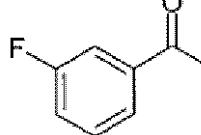
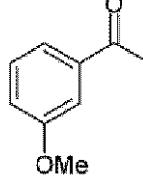
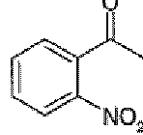
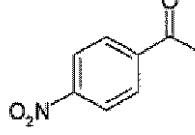
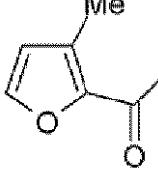
【0 2 4 6】

10

20

30

【表2】

【0 2 4 7】

【表3】

AG	AH	AI	AJ
AK	AL	AM	AN
AO	AP	AQ	AR
AS	AT	AU	AV
AW	AX	AY	AZ

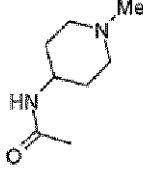
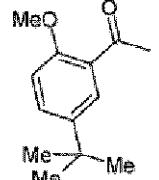
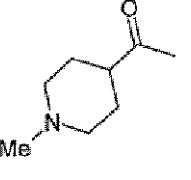
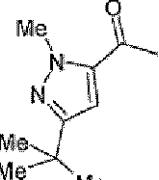
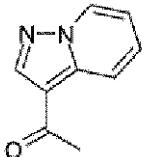
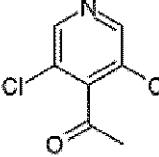
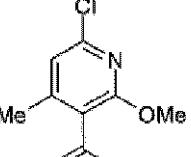
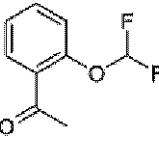
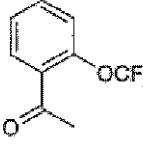
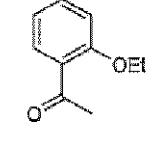
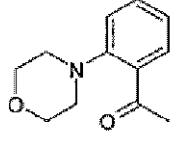
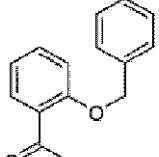
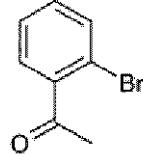
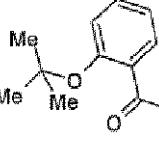
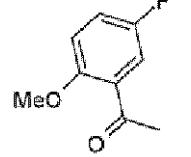
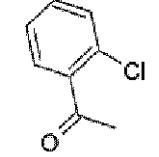
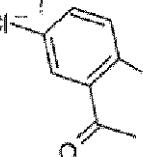
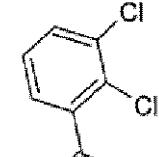
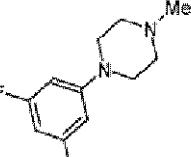
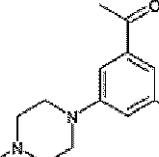
【0 2 4 8】

【表4】

BA	BB	BC	BD
10			
BE	BF	BG	BH
BI	BJ	BK	BL
20			
BM	BN	BO	BP
30			
BQ	BR	BS	BT
40			

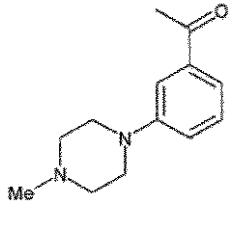
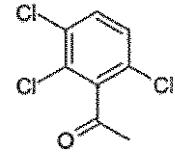
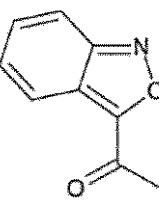
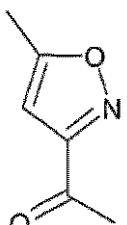
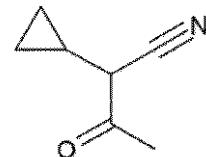
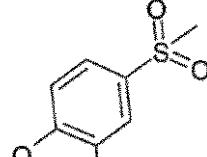
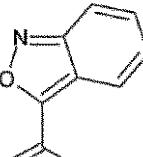
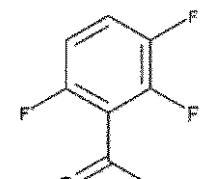
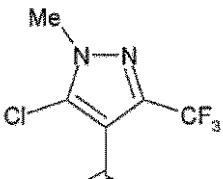
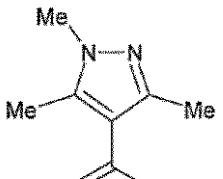
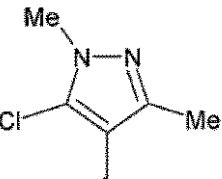
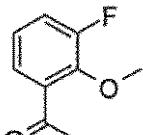
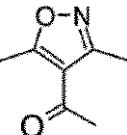
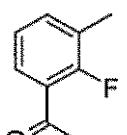
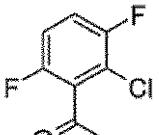
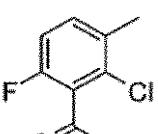
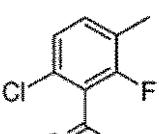
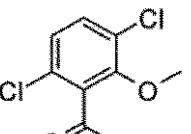
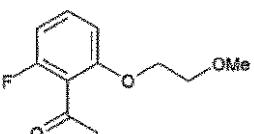
【0249】

【表5】

				10
				
				20
				30
				40

【0250】

【表 6】

	 BAP	 BAQ	 BAR
 BAS	 BAT	 BAU	 BAV
 BAW	 BAX	 BAY	 BAZ
 BBA	 BBB	 BBC	 BBB
 BBE	 BBF	 BBG	 BBH

【0 2 5 1】

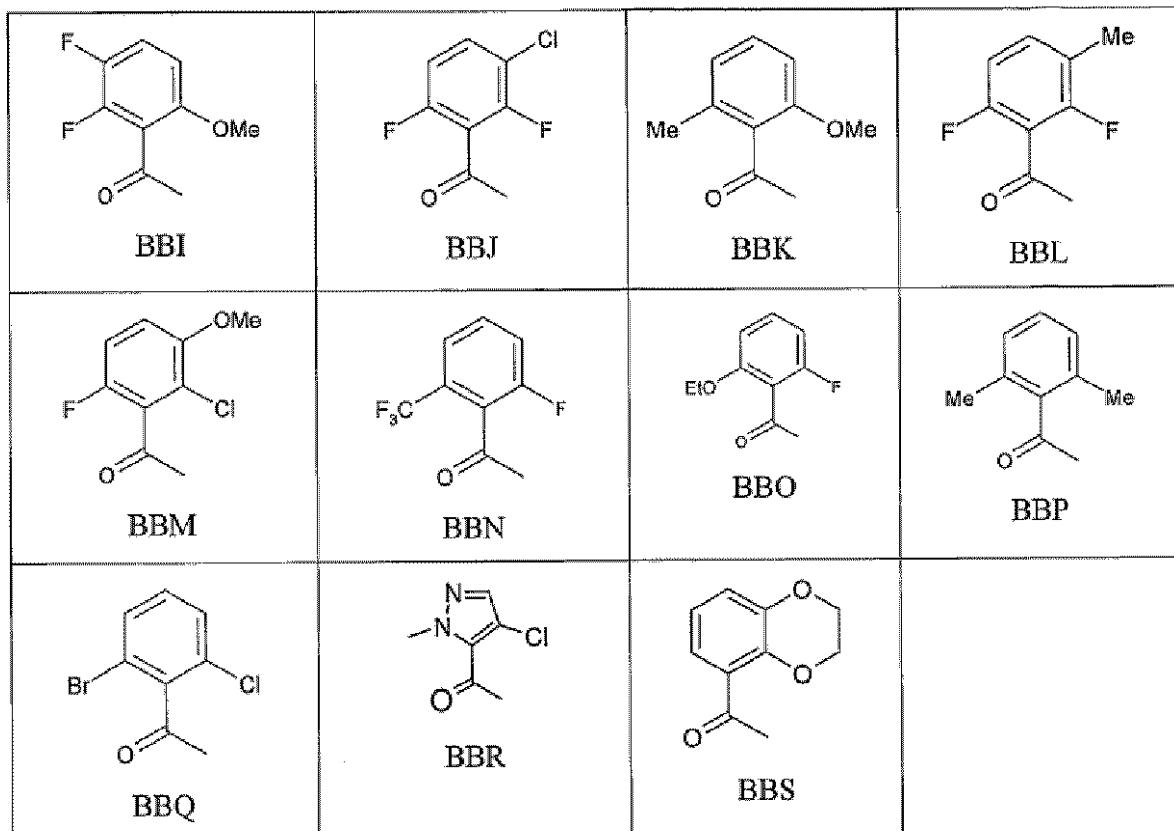
10

20

30

40

【表7】



10

20

30

40

50

## 【0252】

好みしい基  $R^0-CO$  は、上記表1の基 A ~ B Sなどを含む。

## 【0253】

より好みしい基  $R^0-CO-$  は、 A J、 A X、 B Q、 B S および B A I である。

## 【0254】

基  $R^0-CO$  の特に好みしい下位セットは、 A J、 B Q および B S からなる。

## 【0255】

基  $R^0-CO$  の他の特に好みしい下位セットは、 A J および B Q からなる。

## 【0256】

好みしい基のさらなるセットは B B D、 B B I および B B J などを含む。

## 【0257】

本発明の態様(H)において、  $R^1$  は(  $h$  )  $R^{1-d}$  基であって、  $R^3$  は - Y -  $R^{3-a}$  基であり、ここでYは結合または長さ1、2または3炭素原子であって、  $R^{3-a}$  は水素および3~12環員を有する炭素環およびヘテロ環基から選ばれる。

## 【0258】

用語「アルキレン」はその通常の意味を有して、二価の、飽和した非環状炭化水素鎖を指す。炭化水素鎖は分枝または非分枝であってもよい。アルキレン鎖が分枝する場合、それは1個以上のメチル基側鎖を有してもよい。アルキレン基の例は、 -  $CH_2$  - 、 -  $CH_2$  -  $CH_2$  - 、 -  $CH_2$  -  $CH_2$  -  $CH_2$  - 、  $CH(CH_3)$  - 、 -  $C(CH_3)_2$  - 、 -  $CH_2$  -  $CH(CH_3)$  - 、 -  $CH_2$  -  $C(CH_3)_2$  - および -  $CH(CH_3)$  -  $CH(CH_3)$  - などを含む。

## 【0259】

一つの態様として、Yは結合である。

## 【0260】

他の態様では、Yはアルキレン鎖である。

## 【0261】

Yがアルキレン鎖である場合、好ましくは、それは非分枝であって、より詳しくは1または2個の炭素原子、好ましくは1炭素原子を含む。このように好ましい基Yは-CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、そして最も好適な基は-CH<sub>2</sub>-である。

#### 【0262】

Yが分枝鎖である場合、好ましくはそれは2メチル側鎖だけを有する。例えば、それは单一のメチル側鎖を有してもよい。一つの態様として、Yは基-CH(Me)-である。

#### 【0263】

下位群の化合物として、Yは結合、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)である。

#### 【0264】

R<sup>3a</sup>基は水素および、3~12員環を有する炭素環およびヘテロ環基から選択される。

#### 【0265】

下位群の化合物として、Yは結合であって、R<sup>3a</sup>は水素である。

#### 【0266】

他の下位群の化合物として、Yは上述のアルキレン鎖であって、R<sup>3a</sup>は水素である。

#### 【0267】

他の下位群の化合物として、Yは結合またはアルキレン鎖(例えば-(CH<sub>2</sub>)-基)であって、R<sup>3a</sup>は炭素環またはヘテロ環基である。

#### 【0268】

さらなる下位群の化合物として、Yは結合であって、R<sup>3a</sup>は炭素環またはヘテロ環基である。

#### 【0269】

なおさらなる下位群の化合物として、Yはアルキレン鎖(例えば-(CH<sub>2</sub>)-基)であって、R<sup>3a</sup>は炭素環またはヘテロ環基である。

#### 【0270】

炭素環およびヘテロ環基R<sup>3a</sup>はアリール、ヘテロアリール、非芳香族炭素環または非芳香族ヘテロ環であり得て、この種の基の例は上述の「全般の選択および定義」で詳細に記載され、そして以下に記載される。

#### 【0271】

好適なアリール基R<sup>3a</sup>は非置換または置換フェニル基である。

#### 【0272】

ヘテロアリール基R<sup>3a</sup>の例は、O、SおよびNから選ばれる3までの(より好ましくは2までの)ヘテロ原子環員を含んでいる単環性ヘテロアリール基などを含む。好適なヘテロアリール基は、1または2個のヘテロ原子環員を含んでいる5員環および单一のヘテロ原子環員、最も好ましくは窒素を含んでいる6員環などを含む。ヘテロアリールの特定の例は、非置換または置換したピリジル、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、フリルおよびチオフェン基などを含む。

#### 【0273】

特定のヘテロアリール基は、非置換および置換したピリジル基、例えば2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル基、特に3-および4-ピリジル基である。ピリジル基が置換される場合、それらは、例えばC<sub>1~4</sub>アルキル(例えばメチル)、ハロゲン(例えばフッ素または塩素、好ましくは塩素)およびC<sub>1~4</sub>アルコキシ基(例えばメトキシ)から選ばれる1個以上の置換基、一般に2のみおよびより通常に1置換基を保持できる。ピリジル基上の置換基は、さらにアミノ、モノ-C<sub>1~4</sub>アルキルアミノおよびジ-C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、特にアミノ、から選択されてもよい。

#### 【0274】

一つの態様として、R<sup>3a</sup>がアリール(例えばフェニル)またはヘテロアリール基である場合、炭素環またはヘテロ環基上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフロロメチル、シアノ、3~7(一般に5または6)員環の单環性炭素環およびヘテロ環基、および基R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>からなる基R<sup>1~0a</sup>から選択されてもよく、そこではR<sup>a</sup>は結合、O、CO、X<sup>1</sup>

10

20

30

40

50

$C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR^c$ 、 $SO_2NR^c$ または $NR^cSO_2$ であって； $R^b$ は水素、3～7環員を有する炭素環またはヘテロ環基および $C_{1-8}$ ヒドロカルビル基から選ばれ、そこで $C_{1-8}$ ヒドロカルビル基は、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ ヒドロカルビルアミノ、3～7環員を有する炭素環またはヘテロ環基から選ばれる1個以上の置換基によって任意に置換され、そしてそこで、 $C_{1-8}$ ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子はO、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>c</sup>、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ によって任意に置換できる；そして $R^c$ 、 $X^1$ および $X^2$ は上述のとおりである。

## 【0275】

10

非芳香族基 $R^{3a}$ の例は、任意に置換された( $R^{10}$ または $R^{10a}$ によって)シクロアルキル、オキサ-シクロアルキル、アザ-シクロアルキル、ジアザ-シクロアルキル、ジオキサ-シクロアルキルおよびアザ-オキサ-シクロアルキル基などを含む。さらなる例は $C_{7-10}$ アザ-ビシクロアルキル基、例えば1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルなどを含む。

## 【0276】

20

このような基の特定の例は、非置換または置換したシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラン、モルホリン、テトラヒドロフラン、ピペリジンおよびピロリジン基などを含む。

## 【0277】

非芳香族基 $R^{3a}$ の下位セットはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジンおよびピロリジン基からなる。

## 【0278】

好適な非芳香族 $R^{3a}$ は非置換または置換したシクロペンチル、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジンおよびピロリジン基などを含む。

## 【0279】

非芳香族基は、非置換または、1以上の上述の基 $R^{15}$ または $R^{15a}$ によって置換されてもよい。

## 【0280】

30

$R^{3a}$ (例えば、(1) $R^{3a}$ がアリールまたはヘテロアリール基であるとき、あるいは(2) $R^{3a}$ が非芳香族基であるとき)に対する特定の置換基は、ハロゲン；ヒドロキシ；3～6環員を有して、O、NおよびSから選ばれる2までのヘテロ原子環員を含んでいる、単環性炭素環およびヘテロ環基；および基 $R^a-R^b$ からなる基 $R^{15a}$ から選択され、そこでは $R^a$ は結合、O、CO、CO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、NH、SO<sub>2</sub>NHまたはNHSO<sub>2</sub>であり；そして $R^b$ は水素、3～6環員を有して、O、NおよびSから選ばれる2までのヘテロ原子環員を含んでいる炭素環およびヘテロ環基；および $C_{1-6}$ ヒドロカルビル基から選択される、そこでは $C_{1-6}$ ヒドロカルビル基はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ ヒドロカルビルアミノ、3～6環員を有して、O、NおよびSから選ばれる2までのヘテロ原子環員を含んでいる、炭素環およびヘテロ環基から選ばれる1個以上の置換基によって任意に置換される；そしてそこでは、 $C_{1-6}$ ヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子はO、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNHによって任意に置換されてもよい。

## 【0281】

40

一つの態様として、 $R^3$ (例えば(1) $R^3$ がアリールまたはヘテロアリール基であるとき、あるいは(2) $R^3$ が非芳香族基であるとき)上の好適な $R^{10a}$ 置換基は、ハロゲン、基 $R^a-R^b$ などを含み、そこでは $R^a$ は結合、O、CO、 $C(X^2)X^1$ であって、 $R^b$ は水素、3～7環員を有しているヘテロ環基および $C_{1-4}$ ヒドロカルビル基から選択されて、そこでは $C_{1-4}$ ヒドロカルビル基はヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ ヒドロカルビルアミノおよび3～7環員を有しているヘテロ環基から選

50

ばれる 1 個以上の置換基によって任意に置換される。

【0282】

$R^{3a}$  (例えば、(1)  $R^{3a}$  がアリールまたはヘテロアリール基であるとき、あるいは(2)  $R^{3a}$  は非芳香族基であるとき)上の特に好適な置換基  $R^{1-5a}$  はハロゲン、特にフッ素、 $C_{1-3}$  アルコキシ、例えばメトキシおよび $C_{1-3}$  ヒドロカルビル基などを含み、そこでは $C_{1-3}$  ヒドロカルビルはフッ素、ヒドロキシ(例えばヒドロキシメチル)、 $C_{1-2}$  アルコキシまたは 5 - または 6 - 員の飽和ヘテロ環、例えばピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノおよびN - メチルピペラジノによって任意に置換される。

【0283】

他の態様として、 $R^{3a}$  (芳香族にせよ非芳香族にせよ)に対する置換基は以下から選択される:

ハロゲン(例えばフッ素および塩素)

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-2}$  アルコキシ、O、N および S から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含んでいる、5 および 6 員の飽和ヘテロ環基から選ばれる 1 個以上の置換基によって任意に置換される  $C_{1-4}$  アルコキシ(例えばメトキシおよびエトキシ)、そこではヘテロ環基はさらに 1 以上の  $C_{1-4}$  基(例えばメチル)によって任意に置換されて、そこでは S は、存在するときに、S、SO または  $SO_2$  として存在してもよい;

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ、3 ~ 6 員シクロアルキル基(例えばシクロプロピル)、フェニル(ハロゲン、メチル、メトキシおよびアミノから選ばれる 1 個以上の置換基によって任意に置換される)およびO、N および S から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含んでいる、5 および 6 員の飽和ヘテロ環基から選ばれる 1 個以上の置換基によって任意に置換される  $C_{1-4}$  アルキル、そこではヘテロ環基はさらに 1 以上の  $C_{1-4}$  基(例えば、メチル)によって任意に置換されて、そこでは S は、存在するときに、S、SO または  $SO_2$  として存在してもよい;

ヒドロキシ;

アミノ、モノ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノおよび $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルアミノ;

カルボキシおよび $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル;

$C_{1-4}$  アルキルアミノスルホニルおよび $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ;

$C_{1-4}$  アルキルスルホニル;

そこで、 $Het^s$  が O、N および S から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含んでいる、5 および 6 員の飽和ヘテロ環基であって、さらにヘテロ環基は 1 以上の  $C_{1-4}$  基(例えばメチル)によって任意に置換されて、そこでは S は、存在するときに、S、SO または  $SO_2$  として存在してもよい、O- $Het^s$  または NH- $Het^s$  基;

O、N および S から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでいる、5 員および 6 員の飽和ヘテロ環基であって、そのヘテロ環基はさらに 1 以上の  $C_{1-4}$  基(例えばメチル)によって任意に置換されて、そこでは S は、存在するときに、S、SO または  $SO_2$  として存在してもよい;

オキソ; そして

2までの窒素環員を含んでいて、ハロゲン、メチルおよびメトキシから選ばれる 1 個以上の置換基によって任意に置換されている、6 員のアリールおよびヘテロアリール環。

【0284】

好適な下位群の化合物として、 $R^{3a}$  は、フェニル； $C_{3-6}$  シクロアルキル；N、O、S および  $SO_2$  から選ばれる 2 までのヘテロ原子環員を含んでいる、5 員および 6 員の飽和非芳香族ヘテロ環基；1、2 または 3 窒素環員を含んでいる、6 員のヘテロアリール環；そして、N、O および S から選ばれる 3 までのヘテロ原子環員を有している、5 員ヘテロアリール環から選択された炭素環またはヘテロ環基  $R^{3b}$  である；

そこでは炭素環またはヘテロ環基  $R^{3b}$  はそれぞれアミノ；ヒドロキシ；オキソ；フッ素；塩素； $C_{1-4}$  アルキル-(O)<sub>q</sub>-から選ばれる 4 まで、好ましくは 3 まで、そしてよ

10

20

30

40

50

り好ましくは2まで(例えば1)の置換基によって任意に置換される、ここでqは0または1であって、C<sub>1-4</sub>アルキル部分はフッ素、ヒドロキシまたはC<sub>1-2</sub>アルコキシ；モノ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ；ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ；C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル；カルボキシ；R<sup>e</sup>-R<sup>1-6</sup>によって任意に置換される；そこではR<sup>e</sup>は結合またはC<sub>1-3</sub>アルキレン鎖であって、R<sup>1-6</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル；C<sub>1-4</sub>アルキルアミノスルホニル；C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ-；アミノ；モノ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ；ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ；C<sub>1-7</sub>ヒドロカルビルオキシカルボニルアミノ；3までの窒素環員を含んでいる6員の芳香族基；C<sub>3-6</sub>シクロアルキル；N、O、SおよびSO<sub>2</sub>から選ばれる1または2個のヘテロ原子環員を含んでいる5または6員の飽和非芳香族ヘテロ環基から選ばれる、そしてR<sup>1-6</sup>は、飽和した非芳香族基のとき、1個以上のメチル基によって任意に置換されて、R<sup>1-6</sup>は、芳香族のとき、フッ素、塩素、ヒドロキシ、C<sub>1-2</sub>アルコキシおよびC<sub>1-2</sub>アルキルから選ばれる1以上の基によって任意に置換される。

10

## 【0285】

さらなる態様として、R<sup>3-a</sup>は以下から選択される：

1~4(例えば1~2、具体的に1)置換基R<sup>1-5</sup>またはR<sup>1-5-a</sup>によって任意に置換された単環性アリール基；

1~4(例えば1~2、具体的に1)置換基R<sup>1-5</sup>またはR<sup>1-5-a</sup>によって任意に置換されたC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基；

O、NおよびSから選ばれる1環ヘテロ原子を含んでいて、オキソ基によって、および/または1~4(例えば1~2、具体的に1)置換基R<sup>1-0</sup>またはR<sup>1-0-a</sup>によって任意に置換されている飽和5員ヘテロ環；

O、NおよびSから選ばれる1または2環ヘテロ原子を含んでいて、オキソ基によって、および/または1~4(例えば1~2、具体的に1)置換基R<sup>1-0</sup>またはR<sup>1-0-a</sup>によって任意に置換されている飽和6員ヘテロ環；

O、NおよびSから選ばれる1または2環ヘテロ原子を含んでいて、オキソ基によって、および/または1~4(例えば1~2、具体的に1)置換基R<sup>1-0</sup>またはR<sup>1-0-a</sup>によって任意に置換されている5員ヘテロアリール環；

1または2個の窒素環員(好ましくは1窒素環員)を含んでいて、1~4(例えば、1~2、具体的に1)置換基R<sup>1-5</sup>またはR<sup>1-5-a</sup>によって任意に置換されている6員ヘテロアリール環；

20

それぞれ7~9環員を有していて、1~4(例えば1~2、具体的に1)置換基R<sup>1-5</sup>またはR<sup>1-5-a</sup>によって任意に置換されているモノ-アザビシクロアルキルおよびジアザビシクロアルキル基。

30

## 【0286】

Y-R<sup>3-a</sup>基は、ここに記載のいずれかの式(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(x)、(xi)、(xii)、(xiii)、(xiv)および(xv)のR<sup>3</sup>基であり得る。

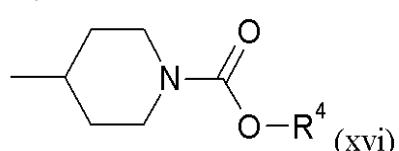
40

## 【0287】

加えて、Y-R<sup>3-a</sup>基はさらに以下から選択できる：

基(xvi)：

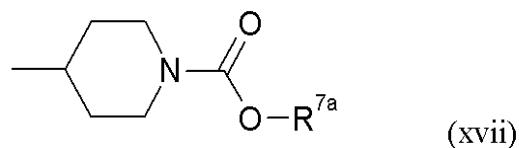
## 【化30】



ここでR<sup>4</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキルであって；

基(xvii)：

## 【化31】



ここで  $R^{7a}$  は以下から選ばれる：

$C_{1-4}$  アルキル以外の非置換  $C_{1-4}$  ヒドロカルビル；

$C_{3-6}$  シクロアルキル、フッ素、塩素、メチルスルホニル、アセトキシ、シアノ、メトキシ；および  $N R^5 R^6$  基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換された  $C_{1-4}$  ヒドロカルビル；そして

$C_{3-6}$  シクロアルキル；オキサ-  $C_{4-6}$  シクロアルキル；フッ素、塩素、メトキシ、シアノ、メチルおよびトリフロロメチルから選ばれる 1 個以上の置換基によって任意に置換されたフェニル；アザ-ビシクロアルキル基；および O、N および S から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含んで、メチル、メトキシ、フッ素、塩素または  $N R^5 R^6$  基によって任意に置換されている 5 員ヘテロアリール基。

## 【0288】

(xvii) 基において、 $R^4$  は  $C_{1-4}$  アルキルである。

## 【0289】

その  $C_{1-4}$  アルキルは上記節「全般の選択および定義」に提示されるとおりである。このように、それは  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$  または  $C_4$  アルキル基であり得る。特定の  $C_{1-4}$  アルキル基はメチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチルおよび *t e r t*-ブチル基である。

## 【0290】

特定の基はメチル基である。

## 【0291】

他の特定の基  $R^4$  はエチルおよびイソプロピルである。

## 【0292】

(xvii) 基において、 $R^{7a}$  は  $C_{1-4}$  アルキル以外の非置換  $C_{1-4}$  ヒドロカルビルであるとき、特定のヒドロカルビル基は非置換  $C_{2-4}$  アルケニル基、例えばビニルおよび 2-プロペニルである。好ましい  $R^{7a}$  基はビニルである。

## 【0293】

置換  $C_{1-4}$  ヒドロカルビル基の例は、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フッ素、塩素、メチルスルホニル、アセトキシ、シアノ、メトキシ；および  $N R^5 R^6$  基から選択される 1 個以上の置換基によって置換された  $C_{1-4}$  ヒドロカルビル基である。その  $C_{1-4}$  ヒドロカルビル基は、例えば置換されたメチル基、1-置換エチル基および 2-置換エチル基であり得る。好適な  $R^{7a}$  基は、2-置換エチル基、例えば 2-置換エチル基などを含み、ここで置換基がメトキシのような単一の置換基である。

## 【0294】

置換  $C_{1-4}$  ヒドロカルビル基が  $N R^5 R^6$  によって置換されるとき、 $N R^5 R^6$  の例はジメチルアミノおよびモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピロリジンおよびチアゾリジンから選ばれるヘテロ環などを含む。特定のヘテロ環はモルホリニル、4-メチルピペラジニルおよびピロリジンなどを含む。

## 【0295】

$R^{7a}$  基は  $-(CH_2)_n-R^8$  であって、ここで  $n$  は 0 または 1 であるとき、 $R^8$  は  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、またはオキサ-  $C_{4-6}$  シクロアルキル基、例えばテトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルであり得る。下位群の化合物において、 $n$  は 0 であって、他の下位群の化合物では、 $n$  は 1 である。

## 【0296】

代わりに、 $R^{7a}$  基が  $-(CH_2)_n-R^8$  基であって、ここで  $n$  は 0 または 1 であるとき

10

20

30

40

50

、 $R^8$  はフッ素、塩素、メトキシ、シアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選ばれる1個以上の置換基によって任意に置換されるフェニルであり得る。下位群の化合物において、nは0であって、任意に置換されたフェニル基はカルバメートの酸素原子に直接付着する。他の下位群の化合物において、nは1であって、従って、任意に置換されたフェニル基はベンジル基の一部を形成する。 $R^8$  がフェニル基である $-(C_6H_5)_n-R^8$  基の特定の例は非置換フェニル、4-フルオロフェニルおよびベンジルである。

## 【0297】

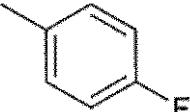
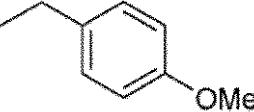
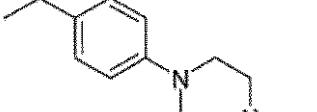
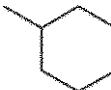
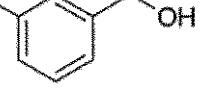
他の代替例として、 $R^{7a}$  基が $-(C_6H_5)_n-R^8$  基であって、ここでnは0または1であるとき、 $R^8$  はO、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子環員を含んでいて、メチル、メトキシ、フッ素、塩素またはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基によって任意に置換されている5員ヘテロアリール基であり得る。ヘテロアリール基の例は、上記の節「全般の選択および定義」で述べたとおりである。好ましくはnが1であるとき、特定のヘテロアリール基はチアゾール基、より詳しくは5-チアゾール基である。

## 【0298】

Y-R<sup>3a</sup> 基の具体例は表2に提示される。表2において、ピラゾール-3-カルボキサミド基の窒素原子に対するその基の付着位置は、その基から伸びている末端の単結合によって表される。このように、例として、表の中のCA基は4-フルオロフェニルであり、表中のCB基は4-メトキシベンジル基であって、表中のCC基は4-(4-メチルピペラジノ)フェニルメチル基である。

## 【表8】

表2-Y-R<sup>3a</sup> 基の例示

		
CA	CB	CC
		
CD	CE	CF
		
H		
CH	CI	CJ
		
		CK

## 【0299】

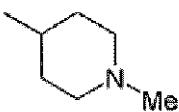
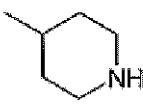
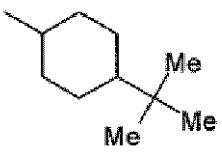
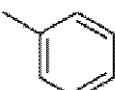
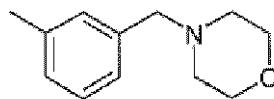
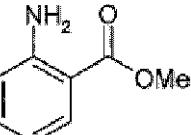
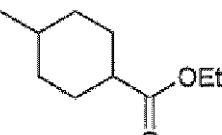
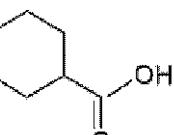
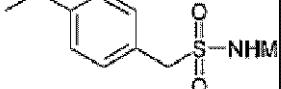
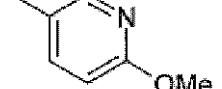
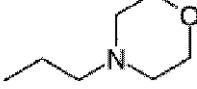
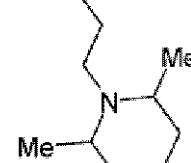
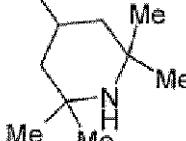
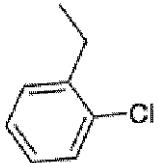
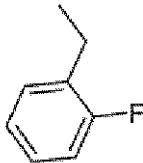
10

20

30

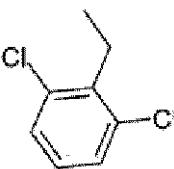
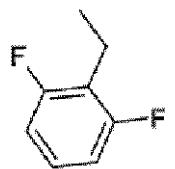
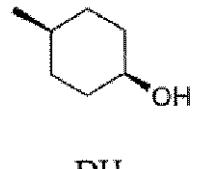
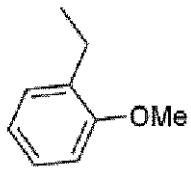
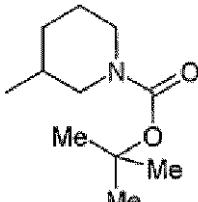
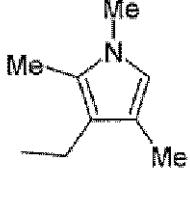
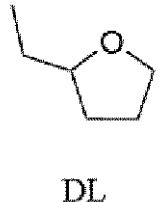
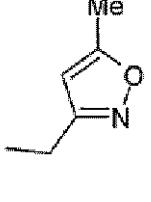
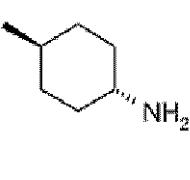
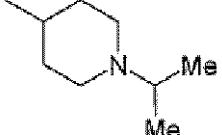
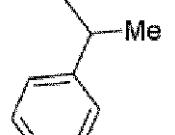
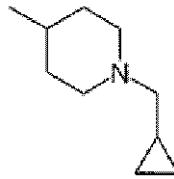
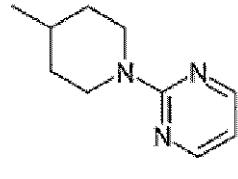
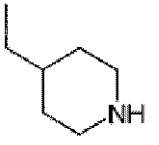
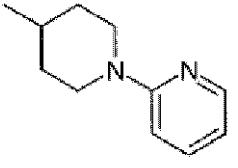
40

【表9】

			
CL	CM	CN	CO
			
CP	CQ	CR	CS
			
CT	CU	CV	CW
			
CX	CY	CZ	DA
			
DB	DC	DD	DE

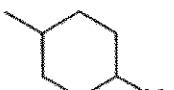
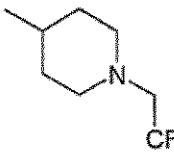
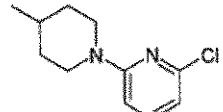
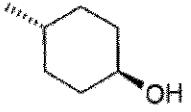
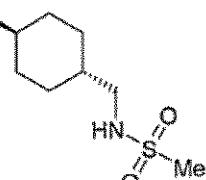
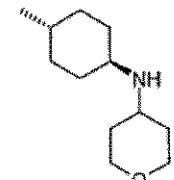
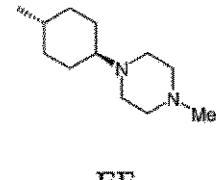
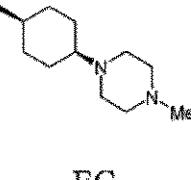
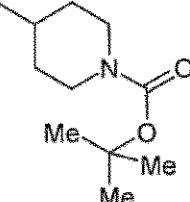
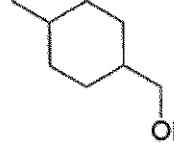
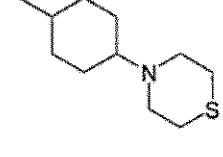
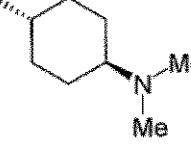
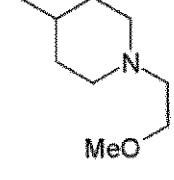
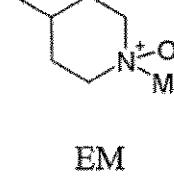
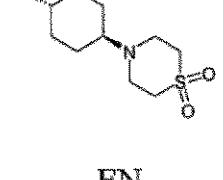
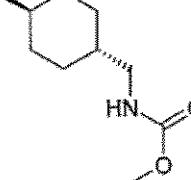
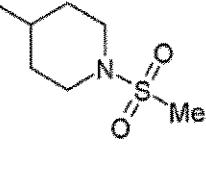
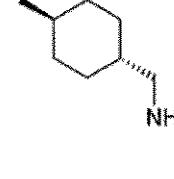
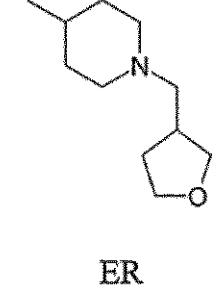
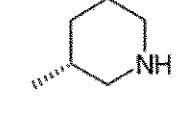
【0300】

【表10】

				10
				
				20
				30
				40

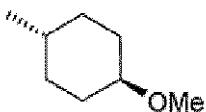
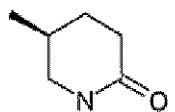
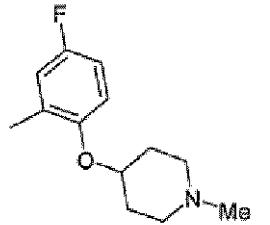
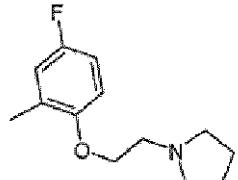
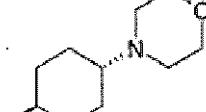
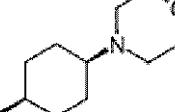
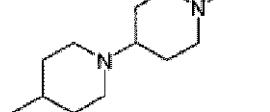
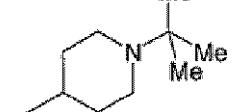
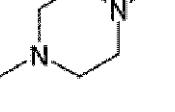
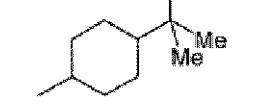
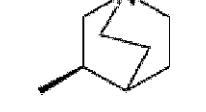
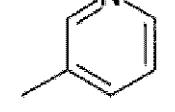
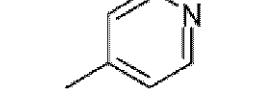
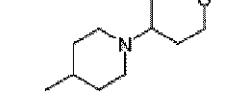
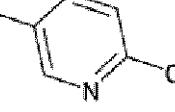
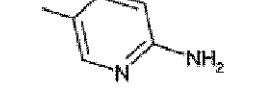
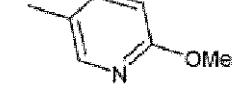
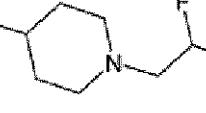
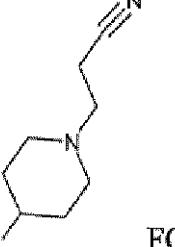
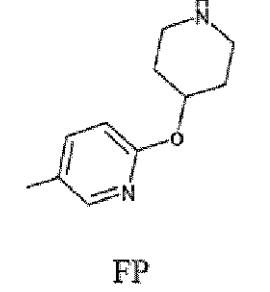
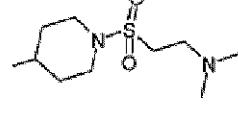
【0301】

【表 11】

				
				10
				20
				30
				40

【0302】

【表 1 2】

				10
				
				20
				
				30
				40

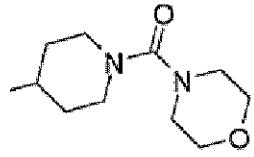
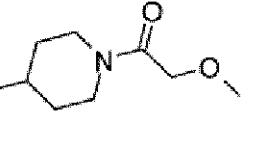
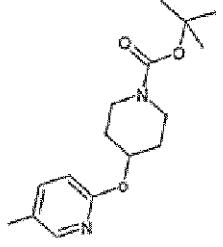
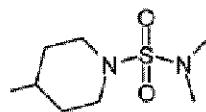
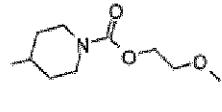
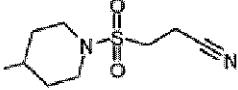
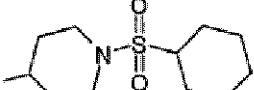
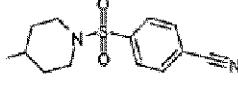
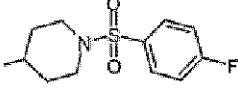
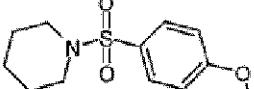
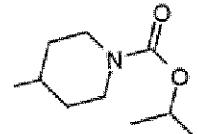
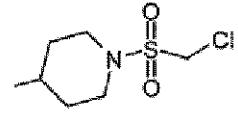
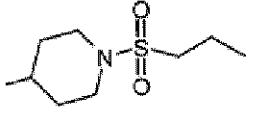
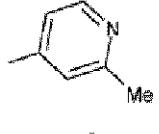
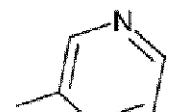
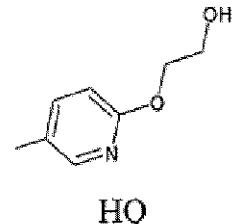
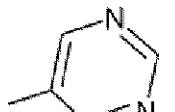
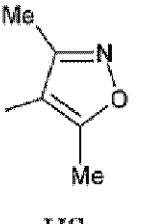
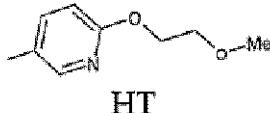
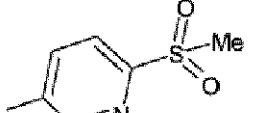
【0 3 0 3】

【表13】

<chem>C1CCCCN1S(=O)(=O)CCCO</chem> FR	<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(C)C</chem> FS	<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(CCBr)C</chem> FT	<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(CC(=O)OC)C</chem> FU
<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(CC)N2CCOCC2</chem> FV	<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(CC)S(=O)(=O)O</chem> FW	<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(CC(F)F)C</chem> FX	<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(CC(=O)O)C</chem> FY
<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(C(F)F)C</chem> FZ	<chem>C1CCCCN1C(=O)C(F)(F)C(F)F</chem> GA	<chem>C1CCCCN1S(=O)(=O)N2CCOCC2</chem> GB	<chem>C1CCCCN1C(=O)OC(C(F)F)C</chem> GC
<chem>C1CCCCN1CC#N</chem> GD	<chem>C1CCCCN1CCC(F)C</chem> GE	<chem>C1CCCCOCCOC1</chem> GF	<chem>C1CCCCN1C(=O)C</chem> GG
<chem>C1CCCCOCC1CC2CC2</chem> GH	<chem>C1CCCCOCC1CC(C)C</chem> GI	<chem>C1CCCCOCC1CC(C)COC1</chem> GK	<chem>C1CCCCN1S(=O)(=O)C(C)C</chem> GL
<chem>C1CCCCOCC1CC2CCN2CCOCC2</chem> GM	<chem>C1CCCCOCC1CC2CCOC2CCOCC2</chem> GN	<chem>C1CCCCOCC1CC2CCOC2CCOC2</chem> GO	<chem>C1CCCCN1S(=O)(=O)c2ccnnc2</chem> GP
<chem>C1CCCCN1S(=O)(=O)C(C)C</chem> GQ	<chem>C1CCCCN1S(=O)(=O)C(C(F)(F)C(F)F)C</chem> GR	<chem>C1CCCCN1S(=O)(=O)C(C(F)F)C</chem> GS	<chem>C1CCCCN1S(=O)(=O)C(C(F)(F)C(F)F)C</chem> GT

【0304】

【表14】

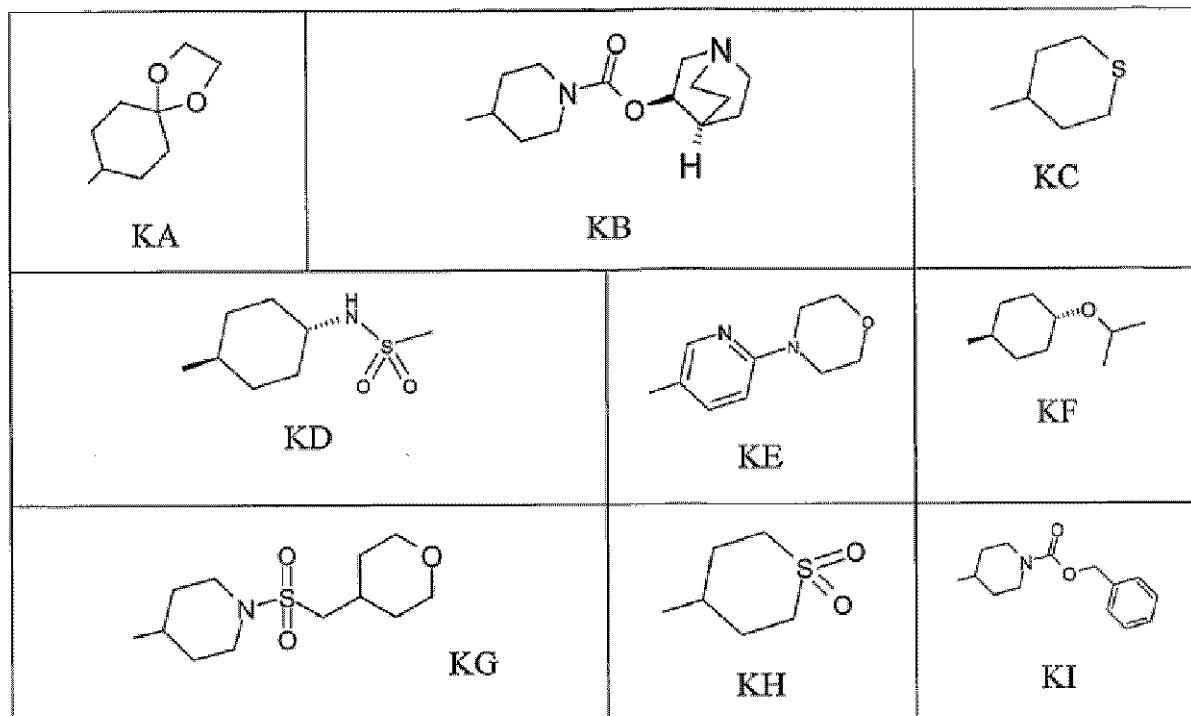
 GU	 GV	 GW	 GX
 GY	 GZ	 HA	 HB
 HC	 HD	 HE	 HF
 HG	 HI	 HJ	 HK
 HL	 HM	 HN	 HO
 HP	 HQ	 HR	 HS
 HT	 HU	 HV	 HW

【0305】

【表 15】


【0306】

【表16】



10

20

30

40

50

## 【0307】

表2から選択される好適な基は C A ~ C V 基を含む。

## 【0308】

表2中の1つの下位セットの好適な基は C L、C M、E S、E T、F C、F G および F H 基からなる。

## 【0309】

表2から選択される他の好適なセットの基は C L、C M および E S 基、そして最も好ましくは C L および C M 基を含む。

## 【0310】

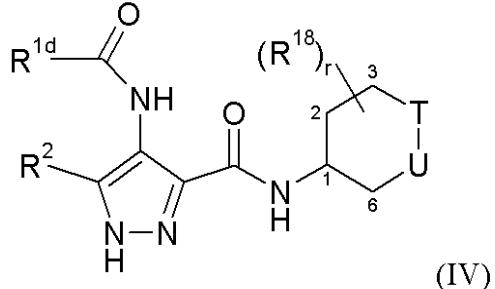
他の好適な基は E P である。

## 【0311】

態様(H)の中で、1つの下位群の式(IV)の化合物は式(IV)によって表されることができる

## :

## 【化32】



またはその塩類または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物；

そこでは、R<sup>1d</sup>およびR<sup>2</sup>はここに記載のとおりである；

炭素原子1と炭素原子2の間に任意の第2の結合があつてもよい；

UおよびTのうちの1つは、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>20</sup>、CR<sup>18</sup>R<sup>20</sup>、NR<sup>21</sup>、N(O)R<sup>22</sup>、OおよびS(O)<sub>t</sub>から選択される；そして、UおよびTのもう一方はNR<sup>21</sup>、O、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>18</sup>、C(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>およびC=Oから選択される；

$r$  は 0、1、2、3 または 4 である；

$t$  は 0、1 または 2 である；

$R^{1-8}$  は水素、ハロゲン(特にフッ素)、 $C_{1-3}$  アルキル(例えばメチル)および $C_{1-3}$  アルコキシ基(例えばメトキシ)から選択される；

$R^{2-9}$  は水素、 $NHR^{2-1}$ 、 $NOH$ 、 $NOR^{2-1}$  および $R^a - R^b$  から選択される；

$R^{2-1}$  は水素および $R^d - R^b$  から選択される；

$R^d$  は結合、 $CO$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $SO_2$  および $SO_2NR^c$  から選択される；

$R^a$ 、 $R^b$  および $R^c$  は先に定義したとおりである；

そして、 $R^{2-2}$  は、ヒドロキシ、 $C_{1-2}$  アルコキシ、ハロゲンまたは単環性 5 員または 6 員の炭素環またはヘテロ環基によって任意に置換された飽和 $C_{1-4}$  ヒドロカルビルから選択される、ただし U および T が同時に O であるはずがない。

### 【0312】

式(IV)の中で、 $r$  は 0、1、2、3 または 4 であり得る。他の態様として、 $r$  は 2 であって、さらなる態様として、 $r$  は 4 である。

### 【0313】

式(IV)の中で、下位セットの好適な化合物は、炭素原子 1 と炭素原子 2 の間に単結合だけがある、セットの化合物である。

### 【0314】

しかしながら、他の下位セットの化合物として、炭素原子 1 と炭素原子 2 の間に二重結合がある。

### 【0315】

他の下位セットの化合物は、2-炭素(炭素原子 1 と炭素原子 2 の間に単結合があるとき)および / または 6-炭素に gem 置換で特徴付けられる。好適な gem 置換はジフロロおよびジメチルを含む。

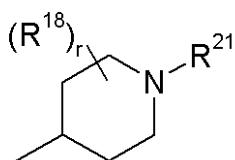
### 【0316】

さらなる下位セットは、3-炭素原子に、すなわち、T 基に関して 1 位にアルコキシ基、例えばメトキシ基の存在によって特徴付けられる。

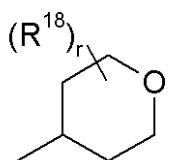
### 【0317】

例えば $R^{3-a}$  が以下の環系のいずれかから選択される化合物は式(IV)の中にある：

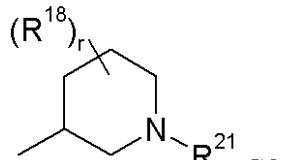
### 【化33】



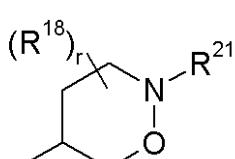
G1



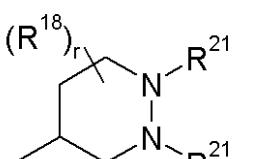
G2



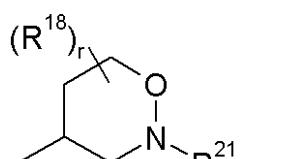
G3



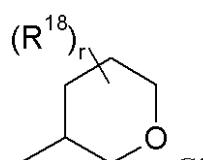
G4



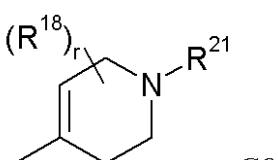
G5



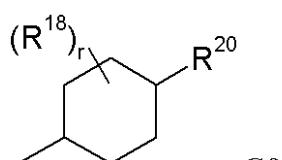
G6



G7



G8



G9

### 【0318】

10

20

30

40

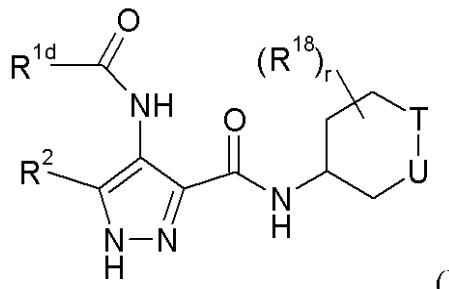
50

好適な環系はG 1 およびG 3 を含む。

【0 3 1 9】

式(IV)内の好適な下位群の化合物は式(IVa)によって表されることができる：

【化34】



10

20

30

40

またはその塩または互変異性体またはN - オキシドまたはその溶媒和物；

そこでは、R<sup>1d</sup> および R<sup>2</sup> は、先に記載済みのものである；

U および T のうちの 1 つは、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>20</sup>、CR<sup>18</sup>R<sup>20</sup>、NR<sup>21</sup>、N(O)R<sup>22</sup>、O および S(O)<sub>t</sub> から選択される；そして、U および T のもう一方は CH<sub>2</sub>、CH<sup>18</sup>R<sup>18</sup>、C(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub> および C=O から選択される；

r は、0、1 または 2 である；

t は、0、1 または 2 である；

R<sup>18</sup> は水素または C<sub>1~3</sub> アルキルから選択される；

R<sup>20</sup> は水素および R<sup>a</sup> - R<sup>b</sup> から選択される；

R<sup>21</sup> は水素および R<sup>d</sup> - R<sup>b</sup> から選択される；

R<sup>d</sup> は結合、CO、C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>、SO<sub>2</sub> および SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> から選択される；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は先に記載したとおりである；

そして、R<sup>22</sup> は、ヒドロキシ、C<sub>1~2</sub> アルコキシ、ハロゲンまたは単環性 5 員または 6 員の炭素環またはヘテロ環基によって任意に置換された飽和 C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルから選択される。

【0 3 2 0】

式(IVa)において、T は好ましくは CH<sub>2</sub>、CHR<sup>20</sup>、CR<sup>18</sup>R<sup>20</sup>、NR<sup>21</sup>、N(O)R<sup>22</sup>、O および S(O)<sub>t</sub> から選択される；そして、U は好ましくは CH<sub>2</sub>、CHR<sup>18</sup>、C(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub> および C=O から選択される。

30

【0 3 2 1】

置換基 R<sup>18</sup> および R<sup>21</sup> の定義において、R<sup>b</sup> は好ましくは水素；3 ~ 7 環員を有する単環性炭素環およびヘテロ環基から選択される；ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、モノ - またはジ - C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルアミノ、および 3 ~ 7 環員(より好ましくは 3 ~ 6 環員)を有する単環性炭素環およびヘテロ環基から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換された C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビル(より好ましくは非環状飽和 C<sub>1~4</sub> 基)から選ばれて、そこでは C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルの 1 以上の炭素原子は O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>c</sup>、X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)、C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup> によって任意に置換されてもよい；そして X<sup>1</sup> は O、S または NR<sup>c</sup> であって、X<sup>2</sup> は =O、=S または =R<sup>c</sup> である。

【0 3 2 2】

R<sup>18</sup> は好ましくは水素およびメチルから選択されて、最も好ましくは水素である。

【0 3 2 3】

R<sup>20</sup> は、好ましくは水素；ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；アミノ；モノ - 飽和 C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルアミノ；ジ - 飽和 C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルアミノ；単環性 5 員または 6 員炭素環およびヘテロ環基；ヒドロキシ、C<sub>1~2</sub> アルコキシ、ハロゲンまたは単環性 5 員または 6 員の炭素環またはヘテロ環基によって任意に置換された飽和 C<sub>1~4</sub> ヒドロカルビルから選択される。

【0 3 2 4】

50

$R^{2,0}$  の特定の例は、水素、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-2}$  アルキルアミノ(例えばメチルアミノ)、 $C_{1-4}$  アルキル(例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチル)、 $C_{1-2}$  アルコキシ(例えばメトキシ)、 $C_{1-2}$  アルキルスルホンアミド(例えばメタンスルホンアミド)、ヒドロキシ- $C_{1-2}$  アルキル(例えばヒドロキシメチル)、 $C_{1-2}$  アルコキシ- $C_{1-2}$  アルキル(例えばメトキシメチルおよびメトキシエチル)、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル(例えばエトキシカルボニル)およびアミノ- $C_{1-2}$  アルキル(例えばアミノメチル)である。

## 【0325】

$R^{2,1}$  の特定の例は、水素；フッ素または5員または6員の飽和ヘテロ環基によって任意に置換された $C_{1-4}$  アルキル(例えば(i)メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチル、2,2,2-トリフロロエチルおよびテトラヒドロフラニルメチル；および/または(ii)2-フロロエチルおよび2,2-ジフロロエチル)；シクロプロピルメチル；置換または非置換ピリジル- $C_{1-2}$  アルキル(例えば2-ピリジルメチル)；置換または非置換フェニル- $C_{1-2}$  アルキル(例えばベンジル)； $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル(例えばエトキシカルボニルおよびt-ブトキシカルボニル)；置換および非置換フェニル- $C_{1-2}$  アルコキシカルボニル(例えばベンジルオキシカルボニル)；置換および非置換5員および6員ヘテロアリール基、例えばピリジル(具体的に2-ピリジルおよび6-クロロ-2-ピリジル)およびピリミジニル(例えば2-ピリミジニル)； $C_{1-2}$  アルコキシ- $C_{1-2}$  アルキル(例えばメトキシメチルおよびメトキシエチル)； $C_{1-4}$  アルキルスルホニル(例えばメタンスルホニル)である。

10

20

30

## 【0326】

態様(H)のための上記の例および選択のそれぞれにおいて、 $R^{1,d}$  は $R^{1,e}-(CH_2)_nCH(CN)-$  基であり、ここでnは0、1または2であって、 $R^{1,e}$  は3~12環員を有する炭素環またはヘテロ環基である。

## 【0327】

炭素環およびヘテロ環基は「全般の選択および定義」の節において記載のとおりである。

## 【0328】

好ましくは、nは0である。

## 【0329】

特定の炭素環およびヘテロ環基は3~7環員を有する飽和单環基、例えばシクロアルキル基である。

30

## 【0330】

1つの特定のシクロアルキル基はシクロプロピル基である。

## 【0331】

式(I)の化合物を形成している様々な官能基および置換基は、概して式(I)の化合物の分子量が1000を上回らないように選択される。より通常、化合物の分子量は750未満、例えば700未満、または650未満、または600未満、または550未満である。より好ましくは、分子量は525未満であって、例えば500以下である。

## 【0332】

本発明の特定の化合物は下記の実施例に例示されるとおりである。

40

## 【0333】

本発明の1セットの特定の化合物は、実施例1~132の化合物セットである。このセットの化合物の中で、1つの下位セットは実施例1~114の化合物からなる。他の下位セットは実施例115~132の化合物からなる。さらなる下位セットは実施例133~137の化合物からなる。

## 【0334】

本発明の好適な化合物は以下を含む：

4-(2,3-ジフロロ-6-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド；

4-(3-クロロ-2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カル

50

ポン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド；  
 4-(2-クロロ-3,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カル  
 ボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド；そして  
 その塩、溶媒和物、互変異性体およびN-オキシド。

## 【0335】

塩、溶媒和物、互変異性体、異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグおよび同位元素

後述するように、式(I)の化合物およびその下位群の引用は、また、例えばそのイオン型、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位元素および保護型；好ましくは、その塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物；そしてより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物を含む。

10

## 【0336】

式(I)の化合物は、塩、例えば酸性付加塩または、特定の場合には、有機および無機塩基の塩、具体的にカルボン酸塩、スルホン酸塩およびリン酸塩の形で存在することができる。すべてのこの種の塩は本発明の範囲内であって、式(I)の化合物の引用は化合物の塩の形を含む。

20

## 【0337】

本発明の塩は、従来の化学的方法、例えばPharmaceutical Salts:Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN:3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002に記載されている方法によって塩基性または酸性部分を含む親化合物から製造できる。一般にこの種の塩は、水または有機溶媒の中で、または2つの混合物中でこれらの化合物の遊離酸または塩基の形に適当な塩基または酸を反応させることによって製造できる；一般に、非水系溶剤、例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルが用いられる。

20

## 【0338】

酸付加塩は、多種多様な酸、無機および有機とともに、を用いて形成されてもよい。酸性付加塩の例は、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸(例えばL-アスコルビン酸)、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)-ショウノウ酸、樟脳-スルホン酸、(+)-(1S)-樟脳-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カブリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸(例えばD-グルクロン酸)、グルタミン酸(例えばL-グルタミン酸)、-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフトレン-2-スルホン酸、ナフトレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモイック酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアニン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸および吉草酸の他にアシリ化アミノ酸および陽イオン交換樹脂も含む。

30

## 【0339】

特定の群の塩は酢酸、塩酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸(メシレート)、エタンスルホン酸、ナフトレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロパン酸、ブタン酸、マロン酸、グルクロン酸およびラクトビオン酸から形成される塩類からなる。

40

## 【0340】

50

下位群の塩は塩酸、酢酸、メタンスルホン酸、アジピン酸、L-アスパラギン酸およびD-L-乳酸から形成される塩からなる。

【0341】

他の下位群の塩は酢酸塩、メシレート、エタンスルホン酸塩、DL-乳酸塩、アジピン酸塩、D-グルクロン酸塩、D-グルコン酸塩および塩酸塩の塩類からなる。

【0342】

ここに記載の式(I)の化合物および下位群およびその例の液体(例えば水性)組成物の調製において使用するための好ましい塩は、液体担体(例えば水)における溶解度10mg/ml超(所与の液体担体(例えば水))、より概して15mg/ml超および好ましくは20mg/ml超を有する塩である。

10

【0343】

本発明の態様として、濃度10mg/ml超、概して15mg/ml超、そして好ましくは20mg/ml超の塩の形で、ここに記載の式(I)の化合物および下位群およびその例を含んでいる水溶液からなる医薬組成物が提供される。

【0344】

化合物が陰イオンであるか、あるいは陰イオンとなってよい官能基を有する場合(例えば-COOHは-COO<sup>-</sup>となつてもよい)、適切な陽イオンによって塩が形成されてもよい。適切な無機陽イオンの例には、制限されるわけではないが、アルカリ金属イオン、例えばNa<sup>+</sup>およびK<sup>+</sup>、アルカリ土類金属陽イオン、例えばCa<sup>2+</sup>およびMg<sup>2+</sup>および他の陽イオン、例えばAl<sup>3+</sup>が含まれる。適切な有機陽イオンの例には、制限されるわけではないが、アンモニウム・イオン(すなわち、NH<sup>4+</sup>)および置換アンモニウム・イオン(例えばNH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>、NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>、NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>、NR<sub>4</sub><sup>+</sup>)が含まれる。若干の適切な置換アンモニウム・イオンの例は、由来されるそれらである:

20

リジンおよびアルギニンのようなエチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミンの他にアミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンから誘導されるそれらである。普通の第四アンモニウム・イオンの例は、N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>である。

【0345】

式(I)の化合物がアミン機能を含む場合、例えば当業者に知られている方法に従ってアルキル化剤との反応によって、これらは第四アンモニウム塩を形成することができる。この種の第四アンモニウム化合物は式(I)の範囲内である。

30

【0346】

本発明の化合物の塩の形は、概して薬学的に許容される塩であつて、薬学的に許容される塩の例は、以下に述べられている:Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.1977。しかしながら、薬学的に許容されない塩は、それから薬学的に許容される塩に変わることができる中間体として調製されることもできる。この種の薬学的に許容されない塩類の形は、例えば本発明の化合物の精製または分離に役立つことができて、また本発明の一部を形成する。

40

【0347】

アミン機能を含んでいる式(I)の化合物はまたN-オキシドを形成することもできる。

アミン機能を含む式(I)の化合物のここでの引用は、N-オキシドを含むことがあり得る。

【0348】

化合物がいくつかのアミン機能を含む場合、1以上の窒素原子は酸化されてN-オキシドを形成することができる。N-オキシドの特定の例は、第三アミンまたは窒素含有ヘテロ環の窒素原子のN-オキシドである。

【0349】

N-オキシドは、対応するアミンに酸化剤、例えば過酸化水素または過酸(例えばペルオキシカルボン酸)で処理することによって形成できる、参照: 例えば、Advanced Organic

50

Chemistry, by Jerry March, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley Interscience, pages。より詳しくは、N-オキシドは、アミン化合物に、例えば不活性溶剤、具体的にジクロロメタン中において、m-クロロペルオキシ安息香酸酸(MCPBA)を反応させる、L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)の手順によって製造できる。

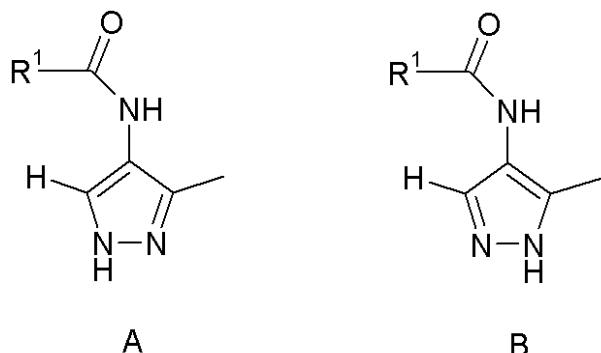
## 【0350】

式(I)の化合物は多くの異なる幾何学的異性体および互変異性体として存在してもよく式(I)の化合物の引用はすべてのこの種の形を含む。疑いの回避のために、化合物がいくつかの幾何学的異性体または互変異性体の1つとして存在することができて、わずか1つが特に記載されまたは示される場合、にもかかわらずすべての他は式(I)に包含される。

## 【0351】

例えば、式(I)の化合物において、ピラゾール環は、下記の2つの互変異性体AおよびBとして存在することができる。説明を簡単にするため、一般式(I)はA型を例示するが、式は両方の互変異性体を包含するものとして見なされることになっている。

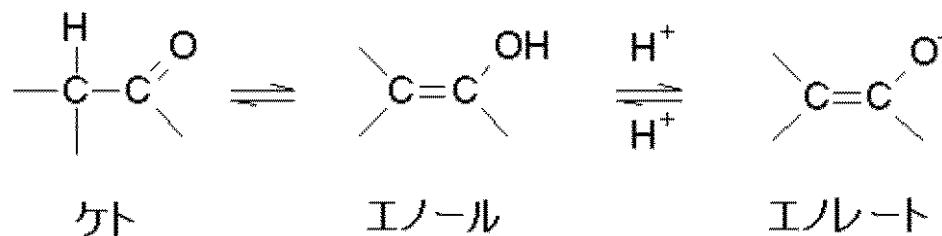
## 【化35】



## 【0352】

互変異性体の他の例は、例えば次の互変異性体の対：ケト／エノール(下に例示される)、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオールおよびニトロ/a c i -ニトロにおけるように、ケト型、エノール型およびエノレート型を含む。

## 【化36】



## 【0353】

式(I)の化合物が1以上のキラル中心を含んで、2以上の光学異性体として存在できる場合、文脈が別に要求しない限り、式(I)の化合物の引用は、個々の光学異性体としても、あるいは混合物(例えばラセミ混合物)としても、あるいは2以上の光学的異性体形としても、その全ての光学的異性体(例えば鏡像異性体、エピマーおよびジアステレオ異性体)を含む。

## 【0354】

光学異性体は、それらの光学活性(すなわち、+と-異性体、またはdおよびl異性体として)によって特徴付けられて、確認することができて、または、光学異性体は、Cahn, Ingold and Prelog, see Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, and see also Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415によって開発された「RおよびS」命名法を使用している、それらの絶対的立体化学の見地から特徴付けられる。

10

20

30

40

50

## 【0355】

光学異性体は、キラルクロマトグラフィー(キラル担体上のクロマトグラフィー)を含む多くの技術によって分離することができて、この種の技術は当業者にとって周知である。

## 【0356】

キラルクロマトグラフィーに代わるものとして、光学異性体は、キラル酸、例えば(+)-酒石酸、(-)-ピログルタミン酸、(-)-ジトルオイル-L-酒石酸、(+)-マンデル酸、(-)-リンゴ酸および(-)-ショウノウスルホン酸を用いてジアステレオ異性体の塩を形成し、ジアステレオ異性体を優先結晶化により分離し、次いで塩を解離させて遊離塩基の個々の鏡像異性体を与えることによって分離できる。

## 【0357】

式(I)の化合物が2以上の光学的異性体として存在する場合、一対の鏡像異性体の1つの鏡像異性体は、例えば生物学的活性に関して他の鏡像異性体に勝る利点を示すことができる。このように、特定の状況では、治療薬として一対の鏡像異性体の中の一方のみまたは複数のジアステレオ異性体の中の一方のみを使用することは、望ましくてもよい。従って、本発明は1以上のキラル中心を有する式(I)の化合物を含んでいる組成物を提供して、そこでは式(I)の化合物の少なくとも55%(例えば少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%)は単一の光学異性体(例えば鏡像異性体またはジアステレオ異性体)として存在する。1つの一般的な態様として、式(I)の化合物の総量の99%以上(例えば実質的に全て)は、単一の光学異性体(例えば鏡像異性体またはジアステレオ異性体)として存在してもよい。

10

20

30

40

## 【0358】

本発明の化合物は1以上の同位元素置換を有する化合物を含んで、特定元素の引用はその範囲内にその元素の全ての同位元素を含む。例えば、水素の引用はその範囲内に<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D)および<sup>3</sup>H(T)を含む。同様に、炭素および酸素の引用はそれらの範囲内に<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cおよび<sup>16</sup>Oおよび<sup>18</sup>Oそれぞれを含む。

## 【0359】

同位元素は放射性でも非放射性であってもよい。本発明の態様として、化合物は放射性同位元素を含まない。この種の化合物は治療上の使用のために好ましい。しかしながら、他の態様として、1以上の放射性同位元素を含んでもよい。この種の放射性同位元素を含む化合物は診断上の事情に役立ってもよい。

## 【0360】

エステル類、例えばカルボン酸基または水酸基を保持している式(I)の化合物のカルボン酸エステルおよびアシルオキシエステルもまた式(I)によって包含される。エステル類の例は、C(=O)OR基を含む化合物であって、そこではRがエステル置換基、例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロ環基またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。エステル基の特定の例は、これに限定されるものではないが、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>および-C(=O)OPhを含む。アシルオキシ(逆エステル)基の例は、-OC(=O)Rによって表され、ここではRはアシルオキシ置換基、例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロ環基またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。アシルオキシ基の特定の例は、これに限定されるものではないが、-OC(=O)CH<sub>3</sub>(アセトキシ)、-OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(=O)Phおよび-OC(=O)CH<sub>2</sub>Phを含む。

## 【0361】

いかなる多様形態の化合物、溶媒和物(例えば水和物)、化合物の複合体(例えば包含複合体または化合物、例えばシクロデキストリンとの包接化合物、または金属による複合体)、および化合物のプロドラッグもまた式(I)によって包含される。「プロドラッグ」によって、例えば、式(I)のインビボ生物学的に活性化合物に変わらいかなる化合物も意味する。

## 【0362】

50

例えば、若干のプロドラッグは、活性化合物(例えば生理的に許容される代謝的に変化しやすいエステル)のエステルである。代謝中に、エステル基(-C(=O)OR)は切断されて、活性薬物を与える。例えば、この種のエステルは、親化合物のカルボン酸基(-C(=O)OH)のいずれかを、適切な場合には、親化合物中に存在するいくらかの他の反応性基の事前保護と、必要であれば、引き続き脱保護をともなって、エステル化することにより形成されることができる。

#### 【0363】

この種の代謝的に変化しやすいエステルの例は式-C(=O)ORのそれらであって、ここではRは以下である：

C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル(例えば-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-sBu、-iBu、-tBu)；  
 C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アミノアルキル(例えば、アミノエチル；2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル；2-(4-モルホリノ)エチル)；そして、  
 アシルオキシ-C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル(例えばアシルオキシメチル；アシルオキシエチル；  
 ピバロイルオキシメチル；アセトキシメチル；1-アセトキシエチル；  
 1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボニルオキシエチル；  
 1-(ベンゾイルオキシ)エチル；イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル；  
 1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル；  
 シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル；  
 1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル；  
 シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル；  
 1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル；  
 (4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル；  
 1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル；  
 (4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル；および  
 1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル。

#### 【0364】

また、若干のプロドラッグは、酵素的に活性化されて、活性化合物または、さらなる化学反応によって、活性化合物(例えば、ADEPT、GDEPT、LIDEPトなどにおけるよう)を産生する化合物を与える。例えば、プロドラッグは糖誘導体または他の配糖体接合体でもよく、あるいはアミノ酸エステル誘導体でもよい。

#### 【0365】

##### 生物学的活性

式(I)の化合物およびその下位群は、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤である。例えば、本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ、そして、特にCDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6およびCDK9から選択されて、より詳しくはCDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5およびCDK9から選択されるサイクリン依存性キナーゼの阻害剤である。

#### 【0366】

好適な化合物は、CDK1、CDK2、CDK4およびCDK9、例えばCDK1および/またはCDK2から選択される1以上のCDKキナーゼを阻害する化合物である。

#### 【0367】

本発明の化合物もまたグリコーゲン合成酵素キナーゼ3(GSK-3)に対して活性を有する。

#### 【0368】

CDKキナーゼおよびグリコーゲン合成酵素キナーゼを調節し、または阻害する際のこれらの活性の結果として、それらが、異常に細胞分裂する細胞周期を阻害し、または制御を回復する、手段を提供するのに有用であることが期待される。従って、化合物が増殖的な疾患、例えば、癌を処置または予防するのに役立つことが予期される。また、本発明の化合物が、状態、例えばウイルス感染症、II型またはインスリン非依存性糖尿病、自己免疫

10

20

30

40

50

疾患、頭部外傷、脳卒中、癲癇、神経変性疾患、具体的にアルツハイマー病、運動ニューロン疾患、進行性核上性麻痺、コルチコ基礎退化およびピック病、例えば自己免疫疾患および神経変性疾患を処置するのに役立つと想定される。

#### 【0369】

そこでは、本発明の化合物が役立つと想定される、下位群の疾患症状および状態は、ウイルス感染症、自己免疫疾患および神経変性疾患からなる。

#### 【0370】

CDKは、細胞周期、アポトーシス、転写、分化およびCNS機能の調節において役割を果たす。従って、CDK阻害剤は、増殖、アポトーシスまたは分化の疾患、例えば癌がある、疾患の処置に有用であり得た。特に、RB+ve腫瘍はCDK阻害剤に敏感であってよい。RB-ve腫瘍もまたCDK阻害剤に敏感であってもよい。

10

#### 【0371】

阻害できる癌の例は、これに限定されるものではないが、癌腫、例えば膀胱、胸部、結腸(具体的に結腸直腸癌、例えばコロン腺癌およびコロン腺腫など)、腎臓、表皮、肝臓、肺の癌腫、具体的に腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌、食道、胆嚢、卵巣、膵臓の癌腫、具体的に外分泌性膵癌、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺または皮膚の癌腫、具体的に扁平上皮癌；リンパ血統の造血腫瘍、例えば白血病、急性リンパ球白血病、B細胞リンパ腫(具体的に拡散B大細胞リンパ腫)、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫またはバーケットリンパ腫；骨髄性血統の造血腫瘍、具体的に急性および慢性骨髄性白血病、脊髄異形成症候群またはプロ骨髄性白血病；甲状腺小胞癌；間葉起源腫瘍、例えば線維肉腫または横紋筋腫瘍(habdomyosarcoma)；中枢または末梢神経系腫瘍、具体的に星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫または神経鞘腫；黒色腫；精上皮腫；奇形癌；骨肉腫；色素性乾皮症；ケラトアカントーマ(keratoacanthoma)；甲状腺小胞癌；またはカポージ肉腫などを含む。

20

#### 【0372】

癌は、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5およびCDK6から選ばれるいずれかの1以上のサイクリン依存性キナーゼ、例えばCDK1、CDK2、CDK4およびCDK5、具体的にCDK1および/またはCDK2から選ばれる1以上のCDKキナーゼの阻害に敏感な癌であってもよい。

30

#### 【0373】

特定の癌がサイクリン依存性キナーゼの阻害に感度が高いそれであるかどうかは、下の実施例に記載の細胞増殖検定、または表題「診断方法」の節に記載の方法によって同定できる。

#### 【0374】

シンドビスCDKは、また、アポトーシス、増殖、分化および転写において役割を果たすことが公知であり、従ってCDK阻害剤は、また、癌以外の以下の疾患の処置に役立つことがあり得た；ウイルス感染症、例えばヘルペスウイルス、痘瘡ウイルス、エプスタインバーウィルス、シンドビスウイルス、アデノウイルス、HIV、HPV、HCVおよびHCMV；HIV感染個体のエイズ進行の防止；慢性炎症性疾患、例えば全身性エリテマトーデス、自己免疫伝達腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患および自己免疫真性糖尿病；心臓血管疾患、例えば心臓肥大症、再狭窄、アテローム性動脈硬化症；神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、エイズ関連痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、脊髄筋肉萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；脊髄異形成症候群、虚血傷害関連心筋梗塞、脳卒中および再還流傷害、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒素誘発またはアルコール関連肝疾患、血液病、例えば慢性貧血症および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、囊胞性線維症、多発性硬化症、腎臓病および癌疼痛。

40

#### 【0375】

また、若干のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤は、他の抗癌剤と併用して使用できることが見出された。例えば、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤フラボピリドールは、組合せ療

50

法において他の抗癌剤とともに使用された。

【0376】

このように、異常な細胞増殖からなる疾患または状態を処置するための本発明の医薬組成物、使用または方法において、1態様として異常な細胞増殖からなる疾患または状態は癌である。

【0377】

1群の癌は、ヒト乳癌(例えば原発性胸部腫瘍、ノード陰性乳癌、胸部の浸潤性導管腺癌、非類子宮内膜乳癌)；およびマントル細胞リンパ腫を含む。加えて、他の癌は結腸直腸癌および子宮内膜癌である。

【0378】

他の下位セットの癌はリンパ球系造血器腫瘍、例えば白血病、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫およびB細胞リンパ腫(例えば拡散B大細胞リンパ腫)などを含む。

【0379】

特定の癌は慢性リンパ球白血病である。

【0380】

他の特定の癌はマントル細胞リンパ腫である。

【0381】

他の特定の癌は拡散B大細胞リンパ腫である。

【0382】

他の下位セットの癌は乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌および非小細胞肺癌を含む。

【0383】

サイクリン依存性キナーゼおよび合成酵素・キナーゼ3の阻害剤としての本発明の化合物の活性は、下記の実施例に記載される検定法を使用して測定できて、所与の化合物によって呈される活性のレベルはIC<sub>50</sub>値に関して規定できる。本発明の好適な化合物はIC<sub>50</sub>値1μモル未満、より好ましくは0.1μモル未満を有している化合物である。

【0384】

本発明の化合物の優位性

ここに記載の式(I)の化合物およびその下位群は先行技術の化合物に対して優位性を有する。

【0385】

本発明の化合物は、潜在的に経口的な露出に適している生理化学的な特性を有する。

【0386】

本発明の化合物は、HCT-116細胞の増殖のためのIC<sub>50</sub>より高い転写のためのIC<sub>50</sub>を有する。例えば~100倍高い。化合物がよりよく許容され、従ってより高い用量およびより長い服用期間が可能となるので、これは有利である。

【0387】

特に、式(I)の化合物は、従来技術化合物に対比して改良された経口の生物学的利用能を呈する。経口の生物学的利用能は、パーセンテージで表される、静脈(i.v.)ルートによって投薬される場合の化合物の血漿露出に対する、経口ルートで投薬される化合物の血漿露出の比率(F)として定義ができる。

【0388】

30%超、より好ましくは、40%超の経口による生物学的利用能(F値)を有する化合物は、特に非経口投与によってよりむしろ、あるいは、それと同様に、その化合物が経口的に投与できるという理由で、特に有利である。

【0389】

式(I)化合物の製造方法

この節においては、文脈が別途指示しない限り、本明細書の全ての他の節におけると同様に、式(I)への引用は、また、ここに記載のその全ての下位群および例を含む。R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>の基または他のいかなる「R」基への引用がなされる場合、文脈が別途指

10

20

30

40

50

示しない限り、問題の基の定義は上述のとおりであって、本明細書の以下の節に記載のとおりである。この使用の以下の部分において外のセットより上に、そして、として外のセットとしてある。

【0390】

式(I)の化合物は当業者によく知られた合成方法に従って、そして、以下に記載の、さらにその内容はここに引用したものとされる、我々の出願明細書PCT/GB2004/003179に記載の方法によって、製造される。

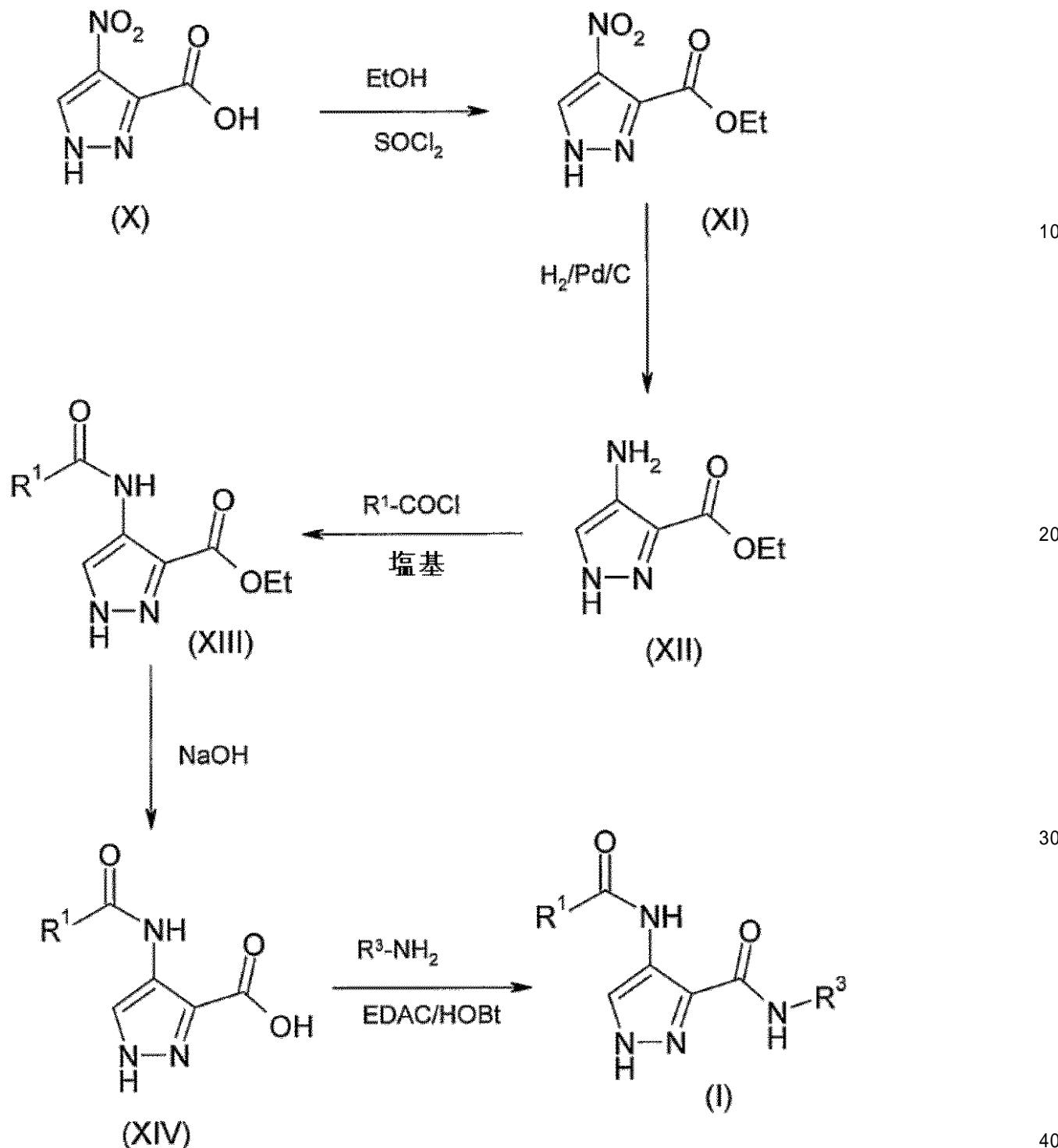
【0391】

例えば、式(I)の化合物は、スキーム1に示される一連の反応によって製造できる。

【0392】

スキーム1に示される合成ルートのための出発原料は、商業上入手できるか、あるいは対応する4-非置換ピラゾールカルボキシ化合物のニトロ化によって製造できる、4-ニトロピラゾール-3-カルボン酸(X)である。

【化37】



スキーム1

【0393】

ニトロピラゾールカルボン酸(X)は、酸触媒または塩化チオニルの存在下にエタノールのような適当なアルコールとの反応によって、対応するエステル(XI)、例えばメチルまたはエチルエステル(そのエチルエステルが示される)に変換される。反応は、溶媒としてエステル化するアルコールを使用して室温度で実施できる。

【0394】

ニトロエステル(XI)は、ニトロ基をアミノ基に変換する標準方法によって、対応するアミン(XII)に還元することができる。このように、例えばニトロ基は、活性炭触媒 / パラジ

ウム上で水素化によって、アミンに還元することができる。水素化反応は、エタノールなどの溶媒中室温で実施できる。

#### 【0395】

得られるアミン(XII)は、不干渉の塩基、例えばトリエチルアミンの存在下に、式  $R^1 C O C_1$  の酸塩化物との反応によって、アミド(XIII)に変換できる。反応は、極性溶媒、例えばジオキサン中でおよそ室温にて実施できる。酸クロライドは、カルボン酸  $R^1 C O_2 H$  に塩化チオニルを処理することによって、または触媒量のジメチルホルムアミドの存在下に塩化オキザリルを反応させて、または酸のカリウム塩に塩化オキザリルを反応させて製造できる。

#### 【0396】

上記の酸クロライド法に代わるものとして、アミン(XII)は、ペプチド結合の形成に一般的に用いられるタイプのアミド結合試薬の存在下にカルボン酸  $R^1 C O_2 H$  との反応によって、アミド(XIII)に変換できる。この種の試薬の例は 1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)(Sheehan et al, J. Amer. Chem Soc. 1955, 77, 1067)、(1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(ここではEDCまたはEDACと称されるが、またEDCIおよびWSCDIとして技術的に公知)(Sheehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525)、ウロニウム系カップリング剤、例えばO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフロロホスフェート(HATU)およびホスホニウム系カップリング剤、例えば1-ベンゾ-トリアゾリルオキシトリス-(ピロリジノ)ホスホニウム・ヘキサフロロホスフェート(PyBO-P)(Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205)である。カルボジイミド系カップリング剤は、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(L. A. Carpi no, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397)または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034)と組合せて好都合に用いられる。好適なカップリング試薬は、HOAtまたはHOBtと組合わせてEDC(EDA C)およびDCCを含む。

#### 【0397】

カップリング反応は、非水溶性、非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはN-メチルピロリジン中で、または任意に1以上の混合できる共溶媒(co-solvent)とともに水性溶媒中で概ね実施される。反応は室温下に、または反応物質が反応性に乏しい場合(例えばスルホニアミド基のような電子吸引基を保持する電子に乏しいアニリン場合)、適切に高めた温度で実施できる。反応は、不干渉性塩基、例えば第三アミン、具体的にトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下に実施できる。

#### 【0398】

アミド(XIII)は、次いで、水性アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムで処理することによってカルボン酸(XIV)に加水分解される。鹼化反応は、アルコール(例えばメタノール)のような有機共溶媒を使用して実施されることができて、反応混合物は概して非極限の温度、例えば約50~60まで加熱される。

#### 【0399】

次いで、カルボン酸(XIV)は、上記のアミド形成条件を使用してアミン  $R^3-NH_2$  との反応によって式(I)の化合物に変換できる。このように、例えばアミドカップリング反応は、極性溶媒、例えばDMF中でEDCおよびHOBtの存在下に実施できる。

#### 【0400】

式(I)の化合物までの代わりの一般的ルートは、スキーム2に示される。

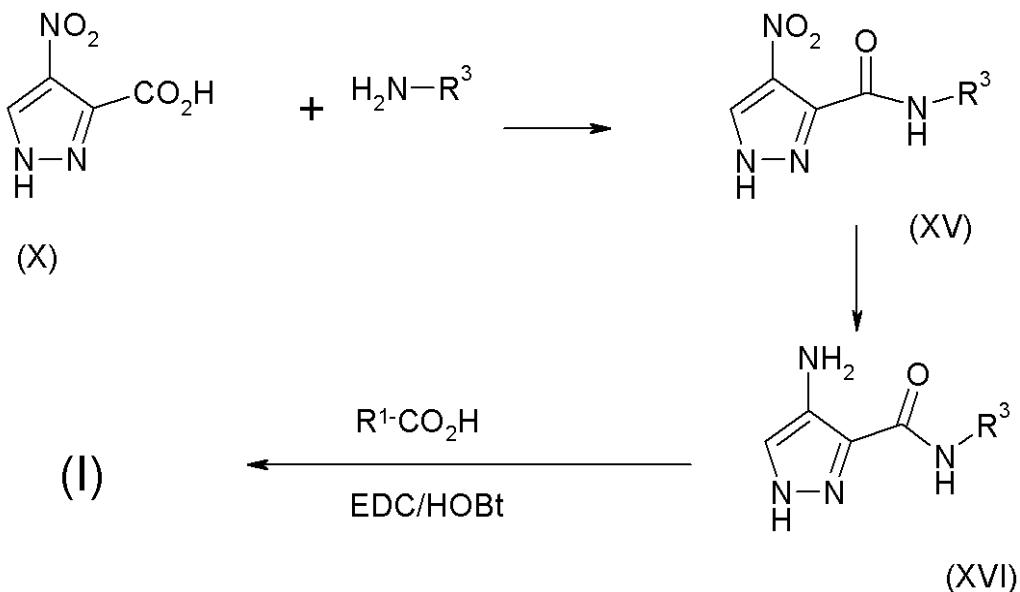
10

20

30

40

## 【化38】



## スキーム2

## 【0401】

スキーム2において、ニトロ - ピラゾール - カルボン酸(X)またはその活性化された誘導体、例えば酸クロライドは、上記のアミド形成条件を使用して、アミン  $\text{R}^3\text{-NH}_2$  との反応によってニトロ - ピラゾール - アミド(XV)を与える、次いでそれは、ニトロ基を還元する標準方法、例えば上記のPd/C触媒による水素化を含む方法を使用して、対応するアミノ化合物(XVI)に還元される。

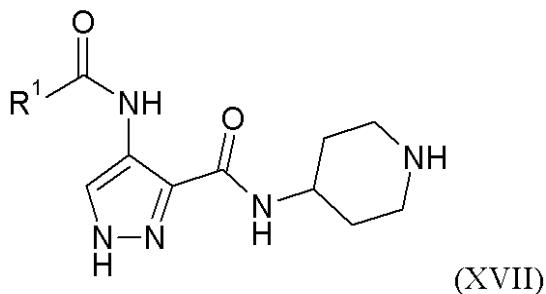
## 【0402】

次いで、アミン(XVI)は、スキーム1に関連して上記のアミド形成条件下に式  $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$  のカルボン酸またはその活性化された誘導体、例えば酸クロライドまたは酸無水物に連結する。このように、例えば、酸クロライドを使用する代わりに、カップリング反応は、溶媒、例えばDMF中にEDAC(EDC)およびHOBTの存在下に実施されて、式(I)の化合物を与える。

## 【0403】

$\text{R}^3$  がスルホニルペリジニル基(i)またはアシルペリジン基である式(I)の化合物は、上記の方法によって製造できて、またはそれらは式(XVII)：

## 【化39】



の化合物に適切なアシル化剤またはスルホニル化剤を反応させることによって製造できる。このように、例えば、スルホニルペリジニル化合物は適当な塩化スルホニル、例えば塩化メタンスルホニルを反応させて製造できるが、アシルペリジン化合物およびカルバメート誘導体は式(XVII)の化合物にそれぞれ適当な酸クロライドまたはクロロホルメート誘導体を反応させることによって製造できる。

## 【0404】

式(XVII)の化合物から式(I)のスルホニル誘導体、アシル誘導体およびカルバメート誘導

10

20

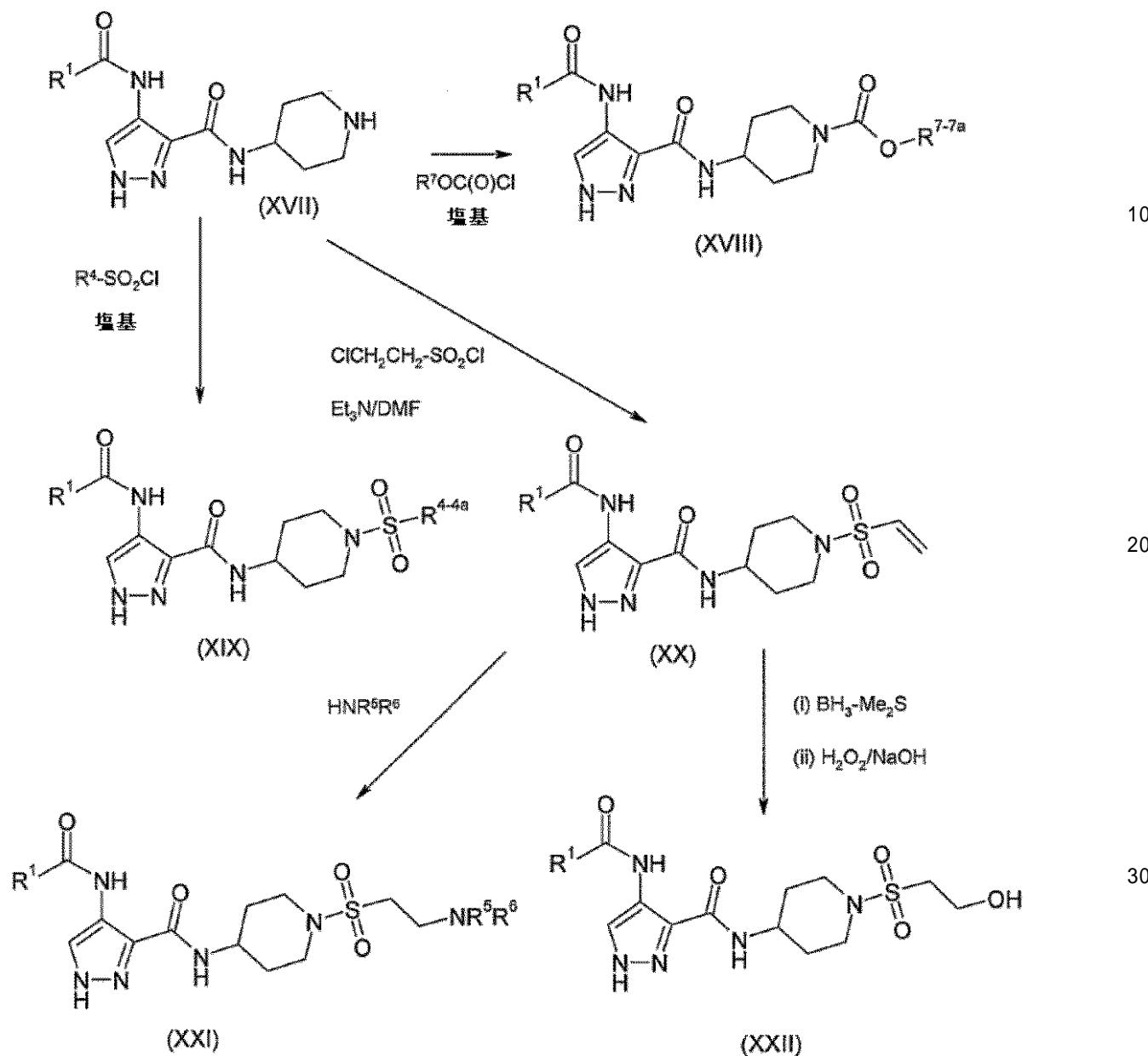
30

40

50

体への転換を示している図示する反応手順は、スキーム 3 に示される。

【化 4 0】



スキーム 3

【0405】

スキーム 3 に示されるように、 $\text{R}^3$  がスルホニル基 -  $\text{SO}_2\text{R}^4$  (すなわち式(XIX)の化合物)を保持するピペリジン環である式(I)の化合物は、式(XVII)の化合物に不干渉の塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下に塩化スルホニル  $\text{R}^4\text{SO}_2\text{Cl}$  または  $\text{R}^{4-a}\text{SO}_2\text{Cl}$  を反応させることによって製造できる。反応は一般に非水溶性、非プロトン性溶媒、例えばジオキサンおよびジクロロメタン中に室温下で実施される。

【0406】

$\text{R}^4\text{SO}_2\text{Cl}$  または  $\text{R}^{4-a}\text{SO}_2\text{Cl}$  の塩化スルホニルは市販品から得られることがで  
きて、または多くの手順によって製造できる。例えば、塩化アルキルスルホニルは、ハロ  
ゲン化アルキルに水性有機溶剤、例えば水 / ジオキサン中に加熱下に亜硫酸ナトリウムを  
反応させて、対応するスルホン酸を形成させて、続いて DMF 中に塩化チオニルで処理し  
て塩化スルホニルを与えて製造できる。

【0407】

代わりの製造法として、チオール  $\text{R}^4\text{SH}/\text{R}^{4-a}\text{SH}$  に硝酸カリウムおよび塩化スルフ

10

20

30

40

50

リルを反応させると、必要とする塩化スルホニルを与えることができる。

【0408】

このルートの変化として、式(XVII)のペペリジン化合物に塩基、例えばトリエチルアミンの存在下に2-クロロエチルスルホニルクロライドを反応させると、ビニルスルホニル誘導体(XX)を与えることができる。次いで、ビニルスルホニル誘導剤は、マイケル型付加反応として式 $\text{HNR}^5\text{R}^6$ のアミンと反応させると、式(XXI)の化合物を与えることができ、そこでは $\text{HNR}^5\text{R}^6$ 部分は本願明細書のどこか他の所で記載のとおりである。付加反応は、極性溶媒、例えばアルコール(具体的にエタノール)中で室温下に一般に実施される。さらなる変化として、アミン $\text{HNR}^5\text{R}^6$ は、メトキシアミンまたはメチル(メトキシ)アミンで置換すると、式(XXI)のメトキシアミノエチルスルホニルまたはメチル(メトキシ)アミノスルホニル類似体を与えることができる。  
10

【0409】

ビニルスルホニル化合物(XX)は、また、ボラン-ジメチルスルフィドに反応させ、続いてアルカリ性過酸化水素で処理すると、対応する2-ヒドロキシエチル化合物に変換できる。ボラン-ジメチルスルフィドの添加は、例えば室温下に極性非プロトン性溶媒、例えばTHF中に窒素のような不活性ガスの覆いの下に、一般に実施される。過酸化水素による次の酸化工程もまた室温下に実施できる。

【0410】

$\text{R}^3$ がカルバメート基 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ または $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ を保持するペペリジン環である化合物(すなわち、式(XVIII)の化合物)は、通常室温下にまたは室温付近で不干渉塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下にTHFのような極性溶媒中で式(XVII)の化合物に式 $\text{R}^7\text{OC(O)Cl}$ または $\text{R}^{7a}\text{OC(O)Cl}$ のクロロホルメートを反応させて製造できる。この手順の変化として、式(XVII)の化合物は、 $\text{R}^7/\text{R}^{7a}$ の基がプロモアルキル部分、例えばプロモエチル基であるクロロホルメートを反応させることができる。次いで、得られるプロモアルキルカルバメートは、求核試薬、例えば $\text{HNR}^5\text{R}^6$ またはメトキシアミンまたはメチル(メトキシ)アミンを反応させると、 $\text{R}^7/\text{R}^{7a}$ が $\text{NR}^5\text{R}^6$ 基またはメトキシアミノまたはメチル(メトキシ)アミノ基を含む、化合物を得ることができる。  
20

【0411】

スキーム3に示される合成ルートのさらなる変化として、式(XVII)のペペリジン化合物に、クロロメチルクロロホルメートを反応させて、得られるクロロメチルカルバメート中間体(図示せず)に酢酸カリウムを処理すると、アセトキシメチルカルバメート化合物を形成することができる。酢酸カリウムとの反応は、例えば100超の高い温度(具体的に約110)に加熱下に、極性溶媒、例えばDMF中で概ね実施できる。スキーム3に示される合成ルートのさらなる変化は下記の実施例で見つけることができる。  
30

【0412】

上記の多数の反応において、分子上の望ましくない位置で反応が起こるのを防止するために1以上の基を保護することが必要でもよい。保護基の例および官能基を保護して脱保護する方法は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)に見つけることができる。  
40

【0413】

ヒドロキシ基は、例えばエーテル(-OR)またはエステル(-OOC(=O)R)として、具体的にt-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)またはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル；トリメチルシリルまたはt-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル(-OOC(=O)CH<sub>3</sub>、OAc)として保護できる。アルデヒドまたはケトン基は、それぞれ、例えばアセタール(R-C(OR)<sub>2</sub>)またはケタール(R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>)として保護できる、そこでは、カルボニル基(>C=O)は、例えば一级アルコールを用いて、ジエーテル(>C(OR)<sub>2</sub>)に変換される。アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在下に、大過剰の水を使用する加水分解によって直ちに再生される。アミノ基は、例えばアミド(-NRCO-R)またはウレタン(-NRCO-O-R)として、具体的  
50

に：メチルアミド(-NHC<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>)；ベンジルオキシアミド(-NHC<sub>2</sub>O-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-NH-Cbz)として；t-ブトキシアミド(-NHC<sub>2</sub>O-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NH-Boc)；2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(-NHC<sub>2</sub>O-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-NH-Boc)として；9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)として；6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)として；2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Troc)として；2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Trroc)として；アリルオキシアミド(-NH-Allo)として；または2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)として保護できる。アミン、例えば環状アミンおよびヘテロ環のN-H基のための他の保護基は、トルエンスルホニル(トシリル)およびメタンスルホニル(メシリル)基、ベンジル基、例えばp-メトキシベンジル(PMB)基を含む。カルボン酸基はエステルとして、例えばC<sub>1</sub>-7アルキルエステル(具体的にメチルエステル；t-ブチルエステル)；C<sub>1</sub>-7ハロアルキルエステル(具体的にC<sub>1</sub>-7トリハロアルキルエステル)；トリC<sub>1</sub>-7アルキルシリル-C<sub>1</sub>-7アルキルエステル；またはC<sub>5</sub>-20アリール-C<sub>1</sub>-7アルキルエステル(具体的にベンジルエステル；ニトロベンジルエステル)として；または、アミドとして、具体的にメチルアミドとして保護できる。チオール基は、例えばチオエーテル(-SR)として、具体的にベンジルチオエーテル；アセトアミドメチルエーテル(-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>)として保護できる。

10

20

30

## 【0414】

上記の中間体化合物の多数は新規である。従って、さらなる態様として、本発明は新規な化学中間体、例えば式(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)または(XVII)の新規化合物を提供して、そこではR<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はここに記載済みのものである。

## 【0415】

精製方法

化合物は、当業者にとって多くの公知方法に従って単離および精製でき、この種の方法の例は、クロマトグラフィー技術、例えばカラムクロマトグラフィー(具体的にフラフランシュクロマトグラフィー)およびHPLCなどを含む。分取LC-MSは、小さい有機分子、例えばここに記載の化合物の精製のために使用する標準的で、効果的な方法である。液体クロマトグラフィー(LC)および質量分析(MS)のための方法は、粗製物質のより良好な分離およびMSによるサンプルの改良された検出法を提供するために多彩であり得る。分取グラジエントLC法の最適化は、多様なカラム、揮発性溶離剤および調節剤およびグラジエントを含む。方法は、分取LC-MS法を最適化し、次いで化合物を精製するためにこれらを使用する方法は公知技術である。この種の方法は、Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9に記載されている。

## 【0416】

記載されているシステム及び方法の代わりのそれらが使用できることは当業者が認めるところであるが、分取LC-MS経由で化合物を精製するこの種のシステムの1例は、以下の実験の部に記載される。特に、ここに記載の逆相法の代わりに、正常相分取LCベースの方法が使われるかもしれない。その方法が小分子の精製に非常に効果的であるので、そして溶離剤が陽イオンエレクトロスプレー質量分析と両立できるので、大部分の分取LC-MSシステムは逆相LCおよび揮発性で酸性の調節剤を利用する。上述する分析法において概説された他のクロマトグラフィー溶液、例えば正常相LC、代わりに緩衝化した移動相、塩基性調節剤などを使用することは、化合物を精製するために、代わりに用いることがあり得る。

## 【0417】

医薬製剤

40

50

活性化合物を単独で投与することが可能であるが、1以上の中學的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、充填剤、バッファ、安定剤、防腐剤、潤滑油または、當業者に公知の他の材料、および他の任意の治療または予防薬；例えば化学療法と組合せていくつかの副作用を減少または軽減させる薬物と共に、少なくとも1の本発明の活性化合物を含有してなる医薬組成物(例えば製剤)としてそれを示すことが好ましい。この種の薬物の特定の例は、制吐剤および、化学療法と組合せた好中球減少の持続期間を阻止し、または減少させて、赤血球または白血球の減少した濃度に起因する合併症を阻止する薬物、例えばエリスロポエチン(EPO)、顆粒球マクロファージ-コロニー刺激因子(GM-CSF)および顆粒球-コロニー刺激因子(G-CSF))などを含む。

## 【0418】

10

このように、本発明は、さらに上述の医薬組成物および、少なくとも1の活性化合物を1以上の中學的に許容される担体、賦形剤、バッファ、アジュバント、安定剤または、ここに記載の他の材料と共に混合してなる医薬組成物を製造する方法を提供する。

## 【0419】

ここに用いられる用語「中學的に許容される」は、化合物、材料、組成物および／または、健全な医学判断の範囲内で、利点／危険の相当な比率に相応していて、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題または合併症のない被験者(例えばヒト)の組織と接触した使用に適している剤形に関連する。それぞれの担体、賦形剤、その他もまた製剤の他の成分と両立できるという意味において「許容できなければならない」。

## 【0420】

20

従って、さらなる態様として、本発明は、医薬組成物の形でここに記載される式(I)の化合物およびその下位群を提供する。

## 【0421】

医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻腔内、眼科、耳科、直腸、腔内または経皮投与にいかなる形状でも適当であり得る。組成物が非経口投与を目的とする場合、組成物は静脈内、筋肉内、腹膜内、皮下の投与のために、または注射、注入または他の搬送手段によって標的器官または組織への直接搬送のために処方できる。搬送は急速静注投与、短期注入または長期注入によることができて、受動的搬送によりまたは適切な注入ポンプの利用によることができる。

## 【0422】

30

非経口投与に適している医薬組成物は、酸化防止剤、バッファ、静菌剤、補助溶剤、有機溶剤混合物、シクロデキストリン複合体形成剤、乳化剤(乳液製剤を形成して、安定化するために)、リポソーム形成のためのリポソーム成分、重合ゲル形成のためのゲル化可能ポリマー、凍結乾燥保護剤および、なかでも、可溶形態の活性成分を安定させて、製剤を対象とする受容者の血液と等張にするための薬品の組合せを含むことができる、水性および非水溶性滅菌の注射溶液を含む。非経口投与用医薬製剤は、懸濁剤および増粘剤を含むことができる、水溶性および非水溶性滅菌懸濁液の形をとることもできる(R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2)2004, p 201-230)。

## 【0423】

40

薬物の $pK_a$ が製剤 $pH$ 値から十分に間隔をおいている場合、イオン化できる薬物分子は $pH$ 調整によって所望の濃度に可溶化できる。静脈内注射および筋肉内注射のために許容できる範囲は $pH 2 \sim 12$ であるが、皮下注射の範囲は $pH 2.7 \sim 9.0$ である。溶液 $pH$ は、あるいは、薬物の塩の形、強い酸／塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウムによって、あるいは、これに限定されるものではないが、グリシン、クエン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、ヒスチジン、リン酸塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(TRIS)または炭酸塩から形成されるバッファ溶液を含む、バッファ液によって制御される。

## 【0424】

水溶液および水溶性有機溶剤／界面活性剤(すなわち補助溶剤)の組合せが、注射用製剤に

50

おいてしばしば使われる。注射用製剤において使用される水溶性有機溶剤および界面活性剤は、これに限定されるものではないが、プロピレングリコール、エタノール、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、グリセリン、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP; Pharmasolve)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ソルトール(Solutol)HS15、クレモホール(Cremophor)EL、クレモホール(Cremophor)RH60およびポリソルベート80などを含む。この種の製剤は、通常注射前に希釈することができるが、必ずしもそうではない。

## 【0425】

プロピレングリコール、PEG 300、エタノール、クレモホール(Cremophor)EL、クレモホール(Cremophor)RH60およびポリソルベート80は、市販の注射用製剤において使用される完全に水混和性有機溶媒および界面活性剤であって、相互に組合せて使用できる。得られる有機製剤は通常静脈内ボーラスまたは静脈内注入前に少なくとも2倍に希釈される。

10

## 【0426】

代わりに増加した水溶性は、シクロデキストリンとの分子複合体形成で達成できる。

## 【0427】

リポソームは、外側脂質二層膜および内側水溶性核からなって、全体の直径<100μmの閉球状小囊である。疎水性のレベルに依存して、薬物がリポソームの範囲内に封入され、または挿入される場合、適度に疎水性の薬物はリポソームによって可溶化することができる。薬物分子が脂質二層膜の不可欠な部分になる場合、疎水性薬はリポソームによって可溶化されることもできて、この場合、疎水性薬は脂質二層の脂質部分に溶解する。典型的リポソーム製剤は-5~20mg/mlのリン脂質、等張化剤、pH5~8バッファおよび任意にコレステロールを有する水を含む。

20

## 【0428】

製剤は、単位用量または複数用量の容器、例えば密封されたアンプルおよびバイアルにて提示されることができて、使用の直前に滅菌液体担体、例えば注射用蒸留水の添加だけを必要とする冷凍乾燥(凍結乾燥)状態に保存できる。

30

## 【0429】

医薬製剤は、式(I)の化合物またはその酸付加塩を凍結乾燥することによって調製できる。凍結乾燥とは組成物を凍結乾燥する手順をいう。従って、冷凍乾燥にすることおよび凍結乾燥がここでは同義語として使われる。典型的方法は化合物を可溶化にすることであって、得られる製剤は澄み、滅菌ろ過して、無菌的に凍結乾燥(例えばバイアル)に適当な容器へ移される。バイアルの場合、容器にはリオ・ストッパーで部分的に栓をつけられる。製剤は、冷却し凍らせ、標準状態で凍結乾燥に付し、次いで安定な、密閉下に蓋を冠して安全で乾燥した凍結乾燥製剤を形成することができる。

## 【0430】

凍結乾燥製剤は他の賦形剤、例えば増粘剤、分散剤、バッファ、酸化防止剤、防腐剤および張性調整剤を含んでもよい。典型的バッファは、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩およびグリシンを含む。酸化防止剤の例は、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、モノチオグリセロール、チオ尿素、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびエチレンジアミン四酢酸塩を含む。防腐剤は、安息香酸およびその塩、ソルビン酸およびその塩、パラ-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、フェノール、クロロブタノール、ベンジルアルコール、チメロサール、塩化ベンザルコニウムおよび塩化セチルピリジニウムを含んでもよい。上記バッファおよびデキストロースおよび塩化ナトリウムは、必要に応じて、張性調整のため使用できる。

40

## 【0431】

增量剤は、通常凍結乾燥技術で、工程を容易にしおよび/または凍結乾燥したケーキにかさおよび/または機械的完全性を提供するために用いられる。增量剤は、化合物またはその塩を共同凍結乾燥するとき、物理的に安定な凍結乾燥ケーキ、より最適な冷凍乾燥法および迅速で完全な再構成を提供する、自由に水に溶ける、固体微粒子の希釈剤を意味する

50

。增量剤は、溶液を等張性にするために、利用されてもよい。

【0432】

水溶性增量剤は凍結乾燥のために一般に使用される薬学的に許容される不活性固体材料のいずれかであり得る。この種の增量剤は、例えば、糖、例えばブドウ糖、マルトース、蔗糖およびラクトース；多価アルコール、例えばソルビトールまたはマンニトール；アミノ酸、例えばグリシン；ポリマー、例えばポリビニルピロリジン；および多糖類、例えばデキストランなどを含む。

【0433】

活性化合物の重量に対する增量剤の重量の比率は、概して約1～約5の範囲に、例えば約1～約3、具体的に約1～2の範囲にある。

10

【0434】

代わりに、それらは、適切なバイアル中で濃縮されて、密閉され得る、溶液形式として提供できる。剤形の殺菌は、濾過法を介して、または、製剤工法の適当な段階でバイアルおよびそれらの内容物をオートクレーブで処理することによって実施できる。供給された製剤は、搬送、例えば適切な無菌の注入パックへの希釈の前に、さらなる希釈または調製を必要とすることができます。

【0435】

即席の注射溶液および懸濁液は、無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製できる。

【0436】

本発明の好ましい態様として、医薬組成物は、例えば注射または注入によって、i.v.投与に適している形である。

20

【0437】

非経口的注射のための本発明の医薬組成物は、薬学的に許容できる滅菌の水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳液ならびに使用直前に滅菌の注射用溶液または分散液に再構成のための滅菌粉末からなることもできる。適当な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または賦形剤の例は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、カルボキシメチルセルロースおよびその適当な混合物、植物油(例えばオリーブ油)ならびに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルなどを含む。適切な流動性は、例えばレシチンのようなコーティング材料を使用することにより、分散液の場合には必要な粒子サイズを維持することにより、さらに界面活性剤を使用することにより維持できる。

30

【0438】

本発明の組成物は、アドジュバント、例えば防腐剤、湿润剤、乳化剤および分散剤を含むことができる。微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含有させることによって確保できる。等張剤、例えば糖類、塩化ナトリウムなどを含むことは、また望ましくてもよい。注射可能な剤型の長期にわたる吸収は、吸収を遅延させる薬物、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの包含によって引起すことができる。

40

【0439】

化合物が水性媒体に安定でないか、または水性媒体に低い溶解度を有する場合、それは有機溶剤の濃縮物として処方されることがある。次いで、濃縮物は水性系で低い濃度に希釈されることができて、服用する短い時間の間十分に安定であり得る。従って、他の態様では、全く1以上の有機溶剤からなる非水性溶液を含有してなる医薬組成物が提供されて、それは、そのまま投薬されることが可能、あるいは一般的に投与前に適切なIV賦形剤(食塩水、ブドウ糖；緩衝しまたは緩衝せず)で希釈できる(Solubilizing excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, 21(2), 2004, p201-230)。溶媒および界面活性剤の例はプロピレングリコール、PEG 300、PEG 400、エタノール、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP、Pharmasolve)、グリセリン(Glycerin)、クレモホール(Cremophor)EL、クレモホール(Cremophor)RH 60およびポリソルベートである。特定の非水性溶液は70～80%プロピレン

50

グリコールおよび20～30%のエタノールからなる。1つの特定の非水性溶液は70%プロピレングリコールおよび30%エタノールからなる。もう1つは80%プロピレングリコールおよび20%エタノールである。普通はこれらの溶媒は組合せて使用され、また通常IVボーラスまたはIV注入前に少なくとも2倍に希釈される。ボーラスIV製剤のための典型的量は、グリセリン(Glycerin)、プロピレングリコール、PEG300、PEG400では50%未満およびエタノールでは20%未満である。

IV注入製剤のための典型的量は、グリセリン(Glycerin)では15%未満、DMAでは3%およびプロピレングリコール、PEG300、PEG400およびエタノールでは10%未満である。

#### 【0440】

本発明の好ましい態様として、医薬組成物は、静脈注射(i.v.)に適している形、例えば注射または注入による。静脈内投与のために、溶液はそのまま服用できるし、あるいは投与の前に、注入バッグ(薬学的に許容される賦形剤、例えば0.9%食塩水または5%ブドウ糖を含んでいる)に注入されることができる。

#### 【0441】

他の好ましい態様として、医薬組成物は皮下投与(s.c.)に適している形である。

#### 【0442】

経口投与に適している医薬剤形は錠剤、カプセル、カプレット、ピル、トローチ剤、シロップ、溶液、粉末、顆粒、エリキシルおよび懸濁液、舌下錠、ウェーハまたはパッチおよび頬側パッチを含む。

#### 【0443】

式(I)の化合物を含んでいる医薬組成物は、周知の技術に従って処方されることがある、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA参照。

#### 【0444】

このように、錠剤組成物は不活性希釈剤または担体、例えば糖または糖アルコール、具体的にラクトース、蔗糖、ソルビトールまたはマンニトール；および／または非糖系希釈剤、例えば炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、あるいはセルロースまたはその誘導剤、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび澱粉、例えばトウモロコシでんぶんと一緒に単位用量の活性化合物を含むことができる。錠剤は、結合剤および造粒剤、例えばポリビニルピロリドン、崩壊剤(例えば膨張性架橋ポリマー、具体的に架橋カルボキシメチルセルロース)、平滑剤(例えばステアリン酸塩)、防腐剤(例えばパラベン)、酸化防止剤(例えばBHT)、緩衝剤(例えばリン酸塩またはクエン酸塩バッファ)および発泡剤、例えばクエン酸塩／重炭酸塩混合物のような標準成分を含有することもできる。この種の賦形剤は周知であって、ここで詳述することを必要としない。

#### 【0445】

カプセル製剤は、硬いゼラチンまたは柔らかいゼラチンと様々でもよくて、固体、半固体または液体の形で活性化合物を含むことができる。ゼラチンカプセルは、動物性ゼラチンまたはその合成物または植物から誘導される同等物から形成できる。

#### 【0446】

固体投与形態(例えば；錠剤、カプセルなど)はコーティングまたは非コーティングすることができるが、しかし概してコーティング、例えば保護フィルムコーティング(具体的にワックスまたはニス)または放出制御コーティングを有する。コーティング(例えばEudragit(登録商標)型ポリマー)は、消化管の範囲内の所望の位置に活性成分を放出するように設計できる。このように、コーティングは、消化管の範囲内の特定のpH下に分解して、それによって化合物を胃または回腸または十二指腸に選択的に放出するように選択されることができる。

#### 【0447】

コーティングの代わりに、またはこれに加えて、薬物は、消化管において酸性またはアル

10

20

30

40

50

カリ性を変化させる状態で選択的に化合物を放出するために適合できる放出制御剤、例えば放出遅延剤を包含する固体マトリックスに提示できる。あるいは、マトリクス材料または放出遅延コーティングは、剤形が消化管を通過するにつれて、実質的に連続的に侵食される、浸食され得るポリマー(例えば無水マレイン酸ポリマー)という形をとることができる。さらに別の方法として、活性化合物は、化合物の放出の浸透圧制御を提供する搬送システムで処方できる。浸透圧放出および他の遅延放出または徐放製剤は、当業者に周知の方法に従って調合されることができる。

## 【0448】

医薬組成物は、ほぼ1%～ほぼ95%、好ましくはほぼ20%～ほぼ90%の活性成分を包含する。本発明による医薬組成物は、例えば単位用量の形、例えばアンプル、バイアル、坐薬、糖衣錠、錠剤またはカプセルの形であってもよい。

10

## 【0449】

経口投与のための医薬製剤は、活性成分に固体担体を結合させ、所望により、得られる混合物を造粒化して、必要応じて、適当な賦形剤を錠剤、糖衣錠コアまたはカプセルに添加後、混合物を処理することによって得られることができる。それらが活性成分を分散させ、または測定量を放出できるプラスチック担体に組み込まれることも可能である。

## 【0450】

本発明の化合物は固体分散体として処方されることもできる。固体分散体は、2以上の固体の均質な極めて微細な分散相である。1種の固体分散体である、固体溶液(分子的にシステムを分散させる)は製剤技術の使用では周知であって((Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)参照)、溶出速度の上昇および水難溶性薬物の生物学的利用能を増加させることに役立つ。

20

## 【0451】

薬物の固体分散体は、通常、溶融または溶媒蒸発方法によって製造される。溶融処理のために、通常事実上半固体およびロウ質である材料(賦形剤)は、薬物の溶融および溶解を引き起こすために加熱され、続いて極低温に冷却することによって固くなる。次いで、固体分散体は粉碎され、篩にかけられ、賦形剤を混合させて、固いゼラチンカプセルに封入され、あるいは圧縮して錠剤にすることができる。代わりに、表面活性であって自動乳化する担体の使用は、溶融する際、固体分散体を直接硬カプセルへのカプセル充填を可能にする。溶融物が室温に冷却されるとき、カプセル内に固体栓が形成される。

30

## 【0452】

固溶体は、また、薬物および必要な賦形剤を水溶液か薬学的に許容される有機溶剤に溶解させ、続いて溶媒を除去して、薬学的に許容される方法(例えば噴霧乾燥)を使用することによって製造されることもできる。得られる固体は、任意に賦形剤と混合されて、あるいは錠剤に製造され、あるいはカプセルに充填された、必要であれば、大きさを設定された粒子であり得る。

## 【0453】

この種の固体分散体または固溶体を製造するための特に適切な高分子補助剤は、ポリビニルピロリドン(PVP)である。

40

## 【0454】

本発明は、実質的にアモルファス固溶体からなる医薬組成物を提供する、前記固溶体は、(a)式(I)の化合物、例えば実施例1の化合物；および(b)ポリビニルピロリドン(povidone)、架橋ポリビニルピロリドン(crospovidone)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、ゼラチン、架橋ポリアクリル酸(carbomer)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース(croscarmellose)、メチルセルロース、メタクリル酸共重合体、メタクリレート共重合体および水溶性塩類、例えばメタクリル酸のナトリウムおよびアンモニウム塩とメタクリレート共重合体、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびプロピレングリコールアルギネットからなる群から選ばれたポリマーを含有してなり；そこでは前記ポリマーに対する前記化合物の比率は、クロロホルムまたはジクロロメタン

50

の一方およびメタノールまたはエタノールの一方の混合物から、好ましくはジクロロメタン／エタノール 1 : 1 の比率で噴霧乾燥されて、約 1 : 1 ~ 約 1 : 6 、例えば 1 : 3 である。

#### 【 0 4 5 5 】

本発明もまた上記の固溶体からなる固体剤形を提供する。固体剤形は錠剤、カプセルおよび咀嚼錠を含む。周知の賦形剤に、所望の剤形を提供するために、固溶体を混合できる。例えば、カプセルは、( a )崩壊剤および潤滑剤、または( b )崩壊剤、潤滑剤および界面活性剤を混合させた固溶体を含むことができる。錠剤は、少なくとも 1 の崩壊剤、潤滑剤、界面活性剤および流動促進剤を混合させた固溶体を含有することができる。咀嚼錠は、增量剤、潤滑剤および、必要に応じて添加された甘味料(例えば人工甘味料)および適切な味を混合させた固溶体を含むことができる。

10

#### 【 0 4 5 6 】

医薬組成物は、単一のパッケージ、通常水膨れパック中に全コースの処置を含んでいる「患者パック」として患者に提示できる。患者パックは、従来の処方より有利である。ここで、患者が通常患者の処方にない患者パックに含まれるパッケージ内の挿入物に常にアクセスするという点で、薬剤師がバルク供給から調剤薬の患者への供給量を分ける。パッケージ内の挿入物の包含は、医師の指示への患者の遵守を改善することを示した。

#### 【 0 4 5 7 】

局在使用のための組成物は、軟膏、クリーム、スプレー、パッチ、ゲル、液滴および挿入物(例えば眼内挿入物)などを含む。この種の組成物は既知の方法に従って処方されることができる。

20

#### 【 0 4 5 8 】

非経口投与のための組成物は、概して滅菌水溶液または油性溶液または微細な懸濁液として示されるか、または注射用滅菌蒸留水とともに即座に調合するための微粉状滅菌粉末として提供できる。

#### 【 0 4 5 9 】

直腸または膣内の投与のための製剤の例としては、例えば、活性化合物を含んでいる成形された成形可能または蠍様の材料から形成できる膣座薬および坐薬が挙げられる。

#### 【 0 4 6 0 】

吸入による投与のための組成物は、吸入可能な粉末組成物または液体または粉末スプレーの形をとることができて、粉末吸入器またはエアゾール分散器具を使用する標準形式で投与できる。この種の装置は周知である。吸入による投与のために、粉末製剤は、概して不活性固体粉末希釈剤、例えばラクトースとともに、活性化合物を含有してなる。

30

#### 【 0 4 6 1 】

式(I)の化合物は、通常、単位用量の形式で示されて、このように、概して、生物学的活性の所望のレベルを提供するために充分な化合物を含む。例えば、製剤は、活性成分 1 ng ~ 2 g、例えば活性成分 1 ng ~ 2 mg を含むことができる。この範囲の中で、化合物の特定の下位範囲は、活性成分 0.1 mg ~ 2 g(より通常 10 mg ~ 1 g、例えば 50 mg ~ 500 mg)または 1 μg ~ 20 mg(例えば 1 μg ~ 10 mg、具体的に 0.1 mg ~ 2 mg の活性成分)である。

40

#### 【 0 4 6 2 】

経口用組成物のために、単位用量の形式は、活性化合物 1 mg ~ 2 g、より一般的に 10 mg ~ 1 g、例えば 50 mg ~ 1 g、具体的に 100 mg ~ 1 g を含むことができる。

#### 【 0 4 6 3 】

活性化合物は、所望の治療効果を成し遂げるのに十分な量でそれを必要とする患者(例えばヒトまたは動物の患者)に投与される。

#### 【 0 4 6 4 】

#### 処置の方法

式(I)、(II)、(III)の化合物および、ここに記述の下位群は、サイクリン依存性キナーゼおよびグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 によって介在される様々な疾患症状または状態

50

の予防または処置に有用であると想定される。この種の疾患症状および状態の例は上記に開示される。

**【0465】**

化合物は、通常この種の投与を必要とする被験者、例えばヒトまたは動物の患者、好ましくはヒトに投与される。

**【0466】**

化合物は、概して治療または予防的に有用であって、一般に非毒性である量で投与される。しかしながら、特定の状況(例えば生命に脅威となる疾患の場合)で、式(I)の化合物を投与する利点は、いかなる毒性効果もまたは副作用の不利な点にまさることができ、その場合に、ある程度の毒性に関係している量の化合物を投与することが望ましい、と考慮できる。

10

**【0467】**

化合物は、有益な治療効果を維持するために長期の期間にわたって投与でき、あるいは短い期間だけ投与できる。代わりに、それらはパルス投与または連続方法で投与できる。

**【0468】**

必要な場合、より高い量またはより低い量が投与できるにもかかわらず、式(I)の化合物の典型的一日量は体重1kg当り100pg～100mg/kg体重、より概して5ng～25mg/kg体重、そしてより通常10ng～15mg/kg(具体的に10ng～10mg/kg、そしてより概して1μg～20mg/kg体重、例えば1μg～10mg/kg)体重の範囲内にあり得る。式(I)の化合物は、日々の基礎にまたは反復の基礎に、例えば2日、または3日、または4日、または5日、または6日、または7日、または10日、または14日、または21日または28日毎に投与できる。

20

**【0469】**

本発明の化合物は、経口の用量範囲、例えば1～1500mg、2～800mgまたは5～500mg、具体的に2～200mgまたは10～1000mg、特定の用量の例は10、20、50および80mgを含んで、投与できる。化合物は毎日1回以上投与されることができる。化合物は、連続的に投与されることができる(すなわち、治療計画の間に絶え間なく毎日服用される)。代わりに、化合物は断続的に投与されることができる(すなわち、治療計画の期間の全体にわたる特定の期間、例えば1週間の間連続的に服用されて、次いである期間、例えば1週間の間中断して、それから他の期間、例えば1週間など連続的に服用される)。断続的な投与を含んでいる治療計画の例としては、投与が作動状態の1週、休みの1週；または作動状態の2週、休みの1週；または作動状態の3週、休みの1週；または作動状態の2週、休みの2週；または作動状態の4週、休みの2週；または作動状態の1週、休みの3週；-1以上のサイクル、例えば2、3、4、5、6、7、8、9または10またはより多くのサイクルに対して-にある療法が挙げられる。

30

**【0470】**

必要な所でより高いか低い量が投与されることができるにもかかわらず、60kgのヒトのための、ここに記載の式(I)の化合物の投与量の例は、始めの適用量4.5～10.8mg/60kg/日(75～180μg/kg/日に等しい)であって、その後有効用量44～97mg/60kg/日(0.7～1.6mg/kg/日に等しい)または有効用量72～274mg/60kg/日(1.2～4.6mg/kg/日に等しい)で投与することを含む。用量mg/kgはいかなる所定の体重のためにも比例按分する。

40

**【0471】**

ある特定の投薬計画において、患者は10日までの間、特に1週間に5日まで、毎日1時間の期間、式(I)の化合物の注入を与えられ、そして処置は所望の間隔で、例えば2～4週毎に、特に3週毎に繰返される。

**【0472】**

より詳しくは、患者は5日間、毎日1時間の期間で式(I)の化合物の注入を与えられることができて、処置は3週毎に繰返される。

**【0473】**

50

他の特定の投薬計画において、患者には、30分～1時間にわたる注入に続けて、可変の期間、例えば1～5時間、具体的に3時間の維持注入が与えられる。

【0474】

さらなる特定の投薬計画において、患者には、12時間～5日間の連続注入、特に24時間～72時間の連続注入が与えられる。

【0475】

しかし、最後に、投与される化合物の量および使用する組成物の種類は、疾患の性質または扱われている生理的状態に相応していて、医師の裁量となる。

【0476】

式(I)の化合物およびここに記載の下位群は、単一の治療剤として投与できるし、または、それらは特定の疾患状態、例えば新生物形成疾患、具体的に、先に記述の癌の処置のために、1以上の他の化合物との組合せ療法において投与できる。10

本発明の化合物と一緒に(同時にまたは異なる時間間隔で)投与されまたは使用されることができる、他の治療剤または治療法の例は、これに限定されるものではないが、トボイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、DNA結合剤および微小管阻害剤(チュービュリンを標的とする薬物)、モノクローナル抗体およびシグナル形質導入阻害剤を含み、特定の例はシスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、イリノテカン、フルダラビン、5FU、タキサン、マイトマイシンCまたは放射線療法である。

【0477】

他の治療法と組合せたCDK阻害剤の場合、2以上の処置が、個々に様々な投薬計画において、そして異なる経路を介して与えられることができる。20

【0478】

式(I)の化合物が1、2、3、4またはそれ以上の他の治療剤(好ましくは1または2、より好ましくは1)との組合せ療法で投与される場合、化合物は同時にまたは順次投与されることができる。順次投与される場合、それらは、密接に間を置いた間隔(例えば5～10分間にわたって)で、またはより長い間隔(例えば1、2、3、4時間またはそれ以上の間隔で、あるいは、必要な場合、より長い時間を離して)で投与できて、正確な投薬計画は治療薬の特性に相応している。

【0479】

本発明の化合物は非化学療法的処置、例えば、放射線療法、光感作治療、遺伝子治療；外科手術および食事療法と連結して投与されることもできる。30

【0480】

他の化学療法剤との組合せ療法に使用のために、例えば、式(I)の化合物および1、2、3、4またはそれ以上の他の治療剤は、2、3、4またはそれ以上の他の治療剤を含んでいる剤形において一緒に処方できる。代わりとして、個々の治療剤は別々に処方されて、任意にそれらの使用のための指示によって、キットの形で一緒に提示されることができる。当業者は、その共通の一般知識によって、投薬計画および使用する組合せ療法を知ることになる。

【0481】

診断方法

式(I)の化合物の投与前に、患者は、患者がそれにより罹患しているか、または罹患するおそれがある、疾患または状態が、サイクリン依存性キナーゼに対して活性を有する化合物による処置に影響されやすいものであるかどうか同定するために、スクリーニングされることがある。

【0482】

例えば、患者から採取した生物学的サンプルは、患者がそれにより罹患しているか、または罹患するおそれがある、状態または疾患、例えば癌が、CDKの過度な活性化または正常なCDK活性への経路の増感につながる、遺伝子の異常または異常なタンパク質発現によって特徴付けられる、それであるかどうか同定するために分析できる。CDK2シグナルの活性化または増感をもたらす、この種の異常性の例は、サイクリンEのアップレギュ4050

レーション(Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; *J Biol Chem.* 2004 Mar 26; 279(13):12695-705)またはp 21もしくはp 27の損失、またはCDC4変異体の存在を含む(Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; *Nature.* 2004 Mar 4; 428(6978):77-81)。CDC4の変異体またはサイクリンEのアップレギュレーション、特に過剰発現、またはp 21またはp 27の損失による腫瘍は、特にCDK阻害剤に敏感であってもよい。用語「アップレギュレーション(up-regulation)」は、高まった発現または過剰発現を含み、転写効果による遺伝子増幅(すなわち多数の遺伝子コピー)および増加した発現ならびに活動亢進および活性化を含んで、そして突然変異による活性化を含む。

## 【0483】

10

このように、患者は、サイクリンEのアップレギュレーション、またはp 21またはp 27の損失、またはCDC4変異体の存在を特徴付ける、マーカーを検出するための診断試験を受けることができる。用語「診断」は、篩い分けを含む。マーカーによって、例えば、CDC4の突然変異を識別するためのDNA構成の測定を含んでいる、遺伝子マーカーを意味する。用語「マーカー」もまた、上述したタンパク質の酵素活性、酵素濃度、酵素状態(例えばリン酸化され、またはリン酸化されていない)およびmRNA濃度を含んでいる、サイクリンEのアップレギュレーションを特徴付ける、マーカーを盛り込む。サイクリンEのアップレギュレーションまたはp 21もしくはp 27の損失による腫瘍は、特にCDK阻害剤に鋭敏であってもよい。腫瘍は、処置に先立って、サイクリンEのアップレギュレーションまたはp 21もしくはp 27の損失に対する優先してスクリーニングできる。このように、患者は、サイクリンEのアップレギュレーションまたはp 21もしくはp 27の損失を特徴付けるマーカーを検出するために、診断試験を受けることができる。

## 【0484】

20

診断試験は、腫瘍生検サンプル、血液サンプル(落ちた腫瘍細胞の単離および濃縮)、検便、痰、染色体分析、胸水、腹水または尿から選ばれる生物学的サンプルについて一般的に行われる。

## 【0485】

30

ヒト結直腸癌および子宮内膜癌(Spruck et al., *Cancer Res.* 2002 Aug 15; 62(16):4535-9)のCDC4(別名Fbw7またはエーゲ海)中に突然変異が存在することが分かったRajagopalan et al (*Nature.* 2004 Mar 4; 428(6978):77-81)。CDC4の突然変異をもたらしている個人の検証は、患者が特にCDK阻害剤による処置に適していることを意味している。腫瘍は、処置に先立って、CDC4変異体の存在に対して優先的にスクリーニングされてもよい。スクリーニング方法は、一般的に、直接の塩基配列同定、オリゴヌクレオチドのマイクロ配列分析または変異体特異抗体を含む。

## 【0486】

タンパク質の突然変異およびアップレギュレーションについての検証および分析方法は当業者にとって周知である。スクリーニング方法は、これに限定されるものではないが、標準的方法、例えば逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)またはインサイチュ・ハイブリダイゼーションを含む。

## 【0487】

40

RT-PCRによってスクリーニングするときに、腫瘍中のmRNAの濃度は、mRNAのcDNAコピーを作成し、次いでPCRによってcDNAを増幅することによって評価される。PCR増幅の方法、プライマーの選択および増幅のための条件は、当業者にとって公知である。核酸操作およびPCRは、例えば、Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc.、またはInnis, M.A. et-al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diegoに記述の標準的方法によって実施される。核酸技術を含む、反応および操作もまたSambrook et al., 2001, 3<sup>rd</sup> Ed, *Molecular Cloning:A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Pressに記述される。代わりに、RT-PCRのための市販のキット(例えば、Roche Molecular Biochemicals)が使用できる、あるいは米国特

50

許 4 , 6 6 6 , 8 2 8 ; 4 , 6 8 3 , 2 0 2 ; 4 , 8 0 1 , 5 3 1 ; 5 , 1 9 2 , 6 5 9 ; 5 , 2 7 2 , 0 5 7 ; 5 , 8 8 2 , 8 6 4 ; および 6 , 2 1 8 , 5 2 9 に記載の方法論は、ここに引用して組み込まれる。

#### 【 0 4 8 8 】

m R N A 発現を評価するためのインサイチュ・ハイブリダイゼーション技術の例は、蛍光インサイチュ・ハイブリダイゼーション(F I S H)である(Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152:649参照)。

#### 【 0 4 8 9 】

通常、インサイチュ・ハイブリダイゼーションは、以下の主要な工程をからなる：(1) 分析される組織の固定；(2) 目標核酸のアクセスし易さを増やして、非特異的結合を減らすためにサンプルのプレハイブリダイゼーション処理；(3) 生物学的構造または組織の核酸に対する核酸の混成ハイブリダイゼーション；(4) ハイブリダイゼーションにおいて結合されていない核酸断片を除くために、ハイブリダイゼーション後の洗浄、そして(5) ハイブリダイゼーションの核酸断片の検出。この種の利用で使用するプローブは、一般的に、例えば、放射性アイソトープまたは蛍光リポータでラベルする。好適なプローブは、厳しい状況の下で目標核酸による特異的ハイブリダイゼーションを可能にするために、十分に長く、例えば約 5 0 、 1 0 0 、 2 0 0 ヌクレオチド～約 1 0 0 0 以上のヌクレオチドまでである。F I S H を実施する標準的方法は、Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc, and Fluorescence In Situ Hybridization:Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN:1-59259-760-2; March 2004, pps. 07 7-088; Series:Methods in Molecular Medicine に記載される。  
10

#### 【 0 4 9 0 】

その代わり、m R N A から発現するタンパク質生成物は、腫瘍サンプルの免疫組織化学、マイクロタイター・プレートを用いる固相免疫検定、ウエスタンプロット法、二次元S D S - ポリアクリルアミド・ゲル電気泳動、E L I S A、フローサイトメトリ、および特異タンパク検出のために技術上公知の他の方法によって検定できる。検出方法は、サイト特異的抗体の使用を含む。当業者は、サイクリンEのアップレギュレーションまたはp 2 1 もしくはp 2 7 の損失の検出、あるいはC D C 4 変異体の検出のために、全てのこの種の周知技術がこの場合は適用できることを認識する。  
20

#### 【 0 4 9 1 】

従って、これらの技術の全ては、また、本発明の化合物による処置に特に適している腫瘍を識別するために使用することもあり得る。C D C 4 の変異体または、サイクリンEのアップレギュレーション、特に過剰発現、またはp 2 1 もしくはp 2 7 の損失による腫瘍はC D K 阻害剤に特に敏感であってもよい。腫瘍は、処置に先行してサイクリンEのアップレギュレーション、特に過剰発現(Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705)またはp 2 1 もしくはp 2 7 の損失について、あるいはC D C 4 変異体について優先してスクリーニングができる(Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81)。  
30

#### 【 0 4 9 2 】

マントル細胞リンパ腫(M C L)の患者は、ここに概説される診断試験を使用して、本発明の化合物による処置のために選定されたことができた。M C L は、悪性で不治の臨床経過である、C D 5 およびC D 2 0 の共発現を伴う、小型～中型のリンパ球の増殖、および頻繁な移動(1 1 ; 1 4 )(q 1 3 ; q 3 2 )によって特徴付けられる、非ホジキン・リンパ腫の明瞭な臨床病理実体である。マントル細胞リンパ腫(M C L)に認められる、サイクリンD 1 m R N A の過剰発現は、重大な診断用マーカーである。ヤタベら(Yatabe et al)(Blood. 2000 Apr 1;95(7):2253-61)は、サイクリンD 1 - 陽性がM C L の標準的基準の1つとして含まれなければならないこと、そしてこの不治の疾患の革新的な治療法が新しい基準に基づいて探索されなければならないことを提案した。ジョーンズら(Jones et al)(J  
40

10

20

30

40

50

Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9)は、マントル細胞リンパ腫(MCL)の診断において支援するためにサイクリンD1(CCND1)発現に対する同時で、定量的な逆転写PCR検定法を開発した。ハウラ(Howe et al)(Clin Chem. 2004 Jan;50 (1):80-7)は、サイクリンD1 mRNA発現を評価するために、同時に定量的なRT-PCRを使用して、CD19 mRNAに向けて正常化されるサイクリンD1 mRNAに対する定量的なRT-PCRは、血液、髄質および組織におけるMCLの診断に使用できることを見出した。代わりに、乳癌患者は、上に概説された診断試験を使用して、CDK阻害剤による処置を選択できた。腫瘍細胞は普通にサイクリンEを過剰発現させて、サイクリンEが乳癌において過剰発現することが示された(Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481-489)。従って、乳癌は、ここに提供されるCDK阻害剤を用いて処置ができる。

10

## 【0493】

抗真菌剤としての使用

さらなる態様として、本発明は、抗真菌剤としてここに記載の式(I)の化合物およびその下位群の使用を提供する。

## 【0494】

ここに記載の式(I)の化合物およびその下位群は、動物薬(例えばヒトのような哺乳類の処置において)として、または植物の処置(例えば農業および園芸において)、または一般的な抗真菌剤として、例えば防腐剤および消毒薬として使用できる。

## 【0495】

1つの態様として、本発明は、哺乳類、例えばヒトにおける真菌感染症の予防または治療に使用するために、式(I)の化合物およびここに記載のその下位群を提供する。

20

## 【0496】

哺乳類、例えばヒトの真菌感染症の予防または治療に使用のための医薬の製造のために、式(I)の化合物およびここに記載のその下位群の使用もまた提供される。

## 【0497】

例えば、本発明の化合物は、他の微生物の中で、カンジダ種、白癬菌、小胞子菌属または表皮菌属によって生じる局所の真菌感染症、またはカンジダ・アルビカンス(例えば、口腔カンジダ症および膣カンジダ症)によって生じる粘膜感染症に罹患している、またはこれに感染の危険があるヒト患者に投与できる。本発明の化合物は、また、例えばカンジダ・アルビカンス、クリプトコッカス・ネオフォルマンス、黄色アスペルギルス、アスペルギルス・フミガタス、コクシジオイデス、ブラジルパラコクシジオイデス、ヒストプラスマまたはプラストミセスによって生じる全身性真菌感染症の治療または予防のために投与されることもできる。

30

## 【0498】

他の態様として、本発明は、農業上許容される希釈剤または担体と一緒に、式(I)の化合物および、ここに記載のその下位群を含有してなる、農業(園芸のものを含む)の使用のための抗真菌組成物を提供する。

## 【0499】

本発明は、真菌感染症を有する動物(哺乳類、例えばヒトを含む)、植物または種子、または上述の植物または種子の場所に、有効量の式(I)の化合物および、ここに記載のその下位群を処置してなる、上述の動物、植物または種子を処置する方法を提供する。

40

## 【0500】

本発明もまた植物または種子に抗真菌的に有効量の式(I)の化合物および、ここに記載のその下位群を含有する防かび組成物を処置することからなる、植物または種子におけるかび感染を処置する方法を提供する。

## 【0501】

示差スクリーニング検定は、ヒト以外のCDK酵素に対する特異性を有する本発明の化合物を選択するために使用できる。真核生物病原体のCDK酵素に特異的に作用する化合物は、抗真菌剤または抗寄生虫剤として使用できる。CSKI、カンジダCDKキナーゼ阻害剤はカンジダ症の治療に使用できる。抗真菌剤は、上述の種類の感染症に、または衰弱

50

して免疫抑制した患者、例えば白血病およびリンパ腫の患者、免疫抑制療法を受けている人々および、素因的状態、例えば真性糖尿病またはエイズの患者および非免疫抑制患者に対して、共通して起こる日和見感染に対して使用できる。

#### 【0502】

従来技術において記載されている検定は、真菌症、例えば、カンジダ症、アスペルギルス症、ムコール菌症、分芽菌症、ゲオトリクム症、クリプトコックス症、クロモ分芽菌症、コクシジオイデス症、分生子柄症、ヒストプラスマ症、マズラミコーシス、リノスボリジウム症、ノカルジア症、パラ放線菌症、ペニシリウム症、モニリア症(monoliasis)またはスプロトリコージスに関係する少なくとも1つの真菌を阻害することに役立ち得る薬物をスクリーンするために使用できる。示差スクリーニング検定は、イースト、例えばアスペルギルス・フミガタス、黄色アスペルギルス、黒色アスペルギルス、偽巣性コウジ菌またはアスペルギルス・テレウスからクローンをつくるCDK遺伝子を利用することによって、アスペルギルス症の治療において治療的な価値を有することができる、抗真菌剤を識別するために使用できて、あるいは真菌感染症がムコール症である場合、CDK検定はイースト、例えば、*Rhizopus arrhizus*、*Rhizopus oryzae*、*Absidia corymbifera*、*Absidia ramosa*または*Mucorpusillus*に由来できる。他のCDK酵素の供給源は病原カリニ肺炎を含む。

10

#### 【0503】

例えば、化合物の抗真菌性活性のインビトロ評価は、適切な媒地中で、特定の微生物の増殖は出現できない、供試化合物の濃度である最小阻害濃度(M.I.C.)を同定することによって実施できる。実際には、それぞれ供試化合物が特定の濃度で添加された、一連の寒天プレートは、例えばカンジダ・アルビカансの標準的培地で接種され、次いでそれぞれのプレートは37℃で適当な期間培養される。それから、プレートは真菌の増殖の有無を調査され、そして適当なM.I.C.値が書き留められる。その代わり、液体培地の濁り度分析が実行されており、この分析の例を概説しているプロトコールは下記の実施例で認めることが可能。

20

#### 【0504】

真菌(例えばカンジダ・アルビカансまたは黄色コウジ菌の種)を接種されたマウスに、合成物の生体内評価は、腹膜内であるか静脈内注射によって、または、経口投与によって一連の用量レベルで行われることができる。化合物のインビトロ評価は、真菌、例えばカンジダ・アルビカансまたは黄色アスペルギルスの菌株を接種されたマウスに、腹膜内または静脈内注射で、あるいは経口投与によって一連の用量レベルで実施できる。化合物の活性は、処置マウス群と無処置マウス群における真菌感染の増殖を観測することによって評価できる(組織学により、または真菌を感染症から回収することによって)。活性は、化合物が感染症の致死効果に対して50%保護を提供する、用量レベルに関して測定できる(PD<sub>50</sub>)。

30

#### 【0505】

抗真菌剤のヒトでの使用については、式(I)の化合物および、ここに記載の、その下位群は単独でまたは、意図された投与ルートおよび標準的製剤実務に従って、選ばれた製剤担体に混和して投与することができます。このように、例えば、それらは、表題「医薬製剤」の文節において上述した製剤を用いて経口的に、非経口的に、静注で、筋注でまたは皮下注で投与できる。

40

#### 【0506】

ヒト患者への経口および非経口投与のために、本発明の抗真菌化合物の1日の投与量レベルは、経口または非経口ルートのいずれかによって投与される場合、なかでも、化合物の効力に依存して、0.01~1.0mg/kg(分割用量で)であり得る。化合物の錠剤またはカプセルは、例えば、適当なものとして一度に単独または2以上投与のために5mg~0.5gの活性化合物を含むことができる。医師は、いずれにしても、個々の患者に最も適している実際の投与量(有効量)を決めて、それは特定の患者の年齢、体重および応答によって変化する。

50

## 【0507】

また、抗真菌化合物は坐薬または腔座薬の形で投与でき、あるいは、それらはローション剤、溶液、クリーム、軟膏または散布用粉末の形で局所的に塗布できる。例えば、それらは、ポリエチレングリコールまたは流動パラフィンの水性乳剤からなるクリームに添加できる；あるいは、それらは、必要となり得る安定化剤および防腐剤と共に、白蝶または白色ワセリンベースからなる軟膏に、1～10%の濃度で添加できる。

## 【0508】

上述の治療的な使用に加えて、この種の示差スクリーニング検定よって開発される抗真菌剤物質が、例えば、食品の防腐剤、家畜の体重増加を促進するための飼料サブルメント、または非生命体の処置のための、具体的に病院用設備および部屋を除染するための殺菌性製剤における防腐剤として使用できる。同様にして、哺乳類のCDKおよび昆虫のCDK、例えばショウジョウバエCDK5遺伝子(Hellmich et al. (1994)FEBS Lett 356:317-21)の阻害の並行比較は、ヒト／哺乳類および昆虫の酵素を識別する阻害剤について、ここにおける化合物間で選択ができるようにする。従って、例えばショウジョウバエのような昆虫の管理用に、本発明は、殺虫剤における本発明の化合物の使用および処方を明白に予期する。

10

## 【0509】

さらに別の態様では、特定の主題CDK阻害剤が、哺乳類の酵素に比較して植物CDKに対する阻害特異性に基づいて、選択できる。例えば、植物CDKは、植物酵素を阻害するための最大の選択性を有する化合物を選ぶために、1以上のヒト酵素による差動スクリーニングに配置されることがあり得る。このように、本発明は、農業上の利用のための、例えば、枯葉剤などの形による、主題CDK阻害剤の処方を特に予期する。

20

## 【0510】

農業および園芸の目的のために、本発明の化合物は、特定の使用および意図された目的にふさわしい様に、処方された組成物の形で使用できる。このように、化合物は、散布用粉末剤、または顆粒、種子ドレッシング、水溶液、分散液または乳液、浸液、スプレー、エアゾールまたは煙剤の形で利用できる。組成物も、また、分散性粉末、顆粒または粒状物、あるいは、使用に先立して希釈のための濃縮物の形で供給できる。この種の組成物は、公知であって、農業および園芸において許容できる、従来の担体、希釈剤またはアジュvantを含有できるし、それらは従来の手順に従って製造できる。組成物は、また、他の活性成分、例えば、除草活性または殺虫活性を有する化合物、あるいはさらなる殺菌剤を盛り込むことができる。化合物および組成物は、多くの方法で適用できる、例えば、それらは直接植物葉、茎、分枝、種子または根に、あるいは土壤または他の成長する培地に適用できるし、それらは病気を根絶するだけでなく、予防として植物または種子を攻撃から保護するためにも使用できる。例えば、組成物は0.01～1重量%の活性成分を含むことができる。野外使用のために、活性成分の適当な散布量は50～5000g/ヘクタールであってもよい。

30

## 【0511】

本発明もまた、木材腐敗菌の制御、および植物が成長する土壤、苗床のための水田または灌流のための水の処置に、式(I)の化合物および、ここに記載のその下位群の使用を予期する。また、本発明によって、菌類の侵襲から貯蔵した穀物および他の非植物の場所を保護するために式(I)の化合物および、ここに記載のその下位群の使用が予期される。

40

## 【実施例】

## 【0512】

本発明は、以下の実施例に記載されている特定の態様を引用することにより、現在例示されるが、これに限定されるものではない。

## 【0513】

実施例において、以下の省略形が使用される。

A c O H : 酢酸

B O C : t e r t - ブチルオキシカルボニル

50

C D I : 1, 1 - カルボニルジイミダゾール

D M A W 9 0 : 混合溶媒: D C M : M e O H 、 A c O H 、 H<sub>2</sub>O ( 9 0 : 1 8 : 3 : 2 )

D M A W 1 2 0 : 混合溶媒: D C M : M e O H 、 A c O H 、 H<sub>2</sub>O ( 1 2 0 : 1 8 : 3 : 2 )

D M A W 2 4 0 : 混合溶媒: D C M : M e O H 、 A c O H 、 H<sub>2</sub>O ( 2 4 0 : 2 0 : 3 : 2 )

D C M : ジクロロメタン

D M F : ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホオキシド

E D C : 1 - エチル - 3 - ( 3 ' - ジメチルアミノプロピル ) - カルボジイミド

E t<sub>3</sub>N : トリエチルアミン

E t O A c : 酢酸エチル

E t<sub>2</sub>O : ジエチルエーテル

H O A t : 1 - ヒドロキシアザベンゾトリアゾール

H O B t : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

M e C N : アセトニトリル

M e O H : メタノール

P . E . : 石油エーテル

S i O<sub>2</sub> : シリカ

T B T U : N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) ウ

ロニウム・テトラフロロボレート

T H F : テトラヒドロフラン

#### 【 0 5 1 4 】

#### 分析システム( L C - M S ) および方法の説明

実施例において、製造される化合物は、以下に記載のシステムおよび操作条件を用いて液体クロマトグラフィーおよび質量分析法( L C - M S )により特徴付けられた。異なる同位元素を有する原子が存在して、単一の質量が示される場合、化合物に示される質量はモノアイソトピック質量である( すなわち <sup>3</sup> C 1 ; <sup>7</sup> <sup>9</sup> B r など)。以下に記載されるいくつかのシステムが用いられて、これらは、密接に類似の操作条件を備えて、その操作条件下に作動するように設定された。使用する操作条件もまた後述する。

#### 【 0 5 1 5 】

#### ウォーターズ・プラットホーム L C - M S システム :

H P L C システム : Waters 2795

質量検出器 : Micromass Platform LC

P D A 検出器 : Waters 2996 PDA

#### 【 0 5 1 6 】

#### 酸性分析条件

溶離剤 A : H<sub>2</sub>O ( 0 . 1 % ギ酸 )

溶離剤 B : C H<sub>3</sub>C N ( 0 . 1 % ギ酸 )

グラジエント : 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B 、 3 . 5 分間

流速 : 0 . 8 ml / 分

カラム : Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 2.0x50

#### 【 0 5 1 7 】

#### 塩基性分析条件 :

溶離剤 A : H<sub>2</sub>O ( N H<sub>4</sub> O H で p H = 9 . 2 に調整した 1 0 mM N H<sub>4</sub> H C O<sub>3</sub> 緩衝液 )

溶離剤 B : C H<sub>3</sub>C N

グラジエント : 0 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B 、 3 . 5 分間

流速 : 0 . 8 ml / 分

カラム : Phenomene Luna C18(2)5 μ m 2.0x 50mm

10

20

30

40

50

## 【0518】

極性分析条件：

溶離剤A：H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸)

溶離剤B：C<sub>H</sub><sub>3</sub>CN(0.1%ギ酸)

グラジエント：00~50%溶離剤B、3分間

流速：0.8ml/分

カラム：Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 2.0x50mm

## 【0519】

脂溶性分析条件：

溶離剤A：H<sub>2</sub>O(0.1%蟻酸)

溶離剤B：C<sub>H</sub><sub>3</sub>CN(0.1%蟻酸)

グラジエント：55~95%溶離剤B、3.5分間

流速：0.8ml/分

カラム：Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 2.0x50mm

## 【0520】

長い酸性分析条件：

溶離剤A：H<sub>2</sub>O(0.1%蟻酸)

溶離剤B：C<sub>H</sub><sub>3</sub>CN(0.1%蟻酸)

グラジエント：05~95%溶離剤B、15分間

流速：0.4ml/分

カラム：Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 2.0x150mm

## 【0521】

長い塩基性分析条件：

溶離剤A：H<sub>2</sub>O(NH<sub>4</sub>OHでpH=9.2に調整した10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>緩衝液)

溶離剤B：C<sub>H</sub><sub>3</sub>CN

グラジエント：05~95%溶離剤B、15分間

流速：0.8ml/分

カラム：Phenomenex Luna C18(2)5 μm 2.0x50mm

## 【0522】

プラットホームMS条件：

毛細管電圧：3.6kV(ES上負、3.40kV)

円錐電圧：25V

ソース温度：120

走査範囲：100~800amu

イオン化モード：エレクトロスプレー正または

エレクトロスプレー負または

エレクトロスプレー正および負

## 【0523】

Waters Fractionlynx LC-MSシステム：

HPLCシステム：2767 Autosampler-2525/バイナリー・グラディエント・ポンプ

マス検出器：Waters ZQ

PDA検出器：Waters 2996 PDA

## 【0524】

酸性分析条件：

溶離剤A：H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸)

溶離剤B：C<sub>H</sub><sub>3</sub>CN(0.1%ギ酸)

グラジエント：5~95%溶離剤B、4分間

流速：2.0ml/分

カラム：Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 4.6x50mm

10

20

30

40

50

## 【0525】

極性分析条件：溶離剤A：H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸)溶離剤B：C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN(0.1%ギ酸)

グラジエント：00~50%溶離剤B、4分間

流速：2.0ml / 分

カラム：Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 4.6x50mm

## 【0526】

脂溶性分析条件：溶離剤A：H<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸)溶離剤B：C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN(0.1%ギ酸)

グラジエント：55~95%溶離剤B、4分間

流速：2.0ml / 分

カラム：Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 4.6x50mm

## 【0527】

Fraction Lynx MS条件：

毛細管電圧：3.5kV(ES負では3.2kV)

円錐電圧：25V(ES負では30V)

ソース温度：120

走査範囲：100~800amu

イオン化モード：エレクトロスプレー正または

エレクトロスプレー負または

エレクトロスプレー正および負

## 【0528】

質量誘導精製LC-MSシステム

分取用LC-MSは、ここに記載されている化合物のような低有機分子の精製に用いられる標準的で、効率的な方法である。液体クロマトグラフィー(LC)および質量分析(MS)は、粗製物質の良好な分離およびMSによる試料のより改善された検出法を提供するために様々であり得る。分取用グラジエントLC法の最適化は様々なカラム、揮発性溶離剤および修正したものおよびグラジエントに関与する。方法は分取用LC-MS法を最適化して、次いでそれらを用いて化合物を精製する方法は周知の技術である。この種の方法は以下に記載されている：Rosentreter U, Huber U.;Optimal fraction collecting in preparative LC/MS;J Comb Chem.;2004;6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries;J Comb Chem.;2003;5(3);322-9。

## 【0529】

技術的に当業者は記述されているシステムおよび方法の代替のものが使用できると認めるところであるが、分取用LC-MSを経て化合物を精製するようなシステムは以下に記載される。特に、順相を用いる分取用LCに基づく方法は、ここに記述されている逆相方法の変わりに使用され得る。たいていの分取用LC-MSシステムは逆相LCおよび揮発性酸性調整剤を利用している、その方法は低分子化合物の精製に非常に効果的であるためであって、溶離液が正イオンエレクトロスプレー質量分析法と互換性があるためである。上述の分析的方法に概説された、他のクロマトグラフィー的溶液、例えば順相LC、代替バッファ移動相、塩基性調整剤などが、化合物の精製に代替的に用いられ得る。

## 【0530】

分取LC-MSシステム：Waters Fraction lynxシステム：

ハードウェア

2767Dual Loop Autosampler / フラクションコレクター

10

20

30

40

50

2525 分取ポンプ

CFO (column fluidic organiser) カラム選択用

RMA (Waters reagent manager) 修復用ポンプとして

Waters ZQ質量分析計

Waters 2996 フォトダイオード・アレイ検出器

Waters ZQ質量分析計

【0531】

ソフトウェア：

Mass Lynx 4.0

【0532】

Waters MS運用条件：

毛細管電圧： 3.5 kV (ES 負： 3.2 kV)

円錐電圧： 25 V

ソース温度： 120

走査範囲： 125 ~ 800 amu

イオン化モード： エレクトロスプレー正または  
エレクトロスプレー負

【0533】

Agilent 1100 LC-MS分取システム：

ハードウェア：

Autosampler: 1100 シリーズ「prepALS」

ポンプ： 分取流量グラジエントには 1100 シリーズ「PrepPump」および分取流量のポンピング調整剤には 1100 シリーズ「QuatPump」

UV 検出器： 1100 シリーズ「MWD」Multi Wavelength Detector

MS 検出器： 1100 シリーズ「LC-MSD VL」

フラクション回収装置： 2 × 「Prep-FC」

修復用ポンプ： 「Waters RMA」

Agilent Active Splitter

【0534】

ソフトウェア：

Chemstation: Chem32

Agilent MS運用条件：

毛細管電圧： 4000 V (3500 V : ES 負)

Fragmentor/Gain: 150 / 1

乾燥ガス流量： 13.0 L / 分

ガス温度： 350

ネブライザー圧： 50 psig

走査範囲： 125 ~ 800 amu

イオン化モード： エレクトロスプレー正またはエレクトロスプレー負

【0535】

クロマトグラフィー条件：

カラム：

1. 低 pH クロマトグラフィー： Phenomenex Synergy MAX-RP、10 μ、100 × 21.2 mm

(より高い極性化合物に対して代わりに、Thermo-Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar、5 μ、100 × 21.2 mm)

2. 高 pH クロマトグラフィー： Phenomenex Luna C18(2)、10 μ、100 × 21.2 mm(あるいは、Phenomenex Gemini、5 μ、100 × 21.2 mm)

【0536】

溶離剤：

10

20

30

40

50

## 1. 低 pH クロマトグラフィー :

溶媒 A : H<sub>2</sub>O + 0.1% ギ酸、pH ~ 1.5溶媒 B : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN + 0.1% ギ酸

## 2. 高 pH クロマトグラフィー :

溶媒 A : H<sub>2</sub>O + 1.0 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + NH<sub>4</sub>OH、pH = 9.2溶媒 B : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN

## 3. 形成溶媒 (make up solvents) :

MeOH + 0.2% ギ酸 (両クロマトグラフィー型用)

## 【0537】

方法 :

分析トレースにより、最も適切な分取クロマトグラフィー型が選択された。

化合物の構造に最適なクロマトグラフィーの型(低pHまたは高pH)を用いて、分析用LC-MSを典型的に日常業務として走行させた。一旦分析トレースが良好なクロマトグラフィーを示すと、同一型の適切な分取方法が選択できた。低pHおよび高pHクロマトグラフィー法の両者に対する典型的走行条件は、以下のとおりであった:

流速 : 2.4 ml / 分グラジエント : 一般にすべてのグラジエントは、最初 95% A + 5% B による 0.4 分工程である。次いで分析トレースに従って、3.6 分のグラジエントは、良好な分離(例えば初期保持の化合物に対して 5% ~ 50% B; 中間に保持の化合物に対して 35% ~ 80% B、その他)を達成するために、3.6 分のグラジエントが選択された。洗浄 : グラジエントの終わりに、1.2 分の洗浄工程が行われた。再平衡 : 次の走行のためのシステムを準備するために 2.1 分の再平衡工程が行われた。

。

流速形成 : 1 ml / 分

## 【0538】

溶媒 :

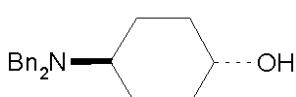
すべての化合物は、通常 100% MeOH または 100% DMSO に溶解した。提供された情報により、当業者は分取 LC - MS によりここに記載されている化合物を精製することができる。

各実施例における出発物質は、特に明記しない限り、市販品として入手できる。

## 【0539】

出発物質の製造製造 Itrans-4-(2-メトキシ-エトキシ)-シクロヘキシリルアミンの合成第1段階. trans-4-ジベンジルアミノ-シクロヘキサノール

## 【化41】



ベンジルブロマイド(12.0 g、70 mmol)、trans-4-アミノシクロヘキサノール(4.0 g、35 mmol)、炭酸水素ナトリウム(7.8 g、93 mmol)およびエタノール(100 ml)を混合して、16時間還流下に攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、洗浄(1 M NaOH、食塩水)し、乾燥(硫酸マグネシウム)させて、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SPD-biotage)により精製し、0~50%酢酸エチル/石油エーテルで溶出すると、白色固体として trans-4-ジベンジルアミノ-シクロヘキサノール(3.83 g、37%)を得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 1.78, [M+H]<sup>+</sup> 296.39)。

## 【0540】

第2段階. ジベンジル-[trans-4-(2-メトキシ-エトキシ)-シクロヘキシリル]-アミン

10

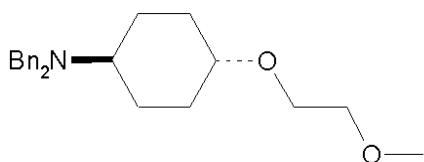
20

30

40

50

## 【化42】

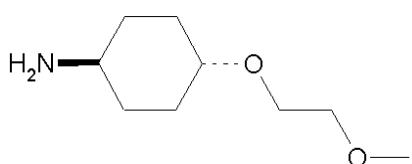


水素化ナトリウム(鉛油中60%)(0.240g、6mmol)を窒素気流下で石油エーテルを用い2回洗浄した。ジオキサン(5ml)およびtrans-4-ジベンジルアミノ-シクロヘキサノール(0.590g、2mmol)を加えて、混合物を95°で30分間加熱した。常温に冷却後、2-シクロエチルメチルエーテル(0.73ml、8mmol)を加えて、全体を95°で18時間攪拌した。反応混合物を常温になるまで放置し、次いでジクロロメタンで希釈し、洗浄(1M NaOH、食塩水)し、乾燥(硫酸マグネシウム)して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SP4-biotage)により精製し、0~50%酢酸エチル/石油エーテルで溶出すると、黄色油状物としてジベンジル-[trans-4-(2-メトキシ-エトキシ)-シクロヘキシリル]-アミン(0.275g、39%)を得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.08、[M+H]<sup>+</sup> 354.37)。

## 【0541】

第3段階. trans-4-(2-メトキシ-エトキシ)-シクロヘキシリルアミン

## 【化43】

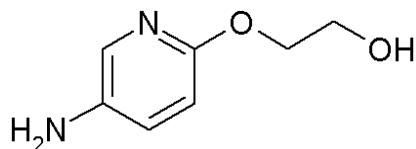


ジベンジル-[trans-4-(2-メトキシ-エトキシ)-シクロヘキシリル]-アミン(0.275g、0.77mmol)をエタノール(10ml)に溶解した。炭素上の水酸化パラジウム(20%、0.120mg)を窒素気流下で加えて、反応混合物を水素添加装置(Parr hydro generator)中40psiで4時間振とうした。反応混合物をさらにエタノールで希釈し、セライト<sup>TM</sup>でろ過し、エタノールで洗浄して、ろ液を減圧濃縮すると、無色透明な油状物としてtrans-4-(2-メトキシ-エトキシ)-シクロヘキシリルアミン(0.123g、92%)を得た。

## 【0542】

製造II2-(5-アミノ-ピリジン-2-イルオキシ)-エタノールの製造

## 【化44】



窒素気流下エタノール(10ml)に溶解した2-[(5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ]エтан-1-オール(0.5g、2.72mmol)の溶液に、パラジウムカーボン(50mg)を加えて、その結果得られる懸濁液を常温常圧(RTP)で3時間水素添加した。反応混合物をセライト<sup>TM</sup>でろ過した。濾液を減圧濃縮すると、無色油状物として2-(5-アミノ-ピリジン-2-イルオキシ)-エタノール(410mg、98%)を得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 0.36、[M+H]<sup>+</sup> 155.10)。

## 【0543】

製造III6-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-3-イルアミンの製造

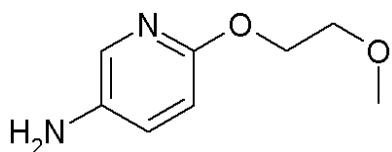
10

20

30

40

## 【化45】



2-クロロ-5-ニトロピリジン(1g、6.31mmol)、2-メトキシエタノール(0.5ml、0.694mmol)およびtert-ブトキシカリウム(850mg、7.57mmol)をDMSO(10ml)に懸濁した懸濁液を常温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(100ml)で希釈し、水(×3)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、ろ過して、減圧濃縮すると、2-(2-メトキシ-エトキシ)-5-ニトロ-ピリジンを黄色固体(1.0g、80%)として得た。[LC/MS: R<sub>t</sub> 2.55, [M+H]<sup>+</sup> 199.19]。

## 【0544】

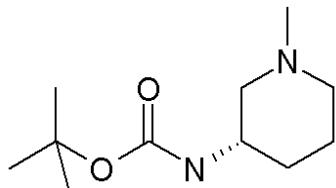
窒素気流下でメタノール(10ml)に溶解した2-(2-メトキシ-エトキシ)-5-ニトロ-ピリジン(1g、5.05mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(100mg)を加えて、生じた懸濁液を RTP で2時間水素添加した。反応混合物をセライトでろ過した。濾液を減圧濃縮すると、6-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-3-イルアミンを淡褐色油状物(0.9g、100%)として得た。[LC/MS: R<sub>t</sub> 0.74, [M+H]<sup>+</sup> 169.13]。

## 【0545】

## 製造IV

1-メチル-ピペリジン-3-(S)-イルアミンの合成第1段階.(S)-(1-メチル-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

## 【化46】

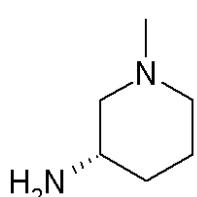


(S)-3-BOC-アミノピペリジン(600mg、3.0mmol)、炭酸カルシウム(470mg、3.4mmol)およびヨウ化メチル(188μl、3.0mmol)の混合物を12時間加熱還流した。混合物を減圧濃縮し、EtOAc および水に分配し、その有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させて、減圧濃縮すると、標記化合物を黄色固体(450mg)として得た。

## 【0546】

第2段階.1-メチル-ピペリジン-3-(S)-イルアミンの合成

## 【化47】



トリフロロ酢酸(5ml)およびDCM(5ml)に(S)-(1-メチル-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(440mg)を加え混合物を常温で1時間攪拌し、次いで減圧下にトルエン(×3)と共に沸騰させると、標題化合物をオレンジ色油状物として得た。

## 【0547】

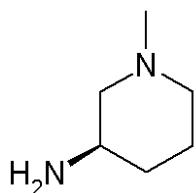
10

20

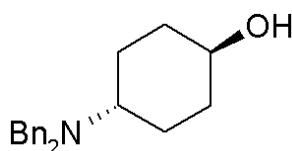
30

40

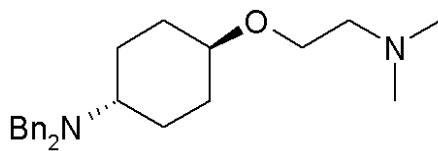
50

製造V1 - メチル - ピペリジン - 3 - (R) - イルアミンの合成【化48】

出発物質として(R)-3-BOC-アミノピペリジンを用いることを除き、1-メチル-ピペリジン-3-(S)-イルアミンについて記載した方法に類似の手順により、この化合物を製造した。

【0548】製造VIIIt r a n s - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - シクロヘキシリルアミンの合成第1段階. t r a n s - 4 - ジベンジルアミノ - シクロヘキサノールの合成【化49】

エタノール(100ml)にt r a n s - 4 - アミノシクロヘキサノール(3.80g、33mmol)、ベンジルクロライド(11.5ml、100mmol)および炭酸水素ナトリウム(11.2g、133mmol)を加えて、14時間加熱還流し、次いで減圧濃縮した。残渣をDCMと水の間で分配し、両相を分離して、有機相を1M水酸化ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮した。残渣をP.E.-EtOAc(1:2)を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、標題化合物を白色固体として得た(4.38g)。

【0549】第2段階. t r a n s - ジベンジル - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - シクロヘキシリル] - アミンの合成【化50】

常温窒素気流下でドライジオキサン(5ml)中に攪拌しながら、鉱油中に60%分散したNaH(167mg、2.5mmol)の混合物に、t r a n s - 4 - ジベンジルアミノ - シクロヘキサノール(590mg、2mmol)を加えた。混合物を5分間攪拌し、次いで(2-シクロエチル) - ジメチル - アミン(753mg、7mmol)を加えた。混合物を95°Cで2時間加熱し、室温になるまで冷却して、DCMで希釈した。1M NaOH水溶液を注意深く加え、両層を分離して、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)さて、減圧濃縮するとオレンジ色油状物(739mg)を得た。分析すると、出発物質と標題化合物が約1:1の混合物であることに注意すべきであった。

【0550】第3段階. t r a n s - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - シクロヘキシリルアミンの合成

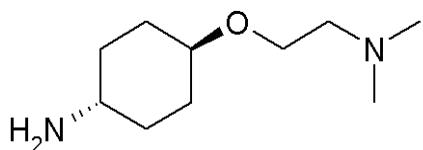
10

20

30

40

## 【化51】



メタノール(15ml)中にVIIIb生成物(400mg)およびPd(OH)<sub>2</sub>/C(200mg)を加えた混合物を水素(40psi)の圧力で3時間振とうし、セライトのプラグで濾過して、減圧濃縮すると、標題化合物およびtrans-4-アミノシクロヘキサノールが約1:1の混合物(184mg)であった。

10

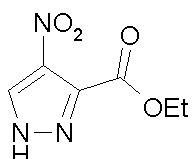
## 【0551】

## 製造VIII

## 4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

## 第1段階. 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

## 【化52】



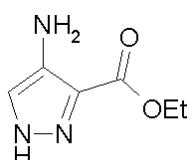
20

EtOH(100ml)中に4-ニトロ-3-ピラゾールカルボン酸(5.68g、36.2mmol)の混合液に、塩化チオニル(2.90ml、39.8mmol)を常温でゆっくりと加えて、混合物を48時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して、トルエンで共沸下に乾燥させると、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを白色固体として得た(6.42g、96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.4(s, 1H), 9.0(s, 1H), 4.4(q, 2H), 1.3(t, 3H))。

## 【0552】

## 第2段階. 4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

## 【化53】



30

4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(6.40g、34.6mmol)および10%Pd/C(650mg)をEtOH(150ml)に加えた混合物を水素ガス中に20時間攪拌した。混合物をセライトのプラグを通してろ過し、減圧濃縮して、トルエンとの共沸で乾燥させると、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルをピンク色の固体として得た(5.28g、98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.7(s, 1H), 7.1(s, 1H), 4.8(s, 2H), 4.3(q, 2H), 1.3(t, 3H))。

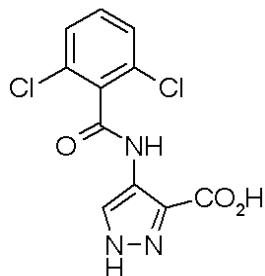
40

## 【0553】

## 製造IX

## 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の合成

## 【化54】



ジオキサン(50ml)中に4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(製造VIIIに類似の方法で製造)(5g; 35.5mmol)およびトリエチルアミン(5.95ml; 42.6mmol)を加えた溶液に、2,6-ジクロロベンゾイルクロライド(8.2g; 39.05mmol)を注意深く加え、次いで室温で5時間攪拌した。反応混合物をろ過して、ろ液をメタノール(50ml)および2M水酸化ナトリウム水溶液(100ml)で処理し、50で4時間加熱して、次いで溶媒留去した。100mlの水を残渣に加え、次いで濃塩酸で酸性にした。固体をろ過により集め、水(100ml)で洗浄して、減圧下で乾燥すると、4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を薄紫色の固体(10.05g)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.26, [M+H]<sup>+</sup> 300/302)。

## 【0554】

## 製造X

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩の製造第1段階. 4-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(6.5g、21.6mmol)(製造IX)、4-アミノ-1-BOC-ピペリジン(4.76g、23.8mmol)、EDC(5.0g、25.9mmol)およびHOBT(3.5g、25.9mmol)をDMF(75ml)に加えた混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して、残渣を酢酸エチル(100ml)と飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させて、減圧濃縮した。残渣を5%MeOH-DCM(~30ml)に溶かした。不溶物を濾別して、DCMで洗浄して、減圧下で乾燥させると、4-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.38g)を白色固体として得た。ろ液を減圧濃縮して、残渣を1:2EtOAc/ヘキサン～酢酸エチルへのグラジェント溶出系を用いるカラムクロマトグラフィーに供すると、さらに4-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.54g)を白色固体として得た。

## 【0555】

第2段階. 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩

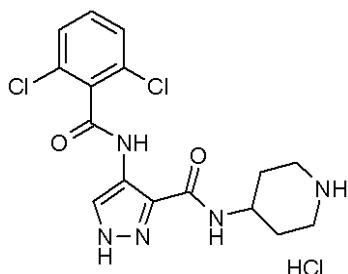
10

20

30

40

## 【化55】



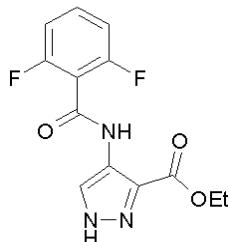
4 - { [ 4 - ( 2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル( 7 . 9 g )を M e O H ( 5 0 m l )および E t O A c ( 5 0 m l )に加え溶液を飽和 H C l - E t O A c ( 4 0 m l )で処理し、次いで室温で一晩攪拌した。生成物はメタノールの存在で結晶化しなかったので、反応混合物を減圧濃縮して、残渣を E t O A c で粉碎した。得られる白色結晶を濾取し、E t O A c で洗浄し、焼結物上で減圧乾燥すると、塩酸塩として 4 - ( 2 , 6 - ジクロロベンゾイルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド( 6 . 3 g )を得た。( L C / M S : R<sub>t</sub> 5 . 8 9 [ M + H ]<sup>+</sup> 3 8 2 / 3 8 4 )。

## 【0556】

## 製造XI

## 第1段階. 4 - ( 2 , 6 - ジフロロ - ベンゾイルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

## 【化56】

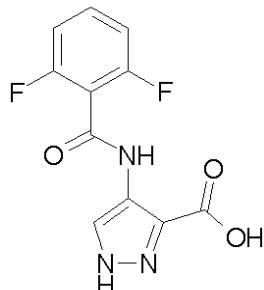


2 , 6 - ジフロロ安息香酸( 6 . 3 2 g 、 4 0 . 0 m m o l )、 4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル( 5 . 9 6 g 、 3 8 . 4 m m o l )、 E D C ( 8 . 8 3 g 、 4 6 . 1 m m o l )および H O B t ( 6 . 2 3 g 、 4 6 . 1 m m o l )を D M F ( 1 0 0 m l )に加えた混合物を 6 時間常温で攪拌した。混合物を減圧濃縮し、水を加えて、形成された固体を濾取して、風乾すると、 4 - ( 2 , 6 - ジフロロ - ベンゾイルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを混合物( 1 5 . 3 g )の主要成分として得た。( L C / M S : R<sub>t</sub> 3 . 1 1 、 [ M + H ]<sup>+</sup> 2 9 5 . 9 9 )。

## 【0557】

## 第2段階. 4 - ( 2 , 6 - ジフロロ - ベンゾイルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の合成

## 【化57】



4 - ( 2 , 6 - ジフロロ - ベンゾイルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル( 1 0 . 2 g )を 2 M N a O H 水溶液 / M e O H ( 1 : 1 , 2 5 0 m l )に加えた混合物

10

20

30

40

50

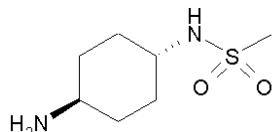
を常温で14時間攪拌した。揮発性物質を減圧留去し、水(300ml)を加えて、混合物を1M HCl水溶液を用いてpH5に調整した。得られた沈殿を濾取して、トルエンとの共沸にて乾燥させると、4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸をピンク色の固体(5.70g)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.33、[M+H]<sup>+</sup> 267.96)。

## 【0558】

## 製造XII

## N-trans-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

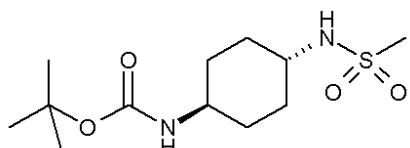
## 【化58】



10

## 第1段階. trans-(N-Boc-4-アミノ-シクロヘキシリ)-メタンスルホンアミドの合成

## 【化59】



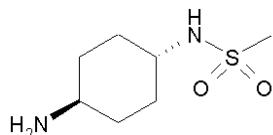
20

N-Boc-trans-4-アミノ-シクロヘキサン(860mg; 4mmol)およびメタンスルホン酸無水物(1.05g; 6mmol)をピリジン(10ml)に加えた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を減圧濃縮し、次いでEtOAcおよび2M塩酸水に分配した。不溶の固体を濾別し、水で洗浄し、減圧乾燥させ、次いで2%~5% MeOH/DCMを用いて溶出するフラッショクロマトグラフィーで精製した。trans-(N-Boc-4-アミノ-シクロヘキシリ)-メタンスルホンアミド 185mgを白色固体として単離した。

## 【0559】

## 第2段階.N-trans-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

## 【化60】



30

trans-(N-Boc-4-アミノ-シクロヘキシリ)-メタンスルホンアミド(180mg)を飽和HCl/酢酸エチル溶液に溶解して、室温で4時間攪拌した。固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、減圧下で乾燥するとN-trans-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-メタンスルホンアミド塩酸塩(85mg)を薄ピンク色の固体として得た。

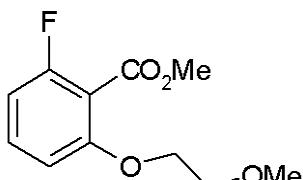
## 【0560】

## 製造XIII

## 2-フロロ-6-(2-メトキシ-エトキシ)-安息香酸の合成

## 第1段階. 2-フロロ-6-(2-メトキシ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルの合成

## 【化61】



40

50

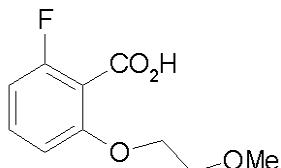
6 - フロロサリチル酸メチルエステル(1 g、5.88 mmol)をD M F(10 ml)に加えた溶液に窒素気流下に攪拌しながら、水素化ナトリウム(28.2 mg、7.06 mmol)を加えた。生じた溶液を常温で10分間攪拌した。2 - クロロエチルメチルエーテル(59.1 μl、6.47 mmol)を反応混合物に加えて、得られる溶液を85 °Cで24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、次いで水酸化ナトリウム水溶液(2 N、2回)、水(2回)、次いで食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過し、減圧濃縮すると、2 - フロロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルを無色油状物(60.0 mg、45%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.73, [M + H]<sup>+</sup> 229.17)。

## 【0561】

## 第2段階. 2 - フロロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸の合成

10

## 【化62】



2 - フロロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル(60.0 mg、2.63 mmol)をメタノール(10 ml)に加えた溶液に攪拌下に水酸化ナトリウム(2 N、10 ml)の溶液を加えて、得られる溶液を50 °Cで2時間加熱した。メタノールを減圧溜去した。残渣をEtOAcおよび水に分配した。水層をHCl水溶液(2 N)でpH 2に酸性にし、次いでEtOAcで洗浄した。この有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して、減圧濃縮すると2 - フロロ - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 安息香酸を無色油状物(40.0 mg、71%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.13, [M + H]<sup>+</sup> 215.17)。

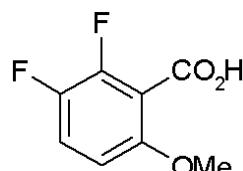
20

## 【0562】

## 製造XIV

## 2、3 - ジフロロ - 6 - メトキシ - 安息香酸の合成

## 【化63】



30

水酸化カリウム溶液(水20 ml中に3 g KOHを溶かした)に2、3 - ジフロロ - 6 - メトキシベンズアルデヒド(0.5 g、2.91 mmol)を加えた懸濁液に、過酸化水素水溶液(27.5% w/w、4 ml)を加え、次いで70 °Cで2時間加熱した。反応混合物を濃HClでpH 2の酸性にして、次いで酢酸エチルで洗浄した。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過し、減圧濃縮して、次いでトルエンで共沸すると、2、3 - ジフロロ - 6 - メトキシ安息香酸を白色固体(50.0 mg、91%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.08、分子イオンは全く観察されなかった)。

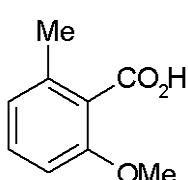
40

## 【0563】

## 製造XV

## 2 - メトキシ - 6 - メチル - 安息香酸の合成

## 【化64】



エタノール(20 ml)に2 - メトキシ - 6 - メチル - 安息香酸エチルエステル(5 g、25.77 mmol)を溶かした溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(2 N、20 ml)を加えた。反応混

50

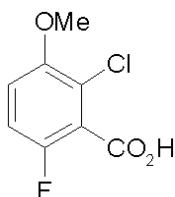
合物を 70 ℃ で 24 時間加熱した。水酸化ナトリウム(10 g、0.25 mmol)を反応混合物に加えて、得られる溶液を 70 ℃ でさらに 4 時間加熱した。エタノールを減圧溜去した。残渣を酢酸エチルと水に分配した。水溶液部分を濃 HCl で pH 2 の酸性として、次いで酢酸エチルで洗浄した。この有機層部分を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して、減圧濃縮すると、2-メトキシ-6-メチル安息香酸を淡黄色固体(3 g、70%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.21, [M + H]<sup>+</sup> 167.11)。

## 【0564】

## 製造XVI

## 2-クロロ-6-フロロ-3-メトキシ-安息香酸の合成

## 【化65】



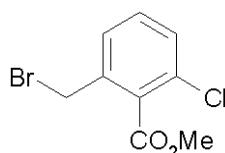
-70 ℃ で窒素気流下に 2-クロロ-4-フロロアニソール(1.9 ml、1.5 mmol)を THF(50 ml)溶かした溶液に、n-BuLi(1.62 M、1.3 ml、2.1 mmol)の溶液を滴下して加えた。添加後、反応混合物を -70 ℃ でさらに 1.5 時間攪拌した。ドライアイス数片を反応混合物に加えて、10 分間攪拌した。次いでドライアイスで約半分まで満たした 250 ml 容ビーカーに反応混合物を注いだ。反応混合物を次いで室温にまで暖まるまで放置して、酢酸エチルと水酸化ナトリウム水溶液(2 N)に分配した。水層部分を濃 HCl で pH 2 の酸性にし、次いで酢酸エチルで洗浄した。この有機層部分を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣を減圧下にトルエンで共沸させると、2-クロロ-6-フロロ-3-メトキシ-安息香酸を白色固体(2.9 g、95%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 1.91、分子イオンは全く観察されなかった)。

## 【0565】

## 製造XVII: 2-クロロ-6-ジメチルアミノメチル-安息香酸

## 段階 1.2 - プロモメチル-6-クロロ-安息香酸メチルエステルの合成

## 【化66】



2-クロロ-6-メチル安息香酸(5.8 g、34.0 mmol)をジクロロメタン(100 ml)に懸濁した。懸濁液に DMF(250 mg、3.4 mmol)を加えて、次いで塩化オキサリル(3.9 ml、44.2 mmol)を滴下した。得られる溶液を常温で 24 時間攪拌した。さらに DMF(250 mg、3.4 mmol)および塩化オキサリル(3.9 ml、44.2 mmol)を反応混合物に加えて、得られる溶液をさらに常温で 24 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をメタノール(100 ml)に溶解して、常温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水酸化ナトリウム水溶液(2 N)の間で分配した。有機層部分を水酸化ナトリウム水溶液(2 N)、次いで食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : ペトロール = 3 : 5)で精製すると 2-クロロ-6-メチル-安息香酸メチルエステルを黄色油状物(4.5 g、72%)として得た。

## 【0566】

2-クロロ-6-メチル-安息香酸メチルエステル(4.5 g、24.4 mmol)を CCl<sub>4</sub>(50 ml)に溶かした溶液に、N-プロモスクシンイミド(4.3 g、24.4 mmol)およびベンゾイルペルオキシド(50 mg、0.2 mmol)を加えて、得られる懸濁液を 70 ℃ で 24 時

10

20

30

40

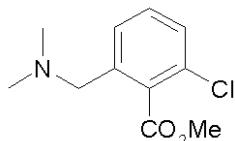
50

間加熱した。さらにベンゾイルペルオキシド(50 mg、0.2 mmol)を反応混合物に加えて、70でさらに3時間攪拌した。反応混合物を常温まで冷却して、濾過した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッショクロマトグラフィー(Biotage SP4、40 M、流速40 ml/分、ペトロール～EtOAc：ペトロール2：3グラジエント)で精製すると、2-ブロモメチル-6-クロロ-安息香酸メチルエステルを黄色油状物(6.2 g、97%)として得た。

## 【0567】

第2段階. 2-クロロ-6-ジメチルアミノメチル-安息香酸メチルエステルの合成

## 【化67】



10

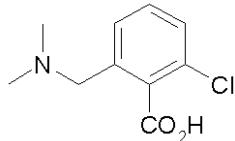
ジメチルアミンのエタノール溶液(5.6 M、13.6 ml)に、2-ブロモメチル-6-クロロ-安息香酸メチルエステル(2 g、7.6 mmol)を溶かした溶液を常温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと塩酸水溶液(1 N)に分配した。水層を水酸化ナトリウム水溶液(2 N)でpH 1.2の塩基性として、次いで酢酸エチルで分配した。有機層部分を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過して、減圧濃縮すると、2-クロロ-6-ジメチルアミノメチル-安息香酸メチルエステルを無色油状物(300 mg、17%)として得た。(LC/MS : R<sub>t</sub> 1.55, [M + H]<sup>+</sup> 228.10)。

20

## 【0568】

第3段階. 2-クロロ-6-ジメチルアミノメチル-安息香酸の合成

## 【化68】



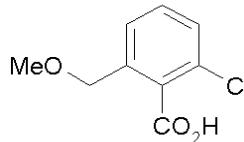
30

2-クロロ-6-ジメチルアミノメチル-安息香酸メチルエステル(300 mg、1.32 mmol)をメタノール(10 ml)に溶かした溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(2 N、10 ml)を加えて、得られる溶液を常温で1時間攪拌して、次いで50で72時間攪拌した。メタノールを減圧溜去して、残渣を塩酸(2 N)でpH 4の酸性として、次いで減圧濃縮した。残渣をメタノールおよびトルエンと共に減圧下に濃縮した。残渣をメタノールで粉碎して、濾過した。ろ液を減圧濃縮し、MeOH : EtOAc 1 : 4で粉碎して、次いで濾過した。ろ液を減圧濃縮すると、2-クロロ-6-ジメチルアミノメチル-安息香酸を白色固体(200 mg、71%)として得た。

## 【0569】

製造XVIII: 2-クロロ-6-メトキシメチル-安息香酸

## 【化69】



40

2-ブロモメチル-6-クロロ-安息香酸メチルエステル(2 g、7.60 mmol)をメタノール(20 ml)に溶かした溶液に、窒素下で水素化ナトリウム(912 mg、22.80 mmol)を加えた。反応混合物を50で2時間加熱した。常温まで冷却後、反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過して、減圧濃縮した。残渣をフラッショクロマトグラフィー(Biotage SP4、40 S、流速40 ml/分、グラジエント条件

50

、 E t O A c : ペトロール 3 : 1 7 ~ E t O A c : ペトロール 1 : 1 ) で精製すると、 2 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 安息香酸メチルエステルを無色油状物 ( 4 0 0 mg, 2 5 % ) として得た。

**【 0 5 7 0 】**

2 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 安息香酸メチルエステル ( 4 0 0 mg, 1 . 8 6 mmol ) をメタノール ( 1 0 ml ) に溶かした溶液に、水酸化ナトリウム ( 2 N, 1 0 ml ) 水溶液を加えて、得られた溶液を 5 0 ℃ で 2 4 時間攪拌した。さらに水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 N, 1 0 ml ) を加えて、反応混合物を 5 0 ℃ でさらに 2 4 時間加熱した。メタノールを減圧溜去した。残渣を酢酸エチルおよび水に分配した。水層を濃塩酸で pH 2 の酸性とし、次いで酢酸エチルに分配した。有機層を乾燥 ( M g S O 4 ) し、濾過して、減圧濃縮すると 2 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 安息香酸を白色固体 ( 3 4 0 mg, 9 1 % ) として得た。 ( L C / M S : R <sub>t</sub> 2 . 2 3 , [ M + N a ] <sup>+</sup> 2 2 3 . 1 1 )。

10

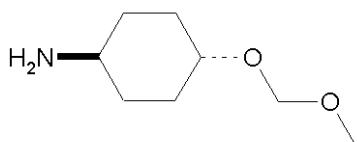
**【 0 5 7 1 】**

製造 XIX

4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( t r a n s - 4 - メトキシメトキシ - シクロヘキシル ) - アミドの合成

第 1 段階. t r a n s - 4 - メトキシメトキシ - シクロヘキシルアミンの合成

**【 化 7 0 】**



20

ジオキサン ( 5 0 ml ) 中で水素化ナトリウム ( 1 . 6 g, 4 0 mmol ) および t r a n s - 4 - ジベンジルアミノ - シクロヘキサノール ( 製造 I 、第 1 段階 ) ( 4 . 0 g, 1 3 . 6 mmol ) を 9 5 ℃ で 3 0 分間加熱した。常温に冷却後、クロロメチルメチルエーテル ( 3 ml, 4 0 mmol ) を加えて、反応混合物を常温で 5 時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、洗浄 ( 1 M N a O H 、食塩水 ) し、乾燥 ( M g S O 4 ) して、減圧濃縮すると、粗ジベンジル - ( t r a n s - 4 - メトキシメトキシ - シクロヘキシル ) - アミンを黄色ゲル ( 4 . 8 4 g ) として得た。 ( L C / M S : R <sub>t</sub> 2 . 0 1 , [ M + H ] <sup>+</sup> 3 4 0 . 2 8 )。

30

**【 0 5 7 2 】**

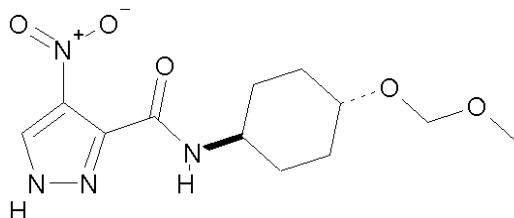
粗ジベンジル - ( t r a n s - 4 - メトキシメトキシ - シクロヘキシル ) - アミンをエタノール ( 1 0 0 ml ) に溶かした。水酸化パラジウム / カーボン ( 2 0 %, 2 . 5 g ) を窒素気流下で加えて、反応混合物をパール水素化装置 ( Parr hydrogenator ) にて 4 8 psi の水素で 5 時間振とうした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト <sup>T M</sup> を通し、さらに酢酸エチルで洗浄して、ろ液を減圧濃縮すると、 t r a n s - 4 - メトキシメトキシ - シクロヘキシルアミンを粘性白色固体 ( 2 . 9 5 g ) として得た。 ( <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z, MeOD-d<sub>4</sub> ) 4 . 6 ( s, 2H ), 3 . 5 ( m, 1H ), 3 . 3 5 ( s, 3H ), 2 . 7 ( m, 1H ), 1 . 9 - 2 . 1 ( m, 4H ), 1 . 2 - 1 . 4 ( m, 4H ) )。

**【 0 5 7 3 】**

第 2 段階. 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( t r a n s - 4 - メトキシメトキシ - シクロヘキシル ) - アミドの合成

40

**【 化 7 1 】**



4 - ニトロ - 3 - ピラゾールカルボン酸 ( 2 . 3 2 g, 1 4 . 8 mmol ) 、 t r a n s - 4 - アミ

50

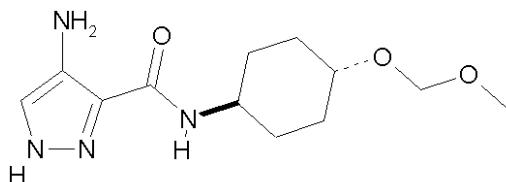
ノシクロヘキサノール(2.95 g、18.5 mmol)、EDAC(3.55 g、18.5 mmol)およびHOBT(2.50 g、18.5 mmol)をDMF(75 ml)に加えた混合物を常温で16時間搅拌した。混合物を减压浓缩し、饱和炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルに分配した。有機層を洗净(水、食塩水)し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、减压浓缩すると、黄色油状物(3.25 g)を得た。そしてそれをカラムクロマトグラフィーにより精製し、0~100% EtOAc/石油エーテル、次いで1~25% MeOH/EtOAcで溶出すると、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(trans-メトキシメトキシ-シクロヘキシル)-アミドを淡黄色固体(1.25 g)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.11, [M+H]<sup>+</sup> 297.25)。

【0574】

10

第3段階.4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(trans-4-メトキシメトキシ-シクロヘキシル)-アミド

【化72】



4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(4-メトキシメトキシ-シクロヘキシル)-アミド(1.25 g、4.2 mmol)をDMF(100 ml)に溶かした溶液を10%パラジウム炭素(0.125 g)で処理して、次いで水素下に室温室圧で5時間振とうした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト<sup>TM</sup>でろ過し、さらに酢酸エチルで洗净して、ろ液を減压浓缩すると、粗4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(4-メトキシメトキシ-シクロヘキシル)-アミドtrans-4-メトキシメトキシ-シクロヘキシルアミンを褐色油状物(1.45 g)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 1.41 [M+H]<sup>+</sup> 269.37)。

20

【0575】

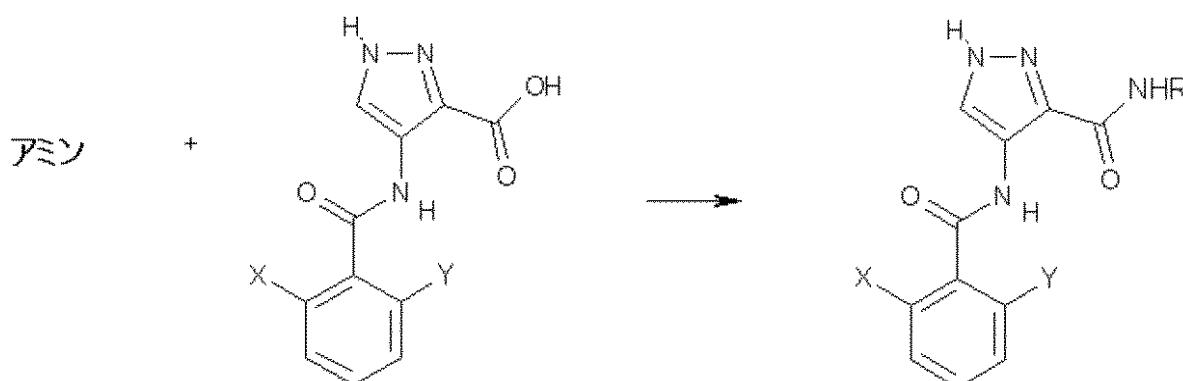
一般的操作

一般的操作A

ピラゾールカルボン酸からアミドの製造

30

【化73】



40

適當なベンゾイルアミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.50 mmol)、EDAC(104 mg、0.54 mmol)、HOBT(73.0 mg、0.54 mmol)および対応するアミン(0.45 mmol)をDMF(3 ml)に加えた混合物を常温で16時間搅拌した。混合物を减压浓缩して、残渣をEtOAcに溶かし、饱和重炭酸水素ナトリウム水、水そして食塩水で順次洗净した。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、减压浓缩すると、所望の生成物を得た。

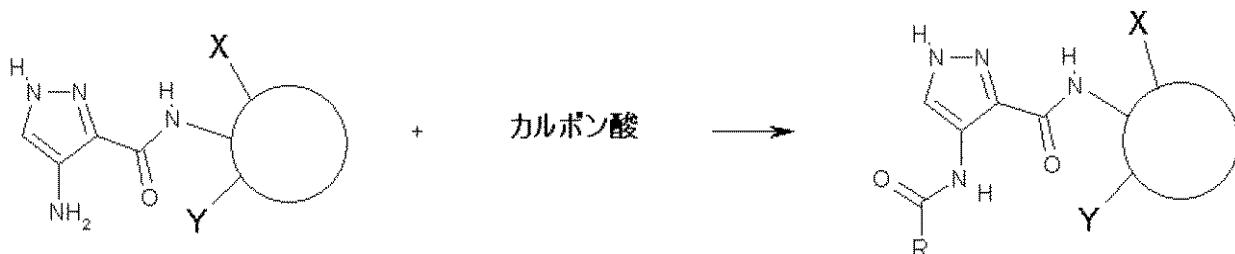
【0576】

一般的操作B

アミノ-ピラゾールからアミドの製造

50

## 【化74】



適切な4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(0.23mmol)、EDAC(5.2mg; 0.27mmol)およびHOBT(3.7mg; 0.27mmol)を5mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶かした溶液に攪拌下に対応するカルボン酸(0.25mmol)を加えて、混合物を次いで一晩室温で放置した。反応混合物から溶媒を溜去して、残渣を分取用LC/MSで精製すると、生成物を得た。

10

20

40

## 【0577】

## 一般的操作法C

4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミドの合成

4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(13.4mg、0.50mmol)、アミン(0.45mmol)、EDAC(10.4mg、0.54mmol)およびHOBT(73.0mg、0.54mmol)をDMF(3ml)に加えた混合物を常温で16時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をEtOAcに溶かして、飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄した。有機層部分を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮すると、4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド類を得た。

20

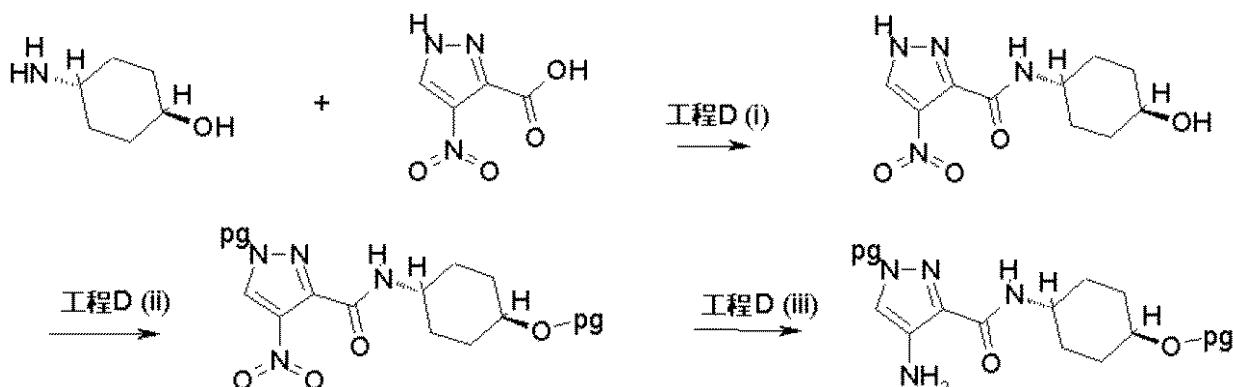
30

## 【0578】

## 一般的操作法D

4-被保護アミノ-ピラゾール-3-イルカルボン酸4-ヒドロキシ-シクロヘキシリアミドの製造

## 【化75】



pg = 保護基

## 工程D(i) :

4-ニトロ-3-ピラゾールカルボン酸(4.98g、31.7mmol)、trans-4-アミノシクロヘキサノール(3.65g、31.7mmol)、EDAC(6.68g、34.8mmol)およびHOBT(4.7g、34.8mmol)をDMF(120ml)に加えた混合物を常温で16時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶かして、5%クエン酸、飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄した。生成物は主としてクエン酸洗浄液中に認められ、そしてそれを塩基として、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して、濃縮すると、白色固体を得られ、そしてそれをCHCl<sub>3</sub>で粉碎すると、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸4-ヒドロキシ-シクロヘキシリアミドを得た。

40

50

ヘキシリアミド 1.95 g を得た。(L C / M S : R<sub>t</sub> 1.62, [M + H]<sup>+</sup> 255)。

【0579】

工程 D(ii) :

テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル保護基の導入

4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 4 - ヒドロキシシクロヘキシリアミド(1.95 g; 7.67 mmol)を T H F (50 ml)およびクロロホルム(100 ml)の混液に溶かした溶液を 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン(1.54 ml, 15.34 mmol)および p - トルエンスルホン酸モノハイドリド(100 mg)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、次いで全体として過剰のピラン(0.9 ml)を加えて反応を完了させた。反応混合物を D C M で希釈して、飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄した。得られる溶液を減圧濃縮し、Biotageカラムクロマトグラフィーに供し、ヘキサン(2カラムの長さ)、続いて 30% 酢酸エチル : ヘキサン(10カラム長さ)、70% 酢酸エチル : ヘキサン(10カラム長さ)で溶出すると、4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸[4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - シクロヘキシリ] - アミドを 1.25 g 得た。(L C / M S : R<sub>t</sub> 2.97, [M + H]<sup>+</sup> 423)。

10

【0580】

工程 D(iii) :

4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸[4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - シクロヘキシリ] - アミド(0.3 g; 0.71 mmol)をメタノール(25 ml)に溶かした溶液を 10% パラジウム / 炭素(30 mg)で処理し、次いで室温常圧で一晩水素添加した。触媒を濾過し、メタノールで 3 回洗浄した。ろ液を減圧濃縮すると、所望の生成物を 0.264 g 得た。(L C / M S : R<sub>t</sub> 2.39, [M + H]<sup>+</sup> 393)。

20

【0581】

一般的操作方法 E

4 - (2,6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミドの合成

4 - (2,6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(製造 IX)(6.5 g, 21.6 mmol)、アミン(23.8 mmol)、EDC(5.0 g, 25.9 mmol)および HOBt(3.5 g, 21.6 mmol)を DMF(75 ml)に加えた混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して、残渣を酢酸エチル(100 ml)と飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮した。残渣を 5% MeOH ~ DCM (~ 30 ml)に溶かした。不溶物を濾取して、DCMで洗浄して、減圧乾燥すると、4 - (2,6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミドを得た。必要に応じて、ろ液を減圧濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc / ヘキサン 1 : 2 ~ EtOAc までグラジエント溶出で精製すると、さらなるアミドを得た。

30

【0582】

一般的操作方法 F

4 アミノ - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミドからの尿素の製造

4 - アミノ - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミドまたはその保護した誘導体(0.2 mmol)をトルエン(2 ml)に溶かした溶液に適切に置換されたフェニルイソシアネート(0.24 mmol)を加えた。反応混合物を 70 度で 1 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈して、水および食塩水で順次洗浄した。得られる溶液を減圧濃縮すると油状物を得、あるいは硫酸マグネシウムで乾燥すると、所望の尿素を得た。

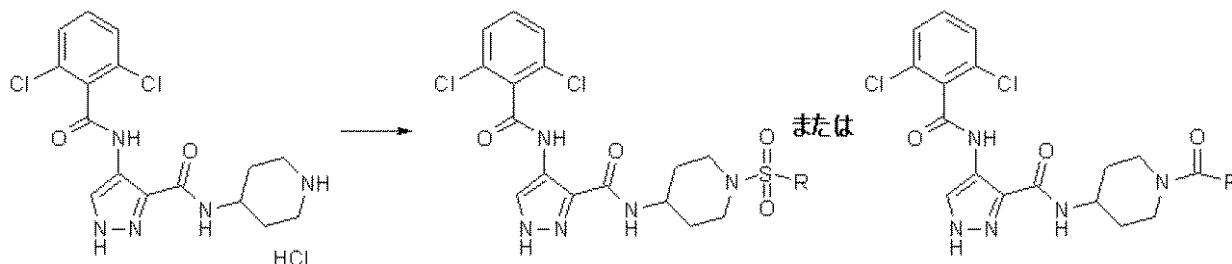
40

【0583】

一般的操作方法 G

ペリジン類のスルホン化またはアシリ化

## 【化76】

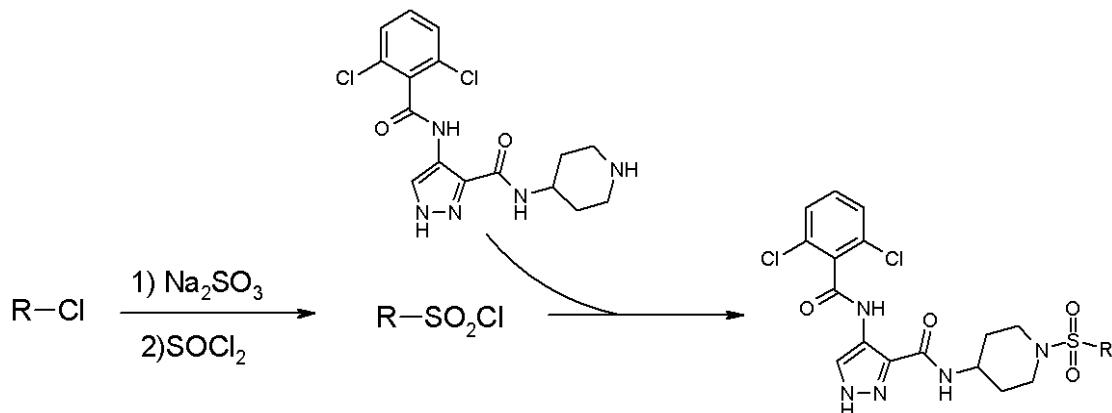


4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミン)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩(製造X)(1mmol)をアセトニトリル(10ml)に加えた混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(2.2mmol)を加え、続いて適切なスルホニルクロライドまたは酸クロライド(1mmol)を加えた。混合物を常温で16時間攪拌して、次いで減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、両層を分離して、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮すると、所望のスルホンアミドまたはアミド誘導体を得た。

## 【0584】

一般的操作方法H

## 【化77】



20

30

塩化アルキル(10mmol)と亜硫酸ナトリウム(15mmol)を1,4-ジオキサン／水(1:1、16ml)に加えた混合物を16時間加熱還流し、常温になるまで冷却放置して、次いでトルエンとの共沸(x3)により減圧濃縮した。残渣に塩化チオニル(10ml)およびDMF2滴を加え、混合物を2時間加熱還流し、常温になるまで放冷し、次いでトルエンとの共沸により減圧濃縮した。残渣をEtOAcと水に分配し、両層を分離して、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮すると、所望の塩化スルホニル誘導体を得た。

## 【0585】

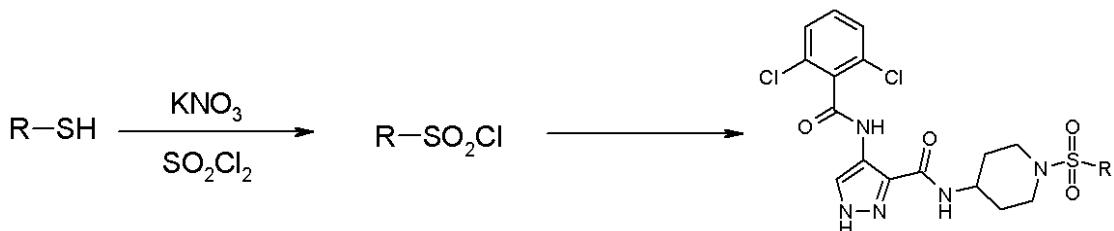
4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩化物(製造X)(2mmol)をアセトニトリル(10ml)に加えた混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(4.2mmol)を加え、続いて適切な塩化スルホニル(約2mmol)を加えた。混合物を常温で16時間攪拌して、次いで減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、両層を分離し、有機層部分を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮すると、所望のスルホンアミド誘導体を得た。

## 【0586】

一般的操作方法I

40

## 【化78】



チオール(5 mmol)を0℃でアセトニトリル(50 ml)に溶かした溶液に、硝酸カリウム(12.5 mmol)を加え、続いて塩化スルフリル(12.5 mmol)を滴下して加えた。混合物を0℃で2時間攪拌して、混合物に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えて中和した。混合物をEtOAcで抽出し、両層を分離して、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮すると、所望の塩化スルホニルを得た。

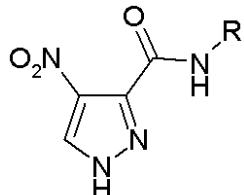
## 【0587】

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩(製造X)(2 mmol)をアセトニトリル(10 ml)に加えた混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(4.2 mmol)を加え、続いて適切な塩化スルホニル(約2 mmol)を加えた。混合物を常温で16時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、両層を分離して、有機層部分を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮すると所望のスルホンアミド誘導体を得た。

## 【0588】

一般的操作方法J4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミドの製造工程J(i).4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミドの製造

## 【化79】

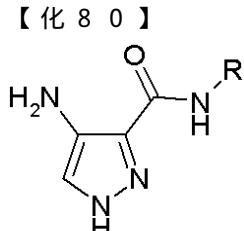


アミンRNH<sub>2</sub>(70 mmol、1.1当量)、EDC(14.6 g; 76.4 mmol、1.2当量)およびHOBT(10.3 g; 76.4 mmol、1.2当量)をDMF(250 ml)に溶かした溶液に攪拌下に、4-ニトロピラゾール-3-カルボン酸(10 g; 63.66 mmol、1当量)を加え、次いで室温で一晩攪拌した。溶液を減圧下に溶媒溜去し、残渣を酢酸エチル/飽和食塩水で粉碎した。得られる固体を濾取し、2 M塩酸で洗浄し、次いで減圧下に乾燥すると、アミド化合物15.5 gを得た。

## 【0589】

工程J(ii).4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(4-フロロ-フェニル)-アミド

## 【化80】



工程J(i)の4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(15 g)をエタノール200 mlに溶解し、窒素気流下に10%パラジウム炭素1.5 gで処理し、次いで室温室圧で一晩水素添加した。触媒をセライトで濾別して、濾液を濃縮した。粗生成物をアセ

10

20

30

40

50

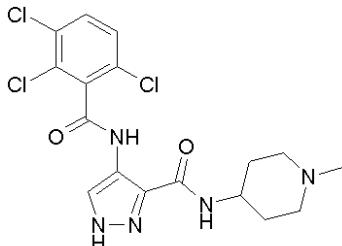
トン / 水(100ml : 100ml)に溶解して、アセトンをゆっくりと溜去した後、生成物を固体として濾取した。

### 【0590】

#### 実施例1

4-(2,3,6-トリクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メチル-ピリミジン-4-イル)-アミドの合成

### 【化81】



10

2,3,6-トリクロロ安息香酸(282mg、1.25mmol)を塩化チオニル(4ml)に加えた混合物を3時間加熱還流し、次いでトルエン(x3)との共沸により減圧濃縮した。残渣をジオキサン(8ml)に溶かして、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メチル-ピリミジン-4-イル)-アミド(283mg、1mmol)を加え、続いてトリエチルアミン(280μl、2mmol)を加えた。混合物を常温で14時間攪拌し、減圧濃縮して、残渣をEtOAcと飽和NaHCO<sub>3</sub>の間で分配した。両層を分離して、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮した。残渣を分取用LC/MSにより精製すると、標題化合物を白色結晶(60mg)として得た。(LC/MS: r.t. 2.06分; m/z 430)。

20

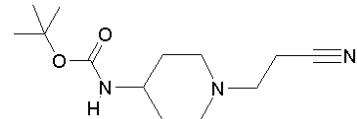
### 【0591】

#### 実施例2

4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(2-シアノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-アミドの合成

2A.[1-(2-シアノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

### 【化82】



30

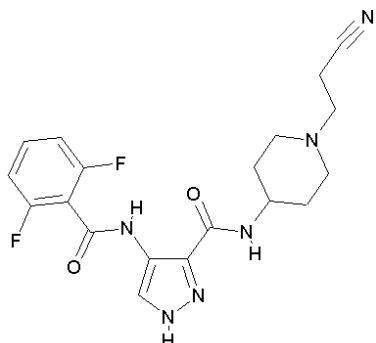
4-Boc-アミノ-ピペリジン(1.0g、5mmol)、3-ブロモ-プロピオンニトリル(0.80g、6mmol)および炭酸カリウム(1.04g、7.5mmol)をTHF(15ml)に加え、16時間加熱還流した。反応混合物を常温まで冷却し、水に注いで、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を洗浄(食塩水)し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮すると、クリーム状固体を得た。NMRによると、一部が所望の生成物に変換していたことを明かした。得られた固体をTHF(15ml)に再び溶解して、さらに3-ブロモ-プロピオンニトリル(0.80g、6mmol)を加え、続いてカリウムtert-ブトキシド(0.84g、7.5mmol)を加えた。反応混合物をさらに16時間加熱還流し、常温まで冷却し、水に注いで、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を洗浄(食塩水)し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮すると[1-(2-シアノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを黄色固体(0.704g、56%)として得た。

40

### 【0592】

2B.4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(2-シアノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

## 【化 8 3】



10

[1 - (2 - シアノ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル(0.230 g、0.9 mmol)をTFA : DCM 1 : 5の混液(3 ml)中で20分間攪拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、減圧濃縮して、残渣をメタノールで2回減圧下に再濃縮すると、黄色油状物を得た。これに4 - (2,6 - ジフロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(製造XI)(200 mg、0.75 mmol)、EDC(173 mg、0.9 mmol)、HOBT(122 mg、0.9 mmol)およびDMF(4 ml)を加えた。反応混合物を16時間常温で攪拌し、減圧濃縮して、酢酸エステルと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に分配した。有機層を洗浄(水、食塩水)し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SP4 - biotage)で精製し、100%酢酸エチル～5%メタノール / 酢酸エチルで溶出すると、4 - (2,6 - ジフロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸[1 - (2 - シアノ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミドを灰白がかった固体(55 mg、18%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 1.79, [M + H]<sup>+</sup> 403.23)。

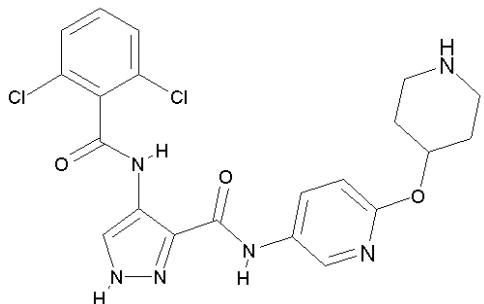
20

## 【0593】

## 実施例3

4 - (2,6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸[6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

## 【化 8 4】



30

4 - {4 - [(ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル(この出発物質については実施例45参照)(260 mg、0.45 mmol)をHCl / ジオキサン中(4 M、10 ml)に溶かした溶液を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をトルエン : メタノール混合液(1 : 1)で共沸した。残渣をエーテルで粉碎して、濾過すると、4 - (2,6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸[6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリジン - 3 - イル] - アミド塩酸塩を白色固体(213 mg、93%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.10, [M + H]<sup>+</sup> 475.22)。

40

## 【0594】

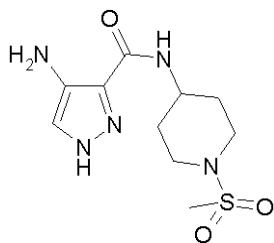
## 実施例4

4 - (2 - クロロ - 6 - フロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドの製造

50

4 A . 4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル)アミド

【化 8 5】



10

4 - (N - BOCアミノ)ピペリジン(2.5 g、12.5 mmol)をジクロロメタン(30 ml)に溶かした溶液に、トリメチルアミン(2.1 ml、15.0 mmol)を加えて、次いで塩化メタンスルホニル(1.06 ml、13.8 mmol)を滴下した。生成した溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと水に分配した。有機部分を水、2N HCl、食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過して、減圧濃縮すると、4 - (N - BOC - アミノ) - 1 - メタンスルホニルピペリジンを白色結晶(3.1 g、89%)として得た。

【0595】

4 - (N - BOC - アミノ) - 1 - メタンスルホニルピペリジン(3.1 g、11.15 mmol)をHCl / ジオキサン(4 M、40 ml)に溶かした溶液を室温で24時間攪拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣をトルエン : メタノール混合液(1 : 1)で共沸すると、1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルアミン塩酸塩の白色結晶(2.4 g、100%)を得た。

20

【0596】

1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルアミン塩酸塩(2.4 g、11.1 mmol)、4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1.8 g、11.1 mmol)、EDC(2.6 g、13.5 mmol)、HOBT(1.8 g、13.3 mmol)およびトリエチルアミン(3.4 ml、24.6 mmol)をDMF(30 ml)に溶かした溶液を室温下に24時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過して、減圧濃縮すると4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを淡オレンジ色固体(1.7 g、48%)として得た。

30

【0597】

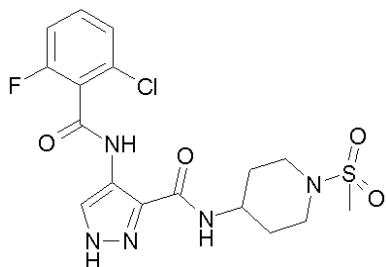
4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル)アミド(1.7 g、5.36 mmol)を窒素下でエタノール(20 ml)に溶かした溶液に、10%パラジウム / 炭素(150 mg)を加えて、次いでRTPで2時間水素添加した。さらにパラジウム / 炭素(150 mg)を加えて、得られる懸濁液を RTP でさらに2時間水素添加した。反応混合物をセライトによりろ過した。ろ液を減圧濃縮すると、4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル)アミドを黄色 / 褐色油状物(1.5 g、98%)として得た。(LC / MS : R<sub>t</sub> 0.33, [M + H]<sup>+</sup> 288.21)。

40

【0598】

4 B . 4 - (2 - クロロ - 6 - フロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル)アミド

## 【化 8 6】



4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル)アミド (150 mg、5.23 mmol)、2 - クロロ - 6 - フロロ安息香酸 (91 mg、0.523 mmol)、HOBt (85 mg、0.627 mmol) および EDC (120 mg、0.627 mmol) を DMF (10 ml) に溶かした溶液を常温で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc および飽和重炭酸水素ナトリウムに分配した。有機層を水 ( $\times 2$ )、食塩水で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、ろ過して、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biogel SP4、25 S、流速 2.5 ml / 分、EtOAc / ペトロール (1 : 1) ~ EtOAc のグラジエント) により精製すると、4 - (2 - クロロ - 6 - フロロ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを白色固体 (25 mg、11%) として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.57, [M + H]<sup>+</sup> 444.22)。

10

20

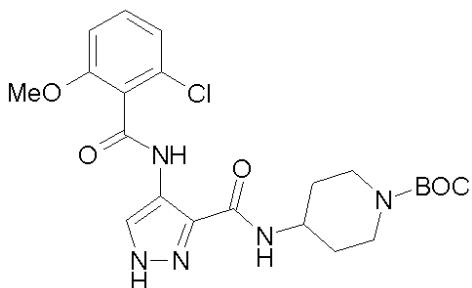
## 【0599】

## 実施例 5

4 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 - メチルスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドの製造

5A. 4 - { [4 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【化 8 7】



30

2 - メトキシ - 6 - クロロベンゾニトリル (1.0 g、5.97 mmol) を水酸化カリウム水溶液 (水 20 ml 中に KOH 3 g) に加えた懸濁液に、過酸化水素水 (30% w/w) 4 ml を加えた。反応混合物を 70 度で 20 時間加熱し、次いで 100 度で 6 時間加熱した。反応混合物を常温まで冷却すると、白色懸濁液を得た。反応混合物を濾過すると、白色固体を得た。固体をアセトニトリル (2 ml) に溶解して、得られた溶液に注意深く濃硫酸 (10 ml) を加えた。反応混合物を 30 度以下で 30 分間攪拌した。亜硝酸ナトリウム (2.58 g、3.7 mmol) を少量ずつ反応混合物に加えた。反応混合物を常温で 16 時間攪拌して、次いで氷に注いだ。次いで、氷との混合物を EtOAc ( $\times 3$ ) で洗浄した。有機部分を併せ、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、濾過して、減圧濃縮すると、2 - クロロ - 6 - メトキシ安息香酸 (786 mg、71%) を得た。

40

## 【0600】

4 - [4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 mg、0.324 mmol)、2 - クロロ - 6 - メトキシ安息香酸 (60 mg、0.324 mmol)、EDC 75 mg (0.389 mmol) および HOBt (53 mg、0.389 mmol) を攪拌下に DMF (5 ml) に溶かした溶液を 48 時間 70 度攪拌

50

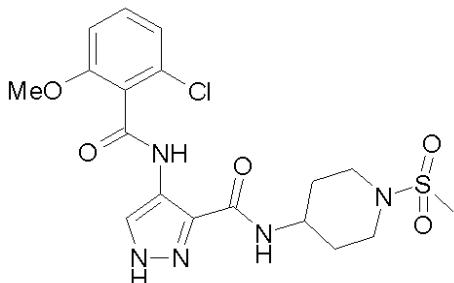
した。反応混合物を EtOAc (50ml)で希釈し、飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液、水 (×3)、そして食塩水で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、濾過して、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP4、25S、流速 2.5ml/分、EtOAc / ペトロール (1:1) ~ EtOAc のグラジエント)により精製すると、4-[4-(2-クロロ-6-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色固体 (100mg、6.5%) として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 3.18, [M+H]<sup>+</sup> 478.29)。

## 【0601】

5B.4-(2-クロロ-6-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド

10

## 【化88】



4-[4-(2-クロロ-6-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (100mg、0.21mmol) を HCl / ジオキサン (4M、10ml) に溶解して、常温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣をトルエン : メタノール混合液 (1:1) で共沸させた。残渣をジクロロメタン (10ml) および DMF (1ml) に溶解した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (8.4μl、0.46mmol) および塩化メタンスルホニル (1.7μl、0.21mmol) を加えた。反応混合物を常温で 30 分間攪拌して、次いで先ずフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SP4、25S、流速 2.5ml/分、EtOAc ~ EtOAc / ペトロール (1:1) のグラジエント) により精製して、次いでエーテル中で粉碎すると、4-(2-クロロ-6-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドを白色固体 (34mg、36%) として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.56, [M+H]<sup>+</sup> 456.23)。

20

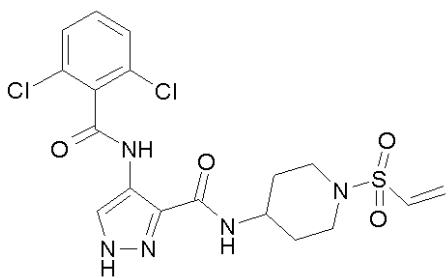
## 【0602】

## 実施例 6

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(2-ジメチルアミノ-エタンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-アミドの製造

6A.4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-エタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド

## 【化89】



40

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩 (製造 X) (2g、4.78mmol) を DMF (20ml) に溶かした溶液にトリエチルアミン (2.7ml、19.12mmol)、次いで 2-クロロ-1-エタンスルホニルクロライド (0.5ml、4.78mmol) を加えた。反応混合物を常温で 30 分間攪拌し

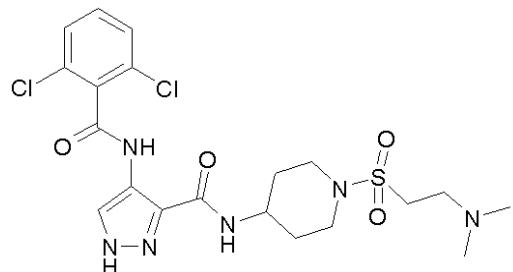
50

た。さらに2-クロロ-1-エタンスルホニルクロライド(175 μl、1.67 mmol)を加えて、反応混合物を常温でさらに1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈して、水(×3)、次いで食塩水で洗浄した。有機部分を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過して、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP4、40S、流速40ml/分、EtOAc/ペトロール(1:1)~EtOAcのグラジエント)により精製すると、4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-エタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドを白色固体(500mg、22%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.94, [M+H]<sup>+</sup> 472.15)。

## 【0603】

6B.4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(2-ジメチルアミノ-エタンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

## 【化90】



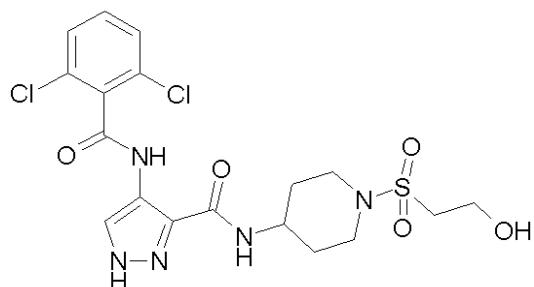
4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-エタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド(100mg、0.212mmol)をエタノール性ジメチルアミン(10ml、35%w/v)に溶かした溶液を常温で10分間攪拌した。溶媒を減圧溜去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP4、25S、流速25ml/分、MeOH/DCM(1:20)~MeOH/DCM(1:10)のグラジエント)により精製すると、4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(2-ジメチルアミノ-エタンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-アミドを白色固体(30mg、27%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.16, [M+H]<sup>+</sup> 517.22)。

## 【0604】

## 実施例7

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(2-ヒドロキシ-エタンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-アミドの製造

## 【化91】



4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-エタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド(実施例6A)(100mg、0.212mmol)を窒素下でTHF(10ml)に溶かした溶液に、ボラン・ジメチルスルフィドをTHFに溶かした溶液(2M、106μl、0.212mmol)を加えた。得られた溶液を室温下に30分間攪拌した。過酸化水素水(5ml、30%w/v)および水酸化ナトリウム水溶液(5ml、2N)を反応混合物に加えた。反応混合物を24時間常温で攪拌した。反応混合物をEtOAcと水に分配した。有機部分を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過して、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP4、25S、流速25ml/分、EtOAc

10

20

30

40

50

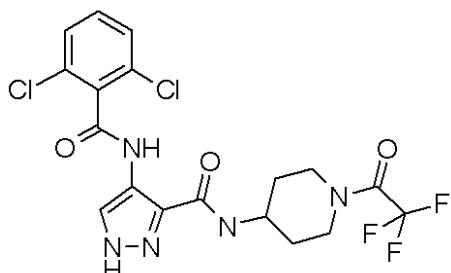
/ ペトロール(1 : 1)～E t O A c のグラジエント)により精製すると、4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(2-ヒドロキシ-エタンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-アミドを白色固体(10mg、10%)として得た。(L C / M S : R<sub>t</sub> 2.66, [M + H]<sup>+</sup> 490.16)。

## 【0605】

## 実施例8

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(2,2,2-トリフロロアセチル)-ピペリジン-4-イル]-アミドの合成

## 【化92】



10

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩(製造X)(0.3g、0.71mmol)およびトリエチルアミン(0.213ml、1.42mmol)をT H F(5ml)に加えた懸濁液にトリフロロ酢酸無水物(0.1ml、0.71mmol)を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌した。粗生成物をE t O A cと水に分配し、有機層をM g S O<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで粉碎し、標題化合物を淡黄色固体として得た(0.1g、30%)。(L C / M S : R<sub>t</sub> 2.96, [M + H]<sup>+</sup> 478)。

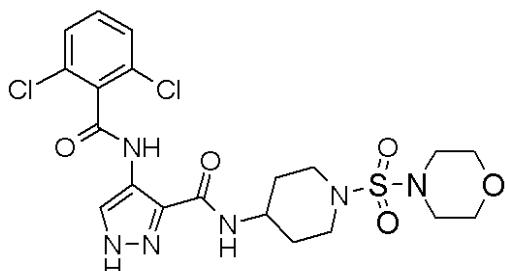
20

## 【0606】

## 実施例9

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1-(モルホリン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-アミドの合成

## 【化93】



30

塩化モルホリン(0.5g、4mmol)にトリエチルアミン(6ml、40mmol)を加えて、混合物を室温で15分間攪拌した。クロロホルム(10ml)を加え、混合物を-5℃に冷却して、温度を0℃以下に維持しながらクロロスルホン酸(0.266ml、4mmol)を滴下して加えた。クロロホルムを減圧蒸留して、混合物を0.03mol NaOH / 水16mlで処理した。溶液を濃縮乾固させ、モルホリン-4-スルファミン酸ナトリウムを得た。粗材料を1,2-ジクロロエタン(5ml)に溶解して、P O C l<sub>3</sub>(0.7ml、8mmol)を加えた。反応混合物を80℃で18時間加熱した。次いで、石油エーテルおよびE t O A cを混合物に加えて、固体を濾別した。濾液を濃縮乾固させると、モルホリンスルファモイルクロライドを得た。得られる粗材料をD C M(30ml)に溶解し、トリエチルアミン(1ml、10mmol)を加え、続いて4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩(製造X)(1g、4mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いでジオキサン(5ml)を加えて、50℃で3時間加熱した。粗生成物をE t O A cと水に分配した。有機層をM g S O<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過

40

50

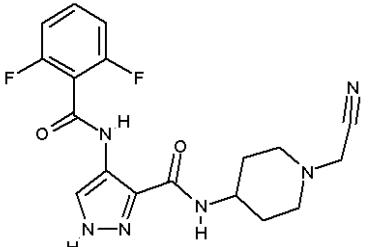
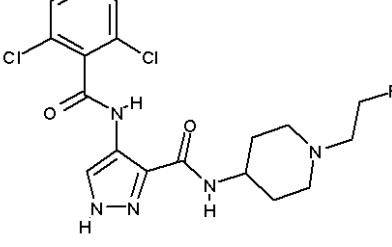
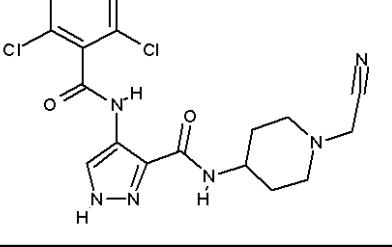
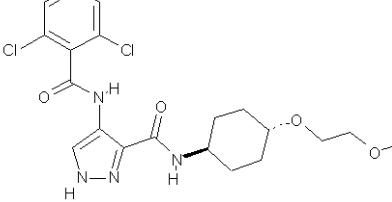
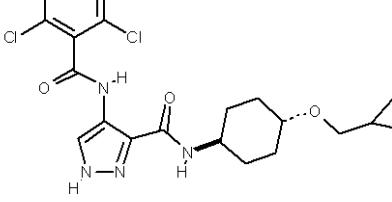
して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーで精製し、*E t O A c* : ヘキサン 1 : 2 ~ 1 0 0 % *E t O A c* のグラジエントで溶出すると、標題化合物を白色固体(130mg、3工程で10%)として得た。(L C / M S : R<sub>t</sub> 2.80、[M + H]<sup>+</sup> 531)。

## 【0607】

実施例 10 - 134

上述した方法を用いて、実施例 18 ~ 138 の化合物が製造された。以下の表には、反応物質および条件についてのいかなる修正(もしあれば)とともに、各事例に用いられる一般的操作方法は、それぞれの実施例に与えられる。

【表 17】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
10		実施例 2、工程A：ブロモアセトニトリル、KOTBu、1時間加熱還流。	[M+H] <sup>+</sup> 389.18 R <sub>t</sub> 2.2 6
11		実施例 2、工程A：1-ブロモ-2-フロロエタン、K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 、16時間加熱還流。工程B：カップリングで使用される4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(製造IX、工程1)。	[M+H] <sup>+</sup> 428.30 R <sub>t</sub> 1.9 1
12		実施例 2、工程A：ブロモアセトニトリル、K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 、16時間加熱還流。工程B：カップリングで使用される4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(製造IX、工程1)。	[M+H] <sup>+</sup> 421.25 R <sub>t</sub> 2.4 4
13		trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシルアミン(製造I)を使用する一般的操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 455.33 R <sub>t</sub> 2.7 4
14		製造I、ただし工程2で(ブロモメチル)シクロプロパンを使用し、次いで一般的操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 451.28 R <sub>t</sub> 3.1 2

## 【0608】

【表18】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
15		製造I、ただし工程2で1-ブロモ-2-メチルプロパンを使用し、次いで一般的操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 453.28 R <sub>t</sub> 3.4 5
16		製造I、ただし工程2でメトキシメチルクロライドを使用し、次いで一般的操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 441.21 R <sub>t</sub> 2.8 8
17		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで2-エトキシ安息香酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 387.27 R <sub>t</sub> 2.9 4
18		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで2-フロロ-6-メトキシ安息香酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 391.32 R <sub>t</sub> 2.6 1
19		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで2-クロロ-6-フロロ安息香酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 395.27 R <sub>t</sub> 2.7 1

【0609】

【表19】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
20		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで5-メチル-1-イソオキサゾール-3-カルボン酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 384.29 R <sub>t</sub> 2.5 6
21		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで2-ジフロロメトキシ安息香酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 409.29 R <sub>t</sub> 2.8 4
22		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いでフラン-2-カルボン酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 333.25 R <sub>t</sub> 2.4 5
23		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いでベンゾ[c]イソオキサゾール-3-カルボン酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 384.28 R <sub>t</sub> 2.8 1
24		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いでシアノ-シクロプロピル-酢酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 346.30 R <sub>t</sub> 2.5 1

10

20

30

【0610】

40

【表20】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
25		製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで2-クロロ-6-メトキシ安息香酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 407.19 R <sub>t</sub> 2.8 5
26		製造I、ただし工程2でN-(2-クロロエチル)モルホリンを使用し(ジオキサン中その塩酸塩をNEt <sub>3</sub> で処理して実施した)、次いで一般的操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 510.23 R <sub>t</sub> 1.9 9
27		製造I、ただし工程2で2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピランおよび工程3で溶媒としてDMFを使用し、次いで一般的操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 495.24 R <sub>t</sub> 3.0 6
28		製造I、ただし工程2でヨードエチルを使用し、次いで一般的操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 425.15 R <sub>t</sub> 2.9 6
29		塩化アセチルを用いる一般的操作方法G。	[M+H] <sup>+</sup> 424 R <sub>t</sub> 2.4 4

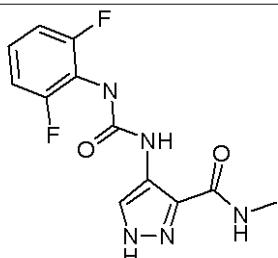
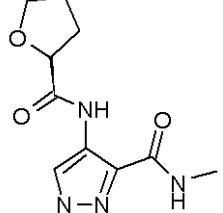
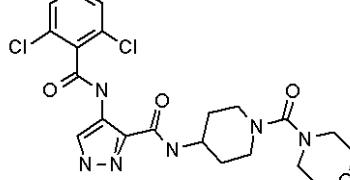
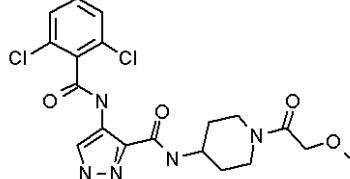
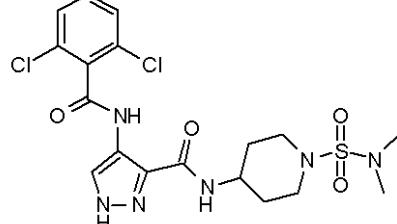
【0611】

【表21】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
30		1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-スルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。分取LC/MSによる精製。	[M+H] <sup>+</sup> 540 R <sub>t</sub> 2.5 1
31		トリフロロメチルスルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。カラムクロマトグラフィー[P.E.-EtOAc (1:1~0:1)]による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 514 R <sub>t</sub> 3.2 1
32		2, 2, 2-トリフロロエタンスルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。カラムクロマトグラフィー[P.E.-EtOAc (1:1~0:1)]による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 528 R <sub>t</sub> 3.0 4
33		シクロプロピルスルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。熱スラリー[EtOAc-MeOH (4:1)]による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 486 R <sub>t</sub> 2.7 6
34		一般的な操作方法J(i)(メチルアミン塩酸塩を使用)および工程(ii)、続いて一般的な操作方法B(5-メタノスルホニル-2-メトキシ-安息香酸を使用)。	[M+H] <sup>+</sup> 353 R <sub>t</sub> 2.1

【0612】

【表22】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
35		一般的操作方法J(i)(メチルアミン塩酸塩を使用)および工程(ii)、続いて一般的操作方法F(2,6-ジフロロフェニルイソシアネートを使用)。	[M+H] <sup>+</sup> 296 R <sub>t</sub> 2.1 7
36		一般的操作方法J(i)(メチルアミン塩酸塩を使用)および工程(ii)、続いて一般的操作方法B((S)-(-)-2-テトラヒドロフランカルボン酸を使用)。	[M+H] <sup>+</sup> 239 R <sub>t</sub> 1.8 3
37		一般的操作方法G(4-モルホリンカルボニルクロライドを使用)。DCM/Et <sub>2</sub> Oから結晶化。	[M+H] <sup>+</sup> 495 R <sub>t</sub> 2.5 6
38		一般的操作方法G(メトキシアセチルクロライドを使用)。DCM/Et <sub>2</sub> Oから結晶化。	[M+H] <sup>+</sup> 454 R <sub>t</sub> 2.4 4
39		一般的操作方法G(ジメチルスルファモイルクロライドを使用)。カラムクロマトグラフィー、MeOH/DCM(2%~5%)による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 489 R <sub>t</sub> 2.8 6

【0613】

【表23】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
4.0		一般的操作方法E、ただしジエチルエーテル中で粉碎による生成物の精製。アミンとして4-(4-メチルピペラジノ)-アニリンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 473.15 R <sub>t</sub> 2.1 5
4.1		一般的操作方法C、ただしエーテル中で粉碎による精製。アミンとして4-(4-メチルピペラジノ)-アニリンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 441.23 R <sub>t</sub> 2.0 6
4.2		一般的操作方法E、ただしエーテル：ペトロール(1:1)中で粉碎による精製。アミンとして4-モルホリノアニリンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 460.09 R <sub>t</sub> 3.0 0
4.3		一般的操作方法C、ただしエーテル：ペトロール(1:1)中で粉碎による精製。アミンとして4-モルホリノアニリンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 428.18 R <sub>t</sub> 2.9 4
4.4		一般的操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとして3-アミノ-6-ピコリンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 390.11 R <sub>t</sub> 2.0 8

10

20

30

【0614】

【表24】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
45		一般的操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとして4-(5-アミノ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 575.31 R <sub>t</sub> 3.5 1
46		一般的操作方法E、ただしジエチルエーテル中で粉碎による生成物の精製。アミンとして6-(4-メチルピペラジノ)-3-ピリダミンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 474.23 R <sub>t</sub> 2.0 8
47		一般的操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとして4-アミノ-2-ピコリンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 390.12 R <sub>t</sub> 1.9 7
48		一般的操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとして3,5-ジメチル-4-アミノイソオキサゾールを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 394.08 R <sub>t</sub> 2.7 6
49		一般的操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとしてアミノピラジンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 377.11 R <sub>t</sub> 2.7 0

【0615】

【表25】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
50		一般的な操作方法E、ただしジエチルエーテル中で粉碎による生成物の精製。アミンとして2-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-エタノール(製造II)を使用。	[M+H] <sup>+</sup> 436.13 R <sub>t</sub> 2.5 4
51		一般的な操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとして5-アミノピリミジンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 377.21 R <sub>t</sub> 2.5 1
52		一般的な操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとして6-(2-メトキシエトキシ)-ピリジン-3-イルアミン(製造III)を使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 450.27 R <sub>t</sub> 2.8 5
53		一般的な操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとして6-メタンスルホニルピリジ-3-イルアミン(E P 1 1 0 4 7 4 5 A 1に記載の方法により製造)を使用。	[M+H] <sup>+</sup> 454.16 R <sub>t</sub> 2.7 1
54		一般的な操作方法E、ただしフラッシュクロマトグラフィーによる生成物の精製。アミンとして4-(メタンスルホニル)アニリンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 453.13 R <sub>t</sub> 2.8 3

【0616】

【表26】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
55		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに5-フロロメトキシ安息香酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 440.29 R <sub>t</sub> 2.4 4
56		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-エトキシ安息香酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 436.19 R <sub>t</sub> 2.7 2
57		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-(ジフロロメトキシ)安息香酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 458.18 R <sub>t</sub> 2.7 1
58		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 397.25 R <sub>t</sub> 2.4 8
59		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-フランカルボン酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 382.26 R <sub>t</sub> 2.2 9

【0617】

10

20

30

40

【表 2 7】

【 0 6 1 8 】

40

【表28】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
65		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 424.27 R <sub>t</sub> 2.1 3
66		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 444.21 R <sub>t</sub> 2.2 6
67		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-エトキシ-6-フロロ安息香酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 454.27 R <sub>t</sub> 2.5 8
68		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-クロロ-6-メチル安息香酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 440.22 R <sub>t</sub> 2.6 3
69		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸、EDCおよびHOBTの代わりに2,6-ジメチルベンゾイルクロライドおよびトリエチルアミンを用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 420.29 R <sub>t</sub> 2.6 2

10

20

30

【0619】

40

【表29】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
70		実施例4Bによるが、2-クロロ-6-フロロ安息香酸、EDCおよびHOBtの代わりに2-ブロモ-6-クロロベンジルクロライドおよびトリエチルアミンを用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 504.07 R <sub>t</sub> 2.6 4
71		2-クロロエチルメチルエーテルを用いる一般的な操作方法H。	[M+H] <sup>+</sup> 504.16 R <sub>t</sub> 2.7 8
72		2-クロロプロピオニトリルを用いる一般的な操作方法H。分取LC/MSにより精製。	[M+H] <sup>+</sup> 499 R <sub>t</sub> 2.7 5
73		シクロヘキサンチオールを用いる一般的な操作方法I。分取LC/MSにより精製。	[M+H] <sup>+</sup> 528 R <sub>t</sub> 3.2 5
74		クロロメタンスルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。カラムクロマトグラフィー[P.E.-EtOAc(1:0-0:1)]により精製。	[M+H] <sup>+</sup> 494 R <sub>t</sub> 3.1 1

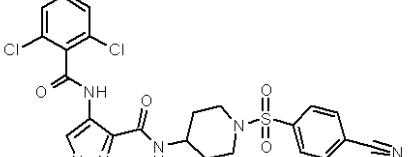
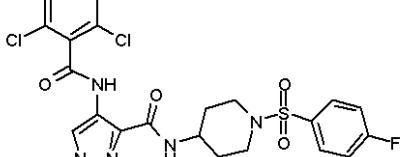
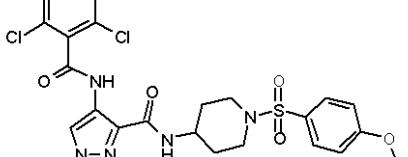
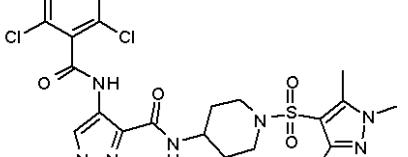
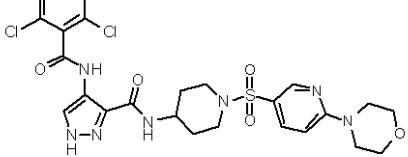
10

20

30

【0620】

【表30】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
76		4-シアノフェニルスルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。分取LC/MSによる精製。	[M+H] <sup>+</sup> 547 R <sub>t</sub> 3.2 6
77		4-フロロフェニルスルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。カラムクロマトグラフィー[P.E.-EtOAc(1:0-0:1)]による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 540 R <sub>t</sub> 3.3 4
78		4-メトキシフェニルスルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。カラムクロマトグラフィー[P.E.-EtOAc(1:0-0:1)]による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 552 R <sub>t</sub> 3.3 1
79		1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。水からの沈殿による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 554 R <sub>t</sub> 2.9 8
80		6-モルホリル-4-イル-ピリジン-3-スルホニルクロライドを用いる一般的な操作方法G。水からの沈殿による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 608 R <sub>t</sub> 3.1 1

【0621】

【表31】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
8 1		1-メチルピペリジン-3-(S)-イルアミン(製造IV)を用いる一般的な操作方法A。分取LC/MSによる精製。	[M+H] <sup>+</sup> 364 R <sub>t</sub> 2.5 4
8 3		1-メチルピペリジン-3-(R)-イルアミン(製造V)を用いる一般的な操作方法A。分取LC/MSによる精製。	[M+H] <sup>+</sup> 364 R <sub>t</sub> 1.8 1
8 4		trans-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)シクロヘキシリルアミン(製造VIII)を用いる一般的な操作方法A。分取LC/MSによる精製。	[M+H] <sup>+</sup> 436 R <sub>t</sub> 1.9 9
8 5		実施例6によるが、工程6Bではジメチルアミンの代わりにモルホリンを用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 559.17 R <sub>t</sub> 2.1 9

【0622】

【表 3-2】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
8 6		実施例 6 によるが、工程 6 B ではジメチルアミンの代わりにピロリジンを用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 543.18 R <sub>t</sub> 2.2 4
8 7		実施例 6 によるが、工程 6 B ではジメチルアミンの代わりにN—メチルピペラジンを用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 572.28 R <sub>t</sub> 2.2 6
8 8		実施例 6 によるが、工程 6 B ではジメチルアミンの代わりにメトキシアミン塩酸塩およびトリメチルアミンを用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 519.19 R <sub>t</sub> 2.7 9
8 9		実施例 6 によるが、工程 6 B ではジメチルアミンの代わりにN, O—ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩およびトリエチルアミンを用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 533.28 R <sub>t</sub> 2.8 1
9 0		実施例 6 によるが、工程 6 B ではジメチルアミンの代わりにチアゾリジンを使用。	[M+H] <sup>+</sup> 561.16 R <sub>t</sub> 2.6 4

【表33】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
9 1		実施例4によるが、2ークロロー6ークロロ安息香酸の代わりに4ークロロー2ーメチルー2Hーピラゾールー3ーカルボン酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 430 R <sub>t</sub> 2.44
9 2		実施例4によるが、2ークロロー6ークロロ安息香酸の代わりに4ークロロー2,5-ジメチルー2Hーピラゾールー3ーカルボン酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 444 R <sub>t</sub> 2.54
9 3		実施例4によるが、2ークロロー6ークロロ安息香酸の代わりに3,5-ジメチルイソオキサザールー4ーカルボン酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 411 R <sub>t</sub> 2.35
9 4		実施例4によるが、2ークロロー6ークロロ安息香酸の代わりに3ークロロー2ーメトキシ安息香酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 440 R <sub>t</sub> 2.68
9 5		実施例4によるが、2ークロロー6ークロロ安息香酸の代わりに2ークロロー3ーメチル安息香酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 424 R <sub>t</sub> 2.70

10

20

30

【0624】

【表 3 4】

【 0 6 2 5 】

【表35】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
10 1		製造X、工程1によるが、ただし4-アミノ-1-BOC-ピペリジンの代わりに製造XIIの生成物を使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 474 / 476 Rt 2.5 4
10 2		製造X、工程1によるが、ただし生成物はフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、さらに4-アミノ-1-BOC-ピペリジンの代わりに4-アミノテトラヒドロチオピラン(WO 03/082871)を使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 399.1 5 Rt 2.9 4
10 3		実施例4によるが、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-フロロ-6-(2-メトキシエトキシ)-安息香酸の使用を除く。製造XIIを参照。	[M+H] <sup>+</sup> 484.3 1 Rt 2.4 4
10 4		実施例4によるが、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2,3-ジフロロ-6-メトキシ安息香酸を使用した。製造XIVを参照。	[M+H] <sup>+</sup> 458.2 4 Rt 2.5 3
10 5		実施例4によるが、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸、EDCおよびHOBTの代わりに3-クロロ-2,6-ジフロロベンズイルクロライドおよびトリエチルアミンを使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 462.2 3 Rt 2.6 9

【0626】

【表36】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
10 6		実施例4によるが、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-メトキシ-6-メチル安息香酸を使用した。製造XVを参照。	[M+H] <sup>+</sup> 436.2 4 Rt 2.5 5
10 7		実施例4によるが、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸、EDCおよびHOBTの代わりに2,6-ジフロロ-3-メチルベンゾイルクロライドおよびトリエチルアミンを使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 442.1 9 Rt 2.6 8
10 8		実施例4によるが、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-クロロ-3-メトキシ-6-フロロ安息香酸を使用した。製造例XVI参照。	[M+H] <sup>+</sup> 474.2 0 Rt 2.5 6
10 9		一般的な操作方法H。出発物質は4-ブロモメチルテトラヒドロピラノンである。カラムクロマトグラフィー(EtOAc)による精製。	[M+H] <sup>+</sup> 544 Rt 2.7 9
11 0		一般的な操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 439 Rt 2.8 0
11 1		一般的な操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 396 Rt 5.3 5

【0627】

実施例112

4-(ジクロロ-ベンゾイルアミン)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1ラムダ\*6\*-チオピラン-4-イル)アミドの合成

10

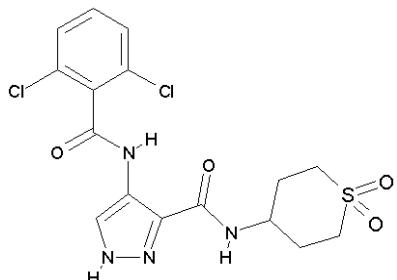
20

30

40

50

## 【化94】



4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-アミド(実施例102)(100mg、0.25mmol)をジクロロメタン(10ml)中に攪拌下に溶かした溶液に、mCPBA(112mg、0.50のmmol)を加えて、得られる溶液を常温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)で、次いで食塩水で順次洗浄した。有機部分を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過して、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP4、25S、流速2.5ml/分、EtOAc/ペトロール1:1~EtOAcのグラジエント)で精製すると、4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミン)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1,1-ジオキソ-ヘザヒドロ-1ラムダ\*6\*-チオピラン-4-イル)アミドを白色固体(47mg、44%)として得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.44、[M+H]<sup>+</sup> 431.14)。

10

20

30

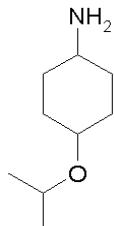
## 【0628】

## 実施例113

t r a n s - 4 - ( 2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 4 - イソプロピル - シクロヘキシル ) - アミドの製造

1 1 3 A . 4 - イソプロピルオキシ - シクロヘキシルアミンの製造

## 【化95】



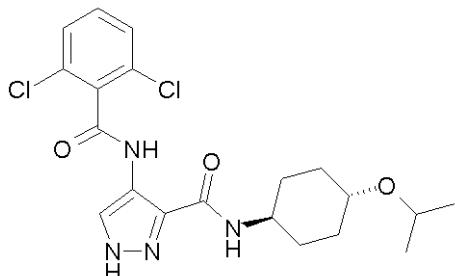
1-イソプロポキシ-4-ニトロベンゼン(500mg、2.76mmol)および5%Rh/アルミニウム(400mg)をEtOH(10ml)および冰酢酸(200μl)に溶かした混合物を水素50psiにて、60で4時間振とうした。混合物をセライトのプラグで濾過して、減圧濃縮すると、標題化合物を異性体混合物として得た。

## 【0629】

1 1 3 B . t r a n s - 4 - ( 2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 4 - イソプロポキシ - シクロヘキシル ) - アミドの製造

40

## 【化96】



4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(600

50

mg)、4-イソプロポキシ-シクロヘキシリアミン(400 mg)、EDC(573 mg)およびHOBT(405 mg)をDMF(20 ml)に溶かした混合物を常温で18時間搅拌した。混合物を减压浓缩して、次いでEtOAcおよび饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に分配した。有機部分を食塩水で洗净し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、减压浓缩すると、标题化合物を異性体混合物として得た。残渣の一部を分取LC/MSにて精製して、所望するtrans-異性体(1.4 mg)を単離した。(LC/MS: R<sub>t</sub> 3.09, [M + H]<sup>+</sup> 439.24)。

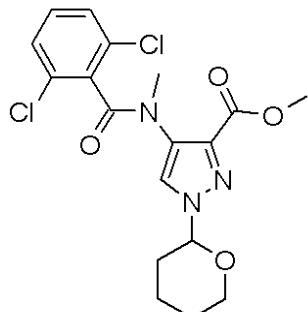
## 【0630】

## 実施例114

4-[(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-メチル-アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イル-アミドの合成

114A.4 - [(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-メチル-アミノ]-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

## 【化97】



4-アミノ-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1 g、4.4 mmol)をエタノール(30 ml)に溶解して、オルトギ酸トリエチル(5.3 mmol、0.785 g)を加えて、混合物を15時間加熱還流した。続いて、水素化ホウ素ナトリウム(0.537 g、14.2 mmol)を室温下にゆっくりと加えた。反応混合物をさらに1時間加熱還流して、室温まで冷却して、続いて、溶媒を減压浓缩した。粗生成物をフラッショナルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン:EtOAc(1:3)で溶出すると、4-メチルアミノ-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルを白色固体(0.238 g、收率23%)として得た。

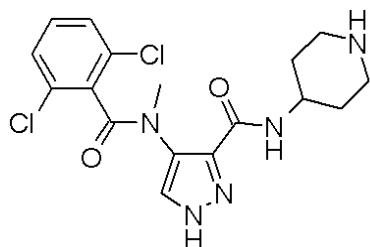
## 【0631】

この化合物を次の反応に出発物質(0.238 g、0.99 mmol)として取り込み、DCM(10 ml)に溶解し、トリエチルアミン(170 μl、1.18 mmol)を加え、次いで2,6-ジクロロベンゾイルクロライド(228 μl、1.08 mmol)を加えた。反応混合物を16時間搅拌して、次いで溶媒を減压浓缩して、粗生成物をEtOAcと水に分配した。有機物を饱和NaHCO<sub>3</sub>で洗净して、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、減压浓缩すると、油状混合物として标题化合物を得た。粗生成物を次の反応に取り込んだ。

## 【0632】

114B.4 - {[(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-メチル-アミノ]-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル}-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化98】



10

20

30

40

50

2 - 4 - [(2, 6 - デクロロ - ベンゾイル) - メチル - アミノ] - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル(0.513 g、1.2 mmol)をメタノール(5 ml)に溶解して、2 N NaOH溶液(5 ml)を加えて、反応液を15時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮して、次いで粗生成物を EtOAcと水に分配した。水層を2 NHClで中和して、EtOAcで抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、減圧濃縮すると、4 - [(2, 6 - デクロロ - ベンゾイル) - メチル - アミノ] - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を白色固体として得た。

## 【0633】

先のピラゾール酸(0.194 mg、0.49 mmol)は次の反応の出発物質であって、それは実施例113に類似の方法で実施されるが、出発アミンとしてN - Boc - 4 - アミノピペリジン(108 mg；0.53 mmol)を用いた。粗生成物をヘキサン : EtOAc(2 : 1)で溶出する、フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーにより精製すると、4 - { [(2, 6 - デクロロ - ベンゾイル) - メチル - アミノ] - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル} - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを白色固体として得た。この化合物(30 mg、0.05 mmol)に塩酸 / エーテル(3 ml)を加え、反応混合物を5時間攪拌して、次いで溶媒を減圧濃縮すると、標題化合物の塩酸塩を白色固体(30 mg、20%)として得た。(LC/MS : R<sub>t</sub> 1.52、[M + H]<sup>+</sup> 396)。

## 【0634】

実施例115 - 131

上述した方法を用いて、実施例115～131の化合物が製造された。以下の表には、反応物質および条件についてのいかなる修正(もしあれば)とともに、各事例に用いられる一般的合成ルートは、それぞれの実施例に与えられる。

10

20

【表37】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
115		実施例4のとおり、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸、EDCおよびHOBTの代わりに、2,3,6-トリクロロベンゾイルクロライド(実施例1のように対応する酸と塩化チオニルから製造)およびトリエチルアミンを使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 493 R <sub>t</sub> 2.83
116		実施例4のとおり、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸、EDCおよびHOBTの代わりに、3-クロロピラジン-2-カルボニルクロライド(実施例1のように対応する酸と塩化チオニルから製造)およびトリエチルアミンを使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 428 R <sub>t</sub> 2.28
117		実施例4のとおり、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸、EDCおよびHOBTの代わりに2,4-ジメチルニコチノイルクロライド(実施例1のように対応する酸と塩化チオニルから製造)およびトリエチルアミンを使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 421 R <sub>t</sub> 1.58
118		4,4-ジフロロシクロヘキシリアルアミン塩酸塩を用いる一般的操作方法Aのとおり。	[M+H] <sup>+</sup> 417 / 419 R <sub>t</sub> 3.08
119		実施例4のとおり、ただし2-クロロ-6-ジメチルアミノメチル-安息香酸(製造XVIII参照)を使用した。	[M+H] <sup>+</sup> 483.21 R <sub>t</sub> 1.86

10

20

30

40

【0635】

【表38】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
120		実施例4のとおり、ただし2-クロロ-6-フロロ安息香酸の代わりに2-クロロ-6-メトキシメチル-安息香酸を使用した(製造XVIIIを参照)。	[M+H] <sup>+</sup> 470.23 R <sub>t</sub> 2.56
121		一般的操作方法J、工程(i)で4-アミノテトラヒドロピランを使用した。粗生成物をEtOAcとNaHCO <sub>3</sub> に分配。工程J(ii)、次いで一般的操作方法Bで2,3-ジフロロ-6-メトキシ安息香酸を用いた。	[M+H] <sup>+</sup> 381 R <sub>t</sub> 2.54
122		一般的操作A。出発アミンとして4-アミノテトラヒドロピランの使用。粗生成物をヘキサン:EtOAc(1:1~100% EtOAc)で溶出する、フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーに付して精製した。	[M+H] <sup>+</sup> 383 R <sub>t</sub> 2.26
123		製造I、ただし工程2で常温下にDMF中で3-ブロモプロピオニトリルを使用し、次いで一般的操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 450.16 R <sub>t</sub> 2.73
124		製造XIX、次いで2-クロロ-6-フロロ安息香酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 425.10 R <sub>t</sub> 2.79

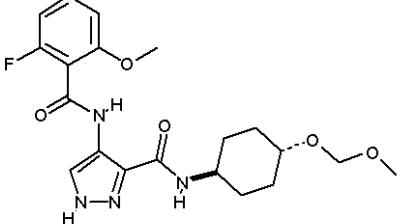
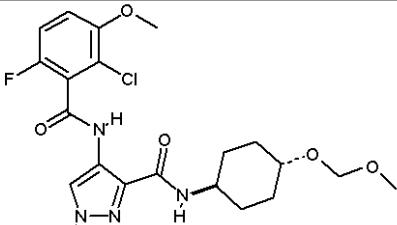
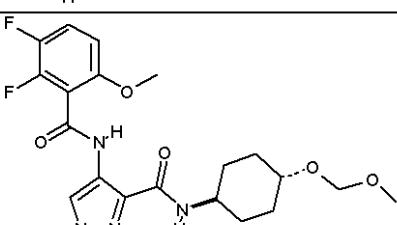
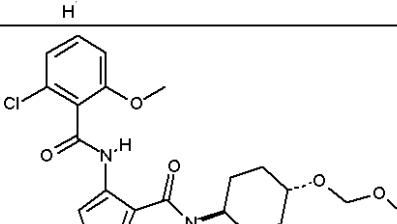
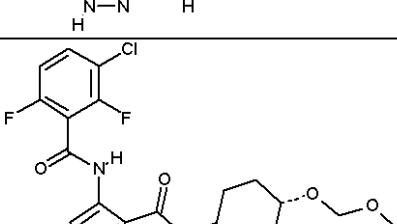
10

20

30

【0636】

【表39】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
125		製造XIX、次いで2-プロロ-6-メトキシ安息香酸を使用する一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 421.17 R <sub>t</sub> 2.68
126		製造XIX、次いで2-クロロ-6-プロロ-3-メトキシ安息香酸(製造XVI)を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 455.15 R <sub>t</sub> 2.81
127		製造XIX、次いで2,3-ジプロロ-6-メトキシ-安息香酸(製造XIV)を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 439.18 R <sub>t</sub> 2.79
128		製造XIX、次いで2-クロロ-6-メトキシ安息香酸(実施例5のとおりに合成)を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 437.16 R <sub>t</sub> 2.76
129		製造XIX、次いでHO B <sub>t</sub> およびEDACの代わりに3-クロロ-2,6-ジプロロベンゾイルクロライドおよびNEt <sub>3</sub> を用いる、一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 443.10 R <sub>t</sub> 2.96

10

20

30

【0637】

【表40】

実施例	構造式	製造方法	LCMS
130		製造XIX、次いでHO B t およびEDACの代わりに2-クロロ-3,6-ジフロロベンゾイルクロライドおよびNEt <sub>3</sub> を用いる、一般的な操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 443.09 R <sub>t</sub> 2.94
131		製造IX、ただし2,3-ジフロロ-6-メトキシ-安息香酸(製造XIV)を使用し、製造I、ただし工程2でヨードメタンを使用し、次いで一般的な操作方法A。	[M+H] <sup>+</sup> 409.10 R <sub>t</sub> 2.71

10

20

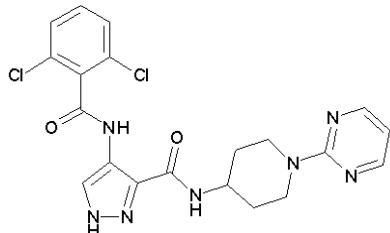
40

## 【0638】

## 実施例132

4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-ビリミジン-2-イル-ピペリジン-4-イル)-アミドの合成

## 【化99】



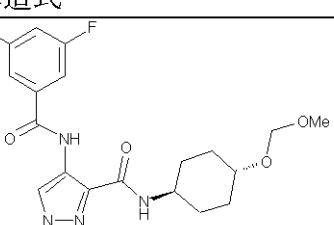
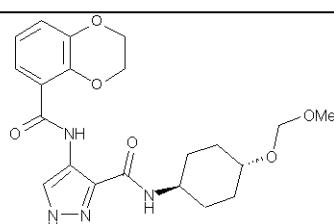
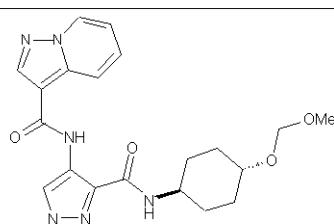
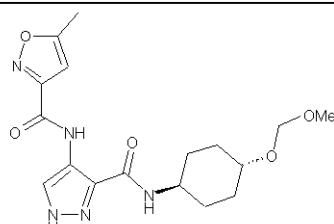
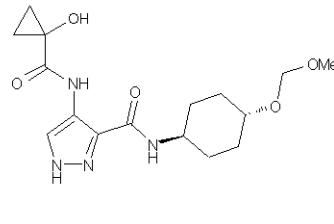
4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イル-アミドメタンスルホン酸塩(製造Xと類似の方法で調製)(200mg; 0.42mmol)および2-クロロピリミジン(55mg; 0.46mmol)をジオキサン5mlに加えた混合物に、炭酸セシウム(300mg; 9.2mmol)および触媒量のヨードカリを処理して、次いで95℃で一晩加熱した。反応液は室温にまで放冷され、水(20ml)で処理して、次いで減圧濃縮でジオキサンを除去した。固体を濾取し、水で洗浄して、乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤、1:1~2:1~1:0、EtOAc/ペトロール)により精製すると、白色固体として4-(2,6-ジフロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-ビリミジン-2-イル-ピペリジン-4-イル)-アミド85mgを得た。(LC/MS: R<sub>t</sub> 2.78, [M+H]<sup>+</sup> 460/462)。

## 【0639】

## 実施例133~137

上述した方法を用いて、実施例133~137の化合物が製造された。以下の表には、反応物質および条件についてのいかなる修正(もしあれば)とともに、各事例に用いられる一般的な合成ルートは、それぞれの実施例に与えられる。

【表41】

実施例	構造式	製造方法	L C M S
133		製造I、ただし工程2でクロロメチルメチルエーテルを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで3,5-ジフロロ安息香酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 409 R <sub>t</sub> 3.03
134		製造I、ただし工程2でクロロメチルメチルエーテルを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 431 R <sub>t</sub> 2.79
135		製造I、ただし工程2でクロロメチルメチルエーテルを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いでピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 413 R <sub>t</sub> 2.53
136		製造I、ただし工程2でクロロメチルメチルエーテルを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 378 R <sub>t</sub> 2.69
137		製造I、ただし工程2でクロロメチルメチルエーテルを使用し、次いで一般的操作方法D(i)および(iii)、次いで1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸を用いる一般的操作方法B。	[M+H] <sup>+</sup> 353 R <sub>t</sub> 2.14

## 【0640】

## 実施例138

## 生物学的活性

活性化CDK2 / サイクリンAキナーゼ阻害活性検定(IC<sub>50</sub>)の測定

本発明の化合物は、以下のプロトコールを用いたキナーゼ阻害活性について試験された。活性化CDK2 / サイクリンA(Brown et al, Nat.Cell Biol., 1, pp438-443, 1999; Lowe, E.D., et al Biochemistry, 41, pp15625-15634, 2002)を2.5倍強度検定緩衝液(50 mM MOPS pH 7.2、62.5 mM -グリセロリン酸、12.5 mM EDTA、37.5 mM MgCl<sub>2</sub>、112.5 mM ATP、2.5 mM DTT、2.5 mM オルト・バナジウム酸ナトリウム、0.25 mg/ml ウシ血清アルブミン)で125 pMに希釈して、その10 μlに10 μlのヒストン基質ミックス(60 μlウシ・ヒストンH1(Upstate Biotechnology, 5 mg/ml)、940 μl H<sub>2</sub>O、35 μCi <sup>33</sup>P-ATP)を混合して、5 μlのさまざまな希釈度のDMSO(2.5%まで)中のテスト化合物液とともに96ウェルプレートに加えた。反応は、過剰のオルトリニン酸(2%で5 μl)で停止させる前に、2~4時間進行させる。ヒストンH1に組み込まれていないままである <sup>33</sup>P-ATP

10

20

30

40

50

は、ミリポアM A P H フィルタ板上のリン酸化されたヒストンH 1 から分離される。M A P H プレートのウエルは0 . 5 % オルトリニン酸によって濡らされて、次いで反応の結果はウエルを通したミリポア減圧濾過装置で濾過される。濾過後、残渣を0 . 5 % オルトリニン酸2 0 0  $\mu$  lで2 回洗浄する。一旦フィルタを乾燥させると、Microscint20 scintillant \_ 2 0  $\mu$  lを加えて、次いで3 0 秒間Packard Topcount上で計数した。

#### 【0 6 4 1】

C D K 2 活性の% 阻害率は、C D K 2 活性の5 0 % を阻害するのに必要とするテスト化合物の濃度(I C<sub>50</sub>)を同定するために算出されて、プロットされる。

#### 【0 6 4 2】

#### 実施例 1 3 9

10

#### 活性化 C D K 1 / サイクリン B キナーゼ阻害活性検定(I C<sub>50</sub>)の測定

C D K 1 / サイクリン B 検定は上述のC D K 2 / サイクリン A と同一であるが、ただしC D K 1 / カイクリン B (Upstate Discovery)が使用されて、酵素は6 . 2 5 nMに希釈される。

本発明の化合物はI C<sub>50</sub> 値が2 0  $\mu$ M未満であって、あるいは1 0  $\mu$ Mの濃度でC D K 2 活性の少なくとも5 0 % 阻害を提供する。本発明の好ましい化合物はC K D 2 またはC K D 1 検定において1  $\mu$ M未満のI C<sub>50</sub> 値を有する。

#### 【0 6 4 3】

#### 実施例 1 4 0

20

#### G S K 3 - B キナーゼ阻害活性検定

G S K 3 - (Upstate Discovery)を、2 5 mM M O P S 、p H 7 . 0 0 、2 5 mg / ml B S A 、0 . 0 0 2 5 % B r i j - 3 5 、1 . 2 5 % グリセロール、0 . 5 mM E D T A 、2 5 mM M g C l<sub>2</sub> 、0 . 0 2 5 % - メルカプトエタノール、3 7 . 5 mM A T P 中で、7 . 5 nMに希釈して、その1 0  $\mu$  lに基質ミックス1 0  $\mu$  lを混合する。G S K 3 - のための基質ミックスは、3 5  $\mu$  C i <sup>3</sup> <sup>3</sup> P - A T P を含む水1 ml中の1 2 . 5  $\mu$ M ホスホ-グリコーゲン・シンターゼ・ペプチド - 2 (Upstate Discovery)である。酵素および基質を、5  $\mu$  lのさまざまな希釈度のD M S O (2 . 5 %まで)中のテスト化合物液と一緒に、9 6 ウェルプレートに加える。反応は、過剰のオルトリニン酸(2 %で5  $\mu$  l)で停止する前に、3 時間(G S K 3 - )進行させる。濾過手順は、上述の活性化 C D K 2 / サイクリン A 検定についての場合のとおりである。

30

#### 【0 6 4 4】

#### 実施例 1 4 1

30

#### 抗増殖活性

本発明の化合物の抗増殖活性は、多くの細胞系の細胞増殖阻害に対する化合物の能力を測定することによって同定される。細胞増殖の阻害は、Alamar Blue検定を使用して測定される(Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167)。方法は、レザズリンをその蛍光生成物レゾルフィンに還元する、生存細胞の能力に基づく。それぞれの増殖検定に対して、細胞を9 6 ウェルプレート上で平板培養して、1 6 時間回復させ、その後に阻害化合物を添加し、さらに7 2 時間経過させる。培養期間の終りに、1 0 % (v / v)Alamar Blueを加えて、5 3 5 nM e x / 5 9 0 nM e mで蛍光生成物の定量する前に、さらに6 時間培養する。非増殖細胞検定の場合、細胞を9 6 時間の合流点に維持して、続いて阻害化合物を添加して、さらに7 2 時間維持する。生存細胞の数を、前の通りAlamar Blue検定で確定する。細胞系は、E C A C C (European Collection of cell Cultures)から入手される。

40

#### 【0 6 4 5】

特に、本発明の化合物は、ヒト結腸癌に由来するH C T - 1 1 6 細胞系(ECACC Reference :91091005)に対して試験された。

本発明の化合物の多くは、この検定でI C<sub>50</sub> 値2 0  $\mu$ M未満を有すると分かり、好適な化合物はI C<sub>50</sub> 値1  $\mu$ M未満を有する。

#### 【0 6 4 6】

50

実施例 142経口バイオアベイラビリティの定量

式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティは、以下のとおりに定量することができる。

テスト化合物は、以下の服用レベルおよび服用製剤にて、b a l b / c マウスに静脈注と経口の両ルートで溶液として投与される：

10 % D M S O / 90 % (2 - ヒドロキシプロピル) - - - シクロデキストリン(5 % w / v)中に処方された 1 mg / kg 静脈注；および

10 % D M S O / 20 % 水 / 70 % P E G 200 中処方された 5 mg / kg 経口製剤

## 【0647】

服用後のさまざまな時点で、血液サンプルはヘパリンで凝血防止された管に入れられ、血漿分画は分析のために集められる。タンパク質沈殿の後、分析は L C - M S / M S によって行われて、サンプルはテスト化合物のために作成された標準較正線と比べて定量化される。曲線の下の領域(A U C)は標準の方法によって血漿濃度対時間座標図から算出される。パーセンテージとしての経口バイオアベイラビリティは、以下の方程式から算出される：

## 【数1】

$$\frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{\text{用量IV}}{\text{用量PO}} \times 100$$

## 【0648】

実施例 143医薬製剤(i) 錠剤製剤

式(I)の化合物を含んでいる錠剤製剤は、化合物 50 mg に希釈剤としてラクトース(B P) 197 mg および潤滑剤としてステアリン酸マグネシウムを混合して、既知方法で圧縮して錠剤を形成させて製造される。

## 【0649】

(ii) カプセル製剤

カプセル製剤は、式(I)の化合物 100 mg にラクトース 100 mg を混合して、得られる混合物を標準的な不透明な硬質ゼラチンカプセルに充填することによって、製造される。

## 【0650】

(iii) 注射用製剤 I

注射による投与のための非経口の組成物は、10 % プロピレングリコールを含んでいる水に、式(I)(例えば塩の形で)の化合物を溶かすことによって、活性化合物の濃度 1.5 重量 % を与えることによって製造できる。次いで、溶液を濾過によって滅菌し、アンプルに充填して、密閉する。

## 【0651】

(iv) 注射用製剤 II

注射用非経口組成物は、式(I)の化合物(例えば塩の形で)(2 mg / ml) およびマンニトール(50 mg / ml)を水に溶解し、溶液を滅菌濾過して、密封可能な 1 ml のバイアルまたはアンプルに充填することによって製造される。

## 【0652】

(v) 注射用製剤 III

注射または注入による静脈内搬送のための製剤は、式(I)の化合物(例えば塩の形で)を 20 mg / ml で水に溶かすことによって製造されることがある。次いで、バイアルは密封されて、オートクレーブで処理される。

## 【0653】

(vi) 注射用製剤 IV

注射または注入による静脈内搬送のための製剤は、式(I)の化合物(例えば塩の形で)を 2

10

20

30

40

50

0 mg / ml でバッファ(例えば 0.2 M 酢酸塩、pH 4.6)を含んでいる水に溶かすことによって製造されることがある。次いで、バイアルは密封されて、オートクレーブで処理される。

#### 【0654】

##### (vii) 皮下注射製剤

皮下投与のための組成物は、式(I)の化合物に製剤級トウモロコシ油を混合して、濃度 5 mg / ml とすることによって製造される。製剤は滅菌されて、適切な容器に充填される。

#### 【0655】

##### (viii) 凍結乾燥製剤

一定分量の処方された式(I)の化合物は、50 ml のバイアルに入れられて、凍結乾燥される。凍結乾燥の間、組成物は、1段階氷点プロトコル(-45)を使用するにより凍らせる。焼き戻すために温度は -10 に昇温させて、次いで -45 に凍らせ、続いて +25 でほぼ 3400 分間初乾し、続いて 50 までの温度なら、多段階によって再乾する。初乾および再乾の間の圧力は 80 millitor に設定される。

10

#### 【0656】

##### (ix) 固溶体製剤

式(I)の化合物は、5 ~ 50% (例えば 16 または 20%) の濃度でジクロロメタン / エタノール(1 : 1)に溶解して、溶液は下記の表に示されるそれらに対応する条件を用いてスプレー乾燥する。表に示されるデータは、式(I)の化合物の濃度およびスプレー乾燥機の吸排気温度を含む。

20

#### 【表 42】

固溶体濃度w/vol	吸気温度	排気温度
16%	140°C	80°C
16%	180°C	80°C
20%	160°C	80°C
20%	180°C	100°C

#### 【0657】

式(I)の化合物および PVP の固溶体は、硬いゼラチンまたは HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)カプセルに直接充填することができるか、あるいは薬学的に許容される賦形剤、例えば增量剤、流動促進剤または分散剤に混合させることができる。カプセルは、式(I)の化合物 2 mg ~ 200 mg の量、例えば 10、20 および 80 mg を含むことができた。

30

#### 【0658】

##### 実施例 144

##### 抗真菌活性の定量

式(I)の化合物の抗真菌性活性は、以下のプロトコールを使用して定量されることがある。

化合物は、カンジダ・パルブシロシス(parpsilosis)、カンジダ・トロビカリス、カンジダ・アルビカンス - ATCC 36082 およびクリプトコッカス・ネオフォルマンスを含む真菌類のパネルに対して試験される。試験微生物は、4 でサブロー・デキストロース寒天傾斜培地上に維持される。それぞれの微生物のシングレットの懸濁液は、0.05 M モルホリンプロパンスルホン酸(MOPS)で pH 7.0、アミノ酸(Difco, Detroit, Mich.)を含むイースト - 窒素ベース・プロス(YNB)中で回転ドラム上にて 27 で終夜イーストを成長させることによって、調製される。次いで、懸濁液を、遠心分離機に付して、0.85% NaCl で 2 回洗浄し、続いて洗浄した細胞を超音波(Branson Sonifier, model I 350, Danbury, Conn.)で 4 秒間破壊する。シングレットの出芽胞子を血球計で計数して、0.85% NaCl 中で所望の濃度に調節される。

40

#### 【0659】

50

テスト化合物の活性は、プロス微量希釈技術の変法を使用して定量される。テスト化合物を、DMSO中で1.0 mg/mlにまで、次いで、pH 7.0、YNBプロス中でMOPS(フルコナゾールを対照として使用する)にて64 µg/mlにまで希釈され、それぞれの化合物の作用溶液を与える。96 - ウエルプレートを使用して、ウエル1および3~12をYNBプロスで調製して、化合物溶液の10倍希釈剤をウエル2~11中に調整する(濃度範囲は64~0.125 µg/mlである)。ウエル1は、分光光度検定用の滅菌対照およびプランクとして役立つ。ウエル12は成長対照として役立つ。マイクロタイター・プレートは、ウエル2~11のそれぞれに10 µlで接種される(最終的な接種数は10<sup>4</sup>微生物/mlである)。接種されたプレートは35℃で48時間培養される。IC50値は、プレートを渦動 - ミキサー(Vorte-Genie 2 Mixer, Scientific Industries, Inc., Bohemia, N.Y.)で2分間振とうした後に、420 nmで吸光度(Automatic Microplate Reader, DuPont Instruments, Wilmington, Del.)を測定することにより、分光光度法で定量される。IC50評価項目は、対照ウエルと比較して成長のほぼ50%(またはより多くの)減少を示している最低薬剤濃度として定義される。濁度検定では、これは、ウエルの濁度が対照の50%未満である、最低薬剤濃度として定義される(IC50)。最小細胞溶解濃度(MCC)は、96 - ウエルプレートから全てのウエルをサブロー・デキストロース寒天培地(SDA)プレート上で継体培養し、35℃で1~2日間培養して、次いで生存能力を点検することによって定量される。

10

## 【0660】

20

実施例 145インビボ 全植物体の菌感染の制御についての生物学的評価のためのプロトコール

式(I)の化合物をアセトン中に溶解し、引き続きアセトンで順次希釈して、所望の濃度範囲を得る。最終処理容量は、病原菌に依存して、9容量の0.05%水性ツイーン-20<sup>TM</sup>または0.01%トリトンX-100<sup>TM</sup>を加えることによって得られる。

30

## 【0661】

次いで、組成物は、以下のプロトコールを用いて、トマト胴枯れ病(*Phytophthora infestans*)に対する本発明の化合物の活性を試験するために使用される。トマト(品種ラトガーズ)は、苗が10~20 cmの高さになるまで、土壌のない、ピートを主とした鉢植え混合物中で種子から育成される。次いで、植物体に、100 ppmの割合でテスト化合物を流出散布させる。24時間後、試験植物にトマト胴枯れ病の胞子水性懸濁液を散布することにより接種して、一晩露室に放置させる。次いで、未処理の対照植物が発病するまで、植物をハウスに移動する。

## 【0662】

同様のプロトコールをまた用いて、本発明の化合物の以下の菌類駆除する際の活性を試験する: 小麦赤錆病(*Puccinia*)、小麦うどん粉病(*Erysiphe graminis*)、小麦の病気(cultivar Monon)、小麦葉枯れ病(*Septoria tritici*)および小麦菌核病(*Leptosphaeria nodorum*)。

30

## 【0663】

40

均等物

前述の実施例は、本発明を例示する目的のために示されていて、いかなる限定も本発明の範囲に課すものとして解釈されてはならない。上に記述され、本発明の基礎をなしている原理から逸脱することなく、上に記述され、そして実施例において例示される、本発明の特定の態様について、多数の修正および変更が実行できることは、容易に明らかである。全てのこの種の修正および変更は本出願によって包含されることが意図される。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2006/000191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D401/14 A61K31/44 A61P35/00 A01N43/56

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P A01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014864 A (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED; BERDINI, VALERIO; PADOVA, ALESSANDRO; SAXTY,) 19 February 2004 (2004-02-19) page 1, line 2 – page 1, line 7; claims; examples 30,34,38	1-50

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  2 May 2006	Date of mailing of the international search report  15/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Schmid, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/GB2006/000191
--

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 31-38, 45, 49 and 50 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/GB2006/000191

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date			
WO 2004014864 A	19-02-2004	AU 2003255779 A1	25-02-2004	EP 1534685 A1	01-06-2005	JP 2006500348 T	05-01-2006

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
	A 6 1 P 35/02	

(31) 優先権主張番号 60/651,339

(32) 優先日 平成17年2月9日(2005.2.9)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,L,R,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 葵

(72) 発明者 ポール・グレアム・ワイアット

英国ディディ 1・5イーエイチ、ダンディー、ダウ・ストリート、ユニバーシティ・オブ・ダンディー、ディビジョン・オブ・バイオロジカル・ケミストリー・アンド・モレキュラー・マイクロバイオロジー

(72) 発明者 ヴァレリオ・ベルディーニ

英国シービー 4・0 キューエイ、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク 4 3 6 番

(72) 発明者 エイドリアン・リアム・ギル

英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミアサイド 3 エス 1 0 1 番、シープイジーアイ・メディシナル・ケミストリー

(72) 発明者 ゲイリー・トレワーサ

英国シービー4・0 キューエイ、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク436番

(72)発明者 アンドリュー・ジェイムズ・ウッドヘッド

英国シービー4・0 キューエイ、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク436番

(72)発明者 エバ・フィグロア・ナバロ

英国シービー1・3ディディ、ケンブリッジ、ロムジー・ロード35番

(72)発明者 マイケル・アリステア・オブライエン

英国シービー4・0 キューエイ、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク436番

(72)発明者 テレサ・レイチェル・フィリップス

英國エスケイ10・5ビーアール、マックルズフィールド、ボーリントン、カンバーランド・ドライブ3番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB07 BB08 BB09 CC22 CC23 CC29 CC34  
CC51 CC62 CC73 CC75 CC78 CC81 CC83 CC95 DD10 DD12  
DD22 EE01  
4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK08 LL01 PP09  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC42 BC48 BC50 BC67 BC68 BC73  
BC82 CB05 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01  
MA04 NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZB32 ZC20

#### 【要約の続き】

の化合物またはその塩、互変異性体、N - オキシドまたは溶媒和物を提供する。

化合物はc d k キナーゼ(例えばc d k 1またはc d k 2)およびグリコーゲン合成酵素キナーゼ3活性の阻害剤としての活性を有する。