

(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2019-518059

(P2019-518059A)

(43) 公表日 令和1年6月27日(2019.6.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 I07Z	4C065
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61K 31/437 (2006.01)	A61K 31/5377	
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/437	
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/541	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-565868 (P2018-565868)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月15日 (2017.6.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年12月14日 (2018.12.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/064672
 (87) 国際公開番号 W02017/216293
 (87) 国際公開日 平成29年12月21日 (2017.12.21)
 (31) 優先権主張番号 16174712.6
 (32) 優先日 平成28年6月16日 (2016.6.16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 397060175
 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
 ベー.
 ベルギー国 ベー. -2340 ベルセ
 トルンハウッサーヴェヒ 30
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100194423
 弁理士 植竹 友紀子

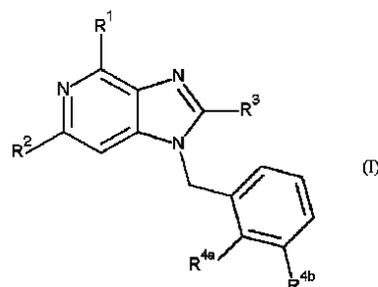
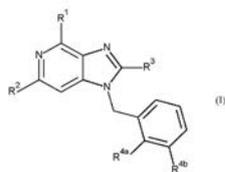
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P I 3 K β阻害剤としてのアザベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)

【化1】



(式中、可変要素は、請求項中で定義された意味を有する)

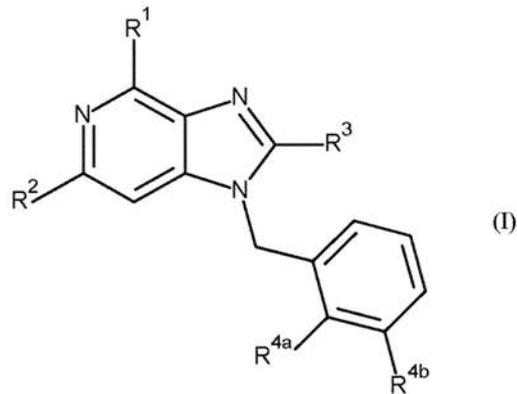
のアザベンゾイミダゾール誘導体に関する。本発明に記載の化合物は、p I 3 K 阻害剤として有用である。本発明はさらに、有効成分として前記化合物を含む医薬組成物、及び医薬としての前記化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】

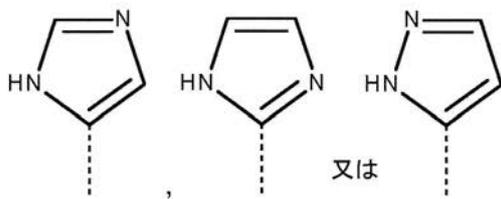


10

その互変異性体若しくは立体異性形態 (式中、

R^1 は、水素、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、

【化 2】

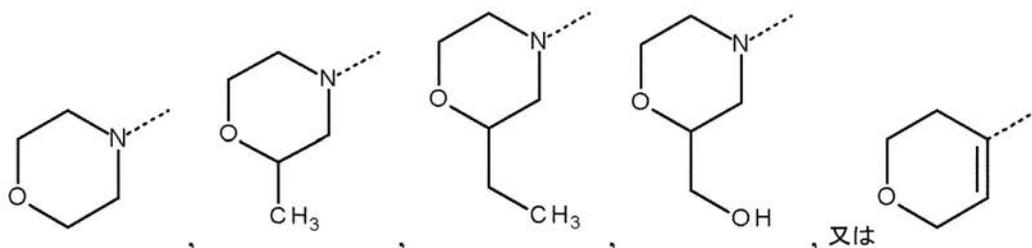


20

を表し；

R^2 は、

【化 3】



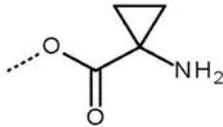
30

を表し；

R^3 は、 C_{1-4} アルキル； $-CH(OH)-CH_2-R^9$ ；同じ炭素原子上で1つの $-OH$ 及び1つの Het^1 により置換された C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ar$ 、

40

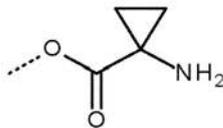
【化4】



-NH-C₁₋₄アルキル-OH、Het¹、-O-C(=O)-C₁₋₄アルキル-Het¹、-C(=O)-Het¹、及び-NH-C(=O)-Het¹からなる群から選択される1つの置換基により置換されたC₁₋₄アルキルを表し；

R⁹は、Het¹、フルオロ、-OH、-NH₂、-O-(C=O)-C₁₋₄アルキル、-NH-(C=O)-C₁₋₄アルキル、-NH-(SO₂)-C₁₋₄アルキル、-N(CH₃)-C₁₋₄アルキル-SO₂-CH₃、-NH-C₁₋₄アルキル-SO₂-CH₃、-N(CH₃)-C₁₋₄アルキル-OH、-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄アルキル、-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄アルキル-Ar、

【化5】



又は-NH-C₁₋₄アルキル-OHを表し；

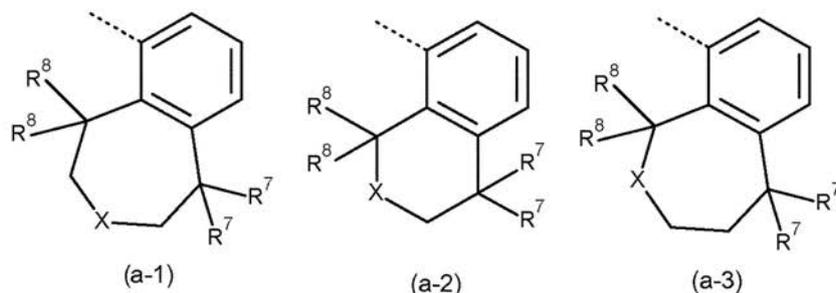
Arは、1つのヒドロキシにより任意選択で置換されたフェニルを表し；

R^{4a}は、水素、C₁₋₄アルキル、Het^a、又は-OH、-NR⁵R⁶、及びHet^aからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基により置換されたC₁₋₄アルキルを表し；

R^{4b}は、水素、ハロ、C₁₋₄アルキル、又は1つ以上のハロ置換基により置換されたC₁₋₄アルキルを表し；

あるいは、R^{4a}とR^{4b}を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)又は(a-5)の構造を形成し；

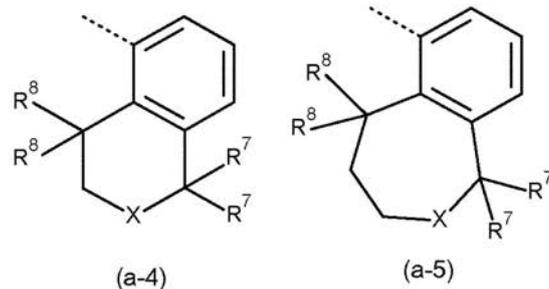
【化6】



(a-1)

(a-2)

(a-3)



(a-4)

(a-5)

10

20

30

40

50

X は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C_{1-3} \text{アルキル})-$ 、又は $-N(\text{ヒドロキシ}C_{1-3} \text{アルキル})-$ を表し；

両 R^7 置換基は、同じであり、水素、フルオロ及びメチルからなる群から選択されるか；あるいは、両 R^7 置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチル又はオキセタニルを形成し；

両 R^8 置換基は、同じであり、水素、及びメチルからなる群から選択されるか；あるいは、両 R^8 置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチル又はオキセタニルを形成し；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は1つの $-OH$ により置換された C_{1-6} アルキルを表し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は1つの $-OH$ により置換された C_{1-6} アルキルを表し；

Het^1 は、 O 、 S 、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で、八口、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロ、シアノ、及び1つのヒドロキシにより置換された C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されるか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Aを形成し；

環Aは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は O 、 S 、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルは、1つ若しくは2つの C_{1-4} アルキル置換基により、1つの C_{1-4} アルキル及び1つのヒドロキシ置換基により、又は1つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されており；

各 Het^a は、独立に、 O 、 S 、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルは、 C_{1-4} アルキル、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、及び1つのヒドロキシにより置換された C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Bを形成し；

環Bは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は O 、 S 、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルは、1つ若しくは2つの C_{1-4} アルキル置換基により、1つの C_{1-4} アルキル及び1つのヒドロキシ置換基により、又は1つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されており；

p は、1又は2を表す)；

又はその N -オキシド、薬学的に許容される付加塩若しくは溶媒和物。

【請求項2】

R^3 が、 C_{1-4} アルキル；同じ炭素原子上で1つの $-OH$ 及び1つの Het^1 により置換された C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ 、 $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ 、 $-O(C=O)-C$

10

20

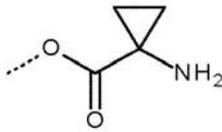
30

40

50

H (NH₂) - C₁ ~ 4 アルキル、 - O - (C = O) - CH (NH₂) - C₁ ~ 4 アルキル - Ar、

【化 7】



- NH - C₁ ~ 4 アルキル - OH、Het¹、 - O - C (= O) - C₁ ~ 4 アルキル - Het¹、 - C (= O) - Het¹、及び - NH - C (= O) - Het¹ からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C₁ ~ 4 アルキルを表し；

R^{4a} が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、又は - OH、及び - NR⁵ R⁶ からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基により置換された C₁ ~ 4 アルキルを表し；

R^{4b} が、水素、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、又は 1 つ以上のハロ置換基により置換された C₁ ~ 4 アルキルを表し；

あるいは、R^{4a} と R^{4b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式 (a - 1)、(a - 2)、(a - 3)、(a - 4) 又は (a - 5) の構造を形成し；

両 R⁷ 置換基が、水素であり；

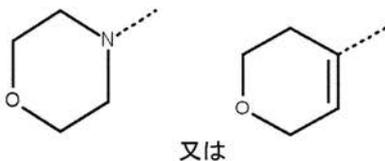
両 R⁸ 置換基が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、水素又は NH₂ を表し；

R² が、

【化 8】



を表し；

R³ が、C₁ ~ 4 アルキル；又は - OH、及び Het¹ からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C₁ ~ 4 アルキルを表し；

R^{4a} が、C₁ ~ 4 アルキルを表し；

R^{4b} が、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、又は 1 つ以上のハロ置換基により置換された C₁ ~ 4 アルキルを表し；

あるいは、R^{4a} と R^{4b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式 (a - 2) の構造を形成し；

X が、 - N (C₁ ~ 3 アルキル) - 、又は - N (ヒドロキシ C₁ ~ 3 アルキル) - を表し；

両 R⁷ 置換基が、水素であり；

両 R⁸ 置換基が、水素であり；

Het¹ が、S (= O)_p 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルが、1 つ又は 2 つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の 2 つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環 A を形成し；

環 A が、1 つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されたシクロブチルを表し；

p が、2 を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

10

20

30

40

50

X が、 $-N(C_{1-3} \text{アルキル})-$ 、又は $-N(\text{ヒドロキシ}C_{1-3} \text{アルキル})-$ を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 が、 C_{1-4} アルキル；又は $-OH$ 、及び Het^1 からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{4a} が、水素、 C_{1-4} アルキル、 Het^a 、又は $-OH$ 、 $-NR^5R^6$ 、及び Het^a からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} が、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、又は 1 つ以上のハロ置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R^{4a} が、 C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} が、1 つ以上のハロ置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表す、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

両 R^7 置換基が、水素であり；かつ

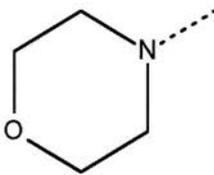
両 R^8 置換基が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、

【化 9】

20



を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が水素を表す、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 11】

薬学的に許容される担体、及び、有効成分として、治療有効量の請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 12】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか一項において定義された化合物。

【請求項 13】

癌、自己免疫障害、心臓血管病、炎症性疾患、神経変性疾患、アレルギー、膵臓炎、喘息、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶、及び肺損傷から選択される疾患若しくは病態の治療又は予防における使用のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項において定義された化合物。

40

【請求項 14】

前記疾患又は病態が癌である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記疾患又は病態が前立腺癌である、請求項 14 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PI3K 阻害剤として有用な、アザベンゾイミダゾール誘導体に関する。本発明はさらに、有効成分として前記化合物を含む医薬組成物、及び医薬としての前記化

50

合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

3つのクラスのホスホイノシチド-3-キナーゼ(PI3K):クラスI、クラスII、及びクラスIIIがある。クラスI PI3Kは、ヒトの癌に最も関連している[K. D. Courtney, R. B. Corcoran and J. A. Engelman (2010), Journal of Clinical Oncology, 28; 1075]。クラスIホスホイノシチド-3-キナーゼ(PI3K)は、2つのサブクラスに分類される: p110触媒サブユニット(p110a、p110b、又はp110d)及びp85調節サブユニット(p85a、p55a及びp50a、p85b又はp55g)から構成されるクラスI_A、並びにp110g触媒サブユニット並びにp101及びp84調節サブユニットにより表されるクラスI_B PI3K [B. Vanhaesebroeck and M. D. Waterfield (1999) Experimental Cell Research, 253, 239-254]。クラスI_A PI3Kは、腫瘍抑制因子PTEN(ホスファターゼ・テンシン・ホモログ)の突然変異若しくは欠失により、又はp110aの場合は活性化突然変異により、種々の固形腫瘍及び非固形腫瘍において活性化されている[K. D. Courtney, R. B. Corcoran and J. A. Engelman (2010), Journal of Clinical Oncology, 28; 1075]。PI3Kは、受容体型チロシンキナーゼ(RTK)によっても活性化され得る; p110bは、Gタンパク質共役受容体により活性化され得る[K. D. Courtney, R. B. Corcoran and J. A. Engelman (2010), Journal of Clinical Oncology, 28; 1075]。いったん活性化されると、ホスホイノシチド-3-キナーゼは、ホスファチジル4,5-ニリン酸のリン酸化を触媒し、ホスファチジル,3,4,5-三リン酸(PIP3)の発生につながる[Zhao L., Vogt P. K. (2008) Oncogene 27, 5486-5496]。PTENは、PIP3の脱リン酸化によりPI3Kの活性と拮抗する[Myers M. P., Pass I., Batty I. H., Van der Kaay J., Stolarov J. P., Hemmings B. A., Wigler M. H., Downes C. P., Tonks N. K. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 13513-13518]。PI3Kの活性化により産生又はPTENの不活性化により維持されるPIP3は、下流標的中の脂質結合ドメインのサブセット、例えば、癌遺伝子Aktのプレクストリン相同性ドメインに結合することによって、原形質膜にこれを動員する[Stokoe D., Stephens L. R., Copeland T., Gaffney P. R., Reese C. B., Painter G. F., Holmes A. B., McCormick F., Hawkins P. T. (1997) Science 277, 567-570]。いったん原形質膜に到達すると、Aktは、多くの生物学的に関連するプロセス、例えば、代謝、分化、増殖、寿命及びアポトーシスなどに関与する複数のエフェクター分子をリン酸化する[D. R. Calnan and A. Brunet (2008) Oncogene 27; 2276]。

【0003】

いくつかの研究は、PTEN欠損性腫瘍におけるp110bの重要な役割を示唆している。例えば、p110aではなく、p110bの遺伝子ノックアウトが、マウスモデルにおける前立腺前部のPten欠失により駆動される腫瘍形成及びAkt活性化を阻止することができる[Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, Lee SH, Zhang J, Signoretti S, Loda M, Roberts TM, Zhao JJ. Nature 2008; 454: 776-9]。さらに、他の研究では、PTEN欠損性ヒト腫瘍細胞株のサブセットが、p110aではなく、p110bの不活性化に対して感受性であることが明らかにされている[Wee S, Wiederschain D, Maira SM, Loo A, Miller C, d

e Beaumont R, Stegmeier F, Yao YM, Lengauer C (2008) Proc. Natl. Acad. Sci (USA); 105: 13057]. 遺伝的不活性化又は発現低下のいずれかによるPTEN欠損は、とりわけGBM、子宮内膜癌、肺癌、乳癌、及び前立腺癌などのヒト癌において頻繁に起こる [K. D. Courtney, R. B. Corcoran and J. A. Engelman (2010), Journal of Clinical Oncology., 28; 1075]。

【0004】

これらの研究は、p110bを阻害する薬剤によるPTEN欠損性癌の治療が治療的に有益になり得ることを示唆する。癌におけるその役割に加え、p110bは、抗血栓症療法の標的でもあり得る。マウスモデルでは、PI3Kbを阻害すると、安定したインテグリン $\alpha_{IIb}\beta_3$ 接着接触を予防することができ、これにより、出血時間を長引かせることなく、閉塞性血栓形成が排除されることが報告されている [S. P. Jackson et al. (2005) Nature Medicine., 11, 507 - 514]。

10

【0005】

さらに、ホスファチジルイノシトール-4,5-ニリン酸3-キナーゼ(PI3K)/AKT経路は、ホスファターゼ・テンシン・ホモログ(PTEN)遺伝子の欠失又は突然変異により、前立腺癌(PCa)進行の間に頻繁に活性化される。これは、アンドロゲン受容体(AR)経路に次いで、PCa増殖の2番目に主要な駆動因子である。ホルモン療法との組み合わせは、PTEN陰性PCaモデルにおけるPI3K/AKT標的薬剤の有効性を改善した。PI3K/AKT阻害時のAR標的遺伝子の上向き調節は、最も効果的な治療のために、AR系の同時標的化を要することがあるPI3K-AR経路間の補償的なクロストークを示唆する [Marques RB, et al., High Efficacy of Combination Therapy Using PI3K/AKT Inhibitors with Androgen Deprivation in Prostate Cancer Preclinical Models. Eur Urol (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.053>]。したがって、PI3K阻害剤は、PTEN陰性前立腺癌において、アンドロゲン受容体アンタゴニスト及びアンドロゲン生合成の阻害剤を含む抗アンドロゲン療法と有利に併用することができる。

20

30

【0006】

国際公開第2012/116237号パンフレットは、PI3キナーゼ活性を調節する複素環式要素を開示する。

【0007】

国際公開第2011/123751号パンフレットは、PI3K活性の選択的阻害剤としての複素環式化合物について記載している。

【0008】

国際公開第2011/022439号パンフレットは、PI3キナーゼ活性を調節する複素環式要素を開示する。

40

【0009】

国際公開第2008/014219号パンフレットは、PI3キナーゼ阻害剤としてのチオゾリジンジオン誘導体について記載している。

【0010】

国際公開第2013/028263号パンフレットは、PI3キナーゼ阻害剤としてのピラゾロピリミジン誘導体に関する。

【0011】

国際公開第2012/047538号パンフレットは、PI3キナーゼ阻害剤としてのベンゾイミダゾール誘導体に関する。

【0012】

50

国際公開第2013/095761号パンフレットは、PI3キナーゼ阻害剤としてのイミダゾピリジン誘導体に関する。

【0013】

米国特許出願公開第2013/0157977号明細書は、PI3キナーゼ阻害剤としてのベンゾイミダゾールボロン酸誘導体に関する。

【0014】

国際公開第2009/021083号パンフレットは、PI3キナーゼ阻害剤としてのキノキサリン誘導体について記載している。

【0015】

国際公開第2007/103756号パンフレットは、PI3キナーゼ阻害剤として使用するためのチアゾロンの調製について記載している。

【0016】

国際公開第2011/041399号パンフレットは、PI3K阻害剤としてのベンゾイミダゾリル(モルホリニル)プリン及び関連する化合物、並びにPI3K媒介性疾患の治療のためのこれらの調製及び使用について記載している。

【0017】

国際公開第2009/088990号パンフレットは、治療用PI3キナーゼ調節物質としてのピラゾロピリミジン及び他の複素環式化合物の調製について記載している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

このように、癌、特にPTEN欠損性癌、より具体的には前立腺癌の治療又は予防のための新たな道を開く、新規のPI3Kキナーゼ阻害剤が強く求められている。したがって、本発明の目的は、そのような化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

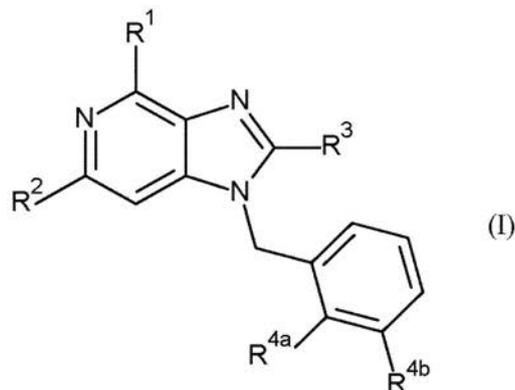
【0019】

本発明の化合物は、PI3K阻害剤として有用であることが判明している。本発明による化合物及びその組成物は、癌、自己免疫障害、心臓血管病、炎症性疾患、神経変性疾患、アレルギー、膵臓炎、喘息、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶、肺損傷などの疾患の治療又は予防、特に治療に有用となり得る。

【0020】

本発明は、式(I)の化合物

【化1】



その互変異性体、及び立体異性形態(式中、

R^1 は、水素、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、

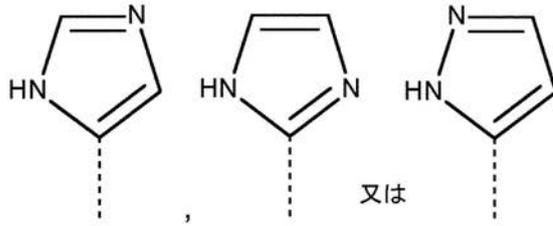
10

20

30

40

【化2】

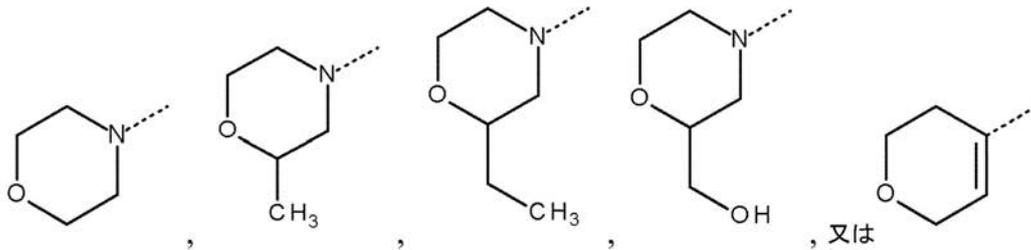


10

を表し；

R² は、

【化3】



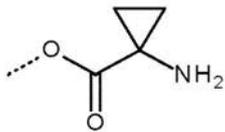
20

を表し；

R³ は、C₁~4 アルキル； -CH(OH)-CH₂-R⁹；同じ炭素原子上で1つの -OH 及び1つの Het¹ により置換された C₁~4 アルキル；又はフルオロ、-OH、-NH₂、-O-(C=O)-C₁~4 アルキル、-(C=O)-O-C₁~4 アルキル、-NH-(C=O)-C₁~4 アルキル、-NH-(SO₂)-C₁~4 アルキル、-N(CH₃)-C₁~4 アルキル-SO₂-CH₃、-NH-C₁~4 アルキル-SO₂-CH₃、-N(CH₃)-C₁~4 アルキル-OH、-(C=O)-NH-C₁~4 アルキル-OH、-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁~4 アルキル、-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁~4 アルキル-Ar、

30

【化4】

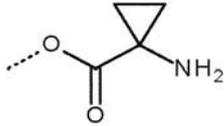


-NH-C₁~4 アルキル-OH、Het¹、-O-C(=O)-C₁~4 アルキル-Het¹、-C(=O)-Het¹、及び -NH-C(=O)-Het¹ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C₁~4 アルキルを表し；

40

R⁹ は、Het¹、フルオロ、-OH、-NH₂、-O-(C=O)-C₁~4 アルキル、-NH-(C=O)-C₁~4 アルキル、-NH-(SO₂)-C₁~4 アルキル、-N(CH₃)-C₁~4 アルキル-SO₂-CH₃、-NH-C₁~4 アルキル-SO₂-CH₃、-N(CH₃)-C₁~4 アルキル-OH、-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁~4 アルキル、-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁~4 アルキル-Ar、

【化5】



又は -NH-C₁₋₄アルキル-OHを表し；

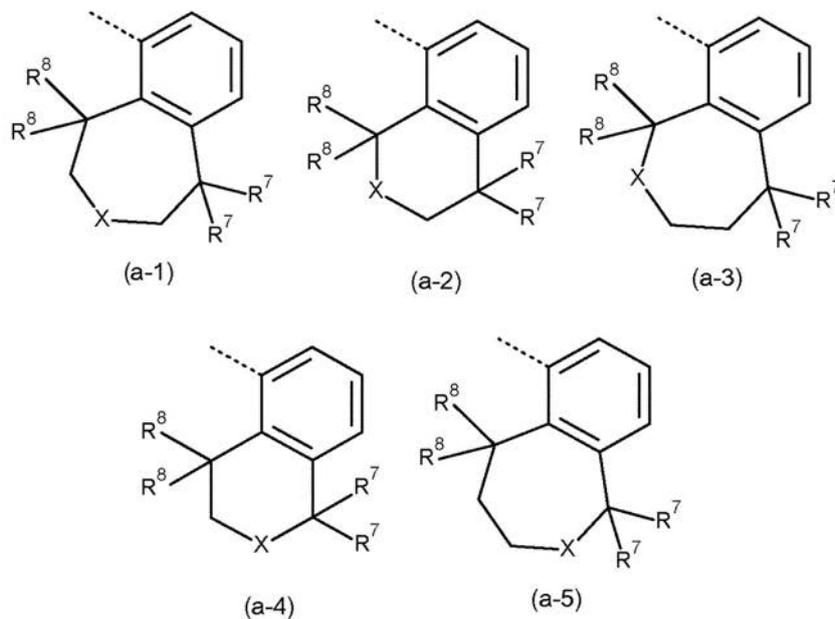
Arは、1つのヒドロキシにより任意選択で置換されたフェニルを表し；

R^{4a}は、水素、C₁₋₄アルキル、Het^a、又は-OH、-NR⁵R⁶、及びHet^aからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基により置換されたC₁₋₄アルキルを表し；

R^{4b}は、水素、ハロ、C₁₋₄アルキル、又は1つ以上のハロ置換基により置換されたC₁₋₄アルキルを表し；

あるいは、R^{4a}とR^{4b}を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)又は(a-5)の構造を形成し；

【化6】



Xは、-NH-、-O-、-N(C₁₋₃アルキル)-、又は-N(ヒドロキシC₁₋₃アルキル)-を表し；

両R⁷置換基は、同じであり、水素、フルオロ及びメチルからなる群から選択されるか；あるいは、両R⁷置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチル又はオキセタニルを形成し；

両R⁸置換基は、同じであり、水素、及びメチルからなる群から選択されるか；あるいは、両R⁸置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチル又はオキセタニルを形成し；

R⁵は、水素、C₁₋₆アルキル、又は1つの-OHにより置換されたC₁₋₆アルキルを表し；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキル、又は1つの-OHにより置換されたC₁₋₆アルキルを表し；

Het¹は、O、S、S(=O)_p及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルは、ハロ、-NH₂、C₁₋₄アルキル、-S(=

O) $2 - C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル - S(=O) $_2 - C_{1 \sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルオキシ、フルオロ、シアノ、及び1つのヒドロキシにより置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Aを形成し；

環Aは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はO、S、S(=O) $_p$ 及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルは、1つ若しくは2つの $C_{1 \sim 4}$ アルキル置換基により、1つの $C_{1 \sim 4}$ アルキル及び1つのヒドロキシ置換基により、又は1つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されており；

各Het^aは、独立に、O、S、S(=O) $_p$ 及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルは、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、-S(=O) $_2 - C_{1 \sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキル - S(=O) $_2 - C_{1 \sim 6}$ アルキル、及び1つのヒドロキシにより置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Bを形成し；

環Bは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はO、S、S(=O) $_p$ 及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルは、1つ若しくは2つの $C_{1 \sim 4}$ アルキル置換基により、1つの $C_{1 \sim 4}$ アルキル及び1つのヒドロキシ置換基により、又は1つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されており；

pは、1又は2を表す)；

並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物に関する。

【0021】

本発明はまた、本発明の化合物を調製する方法、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【0022】

本発明の化合物は、それ自体でPI3Kを阻害することが見出されたか、又は生体内で(より)活性形態へと代謝を受けることができ(プロドラッグ)、したがって、癌、自己免疫障害、心臓血管病、炎症性疾患、神経変性疾患、アレルギー、膵臓炎、喘息、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶、肺損傷などの疾患の治療又は予防、特に治療に有用となり得る。

【0023】

式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の上述の薬理作用に鑑みると、これらは医薬として使用するのに好適であり得るということになる。

【0024】

特に、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物は、癌の治療又は予防、特に治療に有用となり得る。

【0025】

本発明はまた、癌を治療又は予防するための、PI3Kを阻害するための医薬の製造を目的とする、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の使用にも関する。

【0026】

ここで本発明をさらに説明する。以下の節において、本発明の様々な態様をより詳細に

10

20

30

40

50

定義する。そのように定義される各態様は、明白に否定されていない限り、他の任意の1つ以上の態様と組み合わせることができる。特に、好ましい又は有利であると示されている任意の特徴を、好ましい又は有利であると示されている他の任意の1つ以上の特徴と組み合わせることができる。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明の化合物を記述するとき、使用される用語は、文脈上別段の指示がない限り、以下の定義に従って理解されるべきである。

【0028】

任意の変要素が、任意の構成要素中又は任意の式（例えば、式（I））中で2回以上現れる場合、それぞれの出現におけるその定義は、あらゆる他の出現でのその定義と無関係である。

10

【0029】

用語「置換された」が本発明で使用される場合は常に、別段の指示がないか又は前後関係から明白でない限り、「置換された」を使用した表現で示される原子又は基の1つ以上の水素、特に1～3つの水素、好ましくは1つ又は2つの水素、より好ましくは1つの水素が、指示された群から選択されるものと置き換えられていることを示すものとするが、但し通常の原子価を超えず、置換の結果として化学的に安定な化合物、すなわち反応混合物から有用な程度の純度までの単離、及び治療薬への製剤に耐え抜く十分に強固な化合物が得られることを条件とする。

20

【0030】

2つ以上の置換基がある部分に存在する場合、他に指示がない限り、又は文脈から明らかでない限り、それらは、同じ原子上の水素を置換することも、その部分中の異なる原子上の水素原子を置換することもある。

【0031】

別段の指示がないか又は前後関係から明白でない限り、ヘテロシクリル基上の置換基が、環炭素原子上又は環ヘテロ原子上の任意の水素を置換し得ることは、当業者には明らかだろう。

【0032】

接頭語の「C_{x-y}」（ここで、x及びyは整数である）は、本明細書で使用される場合、所与の基の炭素原子数を指す。したがって、C₁₋₆アルキル基は、1～6つの炭素原子を含有し、C₁₋₄アルキル基は、1～4つの炭素原子を含有し、C₁₋₃アルキル基は、1～3つの炭素原子を含有し、C₃₋₆シクロアルキル基は、3～6つの炭素原子を含有するなどである。

30

【0033】

基又は基の一部としての「ハロ」という用語は、他に指示がない限り、又は文脈から明らかでない限り、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードの総称である。

【0034】

基又は基の一部としての「C₁₋₆アルキル」という用語は、式C_nH_{2n+1}のヒドロカルビル基を指し、nは1～6の範囲の数である。C₁₋₆アルキル基は、1～6つの炭素原子、好ましくは1～4つの炭素原子、より好ましくは1～3つの炭素原子、さらに好ましくは1～2つの炭素原子を含む。アルキル基は直鎖状でも分枝状でもよく、本明細書中に示されるように置換されていてもよい。本明細書で下付き文字を炭素原子の後で使用する場合、下付き文字は、指定する基が含有し得る炭素原子の数を指す。したがって、例えば、C₁₋₆アルキルは、1～6つの炭素原子を有する、全て直鎖状か、又は分岐状のアルキル基を含み、したがって、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-メチル-エチル、ブチル及びその異性体（例えば、n-ブチル、イソブチル及びtert-ブチル）、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体などを含む。

40

【0035】

基又は基の一部としての「C₁₋₄アルキル」という用語は、式C_nH_{2n+1}のヒド

50

ロカルビル基を指し、 n は1～4の範囲の数である。 C_{1-4} アルキル基は、1～4つの炭素原子、好ましくは1～3つの炭素原子、より好ましくは1～2つの炭素原子を含む。 C_{1-4} アルキル基は直鎖状でも分枝状でもよく、本明細書中に示されるように置換されていてもよい。本明細書で下付き文字を炭素原子の後で使用する場合、下付き文字は、指定する基が含有し得る炭素原子の数を指す。

C_{1-4} アルキルは、1～4つの炭素原子を有する、全て直鎖状か、又は分岐状のアルキル基を含み、したがって、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、2-メチル-エチル、ブチル及びその異性体（例えば、 n -ブチル、イソブチル及び $tert$ -ブチル）などを含む。

【0036】

基又は基の一部としての「 C_{1-3} アルキル」という用語は、式 C_nH_{2n+1} （式中、 n は1～3の範囲の数字である）のヒドロカルビル基を指す。 C_{1-3} アルキル基は、1～3つの炭素原子、好ましくは1～2つの炭素原子を含む。 C_{1-3} アルキル基は直鎖状でも分枝状でもよく、本明細書中に示されるように置換されていてもよい。本明細書で下付き文字を炭素原子の後で使用する場合、下付き文字は、指定する基が含有し得る炭素原子の数を指す。 C_{1-3} アルキルは、1～3つの炭素原子を有する、全て直鎖状か、又は分岐状のアルキル基を含み、したがって、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、2-メチル-エチルなどを含む。

【0037】

一実施形態では、表現「少なくとも1つのヘテロ原子」は、「1つ、2つ又は3つのヘテロ原子」、特定の実施形態では、「1つ又は2つのヘテロ原子」に、より特定の実施形態では、「1つのヘテロ原子」に制限される。

【0038】

O、S、 $S(=O)_p$ 、及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリル（例えば、 Het^1 、 Het^a 、環A、及び環Bの定義において現れるもの）は；特定の実施形態において、O、S、 $S(=O)_p$ 、及びNから選択される1つ、2つ、又は3つのヘテロ原子を含有する4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルであり；より特定の実施形態においてO、S、 $S(=O)_p$ 、及びNから選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有する4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルである。

【0039】

O、S、 $S(=O)_p$ 及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルの例として、限定はしないが、アゼチジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、1,1-ジオキシド-チエタニル、1,1-ジオキシド-チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

【0040】

Het^1 及び Het^a は、特に記載のない場合、式(I)の分子の残りの部分に、任意の利用可能な環炭素原子又は環ヘテロ原子を介して適宜結合できる。

【0041】

Het^1 又は Het^a の定義における同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共にそれぞれ環A又は環Bを形成する場合、スピロ部分が形成されることが明らかだろう。

例えば、 Het^1 が、位 i の炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Aを形成する1-ピペリジニルを表す場合、以下のスピロ部分が形成される：

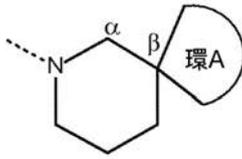
10

20

30

40

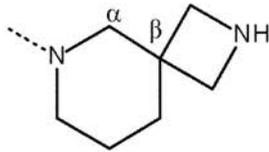
【化7】



特に、上記例において環Aが3-アゼチジニルを表す場合、以下のスピロ部分が形成される：

10

【化8】

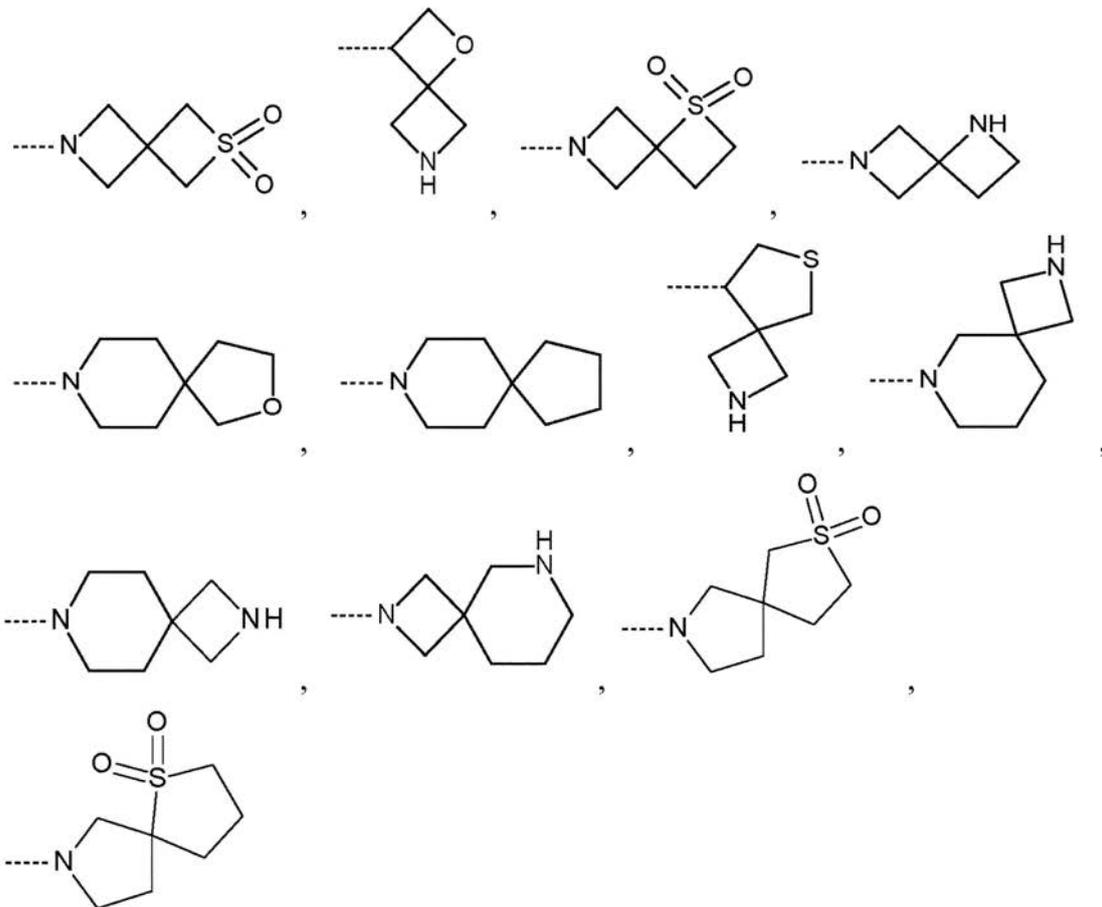


【0042】

そのようなスピロ部分の例には、

【化9】

20



30

40

などがあるが、これらに限定されない。

【0043】

置換基が化学構造式によって示されているときは常に「- - -」は、式(I)の分子の

50

残りの部分に結合している結合手を示している。

【0044】

環系の1つが1つ以上の置換基により置換される場合は常に、これらの置換基は、別段の指示がないか又は前後関係から明白でない限り、その環系の炭素原子又は窒素原子に結合したあらゆる水素原子を置換し得る。

【0045】

本明細書で使用する場合、「被験体」という用語は、治療、観察又は実験の対象であるか、又は対象となっている動物、好ましくは哺乳動物（例えば、ネコ、イヌ、霊長類若しくはヒト）、より好ましくはヒトを指す。

【0046】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医学博士若しくはその他の臨床医によって求められる、組織系、動物若しくはヒトにおける生物学的又は医学的応答（治療対象の疾患若しくは障害の症状の改善又は逆転を含む）を誘発する活性化合物又は医薬品の量を意味する。

【0047】

「組成物」という用語は、指定された成分を指定された量で含む生成物、並びに指定された量での指定された成分の組み合わせから直接又は間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。

【0048】

本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、疾患の進行の緩徐化、中断、抑制又は停止であり得るあらゆるプロセスを指すものとするが、必ずしも全ての症状の完全な排除を示すわけではない。

【0049】

本明細書で使用されるとき、用語「本発明の化合物」は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキソド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物を含むものとする。

【0050】

本明細書で使用される場合、実線のくさび形結合又は破線のくさび形結合としてではなく実線としてのみ示される結合を有する化学式、あるいは1つ以上の原子の周りに特定の配置（例えばR、S）を有するものとして別の方法で示されるあらゆる化学式は、それぞれあり得る立体異性体、又は2つ以上の立体異性体の混合物を考慮している。

【0051】

本明細書の上記及び下記において、「式(I)の化合物」という用語は、その立体異性体及びその互変異性形態を含むものとする。

【0052】

本明細書の上記又は下記において、「立体異性体」、「立体異性体形態」又は「立体化学的異性体形態」という用語は、互換的に使用される。

【0053】

本発明は、本発明の化合物の全ての立体異性体を、純粋な立体異性体として、又は2つ以上の立体異性体の混合物として含む。

【0054】

エナンチオマーは、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1混合物は、ラセミ体又はラセミ混合物である。

【0055】

アトロプ異性体（又はアトロポ異性体）は、単結合の周りの回転が大きな立体障害によって制限されることによりもたらされる特定の空間立体配置を有する立体異性体である。式(I)の化合物のアトロプ異性形態は全て、本発明の範囲内に含まれるものとする。

【0056】

ジアステレオマー（又はジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体であり、すなわち、それらは鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はE配置又はZ配置となり得る。二価の環状（部分的）飽和基上の置換基は、シス配置

10

20

30

40

50

又はトランス配置を有し得る。例えば、化合物が二置換のシクロアルキル基を含有する場合、置換基はシス配置又はトランス配置であり得る。したがって、本発明は、化学的に可能な場合は常に、エナンチオマー、アトロブ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体、及びこれらの混合物を含む。

【0057】

それらの全ての用語、すなわち、エナンチオマー、アトロブ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体及びこれらの混合物の意味は、当業者に知られている。

【0058】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法にしたがって特定される。不斉原子における配置は、R又はSによって特定される。絶対配置が不明の分割された立体異性体は、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて、(+)又は(-)で示すことができる。例えば、絶対配置が不明の分割されたエナンチオマーは、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて(+)又は(-)で示すことができる。

10

【0059】

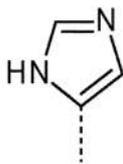
特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体が他の立体異性体を実質的に含まない、すなわち他の立体異性体を、50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、より一層好ましくは5%未満、特に2%未満、最も好ましくは1%未満しか伴わないことを意味する。したがって、式(I)の化合物が例えば(R)として特定される場合、これは、その化合物が実質的に(S)異性体を含まないことを意味し、式(I)の化合物が例えばEとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にZ異性体を含まないことを意味し、式(I)の化合物が例えばシスとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にトランス異性体を含まないことを意味する。

20

【0060】

式(I)の化合物の一部は、互変異性形態でも存在し得る。このような形態は、存在する限りは、本発明の範囲に含まれるものとする。したがって、1つの化合物は、立体異性形態でも互変異性形態でも存在し得るということになる。例えば、R¹が

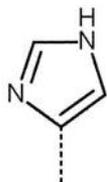
【化10】



30

を表す場合、

【化11】



40

も本発明の範囲に含まれることが、当業者には明らかだろう。

【0061】

治療用途には、式(I)の化合物、そのN-オキシド、及び溶媒和物の塩は、対イオンが薬学的に許容されるものである。しかし、薬学的に許容されない酸及び塩基の塩も、例

50

えば、薬学的に許容される化合物の調製又は精製に用途がある場合がある。薬学的に許容されるか否かにかかわらず、全ての塩は、本発明の範囲に含まれる。

【0062】

上記又は下記に記載される薬学的に許容される付加塩は、式(I)の化合物、そのN-オキシド、及び溶媒和物が形成することができる治療上活性な非毒性の酸付加塩形態及び塩基付加塩形態を含むものとする。薬学的に許容される酸付加塩は、塩基の形態をそのような適切な酸で処理することにより便利に得ることができる。適切な酸には、例えば、無機酸、例えば、塩酸若しくは臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸などの酸；又は有機酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわちエタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわちブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸及びパモ酸などの酸が含まれる。逆に、前記塩の形態を、適切な塩基で処理することにより遊離塩基の形態に変換することができる。

10

【0063】

酸性プロトンを含有する式(I)の化合物、そのN-オキシド、及び溶媒和物はまた、適切な有機塩基及び無機塩基で処理することにより、それらの非毒性の金属付加塩形態又はアミン付加塩形態に変換することもできる。適切な塩基塩の形態には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、及びカルシウム塩など、有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4種のブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ピロリジン、ペリリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリン及びイソキノリンなどの一級、二級及び三級脂肪族及び芳香族アミンとの塩；ベンザチン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、ヒドラバミン塩、並びに、例えば、アルギニン及びリシンなどのアミノ酸との塩が含まれる。逆に、塩の形態を、酸で処理することにより遊離酸の形態に変換することができる。

20

【0064】

溶媒和物という用語は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド及び薬学的に許容される塩が形成することができる水和物及び溶媒付加形態を含む。そのような形態の例は、例えば、水和物及びアルコールなどである。

30

【0065】

下記の方法で調製される本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物、特にエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成することができ、それらは当技術分野で知られる分割手順に従って相互に分離することができる。式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物のエナンチオマー形態を分離する方法は、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーを含む。前記純粋な立体化学的異性体形態は、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体形態から誘導することもできるが、但し、反応は立体特異的に起こるものとする。特定の立体異性体を所望する場合、前記化合物は、立体特異的な調製方法で合成することが好ましいであろう。これらの方法は、エナンチオマー的に純粋な出発物質を使用することが有利であろう。

40

【0066】

本出願の枠組みの中で、特に式(I)の化合物に関連して記述される場合、元素は、天然起源のものであっても合成的に製造されたものであっても、天然存在度でも同位体濃縮形でも、この元素の全ての同位体及び同位体混合物を含む。放射標識された式(I)の化合物は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及び ^{82}Br の群から選択される放射性同位元素を含み得る。好ましくは、放射性同位体は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 及び ^{18}F の群から選択される。より好ましくは、放射性同位元素は ^2H である。

50

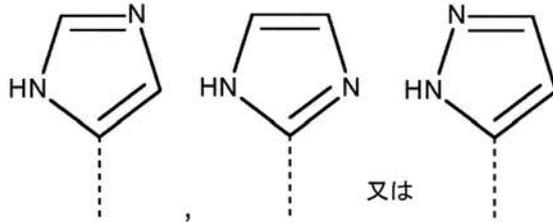
特に、重水素化化合物が本発明の範囲に含まれるものとする。

【0067】

一実施形態では、本発明は、式(I)の新規化合物、その互変異性体、及び立体異性体形態(式中、

R^1 は、水素、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、

【化12】

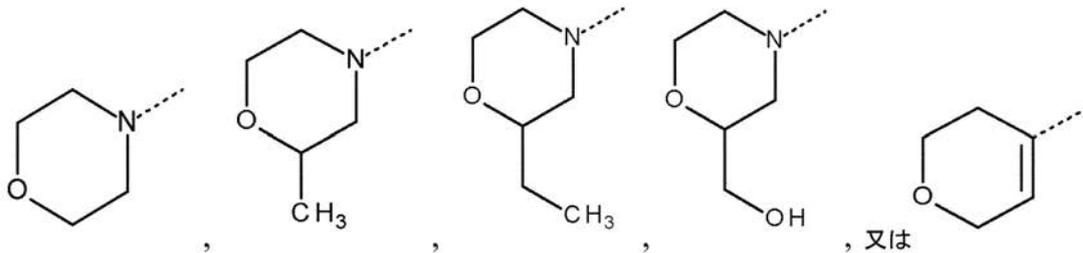


10

を表し；

R^2 は、

【化13】



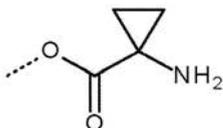
20

を表し；

R^3 は、 C_{1-4} アルキル；同じ炭素原子上で1つの $-OH$ 及び1つの Het^1 により置換された C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 SO_2-CH_3 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 SO_2-CH_3 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ar$ 、

30

【化14】



40

$-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 Het^1 、

$-O-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 Het^1 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4a} は、水素、 C_{1-4} アルキル、又は $-OH$ 、及び $-NR^5R^6$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} は、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、又は1つ以上のハロ置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

50

あるいは、 R^{4a} と R^{4b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)又は(a-5)の構造を形成し；

Xは、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ 、又は $-N(\text{ヒドロキシ}C_{1-3}\text{アルキル})-$ を表し；

両 R^7 置換基は、水素であり；

両 R^8 置換基は、水素であり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は1つの $-OH$ により置換された C_{1-6} アルキルを表し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は1つの $-OH$ により置換された C_{1-6} アルキルを表し；

Het¹は、O、S、 $S(=O)_p$ 及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルは、八口、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルオキシ、フルオロ、シアノ、及び1つのヒドロキシにより置換された C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Aを形成し；

環Aは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はO、S、 $S(=O)_p$ 及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルは、1つ若しくは2つの C_{1-4} アルキル置換基により、1つの C_{1-4} アルキル及び1つのヒドロキシ置換基により、又は1つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されており；

pは、1又は2を表す)；

並びにそのN-オキッド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物に関する。

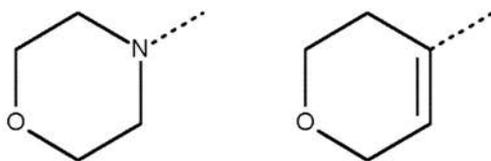
【0068】

一実施形態では、本発明は、式(I)の新規化合物、その互変異性体、及び立体異性体形態(式中、

R^1 は、水素又は $-NH_2$ を表し；

R^2 は、

【化15】



又は

を表し；

R^3 は、 C_{1-4} アルキル；又は $-OH$ 、及びHet¹からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4a} は、 C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} は、八口、 C_{1-4} アルキル、又は1つ以上の八口置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

あるいは、 R^{4a} と R^{4b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式(a-2)の構造を形成し；

Xは、 $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ 、又は $-N(\text{ヒドロキシ}C_{1-3}\text{アルキル})-$ を表し

10

20

30

40

50

;

両 R⁷ 置換基は、水素であり；

両 R⁸ 置換基は、水素であり；

H e t¹ は、S(=O)_p 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルは、1 つ又は 2 つのヒドロキシル置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の 2 つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環 A を形成し；

環 A は、1 つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されたシクロブチルを表し；

p は、2 を表す）；

並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物に関する。

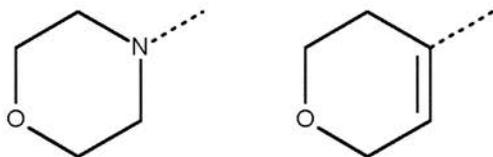
【0069】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の新規化合物、その互変異性体、及び立体異性体形態 (式中、

R¹ は、水素又は - NH₂ を表し；

R² は、

【化 16】



又は

を表し；

R³ は、C₁ - 4 アルキル；又は - OH、及び H e t^{1 a} からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C₁ - 4 アルキルを表し；

R^{4 a} は、C₁ - 4 アルキルを表し；

R^{4 b} は、ハロ、C₁ - 4 アルキル、又は 1 つ以上のハロ置換基により置換された C₁ - 4 アルキルを表し；

あるいは、R^{4 a} と R^{4 b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式 (a - 2) の構造を形成し；

X は、- N (C₁ - 3 アルキル) -、又は - N (ヒドロキシ C₁ - 3 アルキル) - を表し；

両 R⁷ 置換基は、水素であり；

両 R⁸ 置換基は、水素であり；

H e t^{1 a} は、環窒素原子を介して R³ の残りの部分と結合し、S(=O)_p 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルは、1 つ又は 2 つのヒドロキシル置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の 2 つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環 A を形成し；

環 A は、1 つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されたシクロブチルを表し；

p は、2 を表す）；

並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物に関する。

【0070】

本発明の別の実施形態は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、以下の制限の 1 つ以上が適用される：

10

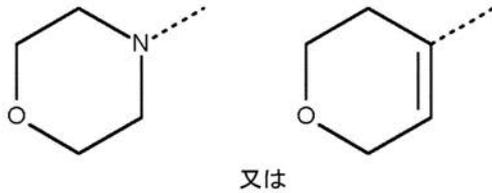
20

30

40

50

- (i) R^1 は、水素又は $-NH_2$ を表し；
 (ii) R^2 は、
 【化17】



10

を表し；

(iii) R^3 は、 C_{1-4} アルキル；又は $-OH$ 、及び Het^1 からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

(iv) R^{4a} は、 C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、又は1つ以上のハロ置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

あるいは、 R^{4a} と R^{4b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式(a-2)の構造を形成し；

(v) X は、 $-N(C_{1-3} \text{アルキル})-$ 、又は $-N(\text{ヒドロキシ}C_{1-3} \text{アルキル})-$ を表し；

20

(vi) 両 R^7 置換基は、水素であり；

(vii) 両 R^8 置換基は、水素であり；

(viii) Het^1 は、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルは、1つ又は2つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Aを形成し；

(ix) 環Aは、1つのヒドロキシ置換基により任意選択で置換されたシクロブチルを表し；

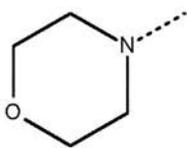
30

(x) p は、2を表す。

【0071】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^1 は、 $-NH_2$ を表し； R^2 は、

【化18】



40

を表す。

【0072】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^1 は水素を表す。

【0073】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許

50

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^{4a} 及び R^{4b} は、水素以外である。

【 0 0 8 2 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^{4a} と R^{4b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式 (a - 1)、(a - 2)、(a - 3)、(a - 4) 又は (a - 5) の構造；特に、式 (a - 2) 又は (a - 4) の構造：より具体的には式 (a - 2) の構造を形成する。

10

【 0 0 8 3 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^{4a} は、 C_{1-4} アルキル、Het^a、又は - OH、- NR⁵R⁶、及び Het^a からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} は、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、又は 1 つ以上のハロ置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

あるいは、 R^{4a} と R^{4b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式 (a - 2) の構造を形成する。

20

【 0 0 8 4 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^{4a} は、 C_{1-4} アルキル、Het^a、又は - OH、- NR⁵R⁶、及び Het^a からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} は、 C_{1-4} アルキル、又は 1 つ以上のハロ置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表す。

30

【 0 0 8 5 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^{4a} は、 C_{1-4} アルキル、Het^a、又は - OH、- NR⁵R⁶、及び Het^a からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} は、 C_{1-4} アルキルを表す。

【 0 0 8 6 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^{4a} は、 C_{1-4} アルキル、Het^a、又は - OH、- NR⁵R⁶、及び Het^a からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換された C_{1-4} アルキルを表し；

R^{4b} は、 C_{1-4} アルキル、又は 1 つ以上のハロ置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

あるいは、 R^{4a} と R^{4b} を合わせて、それらが結合するフェニル環と共に、式 (a - 2) の構造を形成する。

40

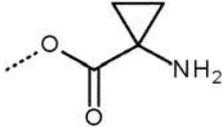
【 0 0 8 7 】

50

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R³ は、C₁ ~ 4 アルキル；又はフルオロ、- OH、- NH₂、- O - (C = O) - C₁ ~ 4 アルキル、- NH - (C = O) - C₁ ~ 4 アルキル、- NH - (SO₂) - C₁ ~ 4 アルキル、- N (CH₃) - C₁ ~ 4 アルキル - SO₂ - CH₃、- NH - C₁ ~ 4 アルキル - SO₂ - CH₃、- N (CH₃) - C₁ ~ 4 アルキル - OH、- (C = O) - NH - C₁ ~ 4 アルキル - OH、- O - (C = O) - CH (NH₂) - C₁ ~ 4 アルキル、- O - (C = O) - CH (NH₂) - C₁ ~ 4 アルキル - Ar、

【化 19】



10

及び - NH - C₁ ~ 4 アルキル - OH からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C₁ ~ 4 アルキルを表す。

【0088】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R³ は、C₁ ~ 4 アルキル；- CH (OH) - CH₂ - R⁹；又はフルオロ、- OH、- NH₂、- NH - (C = O) - C₁ ~ 4 アルキル、- NH - (SO₂) - C₁ ~ 4 アルキル、- N (CH₃) - C₁ ~ 4 アルキル - SO₂ - CH₃、- NH - C₁ ~ 4 アルキル - SO₂ - CH₃、- N (CH₃) - C₁ ~ 4 アルキル - OH、- (C = O) - NH - C₁ ~ 4 アルキル - OH、及び - NH - C₁ ~ 4 アルキル - OH からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C₁ ~ 4 アルキルを表し；

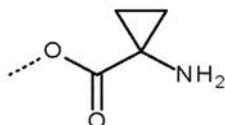
R⁹ は、- OH 又は - NH₂ を表す。

【0089】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R³ は、フルオロ、- OH、- NH₂、- O - (C = O) - C₁ ~ 4 アルキル、- NH - (C = O) - C₁ ~ 4 アルキル、- NH - (SO₂) - C₁ ~ 4 アルキル、- N (CH₃) - C₁ ~ 4 アルキル - SO₂ - CH₃、- NH - C₁ ~ 4 アルキル - SO₂ - CH₃、- N (CH₃) - C₁ ~ 4 アルキル - OH、- (C = O) - NH - C₁ ~ 4 アルキル - OH、- O - (C = O) - CH (NH₂) - C₁ ~ 4 アルキル、- O - (C = O) - CH (NH₂) - C₁ ~ 4 アルキル - Ar、

【化 20】



40

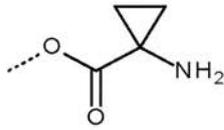
及び - NH - C₁ ~ 4 アルキル - OH からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C₁ ~ 4 アルキルを表す。

【0090】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許

50

容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^3 は、 C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ar$ 、
【化 2 1】



10

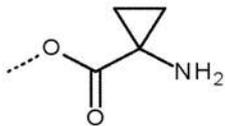
及び $-NH-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表す。

【0091】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^3 は、 $-CH(OH)-CH_2-R^9$ ；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ar$ 、

20

【化 2 2】



30

及び $-NH-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表す。

【0092】

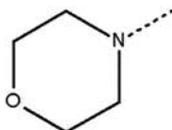
一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^3 は、他の実施形態のいずれかにおいて定義される通りの 1 つの置換基で置換された C_{1-4} アルキルを表す。

【0093】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

 R^2 は、

【化 2 3】



50

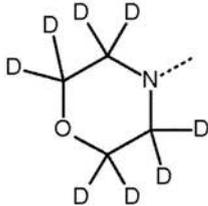
を表す。

【0094】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R² は、

【化24】



10

を表す。

【0095】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

20

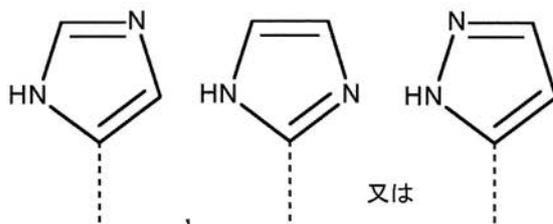
R³ は、1つの-OH置換基により置換されたC₁~₄アルキルを表し；特にR³は、-CH₂-OHを表す。

【0096】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R¹ は、-C(=O)NH₂、-NH₂、

【化25】



30

を表す。

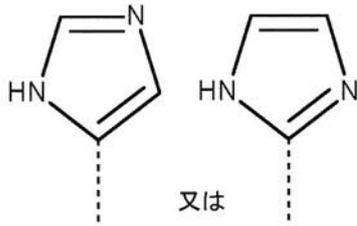
【0097】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

40

R¹ は、-C(=O)NH₂、-NH₂、

【化 2 6】



を表す。

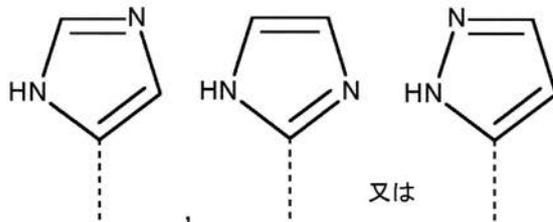
10

【0098】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^1 は、

【化 2 7】



を表す。

20

【0099】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^1 は、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-NH_2$ を表す。

30

【0100】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^1 は、 $-C(=O)NH_2$ 又は $-NH_2$ を表す。

【0101】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^1 は、 $-NH_2$ を表す。

40

【0102】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^1 は、水素を表す。

【0103】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^1 は、水素以外を表す。

50

【0104】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^q は、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、又は $-NH-C_{1-4}$ アルキル- OH を表す。

【0105】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^q は、 $-OH$ 又は $-NH_2$ を表し；特に R^q は、 $-NH_2$ を表す。

10

【0106】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^3 は、 C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ アルキル、及び $-NH-C_{1-4}$ アルキル- OH からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

20

特に R^3 は、 C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、及び $-NH-C_{1-4}$ アルキル- OH からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

より具体的には R^3 は、 C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、及び $-OH$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

さらに具体的には R^3 は、 C_{1-4} アルキル；又は1つの $-OH$ 置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

30

さらに具体的には、 R^3 は、 C_{1-4} アルキルを表す。

【0107】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

各 Het^a は、独立に

【化28】



40

を表す。

【0108】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

各 Het^a は、独立に、 O 、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される1つ又は

50

2つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で、ヒドロキシ、及び1つのヒドロキシにより置換されたC₁ - 4アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換され；

pは、1又は2を表す。

【0109】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、両R⁷置換基は、水素であり；両R⁸置換基は、水素である。

【0110】

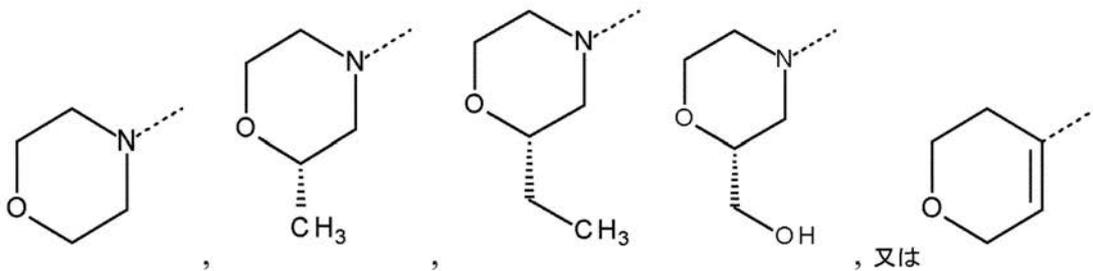
一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

両R⁷置換基は同じであり、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；かつ両R⁸置換基は同じであり、水素及びメチルからなる群から選択される。

【0111】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、R²は、

【化29】

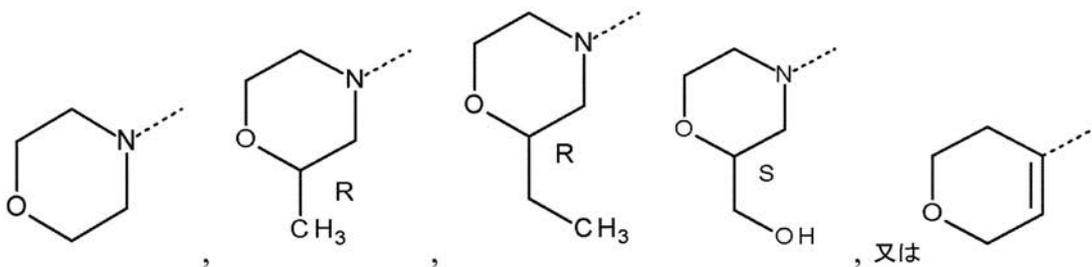


を表す。

【0112】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、R²は、

【化30】



を表す。

【0113】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

10

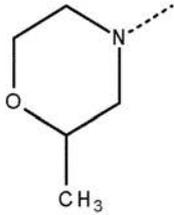
20

30

40

50

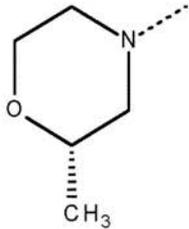
【化 3 1】



を表す R² は、

10

【化 3 2】



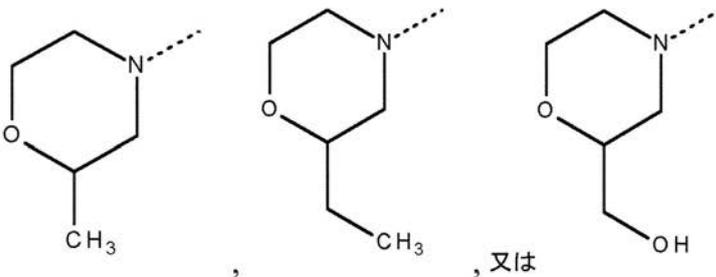
に限定される。

20

【0114】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

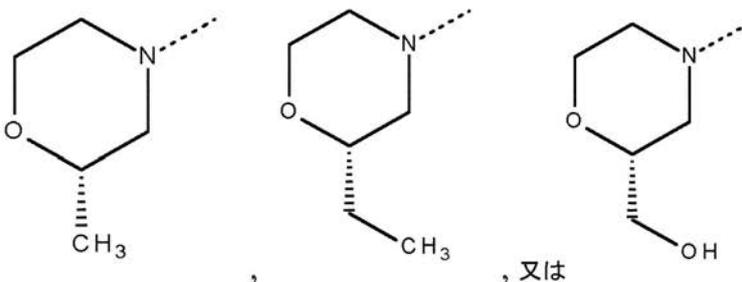
【化 3 3】



30

を表す R² は、それぞれ

【化 3 4】



40

に限定される。

【0115】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

50

R^3 は、 Het^{1a} 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^{1b}$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキル；又は1つの $-OH$ により、及び1つの Het^{1b} により同じ炭素上で置換された C_{1-4} アルキルを表し；

Het^1 は、 O 、 S 、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で、八口、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、及び1つのヒドロキシにより置換された C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されるか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環 A を形成し；

10

Het^{1a} は Het^1 と同様に定義されるが、但し、 Het^{1a} は常に、 R^3 の残りの部分に環窒素原子を介して結合することを条件とし；

Het^{1b} は Het^1 と同様に定義されるが、但し、 Het^{1b} は常に、 R^3 の残りの部分に環炭素原子を介して結合することを条件とする。

【0116】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N -オキンド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

20

R^3 は、 Het^{1a} 、 $-O-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル- Het^{1a} 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^{1b}$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキル；

$-CH(OH)-CH_2-Het^{1a}$ ；又は1つの $-OH$ により、及び1つの Het^{1b} により同じ炭素上で置換された C_{1-4} アルキルを表し；

Het^1 は、 O 、 S 、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で、八口、 $-NH_2$ 、

30

C_{1-4} アルキル、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- $S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、及び1つのヒドロキシにより置換された C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されるか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環 A を形成し；

Het^{1a} は Het^1 と同様に定義されるが、但し、 Het^{1a} は常に、 R^3 の残りの部分に環窒素原子を介して結合することを条件とし；

Het^{1b} は Het^1 と同様に定義されるが、但し、 Het^{1b} は常に、 R^3 の残りの部分に環炭素原子を介して結合することを条件とする。

【0117】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N -オキンド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

40

R^1 は、 $-C(=O)OH$ 以外を表す。

【0118】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N -オキンド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^3 は、 Het^1 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキル；又は1つの $-OH$ により、及び1つの Het^1 により同じ炭素上で置換された C_{1-4} アルキルを表す。

50

【0119】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^3 は、 Het^1 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキル； $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ；又は1つの $-OH$ により、及び1つの Het^1 により同じ炭素原子上で置換された C_{1-4} アルキルを表す。

【0120】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^3 は、 Het^1 、 $-O-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル- Het^1 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキル；又は $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ を表す。

10

【0121】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^3 は、 Het^1 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表す。

20

【0122】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^3 は、 Het^1 、及び $-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

特に R^3 は、1つの Het^1 により置換された C_{1-4} アルキルを表す。

【0123】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^3 は、 Het^1 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表す。

30

【0124】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 R^3 は、1つの Het^1 で置換された C_{1-4} アルキルを表し；特に R^3 は、1つの Het^{1a} で置換された C_{1-4} アルキルを表し、ここで、 Het^{1a} は Het^1 と同様に定義されるが、但し、 Het^{1a} は常に、 C_{1-4} アルキルに環窒素原子を介して結合することを条件とする。

40

【0125】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 Het^1 は、 $S(=O)_p$ 及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、及び1つのヒドロキシにより置換された C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されているか；あるいは、前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリ

50

ルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Aを形成する。

【0126】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、Het¹は、S(=O)_p及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で、-NH₂、C₁₋₄アルキル、-S(=O)₂-C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、及び1つのヒドロキシにより置換されたC₁₋₄アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換される。

10

【0127】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、環Aは、S(=O)_p及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表す。

【0128】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、環Aはシクロブチルを表す。

20

【0129】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、環Aは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はS(=O)_p及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は4員、5員若しくは6員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で1つのヒドロキシ置換基により置換される。

【0130】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、Het¹は、O、S、S(=O)_p及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；かつ前記4員、5員、又は6員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の2つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環Aを形成する。

30

【0131】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、Het¹は、O、S、S(=O)_p及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で、-NH₂、C₁₋₄アルキル、-S(=O)₂-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルキル-S(=O)₂-C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、及び1つのヒドロキシにより置換されたC₁₋₄アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換される。

40

【0132】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、Het¹は、O、S、S(=O)_p及びNからそれぞれ独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4員、5員又は6員の飽和ヘテロシクリル

50

を表し；p は 2 を表す。

【 0 1 3 3 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、Het¹ は、1つの S (= O)_p を含有し、かつ1つの N も含有する 4 員、5 員又は 6 員の飽和ヘテロシクリルを表し；p は 2 を表す。

【 0 1 3 4 】

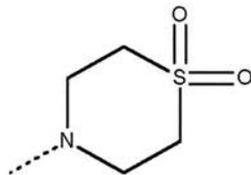
一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、Het¹ は、1つの S (= O)_p を含有し、かつ1つの N も含有する 4 員、5 員又は 6 員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記 4 員、5 員又は 6 員の飽和ヘテロシクリルは、任意選択で、- NH₂、C₁ - 4 アルキル、- S (= O)₂ - C₁ - 6 アルキル、- C₁ - 4 アルキル - S (= O)₂ - C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ、及び1つのヒドロキシにより置換された C₁ - 4 アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換され；

p は、2 を表す。

【 0 1 3 5 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、Het¹ は、

【化 3 5】



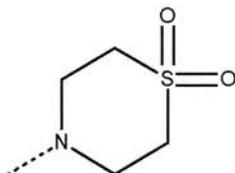
を表す。

【 0 1 3 6 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、Het¹ は、

任意選択で、- NH₂、C₁ - 4 アルキル、- S (= O)₂ - C₁ - 6 アルキル、- C₁ - 4 アルキル - S (= O)₂ - C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ、及び1つのヒドロキシにより置換された C₁ - 4 アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換され；特に、任意選択でヒドロキシにより置換された

【化 3 6】



を表す。

【 0 1 3 7 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意

10

20

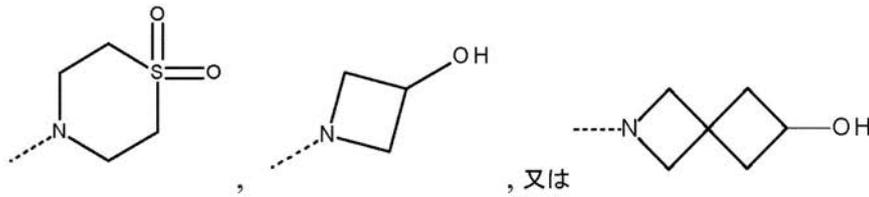
30

40

50

の亜群に関し、ここで、Het¹は、

【化37】



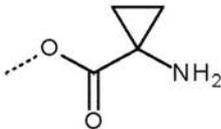
を表す。

【0138】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R³は、C₁~4アルキル；-CH(OH)-CH₂-R⁹；又はフルオロ、-OH、-NH₂、-O-(C=O)-C₁~4アルキル、-(C=O)-O-C₁~4アルキル、-NH-(C=O)-C₁~4アルキル、-NH-(SO₂)-C₁~4アルキル、-N(CH₃)-C₁~4アルキル-SO₂-CH₃、-NH-C₁~4アルキル-SO₂-CH₃、-N(CH₃)-C₁~4アルキル-OH、-(C=O)-NH-C₁~4アルキル-OH、-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁~4アルキル、-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁~4アルキル-Ar、

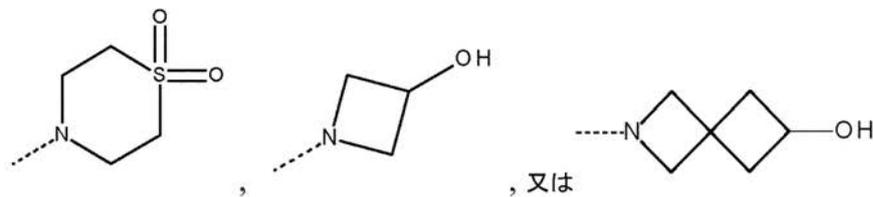
【化38】



-NH-C₁~4アルキル-OH、Het¹、及び-C(=O)-Het¹からなる群から選択される1つの置換基により置換されたC₁~4アルキルを表し；

かつ、ここで、Het¹は、

【化39】



を表す。

【0139】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

Het¹は、

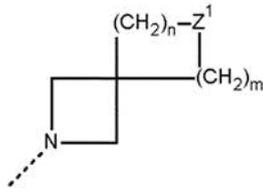
10

20

30

40

【化 4 0】



を表し、

Z^1 は、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、又は $-S(O)_2-$ を表し；特に Z^1 は、 $-S(O)_2-$ を表し；

n は、0、1、又は 2 を表し；

m は、1、2、又は 3 を表すが；但し、 n が 0 である場合、 m が値 1 を有しないことを条件とする。

【0140】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 Het^1 は、式 (I) の分子の残りの部分に窒素原子 (Het^{1a}) を介して結合する。

【0141】

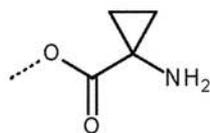
特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、 Het^1 は、式 (I) の分子の残りの部分に炭素原子 (Het^{1b}) を介して結合する。

【0142】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^3 は、 C_{1-4} アルキル；同じ炭素原子上で 1 つの $-OH$ 及び 1 つの Het^1 により置換された C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ar$ 、

【化 4 1】



$-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 Het^1 、及び $-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される 1 つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

ここで、 Het^1 は、式 (I) の分子の残りの部分に窒素原子 (Het^{1a}) を介して結合する。

【0143】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、並びにその N - オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意

10

20

30

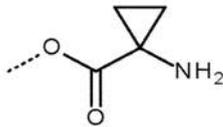
40

50

の亜群に関し、ここで、

R^3 は、 C_{1-4} アルキル； $-CH(OH)-CH_2-R^9$ ；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ar$ 、

【化42】



10

$-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 Het^1 、及び $-C(=O)-Het^1$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

ここで、 Het^1 は、式(I)の分子の残りの部分に窒素原子 (Het^{1a}) を介して結合する。

【0144】

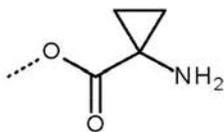
20

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されるそれらの任意の亜群に関し、ここで、

R^3 は、 C_{1-4} アルキル； $-CH(OH)-CH_2-R^9$ ；同じ炭素原子上で1つの $-OH$ 及び1つの Het^{1b} により置換された C_{1-4} アルキル；又はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ar$ 、

30

【化43】



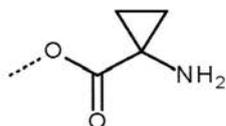
$-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 Het^{1a} 、 $-O-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 Het^{1a} 、 $-C(=O)-Het^1$ 、及び $-NH-C(=O)-Het^{1b}$ からなる群から選択される1つの置換基により置換された C_{1-4} アルキルを表し；

40

R^9 は、 Het^{1a} 、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ アルキル、 $-Ar$

、

【化 4 4】



又は、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ を表し；

Het^1 は、 O 、 S 、 $S(=O)_p$ 及び N からそれぞれ独立に選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルを表し；前記 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルは、八口、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、及び 1 つのヒドロキシにより置換された C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基により任意選択で置換されるか；あるいは、前記 4 員、5 員、又は 6 員の飽和ヘテロシクリルの同じ炭素原子上の 2 つの置換基を合わせて、それらが結合する共通の炭素原子と共に環 A を形成し；

Het^{1a} は Het^1 と同様に定義されるが、但し、 Het^{1a} は常に、 R^3 の残りの部分に環窒素原子を介して結合することを条件とし；

Het^{1b} は Het^1 と同様に定義されるが、但し、 Het^{1b} は常に、 R^3 の残りの部分に環炭素原子を介して結合することを条件とする。

【0145】

上記の実施形態のあらゆる可能な組み合わせが、本発明の範囲に包含されると考えられる。

【0146】

式 (I) の化合物の調製方法

本節においては、他の全ての節と同様に文脈に別段の記載がない限り、式 (I) への言及は、本明細書において定義されている全ての他の亜群及びその例も含む。

【0147】

式 (I) の化合物のいくつかの典型的な例の一般的な調製を、以下及び具体例において記載するが、それらは、市販されているか、又は当業者に一般に用いられる標準的な合成方法によって調製される出発物質から一般に調製される。以下のスキームは単に本発明の例を示すものであって、本発明を決して限定するものではない。

【0148】

あるいは、本発明の化合物はまた、有機化学分野における当業者によって一般に用いられる標準的な合成方法と組み合わせられた、以下の一般スキームの記載と類似した反応プロトコルによって調製され得る。

【0149】

スキームに記載の反応において、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、又はカルボキシ基が最終生成物で望まれる場合、反応へのそれらの不必要な関与を避けるために、これらの反応性官能基を保護する必要がある場合があることは、当業者は理解するであろう。従来の保護基を、標準的な実践に従って用いることが可能である。これは、具体例において例示される。当技術分野から公知の方法を使用して、都合のよい後段で保護基を除去することが可能である。

【0150】

スキームに記載の反応において、例えば N_2 ガス雰囲気下などの不活性雰囲気下で反応を行うことが賢明であるか、又は必要であり得ることを当業者は理解するであろう。

【0151】

反応後処理（例えばクエンチ、カラムクロマトグラフィー、抽出などの化学反応の生成物の単離及び精製に必要とされる一連の操作を指す）の前に反応混合物を冷ます必要性があり得ることは当業者に明らかであろう。

【0152】

10

20

30

40

50

反応混合物を攪拌しながら加熱することで、反応による成果を高め得ることを当業者は理解するであろう。いくつかの反応においては、全体的な反応時間を短縮するために従来の加熱に代えてマイクロ波加熱を用いることができる。

【0153】

以下のスキームにおいて示されている化学反応は、別の順序で行われても所望の式(I)の化合物がもたらされ得ることを当業者は理解するであろう。

【0154】

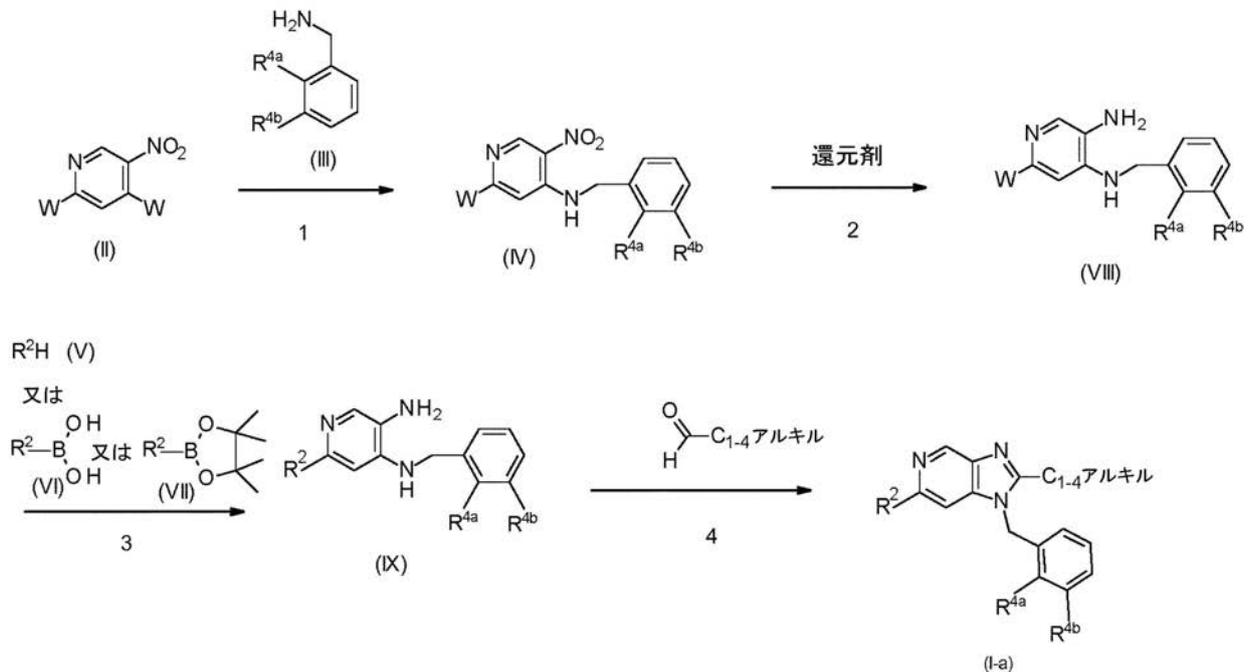
以下のスキームに示される中間体及び最終化合物を、当業者によく知られた方法に従ってさらに官能化し得ることは、当業者は理解するであろう。

【0155】

一般に、 R^1 が水素に限定され、他の可変要素が式(Ia)に示される通りである式(I)の化合物を、以下の反応スキーム1に従って調製でき、ここで、Wは、Cl又はBrなどの脱離基を表す。スキーム1中の全ての他の可変要素は、本発明の範囲に従って定義されている。

【化45】

スキーム1



【0156】

スキーム1においては、以下の反応条件が適用される。

1：例えばトリメチルアミンなどの好適な塩基の存在下、例えばテトラヒドロフランなどの好適な溶媒の存在下；

2：例えば鉄などの好適な試薬の存在下、例えば塩酸又はアセル酸などの好適な酸の存在下、例えばエタノールと水の混合物などの好適な溶媒中、100 などの好適な温度で；あるいは、Raney（登録商標）ニッケルなどの好適な触媒の存在下、例えば1気圧などの水素圧力で、例えばメタノールなどの好適な溶媒中；

3：R₂Hの場合：

- 溶媒を全く使用せず、100 などの好適な温度で

- あるいは、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル(Ruphos)又は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル(DavePhos)などの好適なリガンド、例えばトリス(ジベンジ

10

20

30

40

50

リデンアセトン)ジパラジウム (Pd_2dba_3)又は酢酸パラジウムなどの好適な触媒、例えば Cs_2CO_3 などの好適な塩基、及び例えば 2-メチル-2-ブタノール又はジオキサンなどの好適な溶媒の存在下、例えば 100 ~ 120 の好適な温度で；

$R_2B(OH)_2$ 又は $R_2(4,4,5,5\text{-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン})$ の場合、例えば 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II)ジクロリドジクロロメタン付加物又は RuPhos パラダサイクル(クロロパラジウム,ジシクロヘキシル-[2-[2,6-ジ(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]フェニル]ホスファン,2-メトキシ-2-メチルプロパン,2-フェニルエタンアミン)などの好適な触媒、例えばリン酸カリウムなどの好適な塩基、及び例えばジオキサンと水の混合物などの好適な溶媒の存在下、80 ~ 105 の範囲の好適な温度で；

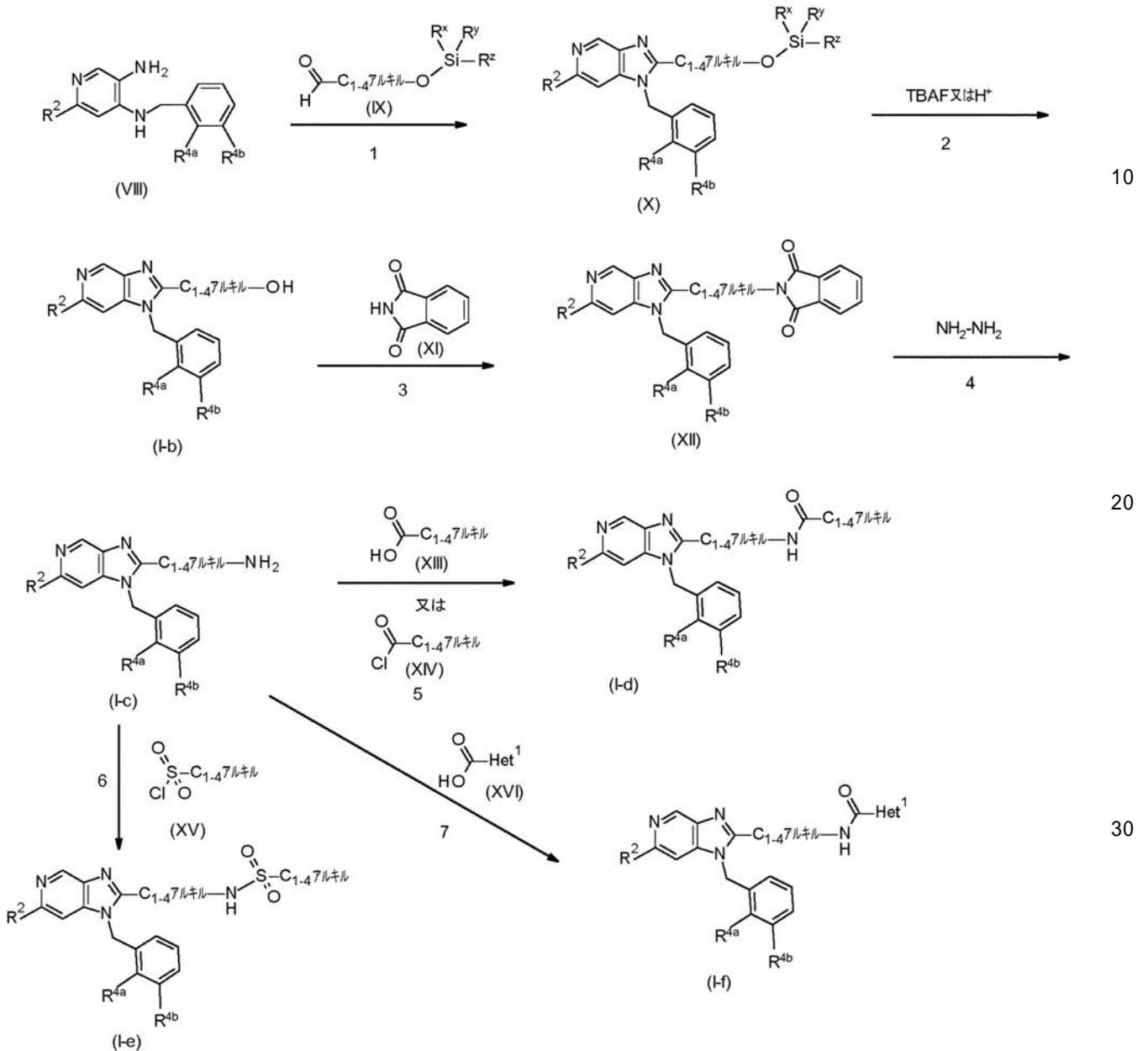
4：例えば 1-ブタノールなどの好適な溶媒中、例えば還流などの好適な温度で。

【0157】

一般に、 R^1 が水素に限定され、他の可変要素が式 (I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、及び (I-f) に示される通りである式 (I) の化合物を、以下の反応スキーム 2 に従って調製でき、ここで、 W^1 は、Cl、メシレート、又はトシレートなどの脱離基を表し、 R^x 及び R^y は、 C_{1-4} アルキルを表し、 R^z は、 C_{1-4} アルキル又はフェニルを表し、例えば、 R^x 及び R^y は、 CH_3 を表し、 R^z は、 $C(CH_3)_3$ 又はフェニルを表す。スキーム 2 中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化 4 6】

スキーム2



10

20

30

【 0 1 5 8】

スキーム 2 においては、以下の反応条件が適用される。

40

- 1 : 例えば 1 - ブタノールなどの好適な溶媒中、例えば還流などの好適な温度で；
- 2 : THF、ジオキサン若しくはジクロロメタンなどの好適な溶媒中の例えばフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF)、塩酸又はトリフルオロ酢酸などの好適な試薬の存在下；
- 3 : 例えばジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレートなどの好適な試薬、例えばトリフェニルホスフィンなどの好適なホスフィンの存在下、及び例えば THF などの好適な溶媒中で；
- 4 : エタノールなどの好適な溶媒の存在下、80 などの好適な温度で；
- 5 : 塩化アシルの場合、例えばジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、例えばジクロロメタンなどの好適な溶媒中
- カルボン酸の場合、例えば 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイ

50

ミド塩酸塩などの好適なカップリング試薬、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの好適な添加剤、例えばトリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、例えばテトラヒドロフラン（THF）とジクロロメタン（DCM）の混合物などの好適な溶媒中；

6：例えばトリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、例えばジクロロメタンなどの好適な溶媒中；

7：例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩などの好適なカップリング試薬、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの好適な添加剤、例えばトリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、例えばTHFとDCMの混合物などの好適な溶媒中。

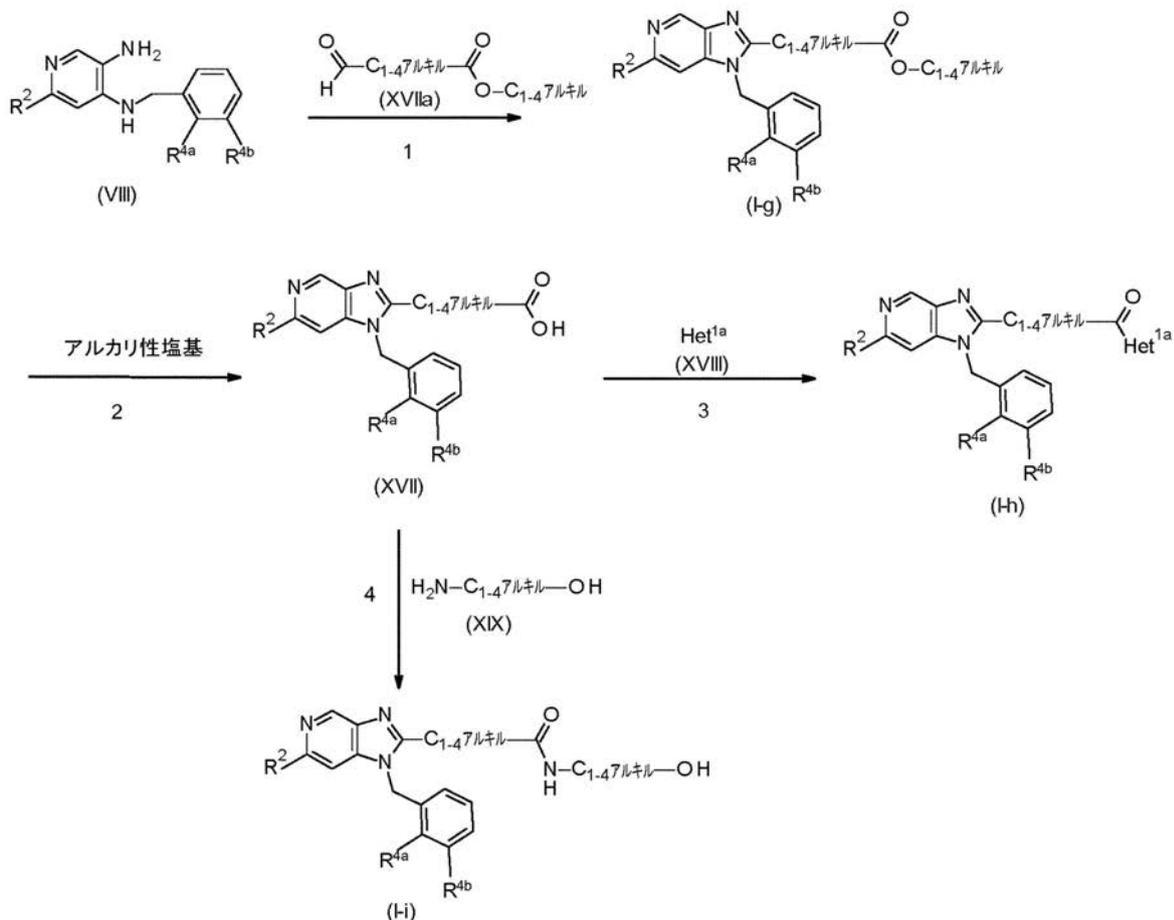
【0159】

10

一般に、 R^1 が水素に限定され、他の可変要素が式（I-g）、（I-h）、及び（I-i）に示される通りである式（I）の化合物を、以下の反応スキーム3に従って調製でき、ここで、 Het^{1a} は、 Het^1 に限定され、窒素原子を介して結合している。スキーム3中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化47】

スキーム3



20

30

40

【0160】

スキーム3においては、以下の反応条件が適用される。

1：例えば1-ブタノールなどの好適な溶媒中、例えば還流などの好適な温度で；

2：例えば水酸化ナトリウム又は水酸化リチウムなどの好適な塩基の存在下、例えばテトラヒドロフラン/水の混合物又は2-メチルテトラヒドロフラン/水の混合物などの好適な溶媒中、例えば室温又は60℃など好適な温度で。

3：例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩などの好適なカップリング試薬、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの好適な添加

50

剤、例えばトリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、例えばTHFとDCMの混合物などの好適な溶媒中；

4：例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩などの好適なカップリング試薬、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの好適な添加剤、例えばトリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、例えばTHFとDCMの混合物などの好適な溶媒中で。

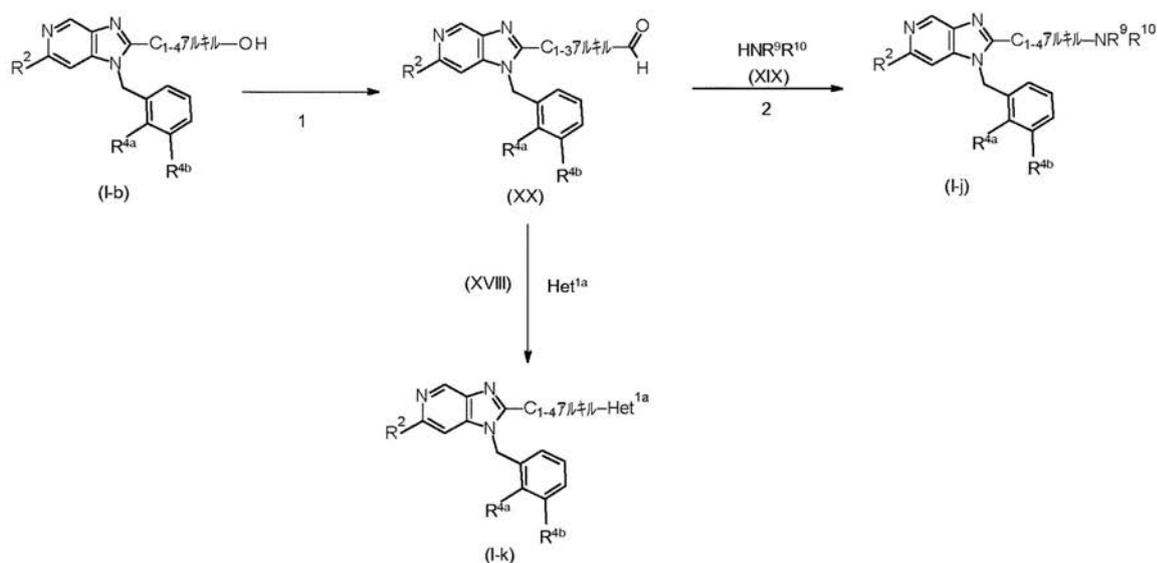
【0161】

一般に、 R^1 が水素に限定され、他の可変要素が式(I-j)、及び(I-k)に示される通りである式(I)の化合物を、以下の反応スキーム4に従って調製でき、ここで、 R^9 は、H又は CH_3 として定義され、 R^{10} は、 $-C_{1-4}$ アルキル- SO_2-CH_3 又は $-C_{1-4}$ アルキル-OHとして定義される。スキーム4中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

10

【化48】

スキーム4



20

30

【0162】

スキーム4においては、以下の反応条件が適用される。

1：例えば塩化オキサリル及びジメチルスルホキシドなどの好適な試薬、例えばトリメチルアミンなどの好適な塩基の存在下、例えばDCMなどの好適な溶媒中、 -80 から室温の範囲の好適な温度で；

2：例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤の存在下、例えばDCMなどの好適な溶媒中；

3：例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤の存在下、例えばDCMなどの好適な溶媒中。

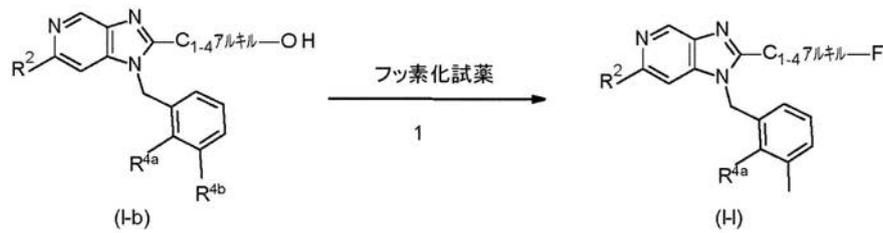
40

【0163】

一般に、 R^1 が水素に限定され、他の可変要素が式(I-1)に示される通りである式(I)の化合物を、以下の反応スキーム5に従って調製できる。スキーム5中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化49】

スキーム5



10

【0164】

スキーム5においては、以下の反応条件が適用される。

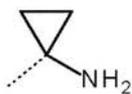
1：例えばジエチルアミノ硫黄トリフルオリドなどの好適なフッ素化試薬の存在下、例えばDCMなどの好適な溶媒中。

【0165】

一般に、R¹が水素に限定され、他の可変要素が式(I-m)に示される通りである式(I)の化合物を、以下の反応スキーム6に従って調製できる。スキーム6においては、R¹¹は、-CH(NH₂)-C₁₋₄アルキル、-CH(NH₂)-C₁₋₄アルキル-Ar、

20

【化50】

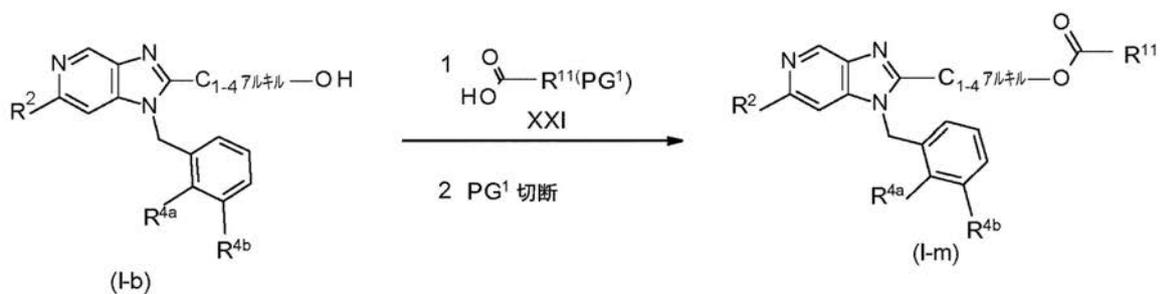


又は-C₁₋₄アルキル-Het¹を表し、PG¹は、例えばtert-ブトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルなどの保護基を表す。他の全ての可変要素は、前述の通りに、又は本発明の範囲に従って定義される。

【化51】

30

スキーム6



40

【0166】

スキーム6においては、以下の反応条件が適用される。

1：例えば1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキsidなどの好適なカップリング試薬、例えばジメチルアミノピリジンなどの好適な添加剤、例えばジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、及び例えばDMFなどの好適な溶媒中で；

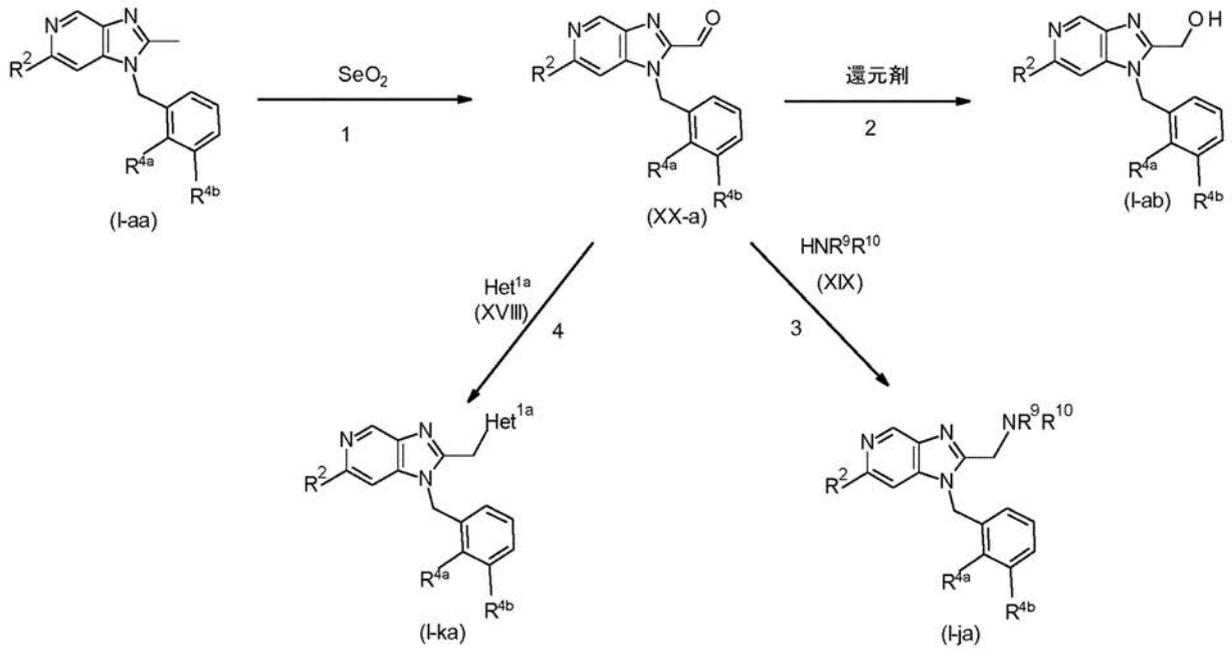
2：例えばトリフルオロ酢酸又は塩化水素などの酸の存在下、例えばジクロロメタン又はメタノールなどの好適な溶媒中。あるいは、パラジウム炭素の存在下、メタノールなどの好適な溶媒中、水素雰囲気下。

【0167】

50

一般に、 R^1 が水素に限定され、かつ R^3 が CH_2OH 、 $CH_2-NR^9R^{10}$ 、及び CH_2-Het^{1a} (Het^{1a} は窒素原子を介して結合している Het^1 に限定される) に限定され、他の可変要素が式 (I - aa)、(I - ba)、(I - ka)、及び (I - ja) に示される通りである式 (I) の化合物を、以下の反応スキーム 7 に従って調製できる。他の全ての可変要素は、前述の通りに、又は本発明の範囲に従って定義される。
【化 5 2】

スキーム 7



10

20

【0168】

スキーム 7 においては、以下の反応条件が適用される。

- 1: 例えばジオキサンなどの好適な溶媒中、例えば還流などの好適な温度で；
- 2: 例えばホウ化水素ナトリウムなどの好適な還元剤の存在下、例えばメタノールなどの好適な溶媒中；
- 3: 例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤の存在下、例えば DCM などの好適な溶媒中；
- 4: 例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤の存在下、例えば DCM などの好適な溶媒中。

30

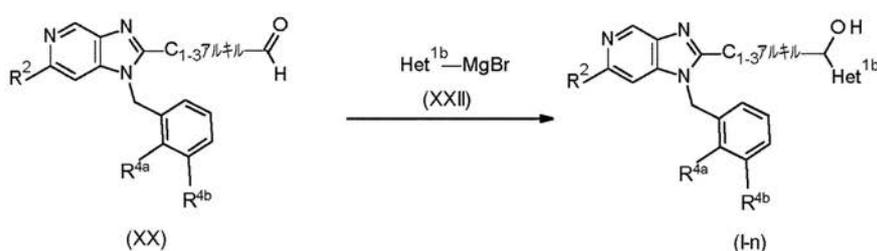
【0169】

一般に、 R^1 が水素に限定され、 Het^{1a} が窒素原子を介して結合している Het^1 に限定され、かつここで他の可変要素が式 (I - n) に示される通りである式 (I) の化合物を、以下の反応スキーム 8 に従って調製できる。他の全ての可変要素は、前述の通りに、又は本発明の範囲に従って定義される。

40

【化 5 3】

スキーム 8



50

【0170】

スキーム8においては、以下の反応条件が適用される。

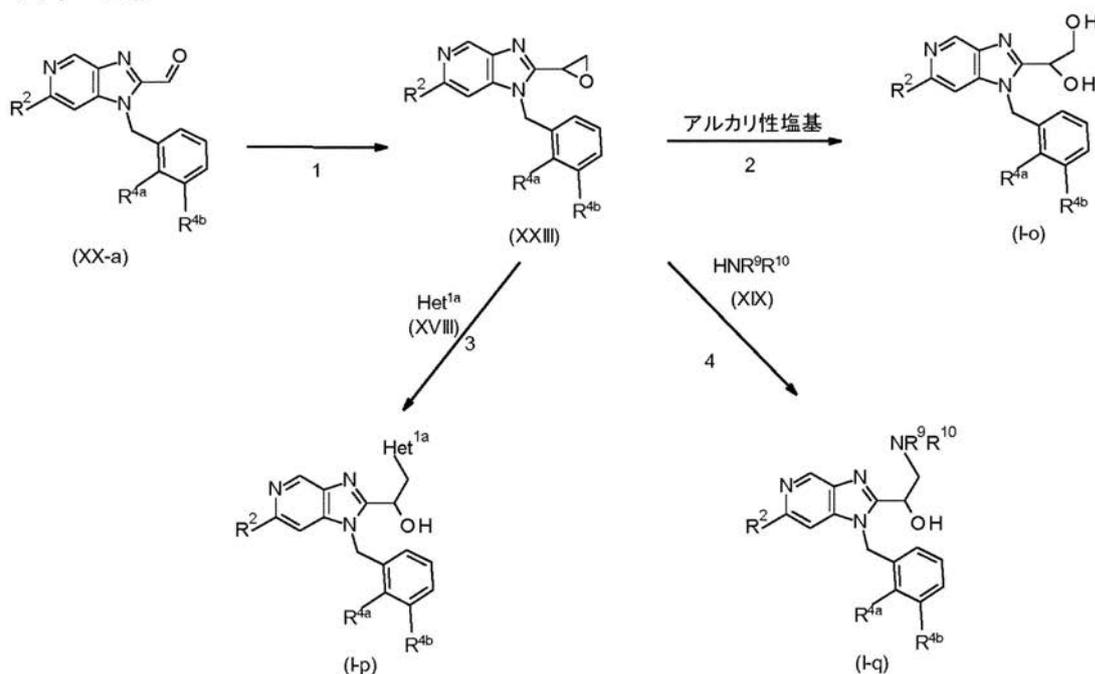
1：例えば0 又は -78 などの好適な温度で、例えばTHFなどの好適な溶媒中。

【0171】

一般に、R¹が水素に限定され、他の可変要素が式(I-o)、(I-p)、及び(I-q)に示される通りである式(I)の化合物を、以下の反応スキーム9に従って調製できる。他の全ての可変要素は、前述の通りに、又は本発明の範囲に従って定義される。

【化54】

スキーム9



10

20

【0172】

スキーム9においては、以下の反応条件が適用される。

30

1：例えばトリメチルスルホニウムヨードなどの好適な試薬の存在下、例えば水酸化カリウムなどの好適な塩基の存在下、例えばアセトニトリルと水の混合物などの好適な溶媒中、例えば60 などの好適な温度で；

2：例えば水酸化ナトリウムなどの好適なアルカリ性の塩基の存在下、例えばジオキサンと水の混合物などの好適な溶媒中、例えば80 など好適な温度で；

3：例えばアセトニトリル又はジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、例えば80 などの好適な温度、任意選択により密閉条件で；

4：例えばアセトニトリル又はジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、例えば80 などの好適な温度、任意選択により密閉条件で。

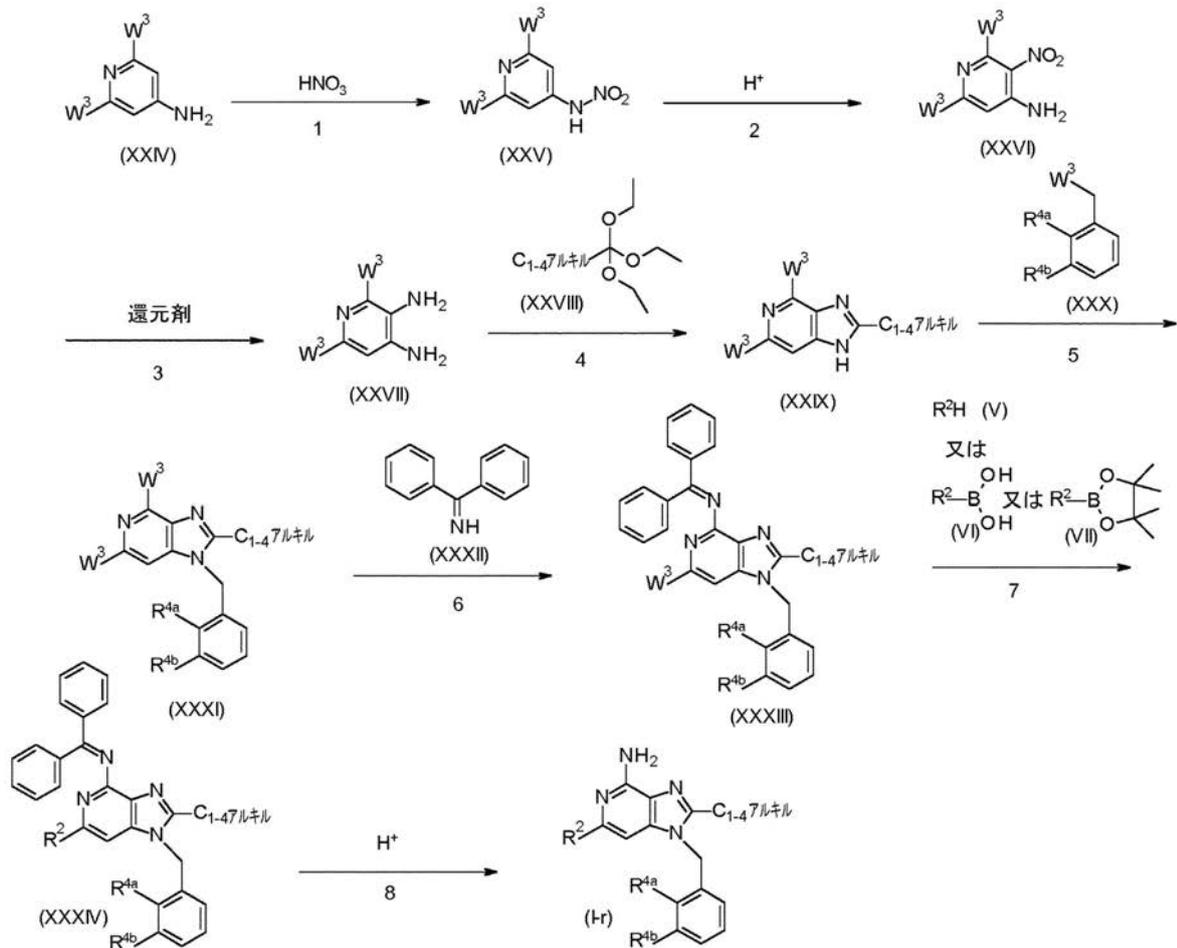
【0173】

40

一般に、R¹が-NH₂に限定され、他の可変要素が式(I-r)に示される通りである式(I)の化合物を、以下の反応スキーム10に従って調製でき、ここで、W³は、Cl、Br、又はIなどの脱離基を表す。全ての他の可変要素は、上記の通り、又は本発明の範囲に従って定義されている。

【化55】

スキーム10



10

20

30

40

50

【0174】

スキーム10においては、以下の反応条件が適用される。

1：例えば硝酸などのニトロ化試薬の存在下、例えば硫酸などの好適な溶媒中、例えば100℃など好適な温度で；

2：例えば硫酸などの好適な溶媒中、例えば100℃などの好適な温度で；

3：例えば鉄などの好適な試薬の存在下、例えば塩酸又は酢酸などの好適な酸の存在下、例えばエタノールと水の混合物などの好適な溶媒中、100℃などの好適な温度で；

4：例えば塩酸などの好適な酸の存在下、例えばエタノールなどの好適な溶媒中、例えば100℃など好適な温度で；

5：例えば炭酸カリウムなどの好適な塩基の存在下、例えばアセトニトリルなどの好適な溶媒中、例えば85℃など好適な温度で；

6：密閉したチューブ内で、例えば酢酸パラジウムなどの好適な触媒の存在下、例えば2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチルなどの好適なリガンドの存在下、例えば炭酸セシウムなどの好適な塩基の存在下、例えばジオキサンなどの好適な溶媒中、例えば100℃などの好適な温度で；

7：R₂Hの場合、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル(DavePhos)などの好適なリガンド、例えば酢酸パラジウムなどの好適な触媒、例えばCs₂CO₃などの好適な塩基、及びジオキサンなどの好適な溶媒の存在下、例えば120℃などの好適な温度で；

R₂B(OH)₂又はR₂(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロ

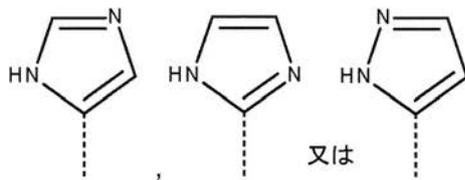
ラン)の場合、例えば1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物又はRuPhosパラダサイクルなどの好適な触媒、例えばリン酸カリウムなどの好適な塩基、及び例えばジオキサンと水の混合物などの好適な溶媒の存在下、80 ~ 105 の範囲の好適な温度で；

8：例えば塩酸などの好適な酸の存在下、例えばテトラヒドロフラン(THF)などの好適な溶媒中。

【0175】

一般に、R¹が、

【化56】



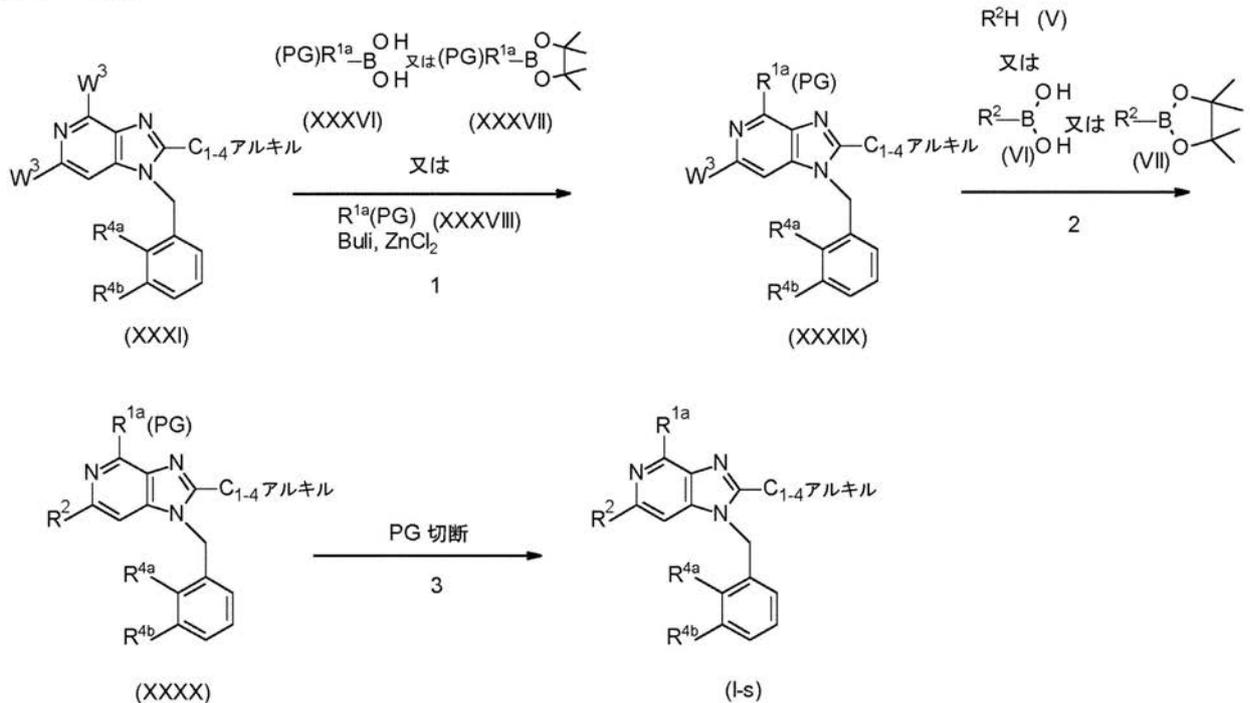
10

であるR^{1a}に限定され、他の可変要素が式(I-s)に示される通りである式(I)の化合物を、以下の反応スキーム11に従って調製できる。スキーム11において、PGは、例えばN,N-ジメチルスルホンアミジル又は2-テトラヒドロピラニル部分などの保護基として定義される。スキーム11中の全ての他の可変要素は、上記の通り、又は本発明の範囲に従って定義されている。

20

【化57】

スキーム11



30

40

【0176】

スキーム11においては、以下の反応条件が適用される。

1：(PG)R^{1a}B(OH)₂又は(PG)R^{1a}(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン)の場合、例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物などの好適な触媒、例えば炭酸カリウムなどの好適な塩基、及び例えばジオキサンと水の混合物などの好適な溶媒の存在下、例えば100 などの好適な温度で；

50

R^1 (PG) の場合、第 1 に、塩化亜鉛、例えばブチルリチウムなどの好適な脱プロトン化剤、例えば THF などの好適な溶媒の存在下、例えば -78 などの好適な温度で、次に、この溶液 (の / への)、任意選択で THF に溶解している中間体 (XXXXVI) と例えば Pd (PPh₃)₄ などの好適な触媒の混合物 (への) 添加、60 ~ 100 の範囲の好適な温度での加熱；

2 : R_2H の場合：

- 溶媒を全く使用せず、100 などの好適な温度で
- あるいは、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジイソプロポキシビフェニル (RuPhos) などの好適なリガンド、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (Pd₂dba₃) などの好適な触媒、例えば Cs₂CO₃ などの好適な塩基、及び例えば 2 - メチル - 2 - ブタノールなどの好適な溶媒の存在下、例えば 100 ~ 120 の好適な温度で；

$R_2B(OH)_2$ 又は $R_2(4, 4, 5, 5$ - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン) の場合、例えば 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン付加物又は RuPhos パラダサイクルなどの好適な触媒、例えばリン酸カリウムなどの好適な塩基、及び例えばジオキサンと水の混合物などの好適な溶媒の存在下、80 ~ 105 の範囲の好適な温度で；

3 : 例えば p - トルエンスルホン酸、塩酸、又はトリフルオロ酢酸などの好適な酸の存在下、例えばジオキサン、メタノール、又はジクロロメタンなどの好適な溶媒中、例えば 50 又は 100 など好適な温度で。

【0177】

一般に、 R^1 が -COOH に限定され、他の可変要素が式 (I - u) に示される通りである式 (I) の化合物を； R^1 が

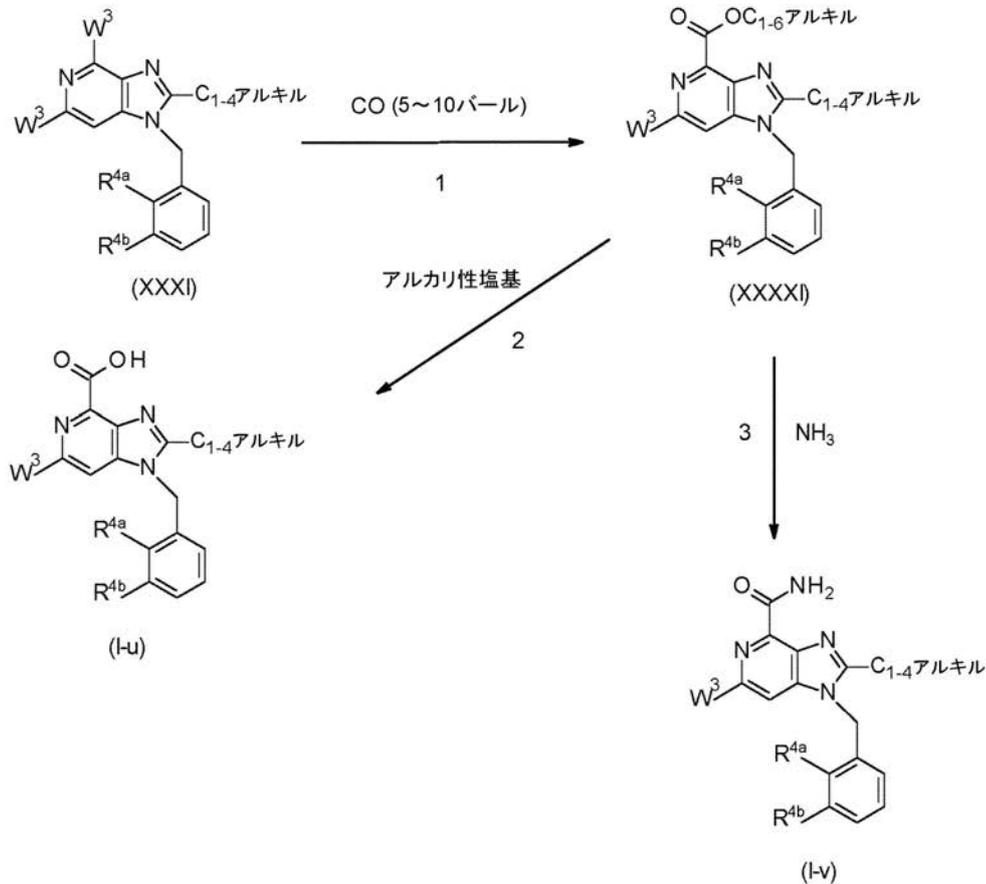
- CONH₂ に限定され、他の可変要素が式 (I - v) に示される通りである式 (I) の化合物を、以下の反応スキーム 12 に従って調製でき、ここで、全ての他の可変要素は、上記の通り、又は本発明の範囲に従って定義されている。

10

20

【化58】

スキーム12



10

20

【0178】

スキーム12においては、以下の反応条件が適用される。

30

1：例えば $Pd(PPh_3)_4$ などの好適な触媒、例えばトリエチルアミン (Et_3N) などの好適な塩基、及び例えばメタノール又はエタノールなどの好適な溶媒の存在下、例えば100又は120などの好適な温度で；

2：例えば水酸化リチウム-水和物などの好適な塩基、及び例えばTHF/水若しくはMeOH/水の混合物などの好適な溶媒又は溶媒の混合物の存在下；

3：密閉容器において、例えばメタノールなどの好適な溶媒中、例えば65などの好適な温度で。

【0179】

これらの全ての調製で、反応生成物を反応媒体から単離してもよく、また必要に応じて、例えば、抽出、結晶化、トリチュレーション及びクロマトグラフィーなどの当技術分野で一般に知られている方法に従って、さらに精製してもよい。

40

【0180】

キラル的に純粋な形態の式(I)の化合物は、化合物の好ましい群を形成する。したがって、キラル的に純粋な形態の中間体及びその塩形態は、キラル的に純粋な式(I)の化合物の調製に特に有用である。中間体のエナンチオマー混合物も、対応する配置を有する式(I)の化合物の調製に有用である。

【0181】

薬理

本発明の化合物が、PI3Kキナーゼ活性を阻害し、任意選択で、PI3K阻害活性も有することが見出された。

50

【0182】

したがって、本発明による化合物又はその医薬組成物が、癌、自己免疫障害、心臓血管病、炎症性疾患、神経変性疾患、アレルギー、膵臓炎、喘息、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶、肺損傷などの疾患；特に癌の治療又は予防に、特に治療に有用であり得ることが期待される。

【0183】

本発明の薬学的活性化合物は、PI3K 阻害剤として活性であるため、感受性腫瘍、とりわけPTEN欠損を呈する腫瘍の治療又は予防、特に治療に治療有用性を発揮する。

【0184】

本明細書で使用する場合、語句「PTEN欠損の」又は「PTEN欠損」は、PTEN（ホスファターゼ・テンシン・ホモログ）の腫瘍抑制因子機能の欠損を有する腫瘍を表すものとする。そのような欠損には、PTEN遺伝子の変異、PTEN野生型と比べた際のPTENタンパク質の減少若しくは欠如、又はPTEN機能の抑制を引き起こす他の遺伝子の変異若しくは欠如がある。

10

【0185】

本明細書で使用する場合、「感受性腫瘍」は、キナーゼ阻害剤による治療に感受性の腫瘍及びとりわけPI3K 阻害剤による治療に感受性の腫瘍を指す。PTENホスファターゼの不適切な活性と関連してきた腫瘍、及び特にPTENの変異、又はPI3K キナーゼの上流アクチベーターの変異、若しくはPI3K キナーゼの上流アクチベーターの過剰発現を示し、したがってPI3K 阻害剤による治療に感受性のある腫瘍は、当技術分野で知られており、原発性と転移性の両方の腫瘍及び癌を含む。一実施形態によれば、感受性腫瘍の治療の記載は、癌の治療の記載と置き換え可能に用いることができる。

20

【0186】

一実施形態によれば、「感受性腫瘍」には、以下に列記されるPTEN欠損性腫瘍があるがこれらに限定されない：脳（グリオーマ）、神経膠芽腫、白血病、Bannayan-Zonana症候群、カウデン病、レルミット・ダクロス病、乳癌、炎症性乳癌、大腸癌 ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、脳室上衣腫、髄芽腫、結腸癌、頭頸部癌、肝臓癌、腎臓癌、肺癌、メラノーマ、扁平上皮癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫癌、骨肉腫、骨巨細胞腫、甲状腺癌、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞型白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫、巨核芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱癌、尿路上皮癌、子宮頸癌、外陰癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、頬粘膜癌、口の癌、GIST（消化管間質腫瘍）、及び精巣癌。

30

【0187】

代替実施形態によれば、用語「感受性腫瘍」は、ホルモン不応性前立腺癌、非小細胞肺癌、子宮内膜癌、胃癌、メラノーマ、頭頸部癌、トリプネガティブ（tripnegative）乳癌を含む乳癌、及びグリオーマを含み、これらに限定される。

40

【0188】

一実施形態では、用語「感受性腫瘍」は、前立腺癌、特にホルモン不応性前立腺癌を含み、これに限定される。

【0189】

本発明の化合物は、放射線療法及び化学療法のために腫瘍細胞を増感する際の治療用途もあり得る。

【0190】

したがって、本発明の化合物は、「放射線増感剤」及び/又は「化学療法増感剤」として使用されてもよく、あるいは別の「放射線増感剤」及び/又は「化学療法増感剤」と組

50

み合わせて与えられ得る。

【0191】

本明細書で使用する場合、用語「放射線増感剤」は、動物に治療有効量で投与されて、電離放射線に対する細胞の感受性を高め、かつ/又は、電離放射線で治療可能である疾患の治療を促進させる分子、好ましくは低分子量分子と定義される。

【0192】

本明細書で使用する場合、用語「化学療法増感剤」は、動物に治療的有效量で投与されて、化学療法に対する細胞の感受性を高め、かつ/又は、化学療法で治療可能である疾患の治療を促進させる分子、好ましくは低分子量分子と定義される。

【0193】

放射線増感剤の作用機構に関する数々のメカニズムが文献において示唆されてきており、これらは以下を含む：酸素を擬態するか、又は、代わりに低酸素下で生体内還元剤のようにふるまう低酸素細胞放射線増感剤（例えば、2-ニトロイミダゾール化合物及びベンゾトリアジンジオキシド化合物）；非低酸素細胞放射線増感剤（例えば、ハロゲン化ピリミジン）は、DNA塩基の類似物であることが可能であり、癌細胞のDNAに優先的に組み込まれ、これにより、放射線によるDNA分子の損傷を促進し、かつ/又は、正常なDNA修復メカニズムを妨げる；並びに、疾患の治療における放射線増感剤に関して、作用の種々の他の潜在的なメカニズムの仮説が立てられている。

【0194】

多くの癌治療プロトコルは、現在、放射線増感剤をX線の照射と併用している。X線により活性化される放射線増感剤の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：メトロニダゾール、ミソニダゾール、デスメチルミソニダゾール、ピモニダゾール、エタニダゾール、ニモラゾール、マイトマイシンC、RSU1069、SR4233、EO9、RB6145、ニコチンアミド、5-プロモデオキシウリジン（BUdR）、5-ヨードデオキシウリジン（IUdR）、プロモデオキシシチジン、フルオロデオキシウリジン（Fu d R）、ヒドロキシウレア、シスプラチン、並びにこれらの治療的に有効な類似体及び誘導体。

【0195】

癌の光線力学療法（PDT）では、増感剤の放射線活性化因子として可視光が利用される。光線力学的放射線増感剤の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：ヘマトポルフィリン誘導体、フォトフリン、ベンゾポルフィリン誘導体、スズエチオポルフィリン、フェオポルピド-a、バクテリオクロロフィル-a、ナフトロシアニン、フタロシアニン、亜鉛フタロシアニン、並びに、これらの治療的に有効な類似体及び誘導体。

【0196】

放射線増感剤は、治療有効量の1種以上の他の化合物、例えば、限定はされないが、標的細胞への放射線増感剤の組み込みを促進させる化合物、標的細胞に対する治療薬、栄養分及び/若しくは酸素の流れを制御する化合物、追加の放射線を伴って、若しくは追加の放射線を伴わずに腫瘍に作用する化学療法薬、又は、癌若しくは他の疾患を治療するための他の治療的に有効な化合物と共に投与することができる。

【0197】

化学療法増感剤は、治療有効量の1種以上の他の化合物、例えば、限定はされないが、標的細胞に対する化学療法増感剤の組み込みを促進させる化合物、標的細胞に対する治療薬、栄養分及び/若しくは酸素の流れを制御する化合物、腫瘍に作用する化学療法薬、又は癌若しくは他の疾患を治療するための他の治療的に有効な化合物と共に投与することができる。カルシウムアンタゴニスト、例えばベラパミルは、一般に認められている化学療法薬に耐性である腫瘍細胞において化学療法感受性を確立させ、かつ薬物感受性悪性腫瘍におけるこのような化合物の効力を増強させるために、抗悪性腫瘍薬との組み合わせにおいて有用性が見出されている。

10

20

30

40

50

【0198】

本発明は、医薬として使用するための式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物に関する。

【0199】

本発明はまた、PI3K キナーゼ活性の阻害に使用するための、及び任意選択でPI3K の阻害にも使用するための式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物に関する。

【0200】

本発明の化合物は「抗癌剤」であり得、この用語には「抗腫瘍細胞増殖剤」及び「抗悪性腫瘍薬」も包含される。

10

【0201】

本発明はまた、上記の疾患の治療に使用するための、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物にも関する。

【0202】

本発明はまた、前記疾患の、治療又は予防のため、特に治療のための、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物にも関する。

【0203】

本発明はまた、PI3K 媒介性疾患若しくは病態の治療又は予防、特に治療に使用するための式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物に関する。

20

【0204】

本発明はまた、PI3K 及び任意選択でPI3K 媒介性疾患若しくは病態の治療又は予防、特に治療に使用するための式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物に関する。

【0205】

本発明はまた、医薬の製造のための、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の使用に関する。

【0206】

本発明はまた、PI3K の阻害のための医薬の製造を目的とする、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の使用に関する。

30

【0207】

本発明はまた、PI3K の阻害のための、及び任意選択でさらにPI3K の阻害のための医薬の製造を目的とする、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の使用に関する。

【0208】

本発明はまた、前述の疾患状態のいずれか1つの治療又は予防のため、特に治療のための、医薬の製造を目的とする、式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の使用に関する。

【0209】

本発明は、前述の疾患状態のいずれか1つの治療のための医薬の製造を目的とする、一般式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の使用に関する。

40

【0210】

式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物は、前述の疾患のいずれか1つの治療又は予防のために、哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる。

【0211】

式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の有用性の観点から、前述の疾患のいずれか1つに罹患しているヒトを含む温血動物を治療する方法、又はヒトを含む温血動物が前述の疾患のいずれか1つに罹患するのを予防

50

する方法が提供される。

【0212】

前記方法は、有効量の式(I)の化合物、又はそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、若しくは溶媒和物の、ヒトを含む温血動物への投与、すなわち全身投与又は局所投与、好ましくは経口投与を含む。

【0213】

そのような疾患の治療に熟練した者であれば、以下に示す試験結果から有効治療1日量を決定できるであろう。有効治療1日量は、約0.005mg/kg~50mg/kg、特に0.01mg/kg~50mg/kg体重、より特定すると0.01mg/kg~25mg/kg体重、好ましくは約0.01mg/kg~約15mg/kg、より好ましくは約0.01mg/kg~約10mg/kg、さらにより好ましくは約0.01mg/kg~約1mg/kg、最も好ましくは約0.05mg/kg~約1mg/kg体重となるであろう。治療効果を達成するために必要な、ここで有効成分とも呼ばれる本発明による化合物の量は、当然、個別的に、例えば個々の化合物、投与経路、レシピエントの年齢及び状態、治療されている個々の障害又は疾患によって変化するのである。

10

【0214】

治療方法はまた、1日に1~4回摂取する投薬計画で有効成分を投与することを含み得る。これらの治療方法では、本発明による化合物は、投与前に製剤化することが好ましい。本明細書で下記に記載するように、好適な医薬製剤は、よく知られている容易に入手可能な成分を使用して、既知の手順で調製される。

20

【0215】

癌又は癌関連の病態を治療又は予防するのに好適であり得る本発明の化合物は、単独で投与してもよく、1種以上の追加の治療薬と併用して投与してもよい。併用療法は、式(I)の化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、又は溶媒和物、及び1つ以上の追加的治療薬を含有する単一医薬品投与製剤の投与、並びに式(I)の化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、又は溶媒和物、及びそれ自体の別個の医薬品投与製剤におけるそれぞれの追加的治療薬の投与を含む。例えば、式(I)の化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、又は溶媒和物、及び治療薬は、患者に、例えば錠剤又はカプセル剤等の単一経口投与組成物中に合わせて投与しても、各製剤を別個の経口投与製剤で投与してもよい。

30

【0216】

有効成分を単独で投与することは可能であるが、医薬組成物として提供することが好ましい。

【0217】

したがって、本発明はさらに、薬学的に許容される担体、及び有効成分として、治療有効量の式(I)による化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容されるその付加塩又は溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0218】

担体又は希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、かつそのレシピエントに有害でないという意味で、「許容される」ものでなければならない。

40

【0219】

投与を容易にするために、対象化合物は、投与のための様々な剤形に製剤化することができる。本発明による化合物、特に式(I)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物、又はそのあらゆる亜群若しくは組み合わせは、投与の目的で様々な剤形に製剤化することが可能である。適切な組成物として、全身投与薬物について通常使用されるあらゆる組成物を挙げ得る。

【0220】

本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分としての有効量の特定の化合物は、薬学的に許容される担体と完全に混合されて組み合わせられるが、その担体は、投与に望ましい剤形に応じて、多種多様な形態をとることができる。これらの医薬組成物は、特に、経

50

口投与、直腸内投与、経皮投与、非経口注射による投与、又は吸入による投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、経口剤形の組成物を調製する際、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤及び液剤などの経口液体剤の場合には、例えば、水、グリコール、オイル、アルコールなどの；又は散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤の場合には、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体などの通常の医薬媒体のいずれかが用いられ得る。それらの投与の容易さのために、錠剤及びカプセルが最も有利な経口単位剤形を表し、その場合には固体医薬担体が当然用いられる。非経口組成物の場合、担体は、通常、滅菌水を少なくとも大部分含むことになるが、例えば溶解性を助ける他の成分が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液、又は生理食塩水とブドウ糖溶液との混合物を含む注射用溶液剤を調製することができる。式(Ⅰ)の化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、又は溶媒和物を含有する注射液は、持続性作用のために油中で製剤化してもよい。この目的に適した油は、例えば、落花生油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、大豆油、長鎖脂肪酸の合成グリセロールエステル、及びこれらと他の油との混合物である。注射用懸濁液を調製することもでき、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などが使用され得る。使用直前に液体形態の製剤に変換することが意図されている固体形態の製剤も含まれる。経皮投与に好適な組成物においては、担体は、任意の性質を持った好適な添加剤を低比率で任意選択的に組み合わせた、浸透促進剤及び/又は好適な湿潤剤を任意選択的に含むが、これらの添加剤は、重大な有害作用を皮膚にもたらさない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にし得、かつ/又は所望の組成物を調製するのに役立つ。これらの組成物は、様々な方法で、例えば、経皮的パッチとして、スポット-オンとして、軟膏として投与され得る。式(Ⅰ)の化合物の酸付加塩又は塩基付加塩は、対応する塩基又は酸の形態と比較して水に対する溶解性が高いため、水性組成物の調製により好適である。

10

20

30

40

50

【0221】

投与を容易にし、かつ投与量を均一にするために、前述した医薬組成物を単位剤形に製剤化することは特に有利である。本明細書で用いられるような単位剤形は、単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の有効成分を含有する。そのような単位剤形の例は、錠剤(分割錠剤又はコーティング錠剤を含む)、カプセル剤、丸剤、粉末包装剤、オブラート剤、坐剤、注射液又は懸濁剤など、及びそれらの分離複合剤である。

【0222】

医薬組成物中の式(Ⅰ)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、及び溶媒和物の可溶性並びに/又は安定性を増強するために、 β -、 γ -若しくは δ -シクロデキストリン又はその誘導体、特にヒドロキシアルキル置換シクロデキストリン、例えば、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン又はスルホブチル- β -シクロデキストリンを使用することが有利となり得る。また、アルコールなどの共溶媒も、医薬組成物中の本発明の化合物の可溶性及び/又は安定性を改善し得る。

【0223】

投与方法に応じて、医薬組成物は、式(Ⅰ)の化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩、又は溶媒和物を、好ましくは0.05~99重量%、より好ましくは0.1~70重量%、さらにより好ましくは0.1~50重量%と、薬学的に許容される担体を1~99.95重量%、より好ましくは30~99.9重量%、さらにより好ましくは50~99.9重量%含むことになり、パーセンテージは全て組成物の総重量を基準にする。

【0224】

本発明の他の態様として、特に薬剤として使用するために、より具体的には癌又は関連疾患の治療で使用するために、本発明の化合物と他の抗癌剤との併用が想定される。

【0225】

上記の病態の治療のために、本発明の化合物は、1種以上の他の薬剤、より具体的には、癌治療における他の抗癌剤又はアジュバントと組み合わせで使用することが有利であり

得る。抗癌剤又はアジュバント（療法における補助剤）の例としては、下記のものが挙げられるが、それらに限定はされない：

- 白金配位化合物、例えば、任意選択でアミホスチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせたシスプラチン；
- タキサン化合物、例えばパクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合粒子（Abraxane（商標））又はドセタキセル；
- カンプトテシン化合物などのトポイソメラーゼⅠ阻害剤、例えばイリノテカン、SN-38、トポテカン、トポテカンhcl；
- 抗腫瘍性エポドフィロトキシン又はポドフィロトキシン誘導体などのトポイソメラーゼⅡ阻害剤、例えばエトポシド、リン酸エトポシド又はテニポシド；
- 抗腫瘍性ピンカアルカロイド、例えばピンブラスチン、ピンクリスチン又はビノレルビン；
- 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、例えば5-フルオロウラシル、ロイコボリン、ゲムシタピン、ゲムシタピンhcl、カペシタピン、クラドリピン、フルダラピン、ネララピン；
- ナイトロジェンマスタード又はニトロソウレアなどのアルキル化剤、例えば、任意選択でメスナ、ピポプロマン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、テモソロミド、ウラシルと組み合わせた、シクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチン、チオテパ、メファラン（メルファラン）、ロムスチン、アルトレタミン、ブスルファン、ダカルバジン、エストラムスチン、イフォスファミド；
- 抗腫瘍性アントラサイクリン誘導体、例えば、任意選択でデクスラゾキサン、ドキシル、イダルビシン、ミトキサントロン、エビルビシン、エビルビシンhcl、バルルビシンと組み合わせた、ダウノルビシン、ドキシソルビシン；
- IGF-1受容体を標的とする分子、例えばピクロポドフィリン；
- テトラカルシン誘導体、例えばテトロカルシンA；
- グルココルチコイド、例えばプレドニゾン；
- 抗体、例えばトラスツズマブ（HER2抗体）、リツキシマブ（CD20抗体）、ゲムツズマブ、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、セツキシマブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、アレムツズマブ、エクリズマブ、イブリツモマブ・チウキセタン、ノフェツモマブ、パニツムマブ、トシツモマブ、CNT0328；
- エストロゲン受容体アンタゴニスト又は選択的エストロゲン受容体調節剤あるいはエストロゲン合成の阻害剤、例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ドロキシフェン、フェソロデックス、ラロキシフェン又はレトロゾール；
- エキセメスタン、アナストロゾール、レトラゾール、テストラクトン及びボロゾールなどの、アロマターゼ阻害剤；
- レチノイド、ビタミンD又はレチノイン酸などの分化誘導剤及びレチノイン酸代謝遮断剤（RAMBA）、例えばアキュテイン；
- DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばアザシチジン又はデシタピン；
- 抗葉酸剤、例えばベメトレキセドニナトリウム；
- 抗生物質、例えばアンチノマイシンD、プレオマイシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン、カルミノマイシン、ダウノマイシン、レバミソール、プリカマイシン、ミトラマイシン；
- 代謝拮抗薬、例えばクロファラビン、アミノプテリン、シトシンアラビノシド又はメトトレキサート、アザシチジン、シタラビン、フロクスウリジン、ペントスタチン、チオグアニン；
- Bcl-2阻害剤などのアポトーシス誘導剤及び抗血管新生薬、例えば、YC137、BH312、ABT737、ゴシポール、HA14-1、TW37又はデカン酸；
- チュープリン結合剤、例えばコンプレスタチン、コルヒチン又はノコダゾール；
- キナーゼ阻害剤（例えばEGFR（上皮成長因子受容体）阻害剤、MTKI（マルチターゲット型キナーゼ阻害剤）、mTOR阻害剤）、例えばフラボペリドール、メシル酸イマチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダサチニブ、ラバチニブ、ラバチニブジトシラ

10

20

30

40

50

- ト、ソラフェニブ、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、テムシロリムス；
- ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばチピファルニブ；
- ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）阻害剤、例えば酪酸ナトリウム、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（S A H A）、デブシペプチド（F R 9 0 1 2 2 8）、N V P - L A Q 8 2 4、R 3 0 6 4 6 5、J N J - 2 6 4 8 1 5 8 5、トリコスタンチン A、ポリノスタット；
- ユビキチン - プロテアソーム経路阻害剤、例えば P S - 3 4 1、M L N . 4 1 又はボルテゾミブ；
- ヨンデリス；
- テロメラーゼ阻害剤、例えばテロメスタチン；
- マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、例えばパチマスタット、マリマスタット、プリノスタット又はメタスタット；
- 組換えインターロイキン、例えばアルデスロイキン、デニロイキンジフチトクス、インターフェロン 2 a、インターフェロン 2 b、ペグインターフェロン 2 b；
- M A P K 阻害剤；
- レチノイド、例えばアリトレチノイン、ベキサロテン、トレチノイン；
- 三酸化ヒ素；
- アスパラギナーゼ；
- ステロイド、例えばプロピオン酸ドロモスタノロン、酢酸メゲストロール、ナンドロロン（デカノエート、フェンプロピオネート）、デキサメタゾン；
- ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト又はアンタゴニスト、例えばアバレリックス、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、酢酸リュープロリド；
- サリドマイド、レナリドマイド；
- メルカプトプリン、ミトタン、パミドロネート、ペガデマラーゼ、ペグアスバラガーゼ、ラスブリカーゼ；
- B H 3 模倣体、例えば A B T - 7 3 7；
- M E K 阻害剤、例えば P D 9 8 0 5 9、A Z D 6 2 4 4、C I - 1 0 4 0；
- コロニー刺激因子類似体、例えばフィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、サルグラモスチム；エリスロポエチン又はその類似体（例えばダルベポエチン）；インターロイキン 1 1；オプレルベキン；ゾレドロネート、ゾレドロネート；フェンタニール；ビスホスホネート；パリフェルミン；
- ステロイド性チトクローム P 4 5 0 1 7 - ヒドロキシラーゼ - 1 7, 2 0 - リアーゼ阻害剤（C Y P 1 7）、例えばアピラテロン、酢酸アピラテロン；
- 2 - デオキシグルコースなどの解糖阻害剤；
- ラパマイシン及びラパログなどの m T O R 阻害剤、並びに m T O R キナーゼ阻害剤；
- P I 3 K 阻害剤及び m T O R / P I 3 K 二重阻害剤；
- クロロキン及びヒドロキシクロロキンなどのオートファジー阻害剤；
- 腫瘍に対する免疫応答を再活性化する抗体、例えばニボルマブ（抗 P D - 1）、ラムプロリズマブ（抗 P D - 1）、イピリムマブ（抗 C T L A 4）、及び M P D L 3 2 8 0 A（抗 P D - L 1）。

【 0 2 2 6 】

本発明の化合物はまた、P T E N 陰性前立腺癌において、アンドロゲン受容体アンタゴニスト及びアンドロゲン生合成の阻害剤を含む抗アンドロゲン療法と有利に併用することができる。

【 0 2 2 7 】

本発明はさらに、癌に罹患している患者の治療において、同時に、別々に、又は連続的に使用するための組み合わせ製剤として、第一の有効成分として本発明による化合物を、またさらなる有効成分として 1 種以上の抗癌剤を含有する製品に関する。

【 0 2 2 8 】

1 種以上の他の薬剤と本発明による化合物は、同時に（例えば、別個の組成物又は単位

10

20

30

40

50

組成物で)投与されても、どの順序で連続的に投与されてもよい。後者の場合、2種以上の化合物は、有利な効果又は相乗効果が得られることを保証するのに十分な期間内、量及び方法で投与される。好ましい投与方法及び投与順序、並びに組み合わせた各成分のそれぞれの投与量及び投与計画が、投与されている個々の他の薬剤及び本発明の化合物、それらの投与経路、治療されている個々の腫瘍、並びに治療されている個々の宿主によって異なることは理解されよう。最適な投与方法及び投与順序、投与量及び投与計画は、本明細書に記載の情報を考慮し、従来の方法を使用して、当業者により容易に決定され得る。

【0229】

組み合わせとして与えられるとき、本発明による化合物と1種以上の他の抗癌剤との重量比は、当業者により決定され得る。前記比と、正確な投与量及び投与頻度とは、当業者によく知られている通り、使用されている本発明による個々の化合物及び他の抗癌剤、治療されている個々の病態、治療されている病態の重症度、個々の患者の年齢、体重、性別、食事、投与時期及び全身の健康状態、投与方法、並びにその個体が摂取している可能性がある他の薬剤によって異なる。さらに、治療される被験体の応答に応じて、かつ/又は本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、有効1日量が低減又は増加され得ることは明らかである。式(I)の本化合物と他の抗癌剤との具体的な重量比は、 $1/10 \sim 10/1$ 、より具体的には $1/5 \sim 5/1$ 、さらにより具体的には $1/3 \sim 3/1$ の範囲であり得る。

10

【0230】

白金配位化合物は、一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり $1 \sim 500 \text{ mg}$ (mg/m^2)、例えば $50 \sim 400 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、特にシスプラチンでは約 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、カルボプラチンでは約 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で投与することが有利である。

20

【0231】

タキサン化合物は、一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり $50 \sim 400 \text{ mg}$ (mg/m^2)、例えば $75 \sim 250 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、特にパクリタキセルでは約 $175 \sim 250 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量、ドセタキセルでは約 $75 \sim 150 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で投与することが有利である。

【0232】

カンプトテシン化合物は、

30

一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり $0.1 \sim 400 \text{ mg}$ (mg/m^2)、例えば $1 \sim 300 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、特にイリノテカンでは約 $100 \sim 350 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量、トポテカンでは約 $1 \sim 2 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で投与することが有利である。

【0233】

抗腫瘍ポドフィロトキシン誘導体は、一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり $30 \sim 300 \text{ mg}$ (mg/m^2)、例えば $50 \sim 250 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、特にエトポシドでは約 $35 \sim 100 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、テニポシドでは約 $50 \sim 250 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で投与することが有利である。

【0234】

抗腫瘍ピンカアルカロイドは、

40

一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり $2 \sim 30 \text{ mg}$ (mg/m^2)の用量で、特にピンラスチンでは約 $3 \sim 12 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、ピンクリスチンでは約 $1 \sim 2 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、ピノレルピンでは約 $10 \sim 30 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で投与することが有利である。

【0235】

抗腫瘍ヌクレオシド誘導体は、一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり $200 \sim 2500 \text{ mg}$ (mg/m^2)、例えば $700 \sim 1500 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、特に5-FUでは $200 \sim 500 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、ゲムシタピンでは約 $800 \sim 1200 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で、カペシタピンでは約 $1000 \sim 2500 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量で投与することが有利である。

50

【0236】

ナイトロジェンマスタード又はニトロソウレアなどのアルキル化剤は、一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり100～500mg (mg/m^2)、例えば120～200 mg/m^2 の用量で、特にシクロホスファミドでは約100～500 mg/m^2 の用量で、クロランブシルでは約0.1～0.2 mg/kg の用量で、カルムスチンでは約150～200 mg/m^2 の用量で、ロムスチンでは約100～150 mg/m^2 の用量で投与することが有利である。

【0237】

抗腫瘍アントラサイクリン誘導体は、一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり10～75mg (mg/m^2)、例えば15～60 mg/m^2 の用量で、特にドキソルピシンに関しては約40～75 mg/m^2 の用量で、ダウノルピシンに関しては約25～45 mg/m^2 の用量で、及びイダルピシンに関しては約10～15 mg/m^2 の用量で投与することが有利である。

10

【0238】

抗エストロゲン剤は、個々の薬剤及び治療されている病態に応じて、1日に約1～100mgの用量で投与することが有利である。タモキシフェンは、5～50mg、好ましくは10～20mgの用量で、1日2回経口投与し、治療効果を達成し、かつ維持するのに十分な期間、治療を継続することが有利である。トレミフェンは、約60mgの用量で、1日1回経口投与し、治療効果を達成し、かつ維持するのに十分な期間、治療を継続することが有利である。アナストロゾールは、約1mgの用量で、1日1回経口投与することが有利である。ドロキシフェンは、約20～100mgの用量で、1日1回経口投与することが有利である。ラロキシフェンは、約60mgの用量で、1日1回経口投与することが有利である。エキセメスタンは、約25mgの用量で、1日1回経口投与することが有利である。

20

【0239】

抗体は、体表面積1平方メートル当たり約1～5mg (mg/m^2)の用量で、又は、異なる場合には、当技術分野で知られている通りに投与することが有利である。トラスツズマブは、一連の治療ごとに、体表面積1平方メートル当たり1～5mg (mg/m^2)、特に、2～4 mg/m^2 の用量で投与することが有利である。

【0240】

これらの投与量は、一連の治療ごとに、例えば1回、2回又はそれ以上投与されてもよく、それが、例えば7日毎、14日毎、21日毎又は28日毎に繰り返されてもよい。

30

【実施例】

【0241】

以下の実施例により、本発明を説明する。

【0242】

立体中心が「RS」と共に示されるとき、これはラセミ混合物が得られたことを意味する。

【0243】

以下、用語「ACN」はアセトニトリルを意味し、「AcOH」は酢酸を意味し、「aq.」は水溶液を意味し、「Ar」はアルゴンを意味し、「BINAP」は2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチルを意味し、「BOC」はtert-ブチルオキシカルボニルを意味し、「Boc₂O」はジ-tert-ブチルジカルボネートを意味し、「celite (登録商標)」は珪藻土を意味し、「DavePhos」は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニルを意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味し、「DIPE」はジイソプロピルエーテルを意味し、「DIPEA」はジイソプロピルエチルアミンを意味し、「DMF」はジメチルホルムアミドを意味し、「DPPP」は1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンを意味し、「Et₂O」はジエチルエーテルを意味し、「EtOAc」は酢酸エチルを意味し、「EtOH」はエタノールを意味し、「h」は時間を意味し、「HPLC」は高速液

40

50

体クロマトグラフィーを意味し、「LC/MS」は液体クロマトグラフィー/質量分析を意味し、「MeOH」はメタノールを意味し、「min」は分を意味し、「M.P.」又は「m.p.」は融点を意味し、「MsCl」はメタンスルホニルクロリドを意味し、「NaBH(OAc)₃」はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを意味し、「NaNi」はRaneyニッケルを意味し、「NMR」は核磁気共鳴を意味し、「Pd(OAc)₂」は酢酸パラジウム(II)を意味し、「Quant.」は定量的を意味し、「rt」は室温を意味し、「Rt」は保持時間を意味し、「RuPhosパラダサイクル」はクロロパラジウム,ジシクロヘキシル-[2-[2,6-ジ(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]フェニル]ホスファン,2-メトキシ-2-メチルプロパン,2-フェニルエタンアミンを意味し、「sat.」は飽和を意味し、「SeO₂」は二酸化セレンを意味し、「TBAF」はテトラブチルアンモニウムフルオリドを意味し、「TBDMS」又は「SMDBT」はtert-ブチルジメチルシリルを意味し、「TEA」はトリエチルアミンを意味し、「TFA」はトリフルオロ酢酸を意味し、「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「TLC」は薄層クロマトグラフィーを意味する。

10

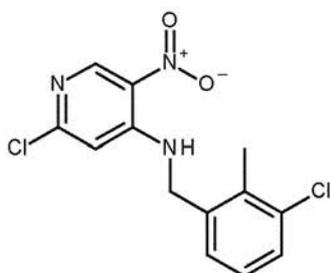
【0244】

A. 中間体の調製

実施例 A 1

中間体 1 の調製:

【化59】



20

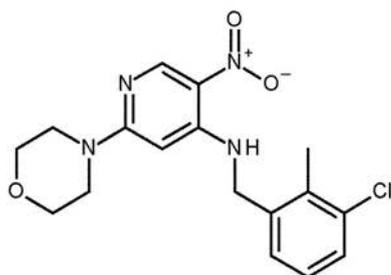
2-メチル-3-クロロベンジルアミン(1.33g、8.55mmol)をTHF(30mL)中の2,4-ジクロロ-5-ニトロピリジン(1.50g、7.77mmol)とTEA(3.2mL、23.32mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、DCMで希釈し、水で洗浄した。有機層をデカンテーションし、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をEt₂Oに溶解させ、沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、2gの中間体1を得た(収率82%)。

30

【0245】

中間体 2 の調製:

【化60】



40

モルホリン(15mL)中の中間体1(2.00g、6.41mmol)の混合物を100で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、CH₃CNを加えた。沈殿物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、真空下で乾燥させて、第1バッチの中間体2を得た。濾液を

50

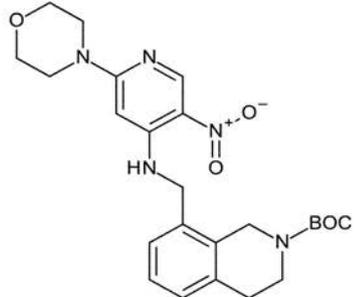
蒸発乾固させ、第1バッチと合わせた。残渣をDCM中に溶解させ、 K_2CO_3 の10%水溶液で洗浄した。有機層をデカンテーションし、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣を CH_3CN に溶解させ、沈殿物を濾過し、 Et_2O で洗浄し、乾燥させて、2.18gの中間体2を得た(収率94%)。

【0246】

下記の間体を中間体2と同じ方法に従って調製した。

【0247】

【表1】

中間体番号	構造
中間体30(中間体29 及びモルホリン由来)	

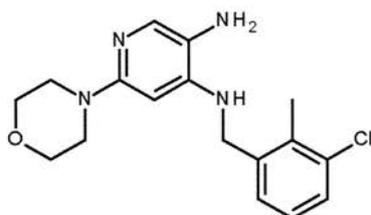
10

20

【0248】

中間体3の調製：

【化61】



30

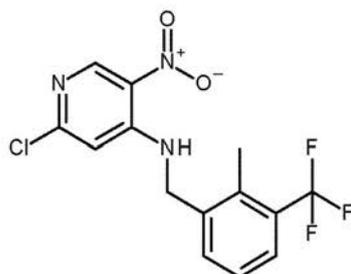
$MeOH$ (30 mL) 中の中間体2 (500.00 mg、1.26 mmol) と $RaNi$ (547.24 mg、9.32 mmol) の懸濁液を室温の H_2 (1気圧) 下で3時間水素付加した。触媒をcelite (登録商標) のパッドによる濾過で除去し、濾液を蒸発乾固させて(トルエンと共沸させて微量の水を除去する)、次の反応工程ですぐに使用された432 mgの中間体3を得た(収率94%)。

【0249】

実施例A2

中間体4の調製：

【化62】



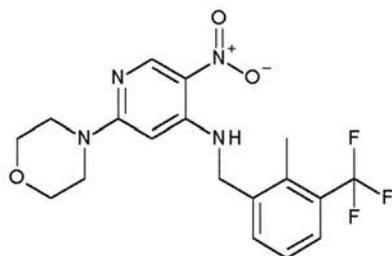
50

2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミン (1 . 0 0 g 、 5 . 2 9 m m o l) を T H F (2 0 m L) 中 の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリジン (9 2 7 . 3 9 m g 、 4 . 8 1 m m o l) と T E A (2 m L 、 1 4 . 4 2 m m o l) の 溶 液 に 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 一 晩 攪 拌 し 、 D C M で 希 釈 し 、 水 で 洗 浄 し た 。 有 機 層 を C h r o m a b o n d (登 録 商 標) に 通 して 濾 過 し 、 蒸 発 乾 固 さ せ た 。 残 渣 を E t ₂ O に 溶 解 さ せ 、 沈 殿 物 を 濾 過 し 、 真 空 下 で 乾 燥 さ せ て 、 1 . 6 5 g の 中 間 体 4 を 得 た (収 率 9 9 %) 。

【 0 2 5 0 】

中間体 5 の 調 製 :

【 化 6 3 】



10

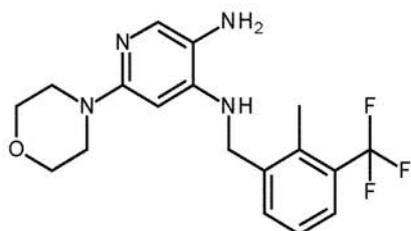
モルホリン (1 0 m L) 中 の 中 間 体 4 (1 . 6 5 g 、 4 . 7 7 m m o l) の 混 合 物 を 1 0 0 で 1 時 間 加 熱 し た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 ま で 冷 却 し 、 D C M と 水 を 加 え た 。 有 機 層 を デ カ ン テ ー シ ョ ン し 、 M g S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 蒸 発 乾 固 さ せ た 。 残 渣 を C H ₃ C N に 溶 解 さ せ 、 沈 殿 物 を 濾 過 し 、 E t ₂ O で 洗 浄 し 、 真 空 下 で 乾 燥 さ せ て 、 1 . 6 g の 中 間 体 5 を 得 た (収 率 8 5 %) 。

20

【 0 2 5 1 】

中間体 6 の 調 製 :

【 化 6 4 】



30

M e O H (7 0 m L) 中 の 中 間 体 5 (1 . 1 2 g 、 2 . 8 3 m m o l) と R a N i (1 . 0 0 g 、 1 7 . 0 4 m m o l) の 懸 濁 液 を 室 温 の H ₂ (1 気 圧) 下 で 3 時 間 水 素 付 加 し た 。 触 媒 を c e l i t e の パ ッ ド に よ る 濾 過 で 除 去 し 、 濾 液 を 蒸 発 乾 固 さ せ て (ト ル エ ン と 共 沸 さ せ て 微 量 の 水 を 除 去 す る) 、 次 の 反 応 工 程 で す ぐ に 使 用 さ れ た 9 4 9 m g の 中 間 体 6 を 得 た (収 率 9 2 %) 。

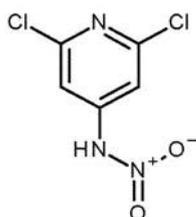
40

【 0 2 5 2 】

実施例 A 3

中間体 1 1 の 調 製 :

【化 6 5】



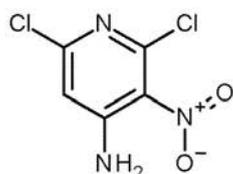
4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロピリジン (40 . 00 g、245 . 39 mmol) を室温にて H_2SO_4 (280 mL) にゆっくりと加え、反応混合物を 5 まで冷却した。 HNO_3 (53 . 00 g、841 . 10 mmol) を加え、反応混合物を 10 で 1 時間撹拌した。反応混合物を冷水中にゆっくりと注ぎ込み、沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、50 g の中間体 11 を得た (収率 98 %、淡黄色固体)。

10

【 0 2 5 3】

中間体 12 の調製 :

【化 6 6】



20

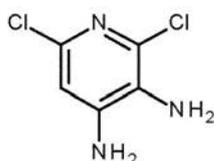
硫酸 (32 mL) を磁性撹拌子及び内部温度計を備えた 250 mL の丸底フラスコに入れた。中間体 11 (6 . 19 g、29 . 7 mmol) を少量ずつ加えた (内部温度計は 40 未満のみである必要がある)。混合物を 100 まで 1 時間加熱し、冷水 (300 mL) 中に注ぎ、溶液の pH を 6 N の $NaOH$ 水溶液 (250 mL) により 9 . 5 に調整した。懸濁液を室温で 30 分間撹拌した。沈殿物を濾過により収集し、水 (150 mL) で懸濁させ、室温で 30 分間撹拌した。固体を濾過により収集し、高真空下で一晩乾燥させて、5 . 47 g の中間体 12 を得た (収率 88 %、灰白色固体)。

30

【 0 2 5 4】

中間体 13 の調製 :

【化 6 7】



40

HCl (60 mL) 及び $EtOH/H_2O$ 溶液 (400 mL、1 : 1、v / v) 中の中間体 12 (37 . 00 g、177 . 88 mmol) の溶液に鉄粉末 (30 . 00 g、537 . 20 mmol) を加えた。

【 0 2 5 5】

反応混合物を 100 で 3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈した。懸濁した溶液を $NaHCO_3$ 水溶液によって $pH = 9$ となるまで塩基性化した。沈殿物を濾過し、 $EtOAc/MeOH$ (8 : 1、v / v) の混合物で希釈した。残留固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、第 1 バッチの中間体 13 を得た。

【 0 2 5 6】

50

塩基性濾液をEtOAcで抽出し(3回)、合わせた有機層を真空下で濃縮して、第2バッチの中間体13を得た。

2つのバッチを合わせ、得られる固体残渣をエーテルでトリチュレーションし、濾過し、真空下で乾燥させて、30gの中間体13を得た(収率95%、淡黄色固体)。

【0257】

下の表の中間体を、対応する出発材料から始める、中間体13の調製のために記載されたものと類似の方法を用いて調製した。

【0258】

【表2】

中間体番号	構造
中間体 31 (中間体 30 由来)	

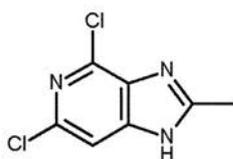
10

20

【0259】

中間体14の調製:

【化68】



30

EtOH(60mL)中の中間体13(16.00g、89.88mmol)溶液にオルト酢酸トリエチル(50mL)及び濃塩酸(4mL)を加え、混合物を100で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、水及び酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製した(移動相勾配:100%石油、0%EtOAcから0%石油、100%EtOAc)。生成物を含む画分を収集し、溶媒を蒸発させて、11gの中間体14を得た(収率57%、黄色固体)。

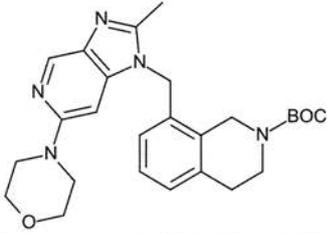
【0260】

下の表の中間体を、対応する出発材料から始める、中間体14の調製のために記載されたものと類似の方法を用いて調製した。

【0261】

40

【表 3】

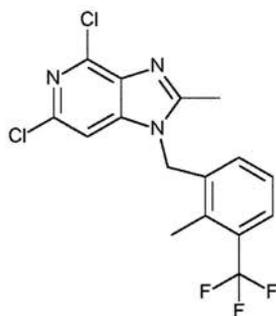
中間体番号	構造
<p style="text-align: center;">中間体 32 (中間体 31 由来)</p>	

10

【0262】

中間体 15 の調製：

【化 69】



20

2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロミド (6.26 g、24.7 mmol) を CH_3CN (500 mL) 中の中間体 14 (5.00 g、24.7 mmol) と K_2CO_3 (6.84 g、49.5 mmol) の混合物に加えた。反応混合物を 85 °C で 2 時間攪拌した。水と EtOAc をその混合物に加えた。層を分離し、有機層を水 (2 回)、ブラインと水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣を DIPE に溶解させて、9.23 g の中間体 15 を得た (定量的収率)。

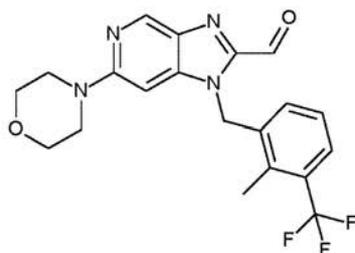
30

【0263】

実施例 A 4

中間体 7 の調製：

【化 70】



40

1,4 - ジオキサン (15 mL) 中の化合物 2 (1.00 g、2.56 mmol) と SeO_2 (426.00 mg、3.84 mmol) の混合物を 3 時還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、DCM で希釈し、 K_2CO_3 の 10% 水溶液を加えた。有機層を回収し、Chromabond (登録商標) に通して濾過し、蒸発乾固させて、さらに精製す

50

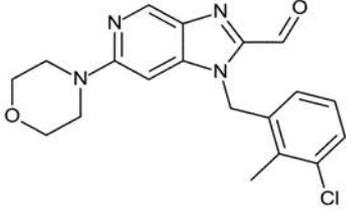
ることなく次の工程で使用された 1.04 g の中間体 7 を得た (定量的収率)。

【0264】

下の表の中間体を、対応する出発材料から始める、中間体 7 の調製のために記載されたものと類似の方法を用いて調製した。

【0265】

【表 4】

中間体番号	構造
中間体 18 (化合物 1 由来)	

10

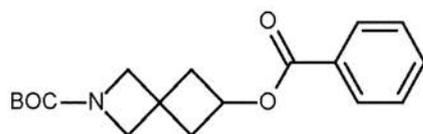
【0266】

実施例 A 5

中間体 8 の調製：

【化 7 1】

20



塩化ベンゾイル (0.56 mL、4.78 mmol) を、DCM (17 mL) 中の 2-boc-6-ヒドロキシ-2-アザ-スピロ[3,3]ヘプタン (850.00 mg、3.99 mmol) と TEA (0.77 mL、5.58 mmol) の溶液に室温で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、DCM で希釈し、 K_2CO_3 の 10% 水溶液で洗浄した。有機層をデカンテーションし、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した (無定形 $SiOH$ 、24 g、移動相勾配：0% MeOH、100% DCM から 3% MeOH、97% DCM)。純粋な画分を収集し、蒸発乾固させて、1.08 g の中間体 8 を得た (収率 85%)。

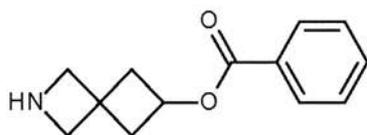
30

【0267】

中間体 9 の調製：

【化 7 2】

40



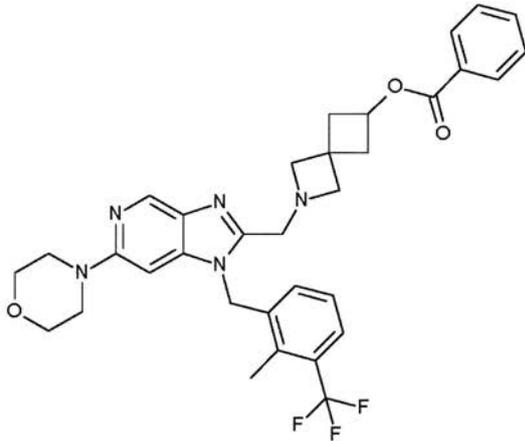
TFA (5 mL、65.34 mmol) を、DCM (50 mL) 中の中間体 8 (1.08 g、3.40 mmol) の溶液に 0 で滴加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。 K_2CO_3 の 10% 水溶液を加え、有機層をデカンテーションし、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、さらに精製することなく次の工程で使用された 739 mg の中間体 9 を得た。

50

【 0 2 6 8 】

中間体 10 の調製 :

【 化 7 3 】



10

DCM (6 mL) 中の中間体 7 (260.00 mg、0.64 mmol) と中間体 9 (279.38 mg、1.29 mmol) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (272.53 mg、1.29 mmol) を加え、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、 K_2CO_3 の 10% 水溶液に注いだ。有機層をデカンテーションし、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した (無定形 $SiOH$ 、24 g、移動相勾配 : 3% MeOH、97% DCM から 5% MeOH、95% DCM)。生成物を含有する画分を収集し、蒸発乾固させて、250 mg の中間体 10 を得た (収率 64%)。

20

【 0 2 6 9 】

下の表の中間体を、対応する出発材料から始める、中間体 10 の調製のために記載されたものと類似の方法を用いて調製した。

【 0 2 7 0 】

30

【 表 5 】

中間体番号	構造
中間体 20(中間体 7 及び 19 由来)	

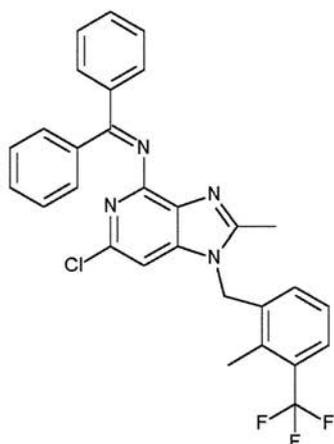
40

【 0 2 7 1 】

実施例 A 6

中間体 16 の調製 :

【化 7 4】



10

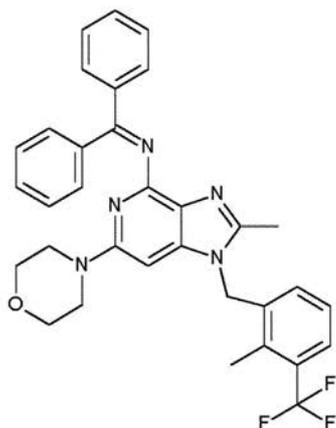
密閉したチューブ内で、1,4-ジオキサン(50 mL)中の中間体15(1.70 g、4.54 mmol)、ベンズヒドリリデンアミン(1.14 mL、6.82 mmol)及びCs₂CO₃(4.44 g、13.63 mmol)の混合物を、N₂により脱気した。BINAP(141.00 mg、0.23 mmol)とPd(OAc)₂(51.00 mg、0.23 mmol)を加えた。反応混合物を100 で48時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水とEtOAcを加え、混合物をceliteのパッドを通して濾過した。有機層をデカンテーションし、水とブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗残渣を分取LCにより精製して(固定相:無定形SiOH 40 μm、120 g、移動相勾配:90%ヘプタン、10%EtOAcから60%ヘプタン、40%EtOAc)、779 mgの中間体16を得た(収率33%)。

20

【0272】

中間体37の調製:

【化 7 5】



30

50 mgの中間体16に対して実験を9回繰り返した。モルホリン(10.17 μL、0.12 mmol)を、1,4-ジオキサン(1 mL)中の中間体16(50.00 mg、0.096 mmol)とCs₂CO₃(94.17 mg、0.29 mmol)の溶液に加えた。溶液をN₂で脱気し、Pd(OAc)₂(1.1 mg、0.005 mmol)とDavePhos(1.90 mg、0.005 mmol)を加えた。反応混合物を120 で24時間加熱した。水とEtOAcを加え、反応混合物をceliteのパッドで濾過した。有機層を抽出し、水とブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。9つの反応を合わせ、得られた粗残渣を分取LCによって精製して(固定相:無定形SiOH 15~40 μm、80 g(MERCK)、移動相勾配:80%ヘプタン、20%EtOAcから40%ヘプタン、60%EtOAc)、200 mgの中間体3

40

50

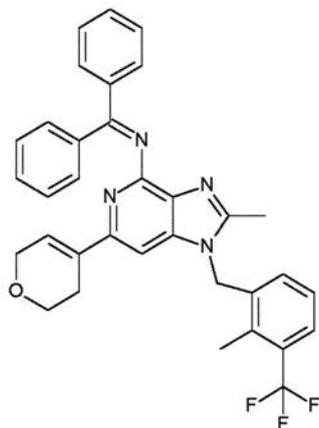
7を得た(収率40%)。

【0273】

実施例A7

中間体17の調製:

【化76】



10

H₂O (730 μL) と 1,4-ジオキサン (37.5 mL) 中の中間体16 (250.00 mg、0.48 mmol) の溶液に、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (303.60 mg、1.45 mmol) と K₃PO₄ (306.76 mg、1.45 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ で脱気し、RuPhos パラダサイクル (9.84 mg、0.012 mmol) をその混合物に加えた。反応混合物を 105 °で一晩加熱した。水と EtOAc を加え、混合物を celite のパッドで濾過した。有機層をデカンテーションし、水とブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。精製を分取 LC により実施し (固定相: 無定形 SiOH 40 μm、40 g、移動相勾配: 100% DCM、0% MeOH から 97% DCM、3% MeOH)、125 mg の中間体17を得た (収率46%)。

20

【0274】

30

下の表の中間体を、対応する出発材料から始める、中間体17の調製のために記載されたものと類似の方法を用いて調製した。

【0275】

【表6】

中間体番号	構造
中間体 35 (中間体 4 由来)	

40

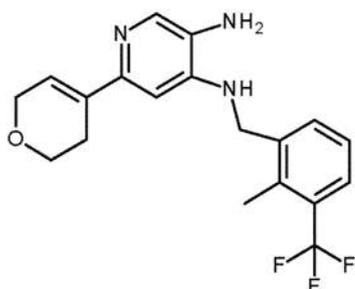
【0276】

実施例A8

50

中間体 36 の調製 :

【化 77】



10

鉄粉末 (198.05 mg、1.18 mmol) と AcOH (1.35 mL、23.64 mmol) を、MeOH (6.2 mL) 中の中間体 35 (465.00 mg、1.18 mmol) の溶液に室温で加えた。反応混合物を 80 で一晩加熱した。水と EtOAc を加え、混合物を celite (登録商標) のパッドを通して濾過した。有機層を抽出し、水とブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、289 mg の中間体 36 (収率 67%) を得た。

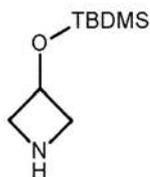
20

【0277】

実施例 A9

中間体 19 の調製 :

【化 78】



30

TBDMSCl (3.30 g、21.91 mmol) を、DCM (60 mL) 中のアゼチジン-3-オール (2.00 g、18.26 mmol) と TEA (7.61 mL、54.77 mmol) の溶液に室温で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (100 mL) で洗浄した。有機層をデカンテーションし、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した (無定形 SiOH、40 g、移動相勾配: 0.5% NH₄OH、5% MeOH、95% DCM から 1.5% NH₄OH、15% MeOH、85% DCM)。生成物を含有する画分を収集し、蒸発乾固させて、2.9 g の中間体 19 を得た (収率 85%)。

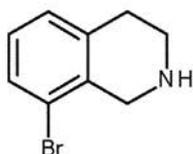
40

【0278】

実施例 A10

中間体 21 の調製 :

【化 79】



NaBH₃CN (30.20 g、480.64 mmol) を、MeOH (300 mL) 中の 8-ブロモイソキノリン (20.00 g、96.13 mmol) の混合物に 0 で加

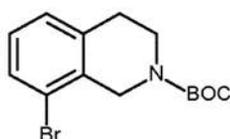
50

えた。得られた混合物を10分間攪拌し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(68.22g、480.64mmol)を0で滴加した。得られた混合物を0で1時間攪拌し、次に4時間還流させた。飽和 Na_2CO_3 (5mL)を加え、溶媒を減圧下にて濃縮した。残留液体を水の中に注ぎ、 CH_2Cl_2 により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、さらに精製することなく次の工程で使用された20gの中間体21を得た(収率98%)。

【0279】

中間体22の調製：

【化80】



10

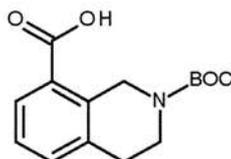
Boc_2O (25.73g、117.88mmol)を、DCM(300mL)中の中間体21(25.00g、117.88mmol)とTEA(32.83mL、236.00mmol)の溶液に0で滴加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。飽和クエン酸を加えて反応をクエンチし、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗残渣をシリカゲルカラムで精製して(移動相：石油エーテル/EtOAc、3/1、v/v)、35gの中間体22を得た(収率95%)。

20

【0280】

中間体24の調製：

【化81】



30

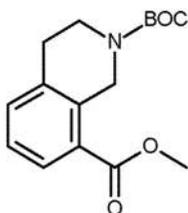
1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-カルボン酸(2.13g、9.97mmol)を50%1,4-ジオキサン水溶液(25mL)に溶解させ、 Na_2CO_3 (2.11g、19.94mmol)を加え、続いて Boc_2O (2.61g、11.96mmol)を加えた。混合物を室温で14時間攪拌した。 Boc_2O (500.00mg、2.30mmol)を加え、反応混合物を1日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(20mL)を加えた。溶液を、2M HClの添加により $\text{pH} = 2$ まで酸性化した。得られた固体を濾過によって収集し、一晚乾燥させて、2.65gの中間体24を得た(収率96%)。

40

【0281】

中間体23の調製：

【化82】



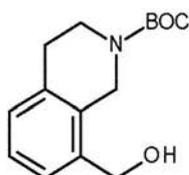
50

Pd(OAc)₂ (1.58 g、7.05 mmol) を、MeOH/DMF 溶液 (300 mL、2:1、v/v) 中の中間体 22 (22.00 g、70.47 mmol)、DPPP (2.91 g、7.05 mmol) 及び TEA (49.11 mL、352.34 mmol) の混合物に加えた。得られた溶液を攪拌し、CO により 70 まで 4 時間 40 psi まで加圧した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して (移動相勾配: 91% 石油エーテル、9% EtOAc から 83% 石油エーテル、17% EtOAc)、1.2 g の中間体 23 を得た (収率 59%)。

【0282】

中間体 25 の調製:

【化 83】

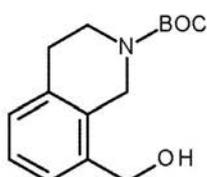


LiAlH₄ (493.00 mg、13.00 mmol) を、THF (100 mL) 中の中間体 23 (5.00 g、12.01 mmol) の溶液に 0 まで少量ずつ加えた。混合物を 0 まで 1 時間攪拌した。H₂O (500 μL) と 2 N の NaOH 水溶液 (500 μL) を滴加して、反応をクエンチした。混合物を celite で濾過し、THF で洗浄した。濾液を蒸発させ、粗残渣をカラムにより精製して (移動相勾配: 91% 石油エーテル、9% EtOAc から 80% 石油エーテル、20% EtOAc)、3.1 g の中間体 25 を得た (収率 97%)。

【0283】

中間体 25 の代替的な調製:

【化 84】



THF (18 mL) 中の中間体 24 (500.00 mg、1.80 mmol) の溶液に、BH₃·THF 錯体 (THF 中 1 M) (1.80 mL、1.80 mmol) を 0 まで加えた。溶液を室温まで温め、次に 40 まで 2 時間加熱した。続いて、混合物を 0 まで冷却し、BH₃·THF (1.80 mL、1.80 mmol) を加えた。溶液を室温まで温め、次に 50 まで 18 時間加熱した。続いて、粗生成物を 0 まで冷却し、BH₃·THF (5.41 mL、5.41 mmol) を加えた。溶液を室温まで温め、次に 18 時間還流させた。混合物を 0 まで冷却し、3 N の HCl 水溶液を注意深く加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗残渣を分取 LC により精製して (無定形 SiOH 15~40 μm、30 g (Merck)、移動相勾配: DCM 100% から DCM 95%、MeOH 5%)、449 mg の中間体 25 を得た (収率 95%、無色油)。

【0284】

中間体 26 の調製:

10

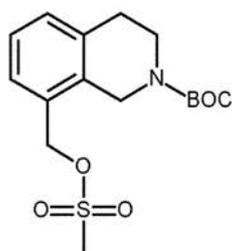
20

30

40

50

【化 8 5】



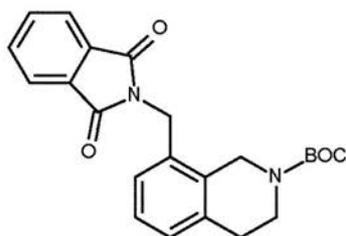
10

M s C l (5 . 2 2 g 、 4 5 . 6 m m o l) を、 D C M (1 0 0 m L) 中 の 中 間 体 2 5 (1 0 . 0 0 g 、 3 7 . 9 8 m m o l) と T E A (1 0 . 5 9 m L 、 7 6 m m o l) の 溶 液 に 0 で 滴 加 し た。 得 ら れ た 溶 液 を 0 で 2 時 間 攪 拌 し た。 得 ら れ た 混 合 物 を 水 の 中 に 注 ぎ、 C H ₂ C l ₂ に よ り 抽 出 し た (3 × 1 0 0 m L)。 有 機 層 を 飽 和 N a H C O ₃ 溶 液 と プ ラ イ ン で 洗 浄 し、 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ、 濾 過 し、 真 空 中 で 蒸 発 さ せ て、 さ ら に 精 製 す る こ と な く 次 の 工 程 で 使 用 さ れ た 1 2 . 9 7 g の 中 間 体 2 6 を 得 た (定 量 的 収 率)。

【 0 2 8 5】

中 間 体 2 7 の 調 製 :

【化 8 6】



20

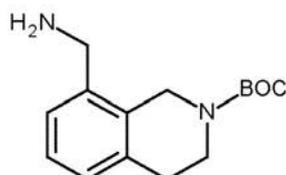
1 , 4 - ジ オ キ サ ン (1 5 0 m L) 中 の 中 間 体 2 6 (1 2 . 9 6 m g 、 3 7 . 9 6 m m o l) と フ タ ル イ ミ ド カ リ ウ ム 塩 (1 0 . 5 5 g 、 5 6 . 9 6 m m o l) の 混 合 物 を 室 温 で 一 晩 攪 拌 し た。 溶 媒 を 真 空 下 で 除 去 し、 残 渣 を 水 に 注 ぎ、 E t O A c で 抽 出 し た (3 × 1 0 0 m L)。 有 機 層 を 合 せ、 プ ラ イ ン で 洗 浄 し、 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ、 濾 過 し、 真 空 下 で 蒸 発 さ せ た。 粗 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム に よ り 精 製 し て (移 動 相 勾 配 : 8 3 % 石 油 エ ー テ ル、 1 7 % E t O A c から 7 5 % 石 油 エ ー テ ル、 2 5 % E t O A c)、 6 g の 中 間 体 2 7 を 得 た (収 率 4 0 %、 白 色 固 体)。

30

【 0 2 8 6】

中 間 体 2 8 の 調 製 :

【化 8 7】



40

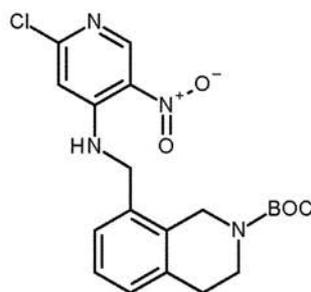
ヒ ド ラ ジ ン ー 水 和 物 (L C / M S に よ っ て 決 定 さ れ た 9 5 % の 純 度 に 基 づ き、 1 . 2 1 g 、 2 2 . 9 3 m m o l) を、 室 温 で E t O H (1 0 0 m L) 中 の 中 間 体 2 7 (6 . 0 0 g 、 1 5 . 2 9 m m o l) の 溶 液 に 加 え た。 得 ら れ た 混 合 物 を 3 時 間 還 流 さ せ た。 溶 媒 を 真 空 下 で 蒸 発 さ せ、 粗 残 渣 を カ ラ ム に よ り 精 製 し て (溶 出 液 : 1 0 0 % E t O A c)、 3 . 5 g の 中 間 体 2 8 を 得 た (収 率 9 2 %)。

50

【 0 2 8 7 】

中間体 2 9 の調製 :

【 化 8 8 】



10

THF (2 0 m L) 中 の 中 間 体 1 2 (5 7 9 . 0 0 m g 、 3 . 0 0 m m o l) 、 中 間 体 2 8 (8 6 6 . 0 0 m g 、 3 . 3 0 m m o l) 、 及 び T E A (1 . 2 5 m L 、 9 m m o l) の 混 合 物 を 室 温 で 3 時 間 攪 拌 し た 。 水 を 加 え 、 生 成 物 を E t O A c で 抽 出 し た 。 層 を 分 離 し 、 有 機 層 を 水 及 び プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 $N a_2 S O_4$ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 真 空 中 で 蒸 発 さ せ た 。 粗 残 渣 を 石 油 エ ー テ ル で 洗 浄 し 、 真 空 下 で 乾 燥 さ せ て 、 1 g の 中 間 体 2 9 を 得 た (収 率 7 5 % 、 L C / M S に 基 づ く 純 度 9 5 %) 。

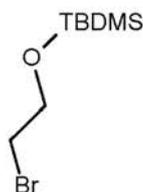
【 0 2 8 8 】

20

実施例 A 1 1

中間体 3 3 の調製 :

【 化 8 9 】



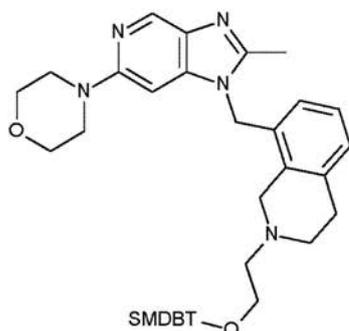
30

丸 底 フ ラ ス コ に お いて 、 T B D M S C l (1 0 . 6 1 g 、 7 0 . 4 2 m m o l) と イ ミ ダ ゴ ー ル (6 . 2 3 g 、 9 1 . 5 5 m m o l) を D M F (1 2 . 5 m L) 中 に 溶 解 さ せ 、 溶 液 を 室 温 で 3 0 分 間 攪 拌 し た 。 次 に 、 2 - ブ ロ モ エ タ ノ ー ル (5 m L 、 7 0 . 4 2 m m o l) を 加 え 、 混 合 物 を 室 温 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を E t_2 O と 水 の 間 で 分 配 し た 。 有 機 層 を $M g S O_4$ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 真 空 下 で 濃 縮 し て 、 1 7 g の 中 間 体 3 3 を 得 た (定 量 的 収 率 、 無 色 油) 。

【 0 2 8 9 】

中間体 3 4 の調製 :

【 化 9 0 】



40

50

ACN (10 mL) 中の化合物 9a (200.00 mg、0.49 mmol)、中間体 33 (351.66 mg、1.47 mmol)、及び DIPEA (316.65 mg、2.45 mmol) の混合物を室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、さらに精製することなく次の工程で使用された 339 mg の中間体 34 を得た (定量的収率、LC/MS に基づく純度 75%)。

【0290】

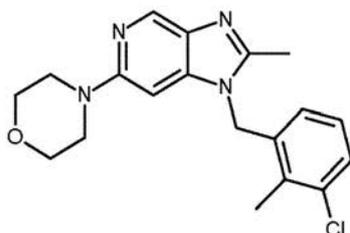
B. 化合物の調製

実施例 B 1

化合物 1 の調製:

【化 9 1】

10



1-ブタノール (10 mL) 中の中間体 3 (432.00 mg、1.30 mmol) とアセトアルデヒド (87.63 μ L、1.56 mmol) の混合物を一晩還流させた。アセトアルデヒド (175.26 μ L、3.12 mmol) を加え、混合物をさらに 6 時間還流させ、続いて室温で 13 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をデカンテーションし、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した (無定形 SiO₂、30 g、移動相勾配: 0.3% NH₄OH、97% DCM、3% MeOH から 0.6% NH₄OH、6% DCM、94% MeOH)。生成物を含有する画分を収集し、蒸発乾固させた。次に、残渣を Et₂O から結晶化し、濾過し、固体を逆相クロマトグラフィーにより精製した (X-Bridge-C18、5 μ m、30 * 150 mm、移動相勾配: 75% NH₄HCO₃ 水溶液 (0.5%)、25% ACN から 0% NH₄HCO₃ 水溶液 (0.5%)、100% ACN)。純粋な画分を収集し、蒸発乾固させて 50 mg の化合物 1 を得た (収率 11%)。

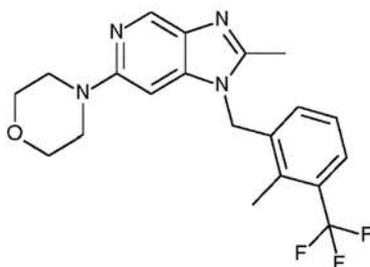
20

30

【0291】

化合物 2 の調製:

【化 9 2】



40

1-ブタノール (10 mL) 中の中間体 6 (451.00 mg、1.23 mmol) とアセトアルデヒド (83.11 μ L、1.48 mmol) の混合物を一晩還流させた。溶液を室温まで冷却し、アセトアルデヒド (166.22 μ L、2.95 mmol) を加え、混合物をさらに 6 時間還流させ、続いて室温で 13 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をデカンテーションし、Mg

50

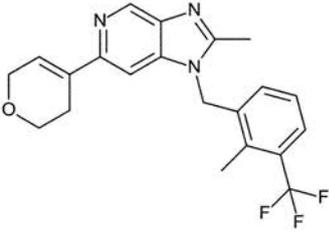
SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した（無定形SiOH、30g、移動相勾配：0.3% NH₄OH、97% DCM、3% MeOHから0.6% NH₄OH、6% DCM、94% MeOH）。純粋な画分を収集し、蒸発させて、190mgの化合物2を得た（収率39%）。

【0292】

下の表の化合物を、対応する出発材料から始める、化合物2の調製のために記載されたものと類似の方法を用いて調製した。

【0293】

【表7】

化合物番号	構造
化合物 13 (中間体 36 由来)	

10

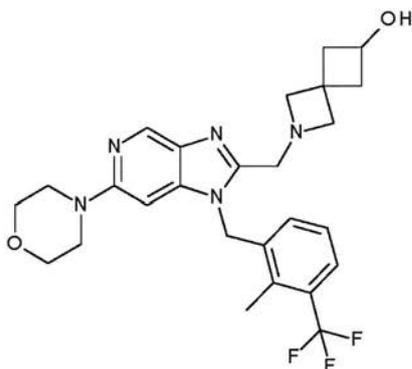
20

【0294】

実施例 B 2

化合物 3 の調製：

【化 9 3】



30

MeOH (5.6 mL) 中の中間体 10 (234.00 mg、0.39 mmol) と LiOH (64.85 mg、1.55 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水を加えた。混合物を DCM で抽出した (6 回)。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発乾固させた。粗残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した (固定相：球状ベアシリカ、5 μm、150 × 30.0 mm、移動相勾配：0.3% NH₄OH、97% DCM、3% MeOH から 1.5% NH₄OH、85% DCM、15% MeOH)。純粋な画分を収集し、溶媒を蒸発乾固させて、少量の DCM とペンタンに溶解した無色油を得た。溶媒を真空下で蒸発させて、92 mg の化合物 3 を得た (収率 47%、淡黄色のフォーム)。

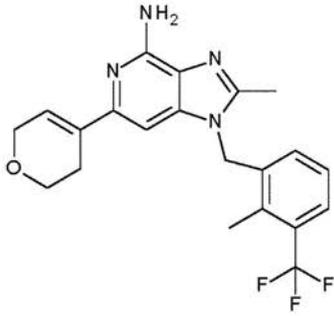
40

【0295】

実施例 B 3

化合物 4 の調製：

【化 9 4】



10

HCl (H₂O 中 1 M) (2.12 mL、2.12 mmol) を、THF (5 mL) 中の中間体 17 (120.00 mg、0.21 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。K₂CO₃ の水溶液 (10%) を、塩基性 pH になるまで混合物に加えた。EtOAc を加え、有機層を抽出し、水で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を CH₃CN から結晶化し、沈殿物を濾過し、Et₂O で洗浄し、真空下で乾燥させて、25 mg の化合物 4 を得た (収率 35%)。

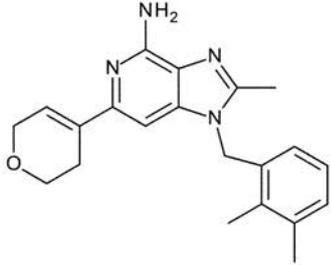
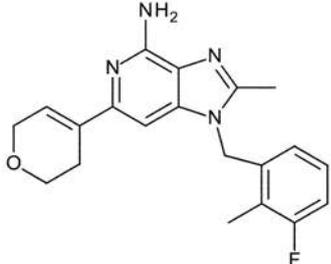
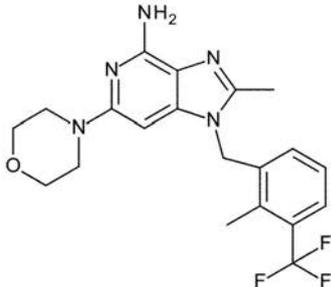
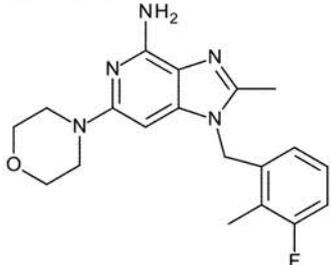
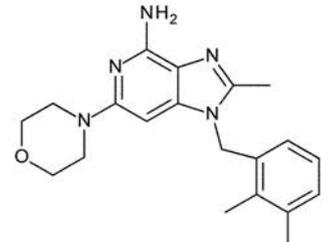
【0296】

下の表の化合物を、対応する出発材料から始める、化合物 4 の調製のために記載されたものと類似の方法を用いて調製した。

20

【0297】

【表 8】

化合物番号	構造
化合物 12	
化合物 14	
化合物 15 (中間体 37 由来)	
化合物 16	
化合物 17	

10

20

30

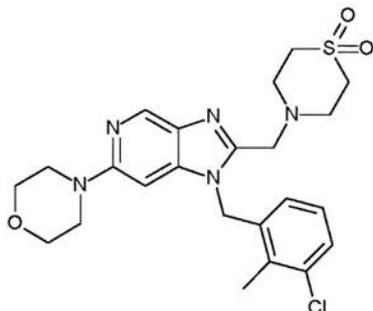
40

【 0 2 9 8 】

実施例 B 4

化合物 5 の調製 :

【化 9 5】



10

DCM (6 mL) 中の中間体 18 (176.52 mg、0.48 mmol) とチオモルホリン 1, 1 - ジオキシド (96.52 mg、0.71 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (201.77 mg、0.95 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を DCM で希釈し、 K_2CO_3 の 10% 水溶液に注いだ。有機層をデカンテーションし、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した (無定形ベアシリカ 150 g、移動相勾配: 98% DCM、2% MeOH (+ 10% NH_4OH) から 87% DCM、13% MeOH (+ 10% NH_4OH))。純粋な画分を収集し、蒸発乾固させた。残渣をさらに、逆相クロマトグラフィーにより精製した (X - Bridg e - C 18、5 μm 、30 * 150 mm、移動相勾配: 75% NH_4HCO_3 水溶液 (0.5%)、25% ACN から 35% NH_4HCO_3 水溶液 (0.5%)、65% ACN)。純粋な画分を収集し、蒸発乾固させて 49 mg の化合物 5 を得た (収率 21%)。

20

【0299】

下の表の化合物を、対応する出発材料から始める、化合物 5 の調製のために記載されたものと類似の方法を用いて調製した。

【0300】

【表 9】

30

化合物番号	構造
化合物 8	

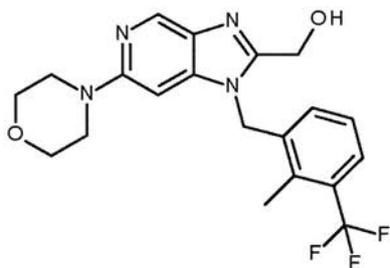
40

【0301】

実施例 B 5

化合物 6 の調製:

【化 9 6】



10

NaBH₄ (28.07 mg、0.74 mmol) を、MeOH (5 mL) 中の中間体 7 (250.00 mg、0.62 mmol) の溶液に 5 で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、水でクエンチし、DCM で抽出した。有機層をデカンテーションし、Chromabond (登録商標) に通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣を CH₃CN から結晶化し、沈殿物を濾過し、Et₂O で洗浄し、真空下で乾燥させて、229 mg の化合物 6 を得た (収率 91%)。

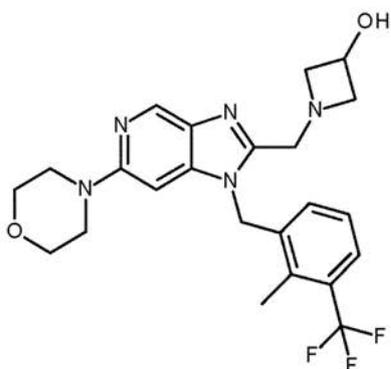
【0302】

実施例 B 6

化合物 7 の調製：

20

【化 9 7】



30

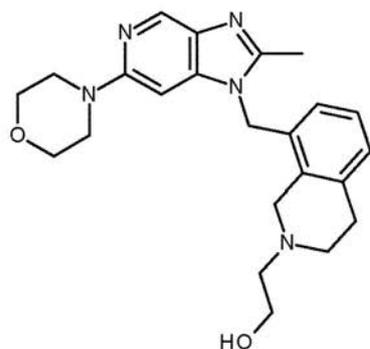
TBAF (THF 中 1 M) (955.00 μL、0.96 mmol) を、1,4-ジオキサン (5 mL) 中の中間体 20 (275.00 mg、0.48 mmol) の溶液に 5 で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、DCM で希釈し、K₂CO₃ の 10% 水溶液に注いだ。有機層をデカンテーションし、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、沈殿するまで濃縮した。沈殿物を濾過し、CH₃CN と Et₂O で洗浄し、真空下で乾燥させて、130 mg の化合物 7 を得た (収率 59%)。

【0303】

化合物 11 の調製：

40

【化 9 8】



10

THF (10 mL) 中の中間体 34 (LC/MS によって決定された 75% の純度に基づき、339.00 mg、0.49 mmol) と TBAF (THF 中 1 M) (2.45 mL、2.45 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL) で希釈した。水層を EtOAc で抽出し (2 回)、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。粗生成物を高速液体クロマトグラフィーにより精製した (カラム: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 μm、流速: 25 mL/分、移動相勾配: 85% 水 (0.05% のアンモニアを含有する)、15% CH₃CN から 55% 水 (0.05% のアンモニアを含有する)、45% CH₃CN、0 ~ 10 分)。生成物を含有する画分を真空中で濃縮して、53 mg の化合物 11 を得た (収率 30%)。

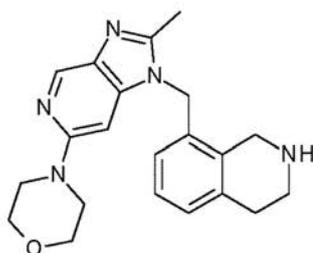
20

【0304】

実施例 B 7

化合物 9 a

【化 9 9】



30

及び化合物 9 b (1. HCl) の調製:

TFA/DCM 溶液 (10 mL、1:3、v/v) 中の中間体 32 (800.00 mg、1.73 mmol) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水に注ぎ、pH を調整した (pH > 7)。生成物を DCM で抽出し、有機層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、化合物 9 a を得た (450 mg; 89% の LC/MS 純度に基づいて 64%)。150 mg の化合物 9 a を HPLC により精製した (カラム: Gemini 150 * 25 mm、5 μm、流速: 25 mL/分、移動相勾配: 100% 水 (0.1% の HCl を含有する)、0% CH₃CN から 75% 水、25% CH₃CN、0 ~ 16 分)。生成物を含有する画分を収集し、溶媒を真空中で濃縮して、68 mg の化合物 9 b (1. HCl) を得た (収率 46%)。

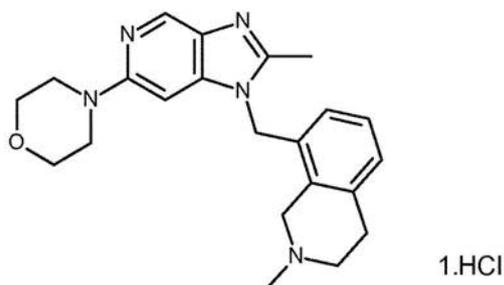
40

【0305】

実施例 B 8

化合物 10 の調製:

【化100】



10

MeOH (20 mL) 中の化合物 9a (163.35 mg、0.40 mmol) とパラホルムアルデヒド (1.80 g、20.00 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (4.24 g、20 mmol) を加え、得られた混合物をさらに24時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。粗生成物を酢酸エチル中に溶解させ、混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液とブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を高速液体クロマトグラフィーにより精製した (カラム: Gemini 150 * 25 mm、5 μm、流速: 25 mL / 分、移動相勾配: 100% 水 (0.1% の HCl を含有する)、0% CH₃CN から 75% 水、25% CH₃CN、0 ~ 16 分)。生成物を含有する画分を収集し、溶媒を真空下で濃縮して、96 mg の化合物 10 (1.HCl) を得た (収率 57%)。

20

【0306】

C. 分析の部

LCMS (液体クロマトグラフィー / 質量分析)

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 測定は、それぞれの方法に明記した LC ポンプ、ダイオードアレイ (DAD) 又は UV 検出器、及びカラムを用いて行った。必要ならば、追加の検出器を含めた (下記の方法の表を参照されたい)。

【0307】

カラムからの流れを、大気圧イオン源を装備した質量分析計 (MS) に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量 (MW) の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ (例えば、走査範囲、データ取込時間など) を設定することは当業者の知識の範囲内である。データ取得は、適切なソフトウェアを用いて行った。

30

【0308】

化合物は、それらの実測保持時間 (R_t) 及びイオンで表される。データについての表で別に指定しない場合、報告される分子イオンは、[M+H]⁺ (プロトン化分子) 及び / 又は [M-H]⁻ (脱プロトン化分子) に対応する。化合物を直接イオン化できなかった場合、付加物の種類を記載する (すなわち、[M+NH₄]⁺、[M+HCOO]⁻ など)。複数の同位体パターンを持った分子 (Br、Cl など) については、報告される値は、最も低い同位体質量について得られた値である。全ての結果は、用いられた方法に通常付随する実験的不確実性を伴って得られた。

40

【0309】

本明細書では以下、「SQD」は、シングル四重極検出器を意味し、「RT」は室温を意味し、「BEH」は架橋エチルシロキサン / シリカハイブリッドを意味し、「HSS」は、高強度シリカを意味し、「DAD」はダイオードアレイ検出器を意味し、「MSD」は質量選択検出器を意味する。

【0310】

【表 10】

表:LCMS法コード(流速はmL/分で表し、カラム温度(T)は℃で表し、分析時間は分で表す)。

方法コード	機器	カラム	移動相	勾配	流速 (mL/分)	実行時間
					T(℃)	
1	Waters: Acquity UPLC® - DAD 及び Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84.2% A で0.49分間、2.18分で10.5% Aに、1.94分間保持、0.73分で84.2% Aに戻り、0.73分間保持。	0.343	6.2
					40	
2	Agilent 1200, MSD 6110	Agilent TC-C18 (5 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 水 (+0.1% TFA), B: CH ₃ CN (+0.1% TFA)	100% A で1分間、4分で40% Aに、2.5分で15% Aに、2分で100% Aに戻り、0.5分間保持。	0.8	10
					50	
3	Agilent 1200, MSD 6110	XBridge ShieldRP18 (5 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 水 (+0.05% NH ₃ ·H ₂ O), B: CH ₃ CN	100% A で1分間、4分で40% Aに、2.5分で5% Aに、2分で100% Aに戻り、0.5分間保持。	0.8	10
					40	

10

20

30

【0311】

融点(DSC又はK)

いくつかの化合物について、DSC1(Mettler-Toledo)で融点(MP)を測定した。融点を、10/分の温度勾配で測定した。最高温度は350であった。値はピーク値である。

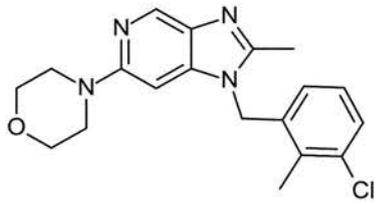
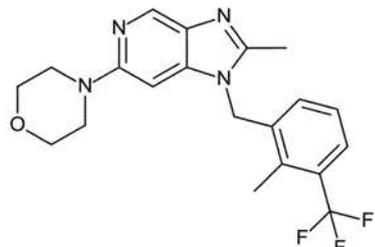
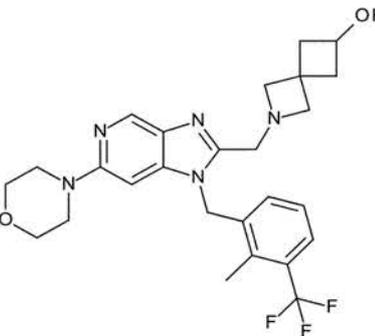
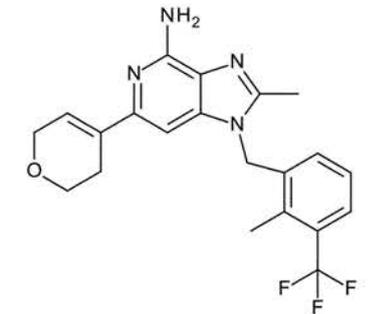
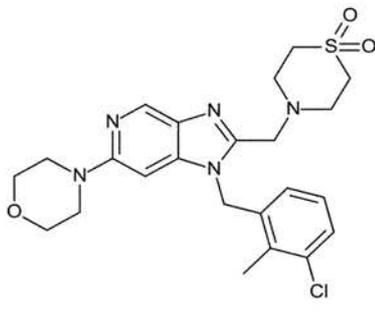
【0312】

いくつかの化合物については、直線温度勾配を有する熱板、スライディングポイント及び摂氏度で示す温度目盛からなるKofler(K)ホットベンチを用いて融点を得た。

【0313】

【表 1 1】

表:N°は化合物番号を意味し、MP は融点(°C)を意味し、Rt は保持時間(分)を意味する

N°	化合物	MP (°C)	Kofler (K) 又は DSC	Rt	[M+H] ⁺	LC/MS 方法
1		177	K	2.62	357	1
2		136	K	2.70	391	1
3		78	K	2.51	502	1
4		225	DSC	2.73	403	1
5		238	K	2.47	490	1

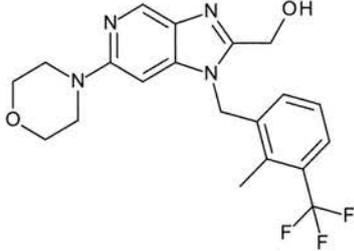
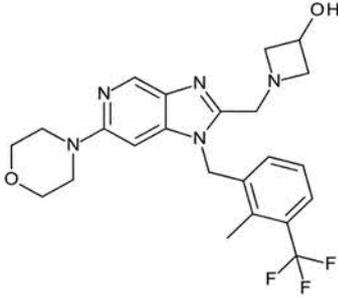
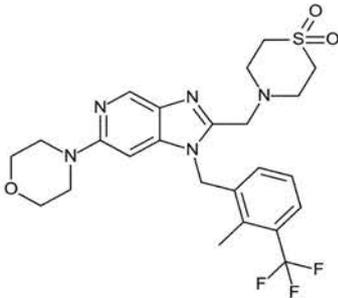
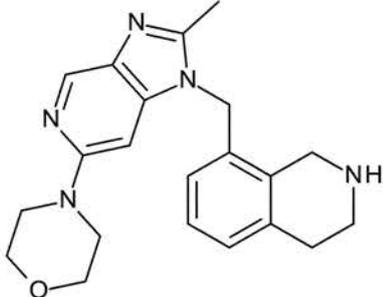
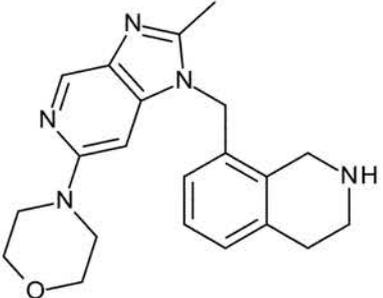
10

20

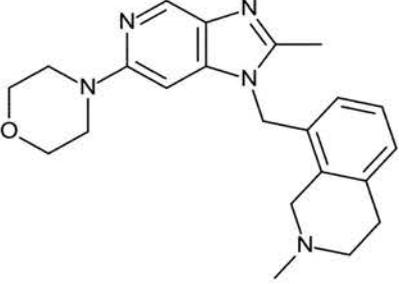
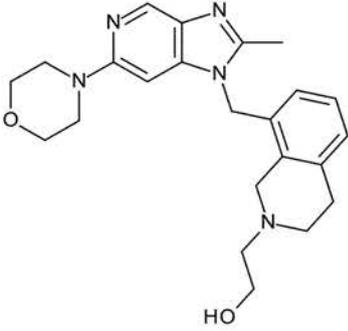
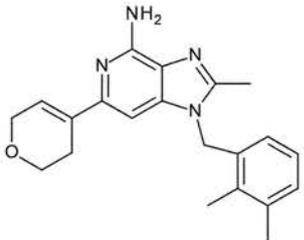
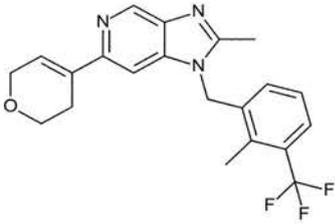
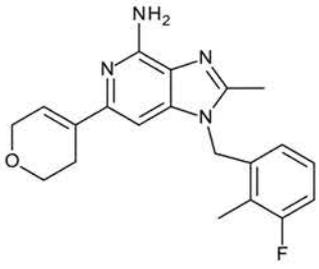
30

40

【表 1 2】

N°	化合物	MP (°C)	Kofler (K) 又は DSC	Rt	[M+H] ⁺	LC/MS 方法
6		219	K	2.49	407	1
7		255	K	2.44	462	1
8		260	K	2.54	524	1
9a		-	-	-	-	-
9b	 1. HCl	-	-	2.69	364	2

【表 1 3】

N°	化合物	MP (°C)	Kofler (K) 又は DSC	Rt	[M+H] ⁺	LC/MS 方法
10	 1.HCl	-	-	2.68	378	2
11		-	-	3.58	408	3
12		219	DSC	2.59	349	1
13		172	DSC	2.73	388	1
14		248	K	2.49	353	1

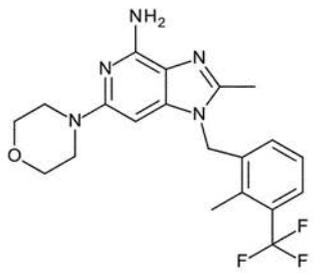
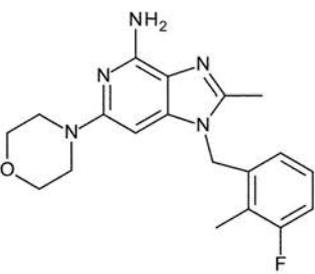
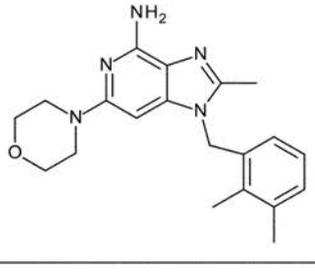
10

20

30

40

【表 1 4】

N°	化合物	MP (°C)	Kofler (K) 又は DSC	Rt	[M+H] ⁺	LC/MS 方法
15		234	DSC	2.66	406	1
16		253	DSC	2.42	356	1
17		222	DSC	2.46	352	1

10

20

30

【0317】

NMR

NMR実験は、内部重水素ロックを使用し、逆三重共鳴 (reverse triple resonance) (¹H、¹³C、¹⁵N TXI) プローブヘッドを備えた Bruker Avance 500 III を使用して実施した。ケミカルシフト () は百万分率 (ppm) で報告する。J 値は Hz で表される。

【0318】

化合物 1 : ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : ppm 8.47 (s, 1H) 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 7.08 (t, J = 7.9 Hz, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 5.45 (s, 2H) 3.65 - 3.72 (m, 4H) 3.33 - 3.36 (m, 4H, 溶媒ピークにより部分的に不明瞭である) 2.45 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) .

40

【0319】

化合物 3 :

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.53 (s, 1H) 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 5.53 (s, 2H) 4.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H) 3.77 - 3.85 (m, 1H) 3.66 - 3.70 (m, 4H) 3.65 (s, 2H) 3.34 - 3.36 (m, 4H, 溶媒ピークにより部分的に不明瞭

50

である) 2.96 - 3.06 (m, 4H) 2.48 - 2.49 (m, 3H, 溶媒ピークにより部分的に不明瞭である) 2.03 - 2.13 (m, 2H) 1.61 - 1.73 (m, 2H)

【0320】

化合物4: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): ppm 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.56 - 6.60 (m, 1H) 6.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) 6.06 (s, 2H) 5.51 (s, 2H) 4.18 - 4.22 (m, 2H) 3.75 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H) 2.51 (s, 3H, 溶媒ピークにより部分的に不明瞭である) 2.38 - 2.43 (m, 2H) 2.36 (s, 3H).

10

【0321】

薬効薬理

酵素結合アッセイ (KINOMESCAN (登録商標))

本明細書に開示される化合物のキナーゼ酵素結合親和性を、DiscoverX Corporation, San Diego, California, USAにより実施されるKINOMESCAN技術を利用して決定した(www.kinomescan.com)。表Aは、得られた K_d 値(nM)を報告し、 K_d は阻害剤結合定数である(「n.d.」は決定されていないことを意味する)。

【0322】

【表15】

20

Co. No.	K_d PIK3C α _h (μM)	K_d PIK3C β _h (μM)	K_d PIK3C δ _h (μM)	K_d PIK3C γ _h (μM)	K_d MTOR_h (μM)
2	3.7	0.002	1.5	22.4	>30.2
1	2.1	0.002	0.6	9.5	30.2
5	2.6	0.004	1.5	>30.2	>30.2
6	2.8	0.001	0.8	18.2	30.2
7	2.2	0.003	1.1	>30.2	4.6
8	11.0	0.011	2.6	>30.2	>30.2
3	1.6	0.001	0.2	>30.2	>30.2
9	>30.2	0.079	5.1	>30.2	>30.2
10	26.9	0.100	4.2	>30.2	>30.2
11	8.7	0.027	1.3	32.4	>30.2
4	17.0	0.009	4.3	>30.2	>30.2
12	13.2	0.003	0.7	>30.2	>30.2
13	5.9	0.003	1.3	17.0	>30.2
14	>30.2	0.011	3.3	21.9	>30.2
16	>30.2	0.132	5.6	>30.2	>30.2
15	18.2	0.398	6.3	>30.2	>30.2
17	8.3	0.019	1.5	>30.2	>30.2

30

40

【0323】

細胞アッセイ

50

PI3K 阻害剤の細胞活性を、PC-3細胞中のAktのリン酸化を定量することにより決定した。Ser473及びThr308でリン酸化されたAktを、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD)及びMSD製の特異的一次抗体を使用して測定した。

【0324】

1日目に、PC3細胞(ATCC#CRL-14351)を、PerkinElmer MW96プレートに、ウェルあたり25,000細胞で、10%熱不活性化FCSを含有する75µlの完全培地(DMEM高グルコース、AQmedia(商標)、D0819、Sigma-Aldrich)に播種し、37℃で、5%CO₂で24時間インキュベートした。2日目に、化合物又はDMSO(0.3%)を加え、細胞を、37℃、5%CO₂で、総体積100µlの培地で、60分間さらにインキュベートした。

10

【0325】

リンタンパク質アッセイを、Phospho-Akt(Ser473) Assay Whole Cell Lysate Kit(MSD#K15100D-3)及びPhospho-Akt(Thr308) Assay Whole Cell Lysate Kit(MSD#K151DYD-3)の中の供給業者の説明書に従って、提供される溶解物、ブロッキングバッファー及び洗浄バッファーを使用して実施した。

【0326】

簡潔に述べると、細胞処理期間の最後に、培地を吸引により除き、接着細胞を50µlの氷冷溶解バッファーに溶解した。MSDプレートは、Phospho-Akt(Ser473及びThr308)用の捕捉抗体により事前にコーティングされた状態で供給されている。ブロッキングの後、組織培養プレートから得た溶解物を加え、プレートを洗浄した。次いで、検出抗体(電気化学発光化合物-MSD Sulfo-タグ標識と結合した抗総Akt)を含む溶液を加えた。MSD SECTOR Imager 6000を使用してシグナルを検出したが、シグナルはホスホ-Akt力価に比例する。

20

【0327】

データを処理した。阻害のパーセンテージを、試験化合物の対数濃度に対してプロットし、ベストフィットのS字状の対数濃度-効果曲線を非線形回帰分析により計算した。これらの濃度-反応曲線から、IC₅₀値を計算した。カーブフィッティングのために5つの濃度を使用した。

30

【0328】

【表 16】

表Bは、得られたIC₅₀値(nM)を報告する(「n.d.」は決定されていないことを意味する):

Co. No.	IC ₅₀ pAkt_S473 (μM)	IC ₅₀ pAkt_Thr308 (μM)
1	0.04	0.03
2	0.18	0.43
3	0.07	0.04
4	約0.14	0.15
5	約0.1	0.13
6	0.05	0.04
7	0.48	0.39
8	n.d.	0.29
9	約0.48	約0.46

Co. No.	IC ₅₀ pAkt_S473 (μM)	IC ₅₀ pAkt_Thr308 (μM)
10	>0.51	>0.51
11	>0.51	>0.51
12	0.31	0.11
13	0.17	0.08
14	0.32	0.22
15	0.12	0.09
16	0.41	0.18
17	約0.23	0.19

10

20

【0329】

予言的組成物実施例

これらの実施例全体を通して使用される「有効成分」(a.i.)は、式(I)の化合物(その互変異性体及び立体異性体形態、又はそのN-オキシド、薬学的に許容される付加塩若しくは溶媒和物を含む);特に例示した化合物のいずれか1つに関する。

【0330】

本発明の製剤の処方例は以下の通りである。

【0331】

1.錠剤

有効成分 5 ~ 50 mg
 リン酸二カルシウム 20 mg
 ラクトース 30 mg
 タルク 10 mg
 ステアリン酸マグネシウム 5 mg
 ジャガイモデンプン 合計で200 mgになるまで

30

【0332】

2.懸濁剤

水性懸濁剤を、経口投与用に、1ミリリットル当たり1~5 mgの有効成分、50 mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、1 mgの安息香酸ナトリウム、500 mgのソルビトール及び1 mlになるような量の水を含有するように調製する。

40

【0333】

3.注射剤

非経口組成物を、NaClの0.9%水溶液又はプロピレングリコールの10体積%水溶液中、1.5%(重量/体積)の有効成分を攪拌して調製する。

【0334】

4.軟膏剤

有効成分 5 ~ 1000 mg
 ステアリルアルコール 3 g
 ラノリン 5 g

50

白色ワセリン 15 g
水 合計で100 gになるまで

【0335】

この例においては、有効成分を、同量の本発明による化合物のいずれかに、特に同量の例示した化合物のいずれかに変更することができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/064672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 A61K31/496 A61P35/00 ADD.		
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		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, 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	EUNA YOO ET AL: "Structure-activity relationships in Toll-like receptor 7 agonistic 1H-imidazo[4,5-c]pyridines", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 11, no. 38, 15 August 2013 (2013-08-15), page 6526, XP055165875, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c3ob40816g introduction; compounds 22e,23e	1-15
A	WO 2009/045175 A1 (S BIO PTE LTD [SG]; NAGARAJ HARISH KUMAR MYSORE [SG]; WILLIAMS MEREDIT) 9 April 2009 (2009-04-09) cited in the application page 1, line 4 - page 9, line 14; claims	1-15
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 application or patent 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		Date of mailing of the international search report
7 July 2017		21/07/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Schmid, Arnold

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/064672

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/095761 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; RIVERO RALPH A [US]; TEDESCO ROSANNA [US]) 27 June 2013 (2013-06-27) cited in the application page 1, line 5 - page 3, line 3; claims -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/064672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009045175 A1	09-04-2009	AU 2008307798 A1	09-04-2009
		BR P10817503 A2	05-05-2015
		CA 2701581 A1	09-04-2009
		CN 101889015 A	17-11-2010
		CN 104119336 A	29-10-2014
		DK 2209786 T3	03-06-2013
		EP 2209786 A1	28-07-2010
		ES 2406129 T3	05-06-2013
		HK 1145832 A1	11-10-2013
		HK 1203488 A1	30-10-2015
		IL 204804 A	30-11-2014
		JP 5479346 B2	23-04-2014
		JP 5885729 B2	15-03-2016
		JP 2010540625 A	24-12-2010
		JP 2014139159 A	31-07-2014
		KR 20100075609 A	02-07-2010
		KR 20150063171 A	08-06-2015
		KR 20160116045 A	06-10-2016
		MY 150993 A	31-03-2014
		RU 2010117737 A	10-11-2011
		RU 2014110894 A	10-07-2015
		US 2010298319 A1	25-11-2010
		US 2013079512 A1	28-03-2013
		US 2014066620 A1	06-03-2014
		WO 2009045175 A1	09-04-2009
		ZA 201003118 B	31-08-2011
-----	-----	-----	-----
WO 2013095761 A1	27-06-2013	US 2014323480 A1	30-10-2014
		WO 2013095761 A1	27-06-2013
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 13/08	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72) 発明者 ビラット, イザベル, ノエル, コンスタンス

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 ケロル, オリヴィエ, アレシス, ジョルジュ

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 アンギボ, パトリック, ルネ

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 ベルスロ, ディディエ, ジャン - クロード

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 クバ, ソフィー

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 デメストル, クリストフ, ガブリエル, マルセル

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 ミーアペール, リーヴェン

ベルギー国 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 3 0, ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー

(72) 発明者 メルシー, ギヨーム, ジャン, モーリス

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 ミヴェレック, ローレンス, アン

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 メイヤー, クリストフ

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ

(72) 発明者 パスキア, エリザベス, テレーズ, ジャンヌ

フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3,

リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ
(72)発明者 ボンセレ, ヴィルジニィ, ソフィー
フランス国 9 2 7 8 7 イシー - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3,
リュ カミーユ デムーラン 1, ヤンセン - シラグ
Fターム(参考) 4C065 AA05 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 HH04 JJ07 JJ08 KK09
LL01 PP03 PP07 PP08 PP16 PP17 PP18 PP19
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA13 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZB07
ZB26 ZC20 ZC41