

(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2010-514675

(P2010-514675A)

(43) 公表日 平成22年5月6日(2010.5.6)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|------------------|-------------|
| C07D 471/04 (2006.01) | C07D 471/04 104Z | 4B024 |
| C07D 487/04 (2006.01) | C07D 471/04 CSP | 4C050 |
| C07D 473/34 (2006.01) | C07D 487/04 140 | 4C065 |
| C07D 519/00 (2006.01) | C07D 473/34 361 | 4C072 |
| A61K 31/519 (2006.01) | C07D 487/04 143 | 4C086 |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 248 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-542236 (P2009-542236)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月20日 (2007.12.20)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年8月18日 (2009.8.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/050776
 (87) 国際公開番号 W02008/075109
 (87) 国際公開日 平成20年6月26日 (2008.6.26)
 (31) 優先権主張番号 0625668.9
 (32) 優先日 平成18年12月21日 (2006.12.21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 60/871,386
 (32) 優先日 平成18年12月21日 (2006.12.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/982,633
 (32) 優先日 平成19年10月25日 (2007.10.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504162110
 アステックス、セラピューティックス、リミテッド
 ASTEX THERAPEUTICS LIMITED
 イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
 (71) 出願人 504132021
 ジ・インスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチ：ロイヤル・キャンサー・ホスピタル
 イギリス・グレーター・ロンドン・SW7・3RP・ロンドン・オールド・ブロンプトン・ロード・123

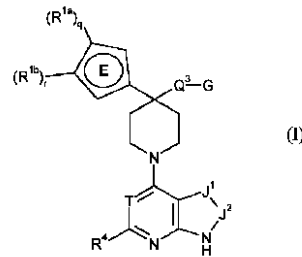
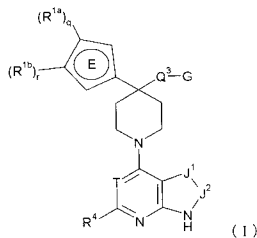
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害活性を有する置換ピペリジン

(57) 【要約】

本発明は、式(I)のPKAおよびPKBキナーゼ阻害化合物：

【化1】



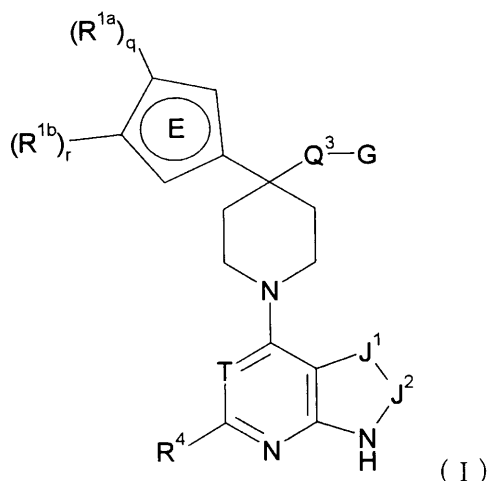
またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN-オキシドを提供し、式中、Eは、O、NおよびSから選ばれる1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環であり(但し、N以外のヘテロ原子は1個以下であってもよい)；qおよびrは、それぞれ0または1であり(但し、q+rは1または2である)；Tは、Nまたは基CR⁵であり；J¹-J²は、N=C(R⁶)、(R⁷)C=N、(R⁸)N-C(O)、(R⁸)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくは N - オキシド。

[式中、環 E は、O、N および S から選ばれる 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリアル環であり (但し、N 以外のヘテロ原子は 1 個以下であってもよい) ;

20

q および r は、それぞれ 0 または 1 であり ;

T は、N または基 C R⁵ であり ;

J¹ - J² は、N = C (R⁶)、(R⁷) C = N、(R⁸) N - C (O)、(R⁸)₂ C - C (O)、N = N および (R⁷) C = C (R⁶) から選ばれる基を表し ;

Q³ は、結合であるか 1 ~ 3 個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、ここで前記リンカー基の炭素原子は、フッ素およびヒドロキシから選ばれる 1 個以上の置換基を場合により有してもよく (但し、存在する場合は前記ヒドロキシ基は、G 基に対して位の炭素原子には位置しない) ;

G は、N R² R³、C N および O H から選ばれ ;

30

R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって、それぞれ水素または置換基 R¹⁰ であるか、あるいは R^{1a} および R^{1b} はこれらが結合する炭素原子またはヘテロ原子と共に、5 または 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し、ここで前記アリアルまたはヘテロアリアル環は、1 個以上の置換基 R¹⁰ で置換されている (但し、R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ水素または R¹⁰ である場合、ヘテロアリアル環 E はチオフェンまたはフラン環以外である) ;

R² および R³ は独立して、水素、C₁ - 4 ヒドロカルビルおよび C₁ - 4 アシルから選ばれ、前記ヒドロカルビルおよびアシル基は、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシ、単環式もしくは二環式アリアル基、および単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されて

40

いてもよく ; あるいは、R² および R³ はこれらが結合する窒素原子と共に、イミダゾール基と、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基とから選ばれる環式基を形成し ; あるいは、

R² および R³ のうち一方は、これらが結合する窒素原子および基 Q³ からの 1 個以上の原子と共に、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基を形成し ; ならびに、

R⁴、R⁶ および R⁸ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁ - 5 飽和ヒドロカルビル、シアノ、CONH₂、CF₃ および NH₂ から選ばれ ;

R⁵ および R⁷ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁ - 5 飽和ヒドロカルビル、

50

シアノ、および CF_3 から選ばれ；ならびに

R^{10} は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3~12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれ、ここで R^a は、結合、O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3~12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3~12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビルから選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1 C(X^2)X^1$ により場合により置換されていてもよく；

R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれ；ならびに

X^1 は O、S、または NR^c であり、 X^2 は =O、=S または = NR^c である。]

【請求項 2】

R^4 が、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^4 が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

T が N である、請求項 1~3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

T が CR^5 である、請求項 1~3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^5 が水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 が水素である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$J^1 - J^2$ が基 $N = C(R^6)$ である、請求項 1~7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、CN および CF_3 から選ばれる、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^6 が、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^6 が水素である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

$J^1 - J^2$ が基 $(R^7)C = N$ である、請求項 1~7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^7 が、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^7 が水素である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

$J^1 - J^2$ が基 $(R^8)N - C(O)$ である、請求項 1~7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^8 が、水素および C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル（例えば、アルキル）から選ばれる、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^8 が、水素、メチルおよびエチルから選ばれ、好ましくは水素である、請求項 16 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

$J^1 - J^2$ が基 $(R^8)_2 C - C(O)$ である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^8 が、水素、塩素、フッ素、メチル、およびエチルから選ばれ、好ましくは水素である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

$J^1 - J^2$ が基 $(R^7) C = C(R^6)$ であり、式中 (i) R^6 は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、 R^7 は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる、あるいは (ii) R^6 は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、 R^7 は、水素、臭素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 21】

R^6 および R^7 の少なくとも一方が水素である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

(i) R^6 および R^7 が両方とも水素である、あるいは R^6 が水素であり、 R^7 が水素、臭素、塩素およびメチルから選ばれる、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

Q^3 が、結合または基 $(CH_2)_a$ であり、ここで a は、1、2 または 3 である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 24】

Q^3 が、結合または基 $(CH_2)_a$ であり、ここで a は、1 または 2 である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

Q^3 が、結合または基 CH_2 である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

Q^3 が結合である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

Q^3 が基 CH_2 である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 28】

G が NR^2R^3 である、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 29】

R^2 および R^3 が、独立して、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから選ばれ、ここで前記ヒドロカルビルおよびアシル基は、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシ、単環式もしくは二環式アリール基、および単環式もしくは二環式ヘテロアリール基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよい、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

R^2 および R^3 が、独立して、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから選ばれ、ここで前記ヒドロカルビルおよびアシル基はそれぞれ、単環式もしくは二環式アリール基、または単環式もしくは二環式ヘテロアリール基によって置換されていてもよい、請求項 29 に記載の化合物。

40

【請求項 31】

R^2 および R^3 が、独立して、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから選ばれ、それぞれ、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびメトキシから選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよい、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 32】

C_{1-4} ヒドロカルビル基がアルキル基、より一般的には C_1 、 C_2 または C_3 アルキル基、例えば、メチル基である、請求項 29 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 3 3】

R^2 および R^3 が、独立して水素およびメチルから選ばれ、したがって、 NR^2R^3 が、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノ基、より好ましくはアミノまたはメチルアミノ基である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

NR^2R^3 がアミノ基である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

NR^2R^3 がメチルアミノ基である、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

前記環 E が 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。 10

【請求項 3 7】

$q + r$ の合計が 1 または 2 である、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

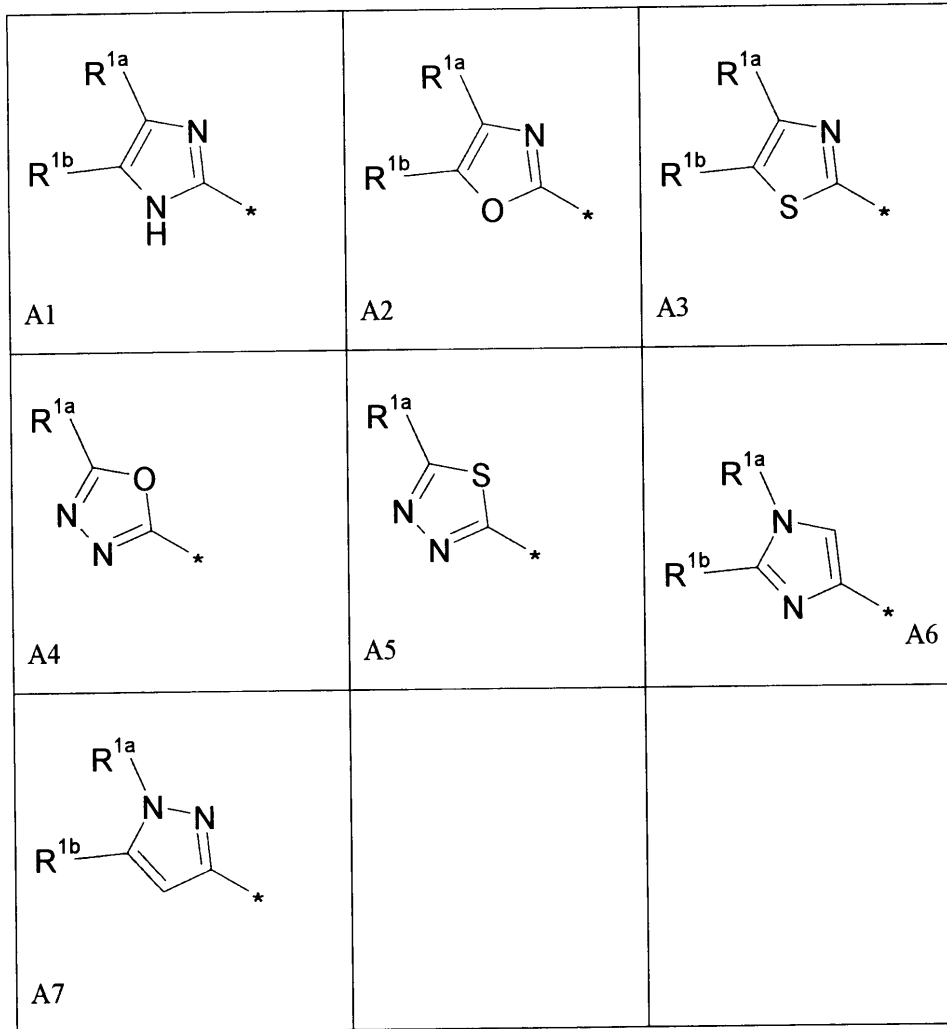
前記環 E が、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、フラザン、ピロール、フラン (R^{1a} および R^{1b} が結合して第 2 の環を形成する場合) およびチオフェン (R^{1a} および R^{1b} が結合して第 2 の環を形成する場合) から選ばれる、請求項 3 6 または 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

前記環 E ならびに基 R^{1a} および R^{1b} が表 1 に記載の通りである、請求項 3 7 または 3 8 に記載の化合物。 20

表 1

【化 2】



10

20

(ピペリジン環への結合点はアスタリスクによって示されている)

30

【請求項 40】

前記環 E ならびに基 R^{1a} および R^{1b} が、A1 および A2 から選ばれる、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

R^{1a} および R^{1b} が、これらが結合する炭素原子と共に、5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール環を形成し、ここで前記 5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール環は、1 個以上の置換基 R^{10} により置換されていてもよい、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

前記アリールおよびヘテロアリール環が、置換されていてもよい 6 員環である、請求項 41 に記載の化合物。

40

【請求項 43】

前記アリールおよびヘテロアリール環が、置換されていてもよいベンゼンおよびピリジン環から選ばれる、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

前記アリールまたはヘテロアリール環が、0、1、2 または 3 個の置換基 R^{10} を有する、請求項 43 または 44 に記載の化合物。

【請求項 45】

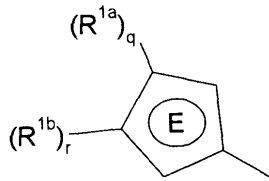
前記アリールまたはヘテロアリール環が、0、1 または 2 個の置換基 R^{10} を有する、請求項 45 に記載の化合物。

50

【請求項 4 6】

部分：

【化 3】



10

が、表 2 に示される二環式縮合環構造から選ばれる、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

表 2

【化 4】

| | | |
|-----------|-----------|-----------|
| <p>B1</p> | <p>B2</p> | <p>B3</p> |
| <p>B4</p> | <p>B5</p> | <p>B6</p> |
| <p>B7</p> | <p>B8</p> | |

20

30

40

(表中、mは0、1または2であり、 R^{10} は先行する請求項のいずれか1項で定義されたとおりである。)

【請求項 4 7】

前記二環式縮合環構造が、B1、B2またはB8である、請求項46に記載の化合物。

【請求項 4 8】

前記二環式縮合環構造が、B1またはB2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4 9】

R^{10} はそれぞれ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₄ヒドロカルビルアミノ、3~7環員を有する

50

炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれる部分 R^{10a} であり、ここで R^a は、結合、O、CO、OC(O)、 $NR^c C(O)$ 、 $OC(NR^c)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $OC(O)O$ 、 $NR^c C(O)O$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $NR^c C(O)NR^c$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3～7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3～7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $OC(O)$ 、 $NR^c C(O)$ 、 $OC(NR^c)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $OC(O)O$ 、 $NR^c C(O)O$ 、 $OC(O)NR^c$ または $NR^c C(O)NR^c$ により場合により置換されていてもよく、 R^c は水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれる、請求項1～48のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項50】

R^{10} はそれぞれ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、シクロプロピルアミノ、3～7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれる部分 R^{10b} であり、ここで R^a は、結合、O、CO、OC(O)、 $NR^c C(O)$ 、 $OC(NR^c)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^c$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3～7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、3～7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、または NR^c により場合により置換されていてもよく（但し R^b が水素である場合 R^a は結合ではない）、 R^c は水素および C_{1-4} アルキルから選ばれる、請求項1～48のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項51】

R^{10} がそれぞれ下記から選ばれる部分 R^{10c} である、請求項1～48のいずれか1項に記載の化合物。

ハロゲン、

30

ヒドロキシ、

トリフルオロメチル、

シアノ、

アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、

シクロプロピルアミノ、

環員のうち0、1または2個は、O、NおよびSから選ばれ、残りは炭素原子である3～7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基（前記単環式炭素環式およびヘテロ環式基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい）、

40

基 $R^a - R^b$;

R^a は、結合、O、CO、OC(O)、 $NR^c C(O)$ 、 $OC(NR^c)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^c$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素ならびに、環員のうち0、1、または2個はO、NおよびSから選ばれ、残りは炭素原子である3～7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基（前記単環式炭素環式およびヘテロ環式基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されていてもよい）から選ばれ、かつ

R^b はさらに、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ならびに環員のうち0、1または2個はO、NおよびSから選ばれ、残りは炭素原子である3～7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基（前記単環

50

式炭素環式およびヘテロ環式基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されていてもよい)から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選ばれ、前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は、O、Sまたは NR^c により置換されていてもよく(但し R^b が水素である場合 R^a は結合ではない)、 R^c は水素および C_{1-4} アルキルから選ばれる。

【請求項52】

R^{10} がそれぞれ下記のものから成る基 R^{10d} から選ばれる、請求項1~48のいずれか1項に記載の化合物。

- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン(例えば、フッ素および塩素)；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ- C_{1-4} -アルキルアミノまたはジ- C_{1-4} -アルキルアミノ(前記モノ- C_{1-4} -アルキルアミノおよびジ- C_{1-4} -アルキルアミノ基の C_{1-4} -アルキル部分は、ヒドロキシ(-ヒドロキシ以外)、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノ- C_{1-2} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-2} -アルキルアミノ、 C_{1-2} アシルアミノにより置換されていてもよい)；
- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)；
- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)基；
- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ(前記 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルチオ基に関する任意の置換基は、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、 C_{1-2} アルコキシ(例えば、メトキシ)、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノおよび C_{1-4} アシルアミノから選ばれる)；

- ・基 $R^c Y^c$ ；
- ・基 $O-R^c Y^c$ ；
- ・基 $(O)_r-(CH_2)_t-R^c Y^c$ 、ここでrは0または1であり、tは0、1または2であり；

$R^c Y^c$ は：

- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシおよび基 $(CH_2)_x R^{17}$ (xは、0、1または2(好ましくは、0または1)であり、 R^{17} は、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノスルホニル、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノスルホニルまたは C_{1-4} -アルキルスルホニルである)から選ばれる1個以上の置換基により置換されていてもよい5~6員アリアルまたはヘテロアリアル環；あるいは
- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい3~7員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環である。

【請求項53】

R^{10} がそれぞれ下記のものから成る基 R^{10e} から選ばれる、請求項1~48のいずれか1項に記載の化合物。

- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン(例えば、フッ素および塩素)；
- ・シアノ；
- ・アミノ；

・モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノまたはジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ (前記モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノおよびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ基の C₁₋₄ - アルキル部分は、ヒドロキシ (- ヒドロキシ以外)、C₁₋₂ アルコキシ、アミノ、モノ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、C₁₋₂ アシルアミノにより置換されていてもよい) ;

・置換されていてもよい C₁₋₄ アルキル (例えば、メチル) ;

・置換されていてもよい C₁₋₄ アルコキシ (例えば、メトキシ) 基 ;

・置換されていてもよい C₁₋₄ アルキルチオ (前記 C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシおよび C₁₋₄ アルキルチオ基に関する任意の置換基は、ハロゲン (例えば、フッ素)、ヒドロキシ、C₁₋₂ アシルオキシ、C₁₋₂ アルコキシ (例えば、メトキシ)、アミノ、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノおよび C₁₋₄ アシルアミノから選ばれる) ;

・基 R^{C₁₋₄} Y^{C₁₋₄} ;

・基 O - R^{C₁₋₄} Y^{C₁₋₄} ;

・基 (O)_r - (CH₂)_t - R^{C₁₋₄} Y^{C₁₋₄}、ここで r は 0 または 1 であり、t は 0、1 または 2 であり ;

R^{C₁₋₄} Y^{C₁₋₄} は :

・ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、C₁₋₄ アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノスルホニル、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノスルホニルまたは C₁₋₄ - アルキルスルホニルにより置換されていてもよい 5 ~ 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環 ; あるいは

・ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、C₁₋₄ アシルアミノまたは C₁₋₄ アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい 3 ~ 7 員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環である。

【請求項 54】

R¹⁰ がそれぞれ下記のものから成る基 R^{10f} から選ばれる、請求項 1 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の化合物。

・ヒドロキシ ;

・ハロゲン (例えば、フッ素および塩素) ;

・シアノ ;

・アミノ ;

・モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノまたはジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ (前記モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノおよびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ基の C₁₋₄ - アルキル部分は、ヒドロキシ (- ヒドロキシ以外)、C₁₋₂ アルコキシ、アミノ、モノ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、C₁₋₂ アシルアミノにより置換されていてもよい) ;

・置換されていてもよい C₁₋₄ アルキル (例えば、メチル) ;

・置換されていてもよい C₁₋₄ アルコキシ (例えば、メトキシ) 基 (前記 C₁₋₄ アルキルおよび C₁₋₄ アルコキシ基に関する任意の置換基は、ハロゲン (例えば、フッ素)、ヒドロキシ、C₁₋₂ アシルオキシ、C₁₋₂ アルコキシ (例えば、メトキシ)、アミノ、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノおよび C₁₋₄ アシルアミノから選ばれる) ; ならびに

・基 (CH₂)_t - R^{C₁₋₄} Y^{C₁₋₄}、ここで t は 0、1 または 2 であり、R^{C₁₋₄} Y^{C₁₋₄} は :

・ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノまたは C₁₋₄ アシ

10

20

30

40

50

ルアミノにより置換されていてもよい5～6アリアルまたはヘテロアリアル環；
 ・C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ-C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-C₁₋₄-アルキルアミノ、C₁₋₄アシルアミノまたはC₁₋₄アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい3～7員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環である。

【請求項55】

R¹⁰がそれぞれ、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾイル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、N-メチルペペラジニル、モルホリニル、ヒドロキシ、ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）、C₁₋₄アルキル（例えば、メチル）およびC₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシ）基から選ばれ、ここで前記C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシ基はそれぞれフッ素およびメトキシにより置換されていてもよい、請求項52～54のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項56】

R¹⁰がそれぞれ、ヒドロキシ、ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）、C₁₋₄アルキル（例えば、メチル）およびC₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシ）基から選ばれ、ここで前記C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシ基はそれぞれフッ素およびメトキシにより置換されていてもよい、請求項1～55のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項57】

R^{1a}およびR^{1b}が同一または異なってそれぞれ水素または置換基R¹⁰であり、ここでR¹⁰は先行する請求項のいずれか1項で定義されたとおりである、請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項58】

R^{1a}およびR^{1b}の一方が、水素、メチル、塩素またはトリフルオロメチルから選ばれ、R^{1a}およびR^{1b}の他方が、1個以上の置換基R¹¹により置換されていてもよい5または6員アリアルまたはヘテロアリアル環であり、ここでR¹¹はハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₄ヒドロカルビルアミノ、3～7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基、基R^a-R^bから選ばれ、ここでR^aは、結合、O、CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、X¹C(X²)X¹、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^cまたはNR^cSO₂であり、R^bは、水素、3～7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₄ヒドロカルビルアミノ、3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよいC₁₋₈ヒドロカルビルから選ばれ、ここで前記C₁₋₈ヒドロカルビル基の1個以上の炭素原子は、O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹またはX¹C(X²)X¹により場合により置換されていてもよく；

30

ここでそれぞれの場合、前記3～7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基は非置換であるか、または1個以上のさらなる置換基R¹¹により置換されており（但し、このようなさらなる置換基は環状ではない）；

40

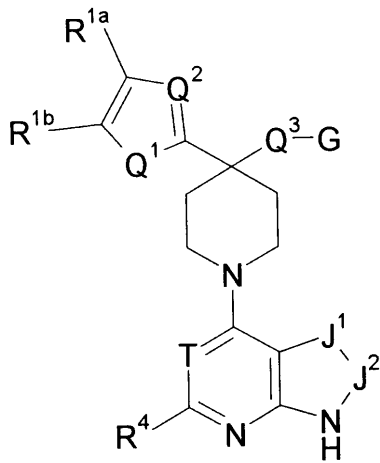
R^cは、水素およびC₁₋₄ヒドロカルビルから選ばれ；ならびに

X¹は、O、SまたはNR^cであり、X²は、=O、=Sまたは=NR^cである、請求項57に記載の化合物。

【請求項59】

一般式(II)で表される請求項1に記載の化合物：

【化5】



10

またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN - オキシド。

[式中、T は、N または C R⁵ 基であり；

J¹ - J² は、N = C (R⁶)、(R⁷) C = N、(R⁸) N - C (O)、(R⁸)₂ C - C (O)、N = N および (R⁷) C = C (R⁶) から選ばれる基を表し；

Q¹ は、NH、S または O であり；

Q² は、N または CH であり；

20

Q³ は、結合であるか 1 ~ 3 個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、ここで前記リンカー基の炭素原子は、フッ素およびヒドロキシから選ばれる 1 個以上の置換基の場合により有してもよく（但し、存在する場合にはヒドロキシ基は、G 基に対して 位の炭素原子には位置しない）；

G は、N R² R³、C N および O H から選ばれ；

R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって、それぞれ水素または置換基 R¹⁰ であるか、あるいは R^{1a} および R^{1b} はこれらが結合する炭素原子と共に、6 員アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し、ここで前記アリアルまたはヘテロアリアル環は、1 個以上の置換基 R¹⁰ で置換されていてもよく（但し、Q¹ が S または O であり、R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ水素または R¹⁰ である場合、Q² は N である）；

30

R² および R³ は独立して、水素、C₁₋₄ ヒドロカルビルおよび C₁₋₄ アシルから選ばれ、ここで前記ヒドロカルビルおよびアシル基は、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシ、単環式もしくは二環式アリアル基、および単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよく；あるいは、

R² および R³ はこれらが結合する窒素原子と共に、イミダゾール基と、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基とから選ばれる環式基を形成し；あるいは、

R² および R³ のうち一方は、これらが結合する窒素原子および基 Q³ からの 1 個以上の原子と共に、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでい

40

てもよい飽和単環式ヘテロ環式基を形成し；ならびに、

R⁴、R⁶ および R⁸ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₅ 飽和ヒドロカルビル、シアノ、CONH₂、CF₃ および NH₂ から選ばれ；

R⁵ および R⁷ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₅ 飽和ヒドロカルビル、シアノおよび CF₃ から選ばれ；ならびに

R¹⁰ は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ - C₁₋₄ ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 R^a - R^b から選ばれ、ここで R^a は、結合、O、CO、X¹ C (X²)、C (X²) X¹、X¹ C (X²) X¹、S、SO、SO₂、N R^c、SO₂ N R^c または N R^c SO₂ であり、R^b は、水素、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘ

50

テロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ - C₁₋₄ ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよい C₁₋₈ ヒドロカルビルから選ばれ、ここで前記 C₁₋₈ ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹、または X¹C(X²)X¹ により場合により置換されていてもよく；

R^c は、水素および C₁₋₄ ヒドロカルビルから選ばれ；ならびに

X¹ は、O、S または NR^c であり、X² は、=O、=S または =NR^c である。]

【請求項 60】

Q¹ が NH または O である、請求項 59 に記載の化合物。

10

【請求項 61】

Q² が N である、請求項 59 または 60 に記載の化合物。

【請求項 62】

Q¹ が NH、S または O であり、Q² が N である、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 63】

Q¹ が NH または O であり、Q² が N である、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 64】

Q¹ が NH であり、Q² が N である、請求項 63 に記載の化合物。

【請求項 65】

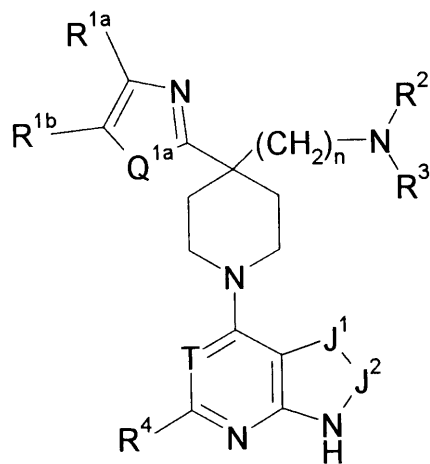
Q¹ が O であり、Q² が N である、請求項 63 に記載の化合物。

20

【請求項 66】

式 (III) :

【化 6】



30

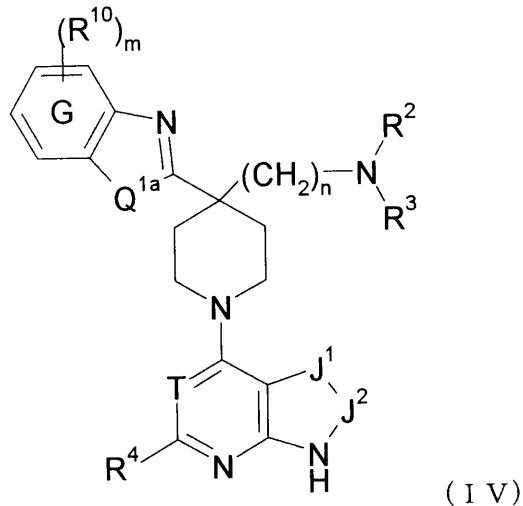
(式中、Q^{1a} は NH または O であり；n は 0、1 または 2 であり；R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴、T、J¹ および J² は先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりである) で表される請求項 59 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド。

40

【請求項 67】

式 (IV) :

【化7】



10

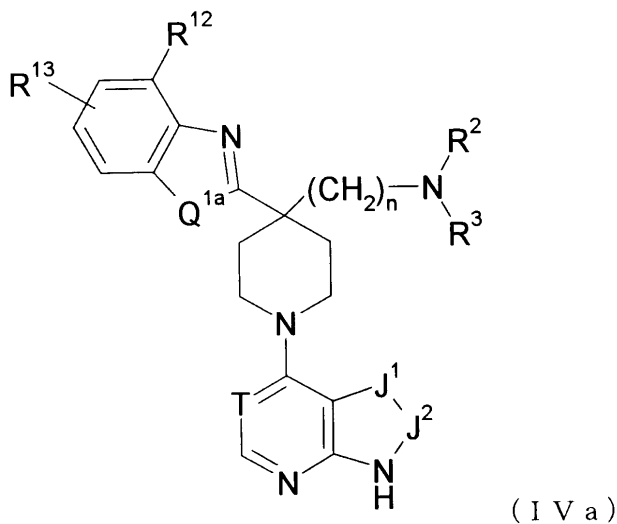
(式中、 Q^{1a} はNHまたはOであり；環Gはベンゼンまたはピリジン環であり；mは0、1または2であり；nは0、1または2であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、T、 J^1 および J^2 は先行する請求項のいずれか1項で定義されたとおりである)で表される請求項66に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキシド。

20

【請求項68】

式(IVa)で表される請求項67に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキシド。

【化8】



30

(式中、 R^{12} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ-C₁₋₄-アルキルアミノまたはジ-C₁₋₄-アルキルアミノ（前記モノ-C₁₋₄-アルキルアミノおよびジ-C₁₋₄-アルキルアミノ基のC₁₋₄-アルキル部分は、ヒドロキシ（-ヒドロキシ以外）、C₁₋₂アルコキシ、アミノ、モノ-C₁₋₂-アルキルアミノ、ジ-C₁₋₂-アルキルアミノ、C₁₋₂アシルアミノにより置換されていてもよい）；
- ・置換されていてもよいC₁₋₄アルキル（例えば、メチル）；
- ・置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシ）基（前記C₁₋₄アル

40

50

キルおよび C_{1-4} アルコキシ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、 C_{1-2} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノおよび C_{1-4} アシルアミノから選ばれる）；ならびに

・基 $(CH_2)_t - R^{c' y' c'}$ から選ばれ、ここで t は 0、1 または 2 であり；
 $R^{c' y' c'}$ は：

・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノまたは C_{1-4} アシルアミノにより置換されていてもよい 5 ~ 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環；あるいは

・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい 3 ~ 7 員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環であり；かつ

R^{13} は：

- ・ 水素；
- ・ ヒドロキシ；
- ・ ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・ シアノ；
- ・ トリフルオロメチル；
- ・ トリフルオロメトキシ；
- ・ ジフルオロメトキシ；
- ・ アミノ；
- ・ メチルアミノ；
- ・ ジメチルアミノ；
- ・ メチル；および
- ・ メトキシから選ばれる。）

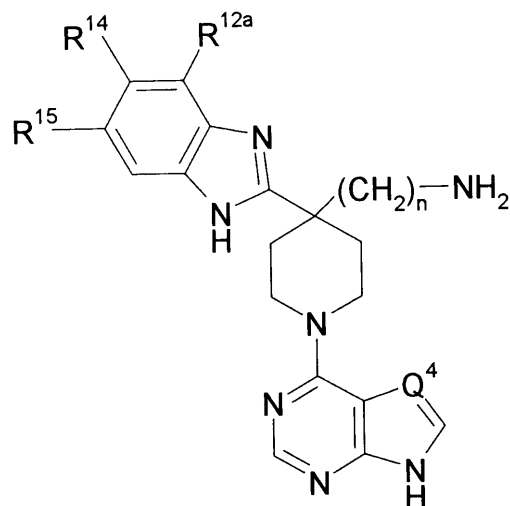
【請求項 69】

Q^{1a} が NH である、請求項 66 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 70】

式 (IVb) で表される請求項 69 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N-オキッド。

【化 9】



(IVb)

【式中、 Q^4 は N または CH であり； n は 0 または 1 であり； R^{12a} は、水素、フッ素

および塩素から選ばれ； R^{14} は、水素、フッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ばれ； R^{15} は、水素およびフッ素から選ばれる（但し、 R^{12a} 、 R^{14} および R^{15} の少なくとも一つは水素である。）]

【請求項 7 1】

R^{14} が水素、塩素、メチルまたはメトキシであり、 R^{15} が水素であり、 R^{12a} が水素である、請求項 7 0 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

R^{14} が水素であり、 R^{15} が水素であり、 R^{12a} がメトキシである、請求項 7 1 に記載の化合物。

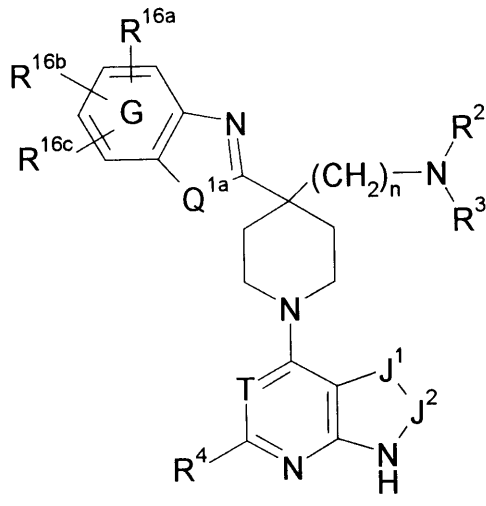
【請求項 7 3】

R^{14} が水素であり、 R^{15} がフッ素であり、 R^{12a} がフッ素である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

式 (IV⁰) で表される請求項 6 6 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキッド。

【化 1 0】



(IV⁰)

(式中、 n 、 T 、 $J^1 - J^2$ 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりであり、 Q^{1a} は NH または O であり、 R^{16a} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素、塩素および臭素）；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ - C₁ - 4 - アルキルアミノまたはジ - C₁ - 4 - アルキルアミノ（前記モノ - C₁ - 4 - アルキルアミノおよびジ - C₁ - 4 - アルキルアミノ基の C₁ - 4 - アルキル部分は、ヒドロキシ（ - ヒドロキシ以外）、C₁ - 2 アルコキシ、アミノ、モノ - C₁ - 2 - アルキルアミノ、ジ - C₁ - 2 - アルキルアミノ、C₁ - 2 アシルアミノにより置換されていてもよい）；
- ・置換されていてもよい C₁ - 4 アルキル（例えば、メチル）；
- ・置換されていてもよい C₁ - 4 アルコキシ（例えば、メトキシ）基；
- ・置換されていてもよい C₁ - 4 アルキルチオ（前記 C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシおよび C₁ - 4 アルキルチオ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C₁ - 2 アシルオキシ、C₁ - 2 アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ - C₁ - 4 - アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 - アルキルアミノおよび C₁ - 4 アシルアミノから選ばれる）；
- ・基 R^{c y c'}；

- ・基 $O - R^{c y c'}$;
- ・基 $(O) r - (CH_2)_t - R^{c y c'}$ から選ばれ、ここで r は 0 または 1 であり、 t は 0、1 または 2 であり ;

$R^{c y c'}$ は :

- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノスルホニル、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノスルホニルまたは C_{1-4} - アルキルスルホニルより置換されていてもよい 5 ~ 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環 ; あるいは

- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい 3 ~ 7 員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環であり ;

R^{16b} は :

- ・ 水素 ;
- ・ ヒドロキシ ;
- ・ ハロゲン (例えば、フッ素および塩素) ;
- ・ シアノ ;
- ・ トリフルオロメチル ;
- ・ トリフルオロメトキシ ;
- ・ ジフルオロメトキシ ;
- ・ アミノ ;
- ・ C_{1-4} アルキルアミノ ;
- ・ ジ - C_{1-4} アルキルアミノ ;
- ・ C_{1-4} アルキル ; および
- ・ C_{1-4} アルコキシから選ばれ ; かつ

R^{16c} は :

- ・ 水素 ;
- ・ フッ素 ;
- ・ 塩素 ; および
- ・ メチルから選ばれる。)

【請求項 75】

R^{16a} が :

- ・ 水素 ;
- ・ ヒドロキシ ;
- ・ ハロゲン (例えば、フッ素、塩素および臭素) ;
- ・ シアノ ;
- ・ アミノ ;
- ・ モノ - C_{1-4} - アルキルアミノまたはジ - C_{1-4} - アルキルアミノ (前記モノ - C_{1-4} - アルキルアミノおよびジ - C_{1-4} - アルキルアミノ基の C_{1-4} - アルキル部分は、ヒドロキシ (- ヒドロキシ以外)、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノ - C_{1-2} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-2} - アルキルアミノ、 C_{1-2} アシルアミノにより置換されていてもよい) ;
- ・ 置換されていてもよい C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) ;
- ・ 置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例えば、メトキシ) 基 ;
- ・ 置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ (前記 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルチオ基に関する任意の置換基は、ハロゲン (例えば、フッ素)、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、 C_{1-2} アルコキシ (例えば、メトキシ)、ア

10

20

30

40

50

ミノ、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノおよび C₁₋₄ アシルアミノから選ばれる) ;

- ・基 R^{c y c'} ;
- ・基 O - R^{c y c'} ;
- ・基 (CH₂)_t - R^{c y c'} から選ばれ、ここで t は 0、1 または 2 であり、R^{c y c'} は :

- ・ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、C₁₋₄ アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノスルホニル、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノスルホニルまたは C₁₋₄ - アルキルスルホニルより置換されていてもよい 5 ~ 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環 ; あるいは

- ・ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、C₁₋₄ アシルアミノまたは C₁₋₄ アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい 3 ~ 7 員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環である、請求項 7 4 に記載の化合物。

【請求項 7 6】

R^{1 6 a}、R^{1 6 b} および R^{1 6 c} の少なくとも一つが水素である、請求項 7 4 または 7 5 に記載の化合物。

【請求項 7 7】

R^{1 6 a} が :

- ・水素 ;
- ・ヒドロキシ ;
- ・フッ素 ;
- ・塩素 ;
- ・臭素 ;
- ・シアノ ;
- ・アミノ ;
- ・モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノまたはジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ (前記モノ - C₁₋₄ - アルキルアミノおよびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ基の C₁₋₄ - アルキル部分は、ヒドロキシ (- ヒドロキシ以外)、C₁₋₂ アルコキシ、アミノ、モノ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、C₁₋₂ アシルアミノにより置換されていてもよい) ;

- ・置換されていてもよい C₁₋₄ アルキル (例えば、メチル) ;
- ・置換されていてもよい C₁₋₄ アルコキシ (例えば、メトキシ) 基 ;
- ・置換されていてもよい C₁₋₄ アルキルチオ (前記 C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシおよび C₁₋₄ アルキルチオ基に関する任意の置換基は、フッ素、メトキシ、アミノ、モノ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₂ - アルキルアミノおよび C₁₋₂ アシルアミノから選ばれる) ;

- ・基 R^{c y c'} ;
- ・基 O - R^{c y c'} ; ならびに
- ・基 (CH₂)_t - R^{c y c'} から選ばれ、ここで t は 0、1 または 2 であり、R^{c y c'} は :

- ・置換されていてもよいフェニルあるいは、O、N および S (より好ましくは O および N) から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含む置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環 (前記フェニル基およびヘテロアリアル環に関する任意の置換基は、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、C₁₋₂ アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、ジ - C₁₋₂ - アルキルアミノ、C₁₋₂ アシル

10

20

30

40

50

アミノ、アミノスルホニル、モノ - C_{1 - 2} - アルキルアミノスルホニル、ジ - C_{1 - 2} - アルキルアミノスルホニルまたは C_{1 - 2} - アルキルスルホニルから選ばれる) ;

O、N および N から選ばれる最大 2 個のヘテロ原子環員を含み、C_{1 - 4} アルキル、C_{1 - 4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1 - 4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C_{1 - 4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1 - 4} - アルキルアミノ、C_{1 - 4} アシルアミノまたは C_{1 - 4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい 4 ~ 6 員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環であり ;

R^{16b} が :

- ・水素 ;
- ・ヒドロキシ ;
- ・フッ素 ;
- ・塩素 ;
- ・C_{1 - 4} アルキル ; および
- ・C_{1 - 4} アルコキシから選ばれ ; かつ

R^{16c} が :

- ・水素 ;
- ・フッ素 ;
- ・塩素 ; および
- ・メチルから選ばれる、請求項 74 ~ 76 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 78】

R^{16a} が、非芳香族基および単環式芳香族基から選ばれる基 R^{c y c'} である、請求項 74 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 79】

前記非芳香族基が、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、N - メチルピペラジン、モルホリン、チオモルホリンならびにチオモルホリンの S - オキシドおよび S , S - ジオキシドから選ばれ、前記単環式芳香族基が、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリルから選ばれ、これら各単環式芳香族基は、メトキシ、メチル、メチルスルホニル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシにより置換されていてもよい、請求項 78 に記載の化合物。

【請求項 80】

R^{16b} が、水素、フッ素、塩素、メトキシまたはメチルから選ばれ、R^{16c} が水素である、請求項 74 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 81】

R^{16b} が水素である、請求項 74 ~ 80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 82】

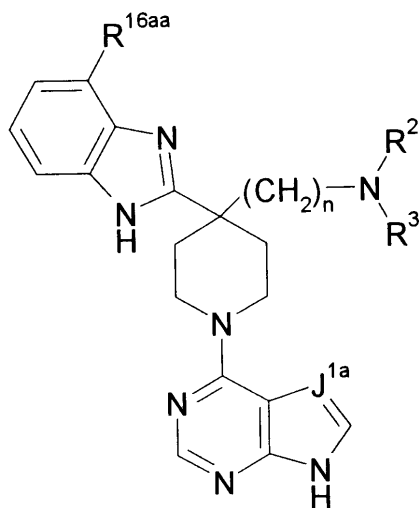
前記化合物が式 (I V^{0 0}) :

10

20

30

【化 1 1】

(IV⁰⁰)

10

(式中、 n 、 R^2 および R^3 は先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりであり； J^{1a} は CH または N であり； R^{16aa} は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリルおよびピラゾリルから選ばれる単環式芳香族基であり、これら各単環式芳香族基は、メトキシ、メチル、アミノスルホニル、メチルスルホニル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシにより置換されていてもよい) で表わされる化合物である請求項 8 1 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド。

20

【請求項 8 3】

R^{16aa} が、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾリルおよびピラゾリルから選ばれる単環式芳香族基であり、これら各単環式芳香族基は、メトキシ、メチル、メチルスルホニル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシにより置換されていてもよい、請求項 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

R^{16aa} が、フェニル、フラニルおよびピラゾリルから選ばれる置換されていてもよい単環式芳香族基である、請求項 8 2 または 8 3 に記載の化合物。

30

【請求項 8 5】

J^{1a} が CH である、請求項 8 2 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8 6】

R^{16a} が (i) 基 $R^{cy'c'}$ 、 $O - R^{cy'c'}$ または $(CH_2)_t - R^{cy'c'}$ あるいは (ii) 基 $R^{cy'c'}$ 、 $O - R^{cy'c'}$ または $(O)_r - (CH_2)_t - R^{cy'c'}$ 以外である、請求項 7 4 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8 7】

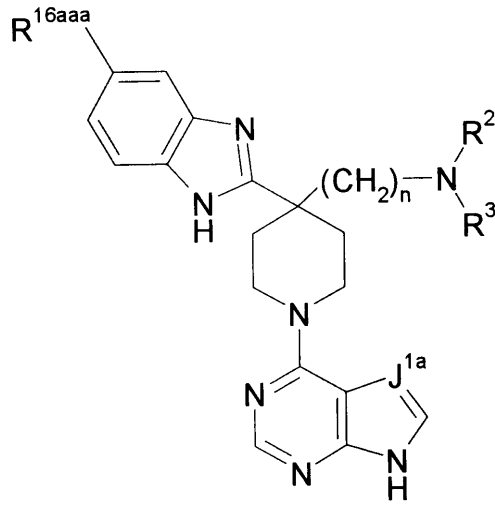
R^{16c} が水素であり； R^{16a} が、水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、ジ - C_{1-2} アルキルアミノスルホニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルチオから選ばれ； R^{16b} が、水素、フッ素およびメチルから選ばれる、請求項 8 6 に記載の化合物。

40

【請求項 8 8】

前記化合物が式 (IV⁰⁰⁰) :

【化 1 2】



(IV000)

10

(式中、 n 、 R^2 および R^3 は先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりであり； J^{1a} は CH または N であり； R^{16aaa} は、水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、ジ- C_{1-2} アルキルアミノスルホニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルチオから選ばれる) で表わされる化合物である請求項 87 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド。

20

【請求項 89】

R^{16aaa} が、水素、メチル、フッ素、塩素および臭素から選ばれる、請求項 88 に記載の化合物。

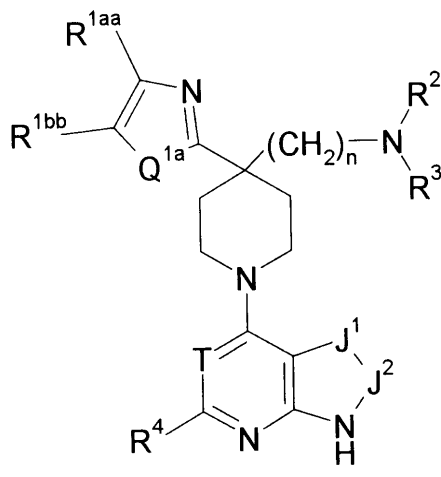
【請求項 90】

Q^{1a} が NH である、請求項 74 ~ 89 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 91】

式 (V) :

【化 1 3】



(V)

30

40

(式中、 R^{1aa} は水素または置換基 R^{10} であり、 R^{1bb} は水素または置換基 R^{10} であり、 Q^{1a} は NH または O であり、 n は 0、1 または 2 であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、 T 、 J^1 および J^2 は先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりである) で表わされる請求項 66 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド。

【請求項 92】

塩、溶媒和物または N - オキシドの形態である先行する請求項のいずれか 1 項に記載の

50

化合物。

【請求項 9 3】

塩または溶媒和物の形態である請求項 9 3 に記載の化合物。

【請求項 9 4】

プロテインキナーゼ B が仲介する病態もしくは症状の予防または治療で用いる請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9 5】

プロテインキナーゼ B が仲介する病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 6】

プロテインキナーゼ B により仲介される病態もしくは症状の予防または治療方法であって、請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を、その必要のある被験体に投与することを含む方法。

【請求項 9 7】

プロテインキナーゼ B の活性の阻害に有効な量の請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止を含むまたはそれに起因する疾病あるいは症状の治療方法。

【請求項 9 8】

プロテインキナーゼ B の阻害方法であって、前記キナーゼと請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載のキナーゼ阻害化合物とを接触させることを含む方法。

【請求項 9 9】

請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を用いてプロテインキナーゼ B の活性を阻害することによる、細胞過程（例えば、細胞分裂）の修飾方法。

【請求項 1 0 0】

プロテインキナーゼ A が仲介する病態もしくは症状の予防または治療で用いる請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

プロテインキナーゼ A が仲介する病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 0 2】

プロテインキナーゼ A により仲介される病態もしくは症状の予防または治療方法であって、請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を、その必要のある被験体に投与することを含む方法。

【請求項 1 0 3】

プロテインキナーゼ A の活性の阻害に有効な量の請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止を含むまたはそれに起因する疾病あるいは症状の治療方法。

【請求項 1 0 4】

プロテインキナーゼ A の阻害方法であって、前記キナーゼと請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載のキナーゼ阻害化合物とを接触させることを含む方法。

【請求項 1 0 5】

請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を用いてプロテインキナーゼ A の活性を阻害することによる、細胞過程（例えば、細胞分裂）の修飾方法。

【請求項 1 0 6】

異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止に起因する病態または症状の予防あるいは治療用薬剤の製造のための請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 0 7】

異常な細胞増殖の阻害に有効な量の請求項 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止を含むまたはそれに起因する疾病あるいは症状の治療方法。

10

20

30

40

50

【請求項 108】

異常な細胞増殖の阻害に有効な量の請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止を含むもしくはそれに起因する疾病または症状の罹患率の緩和あるいは低減方法。

【請求項 109】

請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の新規化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 110】

薬剤に用いるための、請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 111】

本明細書で開示される病態もしくは症状のいずれか 1 つの予防または治療用薬剤の製造のための請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

10

【請求項 112】

患者（例えば、予防または治療を必要とする患者）に請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物を（例えば、治療上有効な量で）投与することを含む、本明細書で開示される病態もしくは症状のいずれか 1 つの治療または予防方法。

【請求項 113】

患者（例えば、予防または治療を必要とする患者）に請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物を（例えば、治療上有効な量で）投与することを含む、本明細書で開示される病態もしくは症状の罹患率の減少または低減方法。

20

【請求項 114】

(i) 患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状がプロテインキナーゼ B に対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および (ii) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、患者に請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、プロテインキナーゼ B が仲介する病態もしくは症状の診断または治療方法。

【請求項 115】

スクリーニングされ、プロテインキナーゼ B に対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された患者における病態もしくは症状の治療または予防用薬剤の製造のための請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

30

【請求項 116】

(i) 患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状がプロテインキナーゼ A に対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および (ii) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、患者に請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、プロテインキナーゼ A が仲介する病態もしくは症状の診断または治療方法。

【請求項 117】

スクリーニングされ、プロテインキナーゼ A に対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された患者における病態もしくは症状の治療または予防用薬剤の製造のための請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

40

【請求項 118】

プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A のモジュレーター（例えば、阻害剤）として用いるための請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 119】

プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A の修飾（例えば、阻害）用薬剤の製造のための請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

50

【請求項 120】

プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A の修飾 (例えば、阻害) 方法であって、前記プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A を (例えば、細胞環境で、例えば、インピボで) 請求項 1 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の化合物に接触させることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロテインキナーゼ B (PKB) および / またはプロテインキナーゼ A (PKA) の活性を阻害または修飾するプリン、プリノンおよびデアザプリンならびにデアザプリノン化合物またはそれらの構造異性体、PKB および / または PKA が仲介する病態または症状の治療または予防における当該化合物の使用、ならびに PKB および / または PKA の阻害または修飾活性を有する新規な化合物に関する。また、当該化合物および新規な化学中間体を含有する医薬組成物が提供される。

10

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、細胞内における様々なシグナル伝達過程の制御に關与する構造的に關連する酵素の大きなファミリーを形成している (ハーディー (Hardie, G.) およびハンクス (Hanks, S.)、1995 年、「ザ・プロテインキナーゼ・ファクトブック I・アンド・II (The Protein Kinase Facts Book, I and II)」アカデミックプレス (Academic Press)、サンディエゴ、カリフォルニア)。前記キナーゼは、それらがリン酸化する基質により、各ファミリーに分類される (例えば、タンパク質 チロシン、タンパク質 - セリン / スレオニン、脂質など)。これらキナーゼファミリーの各々に通常対応する配列モチーフが特定されてきた (例えば、ハンクス (Hanks, S.K.)、ハンター (Hunter, T.)、「米国実験生物学協会誌 (FASEB J.)」、9: 576 - 596、1995 年; ナイトン (Knighton) ら、「サイエンス (Science)」、253: 407 - 414、1991 年; ハイルズ (Hiles) ら、「セル (Cell)」、70: 419 - 429、1992 年; クンツ (Kunz) ら、「セル (Cell)」、73: 585 - 596、1993 年; ガルシア - ブストス (Garcia-Bustos) ら、「欧州分子生物学機構誌 (EMBO J.)」、13: 2352 - 2361、1994 年)。

20

30

【0003】

プロテインキナーゼはそれらの調節メカニズムにより特徴付けられる。これらのメカニズムには、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるリン酸基転移、タンパク質 - タンパク質相互作用、タンパク質 - 脂質相互作用、およびタンパク質 - ポリヌクレオチド相互作用がある。個々のプロテインキナーゼは 2 以上のメカニズムにより調節されることもある。

【0004】

キナーゼは、リン酸基を標的タンパク質へ付加することにより、増殖、分化、アポトーシス、運動、転写、翻訳、および他のシグナル伝達作用に限定されないが、それらを含めた多くの異なる細胞過程を調節している可能性があり。これらのリン酸化現象は、標的タンパク質の生物学的機能を修飾または調節しうる分子オン / オフスイッチとして作用する。標的タンパク質のリン酸化は、様々な細胞外シグナル (ホルモン、神経伝達物質、増殖、および分化因子など)、細胞周期現象、環境ストレス、または栄養ストレスなどに反応して生じる。適切なプロテインキナーゼは、例えば、代謝酵素、調節タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャンネルもしくはイオンポンプ、または転写因子を (直接的または間接的に) 活性化または不活性化するために、シグナル伝達経路において機能する。タンパク質リン酸化の制御の欠陥に起因する制御されないシグナルは、例えば、炎症、癌、アレルギー / 喘息、免疫系の疾病および症状、中枢神経系の疾病および症状、および血管新生を含む、多くの疾病に關与している。

40

【0005】

50

アポトーシスすなわちプログラム細胞死は、生物にもはや必要とされない細胞を除去する重要な生理的過程である。この過程は初期胚の成長および発生において重要であり、細胞成分の制御された非壊死的な破壊、除去および回復を可能にする。アポトーシスによる細胞の除去は、増殖細胞集団の染色体およびゲノムの全体性の維持においてもまた重要である。DNA損傷およびゲノムの全体性が注意深くモニタリングされる細胞増殖サイクルには、いくつかの公知のチェックポイントがある。かかるチェックポイントでの異常の検出に対する反応は、かかる細胞の増殖を停止し、修復過程を開始することである。損傷または異常を修復できないならば、欠陥およびエラーの伝播を防止するために、損傷を受けた細胞によりアポトーシスが開始される。癌細胞は、染色体DNA中に多数の変異、エラーまたはリアレンジメントを一貫して含んでいる。大多数の腫瘍はアポトーシス過程の開始に
10
関与する過程の1つまたは複数において欠陥を有するので、このようなことが部分的に生じると広く考えられている。通常の制御機構は癌細胞を殺すことができず、染色体エラーまたはDNAのコードするエラーが伝播され続ける。結果として、これらのプロアポトーシスシグナルを回復させるか、または無秩序な生存シグナルを抑制することが、癌を治療する好ましい手段である。

【0006】

酵素のホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(P I 3 K)、P D K 1およびP K Bをとりわけ含んでいるシグナル伝達経路は、多くの細胞におけるアポトーシスに対する耐性の増加または生存のための反応を仲介することが長く知られている。この経路がアポトーシスを抑制する多くの増殖因子によって使用される重要な生存経路であることを示す多
20
大な量のデータがある。P I 3 Kファミリーの酵素は、増殖因子および生存因子の範囲(例えばE G F、P D G F)によって、およびポリホスファチジルイノシトールの生成を介して活性化され、キナーゼP D K 1、およびa k tとしてもまた公知であるプロテインキナーゼB(P K B)の活性を含む下流のシグナル伝達事象の活性化を開始する。このことは腫瘍形成だけでなく、宿主組織(例えば血管内皮細胞)においてもまた当てはまる。P K Bは、キナーゼドメインと、N-末端P Hドメインと、C-末端調節ドメインとを含むプロテインs e r / t h rキナーゼである。酵素P K B α (a k t 1)自身は、P D K 1によってT h r 3 0 8上でリン酸化され、ラパマイシン標的(T O R)キナーゼおよびその関連するタンパク質r i c t o rで構成されると考えられている「P D K 2」によってS e r 4 7 3上でリン酸化される。P I P 3とP Hドメインとの間での結合が、基
30
質への最適な接近を提供する脂質膜の細胞質表面への酵素のアンカリングのために必要とされるが、完全活性化には両方の部位でのリン酸化が必要とされる。

【0007】

マイトジェン活性化タンパク質(M A P)キナーゼ活性化プロテインキナーゼ-2(M K 2)、インテグリン結合キナーゼ(I L K)、p 3 8 M A Pキナーゼ、プロテインキナーゼC α (P K C α)、P K C β 、N I M A関連キナーゼ-6(N E K 6)、哺乳類のラパマイシン標的タンパク質(m T O R)、二本鎖DNA依存性プロテインキナーゼ(D N K - P K)および血管拡張性失調症変異(A T M)遺伝子産物を含む、少なくとも10のキナーゼが、S e r 4 7 3キナーゼとして機能することが示唆されて
40
いる。入手可能なデータは、P K Bの活性化を調節するために細胞における複数のシステムが使用されている可能性があることを示唆している。P I P 3とP Hドメインとの間での結合が、基質への最適な接近を提供する脂質膜の細胞質表面への酵素のアンカリングのために必要とされるが、P K Bの完全活性化には両方の部位でのリン酸化が必要とされる。

【0008】

P I 3 K触媒サブユニットであるP I K 3 C A内の体細胞変異は、結直腸癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、および重度の脳腫瘍において一般的に起こる(25~40%)ことが近年報告されている。P I K 3 C A変異は、膀胱癌の初期段階で一般的に起こり得るものである。浸潤性乳癌の場合、P I K 3 C A変異は、主に小葉腫瘍および乳管腫瘍において見られる。子宮内膜癌の場合、P I 3 K経路が盛んに活性化される。P I K 3 C A / P T E N変
50

異の組合せは、これらの腫瘍の発生に重要な役割を果たしている可能性がある。P I 3 キナーゼの変異およびP T E Nの損失によって活性化される腫瘍は、P K Bの活性化を維持することになり、P K A / P K B阻害剤による阻害に対して不均衡な感受性を有することになる。

【 0 0 0 9 】

活性化されたP K Bは、今度は、全般的な生存のための反応に寄与する様々な基質をリン酸化する。P K B依存性の生存のための反応の仲介に関与する因子がすべて理解されているとは確信できないが、いくつかの重要な作用は、プロアポトーシス因子のB A Dおよびカスパーゼ9のリン酸化および不活性化、フォークヘッド転写因子(例えば、F K H R)の核からの排除をもたらすそれらの転写因子のリン酸化、およびカスケードの上流のキナーゼのリン酸化によるN f ャ ッ プ B経路の活性化であると考えられる。

10

【 0 0 1 0 】

P K B経路の抗アポトーシス作用および生存支持作用に加えて、上記酵素は細胞増殖の促進においてもまた重要な役割を果たす。この作用は、重ねていくつもの作用によって仲介されるようであり、それらのいくつかは、p 2 1 C i p 1 / W A F 1のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤のリン酸化および不活性化、ならびにm T O R(細胞サイズ、増殖およびタンパク質翻訳のいくつかの態様を制御するキナーゼ)のリン酸化および活性化であると考えられる。

【 0 0 1 1 】

ポリホスファチジルイノシトールを脱リン酸化し不活性化するホスファターゼP T E Nは、P I 3 K / P K B生存経路を調節するように通常は作用する重要な腫瘍抑制タンパク質である。腫瘍形成におけるP I 3 K / P K B経路の重要性は、P T E Nがヒト腫瘍における変異の最も一般的な標的の1つであるという観測から判断することができ、このホスファターゼにおける変異は、黒色腫(グルベル(Guldberg)ら、1997年、「キャンサーリサーチ(Cancer Research)」、57、3660-3663)および進行性前立腺癌(ケアンズ(Cairns)ら、1997年、「キャンサーリサーチ(Cancer Research)」、57、4997)の~50%またはそれ以上において見出されている。これらの観測などから、広範囲の腫瘍タイプが増殖および生存のために増強されたP K B活性に依存しており、P K Bの適切な阻害剤に治療上反応するだろうことが示唆される。

20

【 0 0 1 2 】

アルファ、ベータおよびガンマ(A K T 1、2、および3)と呼ばれるP K Bの3つの密接に関連したアイソフォームがあり、遺伝学的研究から、それらは異なるがオーバーラップする機能を有することが示唆されている。それらがすべてガンにおいて独立して役割を果たすことができることを示唆する証拠がある。例えば、P K B ベータは、卵巣および膵臓癌の10~40%において、過剰発現または活性化されていることが見出され(ベラコサ(Bellacosa)ら、1995年、「インターナショナルジャーナルオブキャンサー(Int. J. Cancer)」、64、280-285; チェン(Cheng)ら、1996年、「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」、93、3636-3641; ユアン(Yuan)ら、2000年、「オンコジーン(Oncogene)」、19、2324-2330)、P K B アルファは、ヒト胃癌、前立腺癌および乳癌において増幅され(スタール(Staal)、1987年、「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」、84、5034-5037; ソン(Sun)ら、2001年、「米国病理学会誌(Am. J. Pathol.)」、159、431-437)、P K B ガンマ活性の増加が、ステロイド非依存性乳腺細胞株および前立腺細胞株において観察された(ナカタニ(Nakatani)ら、1999年、「ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー(J. Biol. Chem.)」、274、21528-21532)。

30

40

【 0 0 1 3 】

P K B経路は、正常組織の増殖および生存においてもまた機能し、細胞および組織の機能を制御するために通常の生理機能の間に調節される可能性がある。したがって、正常な細胞および組織の不適当な増殖および生存に関連した疾患もまた、P K B阻害剤による治療から治療上の利益を得る可能性がある。そのような疾患の例は、持続的またはアップレ

50

ギュレートされた免疫反応をもたらす細胞集団の持続的増加および生存に関連した免疫細胞の疾患である。例えば、同種抗原またはインターフェロンガンマのような増殖因子に対するTリンパ球およびBリンパ球の反応は、PI3K/PKB経路を活性化し、免疫反応の間の抗原特異的リンパ球クローンの生存の維持に参与する。リンパ球および他の免疫細胞が不適当な自己抗原または異種抗原に対して反応している条件の下で、または他の異常が持続的活性化をもたらす条件の下で、活性化された細胞集団のアポトーシスによって免疫反応が終結される正常なメカニズムを妨害する重要な生存シグナルに、PKB経路は参与する。多発性硬化症および関節炎のような自己免疫の疾患の自己抗原に対して反応するリンパ球集団の増加を実証する、かなりの量の証拠がある。異種抗原に対して不適切に反応するリンパ球集団の増加は、アレルギー反応および喘息のような他のセットの症状の特徴である。要約すると、PKBの阻害により、免疫疾患に有用な治療を提供することができる可能性がある。

10

【0014】

PKBが役割を果たすであろう正常細胞の不適当な増加、成長、増殖、増生および生存の他の例としては、限定するものではないが、アテローム性動脈硬化、心筋症および糸球体腎炎が挙げられる。

【0015】

細胞の増殖および生存における役割に加えて、PKB経路はインスリンによるグルコース代謝の制御において機能する。PKBアルファアイソフォームおよびPKBベータアイソフォームを欠損するマウスからの入手可能な証拠は、この作用は主としてベータアイソフォームによって仲介されることを示唆する。結果として、PKB活性のモジュレーターはまた、糖尿病、代謝疾患および肥満のような、グルコース代謝およびエネルギー貯蔵に機能疾患のある疾病において有用である可能性がある。

20

【0016】

サイクリックAMP依存性プロテインキナーゼ(PKA)は、広範囲の基質をリン酸化し、細胞増殖、細胞分化、イオンチャネル伝導度、遺伝子転写および神経伝達物質のシナプス放出を含む、多くの細胞過程の調節に参与するセリン/トレオニンプロテインキナーゼである。PKAホロ酵素は、不活性型においては、2つの調節サブユニットおよび2つの触媒サブユニットを含む四量体である。

30

【0017】

PKAは、Gタンパク質に仲介されるシグナル伝達事象、およびそれらが調節する細胞過程との間でリンクとして働く。グルカゴンのようなホルモリガンドの膜貫通受容体への結合は、受容体共役Gタンパク質(GTPを結合し加水分解するタンパク質)を活性化し、活性化に際して、Gタンパク質のアルファサブユニットは解離し、アデニル酸シクラーゼに結合しそれを活性化し、それは次にATPをサイクリックAMP(cAMP)に変換する。このように産生されたcAMPは次にPKAの調節サブユニットに結合し、結合された触媒サブユニットの解離をもたらす。PKAの触媒サブユニット(調節サブユニットを結合させた場合には不活性である)は、解離に際して活性化され、他の調節タンパク質のリン酸化に参与する。

40

【0018】

例えば、PKAの触媒サブユニットは、フォスホリラーゼ(グルコースを放出するためのグリコーゲンの破壊に参与する酵素)のリン酸化に関わるキナーゼであるフォスホリラーゼキナーゼをリン酸化する。PKAはまた、グリコーゲン合成酵素のリン酸化および非活性化による血糖値の調節にも関わる。したがって、PKA活性(そのモジュレーターはPKA活性を増加または減少させ得る)のモジュレーターは、糖尿病、代謝疾患および肥満のような、グルコース代謝およびエネルギー貯蔵に関する機能疾患が存在する疾病の治療または管理に有用である可能性がある。

【0019】

PKAは、T細胞活性化の急性阻害剤としてもまた確立されている。アンダー(Anndahl)らは、HIV感染患者からのT細胞ではcAMPのレベルが増加しており、正常な

50

T細胞よりもcAMPアナログによる阻害に対してより敏感であるということに基づいて、HIV誘導性T細胞機能疾患におけるPKAタイプIの奏し得る役割を調べた。彼らの研究から、PKAタイプIの活性化の増加がHIV感染における進行性T細胞機能疾患の一因となり、したがってPKAタイプIが免疫賦活療法に関して可能性のある標的になり得ることが結論づけられた。アンダー（Aandahl, E.M.）、アウクルスト（Aukrust, P.）、スカルヘグ（Skalhegg, B.S.）、ミュラー（Muller, F.）、フロランド（Froland, S.S.）、ハンション（Hansson, V.）、タスケン（Tasken, K.）、プロテインキナーゼAタイプIアンタゴニストは、HIV感染患者からのT細胞の免疫反応を回復させる（Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients）、「米国実験生物学協会誌（FASEB J.）」、12、855 - 862（1998年）。

10

【0020】

PKAの調節サブユニットにおける変異が、内分泌組織における過活性化をもたらし得ることもまた認識されている。

【0021】

細胞調節におけるメッセンジャーとしてのPKAの多様性および重要性のために、cAMPの異常反応は、正常ではない細胞成長および増殖のような、これに由来する様々なヒト疾患をもたらし得る（ストラタキス（Stratakis, C.A.）、チョ・チョン（Cho-Chung, Y.S.）；プロテインキナーゼAおよびヒト疾病（Protein Kinase A and human diseases）、「トレンドズ・イン・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム（Trends Endocrinol. Metab.）」、2002年、13、50 - 52）。PKAの過剰発現は、卵巣癌、乳癌および結腸癌患者からの細胞を含む様々なヒト癌細胞において観察されている。したがって、PKAの阻害は癌治療に対するアプローチとなるだろう（リ（Li, Q.）、シュー（Zhu, G-D.）；「カレントトピックス・イン・メディシナルケミストリー（Current Topics in Medicinal Chemistry）」、2002年、2、939 - 971）。

20

【0022】

ヒト疾病におけるPKAの役割の総説については、例えば、「プロテインキナーゼAおよびヒト疾患 ニューヨーク科学アカデミー年報（Protein Kinase A and Human Disease, Annals of the New York Academy of Sciences）」、コンスタンチンストラタキス（Constantine A. Stratakis）編、第968巻、2002年、ISBN 1 - 57331 - 412 - 9を参照。

30

【0023】

数種の化合物が、PKAおよびPKB阻害活性を有するものとして開示されている。

【0024】

WO99/65909号（ファイザー（Pfizer））は、免疫抑制剤としての使用可能性を有する、プロテインチロシンキナーゼ活性を有するある種のピロール[2,3-d]ピリミジン化合物を開示している。

【0025】

WO2004/074287号（アストラゼネカ（Astra Zeneca））は、関節炎のような自己免疫疾患の治療に用いるピペラジニル-ピリジルアミドを開示している。上記化合物中のピペラジン基はプリン基に結合してもよい。

40

【0026】

WO02/18348号（ホフマンラロシュ（F. Hoffman La Roche））は、アルファ-1アドレナリン拮抗薬として、ある種のアミノ-キナゾリン誘導体を開示している。アミノ-キナゾリン化合物の調製法はピペリジン等のgem-二置換環式アミンの使用を伴い、ここでgem-置換基の1つはアミノメチル基である。

【0027】

WO03/088908号（ブリストルマイヤーズスクイブ（Bristol Myers Squibb））は、カリウムチャンネル阻害剤として、N-ヘテロアール-4,4-二置換ピペリジンを開示している。

50

【 0 0 2 8 】

W O 0 1 / 0 7 0 5 0 号 (シェリング (Schering)) は、咳の治療に用いるノシセプチンレセプター O R L - 1 アゴニストとして、置換ピペリジンを開示している。

【 0 0 2 9 】

米国特許第 2 0 0 3 / 0 1 3 9 4 2 7 号 (O S I) は、アデノシンレセプター結合活性を有するピロリジン - およびピペリジン - 置換プリンおよびプリンアナログを開示している。

【 0 0 3 0 】

W O 2 0 0 4 / 0 4 3 3 8 0 号 (ハーバードカレッジ (Harvard College) 他) は、二置換ピペリジン金属イオンキレート化リガンドを含有するテクネチウムおよびレニウム標識造影剤を開示している。 10

【 0 0 3 1 】

W O 9 7 / 3 8 6 6 5 号 (メルク (Merck)) は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する g e m - 二置換ピペリジン誘導体を開示している。

【 0 0 3 2 】

欧州特許第 1 5 6 8 6 9 9 号 (エーザイ (Eisai)) は、D P P I V 阻害活性を有する 1 , 3 - ジヒドロイミダゾール縮合環化合物を開示している。上記化合物は、癌の治療を含む一連の使用可能性を有すると記載されている。

【 0 0 3 3 】

米国特許第 2 0 0 3 / 0 0 7 3 7 0 8 号および米国特許第 2 0 0 3 / 0 4 5 5 3 6 号 (双方ともカステラノ (Castelhana) ら) 、 W O 0 2 / 0 5 7 2 6 7 号 (O S I ファーマシューティカルズ (OSI Pharmaceuticals)) および W O 9 9 / 6 2 5 1 8 号 (カデュスファーマシューティカルコーポレーション (Cadus Pharmaceutical Corporation)) はそれぞれ、4 - アミノ基がアゼチジン、ピロリジンおよびピペリジンのような環式アミンの一部を形成する、ある種の 4 - アミノデアザプリンを開示している。上記化合物はアデノシンレセプターアンタゴニスト活性を有すると記載されている。 20

【 0 0 3 4 】

米国特許第 6 1 6 2 8 0 4 号 (メルク (Merck)) は、チロシンキナーゼ阻害剤活性を有するある種のベンゾイミダゾールおよびアザベンゾイミダゾール化合物を開示している。 30

【 0 0 3 5 】

W O 2 0 0 5 / 0 0 3 1 2 8 号 (メルク (Merck)) は、ある種のアシル - チアゾリ (thiazoly) - ピペリジン化合物を M T P 阻害剤およびアポタンパク質 B セクレチン阻害剤として開示している。前記化合物は脂質代謝障害および肥満の治療において有用であると言われている。

【 0 0 3 6 】

W O 2 0 0 6 / 0 7 1 8 1 9 号 (エクセリクス (Exelixis)) は、ある種の [1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン化合物を A k t 1 、 A k t 2 および P 7 0 S 6 K の阻害剤として開示している。前記化合物は免疫学的、炎症性および増殖性疾患の治療に関して有用であると記載されている。 40

【 発明の概要 】

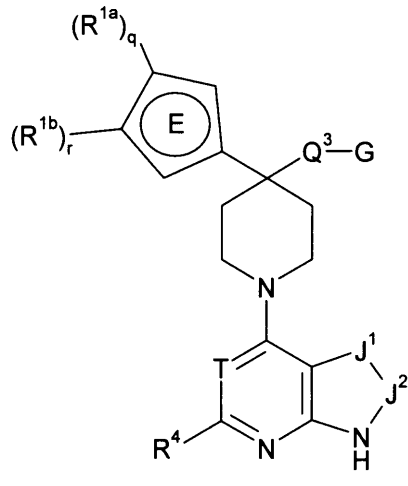
【 0 0 3 7 】

本発明は、プロテインキナーゼ B (P K B) および / またはプロテインキナーゼ A (P K A) 阻害または修飾活性を有し、P K B および / または P K A が仲介する病態または症状を予防あるいは治療するのに有用であろうと予想される化合物を提供する。

【 0 0 3 8 】

したがって、一態様では、本発明は、式 (I) の化合物 :

【化 1】



10

20

30

40

50

またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN - オキシドを提供し、式中、
環Eは、O、NおよびSから選ばれる1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリアル環であり（但し、N以外のヘテロ原子は1個以下であってもよい）；

qおよびrは、それぞれ0または1であり；

Tは、Nまたは基CR⁵であり；

J¹ - J²は、N = C(R⁶)、(R⁷)C = N、(R⁸)N - C(O)、(R⁸)₂C - C(O)、N = Nおよび(R⁷)C = C(R⁶)から選ばれる基を表し；

Q³は、結合であるか1～3個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、ここで前記リンカー基の炭素原子は、フッ素およびヒドロキシから選ばれる1個以上の置換基を場合により有してもよく（但し、存在する場合は前記ヒドロキシ基は、G基に対して位の炭素原子には位置しない）；

Gは、NR²R³、CNおよびOHから選ばれ；

R^{1a}およびR^{1b}は同一または異なって、それぞれ水素または置換基R¹⁰であるか、あるいはR^{1a}およびR^{1b}はこれらが結合する炭素原子またはヘテロ原子と共に、5または6員アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し、ここで前記アリアルまたはヘテロアリアル環は、1個以上の置換基R¹⁰で置換されている（但し、R^{1a}およびR^{1b}がそれぞれ水素またはR¹⁰である場合、ヘテロアリアル環Eはチオフェンまたはフラン環以外である）；

R²およびR³は独立して、水素、C₁ - 4ヒドロカルビルおよびC₁ - 4アシルから選ばれ、前記ヒドロカルビルおよびアシル基は、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシ、単環式もしくは二環式アリアル基、および単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基から選ばれる1個以上の置換基によって置換されている（但し、

R²およびR³はこれらが結合する窒素原子と共に、イミダゾール基と、4～7環員を有しOおよびNから選ばれる第2のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基とから選ばれる環式基を形成し；あるいは、

R²およびR³のうち一方は、これらが結合する窒素原子および基Q³からの1個以上の原子と共に、4～7環員を有しOおよびNから選ばれる第2のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基を形成し；ならびに、

R⁴、R⁶およびR⁸はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁ - 5飽和ヒドロカルビル、シアノ、CONH₂、CF₃およびNH₂から選ばれ；

R⁵およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁ - 5飽和ヒドロカルビル、シアノおよびCF₃から選ばれ；ならびに

R¹⁰は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ - C₁ - 4ヒドロカルビルアミノ、3～12環員を有する炭素環

式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれ、ここで R^a は、結合、O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビルから選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1 C(X^2)X^1$ により場合により置換されていてもよく；

R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれ；ならびに

X^1 は、O、Sまたは NR^c であり、 X^2 は、=O、=Sまたは=NR^cである。

10

【0039】

本発明はまた以下のものを提供する。

・プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療で用いるための、本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサブグループ。

・プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサブグループの使用。

20

・プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサブグループを投与することを含む方法。

・哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる疾病あるいは症状の治療方法であって、本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサブグループを、プロテインキナーゼBの活性を阻害するのに有効な量で前記哺乳類に投与することを含む方法。

30

・プロテインキナーゼBの阻害方法であって、前記キナーゼを本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)のキナーゼ阻害化合物またはその任意のサブグループに接触させることを含む方法。

・本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサブグループを用いてプロテインキナーゼBの活性を阻害することによる細胞過程(例えば、細胞分裂)の修飾方法。

・プロテインキナーゼAにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療で用いるための、本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態。

・プロテインキナーゼAにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態の使用。

40

・プロテインキナーゼAにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態を投与することを含む方法。

・哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる疾病あるいは症状の治療方法であって、本明細書で定義される式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V)の化合物またはその任意のサ

50

ブグループもしくは実施形態を、プロテインキナーゼ A の活性を阻害するのに有効な量で前記哺乳類に投与することを含む方法。

- ・プロテインキナーゼ A の阻害方法であって、前記キナーゼを本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) のキナーゼ阻害化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態に接触させることを含む方法。

- ・プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A の活性を阻害することによる細胞過程 (例えば、細胞分裂) の修飾に用いるための、本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループ。

- ・プロテインキナーゼ B の活性を阻害することによる細胞過程 (例えば、細胞分裂) の修飾用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループの使用。

- ・本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態を用いてプロテインキナーゼ A の活性を阻害することによる細胞過程 (例えば、細胞分裂) の修飾方法。

- ・異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループの使用。

- ・哺乳類における異常な細胞増殖からなる、またはそれから生じる疾病あるいは症状の治療方法であって、本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループを、異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止を阻害するのに有効な量で前記哺乳類に投与することを含む方法。

- ・哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる疾病または症状の罹患率の緩和あるいは減少方法であって、本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループを、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で前記哺乳類に投与することを含む方法。

- ・本明細書で定義される新規な式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

- ・薬剤に用いるための、本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループ。

- ・本明細書で開示される病態もしくは症状のいずれか 1 つの予防または治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループの使用。

- ・本明細書で開示される病態もしくは症状のいずれか 1 つの治療または予防方法であって、患者 (例えば、予防または治療を必要とする患者) に本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループを (例えば、治療上有効な量で) 投与することを含む方法。

- ・本明細書で開示される病態もしくは症状の罹患率の緩和または減少方法であって、患者 (例えば、予防または治療を必要とする患者) に本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループを (例えば、治療上有効な量) 投与することを含む方法。

- ・(i) 患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある疾病または症状がプロテインキナーゼ B に対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および (i i) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、本明細書で定義される式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V) の化合物またはその任意のサブグループを前記患者に投与することを含む、プロテインキナーゼ B が仲介する病

10

20

30

40

50

態または症状の診断あるいは治療方法。

・スクリーニングされ、プロテインキナーゼ B に対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、または罹患する危険性があると判定された患者における病態または症状の治療あるいは予防用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V) の化合物またはその任意のサブグループの使用。

・(i) 患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある疾病または症状がプロテインキナーゼ A に対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および(ii) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、本明細書で定義される式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V) の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態を前記患者に投与することを含む、プロテインキナーゼ A が仲介する病態または症状の診断あるいは治療方法。

・スクリーニングされ、プロテインキナーゼ A に対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、または罹患する危険性があると判定された患者における病態または症状の治療あるいは予防用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V) の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態の使用。

・プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A のモジュレーター (例えば、阻害剤) として用いるための、本明細書で定義される式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V) の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態。

・プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A の修飾 (例えば、阻害) 用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V) の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態の使用。

・プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A の修飾 (例えば、阻害) 方法であって、前記プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A を (例えば、細胞環境で、例えば、インピボで) 本明細書で定義される式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V) の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施形態に接触させることを含む方法。

【発明の具体的説明】

【0040】

次の一般的な好ましい選択肢および定義が、特に断りのない限り、部分 T、G、Q¹、Q²、Q³、J¹、J²、T、および R^{1a} ~ R¹⁰ の各々、ならびにそれらの任意の部分定義、サブグループ、または実施形態に当てはまる。

【0041】

本明細書において、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、式 (I) の化合物への言及は、式 (II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(V) および式 (I) の範囲の化合物の種々のサブグループまたはその実施形態にも言及していると解釈される。

【0042】

本明細書では、「修飾」なる語は、キナーゼの活性に対して適用される場合、プロテインキナーゼの生物学的活性のレベルの変化を明確にすることを意図している。したがって、修飾は、関連するプロテインキナーゼ活性の増加または減少をもたらす生理学的変化を包含する。後者の場合では、修飾は「阻害」として記載されてもよい。修飾は、直接的または間接的に生じてよく、任意のメカニズムによりならびに任意の生理的なレベルで仲介されてもよい、例えば、遺伝子発現のレベル (例えば、転写、翻訳および / または翻訳後修飾を含む)、キナーゼ活性のレベルに直接的または間接的に作用する修飾エレメントをコードする遺伝子発現のレベルが挙げられる。したがって、修飾は、転写効果による遺

10

20

30

40

50

伝子増幅（すなわち複数の遺伝子コピー）および／または増加した発現または減少した発現を含むキナーゼの増加した発現／抑制された発現または過剰発現もしくは低発現に加えて、変異による（脱）活性化を含む）プロテインキナーゼの過剰活性（または低活性）および（脱）活性化を意味してもよい。「修飾された」、「修飾している」および「修飾する」なる語は適宜解釈されるべきである。

【0043】

本明細書では、例えば、本明細書に記載される（および、例えば、様々な生理的な過程、疾病、状態、症状、処置、治療あるいは介入に対して適用される）ような、キナーゼと共に使用される、「仲介される」なる語は、この用語が適用される様々な過程、疾病、状態、症状、治療および介入はキナーゼが生物学的役割を果たすものであるように、制限的に働くことを意図するものである。この用語が、疾病、状態または症状に対して適用される場合において、キナーゼにより果たされる生物学的役割は、直接的または間接的であってもよく、疾患、状態または症状の病徴の発現（またはその病因または進行）のために、必要および／または十分であってもよい。したがって、キナーゼ活性（特に異常なレベルのキナーゼ活性、例えば、キナーゼ活性過剰発現）は、必ずしも疾病、状態または症状の近因である必要がなく、むしろ前記キナーゼに仲介される疾病、状態または症状は、問題となるキナーゼが部分的にのみ関わる、多元的な病因および複雑な進行を有するものを含んでいると理解される。この用語が、治療、予防または介入に対して適用される場合において、前記キナーゼにより果たされる役割は直接的または間接的であってもよく、あるいは、治療、予防または介入の転帰の操作のために必要および／または十分であってもよい。したがって、キナーゼが仲介する病態または症状は、ある特定の抗癌剤あるいは治療に対する耐性の発生を含む。

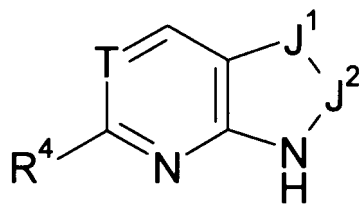
10

20

【0044】

本明細書において、「二環式基」への言及は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、下記の基に言及すると解釈される。

【化2】



30

【0045】

本明細書において「炭素環式」および「ヘテロ環式」基とは、文脈上他の意味に解する場合を除き、芳香族環系と非芳香族環系の双方を含む。一般に、このような基は単環式または二環式であってもよく、例えば、3～12環員、より通常は5～10環員を含んでもよい。単環式基の例としては、3、4、5、6、7および8環員、より通常は3～7、好ましくは5または6環員を含む基がある。二環式基の例としては、8、9、10、11および12環員、より通常は9または10環員を含むものがある。

40

【0046】

炭素環式基またはヘテロ環式基は5～12環員、より通常は5～10環員を有するアリールまたはヘテロアリール基であり得る。本明細書において「アリール」なる語は、芳香族性を有する炭素環式基を意味し、本明細書において「ヘテロアリール」なる語は、芳香族性を有するヘテロ環式基を表す。「アリール」および「ヘテロアリール」なる語は、1個以上の環が非芳香性であるが、少なくとも1つの環が芳香性である多環式（例えば、二環式）環系を包含する。このような多環式系では、この基は芳香環によって結合されてもよいし、または非芳香環によって結合されてもよい。アリール基またはヘテロアリール基は、単環式基または二環式基であってもよく、非置換であっても、1個以上の置換基、例えば、本明細書で定義される1個以上の基 R^{10} で置換されていてもよい。

50

【0047】

非芳香族基とは、芳香性を持たない不飽和環系、部分飽和および完全飽和炭素環式環系およびヘテロ環式環系を包含する。「不飽和」および「部分飽和」なる語は、環構造が1を超える価数の結合を共有する原子を含む環を意味し、すなわち、その環は少なくとも1つの多重結合、例えば、 $C=C$ 、 $C-C$ または $N=C$ 結合を含む。「完全飽和」なる語は、環原子間に多重結合がない環を意味する。飽和炭素環式基としては、下記に定義されるシクロアルキル基が挙げられる。部分飽和炭素環式基としては、下記に定義されるシクロアルケニル基、例えば、シクロペンテニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルが挙げられる。

【0048】

ヘテロアリール基の例としては、5～12環員、より通常は5～10環員を含む単環式基および二環式基がある。ヘテロアリール基は、例えば、5員または6員単環式環であるか、または縮合5員環および6員環、または2つの縮合6員環から形成された二環式構造であり得る。各環は、典型的には窒素、硫黄および酸素から選ばれる最大約4個までのヘテロ原子を含んでいてもよい。典型的には、ヘテロアリール環は、最大3個までのヘテロ原子、より通常は最大2個まで、例えば、1個のヘテロ原子を含むこととなる。一実施態様では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含む。ヘテロアリール環の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性であってもよいし、あるいはインドールまたはピロール窒素の場合のように実質的に非塩基性であってもよい。一般に、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子数は、環のアミノ基置換基を含め、5

10

20

【0049】

5員ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾール基が挙げられる。

【0050】

6員ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよびトリアジンが挙げられる。

【0051】

二環式ヘテロアリール基としては、例えば、次のものから選ばれる基であってもよい。

30

【0052】

- a) 1、2または3環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したベンゼン環、
- b) 1、2または3環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピリジン環、
- c) 1または2環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピリミジン環、
- d) 1、2または3環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピロール環、
- e) 1または2環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピラゾール環、
- f) 1または2環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピラジン環、
- g) 1または2環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイミダゾール環、
- h) 1または2環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したオキサゾール環、
- i) 1または2環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソオキサゾール環、
- j) 1または2環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したチアゾール環、
- k) 1または2環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソチアゾール環、
- l) 1、2または3環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したチオフェン環、
- m) 1、2または3環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したフラン環、
- n) 1、2または3環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したシクロヘキシル環、および
- o) 1、2または3環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したシクロペンチル環。

40

【0053】

5員環と縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリール基の具体例としては、限定される

50

ものではないが、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ベンゾジオキサソールおよびピラゾロピリジン基が挙げられる。

【0054】

2つの縮合6員環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例としては、限定されるものではないが、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキササン、キノリジン、ベンズオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジンおよびプテリジン基が挙げられる。

10

【0055】

芳香環と非芳香環とを含む多環式アリアルおよびヘテロアリアル基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンズチエン、ジヒドロベンズフラン、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン、ベンゾ[1,3]ジオキサソール、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリンおよびインダン基が挙げられる。

【0056】

炭素環式アリアル基の例としては、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチル基が挙げられる。

20

【0057】

非芳香族ヘテロ環式基の例としては、3~12環員、典型的には4~12環員、より通常は5~10環員を有する非置換または置換（1個以上の基 R^{10} による）ヘテロ環式基が挙げられる。このような基は、例えば、単環式または二環式であり、典型的には窒素、酸素、および硫黄から選ばれる1~5個のヘテロ原子環員（より通常は1、2、3、または4個のヘテロ原子環員）を典型的に有している。

【0058】

硫黄が存在する場合、隣接する原子および基の性質が許せば、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-として存在する。

【0059】

これらヘテロ環式基は、例えば、環状エーテル部分（例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンの場合）、環状チオエーテル部分（例えば、テトラヒドロチオフエンおよびジチアンの場合）、環状アミン部分（例えば、ピロリジンの場合）、環状アミド部分（例えば、ピロリドンの場合）、環状尿素部分（例えば、イミダゾリジン-2-オンの場合）、環状チオ尿素部分、環状チオアミド、環状チオエステル、環状エステル部分（例えば、ブチロラクトンの場合）、環状スルホン（例えば、スルホランおよびスルホレンの場合）、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびこれらの組合せ（例えば、モルホリンおよびチオモルホリンならびにそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド）を含み得る。

30

【0060】

単環式非芳香族ヘテロ環式基の例としては、5、6および7員単環式ヘテロ環式基が挙げられる。具体例としては、モルホリン、チオモルホリンおよびそのS-オキシドとS,S-ジオキシド（特に、チオモルホリン）、ペペリジン（例えば、1-ペペリジニル、2-ペペリジニル、3-ペペリジニルおよび4-ペペリジニル）、N-アルキルペペリジン、例えば、N-メチルペペリジン、ペペリドン、ピロリジン（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル）、ピロリドン、アゼチジン、ピラン（2H-ピランまたは4H-ピラン）、ジヒドロチオフエン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジオキササン、テトラヒドロピラン（例えば、4-テトラヒドロピラニル）、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ペペラゾン、ペペラジン、およびN-アルキルペペラジン、例えば、N-メチルペペラジン、N-エチルペペ

40

50

ラジンおよびN-イソプロピルピペラジンが挙げられる。一般に、好ましい非芳香族ヘテロ環式基としては、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン、モルホリン、ピペラジンおよびN-アルキルピペラジンが挙げられる。

【0061】

非芳香族炭素環式基の例としては、シクロアルカン基、例えば、シクロヘキシルおよびシクロペンチル、シクロアルケニル基、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニル、ならびにシクロヘキサジエニル、シクロオクタテトラエン、テトラヒドロナフテニルおよびデカリニルが挙げられる。

【0062】

好ましい非芳香族炭素環式基は、単環式環、最も好ましくは飽和単環式環である。

10

【0063】

典型例としては、3、4、5および6員飽和炭素環式環、例えば、置換されていてもよいシクロペンチルおよびシクロヘキシル環がある。

【0064】

非芳香族炭素環式基の1サブセットとしては、非置換または置換(1個以上の基 R^{10} による)単環式基、特に飽和単環式基、例えば、シクロアルキル基が挙げられる。このようなシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル、より典型的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、特にシクロヘキシルが挙げられる。

20

【0065】

非芳香族環式基のさらなる例としては、架橋環系、例えば、ビスシクロアルカンおよびアザビスシクロアルカンがあるが、このような架橋環系は一般的に好ましが劣る。「架橋環系」とは、2個の環が3個以上の原子を共有している環系を意味する、例えば、機能化学特論(Advanced Organic Chemistry)、ジェリーマーチ(Jerry March)、第4版、ワイリーインターサイエンス(Wiley Interscience)、131-133、1992年を参照。架橋環系の例としては、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、アザビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[3.2.1]オクタンおよびアザビスシクロ[3.2.1]オクタンが挙げられる。

【0066】

本明細書において、炭素環式およびヘテロ環式基に言及する場合、炭素環式またはヘテロ環式基は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、非置換であるか、あるいはハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₄ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 R^a - R^b から選ばれる1個以上の置換基 R^{10} により置換されており、ここで R^a は、結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c または NR^cSO_2 であり、 R^b は、水素、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₄ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよいC₁₋₈ヒドロカルビル基から選ばれ、ここで前記C₁₋₈ヒドロカルビル基の1個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ により場合により置換されていてもよく、 R^c は、水素およびC₁₋₄ヒドロカルビルから選ばれ、 X^1 は、O、Sまたは NR^c であり、 X^2 は、=O、=Sまたは= NR^c である。

30

40

【0067】

置換基 R^{10} が炭素環式基またはヘテロ環式基を含んでなるか、または含む場合、該炭素環式基またはヘテロ環式基は非置換であってもよいし、またはそれ自体、1個以上のさらなる置換基 R^{10} (または本明細書で定義される置換基 R^{10a} 、 R^{10b} もしくは R^{10c})で置換されていてもよい。式(I)の化合物の1サブグループでは、このような

50

さらなる置換基 R^{10} (または本明細書で定義される置換基 R^{10a} 、 R^{10b} もしくは R^{10c}) は炭素環式基またはヘテロ環式基を含んでよく、これらは典型的にはそれ自体さらに置換されていない。式 (I) の化合物のもう1つのサブグループでは、該さらなる置換基は、炭素環式基またはヘテロ環式基を含まないが、 R^{10} (または本明細書で定義される置換基 R^{10a} 、 R^{10b} もしくは R^{10c}) の定義において上記で挙げた基から選ばれる。

【0068】

前記またはさらなる置換基 R^{10} (または本明細書で定義される置換基 R^{10a} 、 R^{10b} もしくは R^{10c}) が炭素環式またはヘテロ環式基である場合は、それは置換されていてもよい単環式炭素環式またはヘテロ環式基であることが好ましい。そのような基の例としては上記の通りである。置換されていてもよい単環式炭素環式またはヘテロ環式基の任意の置換基は好ましくは、本明細書で定義される R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{10b} または R^{10c} から選ばれる非環式置換基である。化合物の1サブグループでは、 R^{10} は、最大で2個までがO、NおよびSから選ばれるヘテロ原子である5または6環員の置換されていてもよい単環式アリアルおよびヘテロアリアル基；置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基；ならびにO、NおよびSから選ばれる1または2個のヘテロ原子環員を含む置換されていてもよい4~7員単環式非芳香族ヘテロ環式基およびその酸化形態から選ばれ；ここでそれぞれの場合、前記置換されていてもよい単環式炭素環式またはヘテロ環式基の任意の置換基は好ましくは、本明細書で定義される R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{10b} または R^{10c} から選ばれる非環式置換基である。

10

20

【0069】

置換基 R^{10} (または本明細書で定義される置換基 R^{10a} 、 R^{10b} もしくは R^{10c}) は、20個以下の非水素原子、例えば、15個以下の非水素原子、例えば、12個、または10個、または9個、または8個、または7個、または6個、または5個以下の非水素原子を含むように選ばれてもよい。

【0070】

置換基 R^{10} の1サブグループは、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3~7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれる置換基からなる R^{10a} により表され、ここで R^a は、結合、O、CO、OC(O)、 $NR^c C(O)$ 、 $OC(NR^c)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $OC(O)O$ 、 $NR^c C(O)O$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $NR^c C(O)NR^c$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3~7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3~7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $OC(O)$ 、 $NR^c C(O)$ 、 $OC(NR^c)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $OC(O)O$ 、 $NR^c C(O)O$ 、 $OC(O)NR^c$ または $NR^c C(O)NR^c$ により場合により置換されていてもよく、 R^c は水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれる。

30

40

【0071】

置換基 R^{10} の別のサブグループは、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、シクロプロピルアミノ、3~7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれる置換基からなる R^{10b} により表され、ここで R^a は、結合、O、CO、OC(O)、 $NR^c C(O)$ 、 $OC(NR^c)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^c$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3~7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、3~7環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる1個以

50

上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1個以上の炭素原子は、O、S、SO、SO₂またはNR^cにより場合により置換されていてもよく(但しR^bが水素である場合R^aは結合ではない)、R^cは水素および C_{1-4} アルキルから選ばれる。

【0072】

置換基R¹⁰のさらなるサブグループは、下記から選ばれる置換基からなるR^{10c}により表される：

ハロゲン、

ヒドロキシ、

トリフルオロメチル、

シアノ、

アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、

シクロプロピルアミノ、

環員のうち0、1または2個は、O、NおよびSから選ばれ、残りは炭素原子である3~7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基(前記単環式炭素環式およびヘテロ環式基はハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい)、

基R^a-R^b、

R^aは、結合、O、CO、OC(O)、NR^cC(O)、OC(NR^c)、C(O)O、C(O)NR^c、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^cまたはNR^cSO₂であり、

R^bは、水素ならびに、環員のうち0、1または2個はO、NおよびSから選ばれ、残りは炭素原子である3~7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基(前記単環式炭素環式およびヘテロ環式基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されていてもよい)から選ばれ、

またR^bはさらに、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ならびに環員のうち0、1または2個はO、NおよびSから選ばれ残りは炭素原子である3~7環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基(前記単環式炭素環式およびヘテロ環式基は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシから選ばれる1個以上の置換基によって場合により置換されていてもよい)から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選ばれ、前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1または2個の炭素原子は、O、SまたはNR^cにより置換されていてもよく(但しR^bが水素である場合R^aは結合ではない)、R^cは水素および C_{1-4} アルキルから選ばれる。

【0073】

前記炭素環式およびヘテロ環式基が隣接する環原子上に1対の置換基を有する場合、その2個の置換基は環式基を形成するように結合していてもよい。例えば、環の隣接する炭素原子上の隣接する1対の置換基は1個以上のヘテロ原子および置換されていてもよいアルキレン基を介して結合し、縮合オキサ-、ジオキサ-、アザ-、ジアザ-またはオキサ-アザ-シクロアルキル基を形成していてもよい。このような結合置換基の例としては下記のものが挙げられる。

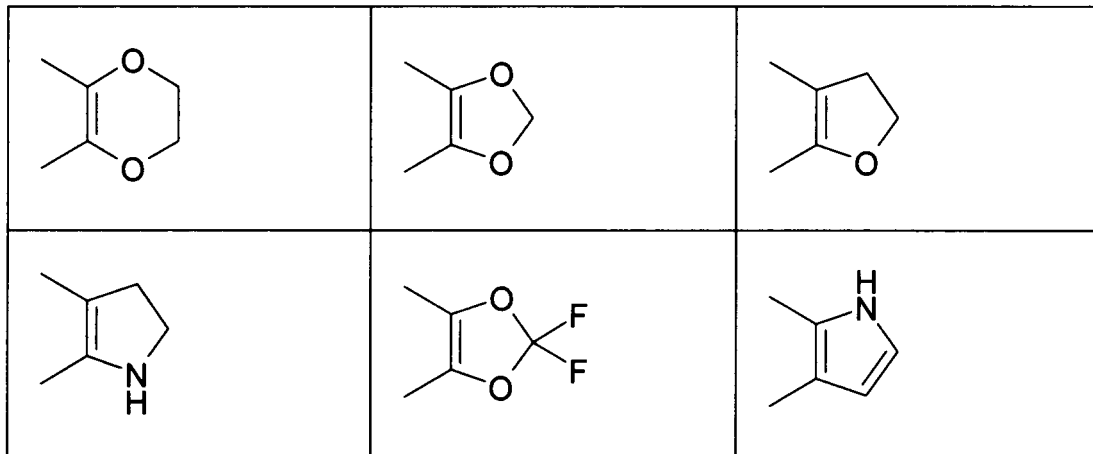
10

20

30

40

【化 3】



10

ハロゲン置換基の例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。フッ素および塩素が特に好ましい。

【0074】

上記式(I)の化合物の定義において、また以下で使用される「ヒドロカルビル」なる語は、特に断りのない限り、全炭素骨格を有し、炭素および水素原子からなる、脂肪族基、脂環式基および芳香族基を含む包括的な用語である。

20

【0075】

本明細書で定義されるような特定の場合では、炭素骨格を形成している1個以上の炭素原子は特定の原子または原子群で置換されていてもよい。ヒドロカルビル基の例としては、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、炭素環式アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ならびに炭素環式アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基が挙げられる。このような基は、非置換型であっても、または記載のように、本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されていてもよい。以下で示される例および好ましい選択肢は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、本明細書で定義される式(I)の化合物およびそのサブグループに関する種々の置換基の定義において言及されるヒドロカルビル置換基またはヒドロカルビル含有置換基の各々に当てはまる。

30

【0076】

一般に、例えば、ヒドロカルビル基は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、8個までの炭素原子を有することができる。1~8個の炭素原子を有するヒドロカルビル基のサブセットの範囲内で、具体例としては、 C_{1-6} ヒドロカルビル基、例えば、 C_{1-4} ヒドロカルビル基(例えば、 C_{1-3} ヒドロカルビル基または C_{1-2} ヒドロカルビル基)があり、具体例は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 ヒドロカルビル基から選ばれるいずれかの個々の値または値の組合せである。

40

【0077】

「飽和ヒドロカルビル」なる語は、単独または「オキシ」のような接尾語(例えば、「ヒドロカルビルオキシ」のように)と一緒に用いられていても、 $C=C$ および $C-C$ などの多重結合を有しない非芳香族炭化水素基を意味する。

【0078】

特定のヒドロカルビル基としては、本明細書で定義されるアルキルおよびシクロアルキル基などの飽和ヒドロカルビル基である。

【0079】

「アルキル」なる語は、直鎖および分岐鎖の両方のアルキル基を含む。アルキル基の例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル

50

、t-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチルおよびn-ヘキシルならびにその異性体が挙げられる。1～8個の炭素原子を有するアルキル基のサブセットの範囲内で、具体例としては、C₁₋₆アルキル基、例えば、C₁₋₄アルキル基（例えば、C₁₋₃アルキル基またはC₁₋₂アルキル基）などが挙げられる。

【0080】

シクロアルキル基の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンおよびシクロヘプタンから由来するものがある。シクロアルキル基のサブセットの範囲内で、シクロアルキル基は、3～8個までの炭素原子を有し、具体例としては、C₃₋₆シクロアルキル基が挙げられる。

10

【0081】

アルケニル基の例としては、限定されるものではないが、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソプロペニル、ブテニル、ブタ-1,4-ジエニル、ペンテニルおよびヘキセニルが挙げられる。アルケニル基のサブセットの範囲内で、アルケニル基は2～8個の炭素原子を有し、具体例としては、C₂₋₆アルケニル基、例えば、C₂₋₄アルケニル基が挙げられる。

【0082】

シクロアルケニル基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。シクロアルケニル基のサブセットの範囲内で、シクロアルケニル基は、3～8個の炭素原子を有し、具体例としては、C₃₋₆シクロアルケニル基が挙げられる。

20

【0083】

アルキニル基の例としては、限定されるものではないが、エチニルおよび2-プロピニル（プロパルギル）基が挙げられる。2～8個の炭素原子を有するアルキニル基のサブセットの範囲内で、具体例としては、C₂₋₆アルキニル基、例えば、C₂₋₄アルキニル基が挙げられる。

【0084】

炭素環式アリール基の例としては、置換および非置換フェニル、ナフチル、インダンおよびインデン基が挙げられる。

【0085】

シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、炭素環式アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基の例としては、フェネチル、ベンジル、スチリル、フェニルエチニル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルメチルおよびシクロペンテニルメチル基が挙げられる。

30

【0086】

本明細書ではC₁₋₈ヒドロカルビルなる語は、炭素および水素原子から成り、1～8個の炭素原子を有する基を指す。この語は、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルケニル、フェニル、ベンジルおよびフェニルエチル基を包含し、ここで前記基それぞれに関する好ましい選択肢および例は上記に定義した通りである。この定義の範囲内で、具体的なC₁₋₈ヒドロカルビル基は、1～6個の炭素原子（例えば、最大5個または最大4個または最大3個までの炭素原子）のアルキル基、3～7個（より好ましくは3～6個）の炭素原子のシクロアルキル基、フェニル、ベンジルおよびフェニルエチル（例えば、1-フェニルエチルまたは2-フェニルエチル）基であり、C₁₋₈ヒドロカルビル基の1サブセットは、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキル基そして特にC₁₋₄アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキル基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる。

40

【0087】

C₁₋₅ヒドロカルビルなる語は、C₁₋₈ヒドロカルビル基の1サブセットを定義し、炭素および水素原子から成り、1～5個の炭素原子を有する基を指す。この語は、C₁

50

$C_1 - 5$ アルキル、 $C_2 - 5$ アルケニル、 $C_2 - 5$ アルキニル、 $C_3 - 5$ シクロアルキルおよび $C_3 - 5$ シクロアルケニル基を包含し、ここで前記基それぞれに関する好ましい選択肢および例は上記に定義した通りである。この定義の範囲内で、具体的な $C_1 - 5$ ヒドロカルビル基は、 $C_1 - 5$ アルキルおよび $C_3 - 5$ シクロアルキル基である。 $C_1 - 5$ アルキルおよび $C_3 - 5$ シクロアルキル基の具体例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピルおよびシクロブチルがある。

【0088】

$C_1 - 4$ ヒドロカルビルなる語は、 $C_1 - 5$ ヒドロカルビル基の 1 サブセットを定義し、炭素および水素原子から成り、1 ~ 4 個の炭素原子を有する基を指す。この語は、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $C_2 - 4$ アルキニル、 $C_3 - 4$ シクロアルキルおよび $C_3 - 4$ シクロアルケニル基を包含し、ここで前記基それぞれに関する好ましい選択肢および例は上記に定義した通りである。この定義の範囲内で、具体的な $C_1 - 4$ ヒドロカルビル基は $C_1 - 4$ アルキルおよび $C_3 - 4$ シクロアルキル基、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピルおよびシクロブチルがある。

10

【0089】

ヒドロカルビル基は、存在し、記載されている場合には、ヒドロキシ、オキシ、アルコキシ、カルボキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノまたはジ- $C_1 - 4$ ヒドロカルビルアミノならびに 3 ~ 12 (典型的には 3 ~ 10、より一般には 5 ~ 10) 環員を有する単環もしくは二環炭素環式基およびヘテロ環式基から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい。好ましい置換基としては、フッ素などのハロゲンが挙げられる。従って、例えば、置換ヒドロカルビル基は、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルなどの部分フッ素化または過フッ素化基であり得る。一実施形態では、好ましい置換基としては、3 ~ 7 環員を有する単環式炭素環式基およびヘテロ環式基が挙げられる。

20

【0090】

記載されている場合、ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹またはX¹C(X²)X¹(またはそのサブグループ)で置換されていてもよく、前記X¹およびX²は、上記で定義した通りである(但しヒドロカルビル基の少なくとも 1 個の炭素原子は残っている)。例えば、ヒドロカルビル基の 1、2、3 または 4 個の炭素原子は、列挙した原子または基のうちの 1 つで置換されていてもよく、置き換わる原子または基は、同一であっても、異なってもよい。一般に、置換される直鎖または骨格の炭素原子の数は、それらを置換する基の直鎖または骨格原子の数に相当する。ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子が上記で定義した置換原子または基で置換されている基の例としては、エーテルおよびチオエーテル(OまたはSで置換されたC)、アミド、エステル、チオアミドおよびチオエステル(X¹C(X²)またはC(X²)X¹で置換されたC-C)、スルホンおよびスルホキシド(SOまたはSO₂で置換されたC)、およびアミン(NR^cで置換されたC)が挙げられる。さらなる例としては、尿素、カーボネート、およびカルバメート(X¹C(X²)X¹で置換されたC-C-C)が挙げられる。

30

40

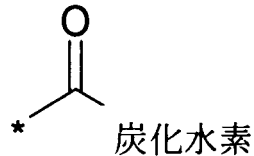
【0091】

アミノ基が 2 個のヒドロカルビル置換基を有する場合、これらは、これらが結合している窒素原子と共に、かつ、場合によって窒素、硫黄または酸素などの別のヘテロ原子と共に結合して 4 ~ 7 環員の環構造を形成してもよい。

【0092】

本明細書では $C_1 - 4$ アシルなる語は(個別の部分としても、また、アシルアミノまたはアシルオキシ基など別の基の一部としても)最大 4 個までの炭素原子を含み次式で表される基を指す。

【化4】



式中、星印は、分子の残りの部分への結合部位を表し、「炭化水素」は1～3個の炭素原子の炭化水素基である。炭化水素基は飽和または不飽和であり得、本明細書で定義されるアルキル、アルケニルもしくはアルキニル基またはシクロプロピル環であり得る。ある一般的な実施形態では、炭化水素基はアルキルまたはシクロプロピル基である。別の一般的な実施形態では、炭化水素基はアルキル基である。

10

【0093】

具体的な C_{1-4} アシル基としては、アセチル、プロパノイルおよびイソプロパノイルである。

【0094】

本明細書では「アザ-シクロアルキル」なる語は、炭素環員の一つが窒素原子により置換されたシクロアルキル基を意味する。したがって、アザ-シクロアルキル基の例としては、ピペリジンおよびピロリジンが挙げられる。本明細書では「オキサ-シクロアルキル」なる語は、炭素環員の一つが酸素原子により置換されたシクロアルキル基を意味する。したがって、オキサ-シクロアルキル基の例としては、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランが挙げられる。同様に、「ジアザ-シクロアルキル」、「ジオキサ-シクロアルキル」および「アザ-オキサ-シクロアルキル」なる語は、二つの炭素環員が二つの窒素原子、二つの酸素原子、または一つの窒素原子と一つの酸素原子とによりそれぞれ置換されたシクロアルキル基を意味する。

20

【0095】

本明細書では定義「 $R^a - R^b$ 」には、炭素環部分またはヘテロ環部分に存在する置換基に関してか、または式(I)の化合物上の他の位置に存在する他の置換基に関して、とりわけ、 R^a が、結合、O、CO、OC(O)、SC(O)、 $NR^cC(O)$ 、OC(S)、SC(S)、 $NR^cC(S)$ 、OC(NR^c)、SC(NR^c)、 $NR^cC(NR^c)$ 、C(O)O、C(O)S、C(O) NR^c 、C(S)O、C(S)S、C(S) NR^c 、C(NR^c)O、C(NR^c)S、C(NR^c) NR^c 、OC(O)O、SC(O)O、 $NR^cC(O)O$ 、OC(S)O、SC(S)O、 $NR^cC(S)O$ 、OC(NR^c)O、SC(NR^c)O、 $NR^cC(NR^c)O$ 、OC(O)S、SC(O)S、 $NR^cC(O)S$ 、OC(S)S、SC(S)S、 $NR^cC(S)S$ 、OC(NR^c)S、SC(NR^c)S、 $NR^cC(NR^c)S$ 、OC(O) NR^c 、SC(O) NR^c 、 $NR^cC(O)NR^c$ 、OC(S) NR^c 、SC(S) NR^c 、 $NR^cC(S)NR^c$ 、OC(NR^c) NR^c 、SC(NR^c) NR^c 、 $NR^cC(NR^cNR^c)$ 、S、SO、SO₂、 NR^c 、SO₂ NR^c および NR^cSO_2 （ここで、 R^c は上記で定義される通りである）から選ばれる化合物が含まれる。

30

40

【0096】

部分 R^b は、水素であってもよいし、あるいは3～12（典型的には3～10、より通常は5～10）環員を有する炭素環式基およびヘテロ環式基、ならびに上記で定義されたように、置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選ばれる基であってもよい。ヒドロカルビル、炭素環式およびヘテロ環式基の例は上記で示した通りである。

【0097】

R^a がOであり、 R^b が C_{1-8} ヒドロカルビル基である場合、 R^a および R^b は一緒になってヒドロカルビルオキシ基を形成する。好ましいヒドロカルビルオキシ基としては、アルコキシ（例えば、 C_{1-6} アルコキシ、より通常はエトキシおよびメトキシ、特にメトキシなどの C_{1-4} アルコキシ）、シクロアルコキシ（例えば、シクロプロピルオキ

50

シ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシなどの C_{3-6} シクロアルコキシ) およびシクロアルキルアルコキシ (例えば、シクロプロピルメトキシなどの C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-2} アルコキシ) などの飽和ヒドロカルビルオキシが挙げられる。

【0098】

これらのヒドロカルビルオキシ基は、本明細書で定義した種々の置換基で置換されていてもよい。例えば、アルコキシ基は、ハロゲン (例えば、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシの場合)、ヒドロキシ (例えば、ヒドロキシエトキシの場合)、 C_{1-2} アルコキシ (例えば、メトキシエトキシの場合)、ヒドロキシ - C_{1-2} アルキル (ヒドロキシエトキシエトキシの場合) または環式基 (例えば、上記で定義したシクロアルキル基または非芳香族ヘテロ環式基) で置換されていてもよい。置換基として非芳香族ヘテロ環式基を有するアルコキシ基の例としては、そのヘテロ環式基がモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、 C_{1-4} アルキル - ピペラジン、 C_{3-7} - シクロアルキル - ピペラジン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランなどの飽和環状アミンであり、そのアルコキシ基が C_{1-4} アルコキシ基、より典型的にはメトキシ、エトキシまたは n - プロポキシなどの C_{1-3} アルコキシ基であるものがある。

10

【0099】

アルコキシ基は、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、およびピペラジンなどの単環式基ならびに N - ベンジル、 N - C_{1-4} アシル、および N - C_{1-4} アルコキシカルボニルなどのそれらの N - 置換誘導体により置換されていてもよい。具体例としては、ピロリジノエトキシ、ピペリジノエトキシおよびピペラジノエトキシが挙げられる。

20

【0100】

R^a が結合であり、 R^b が C_{1-8} ヒドロカルビル基である場合、ヒドロカルビル基 $R^a - R^b$ の例は上記で定義した通りである。ヒドロカルビル基はシクロアルキルおよびアルキルなどの飽和基であってもよく、このような基の具体例としては、メチル、エチルおよびシクロプロピルが挙げられる。ヒドロカルビル (例えば、アルキル) 基は上記で定義した種々の基および原子で置換されていてもよい。置換アルキル基の例としては、フッ素および塩素などの1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基 (具体例としては、ブromoエチル、クロロエチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、およびトリフルオロメチルなどのパーフルオロアルキル基が挙げられる)、またはヒドロキシで置換されたアルキル基 (例えば、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル)、 C_{1-8} アシルオキシで置換されたアルキル基 (例えば、アセトキシメチルおよびベンジルオキシメチル)、アミノおよびモノ - およびジアルキルアミノで置換されたアルキル基 (例えば、アミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチルおよび t - ブチルアミノメチル)、アルコキシで置換されたアルキル基 (例えば、メトキシエチルの場合のメトキシなどの C_{1-2} アルコキシ)、ならびに上記で定義したシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および非芳香族ヘテロ環式基などの環式基で置換されたアルキル基が挙げられる。

30

【0101】

環式基で置換されたアルキル基の具体例としては、その環式基がモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、 C_{1-4} - アルキル - ピペラジン、 C_{3-7} - シクロアルキル - ピペラジン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランなどの飽和環状アミンであり、そのアルキル基が C_{1-4} アルキル基、より典型的にはメチル、エチルまたは n - プロピルなどの C_{1-3} アルキル基であるものがある。環式基で置換されたアルキル基の具体例としては、ピロリジノメチル、ピロリジノプロピル、モルホリノメチル、モルホリノエチル、モルホリノプロピル、ピペリジニルメチル、ピペラジノメチルおよび上記で定義したその N - 置換形態が挙げられる。

40

【0102】

アリール基およびヘテロアリール基で置換されたアルキル基の具体例としては、ベンジル、フェネチルおよびピリジルメチル基が挙げられる。

50

【0103】

R^aがSO₂NR^cであるとき、R^bは例えば水素または置換されていてもよいC₁ - C₈ヒドロカルビル基、または炭素環式基もしくはヘテロ環式基であってよい。R^aがSO₂NR^cである場合のR^a - R^bの例としては、アミノスルホニル、C₁ - C₄アルキルアミノスルホニルおよびジ - C₁ - C₄アルキルアミノスルホニル基、およびピペリジン、モルホリン、ピロリジン、またはN - 置換されていてもよいピペラジン（N - メチルピペラジンなど）といった環状アミノ基から形成されたスルホンアミドが挙げられる。

【0104】

R^a - R^b基の例としては、R^aがSO₂である場合、アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニルおよびアリールスルホニル基、特に単環式アリールおよびヘテロアリールスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、フェニルスルホニルおよびトルエンシルホニルが挙げられる。

10

【0105】

R^aがNR^cである場合、R^bは例えば、水素または置換されていてもよいC₁ - C₈ヒドロカルビル基、または炭素環式基またはヘテロ環式基であり得る。R^aがNR^cである場合のR^a - R^b基の例としては、アミノ、C₁ - C₄アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert - ブチルアミノ）、ジ - C₁ - C₄アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノおよびジエチルアミノ）ならびにシクロアルキルアミノ（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノおよびシクロヘキシルアミノ）が挙げられる。

20

【0106】

ある一般的な実施形態では、式(I)の化合物は、Eがカルボニル基が結合したチアゾール環である化合物以外である(WO2005/003128号参照)。

【0107】

T、G、E、Q³、J¹、J²、およびR¹ ~ R¹⁰の具体的実施形態および好ましい選択肢

T

式(I)では、Tは窒素または基CR⁵であり得、J¹ - J²はN = C(R⁶)、N = N、(R⁷)C = N、(R⁸)N - C(O)、(R⁸)₂C - C(O)および(R⁷)C = C(R⁶)から選ばれる基を表し得る。したがって二環式基は、例えば、以下の形態をとり得る：

30

- ・プリン(TはNであり、J¹ - J²はN = C(R⁶)である)、
- ・3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン(TはCR⁵であり、J¹ - J²はN = C(R⁶)である)、
- ・7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン(TはNであり、J¹ - J²は(R⁷)C = C(R⁶)である)、
- ・1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン(TはCR⁵であり、J¹ - J²は(R⁷)C = C(R⁶)である)、
- ・5,7 - ジヒドロ - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 6 - オン(TはNであり、J¹ - J²は(R⁸)₂C - C(O)である)、
- ・3H - [1,2,3]トリアゾロ[4,5 - d]ピリミジン(TはNであり、J¹ - J²はN = Nである)、
- ・3H - [1,2,3]トリアゾロ[4,5 - b]ピリジン(TはCR⁵であり、J¹ - J²はN = Nである)、
- ・7,9 - ジヒドロ - プリン - 8 - オン(TはNであり、J¹ - J²は(R⁸)N - C(O)である)、
- ・1H - ピラゾロ[3,4 - d]ピリミジン(TはNであり、J¹ - J²は(R⁷)C = Nである)、または
- ・ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン(TはCR⁵であり、J¹ - J²は(R⁷)C = Nである)。

40

50

【0108】

R⁴

R⁴は、水素、ハロゲン、C₁₋₅飽和ヒドロカルビル、シアノ、CONH₂、CF₃およびNH₂から選ばれる。

より典型的には、R⁴は、水素、ハロゲン、C₁₋₅飽和ヒドロカルビル、シアノ、CF₃およびNH₂から選ばれる。

好ましくは、R⁴は、水素、NH₂、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、より好ましくは、R⁴は水素である。

【0109】

R⁵

R⁵は、水素、ハロゲン、C₁₋₅飽和ヒドロカルビル、CNおよびCFから選ばれる。より典型的には、R⁵は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、より好ましくは、R⁵は水素である。

10

【0110】

R⁶

R⁶は、水素、ハロゲン、C₁₋₅飽和ヒドロカルビル、シアノ、CONH₂、CF₃およびNH₂から選ばれる。

より典型的にはR⁶は、水素、ハロゲン、C₁₋₅飽和ヒドロカルビル、CNおよびCF₃から選ばれる。

好ましくは、R⁶は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、より好ましくは、R⁶は水素である。

20

【0111】

R⁷

R⁷は、水素、ハロゲン、C₁₋₅飽和ヒドロカルビル、CNおよびCF₃から選ばれる。より典型的には、R⁷は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、より好ましくは、R⁷は水素である。

【0112】

一実施形態では、J¹-J²は基(R⁷)C=C(R⁶)であり、ここでR⁶は水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、R⁷は水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる。

30

【0113】

別の実施形態では、J¹-J²は基(R⁷)C=C(R⁶)であり、ここでR⁶は水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、R⁷は水素、臭素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる。

【0114】

J¹-J²が基(R⁷)C=C(R⁶)である場合、R⁶およびR⁷の少なくとも一方は水素であることが好ましい。化合物の具体的な1サブセットでは、R⁶およびR⁷は両方とも水素である。化合物の別の具体的なサブセットでは、R⁶は水素であり、R⁷は水素、臭素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる(より好ましくは、R⁷は水素、臭素、塩素およびメチルから選ばれる)。

40

【0115】

別の実施形態では、J¹-J²は基N=C(R⁶)である。この実施形態の範囲内では、R⁶は典型的には、水素、ハロゲン、C₁₋₅飽和ヒドロカルビル、CNおよびCF₃から選ばれる。好ましくは、R⁶は水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる。より好ましくは、R⁶は水素である。

【0116】

さらなる実施形態では、J¹-J²は基(R⁷)C=Nである。この実施形態の範囲内では、R⁷は典型的には、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる。好ましくは、R⁷は水素である。

【0117】

50

R⁸

R⁸は、水素、ハロゲン、C₁ - 5 飽和ヒドロカルビル、シアノ、CONH₂、CF₃ およびNH₂から選ばれる。

【0118】

より典型的にはR⁸は、水素、ハロゲン、C₁ - 5 飽和ヒドロカルビル、CNおよびCF₃から選ばれる。

【0119】

一実施形態では、窒素原子に結合する場合、R⁸は、水素およびC₁ - 5 飽和ヒドロカルビル（例えば、アルキル）から選ばれ、より典型的には水素、メチルおよびエチルから選ばれ、好ましくは水素である。

10

【0120】

別の実施形態では、炭素原子に結合する場合、R⁸は、水素、塩素、フッ素、メチルおよびエチルから選ばれ、好ましくは水素である。

【0121】

本発明の別の実施形態では、J¹ - J²は基(R⁸)N - C(O)である。この実施形態の範囲内では、R⁸は典型的には、水素およびC₁ - 5 飽和ヒドロカルビル（例えば、アルキル）から選ばれる。より典型的にはR⁸は、水素、メチルおよびエチルから選ばれ、好ましくは水素である。

【0122】

さらなる実施形態では、J¹ - J²は基(R⁸)₂C - C(O)である。この実施形態の範囲内では、R⁸は典型的には、水素、塩素、フッ素、メチルおよびエチルから選ばれ、好ましくは水素である。

20

【0123】

Q³

Q³は、結合または1 - 3個の炭素原子を有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基の炭素原子はフッ素およびヒドロキシから選ばれる1個以上の置換基を場合により有していてもよい（但しヒドロキシ基は存在する場合は、G基に対して1位の炭素原子には位置しない）。

本発明の一実施形態では、リンカー基Q³にはフッ素原子は存在しない。

本発明の別の実施形態では、リンカー基Q³にはヒドロキシ基は存在しない。

30

式(I)の1化合物群では、リンカー基Q³にはヒドロキシ基もフッ素原子も存在しない。

【0124】

本発明の化合物の別のグループでは、リンカー基Q³は存在する場合は、Gに結合した炭素原子上で分岐する構造を有し得る。例えば、Gに結合した炭素原子は、1対のgem - ジメチル基に結合し得る。

【0125】

好ましくは、Q³は、結合または基(CH₂)_aであり、ここでaは1、2または3、より具体的には1または2、好ましくは1である。

最も好ましくは、Q³は、結合または基(CH₂)_aであり、ここでaは1である。

40

化合物の特に好ましい1グループでは、Q³は結合である。

化合物の特に好ましい別のグループでは、Q³はCH₂である。

【0126】

G

部分Gは、NR²R³、CNおよびOHから選ばれる。

一実施形態では、GはNR²R³である。

【0127】

GがNR²R³である化合物のサブグループの範囲内では、R²およびR³は独立して、水素、C₁ - 4 ヒドロカルビルおよびC₁ - 4 アシルから選ばれ、ここで前記ヒドロカルビルおよびアシル基は、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチ

50

ルアミノ、メトキシ、単環式もしくは二環式アリアル基、および単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0128】

このグループの化合物の範囲内では、 R^2 および R^3 は独立して、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから選ばれ、ここで前記ヒドロカルビルおよびアシル基はそれぞれ、単環式もしくは二環式アリアル基、および単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基によって置換されていてもよい。

【0129】

本発明の化合物のサブグループがこのグループの化合物の範囲内であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから選ばれる。

10

【0130】

化合物の前記グループおよびサブグループのそれぞれにおいて、 NR^2R^3 の一部を形成しているヒドロカルビル基は典型的には、アルキル基、より通常は C_1 、 C_2 または C_3 アルキル基、例えば、メチル基である。

【0131】

化合物の具体的なサブグループにおいて、 R^2 および R^3 は独立して水素およびメチルから選ばれ、したがって、 NR^2R^3 は、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノ基、より好ましくはアミノまたはメチルアミノ基になり得る。

【0132】

一実施形態では、 NR^2R^3 はアミノ基である。別の具体的な実施形態では、 NR^2R^3 はメチルアミノ基である。

20

【0133】

化合物の別のグループでは、 R^2 および R^3 はそれらが結合する窒素原子と共に、4~7環員を有しOおよびNから選ばれる第2のヘテロ原子環員を含んでもよい飽和単環式ヘテロ環式基を形成する。

【0134】

化合物のさらなるグループでは、 R^2 および R^3 の一方はそれらが結合する窒素原子ならびにリンカー基 Q^3 からの1個以上の原子と共に、4~7環員を有しOおよびNから選ばれる第2のヘテロ原子環員を含んでもよい飽和単環式ヘテロ環式基を形成する。

30

【0135】

それぞれの場合では、飽和単環式環は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはアゼパン環などのアザシクロアルキル基であり得、このような環は典型的には非置換である。

【0136】

あるいは、飽和単環式環はOおよびNから選ばれる追加のヘテロ原子を含むことができ、このような基の例としてはモルホリンおよびピペラジンが挙げられる。追加のN原子が環に存在している場合、これはNH基あるいはN-メチル、N-エチル、N-プロピルまたはN-イソプロピル基などのN- C_{1-4} アルキル基の一部を形成し得る。

【0137】

NR^2R^3 が環式部分を形成する具体的な基としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン（例えば、2-ピペリジンまたは4-ピペリジン、好ましくは4-ピペリジン）、アゼピン、ピペラジン、N- C_{1-4} アルキルピペラジン（例えば、N-メチルピペラジン）、モルホリンおよびチオモルホリンならびにそのSオキシドおよびS、Sジオキシドがある。好ましい単環式ヘテロ環式環としては、ピロリジン、ピペリジン（例えば、4-ピペリジン）、ピペラジン、N-メチルピペラジンおよびモルホリンがある。

40

【0138】

好ましい部分 Q^3-G は、基 NH_2 、 $NHMe$ 、 CH_2NH_2 または CH_2NHMe である。

【0139】

50

一実施形態では、 $Q^3 - G$ は NH_2 または $NHMe$ である。

【0140】

別の実施形態では、 $Q^3 - G$ は CH_2NH_2 または CH_2NHMe である。

【0141】

E

環Eは、O、NおよびSから選ばれる1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリアル環であり（但し、窒素以外のヘテロ原子は1個以下であってもよい）。 R^{1a} および R^{1b} の定義で述べたように、 R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ水素または R^0 である場合、ヘテロアリアル環Eはチオフェンまたはフラン環以外である。したがって、Eの定義はとりわけ、別の環に縮合していないチオフェンおよびフラン環を除外する。しかしながら、前記定義は、チオフェンまたはフラン環がベンゼンまたはピリジン環など別の環に縮合した基Eを包含し、したがって、E、 R^{1a} および R^{1b} の組み合わせは、ベンゾチオフェンおよびベンゾフランなどの二環式基を包含する。

10

【0142】

ヘテロアリアル環は、一般的な好ましい選択肢および定義の節で上記した5員ヘテロアリアル環のいずれかであり得る（但し、ヘテロ原子の数および種類に関する条件を満たすものである）。

好ましくは、1、2または3個のヘテロ原子が存在する。

【0143】

ヘテロアリアル環の例としては、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、フラザン、ピロール、フラン（別の環に縮合した場合）およびチオフェン（別の環に縮合した場合）が挙げられる

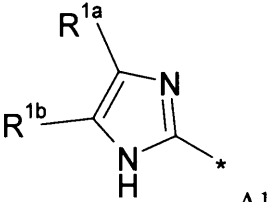
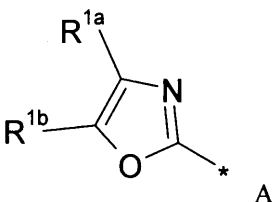
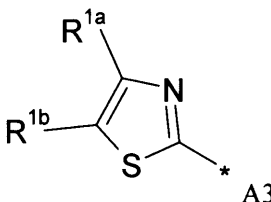
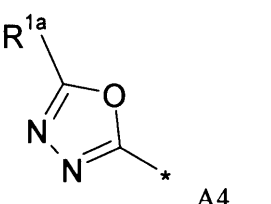
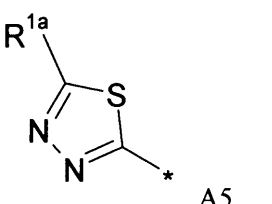
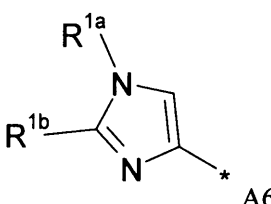
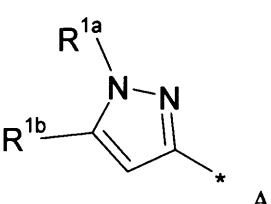
20

ヘテロアリアル環の具体例は表1に示されており、 R^{1a} および R^{1b} の結合位置が示され、またピペリジン環への結合点がアスタリスクによって示されている。

【0144】

表1

【化5】

| | | |
|---|---|--|
|  <p>A1</p> |  <p>A2</p> |  <p>A3</p> |
|  <p>A4</p> |  <p>A5</p> |  <p>A6</p> |
|  <p>A7</p> | | |

30

40

好ましいヘテロアリアル環は環A1およびA2である。

50

特に好ましいヘテロアリール環は A 1 である。

【 0 1 4 5 】

q および r

整数 q および r は、それぞれ 0 または 1 である。

q および r の値は、環 E における近接する環原子の性質に依存することとなる。関係する環原子が酸素または硫黄ならば、基 R^{1a} (または R^{1b}) は存在しない、つまり、整数 q または r は 0 である。関係する環原子が窒素ならば、窒素原子が隣接する環原子と形式上 (formal) の二重結合を形成しているかどうかにより整数 q または r は 0 または 1 となり得る。関係する環原子が炭素ならば、整数 q または r は 1 となる。

好ましい 1 化合物群では、 $q + r$ の合計は 1 または 2 である。

10

【 0 1 4 6 】

R^{1a} および R^{1b}

R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって、それぞれ水素または置換基 R^{10} である、あるいは R^{1a} および R^{1b} はこれらが結合する炭素原子またはヘテロ原子と共に、5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール環を形成し、ここで前記アリールまたはヘテロアリール環は、1 個以上の置換基 R^{10} により置換されていてもよい、(但し、 R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ水素または R^{10} である場合、ヘテロアリール環 E はチオフェンまたはフラン環以外である。

【 0 1 4 7 】

一実施形態では、 R^{1a} および R^{1b} はこれらが結合する炭素原子と共に、5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール環を形成し、これにより二環式縮合環構造が得られる。該 5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール環は、1 個以上の置換基 R^{10} により置換されていてもよい。

20

【 0 1 4 8 】

アリールまたはヘテロアリール環は、一般的な好ましい選択肢および定義の節で上記に定義した 5 または 6 員アリールおよびヘテロアリール環のいずれでもよい。

一実施形態では、アリールおよびヘテロアリール環は 6 員環である。

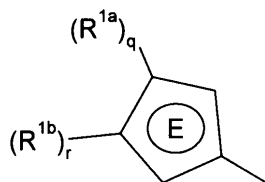
アリールおよびヘテロアリール環は好ましくは、ベンゼンおよびピリジン環から選ばれる。

【 0 1 4 9 】

30

R^{1a} および R^{1b} が環 E と結合して二環式縮合環構造を形成する部分：

【 化 6 】

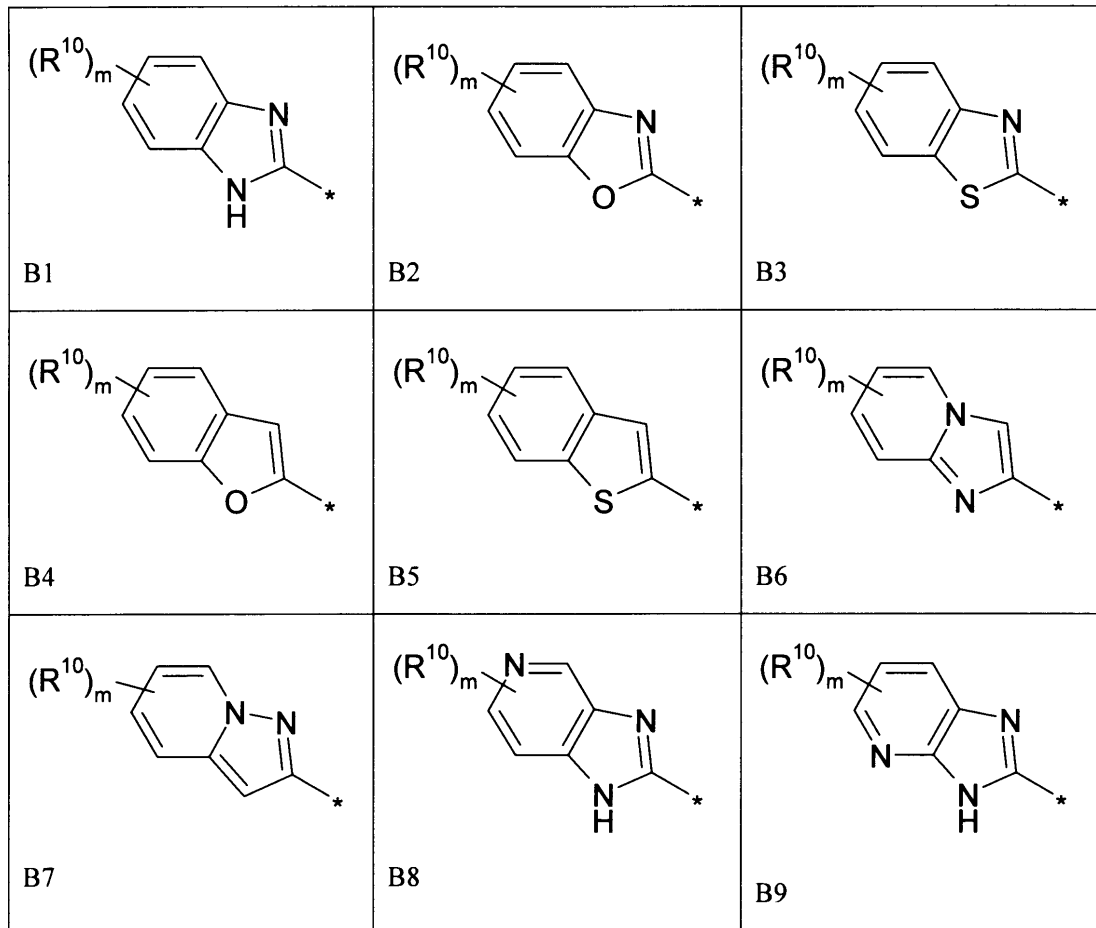


の例を表 2 に示す。

表 2

40

【化 7】



二環式縮合環構造の 1 サブグループは、構造 B 1 ~ B 8 から成る。

好ましい二環式縮合環構造の 1 グループは、構造 B 1、B 2、B 8 および B 9 から成る。

好ましい二環式縮合環構造の別のグループは、B 1、B 2 および B 8 から成る。

特に好ましい縮合環構造は B 1 および B 2 である。

より具体的な縮合環構造は B 1 である。

【 0 1 5 0 】

二環式縮合環構造を構成する 5 および 6 員アリールおよびヘテロアリール環は、非置換であるかまたは本明細書で定義される 1 個以上の置換基 R^{10} により置換され得る。例えば、アリールまたはヘテロアリール環上には 0、1、2 または 3 個の置換基、より通常は 0、1 または 2 個、例えば、0 個の置換基または 1 個の置換基または 2 個の置換基が存在し得る。

【 0 1 5 1 】

置換基の例としては、本明細書で定義される R^{10a} 、 R^{10b} および R^{10c} から選ばれる置換基がある。

【 0 1 5 2 】

具体的な置換基は下記のものから成る基 R^{10d} から選ばれる：

- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ - C_{1-4} - アルキルアミノまたはジ - C_{1-4} - アルキルアミノ（前記モノ - C_{1-4} - アルキルアミノおよびジ - C_{1-4} - アルキルアミノ基の C_{1-4} - アルキル部

10

20

30

40

50

分は、ヒドロキシ（ - ヒドロキシ以外）、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノ - C_{1-2} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-2} - アルキルアミノ、 C_{1-2} アシルアミノにより置換されていてもよい）；

- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）；
- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）基；
- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ（前記 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルチオ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、 C_{1-2} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノおよび C_{1-4} アシルアミノから選ばれる）；

- ・基 $R^{c,y,c}$ ；

- ・基 $O - R^{c,y,c}$ ；

- ・基 $(O)_r - (CH_2)_t - R^{c,y,c}$ 、ここで r は 0 または 1 であり、 t は 0、1 または 2 であり；

$R^{c,y,c}$ は：

- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシおよび基 $(CH_2)_x R^{1,7}$ （ x は、0、1 または 2（好ましくは、0 または 1）であり、 $R^{1,7}$ は、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノスルホニル、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノスルホニルまたは C_{1-4} - アルキルスルホニルである）から選ばれる 1 個以上の置換基により置換されていてもよい 5 ~ 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環；あるいは

- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい 3 ~ 7 員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環である。

【0153】

基 $R^{1,0,d}$ の範囲内では、具体的な置換基のサブセットは下記のものから成る基 $R^{1,0,e}$ から選ばれる：

- ・ヒドロキシ；

- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；

- ・シアノ；

- ・アミノ；

- ・モノ - C_{1-4} - アルキルアミノまたはジ - C_{1-4} - アルキルアミノ（前記モノ - C_{1-4} - アルキルアミノおよびジ - C_{1-4} - アルキルアミノ基の C_{1-4} - アルキル部分は、ヒドロキシ（ - ヒドロキシ以外）、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノ - C_{1-2} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-2} - アルキルアミノ、 C_{1-2} アシルアミノにより置換されていてもよい）；

- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例えばメチル）；

- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）基；

- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ（前記 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルチオ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、 C_{1-2} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノおよび C_{1-4} アシルアミノから選ばれる）；

- ・基 $R^{c,y,c'}$ ；

- ・基 $O - R^{c,y,c'}$ ；

- ・基 $(O)_r - (CH_2)_t - R^{c,y,c'}$ 、ここで r は 0 または 1 であり、 t は 0、1 ま

10

20

30

40

50

たは2であり；

$R^{c y c'}$ は：

- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノスルホニル、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノスルホニルまたは C_{1-4} -アルキルスルホニルにより置換されていてもよい5~6員アリアルまたはヘテロアリアル環；あるいは
- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい3~7員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環である。

10

【0154】

基 R^{10e} の範囲内では、具体的な置換基のさらなるサブセットは下記のものから成る基 R^{10f} から選ばれる：

- ・ ヒドロキシ；
- ・ ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・ シアノ；
- ・ アミノ；
- ・ モノ- C_{1-4} -アルキルアミノまたはジ- C_{1-4} -アルキルアミノ（前記モノ- C_{1-4} -アルキルアミノおよびジ- C_{1-4} -アルキルアミノ基の C_{1-4} -アルキル部分は、ヒドロキシ（-ヒドロキシ以外）、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノ- C_{1-2} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-2} -アルキルアミノ、 C_{1-2} アシルアミノにより置換されていてもよい）；
- ・ 置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）；
- ・ 置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）基（前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、 C_{1-2} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノおよび C_{1-4} アシルアミノから選ばれる）；ならびに

20

30

- ・ 基 $(CH_2)_t - R^{c y c'}$ 、ここで t は0、1または2であり、 $R^{c y c'}$ は：
- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノまたは C_{1-4} アシルアミノにより置換されていてもよい5~6アリアルまたはヘテロアリアル環；
- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい3~7員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環。

40

【0155】

置換基の1サブセットは、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾイル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、N-メチルペペラジニル、モルホリニル、ヒドロキシ、ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）および C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）基からなり、ここで前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基はそれぞれフッ素およびメトキシにより置換されていてもよい。

【0156】

置換基の別のサブセットは下記のものから成る：

50

フェニル [C_{1-4} アルコキシ (例えば、メトキシ)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例えば、メチルスルホニル)、 C_{1-4} アルキルスルホニルメチル (例えば、メチルスルホニルメチル)、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニル、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニルメチル、アミノスルホニル、アミノスルホニルメチル、塩素、臭素およびフッ素から選ばれる 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよい]

ピリジル ;

チエニル ;

フラニル ;

イミダゾイル ;

ピラゾリルまたはメチルピラゾリル ;

ピロリジニル ;

ピペリジニル ;

ピペラジニルまたは N - メチルピペラジニル ;

モルホリニル ;

ヒドロキシル ;

ハロゲン (例えば、フッ素および塩素) ;

C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) および C_{1-4} アルコキシ (例えば、メトキシ) 基 [前記 C_{1-4} アルキル および C_{1-4} アルコキシ 基はそれぞれ、フッ素 (すなわち、1 個以上のフッ素原子)、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例えば、メチルスルホニル)、 C_{1-4} アルキルスルホニルメチル (例えば、メチルスルホニルメチル)、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニル、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニルメチル、アミノスルホニルまたはアミノスルホニルメチルにより置換されていてもよい]。

【 0 1 5 7 】

別の実施形態では、 R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって、それぞれ水素または置換基 R^{10} である。

【 0 1 5 8 】

この実施形態の範囲内では、1 サブグループは、 R^{1a} および R^{1b} の一方が、水素、メチル、塩素またはトリフルオロメチルから選ばれ、 R^{1a} および R^{1b} の他方が、1 個以上の置換基 R^{11} により置換されていてもよい 5 または 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環である化合物から成り ; ここで R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ - またはジ - C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 7 環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれ、ここで R^a は、結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c または NR^cSO_2 であり、 R^b は、水素、3 ~ 7 環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ - C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビルから選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ により場合により置換されていてもよく ;

ここでそれぞれの場合、前記 3 ~ 7 環員を有する単環式炭素環式およびヘテロ環式基は非置換であるか、または 1 個以上のさらなる置換基 R^{11} により置換されており (但し、このようなさらなる置換基は環状ではない) ;

R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれ ; かつ

X^1 は、O、S または NR^c であり、 X^2 は、= O、= S または = NR^c である。

【 0 1 5 9 】

部分 :

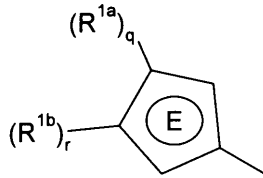
10

20

30

40

【化 8】



の具体例を表 3 に示す。

表 3

【化 9】

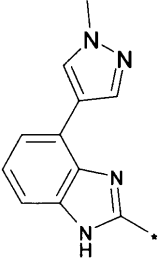
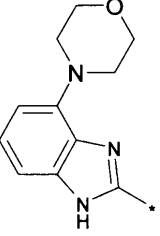
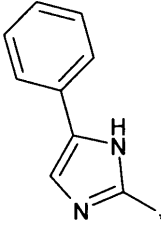
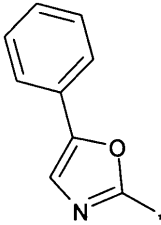
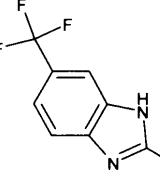
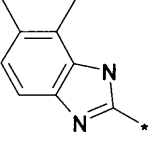
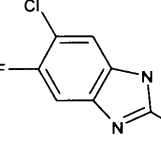
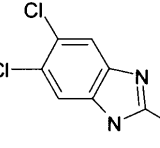
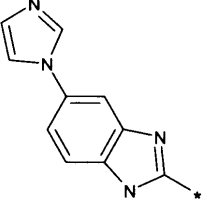
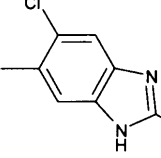
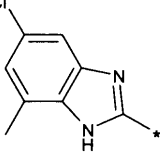
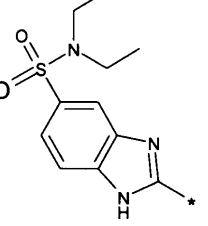
| | | |
|------------|------------|------------|
| <p>C1</p> | <p>C2</p> | <p>C3</p> |
| <p>C4</p> | <p>C5</p> | <p>C6</p> |
| <p>C7</p> | <p>C8</p> | <p>C9</p> |
| <p>C10</p> | <p>C11</p> | <p>C12</p> |
| <p>C13</p> | <p>C14</p> | <p>C15</p> |

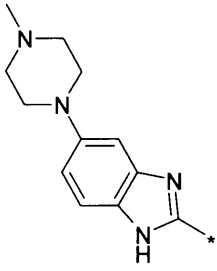
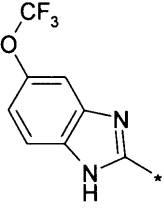
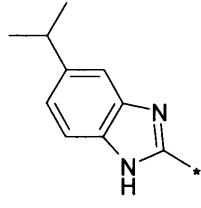
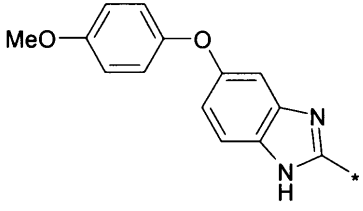
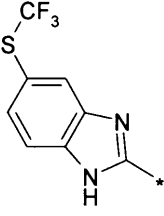
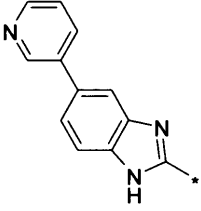
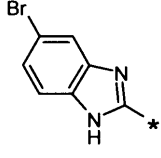
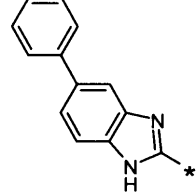
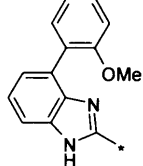
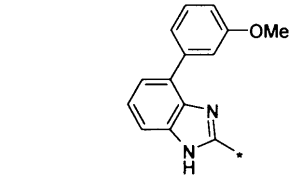
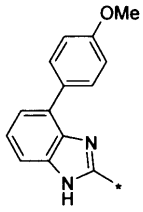
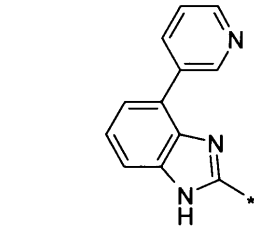
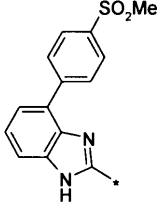
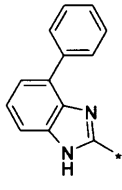
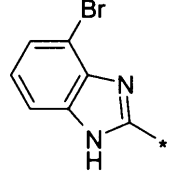
10

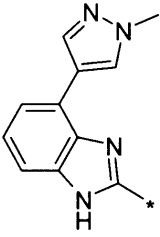
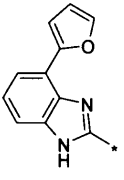
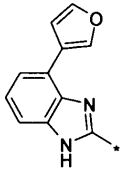
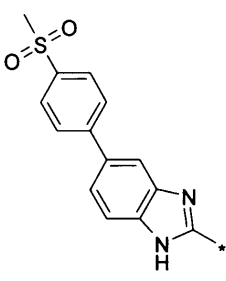
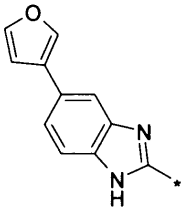
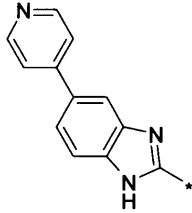
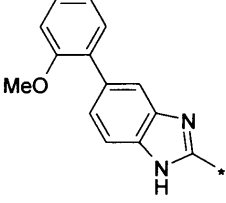
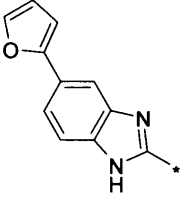
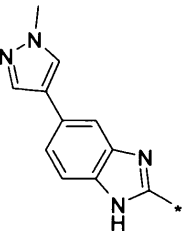
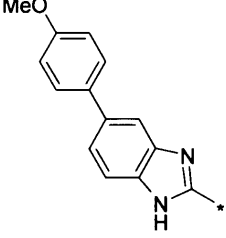
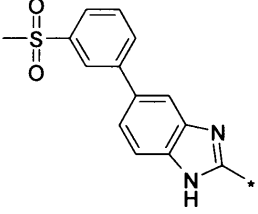
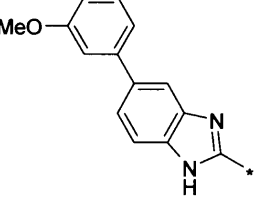
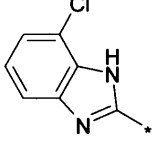
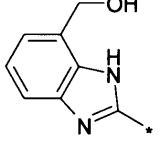
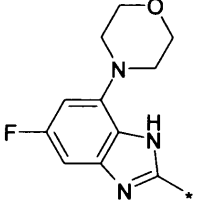
20

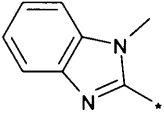
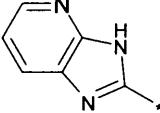
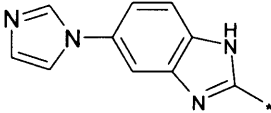
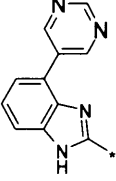
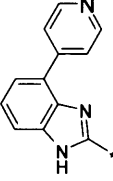
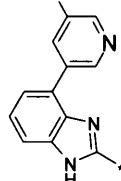
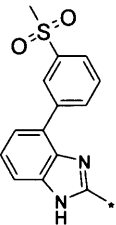
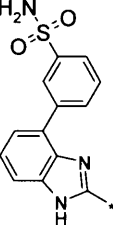
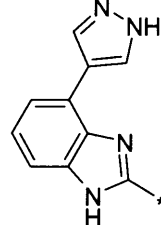
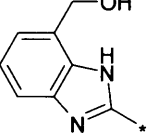
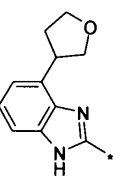
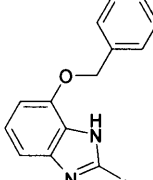
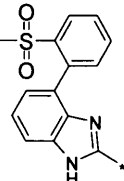
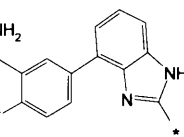
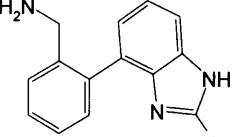
30

40

| | | | |
|--|--|---|----|
|  <p>C16</p> |  <p>C17</p> |  <p>C19</p> | 10 |
|  <p>C18</p> |  <p>C20</p> |  <p>C21</p> | 20 |
|  <p>C22</p> |  <p>C23</p> |  <p>C24</p> | 30 |
|  <p>C25</p> |  <p>C26</p> |  <p>C27</p> | 40 |

| | | | |
|--|--|---|----|
|  <p>C28</p> |  <p>C29</p> |  <p>C30</p> | 10 |
|  <p>C31</p> |  <p>C32</p> |  <p>C33</p> | 20 |
|  <p>C34</p> |  <p>C35</p> |  <p>C36</p> | 30 |
|  <p>C37</p> |  <p>C38</p> |  <p>C39</p> | 40 |
|  <p>C40</p> |  <p>C41</p> |  <p>C42</p> | |

| | | | |
|--|--|---|----|
|  <p>C43</p> |  <p>C44</p> |  <p>C45</p> | 10 |
|  <p>C46</p> |  <p>C47</p> |  <p>C48</p> | 20 |
|  <p>C49</p> |  <p>C50</p> |  <p>C51</p> | 30 |
|  <p>C52</p> |  <p>C53</p> |  <p>C54</p> | 40 |
|  <p>C55</p> |  <p>C56</p> |  <p>C57</p> | |

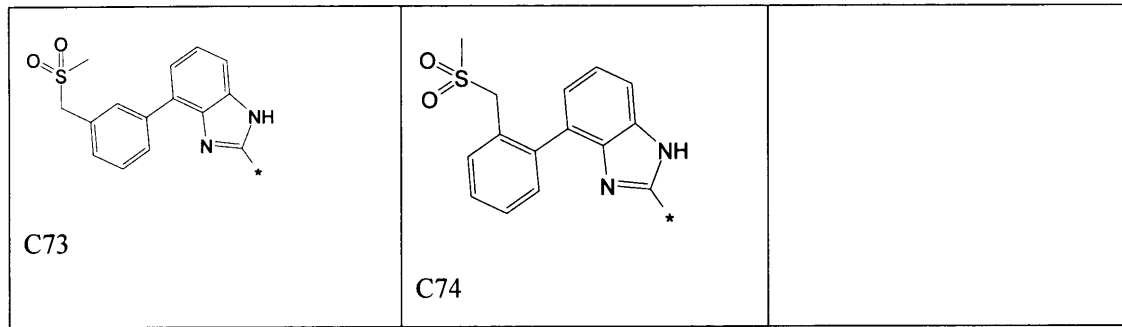
| | | |
|--|--|---|
|  C58 |  C59 |  C60 |
|  C61 |  C62 |  C63 |
|  C64 |  C65 |  C66 |
|  C67 |  C68 |  C69 |
|  C70 |  C71 |  C72 |

10

20

30

40



10

当然のことであるが、表中に示されるベンゾイミダゾール構造はそれぞれ2つの互変異性型で存在し得る。1種の互変異性体のみが示されているが、特定の構造に対する言及は、文脈上他の意味に解す場合を除き、両方の互変異性体に対して言及するように意図される。

表3の範囲内の基の好ましい1セットは、基C1~C19から成る。

表3における好ましい基の別のセットは、C1、C7、C9、C10、C11およびC14から成る。

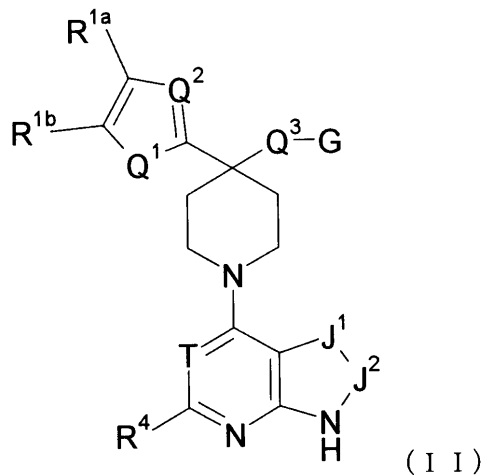
【0160】

式(I)の具体的かつ好ましいサブグループ

式(I)の化合物の1サブグループは、一般式(II)で表される：

20

【化10】



30

またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN-オキシドであり、式中、

Tは、Nまたは基CR⁵であり；

J¹-J²は、N=C(R⁶)、(R⁷)C=N、(R⁸)N-C(O)、(R⁸)₂C-C(O)、N=Nおよび(R⁷)C=C(R⁶)から選ばれる基を表し；

Q¹は、NH、SまたはOであり；

Q²は、NまたはCHであり；

40

Q³は、結合であるか1~3個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、ここで前記リンカー基の炭素原子は、フッ素およびヒドロキシから選ばれる1個以上の置換基を場合により有してもよく(但し、存在する場合にはヒドロキシ基は、G基に対して位の炭素原子には位置しない)；

Gは、NR²R³、CNおよびOHから選ばれ；

R^{1a}およびR^{1b}は同一または異なって、それぞれ水素または置換基R¹⁰であるか、あるいはR^{1a}およびR^{1b}はこれらが結合する炭素原子と共に、6員アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し、ここで前記アリアルまたはヘテロアリアル環は、1個以上の置換基R¹⁰で置換されていてもよく(但し、Q¹がSまたはOであり、R^{1a}およびR^{1b}がそれぞれ水素またはR¹⁰である場合、Q²はNである)；

50

R^2 および R^3 は独立して、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから選ばれ、ここで前記ヒドロカルビルおよびアシル基は、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシ、単環式もしくは二環式アリール基、または単環式もしくは二環式ヘテロアリール基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよく；あるいは、

R^2 および R^3 はこれらが結合する窒素原子と共に、イミダゾール基と、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基とから選ばれる環式基を形成し；あるいは、

R^2 および R^3 のうち一方は、これらが結合する窒素原子および基 Q^3 からの 1 個以上の原子と共に、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基を形成し；ならびに、

R^4 、 R^6 および R^8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノ、 $CONH_2$ 、 CF_3 および NH_2 から選ばれ；

R^5 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノ、および CF_3 から選ばれ；ならびに

R^{10} は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれ、ここで R^a は、結合、O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビルから選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1 C(X^2)X^1$ により場合により置換されていてもよく；

R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれ；ならびに

X^1 は、O、S または NR^c であり、 X^2 は、= O、= S または = NR^c である。

【0161】

式 (II) では、T、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Q^3 、G、 J^1 および J^2 に関する具体的および好ましい値は、式 (I) に関して上記で定義された通りである。

式 (II) では、 Q^1 は NH、S または O であり、 Q^2 は N または CH である。

好ましくは、 Q^1 は NH または O である。

好ましくは、 Q^2 は N である。

【0162】

一実施形態では、 Q^1 は NH、S または O であり、 Q^2 は N である。

さらなる実施形態では、 Q^1 は NH または O であり、 Q^2 は N である。

別の実施形態では、 Q^1 は NH であり、 Q^2 は N である。

別の実施形態では、 Q^1 は O であり、 Q^2 は N である。

【0163】

式 (II) の化合物の 1 サブグループは一般式 (III) で表される：

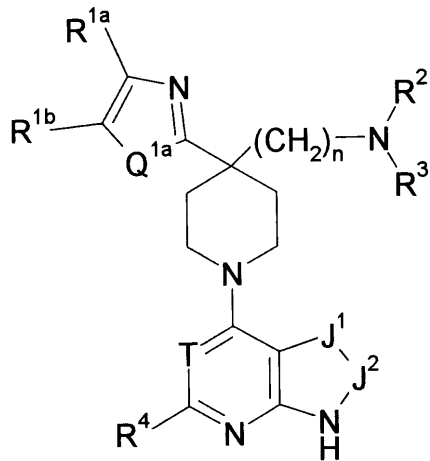
10

20

30

40

【化 1 1】



(I I I)

10

あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN - オキシドであり、式中、 Q^{1a} はNHまたはOであり； n は0、1または2であり；かつ R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 T 、 J^1 および J^2 は、式(I)および(II)ならびにそのサブグループ、例および好ましい選択肢に関して本明細書で定義されたとおりである。

【0164】

一実施形態では、 Q^{1a} はNHである。

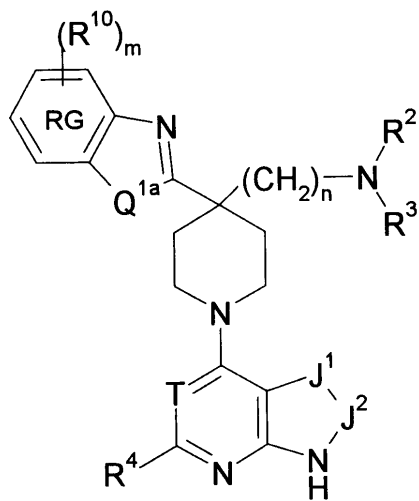
別の実施形態では、 Q^{1a} はOである。

20

【0165】

式(III)の範囲内では、化合物の1サブグループは式(IV)で表される：

【化 1 2】



(I V)

30

あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN - オキシドであり、式中、 Q^{1a} は、NHまたはOであり；環RGは、ベンゼンまたはピリジン環であり； m は、0、1または2であり； n は、0、1または2であり；かつ R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、 T 、 J^1 および J^2 は、式(I)ならびにそのサブグループ、例および好ましい選択肢に関して本明細書で定義されたとおりである。

40

【0166】

一実施形態では、 Q^{1a} はNHである。

この実施形態の範囲内では、化合物の1グループでは、(i) RGはベンゼン環であり、化合物の別のグループでは、(ii) RGはピリジン環である。

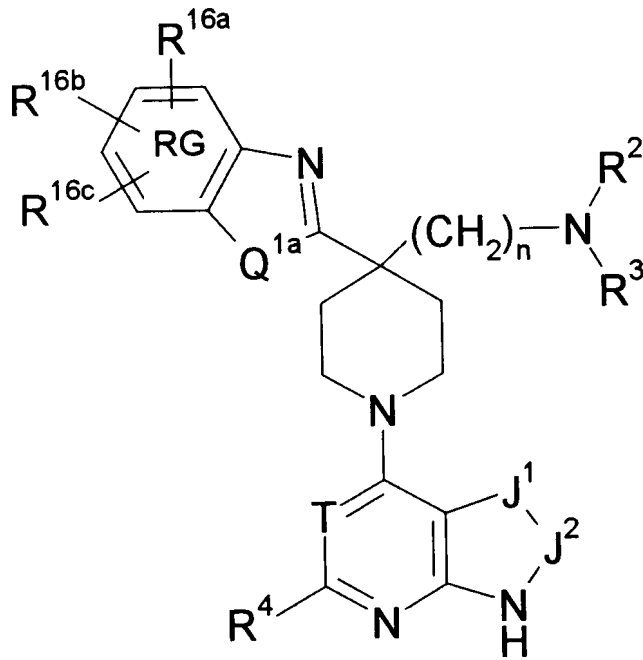
別の実施形態では、 Q^{1a} はOである。

【0167】

式(IV)の範囲内では、好ましい化合物の1グループは式(IV⁰)で表される：

50

【化 1 3】

(I V⁰)

10

20

あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN - オキシドであり、式中、n、T、Q^{1a}、J¹ - J²、R²、R³およびR⁴は、式(I)ならびにそのサブグループ、例および好ましい選択肢に関して本明細書で定義されたとおりであり、

R^{16a}は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素、塩素および臭素）；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ - C₁ - 4 - アルキルアミノまたはジ - C₁ - 4 - アルキルアミノ（前記モノ - C₁ - 4 - アルキルアミノおよびジ - C₁ - 4 - アルキルアミノ基のC₁ - 4 - アルキル部分は、ヒドロキシ（ - ヒドロキシ以外）、C₁ - 2アルコキシ、アミノ、モノ - C₁ - 2 - アルキルアミノ、ジ - C₁ - 2 - アルキルアミノ、C₁ - 2アシルアミノにより置換されていてもよい）；
- ・置換されていてもよいC₁ - 4アルキル（例えば、メチル）；
- ・置換されていてもよいC₁ - 4アルコキシ（例えば、メトキシ）基；
- ・置換されていてもよいC₁ - 4アルキルチオ（前記C₁ - 4アルキル、C₁ - 4アルコキシおよびC₁ - 4アルキルチオ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C₁ - 2アシルオキシ、C₁ - 2アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ - C₁ - 4 - アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 - アルキルアミノおよびC₁ - 4アシルアミノから選ばれる）；
- ・基R^{c y c'}；
- ・基O - R^{c y c'}；
- ・基(O)^r - (CH₂)^t - R^{c y c'}から選ばれ、ここでrは0または1であり；tは0、1または2であり；

R^{c y c'}は：

- ・C₁ - 4アルキル、C₁ - 4アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C₁ - 4 - アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 - アルキルアミノ、C₁ - 4アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ - C₁ - 4 - アルキルアミノスルホニル、ジ - C₁ - 4 -

50

アルキルアミノスルホニルまたは C_{1-4} -アルキルスルホニルより置換されていてもよい5～6員アリアルまたはヘテロアリアル環；あるいは

・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい3～7員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環であり；

R^{16b} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・シアノ；
- ・トリフルオロメチル；
- ・トリフルオロメトキシ；
- ・ジフルオロメトキシ；
- ・アミノ；
- ・ C_{1-4} アルキルアミノ；
- ・ジ- C_{1-4} アルキルアミノ；
- ・ C_{1-4} アルキル；および
- ・ C_{1-4} アルコキシから選ばれ；かつ

10

20

R^{16c} は：

- ・水素；
- ・フッ素；
- ・塩素；および
- ・メチルから選ばれる。

【0168】

ある一般的な実施形態では、 R^{16a} は、上記の R^{16a} の定義で列挙した部分のそれぞれから選ぶことができる（但し、 R^{16a} が基 $(O)_r - (CH_2)_t - R^{cy'c'}$ の場合、 r は0である）。

【0169】

別の一般的な実施形態では、 R^{16a} は、上記の R^{16a} の定義で列挙した部分のそれぞれから選ぶことができる（但し、 R^{16a} が基 $(O)_r - (CH_2)_t - R^{cy'c'}$ の場合、 r は1である）。

30

【0170】

式 (IV^0) では、典型的には、 R^{16a} 、 R^{16b} および R^{16c} の少なくとも1つは水素である。

【0171】

化合物の1サブセット、あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキシドにおいて：

R^{16a} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・フッ素；
- ・塩素；
- ・臭素；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ- C_{1-4} -アルキルアミノまたはジ- C_{1-4} -アルキルアミノ（前記モノ- C_{1-4} -アルキルアミノおよびジ- C_{1-4} -アルキルアミノ基の C_{1-4} -アルキル部分は、ヒドロキシ（ - ヒドロキシ以外）、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -

40

50

2 - アルキルアミノ、ジ - C_{1-2} - アルキルアミノ、 C_{1-2} アシルアミノにより置換されているとしてもよい) ;

- ・置換されているとしてもよい C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) ;
- ・置換されているとしてもよい C_{1-4} アルコキシ (例えば、メトキシ) 基 ;
- ・置換されているとしてもよい C_{1-4} アルキルチオ (前記 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルチオ基に関する任意の置換基は、フッ素、メトキシ、アミノ、モノ - C_{1-2} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-2} - アルキルアミノおよび C_{1-2} アシルアミノから選ばれる) ;

・基 $R^{c y c}$;

・基 $O - R^{c y c}$; ならびに

・基 $(CH_2)_t - R^{c y c}$ から選ばれ、ここで t は 0、1 または 2 であり、 $R^{c y c}$ は :

・置換されているとしてもよいフェニルあるいは O、N および S (より好ましくは O および N) から選ばれる 1 または 2 個のヘテロ原子環員を含む置換されているとしてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環 (前記フェニル基およびヘテロアリアル環に関する任意の置換基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C_{1-2} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-2} - アルキルアミノ、 C_{1-2} アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ - C_{1-2} - アルキルアミノスルホニル、ジ - C_{1-2} - アルキルアミノスルホニルまたは C_{1-2} - アルキルスルホニルから選ばれる) ;

・O、N および S から選ばれる最大 2 個までのヘテロ原子環員を含み、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されているとしてもよい 4 ~ 6 員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環であり ;

R^{16b} は :

・水素 ;

・ヒドロキシ ;

・フッ素 ;

・塩素 ;

・ C_{1-4} アルキル ; および

・ C_{1-4} アルコキシから選ばれ ; かつ

R^{16c} は下記のものから選ばれる :

・水素 ;

・フッ素 ;

・塩素 ; および

・メチルから選ばれる。

【0172】

R^{16a} が基 $R^{c y c}$ である場合、これは、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、N - メチルピペラジン、モルホリン、チオモルホリンならびにチオモルホリンの S - オキシドおよび S, S - ジオキシドなどの非芳香族基であり得、あるいはこれは、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリルなどの単環式芳香族基であり得、これら各単環式芳香族基は、メトキシ、メチル、メチルスルホニル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシにより置換されているとしてもよい。

【0173】

R^{16a} が基 $R^{c y c}$ である場合、 R^{16b} は好ましくは、水素、フッ素、塩素、メトキシまたはメチルから選ばれ、 R^{16c} は好ましくは水素である。より好ましくは、 R^{16b} は水素である。

10

20

30

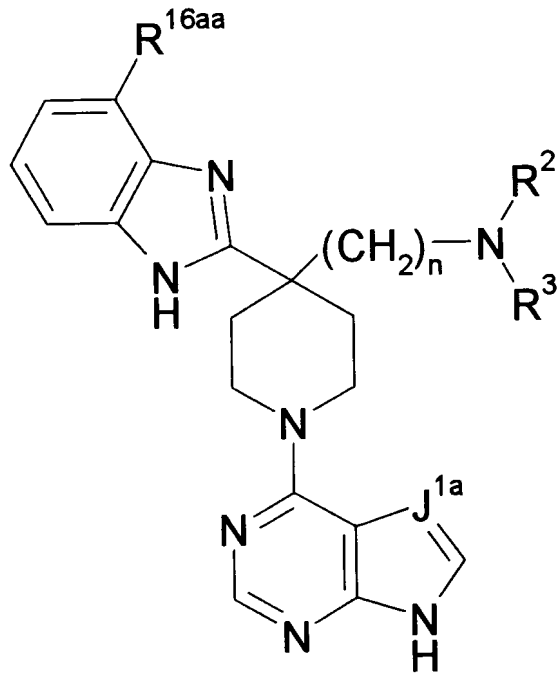
40

50

【 0 1 7 4 】

式 (I V⁰) の範囲内の化合物の別のサブセットは、式 (I V^{0 0}) により表わすことができる：

【 化 1 4 】

(I V⁰⁰)

10

20

あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシドであり、ここで n、R² および R³ は、本明細書で定義されたとおりであり； J^{1a} は、CH または N であり； R^{16aa} は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリルおよびピラゾリルから選ばれる単環式芳香族基であり、これら各単環式芳香族基は、メトキシ、メチル、アミノスルホニル、メチルスルホニル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシにより置換されていてもよい。

30

【 0 1 7 5 】

単環式芳香族基 R^{16aa} の 1 具体的サブセットは、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成り、これら各単環式芳香族基は、メトキシ、メチル、メチルスルホニル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシにより置換されていてもよい。

【 0 1 7 6 】

好ましくは、R^{16aa} は、フェニル、フラニルおよびピラゾリルから選ばれる置換されていてもよい単環式芳香族基である。化合物のこのサブセットでは、J^{1a} は好ましくは CH である。

【 0 1 7 7 】

R^{16aa} が、基 R^{cy c'}、O - R^{cy c'} または (CH₂)_t - R^{cy c'} 以外である (あるいは基 R^{cy c''}、O - R^{cy c''} または (O)_r - (CH₂)_t - R^{cy c''} 以外である) 場合、R^{16aa}、R^{16b} および R^{16c} の具体的な組合せは、R^{16c} が水素であり、R^{16a} が、水素、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₃ アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、ジ - C₁₋₂ アルキルアミノスルホニル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオから選ばれ、R^{16b} が、水素、フッ素およびメチルから選ばれるものである。

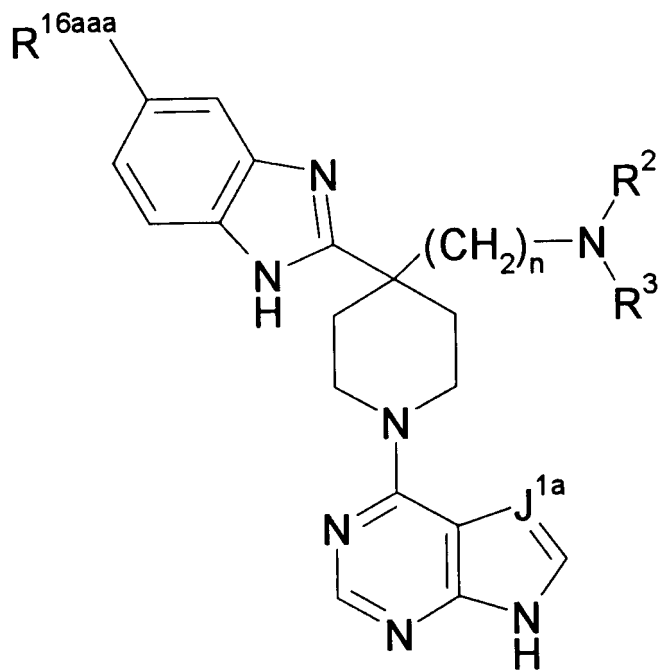
40

【 0 1 7 8 】

R^{16aa} が、基 R^{cy c'}、O - R^{cy c'} または (CH₂)_t - R^{cy c'} 以外である (あるいは基 R^{cy c''}、O - R^{cy c''} または (O)_r - (CH₂)_t - R^{cy c''} 以外である) 化合物の 1 サブセットは式 (I V^{0 0 0}) により表わされる：

50

【化 15】



10

20

あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN - オキシドであり、ここでn、R²およびR³は、本明細書で定義されたとおりであり；J^{1a}は、CHまたはNであり；またR^{16aaa}は、水素、フッ素、塩素、臭素、C₁ - ₃アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、ジ - C₁ - ₂アルキルアミノスルホニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルチオから選ばれる。好ましくは、R^{16aaa}は、水素、メチル、フッ素、塩素および臭素から選ばれる。

【0179】

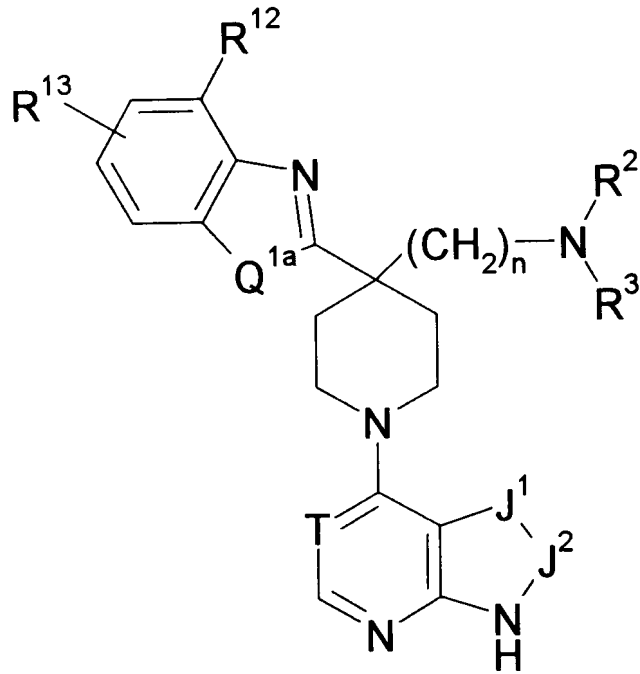
式(IV⁰)の範囲内の化合物の上記実施形態およびサブセットのそれぞれでは、Q^{1a}はNHまたはOである。一実施形態では、Q^{1a}はNHである。別の実施形態では、Q^{1a}はOである。

30

【0180】

式(IV)の範囲内で、好ましい化合物の別のグループは式(IVa)により表わされる：

【化 16】



10

20

あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキッドであり、ここでn、T、Q^{1a}、J¹-J²、R²およびR³は、式(I)ならびにそのサブグループ、例および好ましい選択肢に関して本明細書で定義されたとおりであり；

R^{1,2}は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ-C₁₋₄-アルキルアミノまたはジ-C₁₋₄-アルキルアミノ（前記モノ-C₁₋₄-アルキルアミノおよびジ-C₁₋₄-アルキルアミノ基のC₁₋₄-アルキル部分は、ヒドロキシ（-ヒドロキシ以外）、C₁₋₂-アルコキシ、アミノ、モノ-C₁₋₂-アルキルアミノ、ジ-C₁₋₂-アルキルアミノ、C₁₋₂-アシルアミノにより置換されていてもよい）；
- ・置換されていてもよいC₁₋₄-アルキル（例えば、メチル）；
- ・置換されていてもよいC₁₋₄-アルコキシ（例えば、メトキシ）基（前記C₁₋₄-アルキルおよびC₁₋₄-アルコキシ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、C₁₋₂-アシルオキシ、C₁₋₂-アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ-C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-C₁₋₄-アルキルアミノおよびC₁₋₄-アシルアミノから選ばれる）；ならびに
- ・基(CH₂)_t-R^{c y c'}から選ばれ、ここでtは0、1または2であり、R^{c y c'}は：
 - ・C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄-アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ-C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-C₁₋₄-アルキルアミノまたはC₁₋₄-アシルアミノにより置換されていてもよい5~6員アリアルまたはヘテロアリアル環；
 - ・C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄-アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ-C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-C₁₋₄-アルキルアミノ、C₁₋₄-アシルアミノまたはC₁₋₄-アルコシカルボニルにより置換されていてもよい3~7員非芳香族

30

40

50

炭素環式またはヘテロ環式環であり；かつ

R^{1 3} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・シアノ；
- ・トリフルオロメチル；
- ・トリフルオロメトキシ；
- ・ジフルオロメトキシ；
- ・アミノ；
- ・メチルアミノ；
- ・ジメチルアミノ；
- ・メチル；および
- ・メトキシから選ばれる。

10

【0181】

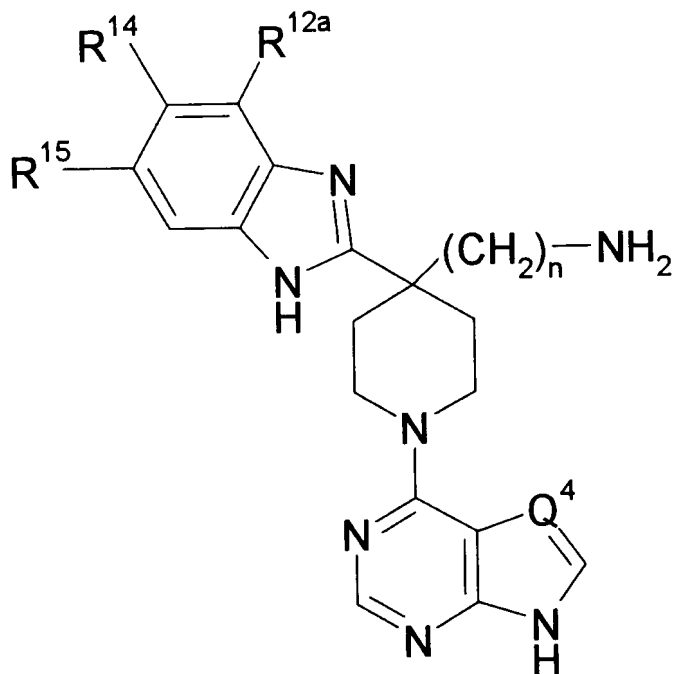
式（III）（IV）（IV⁰）および（IVa）のそれぞれの範囲内では、部分NR²R³は好ましくはアミノまたはメチルアミノであり、最も好ましくはアミノである。

【0182】

式（IVa）の範囲内の化合物の好ましい1サブグループは、式（IVb）により表わすことができる；

20

【化17】



30

（IVb）

40

あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキシドであり、ここでQ⁴は、NまたはCHであり；nは、0または1であり；R^{1 2 a}は、水素、フッ素および塩素から選ばれ；R^{1 4}は、水素、フッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ばれ；R^{1 5}は、水素およびフッ素から選ばれる（但し、R^{1 2 a}、R^{1 4}およびR^{1 5}の少なくとも1つは水素である）。

【0183】

式（IVb）の範囲内では、化合物の具体的なサブグループは：

（i）R^{1 4}が、水素、塩素、メチルまたはメトキシであり、R^{1 5}が水素であり、R^{1 2 a}が水素である；

（ii）R^{1 4}が水素であり、R^{1 5}が水素であり、R^{1 2 a}がメトキシである；ならび

50

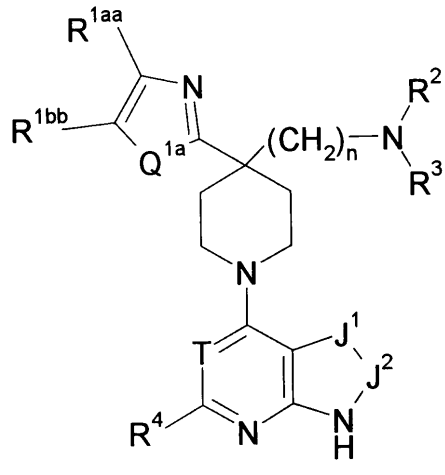
に

(i i i) R^{14} が水素であり、 R^{15} がフッ素であり、 R^{12a} がフッ素である化合物である。

【0184】

式 (I I I) の範囲内の化合物の別のサブグループは、式 (V) により表わすことができる：

【化18】



10

20

式中、 R^{1aa} は、水素または置換基 R^{10} であり； R^{1bb} は、水素または置換基 R^{10} であり； Q^{1a} は、NHまたはOであり； n は、0、1または2であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、 T 、 J^1 および J^2 は、式 (I) ならびにそのサブグループ、例および好ましい選択肢に関して本明細書で定義されたとおりである。

【0185】

式 (V) の範囲内の化合物の1サブグループでは、 R^{1aa} および R^{1bb} のうちの一方は、水素、メチル、塩素、シアノ、フッ素またはトリフルオロメチルであり、 R^{1aa} および R^{1bb} の他方は、本明細書で定義される1個以上の置換基 R^{10} により置換されていてもよい5または6員アリールまたはヘテロアリール基である。このサブグループの範囲内では、好ましくは、 R^{1aa} および R^{1bb} のうちの一方は、水素またはメチルであり、 R^{1aa} および R^{1bb} の他方は、置換されていてもよいフェニル基（例えば、非置換フェニル基）である。

30

【0186】

式 (I I)、(I I I)、(I V)、(I V⁰)、(I V a) および (V) のそれぞれの範囲内では、 T は好ましくは窒素であり、 R^4 は好ましくは水素である。 Q^{1a} はNHまたはOであり得る。一実施形態では、 Q^{1a} はNHである。別の実施形態では、 Q^{1a} はOである。

【0187】

式 (I I)、(I I I)、(I V)、(I V⁰)、(I V a) および (V) のそれぞれの範囲内では、 $J^1 - J^2$ は好ましくは、 $N = CH$ 、 $HC = N$ 、 $HN - C(O)$ 、 $H_2C - C(O)$ 、 $HC = CH$ 、 $(Cl)C = CH$ 、 $(Br)C = CH$ および $(CH_3)C = CH$ から選ばれる。より好ましくは、 $J^1 - J^2$ は $N = CH$ および $HC = CH$ から選ばれる。

40

【0188】

式 (I I)、(I I I)、(I V)、(I V⁰)、(I V a) および (V) のそれぞれの範囲内の化合物の1サブセットでは、 T は窒素であり、 R^4 は水素であり、 $J^1 - J^2$ は $N = CH$ である。

【0189】

式 (I I)、(I I I)、(I V)、(I V⁰)、(I V a) および (V) のそれぞれの範囲内の化合物の別のサブセットでは、 T は窒素であり、 R^4 は水素であり、 $J^1 - J^2$

50

² は HC = CH である。

【0190】

誤解を避けるため記述すると、R基のそれぞれ的一般かつ具体的な好ましい選択肢、実施態様および例は、他のR基および/またはJ¹ - J² および/または環Eおよび/またはTおよび/またはQ¹ および/またはQ² および/またはQ³ のそれぞれ的一般かつ具体的な好ましい選択肢、実施態様および例と組み合わせることができ、このような組み合わせは全て本発明に包含されると理解すべきである。

【0191】

式(I)の化合物を構成する種々の官能基および置換基は、典型的には式(I)の化合物の分子量が1000を超えないように選択される。より通常は、前記化合物の分子量は750未満、例えば、700未満、または650未満、または600未満、または550未満である。より好ましくは、分子量は525未満、例えば、500以下である。

10

【0192】

本発明の具体的な化合物は、下記実施例において記載されるとおりである。

【0193】

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

この節では、本願の他の全ての節と同様、文脈上他の意味に解す場合を除き、式(I)に対する言及は、本明細書で定義される式(II)、(III)(IV)(Va)(Vb)および(V)ならびにその全てのサブグループ、好ましい選択肢および例を包含する。

20

【0194】

特に断りのない限り、具体的な化合物への言及は、例えば、以下に検討されるそのイオン、塩、溶媒和物、および保護された形態も含む。

【0195】

式(I)の多くの化合物は、塩の形態で、例えば、酸付加塩、または特定の場合にはカルボン酸塩、スルホン酸塩およびリン酸塩のような有機および無機塩基の塩で存在し得る。全てのこのような塩が本発明の範囲内であり、式(I)の化合物への言及には前記化合物の塩の形態を含む。本出願の既出の節のように、式(I)に対する全ての言及は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、式(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)および(V)ならびにそれらのサブグループにも言及していると解釈すべきである。

30

【0196】

塩の形態は、「医薬用塩：特性、選択および使用(Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)」、ハインリヒスタール(P. Heinrich Stahl)(編者)、カミールワーマス(Camille G. Wermuth)(編者)、ISBN: 3-90639-026-8、ハードカバー、388ページ、2002年8月に記載の方法に従い、選択および製造されてもよい。例えば、ある塩形態が不溶性または難溶性である有機溶媒に遊離塩基を溶解し、次いで必要な酸を適切な溶媒に添加して溶液から塩を析出させることで、酸付加塩を調製してもよい。

40

【0197】

酸付加塩は、無機および有機双方の様々な酸と形成されてもよい。酸付加塩の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸(例えば、L-アスコルビン酸)、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)-ショウノウ酸、ショウノウ-スルホン酸、(+)-(1S)-ショウノウ-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸(例えば、D-グルクロン酸)、グルタミン酸(例えば、L-グルタミン酸)、-オキシグルタル酸、グリコール酸

50

、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸（例えば、(+) - L - 乳酸および(±) - DL - 乳酸）、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸（例えば、ナフタレン - 2 - スルホン酸）、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、トルエンスルホン酸（例えば、p - トルエンスルホン酸）、ウンデシレン酸および吉草酸からなる群から選ばれる酸と、ならびにアシル化アミノ酸および陽イオン交換樹脂と形成された塩が挙げられる。

10

【0198】

酸付加塩の具体的な1グループは、塩酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロパン酸、ブタン酸、マロン酸、グルクロン酸、およびラクトビオン酸と形成された塩を含む。このグループの塩の範囲内では、塩のサブセットは、塩酸または酢酸と形成された塩を含む。

【0199】

酸付加塩の別のグループは、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、クエン酸、DL - 乳酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、馬尿酸、塩酸、グルタミン酸、DL - リンゴ酸、メタンスルホン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、および酒石酸から形成された塩を含む。

20

【0200】

本発明の化合物は、塩が形成される酸のpKaに応じてモノ塩またはジ塩として存在してもよい。より強い酸において、NR²R³基中の窒素原子だけでなく塩基性であるピラゾールの窒素も塩生成に関与してもよい。例えば、酸のpKaが約3未満である場合（例えば、塩酸、硫酸、またはトリフルオロ酢酸などの酸の場合）、本発明の化合物は、典型的には2モル当量の酸と塩を形成する。

【0201】

例えば、化合物がアニオン性であるかまたはアニオン性となり得る官能基（例えば、-COOHは-COO⁻となり得る）を有していれば、塩は適切なカチオンと形成される。適切な無機カチオンの例としては、限定されるものではないが、Na⁺およびK⁺などのアルカリ金属イオン、Ca²⁺およびMg²⁺などのアルカリ土類カチオンならびにAl³⁺などの他のカチオンが挙げられる。適切な有機カチオンの例としては、限定されるものではないが、アンモニウムイオン（すなわち、NH₄⁺）および置換アンモニウムイオン（例えば、NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺）が挙げられる。いくつかの適切な置換アンモニウムイオンの例としては、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミン、ならびにリジンおよびアルギニンなどのアミノ酸から誘導されるものがある。一般的な四級アンモニウムイオンの例としてはN(CH₃)₄⁺がある。

30

40

【0202】

式(I)の化合物はアミン官能基を含む場合、例えば、当業者に周知の方法に従いアルキル化剤との反応により、四級アンモニウム塩を形成し得る。このような四級アンモニウム化合物は式(I)の範囲内である。

【0203】

本発明の化合物の塩形態は、典型的には薬学上許容される塩であり、薬学上許容される塩の例は、ベルジュ(Berge)ら、1977年、「薬学的許容塩(Pharmaceutically Acceptable Salts)」、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカルサイエンス(J. Pharm.

50

Sci.)、第66巻、1~19ページで検討されている。しかしながら、薬学上許容されない塩も中間体として調製してから、薬学上許容される塩へ変換してもよい。このような薬学上許容されない塩形態も、例えば、本発明の化合物の精製または分離に際して有用なことがある、本発明の一部を形成する。

【0204】

アミン官能基を含む式(I)の化合物はまたN-オキシドを形成してもよい。アミン官能基を含む式(I)の化合物に対する本明細書での言及にはN-オキシドも含まれる。

【0205】

化合物がいくつかのアミン官能基を含む場合、1または2個以上の窒素原子が酸化されてN-オキシドを形成してもよい。N-オキシドの具体例としては、三級アミンの、または含窒素ヘテロ環の窒素原子の、N-オキシドである。

10

【0206】

N-オキシドは、過酸化水素または過酸(例えば、ペルオキシカルボン酸)などの酸化剤で対応するアミンを処理することにより形成できる、例えば、「機能化学特論(Advanced Organic Chemistry)」、ジェリーマーチ(Jerry March)、第4版、ワイリーインターサイエンス(Wiley Interscience)、ページ、参照。より具体的にはN-オキシドは、デディー(L.W. Deady)、「シンセティックコミュニケーションズ(Syn. Comm.)」、1977年、7、509-514)の方法により調製することができ、この方法ではアミン化合物を、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中でm-クロロペルオキシ安息香酸(MCPBA)と反応させる。

20

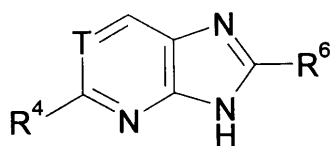
【0207】

式(I)の化合物は、多くの異なる幾何異性体および互変異性体形態で存在する可能性があり、式(I)の化合物への言及は全てのそのような形態を含む。誤解を避けるために記載すると、化合物がいくつかの幾何異性体または互変異性体形態の1つで存在し得、1つのみが特に記載または示されていたとしても、他の全てが式(I)に含まれる。

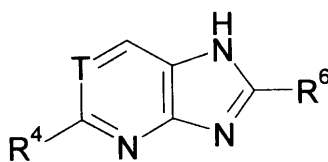
【0208】

例えば、 $J^1 - J^2$ が $N = CR^6$ である場合、前記二環式基に関して互変異性体AおよびBが可能である。

【化19】



A

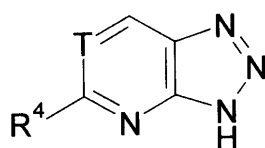


B

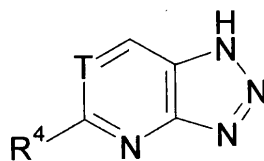
30

$J^1 - J^2$ が $N = N$ である場合、前記二環式基に関して互変異性体CおよびDが可能である。

【化20】



C



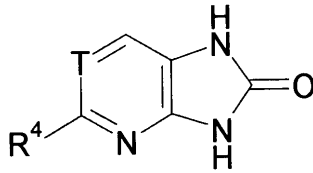
D

40

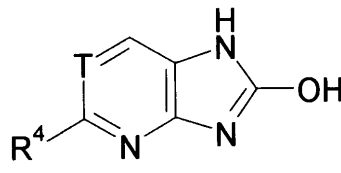
$J^1 - J^2$ が $HN - CO$ である場合、前記二環式基に関して互変異性体E、FおよびGが可能である。

50

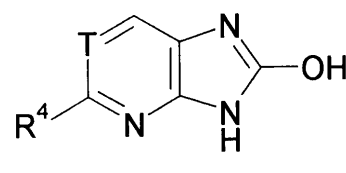
【化 2 1】



E



F



G

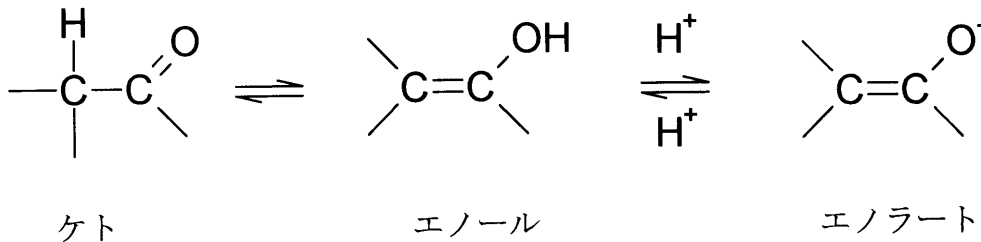
全てのこのような互変異性体が式 (I) に包含される。

10

【 0 2 0 9】

互変異性体の他の例としては、例えば、下記の互変異性体の対：ケト/エノール（下記に示す）、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、およびニトロ/アシニトロのようなケト - 、エノール - およびエノラート形態が挙げられる。

【化 2 2】



20

式 (I) の化合物は 1 個以上のキラル中心を含み、2 個以上の光学異性体の形態で存在し得る場合、式 (I) の化合物に対する言及は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、個別の光学異性体または 2 種以上の光学異性体の混合物（例えば、ラセミまたはスカレミ混合物）として、その全ての光学異性体（例えば、エナンチオマー、エピマー、およびジアステレオアイソマー）を含む。

【 0 2 1 0】

30

光学異性体はそれらの光学活性により（すなわち、+ および - 異性体、または d および l 異性体として）特徴付けおよび同定されるか、あるいはカーン (Cahn)、インゴールド (Ingold) およびプレログ (Prelog) により開発された「R および S」命名法を用いて絶対立体化学に基づき特徴付けられてもよい、機能化学特論 (Advanced Organic Chemistry)、ジェリーマーチ (Jerry March)、第 4 版、ジョンワイリー & サンズ、ニューヨーク、1992 年、109 - 114 ページ参照、およびカーン、インゴールド & プレログ (Cahn, Ingold & Prelog)、アングヴァンテケミーインターナショナルエディション (Angew. Chem. Int. Ed.)、Engl., 1966 年、5、385 - 415 参照。

【 0 2 1 1】

光学異性体はキラルクロマトグラフィー（キラル担体上のクロマトグラフィー）を含めた多くの技術により分離でき、このような技術は当業者において周知である。

40

【 0 2 1 2】

キラルクロマトグラフィーの代わりに、(+) - 酒石酸、(-) - ピログルタミン酸、(-) - ジ - トルオイル - L - 酒石酸、(+) - マンデル酸、(-) - リンゴ酸、および (-) - ショウノウスルホン酸などのキラル酸でジアステレオアイソマー塩を形成し、優先的結晶化によりジアステレオアイソマーを分離し、次いで塩を解離させて、遊離塩基の個々のエナンチオマーを得ることによって、光学異性体を分離することができる。

【 0 2 1 3】

式 (I) の化合物が 2 種以上の光学異性体として存在する場合、一对のエナンチオマーのうち一方のエナンチオマーは、例えば、生物活性に関して、他方のエナンチオマーより

50

有益であることがある。したがって、特定の状況下では、一对のエナンチオマーのうち一方のみ、または複数のジアステレオアイソマーのうち1種のみを治療剤として用いることが望ましい。したがって、本発明は、式(I)の化合物の少なくとも55%（例えば、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%）が単一の光学異性体（例えば、エナンチオマーまたはジアステレオアイソマー）として存在している1個以上のキラル中心を有する式(I)の化合物を含有する組成物を提供する。1つの一般的な実施形態において、式(I)の化合物の総量の99%以上（例えば、実質的に全て）が、単一の光学異性体（例えば、エナンチオマーまたはジアステレオアイソマー）として存在していてもよい。

【0214】

本発明の化合物は、1個以上の同位体置換を有する化合物を包含し、特定の元素に対する言及はその範囲内にその元素の全ての同位体を含む。例えば、水素に対する言及はその範囲内に ^1H 、 ^2H (D) および ^3H (T) を含む。同様に、炭素および酸素に対する言及はそれらの範囲内にそれぞれ ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C ならびに ^{16}O および ^{18}O を含む。

【0215】

これらの同位体は放射性であっても非放射性であってもよい。本発明の一実施態様では、前記化合物は放射性同位体を含まない。このような化合物は治療用として好ましい。しかしながら、別の実施態様では、化合物は1個以上の放射性同位体を含んでもよい。このような放射性同位体を含む化合物は診断の場合に有用であり得る。

【0216】

カルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のカルボン酸エステルおよびアシルオキシなどのエステルも式(I)に包含される。本発明の一実施形態において、式(I)はその範囲内にカルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のエステルを含む。本発明の別の実施形態では、式(I)はその範囲内にカルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のエステルを含まない。エステルの例としては、基 - C(=O)OR（ここでRは、エステル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である）を含む化合物が挙げられる。エステル基の具体例としては、限定されるものではないが、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃ および -C(=O)OPh が挙げられる。アシルオキシ（逆エステル）基の例は、-OC(=O)R（ここでRは、アシルオキシ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である）で表される。アシルオキシ基の具体例としては、限定されるものではないが、-OC(=O)CH₃（アセトキシ）、-OC(=O)CH₂CH₃、-OC(=O)C(CH₃)₃、-OC(=O)Ph および -OC(=O)CH₂Ph が挙げられる。

【0217】

また、式(I)には、化合物の任意の多形相、溶媒和物（例えば、水和物）、化合物の錯体（例えば、シクロデキストリンなどの化合物との包接錯体または包接化合物、あるいは金属との錯体）、および化合物のプロドラッグが含まれる。「プロドラッグ」とは、例えば、生体内で式(I)の生物活性化合物に変換される任意の化合物を意味する。

【0218】

例えば、いくつかのプロドラッグは、活性化合物のエステル（例えば、生理学的に許容される代謝上不安定なエステル）である。代謝の際、エステル基（-C(=O)OR）は開裂して活性薬物となる。このようなエステルは、例えば、親化合物におけるいずれかのカルボン酸基（-C(=O)OH）のエステル化により形成でき、適宜、親化合物中に存在する他のいずれの反応基を予め保護し、その後、必要に応じて脱保護する。

【0219】

このような代謝上不安定なエステルの例としては、式 - C(=O)OR のものが挙げられ、ここで、Rは：

10

20

30

40

50

C₁₋₇アルキル

(例えば、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-sBu、-iBu、-tBu)；

C₁₋₇アミノアルキル

(例えば、アミノエチル、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル、2-(4-モルホリノ)エチル)；および

アシルオキシ-C₁₋₇アルキル

(例えば、アシルオキシメチル；

アシルオキシエチル；

ピバロイルオキシメチル；

アセトキシメチル；

1-アセトキシエチル；

1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボニルオキシエチル；

1-(ベンゾイルオキシ)エチル；イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル；

1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル；

1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル；

シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル；

1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル；

(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル；

1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル；

(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル；および

1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル)である。

【0220】

また、一部のプロドラッグは酵素的に活性化されて活性化化合物を生じ、またある化合物はさらなる化学反応により活性化化合物を生じる(例えば、抗体指向性酵素プロドラッグ療法(ADEPT)、遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法(GDEPT)、ポリマー指向性酵素プロドラッグ療法(PDEPT)、リガンド指向性酵素プロドラッグ療法(LIDEP T)などの場合)。例えば、プロドラッグは糖誘導体または他のグリコシド複合体でもよく、またはアミノ酸エステル誘導体でもよい。

【0221】

式(I)の化合物の調製方法

この節では、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、式(I)の化合物に対する言及は、本明細書で定義される式(II)、(III)、(IV)およびそのそれぞれのサブグループを含む。

【0222】

さらなる態様では、本発明は本明細書で定義される式(I)の化合物の調製方法を提供する。

【0223】

式(I)の化合物は、式(X)の化合物と式(XI)の化合物との反応により調製することができ、ここで(X)および(XI)が適切に保護されていてもよく、T、J¹、J²、Q³、G、E、R¹~R⁵は上記と同義であり、Halはハロゲン、典型的には塩素またはフッ素である。

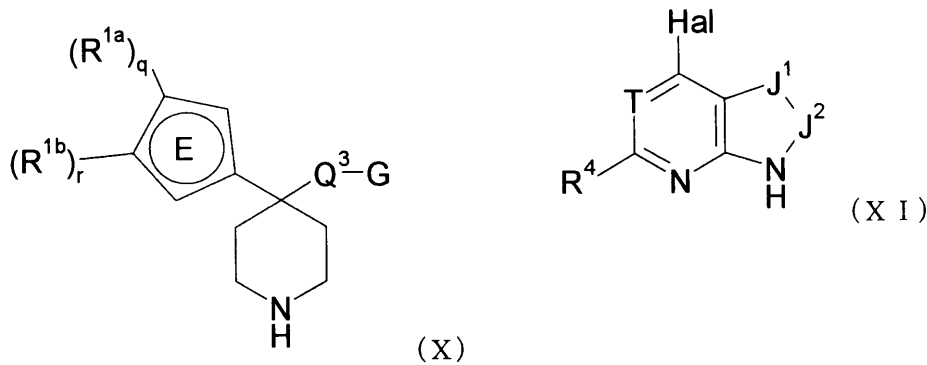
10

20

30

40

【化 2 3】



10

反応は典型的には、アルコール（例えば、エタノール、プロパノールまたは *n*-ブタノール）または *N*-メチルピロリジン-2-オンなどの極性溶媒中で高温、例えば、80 ~ 200 までの範囲の温度で、任意にトリエチルアミンなどの非干渉アミンの存在下で行なわれる。反応は、特に、所望の反応温度が溶媒の沸点を超える場合シールドチューブ中に行なわれてもよい。シールドチューブの例としては、ピアースケミカル（Pierce Chemical）社（ロックフォード、イリノイ州、米国）から入手可能な「リアクティブアル（Reacti-Vial）」が挙げられる。TがNである場合、反応は典型的には約100 ~ 130 の範囲の温度で行なわれるが、TがCHである場合、より高温、例えば、最大約160 が必要である可能性があり、したがって *N*-メチルピロリドン-2-オンまたはジメチルホルムアミドなどの高沸点溶媒を使用してもよい。一般に、反応混合物中に過剰の求核性アミンを使用することになる、かつ/またはトリエチルアミンなどの追加の非反応性塩基が含まれることになる。反応混合物の加熱は、通常的手段またはマイクロ波ヒーターの使用により達成されてもよい。

20

30

【0224】

TがCHである式(I)の化合物を調製するため、基CHの水素原子を、アミン(XVII)による塩素原子の求核置換を促進するために活性基と置換してもよい。活性基は典型的には求核置換反応に続いて除去することができるものである。このような活性基の1つとしては、加水分解および脱カルボキシル反応により除去することができるエトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルなどのエステル基がある。カルボン酸に対するエトキシカルボニルまたはメトキシカルボニル基の加水分解は典型的には、水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を用いて行なわれ、脱カルボキシル反応工程は典型的には、高温（例えば、150 ~ 190 ）に加熱することにより行なわれる。

【0225】

式(XI)の化合物は市販されており、また当業者に周知の方法により調製することができる。

【0226】

市販されている式(XI)の化合物としては、6-クロロ-9H-プリン、2-アミノ-6-クロロプリン、2-メチルチオ-6-クロロプリン、4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン、4-クロロ-1h-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、6-クロロ-2-メトキシ-7-デアザプリン、6-クロロ-7-デアザグアニン、4-クロロ-1h-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミン、7-クロロ-3h-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン、4-フルオロ-7-アザインドール、4-クロロ-7-アザインドール、3-プロモ-4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、6-プロモ-4-クロロ-7h-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、および6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-9h-プリンが挙げられる。

40

【0227】

TがNであり、J¹-J²が(Br)C=CHまたは(Cl)C=CHである式(XI)の化合物は、それぞれ *N*-プロモスクシンイミド(NBS)または *N*-クロロスクシン

50

イミド (NCS) との反応によって $J^1 - J^2$ が $HC=CH$ である対応する化合物から調製することができる。反応は典型的には、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中で、好ましくは窒素下で行なわれる。 $J^1 - J^2$ が $(Br)C=CH$ である化合物は、アルキルリチウム化合物でのリチウム化、その後ヨウ化メチルなどのハロゲン化アルキルとの反応により、 $J^1 - J^2$ が $(R^7)C=CH$ (ここで、 R^7 はメチルなどのアルキル基) である対応する化合物に変換することができる。

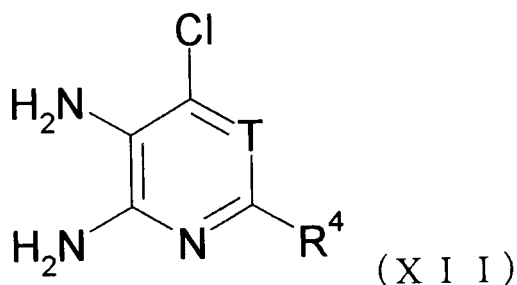
【0228】

T が N であり、 $J^1 - J^2$ が $CH=N$ である式 (X I) の化合物は、 $POCl_3$ などの塩素化剤との反応により、対応するヒドロキシ化合物から製造できる。 $J^1 - J^2$ が $HN-C(O)$ である式 (X I) の化合物は、トリエチルアミンなどの非干渉性塩基の存在下

10

で、式 (X I I) のオルト-ジアミノ化合物とカルボニルジ-イミダゾールとを反応させることにより調製することができる。

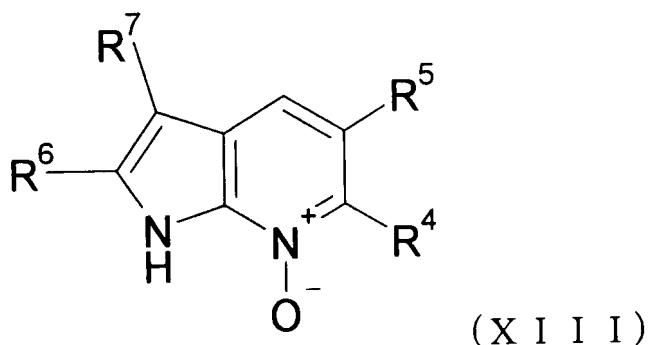
【化24】



20

T が CR^5 であり、 $J^1 - J^2$ が $(R^7)H=CH(R^6)$ である式 (X I) の化合物は、高温、例えば、 $POCl_3$ の還流温度でオキシ塩化リンとの反応により対応する式 (X I I I) の N-オキシドから調製することができる。

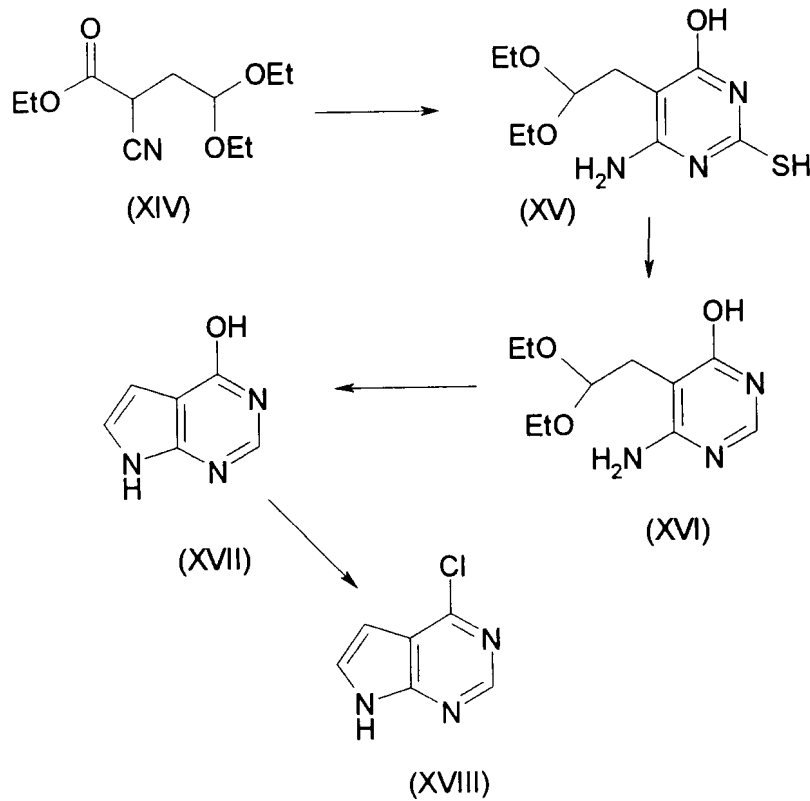
【化25】



30

T が N であり $J^1 - J^2$ が $CH=CH$ である式 (X I) の化合物は、下記スキーム 1 に示される工程により調製することができる。

【化 2 6】



10

20

スキーム 1

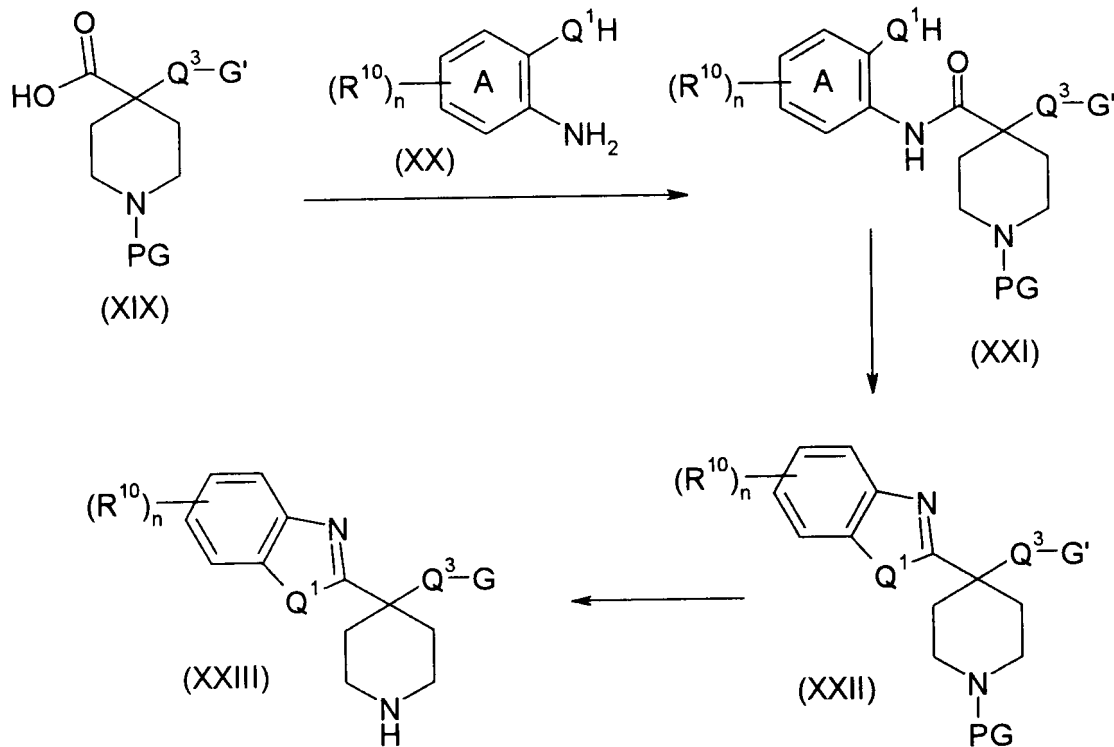
スキーム 1では、ナトリウムエトキシドの存在下で80～90 に加熱しながらエタノール中でニトリル (XIV) とチオ尿素とを反応させ、続いて塩化アンモニウムを添加してピリミジンチオール (XV) を得る。次いでピリミジンチオール (XV) をラネーニッケルで処理してチオール基を除去し、アミノ (ヒドロキシ) ピリミジン (XVI) を得、これを、ダボリ (J. Davoli)、「ジャーナル・オブ・ケミカルソサエティー (J. Chem. Soc.)」、1960年、131 - 138 ページの方法を用いて、7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (XVII) に環化させる。次いで7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (XVII) を POCl_3 との反応により対応する塩素化合物 (XVIII) に変換させる。

30

【 0 2 2 9 】

R^{1a} および R^{1b} がこれらが結合している炭素原子と共に6員アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し、 Q^1 がNHまたはOであり、 Q^2 がNである式 (X) の化合物はスキーム 2 に示される一連の反応により調製することができる。

【化 27】



スキーム 2

スキーム 2 では、G' が基 G の保護形態であるピペリジンカルボン酸 (XIX) と、A がアリールまたはヘテロアリール環であり Q¹ が NH または O である式 (XX) の芳香族アミンとを反応させて、中間体アミド (XXI) を形成させる。このアミド生成反応は好ましくは、ペプチド結合の形成において一般に使用される種類の試薬の存在下で行なわれる。このような試薬の例としては、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (シーハン (Sheehan) ら、「米国化学会誌 (J. Amer. Chem. Soc.)」、1955 年、77、1067)、1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド (本明細書では EDC または EDC と呼ばれる) (シーハン (Sheehan) ら、「ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.)」、1961 年、26、2525)、ウロニウム系カップリング剤、例えば、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、およびホスホニウム系カップリング剤、例えば、1 - ベンゾ - トリアゾリルオキシトリス - (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) (カストロ (Castro) ら、「テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Letters)」、1990 年、31、205) が挙げられる。カルボジイミド系カップリング剤は、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (HOAt) (カルピノ (L. A. Carpino)、「米国化学会誌 (J. Amer. Chem. Soc.)」、1993 年、115、4397) または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (ケーニッヒ (Konig) ら、「ケミシエベリヒテ (Chem. Ber.)」、103、708、2024 - 2034) と組み合わせて使用するのが有利である。好ましいカップリング試薬としては、EDC (EDC) および DCC と HOAt または HOBt との組合せが挙げられる。

30

40

【0230】

カップリング反応は、典型的にはアセトニトリル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたは N - メチルピロリジノンなどの非水性非プロトン性溶媒中、または任意に 1 種以上の混和性補助溶媒を伴う水性溶媒中で行われる。反応は室温、または反応物の反応性が小さい場合 (例えば、アニリンの場合) は適切な高温、例えば、最高 100 までの温度 (例えば、50 ~ 80) で行うことができる。

50

反応は、非干渉塩基、例えば、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンの存在下で行うことができる。

【0231】

別法として、カルボン酸の反応性誘導体、例えば、無水物または酸塩化物を用いてもよい。無水物などの反応性誘導体との反応は典型的には、ピリジンなどの塩基の存在下、室温で前記アミンと無水物とを撈拌することによって達成される。

【0232】

アミド(XXI)は酸触媒環化または酸誘導環化に供され、二環式化合物(XXII)を得る。環化は、例えば、酢酸中にアミド(XXI)を溶解し、次いで最高約100までの温度(より好ましくは最高約80まで)まで、適切な範囲で長時間、例えば、10時間以上(例えば、約16時間)加熱することにより達成することができる。酢酸誘導環化の別法として、前記アミドをp-トルエンスルホン酸の存在下でトルエンなどの非水性溶媒中で加熱することができる。

10

【0233】

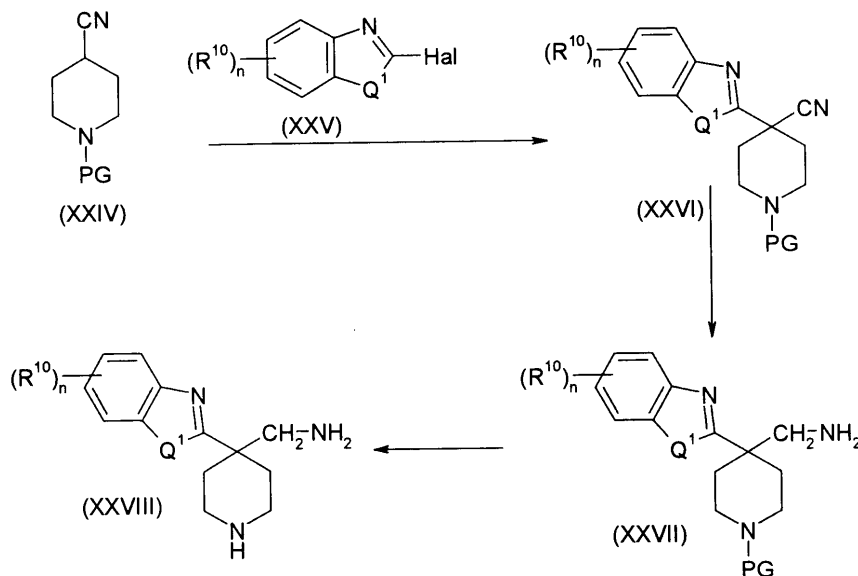
次いで二環式化合物(XXII)を標準的な方法により脱保護して化合物(XXIII)を得る。保護基がboc基である場合、脱保護は、ジオキサンまたはエーテル中で強有機酸(例えば、トリフルオロ酢酸)または鉱酸(例えば、塩酸)などの酸を用いて達成することができる。脱保護反応は、典型的には室温で行なわれる。

【0234】

Q³-Gが基CH₂-NH₂であり、Q¹がO、SまたはNHである式(XXIII)の化合物への別経路をスキーム3に示す。

20

【化28】



30

スキーム3

40

スキーム3では、保護されたシアノピペリジン(XXIV)と、ヘキサメチルジシラジドナトリウム(NaHMDS)などの強塩基の存在下で、Halがフッ素、塩素または臭素であるハロ化合物(XXV)とを反応させ、gem-二置換ピペリジン化合物(XXVI)を得る。この反応は、典型的にはTHFなどの極性非プロトン性溶媒中に行なわれる(例えば、「ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー(J. Org. Chem.)」、2005年、70(24)、10186-10189の記事を参照)。

【0235】

Q¹はNHである場合、塩基およびハロ化合物との反応の間は典型的には保護されている。ある適切な保護基としてはジメチルスルファモイル基があり、これは式(XXV)の化合物とジメチルスルファモイルクロリドとをDABCOなどの非干渉性塩基の存在下で

50

反応させることによって導入することができる。

【0236】

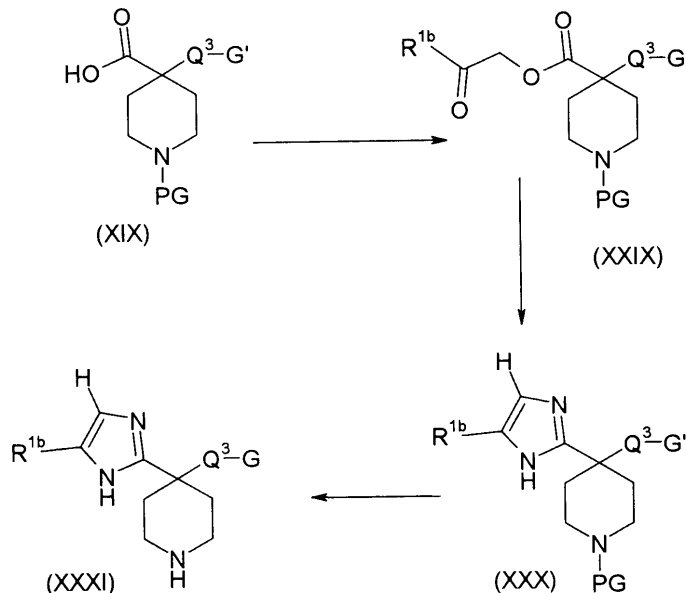
gem-二置換ピペリジン化合物 (XXVI) におけるニトリル基は、ラネーニッケルの存在下で有機溶媒 (例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノールおよび/またはテトラヒドロフラン) 中で、任意で追加の塩基 (例えば、水酸化ナトリウム水溶液またはメタノール性アンモニア) により水素化によりアミノメチル基に還元される。得られたアミノメチル化合物 (XXVII) は次いで、保護基が boc 基である場合、例えば TFA を用いて、標準的な方法で脱保護される。

【0237】

環 E がイミダゾール基であり、 R^{1a} が水素であり、 R^{1b} がアリール、ヘテロアリールまたはアルキル基である式 (X) の化合物は、スキーム 4 に示される一連の反応により調製することができる。

10

【化29】



20

スキーム 4

30

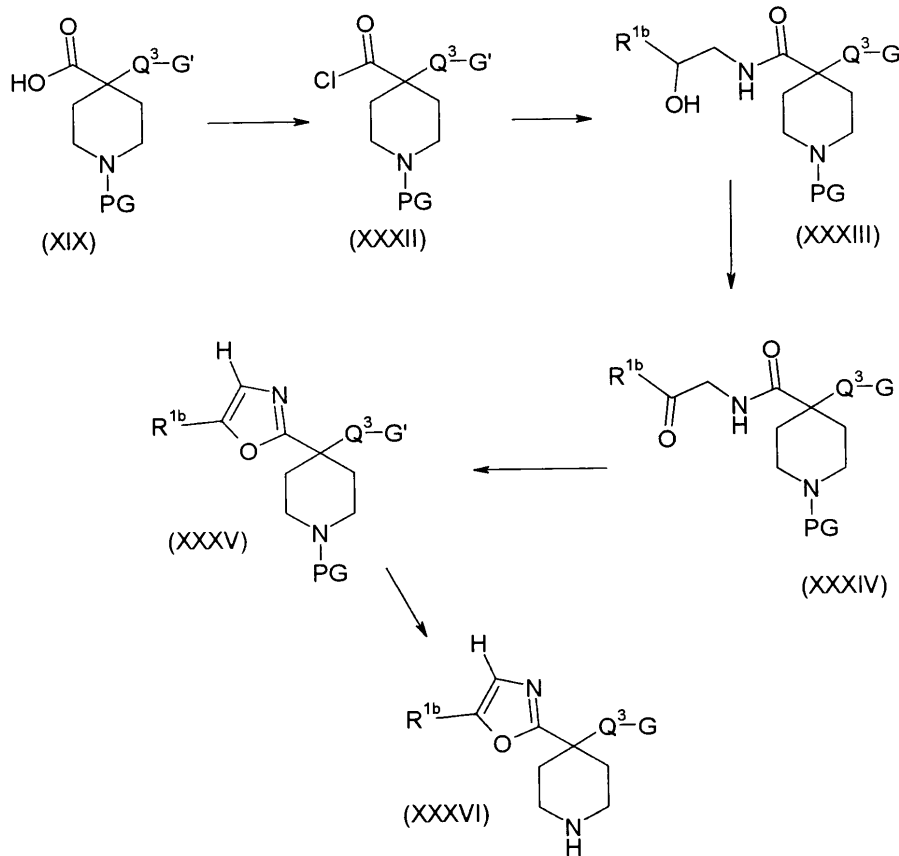
スキーム 4 では、保護されたピペリジンカルボン酸 (XIX) は、メタノールなどの無水アルコール中で炭酸セシウムと反応させてカルボン酸金属塩に変換され、次いでこのカルボン酸塩と α -ブロモケトン $R^{1b}C(O)CH_2Br$ とを反応させて、エステル (XXIX) を得る。このエステル (XXIX) をキシレンなど高沸点溶媒中で酢酸アンモニウムと加熱することにより (例えば、130 ~ 140 の範囲の温度)、イミダゾール化合物 (XXX) に環化させる。保護基は次に標準的な方法によりピペリジン窒素および基 G から除去することができ、脱保護されたイミダゾールピペリジン化合物 (XXXI) が得られる。

【0238】

環 E がオキサゾール基であり、 R^{1a} が水素であり、 R^{1b} がアリール、ヘテロアリールまたはアルキル基である式 (X) の化合物は、スキーム 5 に示される一連の反応により調製することができる。

40

【化 3 0】



スキーム 5 では、PG が例えば Fmoc 基などの塩基に感受性のある保護基である保護されたピペリジン (XIX) は、塩化チオニルとの反応により対応する酸クロリド (XXXII) に変換される。この酸クロリド (XXXII) と、式 $R^{1b}-CH(OH)-CH_2-NH_2$ の化合物とをジクロロメタンなどの無水有機溶媒中でトリエチルアミンなどの非干渉性塩基の存在下で反応させて、ヒドロキシ-アミド化合物 (XXXIII) を得る。このヒドロキシ-アミド化合物 (XXXIII) は、ジクロロメタン中でコリー試薬 (Corey's reagent) (クロロクロム酸ピリジニウム) を用いて対応するケトン (XXXIV) に酸化され、このケトンは次いでオキシ塩化リンの存在下で 100 を超える温度まで加熱することにより、オキサゾール (XXXV) に環化される。fmoc 保護基は次いで塩基 (例えば、ピペリジン、続いて 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン) での処理により除去され、脱保護されたピペリジン (XXXVI) が得られる。

【0239】

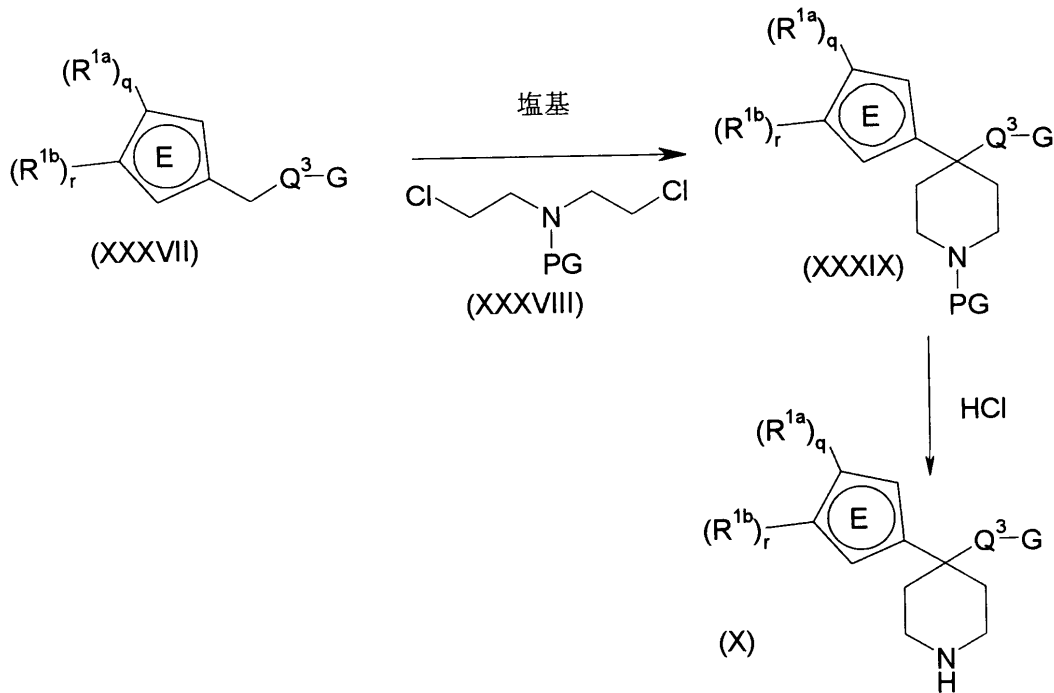
式 (X) の中間体化合物への別の合成経路をスキーム 6 に示す。

10

20

30

【化 3 1】



10

20

スキーム 6

スキーム 6 で示される経路に関する出発物質は、基 $Q^3 - G$ および環 E の性質が $Q^3 - G$ と環 E との間に位置するメチレン基において陰イオンが形成され得るようなものである式 (XXXVII) の化合物である。したがって、例えば、基 $Q^3 - G$ において、 Q^3 は結合であり得、G は CN であり得る。あるいはまたはさらに、環 E でのヘテロ原子の配置は、メチレン基における陰イオンの形成を促進するのを助けるまたはこの陰イオンを安定させるようなものであり得る。

【0240】

式 (XXXVII) の化合物は、DMF などの極性非プロトン性溶媒中で強塩基で処理され、次いで保護されたナイトロジェンマスタード化合物 (XXXVIII) と反応され、保護されたピペリジン中間体 (XXXIX) が得られる。次いで保護基を通常の方法で除去することができ、化合物 (X) が得られる。例えば、保護基は boc 基である場合、塩酸などの酸での処理により除去することができる。

30

【0241】

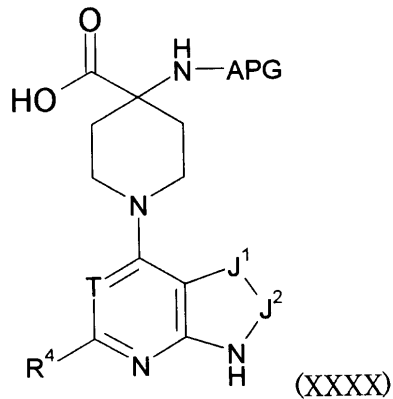
保護されたナイトロジェンマスタード化合物 (XXXVIII) は、「ジャーナル・オブ・ケミカルソサエティー (J. Chem. Soc)、パーキントランザクションズ (Perkin Transactions) 1、2000年、3444 - 3450 ページに記載の方法によって調製することができる。

【0242】

環 E が R^{1a} および R^{1b} と共にベンゾイミダゾール環またはそのアザ - アナログを形成する式 (I) の化合物は、アミド成形および環化条件下で式 (XXXVIII) の化合物 (式中、APG は、Boc 基などのアミン保護基であり、T、 R^4 、 J^1 および J^2 は本明細書で定義されたとおりである) :

40

【化 3 2】



10

と、式 (X X) の化合物 (上記スキーム 2 参照) (式中、 A はベンゼンまたはピリジン環であり、 Q ¹ は NH である) との反応により調製することができる。アミド成形工程は、アミド結合を形成するために通常使用される種類の試薬を用いて行うことができる (上記スキーム 2 参照) 。そのような試薬の 1 つは H A T U である。反応は典型的には、第三級アミン、例えば、 N , N - ジイソプロピルエチルアミンなどの非干渉性塩基の存在下で行なわれる。アミド中間体 (図示せず) の環化は、次いで塩酸などの酸の存在下で加熱することにより行なわれてもよく、これはまたアミン保護基 AP G を除去する役目を果たし、

20

【 0 2 4 3 】

一旦形成されたならば、式 (I) の化合物は種々様々の周知のおよび標準的な方法のいずれによっても式 (I) の異なる化合物に変換され得る。相互変換の例としては、 G がニトリル基である式 (I) の化合物の対応するアミンへの還元が挙げられる。 N R ² R ³ が N H ₂ 基である化合物は、還元的アルキル化により、あるいは N - B o c 誘導体の形成および塩基の存在下でのヨウ化メチルなどアルキル化剤との反応により対応するアルキルアミンに変換され得る。あるいは、前記アミンは当業者に周知の方法により環状基に変換され得る。

【 0 2 4 4 】

Q ¹ が N H であり R ¹⁰ がアリールまたはヘテロアリール基である式 (I V) の化合物は、スズキカップリング条件下でアリールまたはヘテロアリールボロン酸塩またはボロン酸と反応させることにより、 R ¹⁰ がハロゲン原子 (特に臭素) である対応する式 (I V) の化合物から調製することができる。したがって、カップリング反応は、ビス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) またはテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム触媒の存在下で塩基 (例えば、炭酸カリウムなど炭酸塩) の存在下で行なわれる。この反応は水性溶媒系 (例えば、エタノール水溶液) 中に行なわれてもよく、そして反応混合物は典型的には加熱に供される (例えば、 1 0 0 を超える温度まで) 。

30

【 0 2 4 5 】

本発明の化合物の調製での使用に適した多くのボロン酸およびボロン酸塩は、例えば、オーストラリアノーブルパークのボロンモレキュラーリミテッド (Boron Molecular Limited) 社から、またはアメリカサンディエゴのコンビ - ブロックス (Combi-Blocks) 社から市販されている。ボロン酸塩が市販されていない場合、当該技術分野で公知の、例えば、ミヤウラ (N. Miyaura) およびスズキ (A. Suzuki) 、 「ケミカルリビューズ (Chem.Rev.) 」、 1 9 9 5 年、 9 5 、 2 4 5 7 による総論に記載されているような方法により調製することができる。したがって、対応するプロモ化合物をブチルリチウムなどのアルキルリチウムと反応させ、次いでホウ酸エステルと反応させることにより、ボロン酸塩を製造できる。得られたボロン酸エステル誘導体は所望であれば加水分解されて、対応するボロン酸が得られる。

40

50

【0246】

官能基相互変換のさらなる例ならびにこのような変換を行うための試薬および条件は、例えば、「機能化学特論 (Advanced Organic Chemistry)」、ジェリーマーチ (Jerry March)、第4版、119、ワイリーインターサイエンス (Wiley Interscience)、ニューヨーク；「フィーザーの有機合成試薬 (Fiesers' Reagents for Organic Synthesis)」、第1～17巻、ジョンワイリー、メアリーフィーザー編 (ISBN: 0-471-58283-2)；および「有機合成 (Organic Syntheses)」、第1～8巻、ジョンワイリー、ジェレミア P. フリーマン (Jeremiah P. Freeman) 編 (ISBN: 0-471-31192-8) に見出すことができる。

【0247】

保護基

上記の反応の多くにおいて、分子上の望まない位置で反応が起こらないように1個以上の基を保護する必要のある場合がある。保護基の例ならびに官能基を保護および脱保護する方法は、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」(グリーン (T. Green) およびワッツ (P. Wuts)；第3版、ジョンワイリー & サンズ、1999年) に見出すことができる。

【0248】

ヒドロキシ基は、例えば、エーテル (-OR) またはエステル (-OC(=O)R)、例えば、*t*-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル (ジフェニルメチル) またはトリチル (トリフェニルメチル) エーテル；トリメチルシリルまたは *t*-ブチルジメチルシリルエーテル；あるいはアセチルエステル (-OC(=O)CH₃、-OAc) として保護されてもよい。アルデヒドまたはケトン基は、例えば、第1級アルコールとの反応により、それぞれ、アセタール (R-CH(OR)₂) またはケタール (R₂C(OR)₂) として保護されてもよい (ここでカルボニル基 (>C=O) はジエーテル (>C(OR)₂) に変換されている)。アルデヒド基またはケトン基は、酸の存在下で大過剰の水を用いて加水分解により容易に再生される。アミン基は、例えば、アミド (-NRCO-R) またはウレタン (-NRCO-OR)、例えば、メチルアミド (-NHCO-CH₃)；ベンジルオキシアミド (-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz) として；*t*-ブトキシアミド (-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc)；2-ピフェニル-2-プロポキシアミド (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc) として、9-フルオレニルメトキシアミド (-NH-Fmoc) として、6-ニトロベラトリルオキシアミド (-NH-Nvoc) として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド (-NH-Teoc) として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド (-NH-Tr oc) として、アリルオキシアミド (-NH-Alloc) として、または2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド (-NH-Psec) として保護されてもよい。アミン、例えば、環状アミンおよびヘテロ環式N-H基に関する他の保護基としては、トルエンスルホニル (トシル) およびメタンスルホニル (メシル) 基ならびにベンジル基、例えば、パラ-メトキシベンジル (PMB) 基が挙げられる。カルボン酸基は、エステル、例えば、C₁-₇アルキルエステル (例えば、メチルエステル；*t*-ブチルエステル)；C₁-₇ハロアルキルエステル (例えば、C₁-₇トリハロアルキルエステル)；トリC₁-₇アルキルシリル-C₁-₇アルキルエステル；またはC₅-₂₀アリール-C₁-₇アルキルエステル (例えば、ベンジルエステル；ニトロベンジルエステル)；またはアミド、例えば、メチルアミドとして保護されてもよい。チオール基は、例えば、チオエーテル (-SR)、例えば、ベンジルチオエーテル；アセタミドメチルエーテル (-S-CH₂NHC(=O)CH₃) として保護されてもよい。

【0249】

本発明の化合物の単離および精製

本発明の化合物は、当業者に周知の標準的な手法によって単離し精製することができる。化合物の精製における特に有用な技術は、クロマトグラフィーカラムから出てくる精製された化合物を検出する手段として質量分析法を使用する分取液体クロマトグラフィーで

10

20

30

40

50

ある。

【0250】

分取 LC - MS は、本明細書に記載の化合物のような有機小分子の精製に用いられる標準的で有効な方法である。液体クロマトグラフィー (LC) および質量分析 (MS) の方法は、粗物質のよりよい分離と MS による試料の検出の向上を提供するために変更が加えられてもよい。分取勾配 LC 法の至適化には、カラム、揮発性溶出剤および改質剤ならびに勾配の変更を伴うこととなる。分取 LC - MS 法を至適化し次いでこの方法を化合物の精製に用いるための方法は当技術分野で周知である。このような方法は、ローゼントレーター (Rosentreter U)、フーパー (Huber U.) ; 分取 LC / MS における至適画分採取 (Optimal fraction collecting in preparative LC/MS) ; 「ジャーナル・オブ・コンビナトリアルケミストリー (J. Comb. Chem.)」 ; 2004 年 ; 6 (2)、159 - 64 およびライスター (Leister W)、ストラウス (Strauss K)、ビスノスキ (Wisnoski D)、ジャオ (Zhao Z)、リンズリー (Lindsley C.)、化合物ライブラリの予備精製および解析的分析のためのカスタムハイスループット分取液体クロマトグラフィー / 質量分析プラットフォームの開発 (Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries) ; 「ジャーナル・オブ・コンビナトリアルケミストリー (J. Comb. Chem.)」 ; 2003 年 ; 5 (3) ; 322 - 9 に記載されている。

10

【0251】

化学中間体

上記の化学中間体の多くはそれ自体新規であり、このような新規の中間体は、本発明のさらなる態様を形成する。

20

【0252】

医薬製剤

活性化合物を単独で投与することもできるが、1種以上の薬学上許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、フィラー、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤、または当業者に周知の他の物質と、任意で他の治療または予防剤と一緒に、本発明の少なくとも1種の活性化合物を含有する医薬組成物 (例えば、製剤) として提供することが好ましい。

【0253】

したがって本発明はさらに上記に定義の医薬組成物を提供し、ならびに本明細書に記載の1種以上の薬学上許容される担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定剤または他の物質と共に上記に定義する少なくとも1種の活性化合物を混合することを含む医薬組成物の製造方法を提供する。

30

【0254】

本明細書において「薬学上許容される」なる語は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なく、被験体 (例えば、ヒト) の組織との接触に用いるのに好適であり、妥当な利益 / リスク比で釣り合いがとれた化合物、物質、組成物および / または投与形を意味する。担体、賦形剤などの各々はまた、その製剤の他の成分と適合するという点で「許容される」ものでなければならない。

40

【0255】

したがって、さらなる態様において、本発明は本明細書で定義される式 (I) の化合物およびそのサブグループを医薬組成物の形態で提供する。

【0256】

前記医薬組成物は、経口投与、非経口投与、局所投与、鼻腔内投与、点眼投与、点耳投与、直腸投与、膈内投与または経皮投与に好適ないずれの形態であってもよい。前記組成物が非経口投与を意図したものである場合、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮下投与用に処方することもできるし、あるいは注射、点滴または他の送達手段により標的臓器または組織に直接送達するために処方することもできる。

【0257】

50

非経口投与に適した医薬製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含有していてもよい水性および非水性無菌注射液；ならび懸濁化剤および増粘剤を含有していてもよい水性および非水性無菌懸濁剤が挙げられる。これら製剤は単回用量容器または複数用量容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルで提供することもできるし、使用直前に無菌液体担体、例えば、注射水を加えるだけのフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することもできる。

【0258】

即時調合注射溶液および懸濁液は無菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0259】

本発明の好ましい一実施形態では、前記医薬組成物は、例えば、注射または点滴による静注投与に適した形態である。

【0260】

別の好ましい実施形態では、前記医薬組成物は皮下（s . c .）投与に適した形態である。

【0261】

経口投与に適した医薬投与形態としては、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤および懸濁剤、舌下錠、ウエハー剤またはパッチ剤ならびにパッカルパッチ剤が挙げられる。

【0262】

式（I）の化合物を含有する医薬組成物は、公知の技術にしたがって処方することができる。例えば、レミントンの薬学（Remington's Pharmaceutical Sciences）、マック（Mack）出版社、イーストン、ペンシルベニア州、米国を参照。

【0263】

したがって、錠剤組成物は、単位用量の活性化合物を、不活性希釈剤または担体、例えば、糖または糖アルコール（例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトール）、および/または非糖由来希釈剤、例えば、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムまたはセルロースもしくはその誘導体、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびデンプン（コーンスターチなど）とともに含有することができる。錠剤はまた、標準的な成分、例えば、結合剤および造粒剤、例えば、ポリビニルピロリドン、崩壊剤（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースなどの膨潤性架橋ポリマー）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸塩）、保存剤（例えば、パラベン）、酸化防止剤（例えば、BHT）、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝またはクエン酸緩衝剤）および発泡剤（例えば、クエン酸塩/重炭酸塩混合物）を含有してもよい。このような賦形剤は公知であり、本明細書において詳細に記載する必要はない。

【0264】

カプセル製剤は、硬質ゼラチン種であっても軟質ゼラチン種であってもよく、固体、半固体または液体状の活性成分を含有することができる。ゼラチンカプセルは、動物ゼラチンまたはその合成もしくは植物由来の均等物から形成することができる。

【0265】

固形投与形態（例えば、錠剤、カプセル剤など）はコーティングを施しても施さなくともよいが、典型的には例えば、保護フィルムコーティング（例えば、ワックスまたはワニス）または放出制御コーティングを有する。前記コーティング（例えば、オイドラギット（Eudragit）（登録商標）型ポリマー）は、胃腸管内の所望の位置で活性成分が放出されるように設計することができる。したがって、コーティングは胃腸管内の特定のpH条件下で分解するように選択することができ、これにより選択的に胃または回腸もしくは十二指腸で化合物を放出する。

【0266】

コーティングの代わりにまたはコーティングに加えて、放出制御剤、例えば、胃腸管において酸性度またはアルカリ性度が変化する条件下で化合物を選択的に放出するようす

10

20

30

40

50

ることができる放出遅延剤を含んでなる固体マトリックス中に薬剤を提供してもよい。あるいは、このマトリックス物質または放出遅延コーティングは、投与形態が胃腸管を通過するにつれて実質的に連続的に崩壊する崩壊性ポリマー（例えば、無水マレイン酸ポリマー）の形態をとることができる。さらなる別法としては、活性化化合物を、化合物の放出の浸透圧制御をもたらす送達系において処方することもできる。浸透圧放出性および他の遅延放出性または徐放性製剤は当業者に周知の方法にしたがって製造することができる。

【0267】

局所使用のための組成物としては、軟膏、クリーム、スプレー、パッチ、ゲル、液滴および挿入物（例えば、眼内挿入物）が挙げられる。このような組成物は、公知の方法にしたがって処方することができる。

10

【0268】

非経口投与用の組成物は典型的には無菌水性もしくは油性溶液または微細懸濁液として提供されるか、あるいは注射用無菌水で即時構成できる微細無菌粉末の形態で提供されてもよい。

【0269】

直腸投与または腔内投与用の製剤の例としては、ペッサリーおよび坐剤が挙げられ、これらは、例えば、活性化化合物を含有する付形成形材またはワックス材から形成することができる。

【0270】

吸入投与用組成物は、吸入可能な粉末組成物または液状もしくは粉末スプレーの形態をとってもよく、粉末吸入装置またはエアゾールディスペンシング装置を用いた標準的な形態で投与することができる。このような装置は周知である。吸入投与のために、粉末製剤は典型的には活性化化合物をラクトースなどの不活性固体粉末希釈剤とともに含む。

20

【0271】

本発明の化合物は、一般的には単位投与形態で提供され、そしてそれ自体典型的には所望の生物活性レベルを与えるのに十分な化合物を含むこととなる。例えば、経口投与を意図した製剤は0.1ミリグラム～2グラムの活性成分、より通常は、10ミリグラム～1グラム、例えば、50ミリグラム～500ミリグラムである。

【0272】

活性化化合物は、投与を必要とする患者（例えば、ヒトまたは動物患者）に所望の治療効果を達成するのに十分な量で投与する。

30

【0273】

プロテインキナーゼ阻害活性

プロテインキナーゼAおよびプロテインキナーゼBの阻害剤としての本発明の化合物の活性は、実施例において以下に説明されるアッセイを使用して測定することができる。所定の化合物によって示される活性のレベルは IC_{50} 値によって規定することができる。本発明の好ましい化合物は、プロテインキナーゼBに対して1 μ M未満、より好ましくは0.1 μ M未満の IC_{50} 値を有する化合物である。

【0274】

式(I)の化合物のいくつかは、PKAと比較して、PKBの選択的阻害剤であり、すなわちPKBに対する IC_{50} 値は、PKAに対する IC_{50} 値よりも5～10倍低く、より好ましくは10倍以上低い。

40

【0275】

治療への使用

増殖障害の予防または治療

式(I)の化合物は、プロテインキナーゼAおよびプロテインキナーゼBの阻害剤である。それゆえ前記化合物は新生物の増殖阻害または細胞死誘導の手段の提供において有用であることが期待される。したがって前記化合物は、癌などの増殖性疾患の治療または阻害において有用であることが証明されることとなる。特に、PTENにおける欠失もしくは不活性化変異、またはPTEN発現の喪失、または(T細胞リンパ球)TCL-1遺伝

50

子中のリアレンジメントをともなう腫瘍は、PKB阻害剤に対して特に感受性がある可能性がある。アップレギュレートされたPKB経路のシグナルをもたらす他の異常を有する腫瘍もまた、PKBの阻害剤に対して特に感受性がある可能性がある。そのような異常の具体例としては、限定されるものではないが、1以上のPI3Kサブユニットの過剰発現、1以上のPKBアイソフォームの過剰発現、または問題になっている酵素の基礎活性の増加をもたらすPI3K、PDK1もしくはPKBにおける変異、あるいは表皮増殖因子受容体(EGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、インスリン様増殖因子1受容体(IGF-1R)および血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)ファミリーから選ばれる増殖因子などの増殖因子受容体のアップレギュレーションまたは過剰発現または変異による活性化が挙げられる。

10

【0276】

本発明の化合物は、例えばウイルス感染のような増殖または生存における疾患に起因する他の症状、および神経変性疾患の治療においてもまた有用であろうことが予想される。PKBは、免疫反応の間の免疫細胞の生存の維持において重要な役割を果たし、したがってPKB阻害剤は自己免疫の症状を含む免疫疾患において特に有用でありえる。

【0277】

したがってPKB阻害剤は、増殖、細胞死または分化の疾患が存在する疾病の治療において有用でありえる。

【0278】

PKB阻害剤はまた、インシュリン抵抗性および非感受性に起因する疾病、ならびに代謝疾患および肥満のようなグルコース、エネルギーおよび脂肪貯蔵の混乱に起因する疾病において有用である可能性がある。

20

【0279】

阻害される可能性のある癌の例としては、限定されるものではないが、癌腫、例えば、膀胱癌、乳癌、結腸癌(例えば、結腸腺癌および結腸腺腫などの結腸直腸癌)、腎癌、表皮癌、肝癌、肺癌、例えば、腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、例えば、膵外分泌癌、胃癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、前立腺癌、または皮膚癌、例えば、扁平上皮癌；造血系悪性腫瘍、例えば、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、他のB細胞リンパ増殖性疾患、骨髄異形成症候群、T細胞リンパ増殖性疾患(ナチュラルキラー細胞、非ホジキンリンパ腫およびホジキン病に由来したものを含む)、ボルテゾミブ感受性および抵抗性の多発性骨髄腫；真性赤血球増加症、本態性血小板血症および原発性骨髄線維症を含む、骨髄増殖性疾患(前癌状態であっても安定状態であっても)などの細胞増殖異常の造血系疾患；有毛細胞リンパ腫またはパーケットリンパ腫(Burkett's lymphoma)；骨髄系の造血系腫瘍、例えば、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群または前骨髄球性白血病；甲状腺濾胞癌；間充織起源の腫瘍、例えば、繊維肉腫または横紋筋肉腫；中枢神経系または末梢神経系の腫瘍、例えば、星状細胞腫、神経芽細胞腫、グリオーマまたは神経鞘腫；メラノーマ；精上皮腫；奇形腫；骨肉腫；色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌；またはカポジ肉腫が挙げられる。

30

【0280】

阻害される可能性のある癌の1サブセットとしては、限定されるものではないが、癌腫、例えば、膀胱癌、乳癌、結腸癌(例えば、直腸腺癌および直腸腺腫などの結腸直腸癌)、腎臓癌、表皮癌、肝臓癌、肺癌、例えば、腺癌、小細胞性肺癌および非小細胞性肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、例えば、外分泌膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、前立腺癌または皮膚癌、例えば、扁平上皮癌；リンパ系の造血系腫瘍、例えば、白血病、急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫またはパーケットリンパ腫；骨髄系の造血系腫瘍、例えば、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群または前骨髄球性白血病；甲状腺濾胞癌；間葉由来の腫瘍、例えば、線維肉腫または横紋筋肉種；中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば、星状細胞腫、神経芽細胞腫、グリオーマまたは神経鞘腫；メラノ

40

50

マ；精上皮腫；奇形腫；骨肉種；色素性乾皮症；角化棘細胞種；甲状腺濾胞癌；またはカポジ肉腫が挙げられる。

【0281】

したがって異常な細胞増殖を含む疾病または症状の治療のための本発明の医薬組成物、使用または方法において、一実施形態における異常な細胞増殖を含む疾病または症状は癌である。

【0282】

癌の特定のサブセットは、乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌および非小細胞肺癌を含む。

【0283】

癌のさらなるサブセットは、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮内膜癌およびグリオーマを含む。

【0284】

プロテインキナーゼB阻害剤のいくつかは、他の抗癌剤と併用可能である。例えば、細胞増殖を調節する異なるメカニズムを介して作用する他の薬剤と共に、細胞死を誘導する阻害剤を組み合わせることは有益であり、これにより癌の発達に特有の特徴の2つが治療される。このような組み合わせの具体例は以下に記載される。

【0285】

免疫障害

PKAおよびPKB阻害剤が有益である可能性のある免疫障害としては、限定されるものではないが、自己免疫症状および慢性炎症性疾患、例えば、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性糖尿病、湿疹過敏性反応、喘息、COPD、鼻炎および上気道疾患が挙げられる。

【0286】

他の治療上の使用

PKBは細胞死、増殖、分化において役割を果たし、したがってPKB阻害剤は、癌および免疫機能障害と関連した疾病以外の以下の疾病の治療において有用になり得る；ウイルス感染、例えば、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタインバーウイルス、シンドビスウイルス、アデノウイルス、HIV、HPV、HCVおよびHCMV；HIVに感染した個体におけるAIDS発症の予防；心疾患、例えば、心臓肥大、再狭窄、アテローム性動脈硬化；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、脊髄性筋萎縮症、小脳変性症；糸球体腎炎；骨髄異形成症候群、虚血性障害に関連する心筋梗塞、卒中および再灌流障害、筋骨格系の変成疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性副鼻腔炎、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、腎臓病。

【0287】

本発明の化合物の利点

本明細書で定義される式(I)の化合物およびそのサブグループは、従来技術の化合物に対して利点を有する。

【0288】

特に、式(II)、(III)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)および(V)の化合物は従来技術の化合物に対して利点を有する。

【0289】

本発明の化合物は、経口投与に適した生理化学的特性を有する可能性がある。

【0290】

式(I)の化合物は、従来技術の化合物と比較して向上した経口の生物学的利用能を示すはずである。経口の生物学的利用能は、静脈内(i.v.)経路で投与される場合の化合物の血漿暴露に対する、経口経路で投与される場合の化合物の血漿暴露の比(F)をパーセンテージで示したものと定義することができる。

【0291】

10

20

30

40

50

経口の生物学的利用能（F値）が30%より大きい、より好ましくは40%より大きい化合物は、非経口投与よりもむしろ、または非経口投与と同じく経口投与もできるという点において特に有利である。

【0292】

さらに、本発明の化合物は、様々なキナーゼに対する活性において、より優れた効力およびより広い選択性の両方を備え、特にPKBに対して増強された選択性および効力を示すと予想される。

【0293】

本発明の化合物はまた従来技術の化合物と比較して、P450酵素に対して異なる感受性を有すること、ならびに薬物代謝および薬物速度論的特性に関して向上した点を示すことにおいて有利であると予想される。

10

【0294】

さらに、本発明の化合物では必要となる投与量が低減されるはずであると考えられる。

【0295】

本発明の化合物は、向上した熱力学的溶解度を有するため、向上した投与量、ひいては溶解度比およびリスク発生の低減に繋がる可能性があるという点において有利である。

【0296】

さらに本発明の化合物はまた、増殖およびクローンアッセイにおいて向上した細胞活性を示すため、向上した抗癌活性を示すと予想される。

【0297】

本発明の化合物は、従来技術の化合物よりも毒性が低い可能性がある。

20

【0298】

h E R G

1990年代末頃、米国FDAによって認可された多くの医薬品が、心機能不全による死亡に関係していることが見つかったため米国市場からの撤退を余儀なくされた。後に、これらの医薬品の副作用は、心臓細胞におけるhERGチャネルの遮断による不整脈の発生であることが分かった。hERGチャネルは、カリウムイオンチャネルファミリーの1つであり、その最初のメンバーは、1980年代末頃に、ショウジョウバエの一種であるキロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の変異体で同定された (ジャン (Jan, L.Y.) およびジャン (Jan, Y.N.) (1990年) 「イオンチャネルのスーパーファミリー (A Superfamily of Ion Channels)」、ネイチャー (Nature)、345 (6277) : 672 を参照)。hERGカリウムイオンチャネルの生物物理特性は、サンギネッチ (Sanguinetti, M.C.)、ジャン (Jiang, C.)、クララン (Curran, M.E.) およびキーティング (Keating, M.T.) (1995年) 「遺伝性心不整脈と後天性心不整脈との機構的関連: HERGはIkrカリウムチャネルをコードする (A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the Ikr potassium channel)」、セル (Cell)、81 : 299 - 307、ならびにトルードー (Trudeau, M.C.)、ウォームク (Warmke, J.W.)、ゲネツキー (Ganetzky, B.)、およびロバートソン (Robertson, G.A.) (1995年) 「HERG、電位依存性カリウムチャネルファミリーにおけるヒトの内向き整流 (HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family)」、サイエンス (Science)、269 : 92 - 95 に記載されている。

30

40

hERG遮断活性の除去は、依然としてあらゆる新規な医薬品の開発における重要な懸案事項である。

【0299】

特に式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb) および (V) の化合物は、低減された無視できる程度のhERGイオンチャネル遮断活性を有するかhERGイオンチャネル遮断活性を有さない。

【0300】

治療方法

50

式 (I) の化合物は、プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B により仲介される様々な病態もしくは症状の予防または治療において有用となると予想される。そのような病状および症状の例は上記の通りである。

【 0 3 0 1 】

式 (I) の化合物は、一般的にそのような投与を必要とする被験者 (例えば、ヒトまたは動物の患者、好ましくはヒト) に対して投与される。

【 0 3 0 2 】

前記化合物は、治療上または予防上有用であり一般的に毒性のない量で典型的に投与されることになる。しかしながら、特定の状況において (例えば、生命を脅かす疾病の場合には)、式 (I) の化合物を投与する利点は、いかなる毒性効果または副作用の短所に勝ることがあり、この場合には化合物を毒性を伴う量で投与することが望ましいと考えられる可能性がある。

10

【 0 3 0 3 】

前記化合物は、有用な治療上の効果を維持するために長期間にわたって投与されてもよいし、または短期間のみ投与されてもよい。あるいは前記化合物はパルス的方法で投与されてもよい。

【 0 3 0 4 】

典型的な式 (I) の化合物の 1 日量は、体重 1 キログラムあたり 1 0 0 ピコグラム ~ 1 0 0 ミリグラム、より典型的には体重 1 キログラムあたり 5 ナノグラム ~ 2 5 ミリグラム、そしてより通常には体重 1 キログラムあたり 1 0 ナノグラム ~ 1 5 ミリグラム (例えば、1 0 ナノグラム ~ 1 0 ミリグラム、およびより典型的には 1 キログラムあたり 1 マイクログラム ~ 1 キログラムあたり 2 0 ミリグラム、例えば、1 キログラムあたり 1 マイクログラム ~ 1 0 ミリグラム) の範囲でありえるが、必要であればより高用量またはより低用量で投与されてもよい。式 (I) の化合物は、毎日、または、例えば、2 もしくは 3 もしくは 4 もしくは 5 もしくは 6 もしくは 7 もしくは 1 0 もしくは 1 4 もしくは 2 1 もしくは 2 8 日ごとに繰り返し投与することができる。

20

【 0 3 0 5 】

本発明の化合物は、広範囲にわたる用量 (例えば、1 ~ 1 5 0 0 m g、2 ~ 8 0 0 m g、または 5 ~ 5 0 0 m g、例えば、2 ~ 2 0 0 m g、1 0 ~ 1 0 0 0 m g、用量の具体例としては 1 0、2 0、5 0 および 8 0 m g が挙げられる) で経口投与されてもよい。化合物は、毎日 1 回または 1 回以上投与されてもよい。化合物は、連続的に投与する (すなわち、治療レジメンの期間中、途切れずに毎日服用する) ことができる。あるいは、化合物は間欠的に投与すること (すなわち治療レジメンの期間中、ある期間 (例えば、1 週間) 連続的に服用し、次にある期間 (例えば、1 週間) 中止され、次に別の期間 (例えば、1 週間) 連続的に服用されるなど) ができる。間欠投与を含む治療レジメンの例としては、1 週間投与、1 週間中止 ; または 2 週間投与、1 週間中止 ; または 3 週間投与、1 週間中止 ; または 2 週間投与、2 週間中止 ; または 4 週間投与、2 週間中止 ; または 1 週間投与、3 週間中止のサイクルで、1 回または複数回のサイクル (例えば、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 以上のサイクル) で投与が行われるレジメンが挙げられる。

30

【 0 3 0 6 】

ある具体的な投薬スケジュールでは、患者は、毎日 1 時間最大 1 0 日間の期間 (特に 1 週間で最大 5 日) で式 (I) の化合物を点滴され、治療は 2 ~ 4 週間のような所望の間隔 (特に 3 週間ごとに) で繰り返される。

40

【 0 3 0 7 】

より具体的には、患者は、毎日 1 時間 5 日間の期間で式 (I) の化合物を点滴されてもよく、治療は 3 週間ごとに繰り返される。

【 0 3 0 8 】

別の具体的な投薬スケジュールでは、患者は 3 0 分 ~ 1 時間にわたって点滴され、可変的な期間 (例えば、1 ~ 5 時間、例えば、3 時間) の維持点滴が後続する。

【 0 3 0 9 】

50

さらなる具体的な投薬スケジュールでは、患者は、12時間～5日の期間、継続的な点滴、特に24時間～72時間の継続的な点滴が行なわれる。

【0310】

しかしながら最終的には、投与される化合物の量および使用される組成物のタイプは、その疾病の性質または治療されている生理的な症状に相応し、医師の裁量によることとなる。

【0311】

式(I)の化合物は、単一の治療剤として投与可能であるし、特定の病態(例えば、上記で定義されたような癌などの新生物疾患)の治療のための1つ以上の他の化合物との組合せ療法において投与可能である。一実施形態では、式(I)の化合物とともに用いられてもよい(同時にまたは異なる時間間隔であるかどうかにかかわらず)、他の治療剤または治療の例としては、限定されるものではないが、以下のものが挙げられる：

- ・トポイソメラーゼI阻害剤
- ・代謝拮抗剤
- ・チューブリン標的化薬剤
- ・DNA結合剤およびトポイソメラーゼII阻害剤
- ・アルキル化剤
- ・モノクローナル抗体
- ・抗ホルモン
- ・シグナル伝達阻害剤
- ・プロテアソーム阻害剤
- ・DNAメチルトランスフェラーゼ
- ・サイトカインおよびレチノイド
- ・クロマチン標的化療法
- ・放射線療法、および、
- ・他の治療剤または予防薬；例えば、化学療法に伴う副作用のいくつかを減少または緩和する薬剤。そのような薬剤の具体的な例としては、制吐剤、および化学療法に伴う好中球減少の持続性を防止または減少させる薬剤、および赤血球レベルまたは白血球レベルの減少から生じる合併症を予防する薬剤、例えば、エリスロポエチン(EPO)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が挙げられる。また、ビスフォスフォネート剤(例えば、ゾレドネート、パミドロネートおよびイバンドロネート)などの骨吸収を阻害する薬剤、炎症反応を抑制する薬剤(デキサメタゾン、プレドニゾンおよびプレドニゾロンなど)、および天然ホルモンのソマトスタチンの薬理学的特性を模倣する薬理学的特性を備えた長時間作用性のオクタペプチドである酢酸オクトレオチドを含む、脳ホルモンソマトスタチンの合成型のような、先端肥大症患者において成長ホルモンおよびIGF-Iの血中濃度を減少させるために使用される薬剤が挙げられる。さらには、ロイコポリン(葉酸レベルを減少させる薬剤に対する解毒剤として使用される)またはフォルリン酸それ自体などの薬剤、および浮腫および血栓塞栓症発作を含む副作用の治療のために使用することができる酢酸メゲストロールのような薬剤が挙げられる。

【0312】

したがって、上述のように、上記に定義した抗癌治療は、単独の治療法として適用されてもよいし、または本発明の化合物に加えて、放射線療法または化学療法を伴ってもよい。抗癌治療はまた従来 of 外科手術を伴ってもよい。

【0313】

別の実施形態では、化学療法は、以下の種類の抗癌剤を1種以上含む可能性がある：

(i) 内科的腫瘍学において用いられるような他の抗増殖/抗悪性腫瘍剤およびその組み合わせ、例えば、アルキル化剤(例えば、シス-プラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミドおよびニトロソウレア)；抗代謝剤(例えば、ゲムシ

10

20

30

40

50

タピンおよび抗葉酸剤、例えば、5 - フルオロウラシルおよびテガフルなどのフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシドならびにヒドロキシウレア) ; 抗腫瘍抗生物質 (例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンなどのアントラサイクリン) ; 抗分裂剤 (例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルピンなどのピンカルカロイド、ならびにタキソールおよびタキソテルなどのタキソイド、ならびにボロキナーゼ阻害剤) ; ならびにトポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカンならびにカンプトテシン) ;

(i i) 細胞静止剤、例えば、抗エストロゲン (例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン)、抗アンドロゲン (例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト (例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン)、プロゲステゲン (例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害薬 (例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン) ならびにフィナスチリドなどの5 - リダクターゼの阻害剤 ;

(i i i) 抗浸潤剤 [例えば、4 - (6 - クロロ - 2 , 3 - メチレンジオキシアニリノ) - 7 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] - 5 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシキナゾリン (A Z D 0 5 3 0 ; 国際特許出願番号 W O 0 1 / 9 4 3 4 1 号)、N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - { 6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ } チアゾール - 5 - カルボキサミド (ダサチニブ、B M S - 3 5 4 8 2 5 ; 「ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (J . Med . Chem .) 」、2 0 0 4 年、4 7、6 6 5 8 - 6 6 6 1) およびボスチニブ (S K I - 6 0 6) などの c - S r c キナーゼファミリー阻害剤、マリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能の阻害剤またはヘパラナーゼに対する抗体] ;

(i v) 増殖因子機能および細胞シグナル伝達の阻害剤 : 例えば、このような阻害剤としては、増殖因子抗体および増殖因子レセプター抗体 (例えば、抗 e r b B 2 抗体トラスツズマブ [ハーセプチン (登録商標)]、抗 E G F R 抗体パニツムマブ、抗 e r b B 1 抗体セツキシマブ [エルピタックス、C 2 2 5] およびスターン (Stern) ら、「クリティカルリビューズ・イン・オンコロジー / ヘマトロジー (Critical reviews in oncology / haematology) 」、2 0 0 5 年、第 5 4 巻、1 1 - 2 9 ページに開示の増殖因子または増殖因子レセプター抗体のいずれもが挙げられ ; このような阻害剤としてはまた、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、表皮増殖因子ファミリーの阻害剤 (例えば、N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルフォリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (ゲフィチニブ、Z D 1 8 3 9)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミン (エルロチニブ、O S I - 7 7 4) および 6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルフォリノプロポキシ) - キナゾリン - 4 - アミン (C I 1 0 3 3) などの E G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブなどの e r b B 2 チロシンキナーゼ阻害剤) が挙げられ ; 肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤 ; インシュリン増殖因子ファミリーの阻害剤 ; イマチニブおよび / またはニロチニブ (A M N 1 0 7) などの血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤 ; セリン / スレオニンキナーゼの阻害剤 (例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (例えば、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ティピファルニブ (R 1 1 5 7 7 7) およびロナファルニブ (S C H 6 6 3 3 6)) などの R a s / R a f シグナル伝達阻害剤)、M E K (例えば、A Z D 6 2 4 4) および / または A K T キナーゼを通じた細胞シグナル伝達の阻害剤、c - k i t 阻害剤、a b l キナーゼ阻害剤、P I 3 キナーゼ阻害剤、P l t 3 キナーゼ阻害剤、C S F - 1 R キナーゼ阻害剤、I G F 受容体 (インシュリン様増殖因子) キナーゼ阻害剤 ; オーロラキナーゼ阻害剤 (例えば、A Z D 1 1 5 2、P H 7 3 9 3 5 8、V X - 6 8 0、M L N 8 0 5 4、R 7 6 3、M

10

20

30

40

50

P 2 3 5、M P 5 2 9、V X - 5 2 8 および A X 3 9 4 5 9) ならびに C D K 2 および / または C D K 4 阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤 ;

(v) 血管内皮増殖因子の効果を阻害するものなどの血管新生阻害剤 [例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベパシズマブ (アバスチン (登録商標)) ならびに、例えば、バンデタニブ (Z D 6 4 7 4)、パタラニブ (P T K 7 8 7)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、アキシチニブ (A G - 0 1 3 7 3 6)、パゾパニブ (G W 7 8 6 0 3 4) および 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キナゾリン (A Z D 2 1 7 1 ; W O 0 0 / 4 7 2 1 2 号の実施例 2 4 0) などの V E G F 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、国際特許出願番号 W O 9 7 / 2 2 5 9 6 号、W O 9 7 / 3 0 0 3 5 号、W O 9 7 / 3 2 8 5 6 号および W O 9 8 / 1 3 3 5 4 号に開示されたものなどの化合物、ならびに他のメカニズムにより作用する化合物 (例えば、リノマイド (linomide)、インテグリン v 3 機能の阻害剤および血液造成阻害剤)] ;

(v i) コンプレタスタチン A 4 ならびに国際特許出願番号 W O 9 9 / 0 2 1 6 6 号、W O 0 0 / 4 0 5 2 9 号、W O 0 0 / 4 1 6 6 9 号、W O 0 1 / 9 2 2 2 4 号、W O 0 2 / 0 4 4 3 4 号および W O 0 2 / 0 8 2 1 3 号に開示された化合物などの血管損傷剤 ;

(v i i) エンドセリン受容体アンタゴニスト (例えば、ジボテンタン (zibotentan) (Z D 4 0 5 4) またはアトラセンタン) ;

(v i i i) アンチセンス療法剤 (例えば、I S I S 2 5 0 3、抗 r a s アンチセンスなどの上記の標的を対象とするもの) ;

(i x) 遺伝子療法的手法 : 例えば、異常 p 5 3 または異常 B R C A 1 もしくは B R C A 2 などの異常な遺伝子を置換するための手法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたはバクテリアニトロレダクターゼ酵素を用いるものなどの G D E P T (遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法) 手法、ならびに多剤耐性遺伝子治療などの化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を高める手法が挙げられる ; ならびに

(x) 免疫療法的手法 : 例えば、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるための生体外および生体内手法、(例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインとのトランスフェクション)、T 細胞アネルギーを減少させる手法、サイトカインをトランスフェクトした樹枝状細胞などのトランスフェクトされた免疫細胞を用いる手法、サイトカインをトランスフェクトした腫瘍細胞株を用いる手法、ならびに抗イディオタイプ抗体を用いる手法が挙げられる。

【 0 3 1 4 】

本発明の組み合わせ中に存在する化合物のそれぞれは、個別に違った用量スケジュールで、かつ異なる経路を通じて投与されてもよい。

【 0 3 1 5 】

式 (I) の化合物が、1、2、3、4 種またはそれ以上の他の治療剤 (好ましくは 1 または 2 種、より好ましくは 1 種) との併用療法で投与される場合は、化合物は同時にまたは順次に投与できる。順次に投与される場合、それらは短い間隔で (例えば、5 ~ 1 0 分の期間にわたって)、またはより長い間隔 (例えば、1、2、3、4 時間またはそれ以上離れて、または必要とされる場合にはさらにより長い期間離れて) で投与することができるが、正確な投与レジメンは治療剤の特性に対応する。

【 0 3 1 6 】

本発明の化合物はまた、放射線療法、光力学療法、遺伝子療法などの非化学療法的治療 ; 手術および栄養制限食と併用して投与されてもよい。

【 0 3 1 7 】

別の化学療法剤との併用療法における使用に関して、式 (I) の化合物および 1、2、3、4 種またはそれ以上の他の治療剤は、例えば、2、3、4 種またはそれ以上の治療剤を含む投薬形態と一緒に製剤化することができる。あるいは個々の治療剤は、個別に製剤化されキットの形態と一緒に提供されてもよく、任意でそれらの使用説明書が添付される。

。

10

20

30

40

50

【0318】

当業者は、通常の知識により、用いる投与レジメンおよび併用療法が分かるであろう。

【0319】

診断方法

式(I)の化合物の投与前に、患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある疾病または症状が、プロテインキナーゼAおよび/またはプロテインキナーゼBに対する活性を有する化合物による治療に対して感受性のある疾病または症状であるかどうかを決定するために患者をスクリーニングしてもよい。

【0320】

例えば、患者から採取した生体サンプルを分析し、その患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある癌などの症状または疾病がPKAおよび/またはPKBアップレギュレーションまたは正常なPKAおよび/またはPKB活性への経路の感作、あるいはまたはPKBの場合では、P13K、GF受容体、PDK1およびPDK2などのPKAおよび/またはPKBの上流のシグナル伝達構成要素のアップレギュレーションをもたらす遺伝的異常または異常なタンパク質発現を特徴とするものかどうかを決定するために分析されてもよい。

10

【0321】

あるいは、患者から採取された生体サンプルは、PTENなどのPKB経路の負の調節因子またはサプレッサーの欠損に関して分析されてもよい。本文脈において、「欠損」なる語は、調節因子またはサプレッサーをコードする遺伝子の欠失、遺伝子の切断(例えば、変異による)、遺伝子の転写産物の切断、または転写産物の不活性化(例えば、点変異による)もしくは別の遺伝子産物による隔離を包含する。

20

【0322】

アップレギュレーションなる語には、遺伝子増幅(すなわち複数の遺伝子コピー)および転写効果による発現増加を含む高発現または過剰発現、ならびに変異による活性化を含む過活性および活性化が包含される。したがって、PKAおよび/またはPKBのアップレギュレーションの特有のマーカーを検出するために、患者を診断検査に供してもよい。診断なる語はスクリーニングを含む。本発明者らはマーカーに、例えば、PKAおよび/またはPKBの変異を同定するためのDNA組成の指標をはじめとする遺伝マーカーも含める。マーカーなる語はまた、前述のタンパク質の酵素活性、酵素量、酵素状態(例えば、リン酸化の有無)およびmRNAレベルを含む、PKAおよび/またはPKBのアップレギュレーションならびに/あるいは関連経路のアップレギュレーションに繋がる他の因子に特徴的なマーカーを含む。

30

【0323】

上記の診断検査およびスクリーニングは、典型的には、腫瘍生検標本、血液サンプル(脱落した腫瘍細胞の単離および濃縮)、便生検、喀痰、染色体分析、胸水、腹水、骨髄または尿から選ばれる生体サンプルに対して行なわれる。

【0324】

PKAおよび/またはPKB中に変異、TCL-1のリアレンジメント、またはPTEN発現の欠損を有する個体の同定は、その患者がPKAおよび/またはPKB阻害剤による治療に特に適することを意味する可能性がある。腫瘍は、治療の前にPKAおよび/またはPKBの変異の存在に関して優先的にスクリーニングされてもよい。このスクリーニング方法は典型的には、直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ分析、または変異体特異的抗体を含む。

40

【0325】

タンパク質の変異およびアップレギュレーションの同定および分析方法は、当業者に公知である。スクリーニング方法としては、限定されるものではないが、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)または*in situ*ハイブリダイゼーションなどの標準的な方法が挙げられる。

【0326】

50

R T - P C Rによるスクリーニングでは、腫瘍におけるm R N Aのレベルは、該m R N Aのc D N Aコピーを作成した後、該c D N AをP C Rにより増幅することにより評価する。P C R増幅の方法、プライマーの選択、および増幅条件は当業者に公知である。核酸の操作およびP C Rは、例えば、オスベル (Ausubel, F. M.)ら (編者)、「分子生物学における現在のプロトコル (Current Protocols in Molecular Biology)」、2004年、ジョンワイリー&サンズ、またはイニス (Innis, M. A.)ら (編者)、「P C Rプロトコル：方法および応用の手引き (PCR Protocols:a guide to methods and applications)」、1990年、アカデミックプレス (Academic Press)、サンディエゴ、に記載のような標準的な方法により行う。核酸技術に関する反応および操作はまた、サムブルック (Sambrook)ら、2001年、第3版、モレキュラークローニング：レボラトリーマニュアル (Molecular Cloning: A Laboratory Manual)、コールドスプリングハーバーラボラトリー出版 (Cold Spring Harbor Laboratory Press)に記載されている。あるいは、R T - P C R用の市販キット (例えば、ロシュモレキュラーバイオケミカルズ (Roche Molecular Biochemicals))、または米国特許第4,666,828号；第4,683,202号；第4,801,531号；第5,192,659号；第5,272,057号；第5,882,864号および第6,218,529号に開示の方法が使用でき、これらは参照により本書に援用される。

10

【0327】

m R N Aの発現を評価するためのi n s i t uハイブリダイゼーション技術の例として、蛍光i n s i t uハイブリダイゼーション (F I S H)がある (アンゲラー (Angerer)、1987年、「メソッズ・イン・エンザイモロジー (Meth. Enzymol)」、152:649参照)。

20

【0328】

一般に、i n s i t uハイブリダイゼーションは以下の主要な工程を含む：(1)分析する組織の固定；(2)標的核酸の接近性を高めるためそして非特異的結合を軽減するためのサンプルのプレハイブリダイゼーション処理；(3)核酸混合物と生物学的構造または組織中の核酸とのハイブリダイゼーション；(4)ハイブリダイゼーションにおいて結合しなかった核酸断片を除去するためのハイブリダイゼーション後の洗浄；および(5)ハイブリダイズした核酸断片の検出。このような用途に用いるプローブは典型的には、例えば、放射性同位体または蛍光リポーターで標識される。好ましいプローブは、ストリンジェント条件下で標的核酸との特異的ハイブリダイゼーションを可能とするのに十分な長さ、例えば、約50、100または200ヌクレオチド~約1000以上のヌクレオチドである。F I S Hを行うための標準的な方法は、オスベル (Ausubel, F. M.)ら (編者)、「カレントプロトコルズ・イン・モレキュラーバイオロジー (Current Protocols in Molecular Biology)」、2004年、ジョンワイリー&サンズ、ならびにパートレット (John M. S. Bartlett)による「フルオレセンスi n s i t uハイブリダイゼーション：テクニカルオーバービュー (Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview)」、「モレキュラーダイアグノシス・オブ・キャンサー、メソッズおよびプロトコルズ (Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols)」、第2版；I S B N : 1 - 5 9 2 5 9 - 7 6 0 - 2 ; 2 0 0 4 年 3 月、0 7 7 - 0 8 8 ページ；「分子医学における手法シリーズ」(Series: Methods in Molecular Medicine)に記載されている。

30

40

【0329】

あるいは、m R N Aから発現されたタンパク質産物を、腫瘍サンプルの免疫組織化学、マイクロタイタープレートを用いる固相イムノアッセイ、ウエスタンブロット、二次元S D S - ポリアクリルアミドゲル電気泳動、E L I S A、フローサイトメトリーおよび特定のタンパク質を検出するための当技術分野で公知の他の方法により評価することができる。検出方法には、部位特異的抗体の使用が含まれる。当業者ならば、P K Bのアップレギュレーションの検出またはP K Bの変異体の検出のためにこのような周知の技術は全て本件に適用可能であることを認識しているであろう。

【0330】

50

したがって、これらの技術はいずれも、P K A および / または P K B 阻害剤による治療に特に適した腫瘍を同定するために使用することができる。

【0331】

例えば、上述のように、P K B ベータは、卵巣および膵臓癌の10～40%においてアップレギュレートされることが分かっている（ベラコサ（Bellacosa）ら、1995年、「インターナショナルジャーナル・オブ・キャンサー（Int. J. Cancer）」64、280-285；チェン（Cheng）ら、1996年、「米国科学アカデミー紀要（PNAS）」93、3636-3641；ユアン（Yuan）ら、2000年、「オンコジーン（Oncogene）」19、2324-2330）。したがってP K B 阻害剤、および特に、P K B ベータの阻害剤は、卵巣および膵臓癌を治療するために使用され得ることが予想される。

10

【0332】

P K B アルファはヒト胃癌、前立腺癌および乳癌において増幅される（スタール（Staal）1987年、「米国科学アカデミー紀要（PNAS）」84、5034-5037；ソン（Sun）ら、2001年、「米国病理学会誌（Am. J. Pathol.）」159、431-437）。したがってP K B 阻害剤、および特にP K B アルファの阻害剤は、ヒト胃癌、前立腺癌および乳癌を治療するために使用され得ることが予想される。

【0333】

P K B ガンマ活性の増加は、ステロイド非依存性の乳腺細胞株および前立腺細胞株において観察された（ナカタニ（Nakatani）ら、1999年、「ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー（J. Biol. Chem.）」274、21528-21532）。したがってP K B 阻害剤、および特に、P K B ガンマの阻害剤は、ステロイド非依存性の乳癌および前立腺癌を治療するために使用され得ることが予想される。

20

【実施例】

【0334】

本発明を以下の手順および実施例に記載される具体的な実施形態を参照して説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0335】

下記の各手順の出発物質は特に断りのない限り市販のものである。

【0336】

プロトン磁気共鳴（ ^1H NMR）スペクトルは特に断らない限り、400.13 MHz で、DMSO- d_6 または MeOH- d_4 （表示のとおり）中、27 で作動する Bruker AV400 機器に記録され、次のように報告される：化学シフト / ppm（陽子数、多重度：s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、br = ブロード）。残存するプロトン性溶媒 MeOH（ ^1H = 3.31 ppm）を内部標準として使用した。

30

【0337】

マススペクトルはウォータースプラットフォーム LCMS（Waters Platform LCMS）システムを用い、マイクロマスプラットフォーム LC（Micromass platform LC）マススペクトル検出器を使用して記録された。

【0338】

塩素が存在する場合、化合物に対する質量は ^{35}Cl に関するものである。用いた動作条件は下記に記載される。

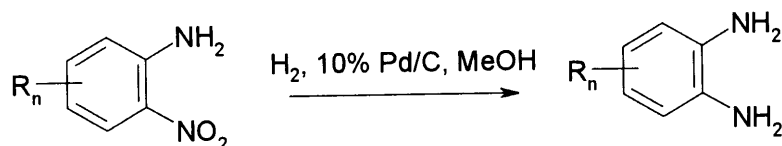
40

【0339】

基本手順 GP1 - ジアミノベンゼンの調製

ジアミノベンゼンは市販のものを入手可能であり、また下記に示す還元法を用いてニトロアニリンから調製することができる。

【化33】



メタノール (10 ml) 中のニトロアレーン (5.0 mmol) および 10% パラジウム炭素 (200 mg) の混合物を 16 時間水素雰囲気下で攪拌した。触媒をろ過により除去し、溶媒を真空下で除去して所望の 1, 2 - ジアミノベンゼンを得、これをさらなる精製を行わないで使用した。

【0340】

上記の方法にしたがって、次の化合物が上記の前駆体から調製された。

【表1】

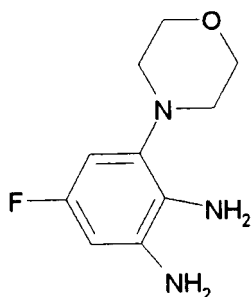
| 化合物 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | N. M. R. データ | M. S. |
|------|----|----------------------------|------------------------|--|-----------------------------------|
| A1-1 | | 1, 2 - ジアミノ - 4 - フルオロベンゼン | 4 - フルオロ - 2 - ニトロアニリン | ¹ H NMR (DMSO - d ₆) 6.44 (1H, dd)、 6.31 (1H, dd)、 6.12 (1H, td)、 4.73 (2H, br s)、 4.23 (2H, br s) | MS : [M+H] ⁺ 127 |

【0341】

(調製1)

5 - フルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの合成

【化34】



【0342】

1A. 5 - フルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ニトロ - フェニルアミン

THF (20 ml) 中の 2 - ニトロ - 3, 5 - ジフルオロアニリン (1 g; 5.75 mmol) とモルホリン (600 μl; 1.2 当量) とトリエチルアミン (960 μl; 1.2 当量) との混合物を 50 °C で一晩加熱し、次いで蒸発させた。残渣を EtOAc および塩水に分液した。酢酸エチル層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、蒸発させて、1.34 g の 5 - フルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ニトロ - フェニルアミンをオレンジの固形物として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 6.41 (2H, d)、6.27 (1H, dd)、6.16 (1H, dd)、3.63 (4H, t)、2.89 (4H, t)。MS : [M+H]⁺ 242。

【0343】

1B. 5 - フルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

メタノール (25 ml) 中の 5 - フルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ニトロ - フェニルアミン (1.23 g) の溶液を 10% パラジウム炭素で処理し、次いで室温および室圧で一晩水素化した。触媒をセライトに通ずる過により除去し、ろ液を蒸発させて、1.0 g の表題化合物を茶色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 6.18 (1H, dd)、6.12 (1H, dd)、4.80 (2H, s)、4.00 (2H

10

20

30

40

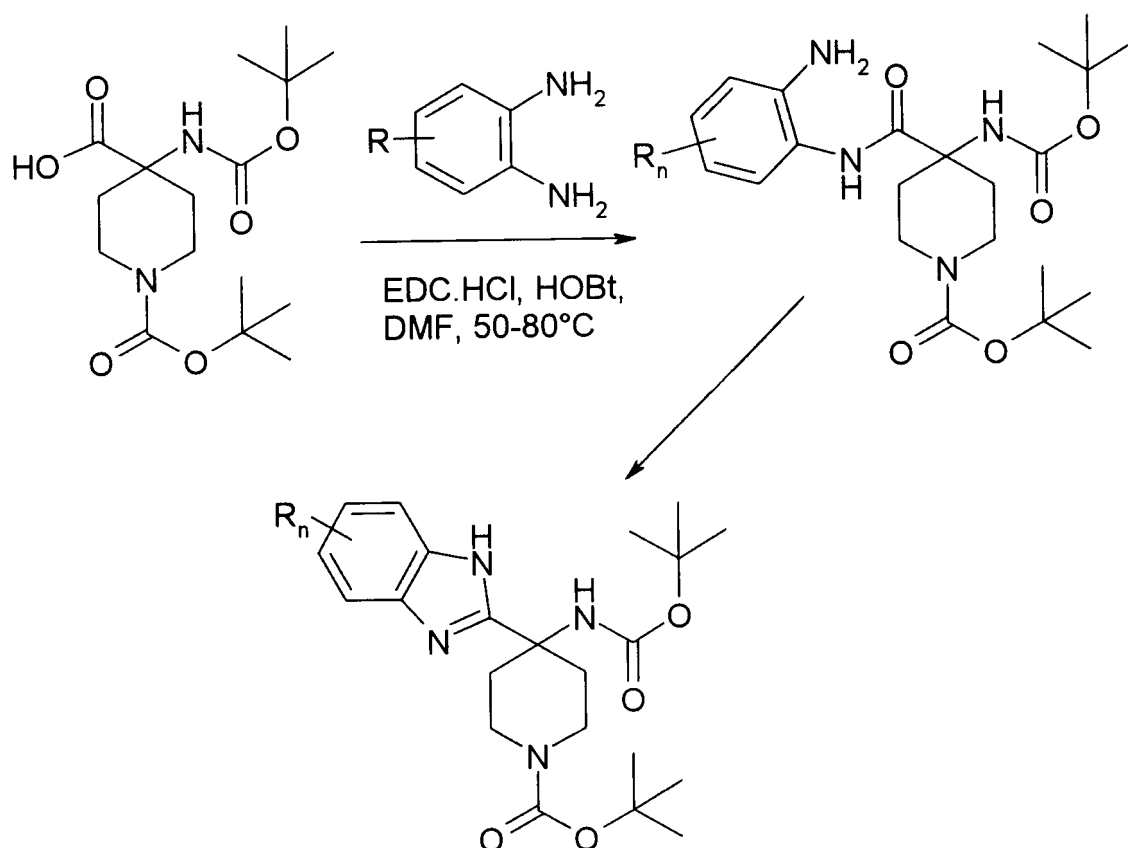
50

、s)、3.74 (4H、t)、2.73 (4H、t)。MS: [M+H]⁺ 212。

【0344】

基本手順 GP2 - アミドカップリング & 環化

【化35】



10

20

【0345】

GP2A . アミド形成

N, N - ジメチルホルムアミド (1 ~ 10 容量) 中の 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸モノ - tert - ブチルエステル (1 当量) (ファーマコア (Pharmacore) 社、ハイポイント、ノースカロライナ州、米国から入手可能) と 1, 2 - ジアミノベンゼン誘導体 (1.1 当量) と N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 ~ 3 当量) と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 ~ 2 当量) との混合物を 50 ~ 80 で 16 時間攪拌した。冷却し、溶媒を真空下で除去して、残渣を酢酸エチルおよび水に分液した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで 2 回、2 M 塩酸で 2 回および最後に水で分離および洗浄した。有機層を分離し、溶媒を真空下で除去して、粗アミド中間体を得た。これを未処理の状態で使用するか、または酢酸エチル / 石油混合物で溶出するシリカ上で精製した。

30

40

【0346】

GP2B . 酢酸を用いた環化

工程 GP2A のアミド生成物を酢酸 (5 ml) に溶解し、80 で 16 時間攪拌した。冷却し、溶媒を真空下で除去して、残渣を酢酸エチルおよび水に分液し、有機層を飽和重炭酸ナトリウムおよび水で洗浄した。有機層を分離し、溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーに供した。石油エーテル中 30 ~ 40 % 酢酸エチルで溶出して、純粋なベンゾイミダゾール生成物を得た。

【0347】

GP2C . p - トルエンスルホン酸を用いた環化

トルエン中の工程 GP2A のアミド生成物 (1 当量) の混合物に、トルエン - 4 - スル

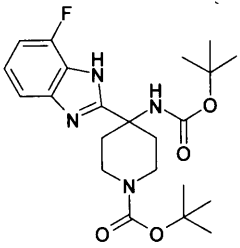
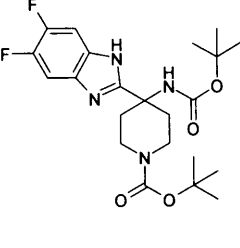
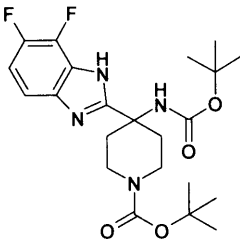
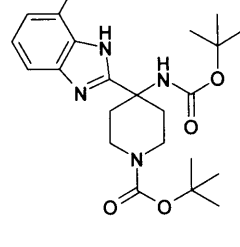
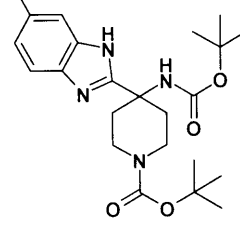
50

ホン酸（0.045当量）を添加した。この混合物をディーン・スターク・ウォータートラップを用いて12～18時間還流状態で加熱した。冷却し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機物を水に続き1M NaOHで洗浄した。有機物を分離し、乾燥させ（MgSO₄）、溶媒を真空下で除去して、粗生成物を得た。次に生成物を、典型的には酢酸エチル/石油エーテルを溶出液として用いる、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0348】

基本手順GP2と、酢酸誘導環化工程（GP2B）またはp-トルエンスルホン酸誘導環化工程（GP2C）のいずれかから従い、boc-保護中間体化合物A2-1～A2-13が調製された。

【表 2】

| 化合物 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | GP 2 B/C | M. S. |
|-------|---|---|---|----------|---------------------------|
| A 2-1 |  | 4-tert-ブ トキシカルボニル -アミノ-4- (7-フルオロ- 1H-ベンゾイミ ダゾール-2-イ ル)-ピペリジ ン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル | 1, 2-ジ アミノ-3 -フルオロ ベンゼン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 435 |
| A 2-2 |  | 4-tert-ブ トキシカルボニル -アミノ-4- (5, 6-ジフル オロ-1H-ベン ゾイミダゾール- 2-イル)-ピペ リジン-1-カル ボン酸tert- ブチルエステル | 1, 2-ジ アミノ- 4, 5-ジ フルオロ- ベンゼン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 453 |
| A 2-3 |  | 4-tert-ブ トキシカルボニル -アミノ-4- (6, 7-ジフル オロ-1H-ベン ゾイミダゾール- 2-イル)-ピペ リジン-1-カル ボン酸tert- ブチルエステル | 1, 2-ジ アミノ- 3, 4-ジ フルオロ- ベンゼン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 453 |
| A 2-4 |  | 4-tert-ブ トキシカルボニル -アミノ-4- (7-メチル-1 H-ベンゾイミダ ゾール-2-イ ル)-ピペリジ ン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル | 2, 3-ジ アミノ-ト ルエン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 431 |
| A 2-5 |  | 4-tert-ブ トキシカルボニル -アミノ-4- (6-メチル-1 H-ベンゾイミダ ゾール-2-イ ル)-ピペリジ ン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル | 3, 4-ジ アミノ-ト ルエン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 431 |

10

20

30

40

| 化合物 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | GP 2 B/C | M. S. |
|--------|----|--|---|----------|---------------------------|
| A 2-6 | | 4-tert-ブトキシカルボニル -アミノ-4- (6-フルオロ- 1H-ベンゾイミ ダゾール-2-イ ル)-ピペリジン -1-カルボン酸 tert-ブチル エステル | 1, 2-ジ アミノ-4 -フルオロ ベンゼン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 435 |
| A 2-7 | | 4-tert-ブ トキシカルボニル アミノ-4- (5, 7-ジフル オロ-1H-ベン ゾイミダゾール- 2-イル)-ピペ リジン-1-カル ボン酸tert- ブチルエステル | 1, 2-ジ アミノ- 3, 5-ジ フルオロ- ベンゼン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 453 |
| A 2-8 | | 4-tert-ブ トキシカルボニル -アミノ-4- (5-メトキシ- 1H-ベンゾイミ ダゾール-2-イ ル)-ピペリジン -1-カルボン酸 tert-ブチル エステル | 1, 2-ジ アミノ-4 -メトキシ -ベンゼン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 447 |
| A 2-9 | | 4-tert-ブ トキシカルボニ ルアミノ-4- (4-メトキシ- 1H-ベンゾイミ ダゾール-2-イ ル)-ピペリジン -1-カルボン酸 tert-ブチル エステル | 1, 2-ジ アミノ-3 -メトキシ -ベンゼン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 447 |
| A 2-10 | | 4-tert-ブ トキシカルボニ ルアミノ-4- (1H-イミダゾ [4, 5-c]リ ジン-1-カルボ ン酸tert-ブ チルエステル | 3, 4-ジ アミノ-ピ リジン | GP 2 B | 実施せず |
| A 2-11 | | 4-tert-ブ トキシカルボニ ルアミノ-4- (4-ヒドロキシ -1H-ベンゾイ ミダゾール-2- イル)-ピペリジ ン-1-カルボン 酸tert-ブチ ルエステル | 1, 2-ジ アミノ-3 -ヒドロキシ -ベンゼ ン | GP 2 B | [M+H] ⁺ 433 |

10

20

30

40

| 化合物 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | GP2B/C | M. S. |
|-------|----|---|---|--------|---------------------------|
| A2-12 | | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | 1, 2-ジアミノ-ベンゼン | GP2C | [M+H] ⁺ 417 |
| A2-13 | | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | 1, 2-ジアミノ-4-クロロ-ベンゼン | GP2C | [M+H] ⁺ 451 |
| A2-14 | | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | 1, 2-ジアミノ-3-クロロ-ベンゼン (WO05002552A2と同様に調製) | GP2B | [M+H] ⁺ 435 |
| A2-15 | | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | 2, 3-ジアミノ-ベンジルアルコール (WO05002552A2と同様に調製) | GP2B | [M+H] ⁺ 453 |
| A2-16 | | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(6-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | 5-フルオロ-3-モルホリン-4-イル-ベンゼン-1, 2-ジアミン (新規合成) | GP2B | [M+H] ⁺ 453 |

10

20

30

40

化合物A2-1~A2-13は新規なものであると考えられ、これらの各化合物はそれ自体本発明のさらなる態様をなす。

【0349】

基本手順GP3 - BOC保護基の除去

適切な有機溶媒(典型的にはジクロロメタンまたはメタノール)中に任意に溶解された基本手順GP2の保護されたピペリジン生成物に、強有機酸(例えば、トリフルオロ酢酸)または無機酸(例えば、1,4-ジオキサンまたはエーテル中の塩酸)を加えた。この

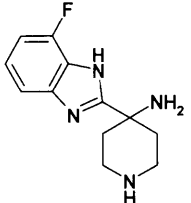
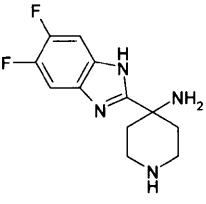
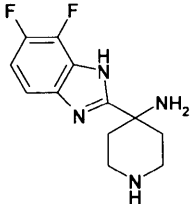
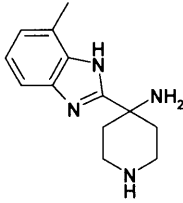
50

混合物を室温で10分間～18時間攪拌して、粗アミンを塩として得た。必要であれば精製は、ジクロロメタンとメタノールと酢酸とH₂Oとの混合物またはジクロロメタンとメタノールとアンモニアとの混合物を用いたシリカカラムクロマトグラフィーを通して、ならびに/あるいはイオン交換クロマトグラフィーを通して、ならびに/あるいは分取HPLCにより達成し得る。

【0350】

基本手順GP3に従って、置換ピペリジン中間体A3-1～A3-16が形成された。

【表 3】

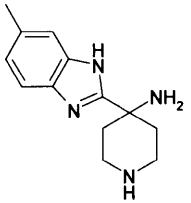
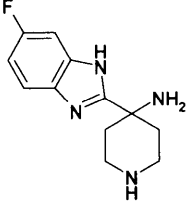
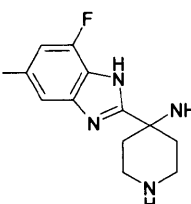
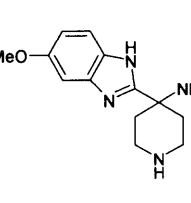
| 化合物 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | N. M. R. データ | M. S. |
|-------|---|---|--|--|---------------------------|
| A 3-1 |  | 4-(7-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(7-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.25 (4H, br s)、9.12 (1H, br s)、7.48 (1H, d)、7.30 (1H, m)、7.11 (1H, d)、3.50 (2H, d m)、2.98 (2H, m)、2.92 (2H, d m)、2.41 (2H, t m) | [M+H] ⁺ 235 |
| A 3-2 |  | 4-(5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.18 (4H, br s)、9.04 (1H, br s)、7.77 (2H, dd)、3.46 (2H, dm)、2.96 (2H, m)、2.86 (2H, d m)、2.37 (2H, t m) | [M+H] ⁺ 253 |
| A 3-3 |  | 4-(6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.25 (4H, br s)、9.14 (1H, br s)、7.46 (1H, dd)、7.38 (1H, m)、3.48 (2H, d m)、3.00 (2H, m)、2.90 (2H, d m)、2.39 (2H, t m) | [M+H] ⁺ 253 |
| A 3-4 |  | 4-(7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (MeOH-d ₄) 7.60 (1H, d)、7.38 (1H, t)、7.28 (1H, d)、3.65 (2H, d m)、3.22 (4H, m)、2.70 (3H, s)、2.57 (2H, t m) | [M+H] ⁺ 231 |

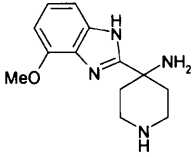
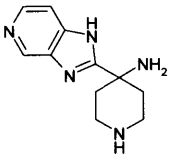
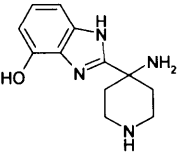
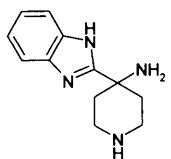
10

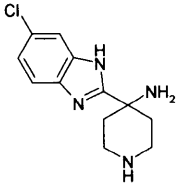
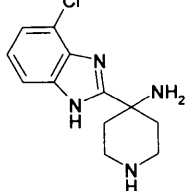
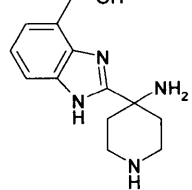
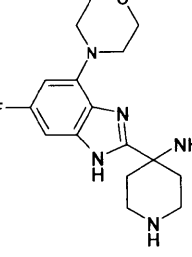
20

30

40

| | | | | | | |
|-------|---|---|---|--|---------------------------|----|
| A 3-5 |  | 4-(6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.25 (5H, br s)、7.58 (1H, d)、7.48 (1H, d)、7.14 (1H, d)、3.48 (2H, d m)、2.98 (2H, m)、2.90 (2H, d m)、2.48 (3H, s)、2.44 (2H, t m) | [M+H] ⁺ 231 | 10 |
| A 3-6 |  | 4-(6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.20 (4H, br s)、9.10 (1H, br s)、7.68 (1H, dd)、7.48 (1H, dd)、7.17 (1H, td)、3.46 (2H, dm)、2.96 (2H, m)、2.86 (2H, d m)、2.37 (2H, t m) | [M+H] ⁺ 235 | 20 |
| A 3-7 |  | 4-(5,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.22 (4H, br s)、9.10 (1H, br s)、7.34 (1H, d)、7.20 (1H, t d)、3.48 (2H, d m)、2.99 (2H, m)、2.88 (2H, d m)、2.41 (2H, t m) | [M+H] ⁺ 253 | 30 |
| A 3-8 |  | 4-(5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 9.30-9.15 (6H, br s)、7.22 (2H, m)、6.82 (1H, m)、3.95 (3H, s)、3.50-3.40 (2H, m)、3.03-2.85 (4H, m)、2.45-2.35 (2H, m) | - | 40 |

| | | | | | | |
|-------|---|---|--|---|---------------------------|----|
| A3-9 |  | 4-(4-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | - | [M+H] ⁺ 247 | 10 |
| A3-10 |  | 4-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | - | [M+H] ⁺ 218 | 20 |
| A3-11 |  | 4-(4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.25 (6H, br s), 7.09 (2H, m), 6.70 (1H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 3.05-2.85 (4H, m), 2.48-2.37 (2H, m) | | 30 |
| A3-12 |  | 4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | - | [M+H] ⁺ 217 | 40 |

| | | | | | | |
|-------|---|--|--|---|---------------------------|----|
| A3-13 |  | 4-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | - | [M+H] ⁺ 251 | 10 |
| A3-14 |  | 4-(4-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.40-9.20 (5H, br s)、7.62 (1H, d)、7.32 (1H, d)、7.29 (1H, t)、3.53-3.42 (2H, m)、3.07-2.95 (2H, m)、2.94-2.85 (2H, m)、2.48-2.38 (2H, m) | | 20 |
| A3-15 |  | [2-(4-アミノ-ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]-メタノール | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.18 (6H, br s)、7.57 (1H, d)、7.34-7.25 (2H, m)、4.8 (2H, s)、3.53-3.46 (2H, m)、3.08-2.88 (4H, m)、2.50-2.37 (2H, m) | | 30 |
| A3-16 |  | 4-(6-フルオロ-4-モルホリン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(6-フルオロ-4-モルホリン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル | | M/z : 320 | 40 |

【0351】

八口-ヘテロ環の調製

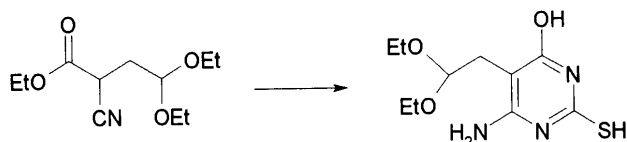
(調製2)

4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

2A.6-アミノ-5-(2,2-ジエトキシ-エチル)-2-メルカプト-ピリミジン

-4-オール

【化36】



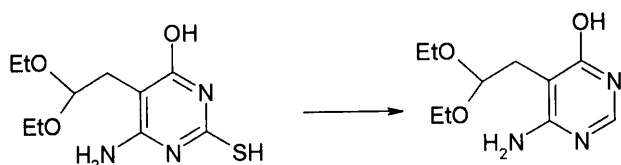
エタノール(200ml)にナトリウム(2.05g、89mmol)を少量ずつ添加した。ナトリウム金属が完全に溶解するまで溶液を撹拌した。次いで2-シアノ-4,4-ジエトキシ-酪酸エチルエステル(「ジャーナル・オブ・ケミカルソサエティー(J. Chem. Soc.)」、1960年、131-138)(9.292g、40.5mmol)をエタノール(50ml)溶液として加え、続いてチオ尿素(3.08g、40.4mmol)を加えた。溶液を85℃で18時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶液を濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液(150ml)を加えた。混合液を室温で18時間撹拌し、その後で固形物をろ取り、水(20ml)で洗浄して、生成物を得た(3.376g、36%)。

10

【0352】

2B.6-アミノ-5-(2,2-ジエトキシ-エチル)-ピリミジン-4-オール

【化37】



20

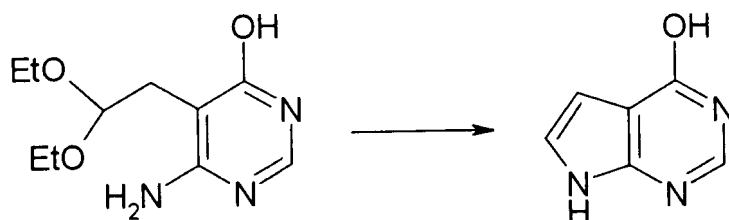
水(50ml)中の6-アミノ-5-(2,2-ジエトキシ-エチル)-2-メルカプト-ピリミジン-4-オール(1.19g、4.6mmol)懸濁液にラネーニッケル(Aldrich Raney 2800ニッケル、4.8ml)を加えた。混合液を還流状態で1時間加熱し、次いでこの高温溶液をセライト(登録商標)によりろ過した。ニッケルの残渣をさらなる水(100ml)で洗浄し、これら洗浄液をセライトに通してろ過した。ろ液水溶液を蒸発乾固させ、標題生成物を得た(0.747g、71%)。

30

【0353】

2C.7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール

【化38】



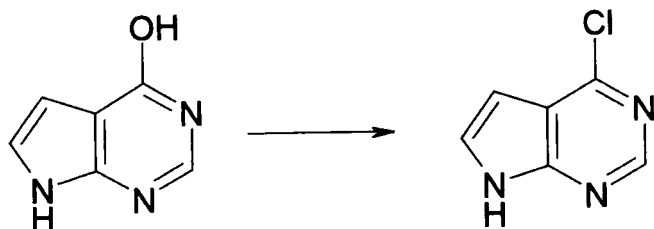
40

この化合物を、「ジャーナル・オブ・ケミカルソサエティー(J. Chem. Soc.)」、1960年、131-138に記載のように製造した。

【0354】

2D.4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化 3 9】



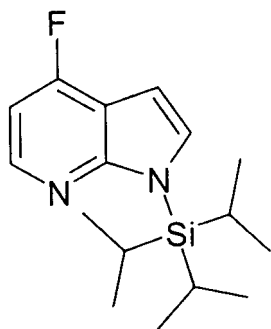
7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (0 . 4 2 5 g 、 3 . 1 4 m m o l) にオキシ塩化リン (4 m l) を加えた。この混合液を 9 0 分間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。溶液を碎氷上に注ぎ、クロロホルム (3 × 5 0 m l) および酢酸エチル (1 0 0 m l) で抽出した。次いで抽出液を乾燥および濃縮し、得られた残渣を熱酢酸エチル (2 0 0 m l) でトリチュレーション (trituated) して標題化合物を得た (0 . 2 0 4 g 、 4 2 %) 。

【 0 3 5 5 】

(調製 3)

4 - フルオロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【化 4 0】



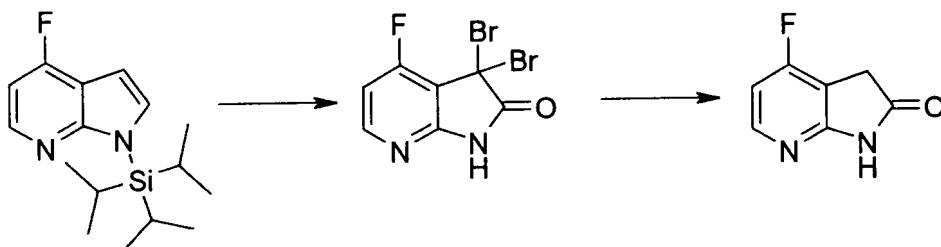
標題化合物は、「オーガニックレターズ (Organic Letters)」2003年、第5巻、第26号、5023 - 5025 ページに記載の方法により調製された。

【 0 3 5 6 】

(調製 4)

4 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - オン

【化 4 1】



4 A . 3 , 3 - ジブromo - 4 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - オン

t e r t - ブタノール (2 5 m l) 中の 4 - フルオロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (「オーガニックレターズ (Org. Lett.)」2003年、第5巻、5023 - 5026、1 . 0 g 、 3 . 4 m m o l) の溶液にピリジントリプロミド (3 . 8 g 、 1 1 . 9 7 m m o l) を少量ずつ加え、この混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水および酢酸エチルを加えた。混合物を吸引ろ過し、有機層を分離した。水性画分を酢酸エチルで2回抽出し、有機液を合わせ、濃縮した。

粗生成物を、石油 / 酢酸エチルで溶出するシリカバイオタージカラムで精製して純粋な生成物 (312 mg、29%) を得た。

【0357】

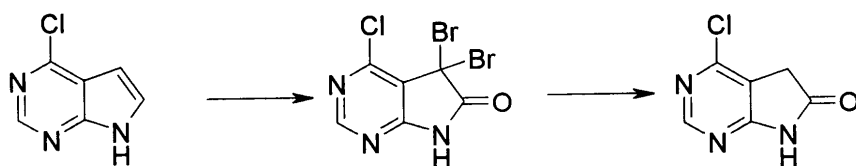
4B. 4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン
3,3-ジブromo-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン (312 mg、1.0 mmol) と酢酸 (4.5 ml) と亜鉛末 (658 mg、10 mmol) とメタノール (4.5 ml) との混合物を、室温で3時間攪拌した。塩水を添加し、反応物を酢酸エチルで抽出した。有機液を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標題化合物を得た (184 mg、40% 以下の des-フッ素化生成物含有)。このままさらなる反応において用いた。

【0358】

(調製5)

4-クロロ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化42】



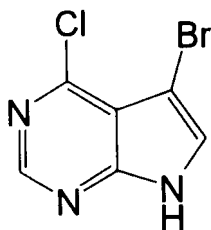
標題化合物は、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いて、調製4のプロトコルに従って調製され得る。

【0359】

(調製6)

5-ブromo-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化43】



N-ブromosクシンイミド (6.84 g、38.42 mmol) を、ジクロロメタン (無水、125 ml) 中の4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (5 g、32.56 mmol) に窒素下20で少量ずつ加えた。得られた懸濁液を20で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、得られた茶色の固形物を水でトリチュレーションして紫色の固形物を得、これをろ過により採取した。この粗固形物を熱MeOHでトリチュレーションして固形物を得、これをろ過により採取した。この高温のトリチュレーションを繰り返して、5-ブromo-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (5.23 g、69.1%) をクリーム色の固形物として得た。¹H NMR (400.13 MHz、DMSO-d₆) 7.94 (1H、s)、8.63 (1H、s)、12.95 (1H、s)

MS m/e MH⁺ 232

【0360】

(調製7)

4,5-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

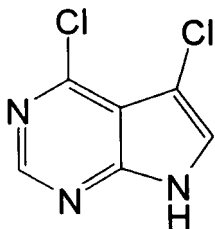
10

20

30

40

【化 4 4】



N - クロロスクシンイミド (4 . 7 8 g、3 5 . 8 1 m m o l) を D C M (無水、1 2 5 m l) 中の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (5 g、3 2 . 5 6 m m o l) の攪拌懸濁液に室温で少しずつ添加した。得られた懸濁液を 1 時間攪拌し、次いで還流まで 5 時間加熱し、冷却し、室温で一晩攪拌しながら放置した。反応混合物を蒸発させ、水 (5 0 m l) に懸濁させた。この懸濁液をろ過し、粗生成物を灰色の固形物として得た。この固形物を熱メタノール中で懸濁させ、ろ過した。この固形物を次いで熱酢酸メチルに懸濁させ、ろ過して、4 , 5 - ジクロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (4 . 8 7 g、8 0 %) を灰色の固形物として得た。¹ H N M R (4 0 0 . 1 3 M H z、D M S O - d ₆) 7 . 9 1 (1 H、s)、8 . 6 4 (1 H、s)、1 2 . 8 7 (1 H、s)

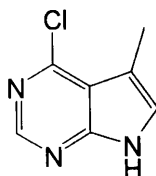
M S m / e M H ⁺ 1 8 8

【 0 3 6 1】

(調製 8)

4 - クロロ - 5 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

【化 4 5】



n - ブチルリチウム (4 . 0 8 m l、6 . 5 2 m m o l) を - 7 8 室素下で 5 分間にわたりテトラヒドロフラン (4 0 m l) 中の 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (6 8 9 m g、2 . 9 6 m m o l) に滴下した。得られた懸濁液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。ヨウ化メチル (0 . 2 9 5 m l、4 . 7 4 m m o l) を加え、反応物を周囲温度まで暖めた。反応混合物を水 (2 5 m l) で希釈し、酢酸エチル (5 0 m l) で抽出した。有機層を塩水 (2 5 m l) で洗浄し、次いで M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。この粗生成物を、溶出勾配がイソヘキサン中 2 0 ~ 5 0 % E t O A c であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させ、4 - クロロ - 5 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (2 4 4 m g、4 9 . 1 %) を白色固形物として得た。

¹ H N M R (4 0 0 . 1 3 M H z、D M S O - d ₆) 2 . 4 2 (3 H、d)、7 . 4 3 (1 H、d)、8 . 5 1 (1 H、s)、1 2 . 2 2 (1 H、s)

M S m / e M H ⁺ 1 6 8

【 0 3 6 2】

基本手順 G P 4 - 置換ピペリジンと八口 - ヘテロ環との反応

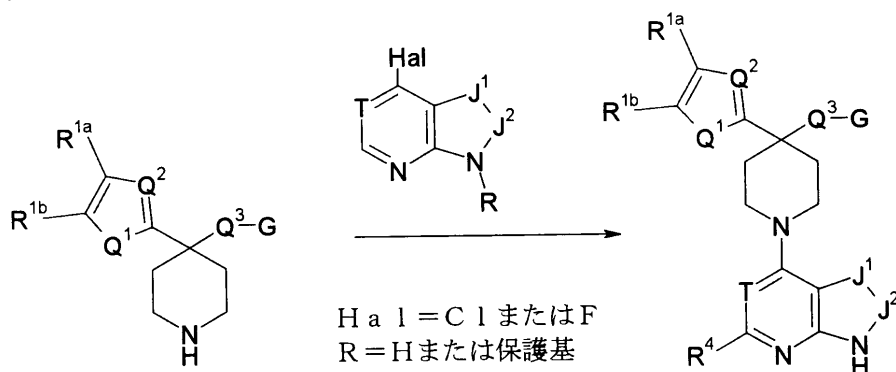
10

20

30

40

【化 4 6】



10

【0363】

G P 4 A . マイクロ波照射下で実施の反応

ピペリジン (1 当量) とハロゲン化 2 環式基、(例えば、6 - クロロ - 9 H - プリン、典型的には 1 ~ 2 当量) とトリエチルアミン (0 ~ 10 当量) と有機溶媒 (典型的には、n - ブタノールまたは N - メチルピロリジン - 2 - オン) との混合物に、密封したマイクロ波容器中で 100 ~ 200 まで 0.25 ~ 5 時間照射した。反応物は、典型的には吸引ろ過され、適切な有機溶媒 (例えば、メタノール、ジクロロメタン) で洗浄され、次いで濃縮された。任意の水系後処理またはイオン交換クロマトグラフィーを行い、続いて酢酸エチル / 石油、ジクロロメタン / 酢酸 / メタノール / 水、またはジクロロメタン / メタノール性アンモニアで溶出するシリカバイオタージカラムによる精製を行い、純粋な生成物を得た。

20

【0364】

G P 4 B . レアクチバイアル (登録商標) 中で実施の反応

ピペリジン (0.33 mmol) と 4 - クロロピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (または他のハロアレン、1 ~ 1.5 当量) とトリエチルアミン (1 ~ 6 当量) と N - メチルピロリジノン (5 容量) との混合物をレアクチバイアル (登録商標) (ピアースケミカル (Pierce Chemical) 社 / サーモフィッシャーサイエンティフィック (Thermo Fisher Scientific) 社から入手可能) 中で 1 ~ 18 時間 80 ~ 110 で攪拌した。室温に冷却し、混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機層を水で 3 回洗浄した。有機層を分離し、溶媒を真空下で除去して粗油を得た。あるいはイオン交換クロマトグラフィーが利用可能であった。この物質をシリカカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。ジクロロメタンとメタノールと酢酸と水との混合物 (DMAW) で溶出させ、純粋な N - 置換誘導体を酢酸塩として得た。ジクロロメタンとメタノールとアンモニアとの混合物から遊離塩基を得た。必要であれば、生成物は分取 HPLC によりさらに精製される。

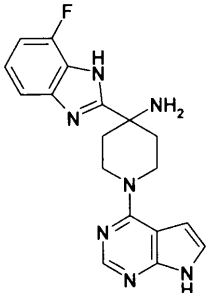
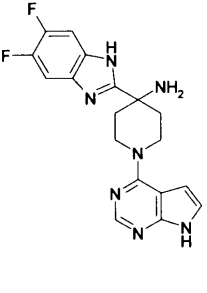
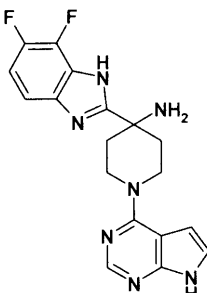
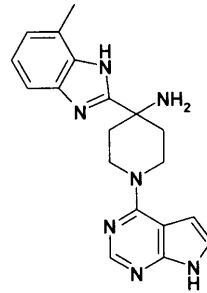
30

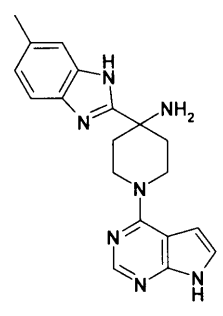
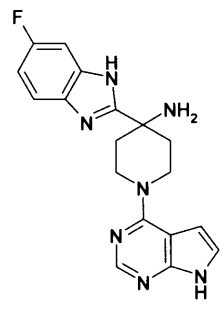
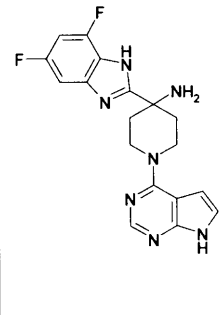
【0365】

(実施例 1 ~ 32)

手順 G P 4 A または G P 4 B のいずれかを用いて、中間体化合物 A 3 - 1 ~ A 3 - 16 を適切なクロロヘテロ環と反応させ、実施例 1 ~ 32 の化合物を得た。

【表 4】

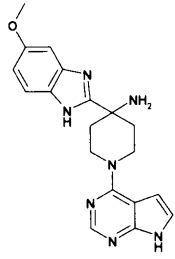
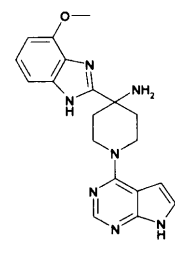
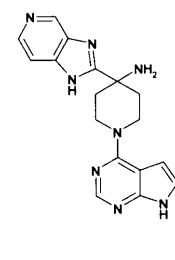
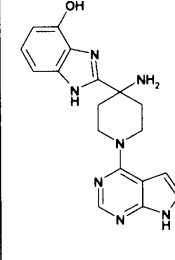
| 実施例 番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. | |
|-----------|---|---|---|---|-----------------------------------|----|
| 1 |  | 4-(7-フル オロ-1H-ベン ゾイミダゾ ール-2-イル) -1-(7H-ピ ロロ [2, 3 -d] ピリミジ ン-4-イル) -ピペリジン- 4-イルアミン | 化合物 A 3- 1 および 4- クロロ-7H -ピロロ [2, 3- d] ピリミジ ンを用いた方 法 GP 4 B | ¹ H NMR (DMSO- d ₆) 11.67 (1 H, br s)、8.15 (1H, s)、7.32 (1H, d)、7.18 (1H, m)、7.12 (1H, m)、6.92 (1H, dd)、6.6 3 (1H, d)、4.2 8 (2H, dm)、3. 88 (2H, tm)、 2.45 (2H, t m)、1.90 (3H, s)、1.80 (2H, dm) | MS : [M+H] ⁺ 352 | 10 |
| 2 |  | 4-(5, 6- ジフルオロ-1 H-ベンゾイミ ダゾール-2- イル)-1- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4 -イル)-ピペ リジン-4-イ ルアミン | 化合物 A 3- 2 および 4- クロロ-7H -ピロロ [2, 3- d] ピリミジ ンを用いた方 法 GP 4 B | ¹ H NMR (DMSO- d ₆) 11.68 (1 H, br s)、8.15 (1H, s)、7.52 (2H, t)、7.18 (1H, m)、6.62 (1H, d)、4.25 (2H, dm)、3.8 7 (2H, tm)、2. 22 (2H, tm)、 1.90 (3H, s)、 1.77 (2H, dm) | MS : [M+H] ⁺ 370 | 20 |
| 3 |  | 4-(6, 7- ジフルオロ-1 H-ベンゾイミ ダゾール-2- イル)-1- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4 -イル)-ピペ リジン-4-イ ルアミン | 化合物 A 3- 3 および 4- クロロ-7H -ピロロ [2, 3- d] ピリミジ ンを用いた方 法 GP 4 B | ¹ H NMR (DMSO- d ₆) 11.67 (1 H, br s)、8.16 (1H, s)、7.28 (1H, dd)、7.1 8 (2H, m)、6.6 2 (1H, d)、4.2 8 (2H, dm)、3. 88 (2H, tm)、 2.23 (2H, t m)、1.89 (3H, s)、1.78 (2H, dm) | MS : [M+H] ⁺ 370 | 30 |
| 4 |  | 4-(7-メチ ル-1H-ベン ゾイミダゾ ール-2-イル)- 1-(7H-ピ ロロ [2, 3- d] ピリミジ ン-4-イル)- ピペリジン-4 -イルアミン | 化合物 A 3- 4 および 4- クロロ-7H -ピロロ [2, 3- d] ピリミジ ンを用いた方 法 GP 4 B | ¹ H NMR (DMSO- d ₆) 11.67 (1 H, br s)、8.16 (1H, s)、7.30 (1H, d)、7.18 (1H, d)、7.03 (1H, t)、6.91 (1H, d)、6.64 (1H, d)、4.28 (2H, dm)、3.8 8 (2H, tm)、2. 47 (3H, s)、2. 26 (2H, tm)、 1.91 (3H, s)、 1.77 (2H, dm) | MS : [M+H] ⁺ 348 | 40 |

| 実施例番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. |
|-------|---|---|--|--|-----------------------------------|
| 5 |  | 4-(6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-5および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 11.68 (1H, br s)、8.15 (1H, s)、7.37 (1H, d)、7.28 (1H, s)、7.18 (1H, d)、6.94 (1H, d)、6.63 (1H, d)、4.25 (2H, dm)、3.91 (2H, tm)、2.38 (3H, s)、2.23 (2H, tm)、1.90 (3H, s)、1.77 (2H, dm) | MS : [M+H] ⁺ 348 |
| 6 |  | 4-(6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-6および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 11.62 (1H, br s)、8.15 (1H, s)、7.48 (1H, dd)、7.28 (1H, dd)、7.18 (1H, d)、6.97 (1H, td)、6.62 (1H, d)、4.28 (2H, dm)、3.88 (2H, tm)、2.23 (2H, tm)、1.88 (3H, s)、1.78 (2H, dm) | MS : [M+H] ⁺ 352 |
| 7 |  | 4-(5,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-7および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 11.68 (1H, br s)、8.14 (1H, s)、7.18 (2H, m)、6.96 (1H, td)、6.63 (1H, d)、4.28 (2H, dm)、3.88 (2H, tm)、2.23 (2H, tm)、1.85 (3H, s)、1.80 (2H, dm) | MS : [M+H] ⁺ 370 |

10

20

30

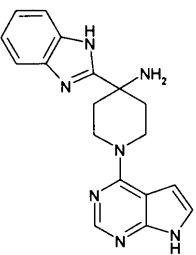
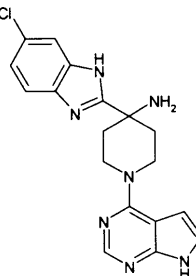
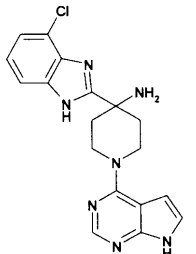
| 実施例番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. |
|-------|---|--|--|---|--------------|
| 8 |  | 4-(5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-8および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 11.66 (1H, s)、8.15 (1H, s)、7.35 (1H, br s)、7.28 (1H, s)、7.18 (1H, d)、7.00 (1H, br s)、6.75 (1H, d)、6.63 (1H, d)、4.25 (2H, dm)、3.89 (2H, tm)、3.76 (3H, s)、2.23 (2H, tm)、1.75 (2H, dm) | M/z : 364 |
| 9 |  | 4-(4-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-9および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B NB この化合物7-メトキシ-互変異性体またはその混合物として存在し得る | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 11.65 (1H, br s)、8.15 (1H, s)、7.19 (1H, d)、7.10-7.00 (2H, m)、6.67 (1H, m)、6.63 (1H, d)、4.25 (2H, dt)、3.95-3.85 (5H, m)、2.23 (2H, td)、1.76 (2H, dt) | M/z : 364 |
| 10 |  | 4-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-10および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8.25 (1H, d)、8.09 (1H, s)、7.93 (1H, d)、7.23 (1H, dd)、7.18 (1H, d)、6.65 (1H, d)、4.15 (2H, m)、3.88 (2H, m)、2.25 (2H, m)、1.85 (2H, m) | M/z : 335 |
| 11 |  | 2-[4-アミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-ol | 化合物A3-11および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 11.67 (1H, br s)、8.15 (1H, s)、7.19 (1H, d)、6.95-6.88 (2H, m)、6.63 (1H, d)、6.50 (1H, d)、4.29 (2H, dt)、3.87 (2H, td)、2.25 (2H, td)、1.78 (2H, dt) | M/z : 350 |

10

20

30

40

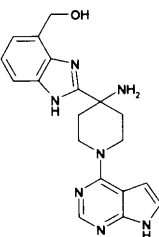
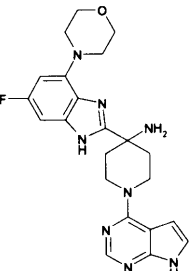
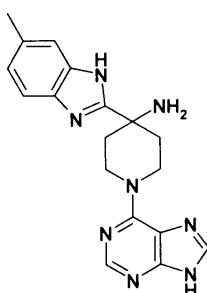
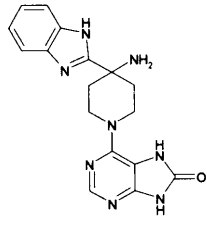
| 実施例 番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. |
|-----------|---|--|---|---|------------------|
| 12 |  | 4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-12および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) : 8.17 (1H, s)、7.62-7.51 (2H, m)、7.29-7.19 (2H, m)、7.15 (1H, d)、6.68 (1H, d)、4.29-4.16 (2H, m)、4.16-4.04 (2H, m)、2.56-2.43 (2H, m)、2.05-1.92 (2H, m) | M/z : 334 |
| 13 |  | 4-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-13および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) : 8.17 (1H, s)、7.56 (1H, d)、7.52 (1H, d)、7.22 (1H, dd)、7.15 (1H, d)、6.68 (1H, d)、4.32-4.19 (2H, m)、4.14-4.00 (2H, m)、2.54-2.39 (2H, m)、2.03-1.92 (2H, m) | M/z : 368 |
| 14 |  | 4-(4-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-14および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : 11.65 (1H, s)、8.64 (1H, t)、8.36 (1H, d)、8.14 (1H, s)、7.79 (1H, dd)、7.47 (1H, d)、7.15 (1H, d)、6.55 (1H, d)、4.35 (2H, d)、4.30-4.23 (2H, m)、3.45-3.35 (2H, m)、2.69 (2H, s)、2.12-2.05 (2H, m)、1.53-1.43 (2H, m) | M/z : 400/402 |

10

20

30

40

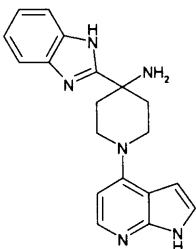
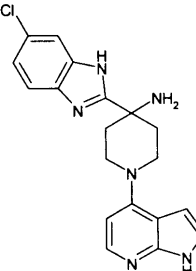
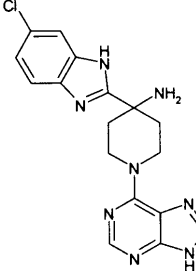
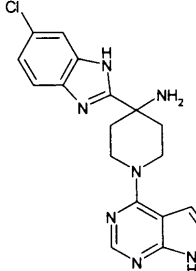
| 実施例番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. |
|-------|---|---|---|--|------------------------|
| 15 |  | {2-[4-アミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル}-メタノール | 化合物A3-15および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 11.65 (1H, br s)、8.15 (1H, s)、7.19 (1H, d)、7.10-7.00 (2H, m)、6.67 (1H, m)、6.63 (1H, d)、4.25 (2H, dt)、3.95-3.85 (5H, m)、2.23 (2H, td)、1.76 (2H, dt) | M/z : 364 |
| 16 |  | 4-(6-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-16および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 12.10 (1H, br s)、11.15 (1H, br s)、8.15 (1H, s)、7.18 (1H, d)、6.73 (1H, d)、6.62 (1H, d)、6.30 (1H, d)、4.27 (2H, dt)、3.88 (2H, td)、3.78 (4H, m)、3.50 (4H, m)、2.20 (2H, td)、1.78 (2H, dt) | M/z : 437 |
| 17 |  | 4-(6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-5および6-クロロ-9H-プリンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8.23 (1H, s)、8.12 (1H, s)、7.37 (1H, d)、7.27 (1H, s)、6.93 (1H, d)、4.80 (2H, br s)、4.05 (2H, br s)、2.38 (3H, s)、2.22 (2H, tm)、1.85 (3H, s)、1.77 (2H, dm) | [M+H] ⁺ 349 |
| 18 |  | 6-[4-アミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-7,9-ジヒドロプリン-8-オン | 化合物A3-12および6-クロロ-7,9-ジヒドロプリン-8-オンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) : 8.11 (1H, s)、7.53 (2H, s)、7.22-7.10 (2H, m)、3.86-3.66 (4H, m)、2.32 (2H, m)、1.83 (2H, m) | M/z : 351 |

10

20

30

40

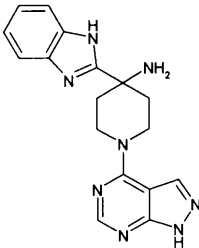
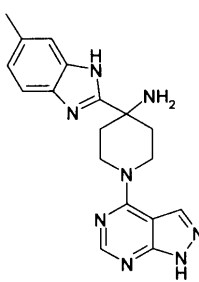
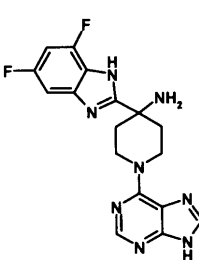
| 実施例 番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. |
|-----------|---|--|--|--|--------------|
| 19 |  | 4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-12および4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(調製3)を用いた方法G P4B | ¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) : 7.94 (1H, d)、7.66-7.51 (2H, m)、7.31-7.21 (2H, m)、7.20 (1H, d)、6.57 (1H, d)、6.54 (1H, d)、3.83-3.61 (4H, m)、2.67-2.53 (2H, m)、2.13-1.99 (2H, m) | M/z : 333 |
| 20 |  | 4-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-13および4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(調製3)を用いた方法G P4B | ¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) : 7.94 (1H, d)、7.58 (1H, d)、7.54 (1H, d)、7.24 (1H, dd)、7.20 (1H, d)、6.57 (1H, d)、6.55 (1H, d)、3.80-3.67 (4H, m)、2.64-2.50 (2H, m)、2.10-2.00 (2H, m) | M/z : 367 |
| 21 |  | 4-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-13および6-クロロ-9H-プリンを用いた方法G P4B | ¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) : 8.24 (1H, s)、8.02 (1H, s)、7.55 (1H, d)、7.51 (1H, d)、7.21 (1H, dd)、4.77-4.55 (2H, m)、4.36-4.18 (2H, m)、2.53-2.38 (2H, m)、2.04-1.90 (2H, m) | M/z : 369 |
| 22 |  | 4-(6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-13および4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを用いた方法G P4B | ¹ H NMR (Me-d ₃ -OD) : 8.27 (2H, s)、7.55 (1H, d)、7.51 (1H, d)、7.21 (1H, dd)、4.41-4.27 (2H, m)、4.16-4.04 (2H, m)、2.52-2.40 (2H, m)、2.07-1.96 (2H, m) | M/z : 369 |

10

20

30

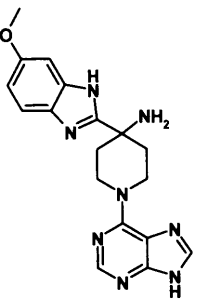
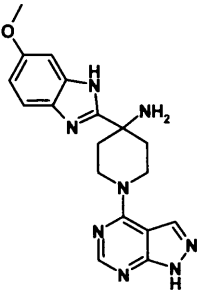
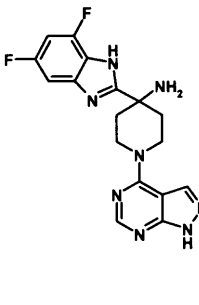
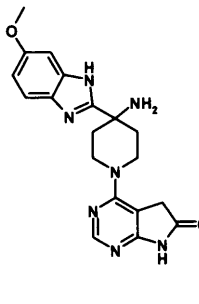
40

| 実施例 番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. |
|-----------|---|--|--|--|-----------------------------|
| 23 |  | 4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-12および4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを用いた方法GP4B | ¹ H NMR (DMSO-d ₆): 9.81-9.42 (2H, br s)、9.11 (1H, br s)、8.65 (1H, s)、7.76-7.66 (2H, m)、7.41-7.30 (2H, m)、4.90-4.42 (2H, br m)、4.21-4.00 (2H, br m)、3.07-2.86 (2H, br m)、2.67-2.42 (2H, br m) | M/z : 335 |
| 24 |  | 4-(6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン (酢酸塩) | 化合物A3-5および4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D): 8.29 (2H, s)、7.50 (1H, d)、7.41 (1H, s)、7.12 (1H, d)、4.44-4.29 (2H, m)、4.12-3.98 (2H, m)、2.77-2.62 (2H, m)、2.47 (3H, s)、2.21-2.07 (2H, m)、2.00 (3H, s) | MS : [M+H] ⁺ 349 |
| 25 |  | 4-(5,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-7および6-クロロ-9H-プリンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D): 8.27 (1H, s)、8.05 (1H, s)、7.14 (1H, dd)、6.95-6.83 (1H, m)、5.50 (13H, s)、4.56 (2H, s)、4.39 (2H, s)、2.72-2.59 (2H, m)、2.15-2.03 (2H, m)、2.03-1.81 (3H, m) | MS : [M+H] ⁺ 371 |

10

20

30

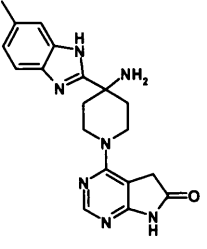
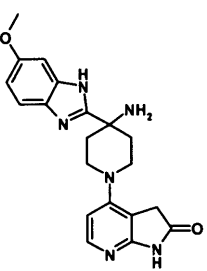
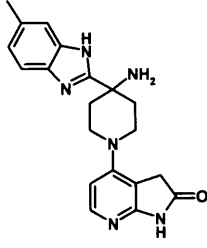
| 実施例番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. |
|-------|---|---|---|--|-----------------------------|
| 26 |  | 4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-8および4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D) : 8.23 (1H, s)、8.02 (1H, s)、7.43 (1H, d)、7.06 (1H, d)、6.86 (1H, dd)、4.60 (2H, s)、4.32 (2H, s)、3.83 (3H, s)、2.53-2.39 (2H, m)、1.96 (2H, d) | MS : [M+H] ⁺ 365 |
| 27 |  | 4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-8および4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D) : 8.27 (2H, d)、7.44 (1H, d)、7.06 (1H, d)、6.87 (1H, dd)、4.28 (2H, s)、4.21-4.06 (2H, m)、3.84 (3H, s)、2.54-2.40 (2H, m)、2.09-1.94 (2H, m) | MS : [M+H] ⁺ 365 |
| 28 |  | 4-(5,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン | 化合物A3-7および4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D) : 8.26 (2H, d)、7.09 (1H, dd)、6.90-6.77 (1H, m)、4.34 (2H, d)、4.18-4.02 (2H, m)、2.54-2.38 (2H, m)、2.11-1.94 (3H, m) | MS : [M+H] ⁺ 371 |
| 29 |  | 4-[4-アミノ-4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン (酢酸塩) | 化合物A3-8および4-クロロ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D) : 8.21 (1H, s)、7.46 (1H, d)、7.08 (1H, d)、6.90 (1H, dd)、3.89 (2H, d)、3.85 (3H, s)、3.78 (2H, d)、2.53-2.41 (2H, m)、2.00 (3H, s)、1.98-1.88 (2H, m) | MS : [M+H] ⁺ 380 |

10

20

30

40

| 実施例番号 | 化合物 | 化学名 | 方法 | N. M. R. データ | M. S. |
|-------|---|---|--|---|-----------------------------|
| 30 |  | 4- [4-アミノ-4- (6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン | 化合物A3-5および4-クロロ-5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D) : 8.20 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.07 (1H, d), 4.02-3.85 (4H, m), 3.77 (1H, d), 2.46 (3H, s), 2.45-2.31 (2H, m), 1.97-1.84 (2H, m) | MS : [M+H] ⁺ 364 |
| 31 |  | 4- [4-アミノ-4- (6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -1, 3-ジヒドロピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン | 化合物A3-8および4-フルオロ-1, 3-ジヒドロピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D) : 7.80 (1H, d), 7.50-7.41 (1H, m), 7.07 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 3.97-3.87 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.76-3.62 (3H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 2.55-2.41 (2H, m), 2.06-1.89 (2H, m) | MS : [M+H] ⁺ 379 |
| 32 |  | 4- [4-アミノ-4- (6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -1, 3-ジヒドロピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン | 化合物A3-5および4-フルオロ-1, 3-ジヒドロピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オンを用いた方法GP4A | ¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -O D) : 8.38 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.54-7.44 (1H, m), 7.44-7.36 (1H, m), 7.12 (1H, d), 6.61 (1H, d), 3.83-3.66 (4H, m), 3.53-3.40 (2H, m), 2.72-2.58 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.15-1.89 (2H, m) | MS : [M+H] ⁺ 363 |

10

20

30

40

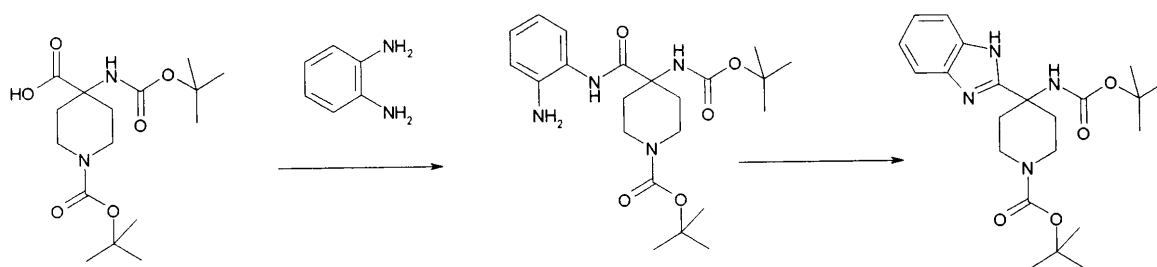
【0366】

(実施例33)

[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-メチル-アミン

33A. 4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 4 7】

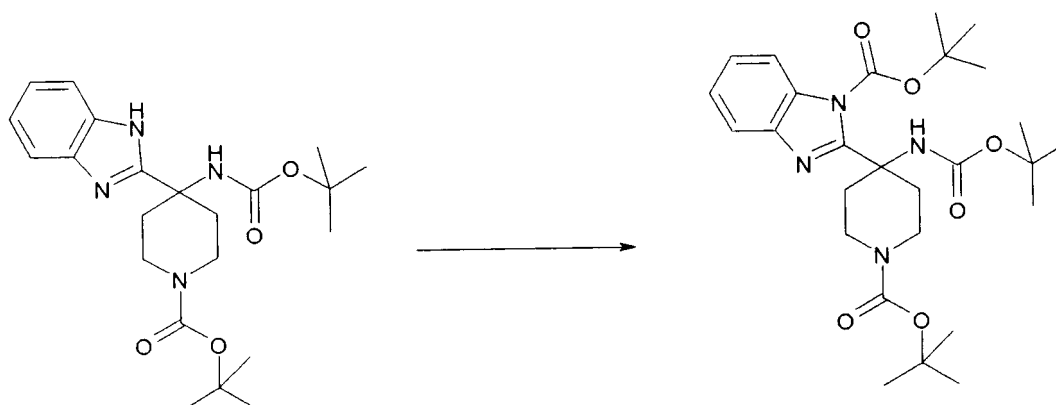


標題化合物は、基本手順 GP 2 に従い、環化工程 GP 2 C を使用し、ベンゼン - 1, 2 - ジアミンを用いて 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸モノ - tert - ブチルエステル (3 g、8.71 mmol) から調製された。収率：黄色の固形物 (2.15 g、97%)。

【 0 3 6 7】

33B. 2 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert ブチルエステル

【化 4 8】

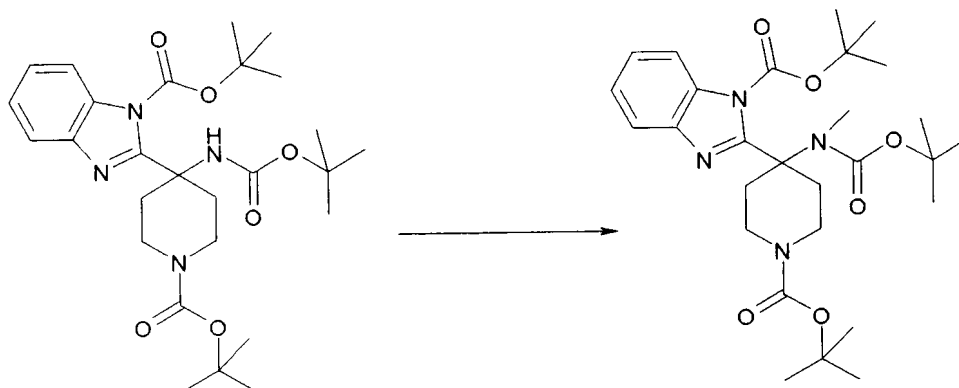


4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.55 g、3.72 mmol) をジクロロメタン中に懸濁させた。4 - ジメチルアミノピリジン (0.0454 g、0.372 mmol) およびトリエチルアミン (0.507 mL、3.72 mmol) に続いて二炭酸ジ - tert - ブチル (1.62 g、7.44 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、有機物を塩水で洗浄した。この有機物を分離し、真空下で濃縮した。残基を、70 / 30 石油エーテル / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1.67 g、87%) を黄色の発泡体として得た。

【 0 3 6 8】

33C. 2 - [1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - ピペリジン - 4 - イル] - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 4 9】



10

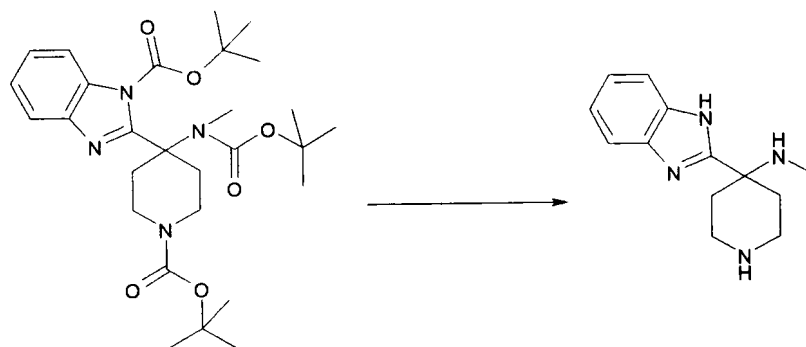
2 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 5 g 、 0 . 9 6 7 mmol) を窒素下で無水 N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 6 mL) に溶解した。この溶液を 0 °C まで冷却し、水素化ナトリウム (0 . 0 4 7 2 g 、 1 . 1 8 mmol 、 6 0 % w / w 油懸濁液) を少量ずつ添加した。0 °C で 2 0 分間撹拌を継続し、ヨウ化メチルを滴下した。反応物を 0 °C で 3 0 分間、次いで室温で 1 6 時間撹拌した。水 (2 0 mL) を加え、この層を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、水そして塩水で再び洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄) 、真空下で濃縮して、標題化合物 (0 . 5 2 9 g 、 > 1 0 0 %) を得た。この生成物をさらなる精製を行わないで使用した。

20

【 0 3 6 9】

3 3 D . [4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチル - アミン

【化 5 0】



30

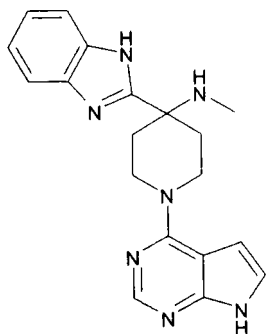
標題化合物は、基本手順 3 を用いて調製された。収率：無色のガム質 (0 . 1 0 9 g 、 4 7 %) 。

40

【 0 3 7 0】

3 3 E . [4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチル - アミン

【化 5 1】



10

標題化合物は、基本手順 G P 4 B に従い実施例 2 4 D の生成物と 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (調製 1) とを反応させることにより調製された。

M / z : 348 ; ¹H NMR (C D C l ₃) : 8 . 25 (1 H , s) , 7 . 68 (1 H , d) , 7 . 33 - 7 . 13 (3 H , m) , 7 . 01 (1 H , d) , 6 . 50 (1 H , d) , 4 . 22 - 4 . 04 (4 H , m) , 4 . 04 (3 H , s) , 2 . 72 - 2 . 56 (2 H , m) , 2 . 00 - 1 . 81 (2 H , m) 。

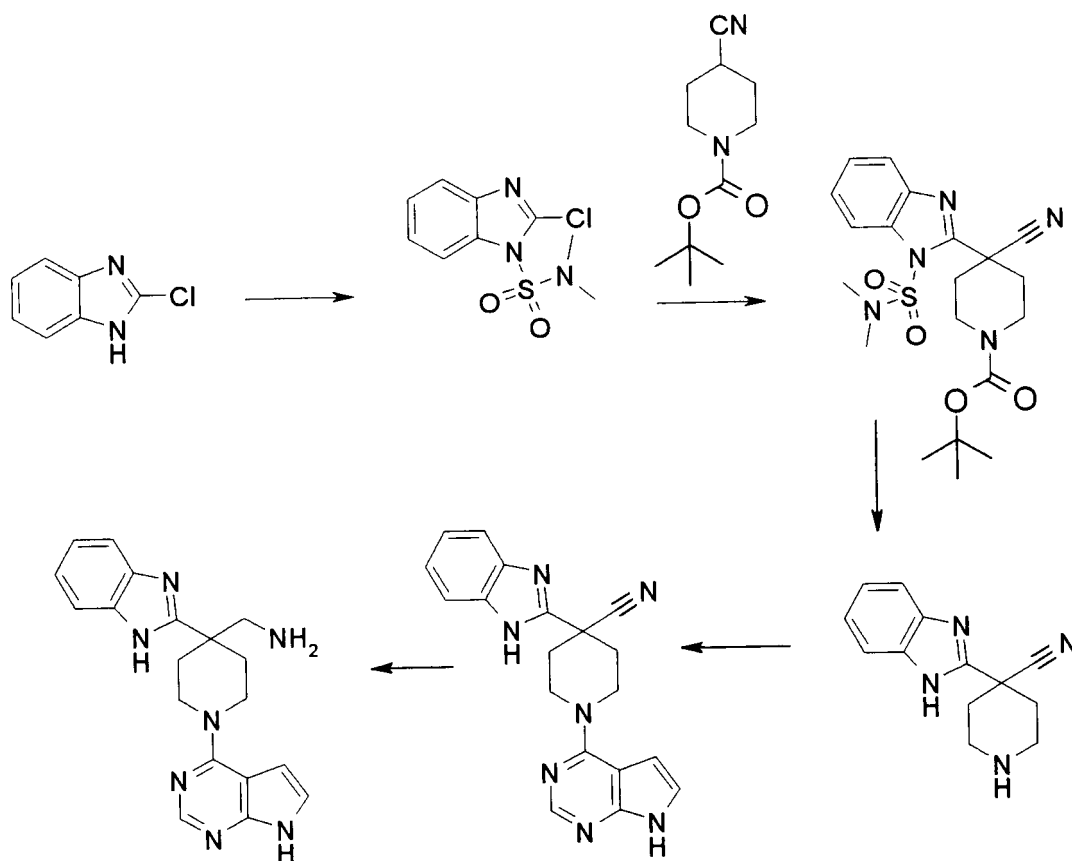
【 0 3 7 1 】

(実施例 3 4)

C - [4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチルアミン

20

【化 5 2】



30

40

【 0 3 7 2 】

3 4 A . 2 - クロロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミド

ジメチルホルムアミド (50 ml) 中の 2 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール (5 . 0 g , 33 mmol) とジメチルスルファモイルクロリド (3 . 5 ml , 33 mmol) との溶液に室温で攪拌しながら 1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B

50

CO、3.7 g、33 mmol)を加えた。16時間後、水を加え、反応混合物を酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を塩化リチウム溶液(10%水溶液、×2)および濃縮した塩水の溶液(×1)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮させた。得られた油を0~30%酢酸エチル/石油で溶出するシリカバイオタージカラムで精製し、無色の油を得た(7.4 g、87%)。

【0373】

34B. 4 - シアノ - 4 - (1 - ジメチルスルファモイル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル
2 - クロロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミドを、ナトリウムヘキサメチルジシラジドの存在下室温でクラパーズ(Klapars)ら、「ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー(J. Org. Chem)」2005年、70(24)、10186 - 10189に記載のプロトコルにしたがってTHF中の1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - シアノピペリジン(1当量)と反応させ、標題化合物(10.66 g、86%)を無色の油として得た。

10

【0374】

34C. 4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - カルボニトリル
ジクロロメタン(10 ml)中の4 - シアノ - 4 - (1 - ジメチルスルファモイル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(3.3 g、7.6 mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸(6 ml)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで追加の酸(1 ml)を加え、さらに10分後、反応混合物を真空下で濃縮し、ジクロロメタンおよびメタノールから再濃縮した。得られた脱保護された粗中間体に、4 - クロロ - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1.3 g、8.36 mmol)、トリエチルアミン(4.5 ml)およびN - メチルピロリジン(4.5 ml)を加えた。この混合物をマイクロ波ヒーターを用いてシールドチューブ中で90分間160℃まで加熱した。追加分のトリエチルアミンを加え(1.5 ml)、反応混合物に90分間再び照射した。次いで酢酸エチルを加え、反応混合物を吸引ろ過した。液体を除去し、次いで固形物をメタノールで洗浄した。有機画分を、DMAW120~DMAW90の勾配で溶出するシリカバイオタージカラムで精製し生成物を油として得た。

20

30

【0375】

34D. C - [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチルアミン
有機溶媒(例えば、N,N - ジメチルホルムアミド、エタノールおよび/またはテトラヒドロフラン)中の実施例34Cのニトリル生成物とラネーニッケル(水中懸濁液)と、任意で追加される塩基(例えば、水酸化ナトリウム水溶液またはメタノール性アンモニア)との混合物を大気圧および室温で18~96時間水素化した。完全な還元を達成するためには、この混合物にはこの間に時々新たな触媒を導入する必要がある。必要な量の水素が消費された時に、セライト(登録商標)パッドまたはガラス繊維フィルターの内いずれかを用いて反応混合物を吸引ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン、メタノール、酢酸および水の混合物で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を二酢酸塩として得た。

40

M/z: 348; ¹H NMR (Me - d₃ - OD) 8.18 (1H, s)、7.62 (2H, m)、7.30 (2H, m)、7.18 (1H, d)、6.68 (1H, d)、4.45 (2H, m)、3.70 (2H, m)、2.60 (2H, m)、2.02 (2H, m)、1.99 (6H, s)

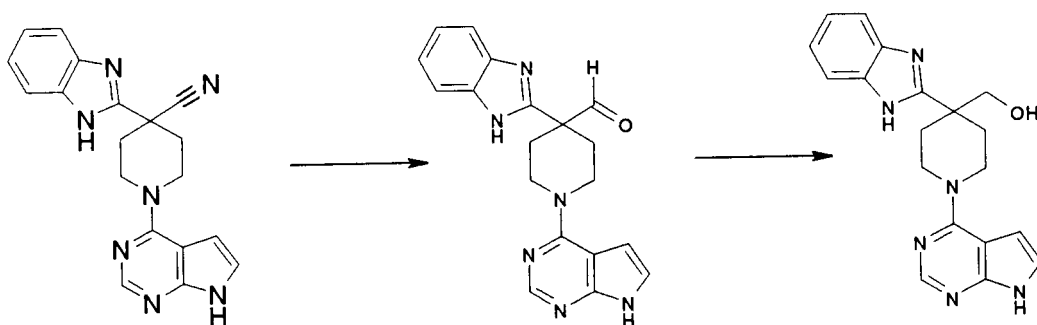
【0376】

(実施例35)

[4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール

50

【化 5 3】



10

【0377】

35A. 4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - カルバルデヒド

4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9H - プリン - 6 - イル) - ピペリジン - 4 - カルボニトリル (実施例 34C) を、実施例 34D に記載のようにラネーニッケル上での水素化に供し、対応するアミノメチルアナログおよび標題アルデヒド (ニトリルの部分還元から生じるイミンの加水分解により形成) の混合物を得た。

【0378】

35B. [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール (酢酸塩)

20

実施例 35A のアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 当量 ~ 過剰量) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶液を乾燥および濃縮後、粗物質をジクロロメタン、メタノール、酢酸および水の混合物で溶出するシリカバイオタージカラムで精製し、標題化合物を酢酸塩として得た。

M/z : 349 ; ¹H NMR (Me - d₃ - OD) 8.13 (1H, s)、7.60 (2H, dd)、7.23 (2H, dd)、7.13 (1H, d)、6.67 (1H, d)、4.61 (2H, m)、3.73 (2H, s)、3.43 (2H, m)、2.60 (2H, m)、2.00 (8H, m)

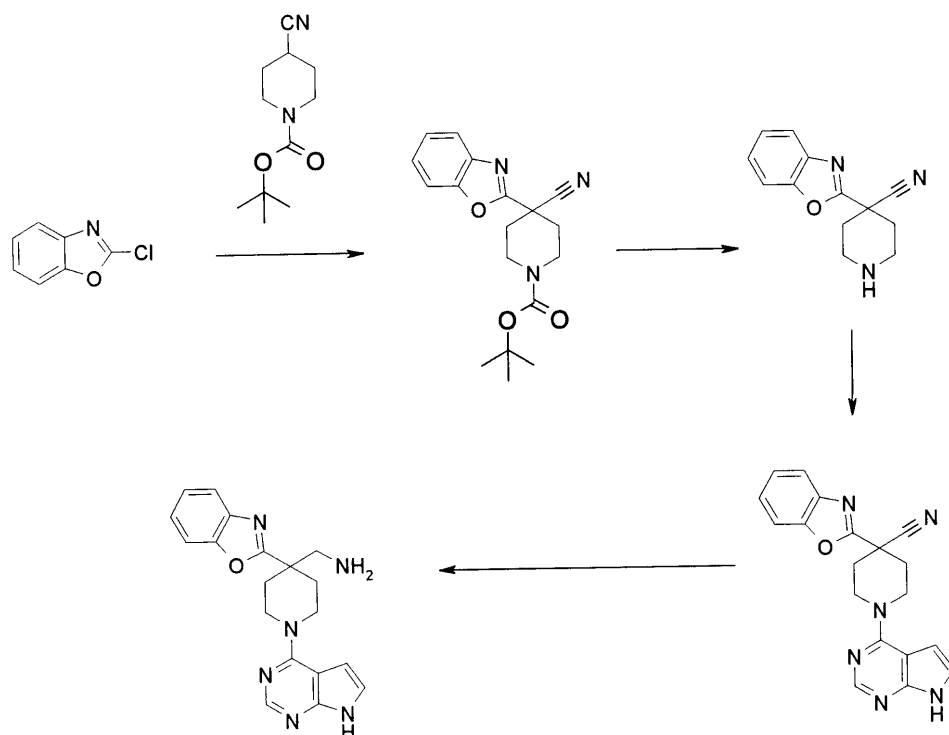
30

【0379】

(実施例 36)

C - [4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチルアミン (二酢酸塩)

【化 5 4】



10

20

36A. 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

標題化合物は、実施例 34B に記載の基本手順を用いて、2 - クロロベンゾオキサゾールおよび 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - シアノピペリジンから調製された。

【0380】

36B. 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペリジン - 4 - カルボニトリル

実施例 36A の化合物を脱保護し、上記の基本手順 GP3 を用いて標題化合物を得た。

【0381】

36C. 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - カルボニトリル

30

実施例 36B の生成物を、上記の基本手順 GP4A に記載の条件下で 4 - クロロ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジンと反応させて、標題化合物を得た。

【0382】

36D. C - [4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチルアミン(二酢酸塩)

実施例 36C の生成物を、実施例 34D に記載の条件を用いてラネーニッケル上での水素化に供して、標題化合物を二酢酸塩として得た。

M/z : 349 ; ¹H NMR (Me - d₃ - OD) 8.18 (1H, s)、7.78 (1H, d)、7.69 (1H, d)、7.42 (2H, m)、7.18 (1H, d)、6.67 (1H, d)、4.62 (2H, m)、3.56 (2H, m)、2.62 (2H, m)、1.99 (8H, m)

40

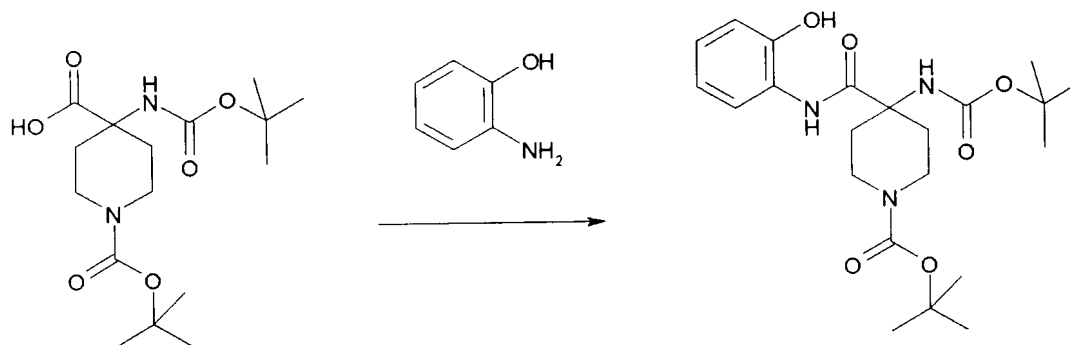
【0383】

(実施例 37)

4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

37A. 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (2 - ヒドロキシ - フェニルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化55】



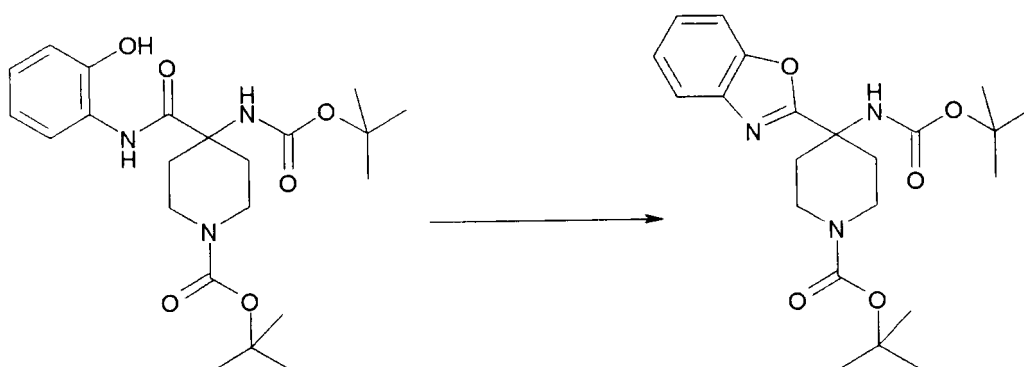
10

標題化合物は、上記の基本手順GP2および酢酸環化法GP2Bを用いて、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノ-tert-ブチルエステル(1g、2.90mmol)と2-アミノフェノールとから調製された。収率：0.698g(55%)。

【0384】

37B. 4-ベンゾオキサゾール-2-イル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化56】



20

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-ヒドロキシ-フェニルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.646g、1.48mmol)を窒素下で無水テトラヒドロフラン(4.5mL)中に溶解し、トリフェニルフォスフィン(0.854g、3.26mmol)を加えた。この溶液を0℃にまで冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル(0.513mL、3.26mmol)を滴下した。次いで反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残基を酢酸エチルおよび塩水に分液した。有機相を分離し、2M NaOH水溶液で洗浄し、再び分離し、乾燥させ(MgSO₄)、次いで溶媒を真空下で除去した。残渣を70/30石油エーテル/酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでさらに精製して、標題化合物をオレンジ色の固形物として得た(0.493g、80%)。

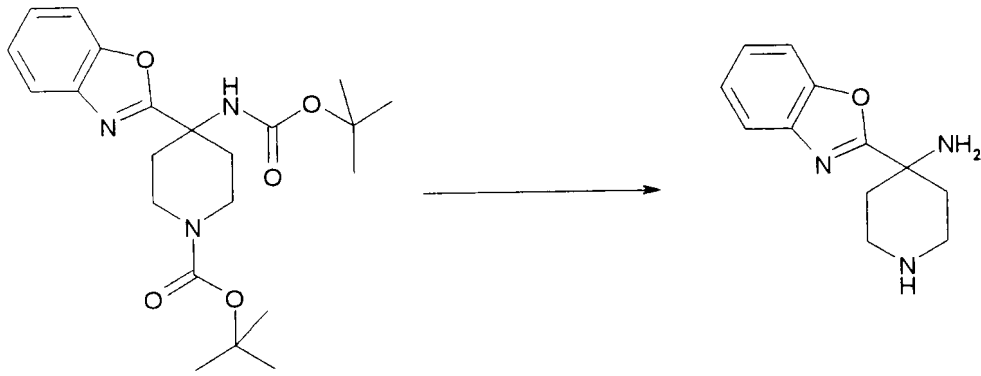
30

40

【0385】

37C. 4-ベンゾオキサゾール-2-イル-ピペリジン-4-イルアミン

【化 5 7】



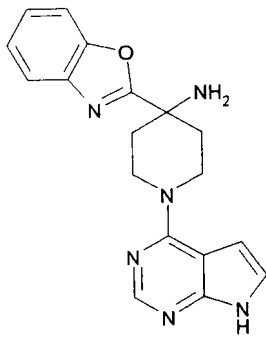
10

実施例 3 7 B の化合物を脱保護し、上記の基本手順 G P 3 を用いて標題化合物を得た。
 収率：黄色の油（0.1 g、39%）。

【0386】

3 7 D . 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

【化 5 8】



20

実施例 3 7 C の生成物を、基本手順 G P 4 A に記載の条件下で 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンと反応させ、標題化合物を得た。

30

M / z : 335 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.68 (1H、s)、8.16 (1H、s)、7.77 - 7.65 (2H、m)、7.43 - 7.31 (2H、m)、7.19 (1H、t)、6.64 (1H、d)、4.15 - 3.93 (4H、m)、2.43 (1H、br s)、2.31 - 2.17 (2H、m)、1.95 - 1.84 (2H、d)

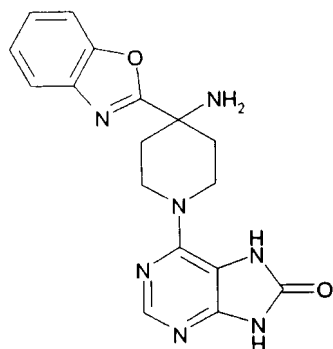
【0387】

(実施例 3 8)

6 - (4 - アミノ - 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 7 , 9 - ジヒドロ - プリン - 8 - オン

40

【化59】



10

4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペリジン - 4 - イルアミン (実施例 37C) を、基本手順 GP 4 A に記載の条件下で 6 - クロロ - 7, 9 - ジヒドロ - プリン - 8 - オンと反応させ、標題化合物を得た。

M/z : 352 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.44 (1H, br s)、10.74 (1H, br s)、8.10 (1H, s)、7.78 - 7.66 (2H, m)、7.44 - 7.31 (2H, m)、3.83 - 3.66 (4H, m)、2.29 - 2.15 (2H, m)、1.94 - 1.80 (2H, m)

【0388】

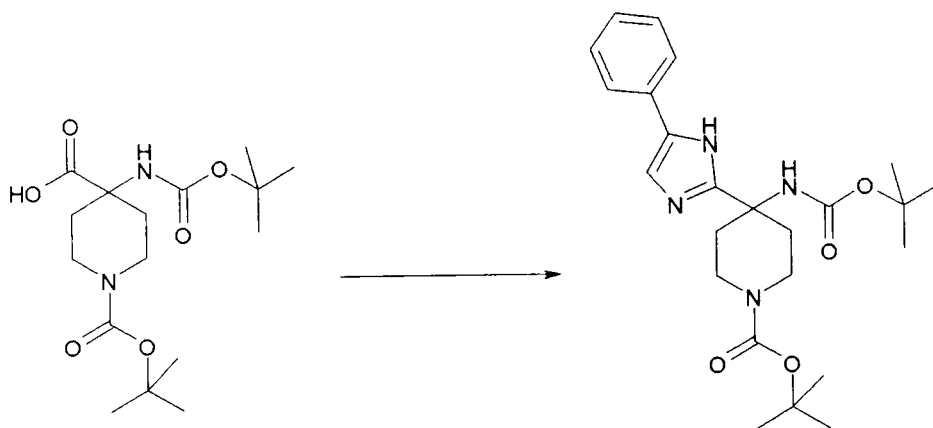
(実施例 39)

4 - (5 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

39A. 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (5 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化60】

20



30

4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸モノ - tert - ブチルエステル (3 g、8.71 mmol) および炭酸セシウム (1.42 g、4.36 mmol) を無水メタノール (26 mL) に溶解し、この溶液を窒素下で 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を N, N - ジメチルホルムアミド (35 mL) に再溶解した。2 - プロモアセトフェノン (1.73 g、8.71 mmol) を加え、混合物を窒素下で 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をキシレン (44 mL) に再溶解した。酢酸アンモニウム (13.43 g、174.2 mmol) を加え、この混合物を撹拌しながら 135 で 4 時間加熱した。次いで反応混合物を室温で 48 時間放置した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を水、続いて塩水で洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、次いで真空下で濃縮して、標題化合物を黄色の固形物として得た (4.80 g、>100%)。この生成物をさらなる精製を行わないで使用した。

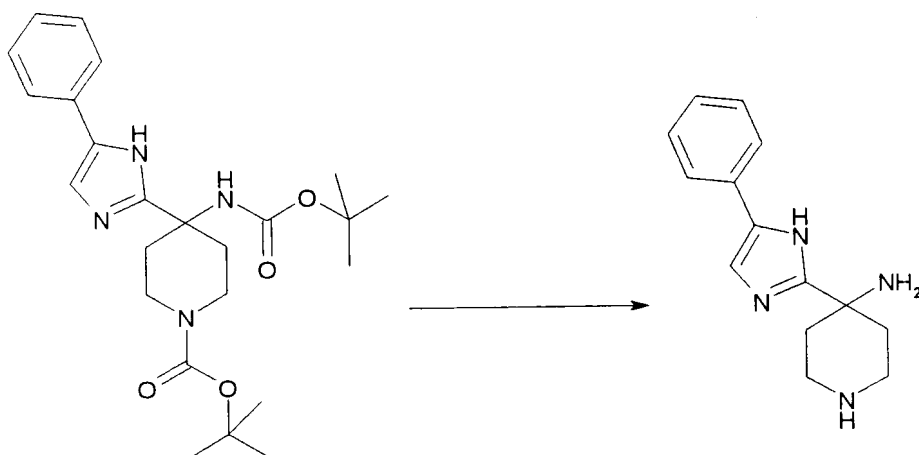
40

【0389】

50

39B. 4 - (5 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル
アミン

【化61】



10

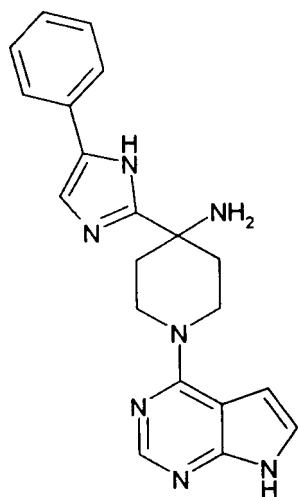
標題化合物は、上記の基本手順GP3を用いて実施例39Aの化合物を脱保護することにより調製された。収率：1.35g(64%)。

【0390】

20

39C. 4 - (5 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

【化62】



30

標題化合物は、基本手順GP4Bに記載の条件下で実施例39Bの生成物と4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンとを反応させることにより調製された。

M/z : 360 ; ¹H NMR (Me-d₃-OD) : 8.16 (1H, s)、7.70 (2H, d)、7.38 (3H, t)、7.32 (1H, s)、7.24 (1H, t)、7.15 (1H, d)、6.67 (1H, d)、4.20 - 4.04 (4H, m)、2.53 - 2.39 (2H, m)、2.00 - 1.86 (2H, m)

40

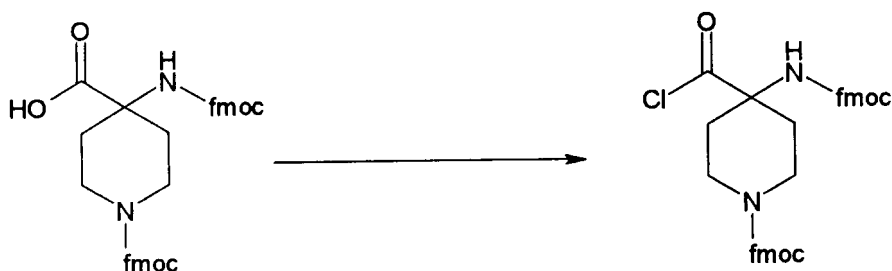
【0391】

(実施例40)

4 - (5 - フェニル - オキサゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

40A. 4 - クロロカルボニル - 4 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

【化 6 3】

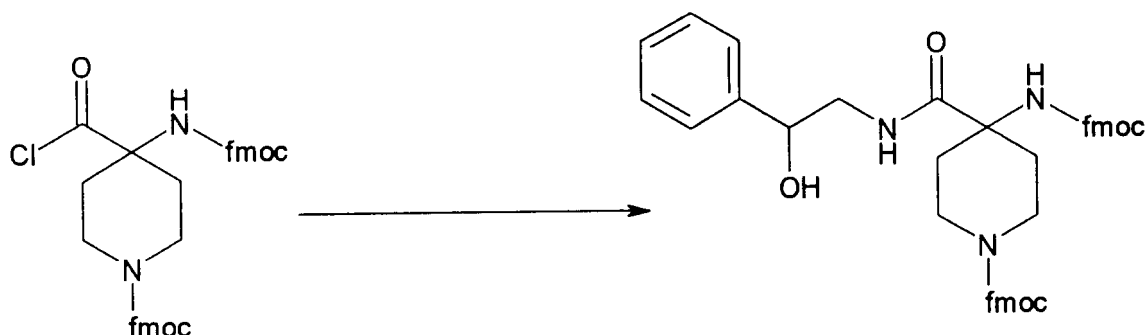


4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノ - (9 H - フルオレン - 9 - イルメチル) エステル (3 g 、 5 . 0 9 m m o l) を塩化チオニル (2 0 m L) に懸濁させた。20分後、追加量の塩化チオニル (1 0 m L) を加えた。攪拌を2時間室温で継続した。反応混合物を真空下で濃縮し、トルエンで2度共沸させ、標題化合物を黄色の発泡体として得た。生成物はさらなる特性解析をしないで使用した。

【 0 3 9 2】

4 0 B . 4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

【化 6 4】



2 - アミノ - 1 - フェニル - エタノール (0 . 6 9 8 g 、 5 . 0 9 m m o l) を無水ジクロロメタン (1 5 . 3 m L) に懸濁させ、トリエチルアミン (0 . 7 4 5 m L 、 5 . 3 4 m m o l) を加えた。この溶液を氷浴中で0℃まで冷却した。4 - クロロカルボニル - 4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル (3 . 0 9 g 、 5 . 0 9 m m o l とする) を無水ジクロロメタン (1 0 m L) に溶解させ、得られた溶液を2 - アミノ - 1 - フェニル - エタノールの溶液に滴下して加えた。氷浴を除去し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を塩水で洗浄した。水層を分離しジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空下で濃縮した。残渣を70/30酢酸エチル/石油エーテルで溶出するシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (2 . 3 4 g 、 6 5 %) を白色の発泡体として得た。

【 0 3 9 3】

4 0 C . 4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 4 - (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

【化 6 5】



10

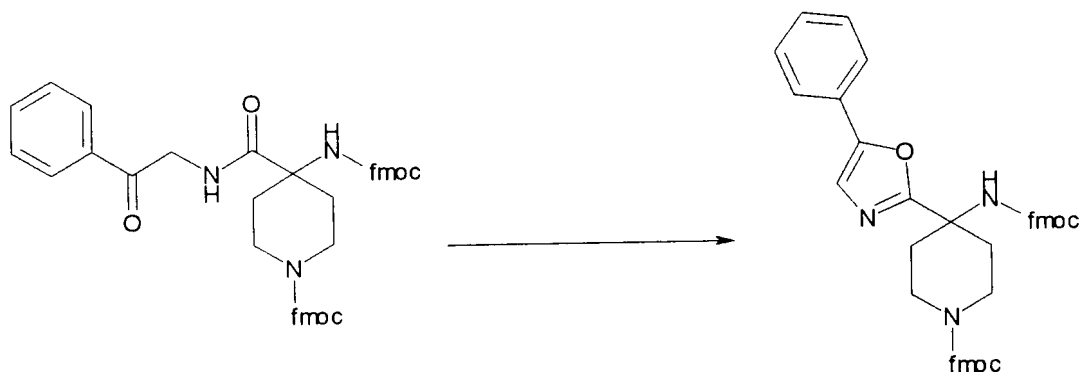
4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル (2 . 3 4 g 、 3 . 3 1 m m o l) を無水ジクロロメタン (4 0 . 6 m L) に溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム (1 . 4 3 g 、 6 . 6 1 m m o l) を加えた。この反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン / メタノールで希釈し、セライトに通して真空ろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈し、有機相を塩水で 2 度洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空下で濃縮した。残渣を 6 0 / 4 0 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を白色の発泡体として得た (1 . 8 5 g 、 7 9 %) 。

20

【 0 3 9 4 】

4 0 D . 4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 4 - (5 - フェニル - オキサゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

【化 6 6】



30

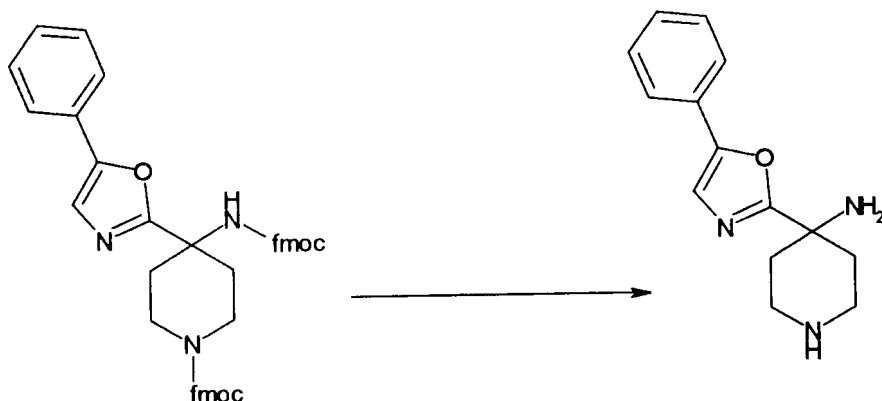
4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 4 - (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル (1 . 8 5 g 、 2 . 6 2 m m o l) をオキシ塩化リン (I I I) (1 9 m L) に溶解し、反応物を撹拌しながら 1 1 0 で 3 時間加熱した。冷却し、反応物に氷水を滴下することにより (激しく撹拌しながら) 停止させた。ジクロロメタンを加え、激しい撹拌を継続した。混合物を分液漏斗に移し、水相を分離した。水相をジクロロメタンで再び抽出し、有機抽出物を合わせ、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空下で濃縮した。残渣を、6 0 / 4 0 石油エーテル / 酢酸エチル、続いて 9 0 / 1 0 酢酸エチル / メタノールで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を黄色の発泡体として得た。

40

【 0 3 9 5 】

4 0 E . 4 - (5 - フェニル - オキサゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

【化 6 7】



10

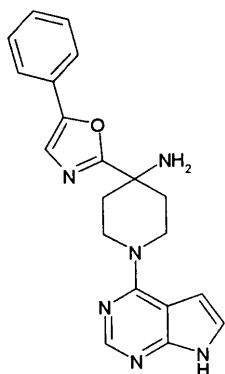
4 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 4 - (5 - フェニル - オキサゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル (1 . 2 2 g 、 2 . 6 2 m m o l とする) をジクロロメタン (2 8 m L) に溶解し、ピペリジン (5 . 1 8 m L 、 5 2 . 4 m m o l) に続いて 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (1 0 滴) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を酸性イオン交換カラムで精製して、標題化合物を黄色のガム質として得た (0 . 0 8 4 g 、 1 3 %) 。

20

【 0 3 9 6】

4 0 F . 4 - (5 - フェニル - オキサゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

【化 6 8】



30

標題化合物は、基本手順 G P 4 B に記載の条件下で実施例 4 0 E の生成物と 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンとを反応させることにより調製された。

M / z : 3 6 1 ; ¹ H N M R (M e - d ₃ - O D) : 8 . 1 7 (1 H 、 s) 、 7 . 7 5 (2 H 、 d) 、 7 . 4 6 (3 H 、 t) 、 7 . 3 7 (1 H 、 t) 、 7 . 1 5 (1 H 、 d) 、 6 . 6 7 (1 H 、 d) 、 4 . 4 1 - 4 . 2 8 (2 H 、 m) 、 3 . 9 6 - 3 . 8 1 (2 H 、 m) 、 2 . 5 7 - 2 . 4 3 (2 H 、 m) 、 2 . 0 7 - 1 . 9 3 (2 H 、 m)

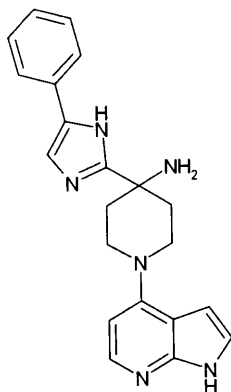
40

【 0 3 9 7】

(実施例 4 1)

4 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

【化 6 9】



10

標題化合物は、基本手順 G P 4 B に記載の条件下で実施例 3 9 B の生成物と 4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (調製 2) とを反応させることにより調製された。

M / z : 3 5 9 ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 1 . 3 5 (1 H , b r s) , 7 . 9 3 (1 H , d) , 7 . 7 6 (2 H , d) , 7 . 5 3 (1 H , b r s) , 7 . 3 3 (2 H , t) , 7 . 2 1 (1 H , d) , 7 . 1 8 (1 H , t) , 6 . 4 8 (1 H , d) , 6 . 4 4 (1 H , d) , 3 . 7 1 - 3 . 5 1 (4 H , m) , 2 . 4 7 - 2 . 3 0 (2 H , m)

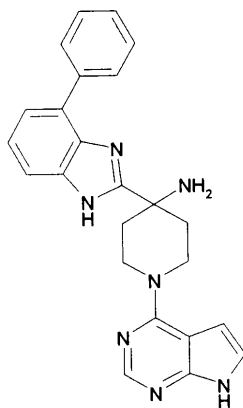
20

【 0 3 9 8】

(実施例 4 2)

4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン

【化 7 0】



30

エタノール (1 m l) 、 トルエン (1 m l) 、 水 (1 m l) 中の 4 - (4 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イルアミン (実施例 1 4) (5 0 m g ; 0 . 1 3 m m o l) とフェニルボロン酸 (3 5 m g ; 2 当量) と炭酸カリウム (1 1 5 m g ; 6 当量) とピス (トリ - t - ブチル - ホスフィン) パラジウム (0) (4 m g ; 5 m o l %) との混合物を C E M ディスカパーマイクロ波シンセサイザー中 1 3 5 で 6 0 分間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルおよび水に分割し、不溶性固形物をろ過により除去した。酢酸エチル層を分離し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、ろ過し、蒸発させ、次いで D M A W 2 4 0 次に D M A W 9 0 で溶出するシリカバイオタージカラムで精製した。生成物を含む画分を合わせ、蒸発させ、次いでメタノールから再度蒸発 (x 2) して、8 m g の標題化合物をクリーム色の固形物として得た。M / z : 4 1 0 、 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 1 . 6 6 (1 H , s) , 8 . 1 5 (1 H , s) , 7 . 3 5 (1 H , b r s) , 7 . 2 8 (1 H , s) , 7 . 1 8 (1 H , d) , 7 . 0 0 (1 H , b r s) , 6 . 7 5 (1 H

40

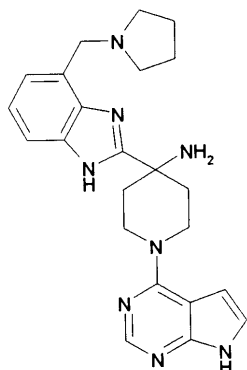
50

、 dd)、 6.63 (1H、 d)、 4.25 (2H、 dm)、 3.89 (2H、 tm)、
3.76 (3H、 s)、 2.23 (2H、 tm)、 1.75 (2H、 dm)

【0399】

(実施例43)

4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン
【化71】



10

43A. 2-[4-アミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルバルデヒド

メタノール(3ml)中の{2-[4-アミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル}-メタノール(実施例15)(115mg; 0.27mmol)の溶液をDCM(15ml)続いて二酸化マンガン(475mg; 20当量)で処理し、次いで室温で一晩撹拌した。LC/MSで示されるようにこの反応は不完全であった。反応が完了するまで、さらなる二酸化マンガンを加えた。反応物をセライトに通してろ過し、ろ液を蒸発させて、75mgの2-[4-アミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルバルデヒドを得、これをさらなる精製または特性分析をしないで使用した。

20

【0400】

43B. 4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン

DCM(10ml)中の2-[4-アミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルバルデヒドの懸濁液を酢酸(30ul; 2.2当量)とピロリジン(40ul; 2.2当量)とナトリウムトリアセトキシボロヒド(200mg; 4.4当量)とで処理し、次いで35℃で一晩加熱した。反応物を蒸発させ、次いで、DMAW90次にDMAW60で溶出するシリカパイオタージュカラムで精製した。生成物を含む画分を合わせ、蒸発させ、次いでメタノールから再度蒸発させた(x2)。残渣を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃溶液に分液した。酢酸エチル層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、蒸発させて、15mgの標題化合物を白色の固形物として得た。

30

40

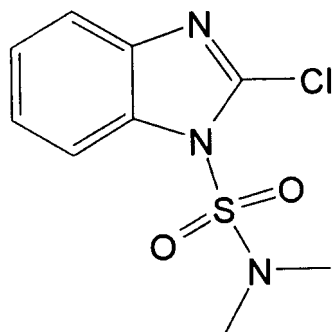
【0401】

(実施例44)

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

44A. 2-クロロ-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミド

【化72】



10

DMF (40 ml) 中の 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (7.35 g、65.54 mmol) の溶液を、DMF (60 ml) 中の 2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (10 g、65.54 mmol) とジメチルスルファモイルクロリド (7.04 ml、65.54 mmol) との攪拌溶液に加えた。得られた懸濁液を周囲温度で3時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、10%塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) および飽和塩水 (100 mL) で順次洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶出勾配がイソヘキサン中10~35% EtOAc であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させ、2-クロロ-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミド (12.33 g、72.4%) を無色の油として得、これは放置されると凝固した。

20

1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) 3.02 (6H, s)、7.35 - 7.38 (2H, m)、7.67 - 7.70 (1H, m)、7.91 - 7.94 (1H, m)

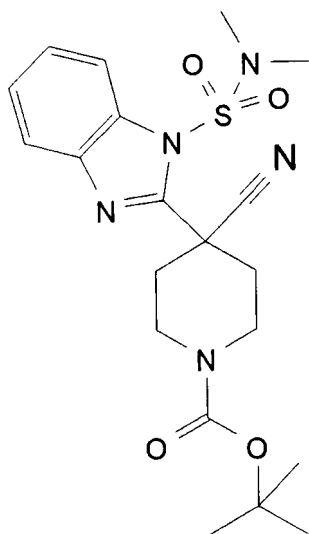
Ms m/e $MH^+ 260$

【0402】

44B. 4-シアノ-4-(1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

30

【化73】



40

THF (43.1 ml、43.12 mmol) 中の 1Mビス(トリメチルシリル)アミドナトリウムを、トルエン (60 ml) 中の 2-クロロ-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミド (11.2 g、43.12 mmol) と 4-シアノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (9.07 g、43.12 mmol) とに窒素下 0 で15分間にわたり滴下した。得られた溶液を 20 で3時間攪拌した

50

。反応混合物をEtOAc (200 mL)で希釈し、2 M HCl (100 mL)および飽和塩水 (100 mL)で順次洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。この粗生成物を、溶出勾配がイソヘキサン中20% EtOAcであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、4 - シアノ - 4 - (1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (15.81 g、85%)を得た。

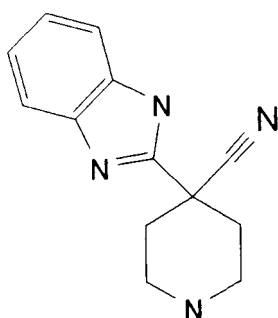
¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) 1.46 (9H, s)、2.20 - 2.28 (2H, m)、2.75 (2H, d)、3.03 (6H, s)、3.33 (2H, d)、4.19 (2H, s)、7.41 (2H, q)、7.73 - 7.80 (2H, m)

MS m/e M - H 432

【0403】

44C. 4 - (1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

【化74】



ジオキサン (104 mL、415.20 mmol) 中の 4 M 塩化水素を 4 - シアノ - 4 - (1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (15 g、34.60 mmol) に加えた。得られた溶液を周囲温度で 24 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで洗ってろ過した。粗生成物を SCX カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M NH₃ / MeOH を用いてカラムから溶出し、純粋な画分を蒸発乾固させて、4 - (1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (4.79 g、61.2%) を白色固形物として得た。

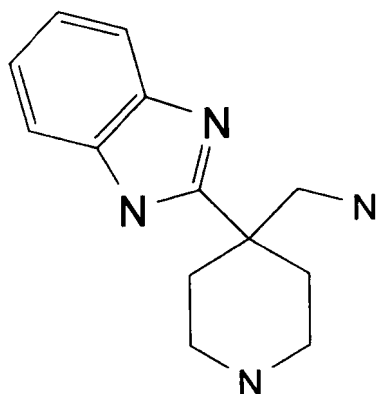
¹H NMR (400.13 MHz, DMSO - d₆) 2.07 - 2.14 (2H, m)、2.25 (2H, d)、2.80 - 2.95 (2H, m)、3.01 - 3.06 (2H, m)、7.20 - 7.24 (2H, m)、7.58 (2H, s)

MS m/e MH⁺ 227

【0404】

44D. (4 - (1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

【化75】



10

ボラン-テトラヒドロフラン錯体(17.68 ml、17.68 mmol)を5分間にわたり窒素下でTHF(20 ml)中の4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリルに加えた。得られた溶液を周囲温度で24時間攪拌した。反応混合物をメタノール(25 ml)とジオキサン中の4 M HCl(25 ml)とで停止させ、次いで還流状態で4時間加熱した。粗生成物をSCXカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M NH₃/MeOHを用いてカラムから溶出し、純粋な画分を蒸発乾固させて、(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン(0.828 g、81%)を黄色のガム質として得た。

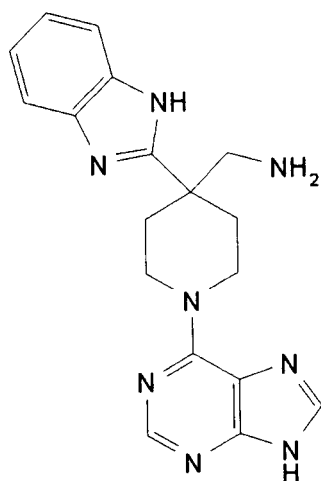
20

MS m/e MH⁺ 231

【0405】

44E. (4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

【化76】



30

40

N-エチルジイソプロピルアミン(0.109 ml、0.63 mmol)を、ブタン-1-オール(2 ml)中の6-クロロ-9H-プリン(81 mg、0.52 mmol)および(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン(120 mg、0.52 mmol)に加えた。得られた溶液を60 °Cで3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、固形物をメタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、純粋ではない生成物を得た。この粗生成物を、溶出液として水(1% NH₃含有)およびMeCNの混合物を極性を減少させながら用いて、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-イル

50

)メタンアミン(143mg、79%)を白色の固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400.13MHz、 $\text{DMSO-d}_6 + \text{d}_4 \text{ AcOH}$) 1.85 - 1.91 (2H、m + AcOH)、2.44 - 2.48 (2H、m)、3.23 (2H、s)、3.89 (2H、s)、4.71 (2H、s)、7.18 - 7.20 (2H、m)、7.55 - 7.59 (2H、m)、8.12 (1H、s)、8.23 (1H、s)

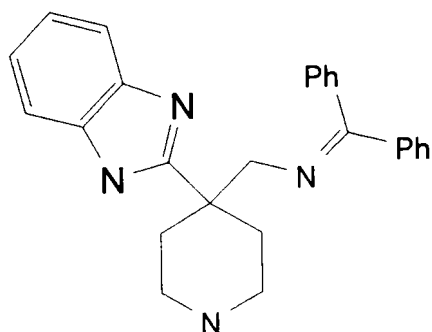
MS m/e MH^+ 349

【0406】

実施例45

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン
45A. 1-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-(ジフェニルメチレン)-メタンアミン

【化77】



(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン(987mg、4.29mmol)(実施例44D)、ベンゾフェノンイミン(0.719ml、4.29mmol)およびp-トルエンスルホン酸(221mg、1.29mmol)をDCM(40ml)に加え、25℃で1日間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (25mL)で希釈し、DCM(50mL)で抽出した。有機物を飽和塩水(25mL)で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、DCM中0~10%MeOH、次いでDCM/アンモニア中10%メタノールで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、1-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-(ジフェニルメチレン)メタンアミン(532mg、31.5%)を白色の発泡体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400.13MHz、 CDCl_3) 1.71 - 1.77 (2H、m)、2.35 - 2.40 (2H、m)、2.77 - 2.83 (2H、m)、2.96 - 3.02 (2H、m)、3.62 (2H、s)、7.08 - 7.10 (2H、m)、7.21 - 7.24 (2H、m)、7.39 - 7.46 (7H、m)、7.61 (2H、t)、7.78 - 7.80 (1H、m)、10.89 (1H、s)

MS m/e MH^+ 395

【0407】

45B. (4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

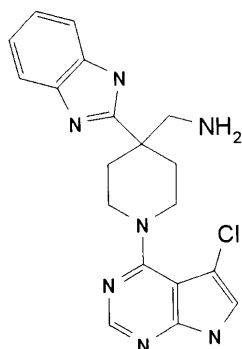
10

20

30

40

【化 7 8】



10

N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 1 3 2 m l 、 0 . 7 6 m m o l) を、ブタン - 1 - オール (4 m l) 中の 4 , 5 - ジクロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 1 9 m g 、 0 . 6 3 m m o l) (調製 7) および 1 - (4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (ジフェニルメチレン) メタンアミン (2 5 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) に加えた。得られた溶液を 1 1 0 で 2 時間 攪拌 した。イソプロパノール (1 . 0 5 6 m l 、 6 . 3 4 m m o l) および 水 (1 m l) 中の 6 N 塩化水素を加え、反応物をさらに 1 0 分間加熱した。粗生成物を S C X カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。生成物を、7 M N H ₃ / M e O H を用いたカラムから溶出し、生成物を含む画分を蒸発乾固させた。粗生成物を、溶出液として水 (1 % N H ₃ 含有) および M e C N の混合物を極性を減少させながら用いて、分取 H P L C (W a t e r s X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D カラム、5 μ シリカ、直径 1 9 m m 、長さ 1 0 0 m m) により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、(4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (5 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (8 1 m g 、 3 3 . 5 %) を白色の固形物として得た。

20

¹ H N M R (4 0 0 . 1 3 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 . 8 6 - 1 . 9 3 (2 H 、 m) 、 2 . 4 4 - 2 . 5 2 (2 H 、 d) 、 2 . 8 2 (2 H 、 s) 、 3 . 2 1 (2 H 、 s) 、 4 . 0 3 - 4 . 0 6 (2 H 、 m) 、 7 . 1 2 - 7 . 1 5 (2 H 、 m) 、 7 . 4 5 (1 H 、 s) 、 7 . 5 1 - 7 . 5 4 (2 H 、 m) 、 8 . 2 2 (1 H 、 s)

30

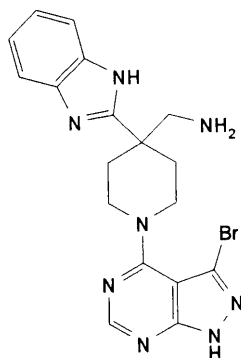
M S m / e M H ⁺ 3 8 2

【 0 4 0 8 】

(実施例 4 6)

(4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (3 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

【化 7 9】



40

N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 0 4 6 m l 、 0 . 2 6 m m o l) を、ブタン - 1 - オール (4 m l) 中の 1 - (4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (ジフェニルメチレン) メタンアミン (8 6 m g 、 0 . 2 2 m m o l) (実施例 4 5 A) および 3 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -

50

d]ピリミジン(50.9 mg、0.22 mmol)に加えた。得られた溶液を20 で4時間攪拌した。イソプロパノール(0.363 ml、2.18 mmol)および水(1 ml)中の6 N塩化水素を加え、反応物を18時間攪拌した。粗生成物をSCXカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。粗生成物を、7 M NH₃/MeOHを用いてカラムから溶出し、この粗生成物を、溶出液として水(1% NH₃含有)およびMeCNの混合物を極性を減少させながら用いて、分取HPLC(Waters X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、所望の生成物を黄色のガム質として得た。生成物を、溶出勾配がDCM/アンモニア中0~20% MeOHであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-プロモ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン(23.00 mg、24.69%)を白色の固形物として得た。

¹H NMR(400.13 MHz、DMSO-d₆) 1.85-1.91(2H、m)、2.84(2H、s)、3.37(2H、s)、4.28-4.32(2H、m)、7.13-7.16(2H、m)、7.52-7.55(2H、m)、8.29(1H、s)

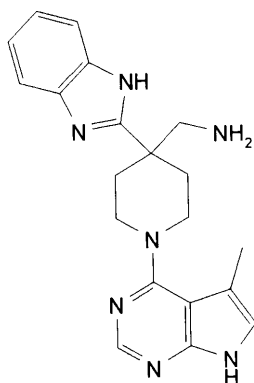
MS m/e MH⁺ 427

【0409】

(実施例47)

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

【化80】



N-エチルジイソプロピルアミン(0.132 ml、0.76 mmol)を、ブタン-1-オール(4 ml)中の4-クロロ-5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(106 mg、0.63 mmol)(調製8)および1-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-(ジフェニルメチレン)メタンアミン(250 mg、0.63 mmol)(実施例45A)に加えた。得られた溶液を110 で2時間攪拌した。イソプロパノール(1.056 ml、6.34 mmol)および水(1 ml)中の6 N塩化水素を加え、反応物をさらに10分間加熱した。粗生成物をSCXカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。生成物を、7 M NH₃/MeOHを用いてカラムから溶出し、生成物を含む画分を蒸発乾固させた。粗生成物を、溶出液として水(1% NH₃含有)およびMeCNの混合物を極性を減少させながら用いて、分取HPLC(Waters X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン(66.0 mg、28.8%)を無色のガム質として得た。

¹H NMR(400.13 MHz、DMSO-d₆) 1.85-1.92(2H、m)

)、2.37 - 2.37 (3 H、s)、2.46 (2 H、d)、2.83 (2 H、s)、
3.10 - 3.17 (2 H、m)、3.84 (2 H、d)、7.04 (1 H、s)、7.
12 - 7.15 (2 H、m)、7.51 - 7.54 (2 H、m)、8.16 (1 H、s)

MS m/e MH⁺ 362

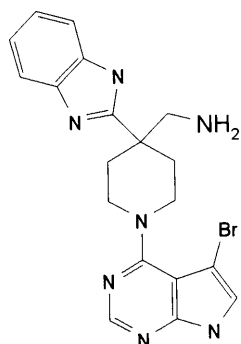
【0410】

(実施例48)

(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-プロモ-7H-ピロ
ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

【化81】

10



20

N-エチルジイソプロピルアミン(0.227 ml、1.30 mmol)を、ブタン-
1-オール(4 ml)中の5-プロモ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ
ジン(252 mg、1.09 mmol)(調製6)および(4-(1H-ベンゾ[d]イ
ミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン(250 mg、1.09 m
mol)(実施例44D)に加えた。得られた溶液を20 で5日間攪拌した。反応混合
物をろ過し、ろ液をSCXカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。
。所望の生成物を、7M NH₃/MeOHを用いてカラムから溶出した。粗生成物を、
溶出液として水(0.1% TFA含有)およびMeCNの混合物を極性を減少させながら
用いて、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、
5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により精製し、次いで溶出液として水(1
% NH₃含有)およびMeCNの混合物を極性を減少させながら用いて繰り返した。所望
の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-
イル)-1-(5-プロモ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリ
ジン-4-イル)メタンアミン(32.0 mg、6.91%)を黄色の固形物として得た

30

¹H NMR(500.13 MHz、DMSO-d₆) 1.97 - 2.03 (2 H、m)
)、2.97 (2 H、s)、3.38 (2 H、m)、3.99 - 4.04 (2 H、m)、
7.13 - 7.16 (2 H、m)、7.39 (1 H、d)、7.52 - 7.55 (2 H、
m)、8.23 (1 H、s)

MS m/e MH⁺ 426

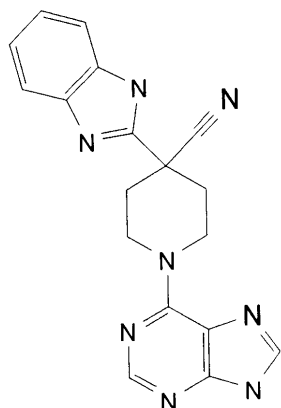
40

【0411】

(実施例49)

4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)
ピペリジン-4-カルボニトリル

【化 8 2】



10

N - エチルジイソプロピルアミン (1 . 3 2 4 m l 、 7 . 6 0 m m o l) を、NMP (1 0 m l) 中の 6 - クロロ - 9 H - プリン (5 8 7 m g 、 3 . 8 0 m m o l) および 4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (8 6 0 m g 、 3 . 8 0 m m o l) (実施例 4 4 C) に加えた。得られた溶液を 1 1 0 で 2 時間攪拌した。粗生成物を S C X カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M N H ₃ / M e O H を用いてカラムから溶出し、画分を蒸発乾固させた。粗生成物を D C M でトリチュレーションして 4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (4 2 2 m g 、 3 2 . 2 %) を得た。

20

¹ H NMR (4 0 0 . 1 3 M H z 、 D M S O - d ₆) 2 . 3 0 - 2 . 3 8 (2 H 、 m) 、 2 . 4 6 (2 H 、 d) 、 3 . 6 3 (2 H 、 s) 、 5 . 3 9 (2 H 、 s) 、 7 . 2 0 - 7 . 2 4 (2 H 、 m) 、 7 . 5 8 (2 H 、 s) 、 8 . 1 9 (1 H 、 s) 、 8 . 2 9 (1 H 、 s) 、 1 2 . 9 1 (1 H 、 s)

M S m / e M H ⁺ 3 4 5

【 0 4 1 2 】

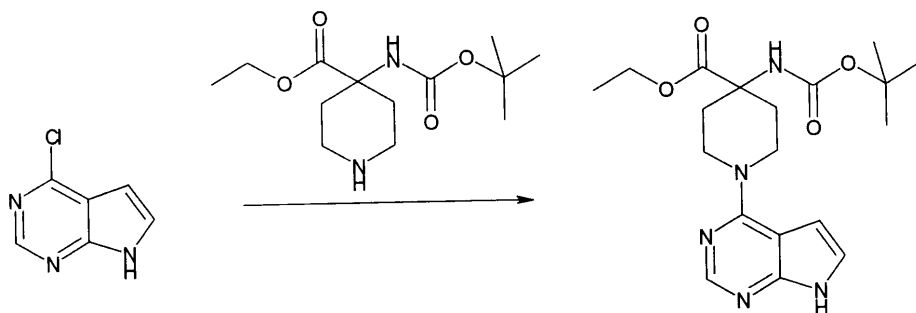
(実施例 5 0)

1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - アミン

30

5 0 A . 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

【化 8 3】



40

4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (5 g 、 1 9 . 4 m m o l *) を N - メチルピロリジノン (4 1 m L) に溶解し、トリエチルアミン (2 . 9 m L 、 2 1 . 3 m m o l) 次いで 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (3 . 2 7 g 、 2 1 . 3 m m o l) を加えた。得られた混合物を窒素の存在下 1 1 0 で 4 時間加熱した。反応混合物を 6 4 時間放置した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機物を水で 3 回洗浄した。有機物を分離し、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空下で濃縮した。残渣を、5 0 / 5 0 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出するシリカゲ

50

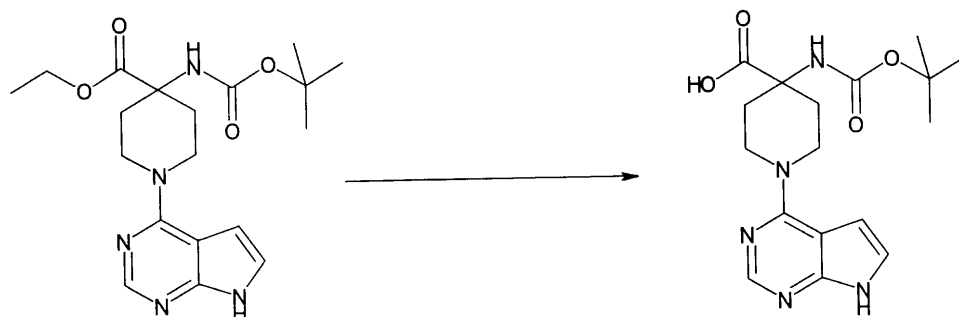
ルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を黄色の油として得た (9.70 g、>100%)。

* アステック (Astatech) より市販 (カタログ番号: 55743)。

【0413】

50B. 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸

【化84】



10

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (7.28 g、19.4 mmol) を、エタノールとテトラヒドロフランとの1:1混合物 (合計100 mL) に溶解した。水 (50 mL) 中の水酸化ナトリウム (3.88 g、97 mmol) 溶液を調製し、これを4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの溶液に添加した。生じた混合物を60℃で18時間撹拌した。反応物を冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水 (100 mL) に溶解し、氷で冷却しながら濃縮HClでpH4~5まで注意深く酸性化した。毎回水層のpHが確実に4~5となるようにしながら水層を酢酸エチルで4回抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮して標題化合物を黄色のガム質として得た (7.3 g、>100%)。生成物をさらなる精製を行わないで使用した。

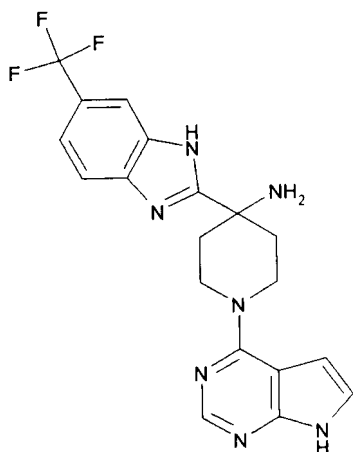
20

【0414】

50C. 1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4-[6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ピペリジン-4-アミン

30

【化85】



40

DMA (2 mL) 中のHATU (419 mg、1.1 mmol) の溶液を、DMA (3 mL) 中の4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸 (361 mg、1 mmol) とDIPEA (0.522 mL、3 mmol) と4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (194 mg、1.1 mmol) との混合物に加えた。得られた混合物を

50

室温で1時間攪拌し、次いで60℃まで加熱し一晩攪拌した。次いで反応混合物をSCXカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。粗生成物を、7Nメタノール性アンモニアを用いてカラムから溶出し、真空下で濃縮した。濃縮塩酸水(10mL)を粗物質に加え、得られた混合物を85℃で48時間攪拌および加熱した。次いで反応混合物を水で希釈し、再びSCXカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。カラムを水、メタノール、DCM、および最後にさらなるメタノールで洗浄した。生成物を7Nメタノール性アンモニアを含むカラムから回収し、次いで真空下で濃縮させた。得られた粗物質を、DCM中0~10%7Nメタノール性アンモニアで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.81 (2H, d), 2.20 - 2.29 (2H, m), 3.85 - 3.91 (2H, m), 4.26 - 4.33 (2H, m), 6.63 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.85 (1H, s), 8.16 (1H, s), 11.65 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 402。

【0415】

(実施例51~54)

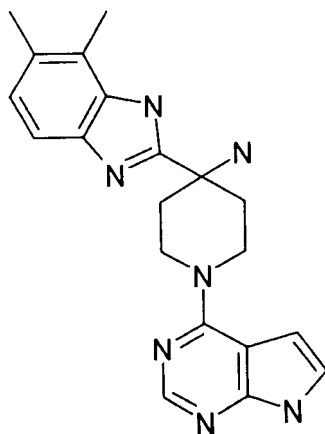
実施例51~54は実施例50に記載の方法により調製された。

【0416】

(実施例51)

4-(6,7-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

【化86】



$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.75 - 1.81 (2H, m), 2.23 - 2.28 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.85 - 3.92 (2H, m), 4.25 - 4.31 (2H, m), 6.63 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.16 - 7.21 (2H, m), 8.15 (1H, s), 11.65 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 362。

【0417】

(実施例52)

4-(6-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

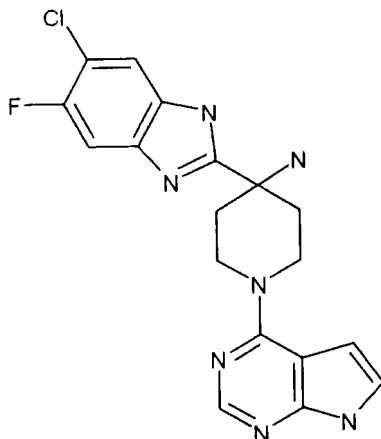
10

20

30

40

【化 8 7】



10

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.79 (2H, d)、2.19 - 2.25 (2H, m)、3.84 - 3.91 (2H, m)、4.26 - 4.31 (2H, m)、6.63 (1H, d)、7.18 (1H, d)、7.50 - 7.53 (1H, m)、7.67 - 7.68 (1H, m)、8.16 (1H, s)、11.66 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 386。

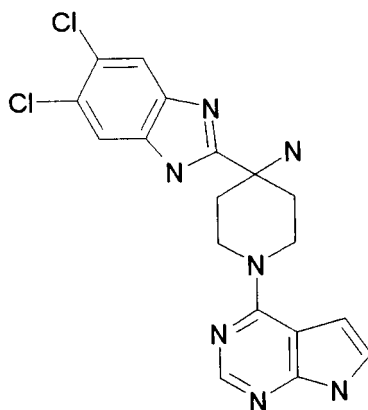
20

【0418】

(実施例53)

4-(5,6-ジクロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルアミン

【化 8 8】



30

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.76 - 1.80 (2H, m)、2.17 - 2.24 (2H, m)、3.83 - 3.89 (2H, m)、4.29 (2H, d)、6.62 (1H, d)、7.17 - 7.18 (1H, m)、7.74 (2H, s)、8.15 (1H, s)、11.65 (1H, s)。

40

MS m/e MH^+ 402。

注：この例のものを、溶出液として水(1% NH_3 含有)および MeCN の混合物を極性を減少させながら用いて、分取 LCMS (Waters XBridge Prep C18 OBD カラム、5 μ シリカ、直径 19 mm、長さ 100 mm) によりさらに精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させた。

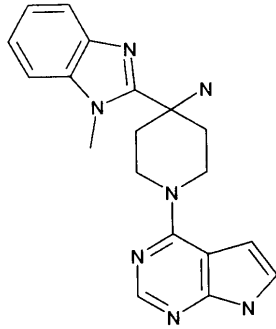
【0419】

(実施例54)

4-(1-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

50

【化89】



10

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.92 - 1.95 (2H, m)、2.34 - 2.42 (4H, m)、4.06 (2H, s)、4.11 (3H, s)、6.62 - 6.63 (1H, m)、7.14 - 7.18 (2H, m)、7.22 (1H, t)、7.50 (1H, d)、7.58 (1H, d)、8.14 (1H, s)、11.64 (1H, s)。

【0420】

MS m/e MH^+ 348。

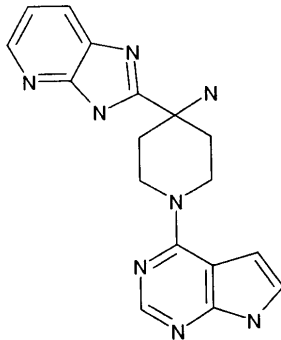
【0421】

(実施例55)

4-(3H-イミダゾ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

20

【化90】



30

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.78 - 1.82 (2H, m)、2.22 - 2.29 (2H, m)、3.85 - 3.92 (2H, m)、4.26 - 4.30 (2H, m)、6.62 - 6.63 (1H, m)、7.15 - 7.19 (2H, m)、7.88 - 7.90 (1H, m)、8.15 (1H, s)、8.26 - 8.27 (1H, m)、11.64 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 335。

【0422】

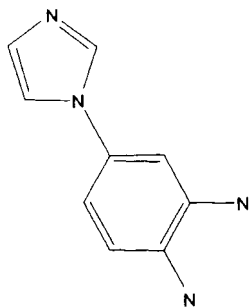
(実施例56)

4-(5-イミダゾール-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

40

56A. 4-イミダゾール-1-イルベンゼン-1,2-ジアミン

【化 9 1】



10

エタノール (100 mL) 中の 5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ニトロアニリン (500 mg、2.45 mmol) (AP 構成成分から取得) およびパラジウム (炭素上 10%) (50 mg、0.05 mmol) を、水素雰囲気下、1 気圧および 25 で 24 時間撹拌した。反応混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮および乾燥させて、4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミンを紫色の固形物として得た (400 mg、94%)。

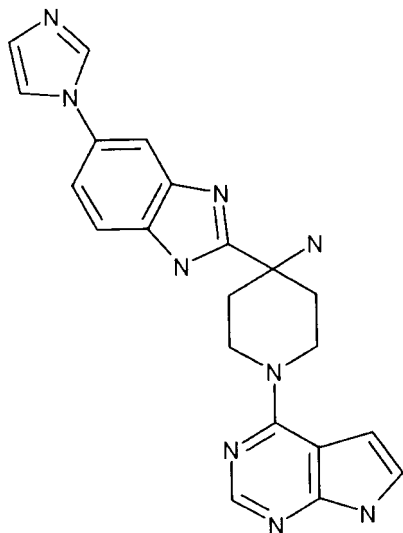
MS m/e MH⁺ 175。

【0423】

56B. 4 - (5 - イミダゾール - 1 - イル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

20

【化 9 2】



30

標題化合物は、実施例 50 に記載の方法を用いて 4 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル - アミノ] - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸と 4 - イミダゾール - 1 - イルベンゼン - 1, 2 - ジアミンとを反応させて調製した。

40

¹H NMR (400.13 MHz、DMSO - d₆) 1.77 - 1.85 (2H、m)、2.24 - 2.30 (2H、m)、3.88 - 3.95 (2H、m)、4.25 - 4.31 (2H、m)、6.63 (1H、d)、7.10 (1H、s)、7.18 (1H、d)、7.38 (1H、dd)、7.60 (1H、d)、7.67 (1H、t)、7.72 (1H、s)、8.16 (1H、t)、8.17 (1H、s)、11.67 (1H、s)、12.40 (1H、s) MS m/e MH⁺ 400。

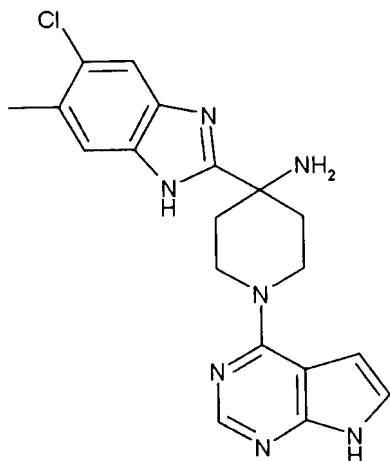
【0424】

(実施例 57)

4 - (5 - クロロ - 6 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

50

【化 9 3】



10

4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (5 0 0 m g 、 1 . 3 8 m m o l) 、 4 - クロロ - 3 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (3 2 5 m g 、 2 . 0 8 m m o l) 、 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 (3 9 8 m g 、 2 . 0 8 m m o l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 0 6 m g 、 1 . 5 2 m m o l) を DMF (1 5 m L) に加え、 6 0 で 5 時間加熱した。得られた黒色の溶液を蒸発乾固させ、さらなる精製を行わずに次の反応で使用した。

20

tert - ブチル - 4 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - メチルフェニルカルバモイル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸塩 (0 . 6 9 0 g 、 1 . 3 8 m m o l) および濃縮 HCl (1 5 m l 、 4 9 3 . 6 8 m m o l) を 1 0 0 で一晩加熱した。得られた黒色の溶液を 2 0 g S C X - 2 カラムに通した。粗生成物を、溶出液として水 (1 % NH₃ を含む) と MeCN との混合物を極性を減少させながら使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、4 - (5 - クロロ - 6 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (0 . 0 3 5 g 、 0 . 0 9 m m o l 、 6 . 6 4 %) を白色の固形物として得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 382 ; ¹H NMR (400 . 132 MHz、DMSO) 1 . 7 8 - 1 . 7 5 (m 、 2 H) 、 2 . 2 1 (d d d 、 2 H) 、 2 . 3 9 (s 、 3 H) 、 3 . 4 4 - 3 . 1 8 (b r m 、 2 H) 、 3 . 8 9 - 3 . 8 4 (m 、 2 H) 、 4 . 2 8 - 4 . 2 5 (m 、 2 H) 、 6 . 6 2 (s 、 1 H) 、 7 . 1 7 (s 、 1 H) 、 7 . 4 3 (s 、 1 H) 、 7 . 5 2 (s 、 1 H) 、 8 . 1 5 (s 、 1 H) 。

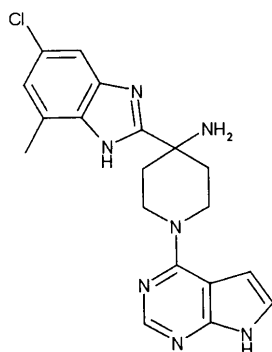
30

【 0 4 2 5 】

(実施例 5 8)

4 - (5 - クロロ - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化 9 4】



40

50

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 . 0 0 0 g 、 2 . 9 0 m m o l) 、 ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (1 . 4 3 5 g 、 3 . 7 7 m m o l) 、 5 - クロロ - 3 - メチル - 1 , 2 - フェニレンジアミン (0 . 4 5 5 g 、 2 . 9 0 m m o l) および N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 9 7 6 g 、 7 . 5 5 m m o l) を DMA (3 5 m L) に加え、10 分間周囲温度で攪拌した。次いで反応物を 6 0 で 4 8 時間加熱した。反応物を 2 . 0 N a O H (5 0 m l) で停止させ、ジエチルエーテル (3 × 1 0 0 m l) で抽出し、乾燥させ (M g S O ₄) 、溶媒を真空下で除去して、粗 4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - メチルフェニルカルバモイル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを紫色のガム質として得た (7 1 . 3 %) 。これをさらなる精製を行わないで次の工程で使用した。

4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (0 . 5 0 0 g 、 1 . 3 8 m m o l) 、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (0 . 6 8 4 g 、 1 . 8 0 m m o l) 、 5 - クロロ - 3 - メチル - 1 , 2 - フェニレンジアミン (0 . 2 3 8 g 、 1 . 5 2 m m o l) および N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 6 2 2 m l 、 3 . 6 0 m m o l) を DMF (1 5 m L) に溶解し、室温で 1 5 分間攪拌し、次いで反応物を 6 0 で 1 6 時間加熱した。反応物を蒸発乾固させ、2 . 0 N N a O H (2 5 m l) で停止させ、酢酸エチル (3 × 7 5 m l) で抽出し、乾燥させ (M g S O ₄) 、溶媒を真空下で除去して黄色のガム質を得た。これを塩化水素 (1 0 m l 、 1 0 0 . 0 0 m m o l) に溶解し、1 0 0 で一晩加熱し、得られた溶液を蒸発乾固させ、2 0 g S C X カラムに通した。粗生成物を、溶出液として水 (1 % N H ₃ を含む) と Me C N との混合物を極性を減少させながら使用する分取 H P L C により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、4 - (5 - クロロ - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (0 . 0 6 9 g 、 0 . 1 8 m m o l 、 1 3 . 0 6 %) を白色の固形物として得た。

m / z (E S +) (M + H) ⁺ = 3 8 2 ; H P L C t R = 1 . 6 4 ; ¹ H N M R (4 0 0 . 1 3 2 M H z 、 C D C l ₃) 1 . 5 4 - 1 . 5 1 (2 H 、 m) 、 1 . 6 6 (3 H 、 s) 、 2 . 2 4 - 2 . 1 6 (4 H 、 m) 、 3 . 6 6 - 3 . 6 1 (2 H 、 m) 、 4 . 1 3 - 4 . 0 9 (2 H 、 m) 、 6 . 1 9 (1 H 、 d) 、 6 . 6 9 (1 H 、 s) 、 6 . 7 1 (1 H 、 d) 、 7 . 9 7 (1 H 、 s) 。

【 0 4 2 6 】

(実施例 5 9)

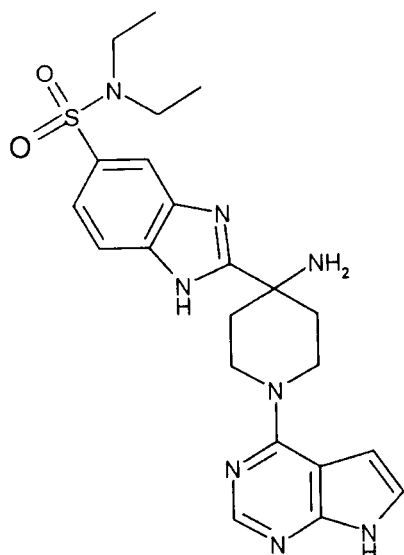
2 - (4 - アミノ - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N , N - ジエチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - スルホンアミド

10

20

30

【化 9 5】



10

4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (0 . 5 0 0 g 、 1 . 3 8 m m o l) 、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (0 . 6 8 4 g 、 1 . 8 0 m m o l) 、 3 , 4 - ジアミノ - N , N - ジエチル - ベンゼンスルホンアミド (0 . 3 7 0 g 、 1 . 5 2 m m o l) および N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 6 2 2 m l 、 3 . 6 0 m m o l) を DMF (1 5 m L) 溶解し、室温で 1 5 分間攪拌し、次いで反応物を 6 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を 2 M NaOH (2 5 m L) で停止させ、DCM (3 × 5 0 m L) で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、茶色の固形物を得た。これを塩化水素 (1 5 m L 、 1 5 0 . 0 0 m m o l) に溶解し、1 0 0 で一晩加熱した。反応混合物を蒸発乾固させ、水 (1 0 m L) に再溶解し、これを 2 0 g S C X カラムに通して粗生成物を得た。粗生成物を、溶出液として水 (1 % NH₃ を含む) と MeCN との混合物を極性を減少させながら使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、2 - (4 - アミノ - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N , N - ジエチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - スルホンアミド (1 2 m g 、 1 . 8 5 1 %) をベージュ色の固形物として得た。m / z (E S I +) (M + H) + 4 6 9 = ; H P L C t R = 1 . 2 4 分。¹ H N M R (4 0 0 . 1 3 2 M H z 、 D M S O) 0 . 9 7 (6 H 、 t) 、 1 . 8 9 - 1 . 8 5 (2 H 、 m) 、 2 . 3 8 - 2 . 2 7 (2 H 、 m) 、 3 . 0 9 (4 H 、 q) 、 3 . 9 8 - 3 . 9 0 (2 H 、 m) 、 4 . 1 2 - 4 . 0 8 (2 H 、 m) 、 6 . 5 8 (1 H 、 s) 、 7 . 1 3 (1 H 、 s) 、 7 . 5 5 (1 H 、 d) 、 7 . 6 6 (1 H 、 d) 、 7 . 8 9 (1 H 、 s) 、 8 . 1 1 (1 H 、 s) 、 1 1 . 6 4 (1 H 、 s) 。

20

30

【 0 4 2 7 】

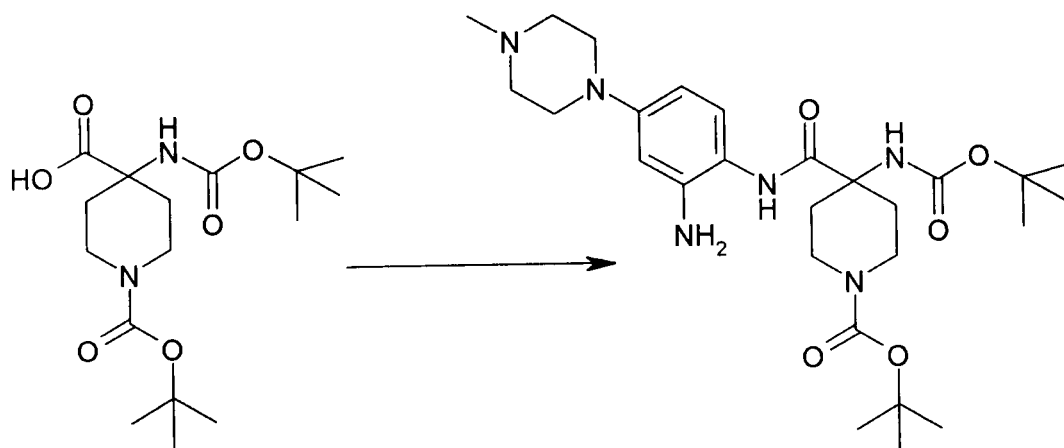
(実施例 6 0)

4 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

6 0 A . 4 - (2 - アミノ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルカルバモイル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【化96】



10

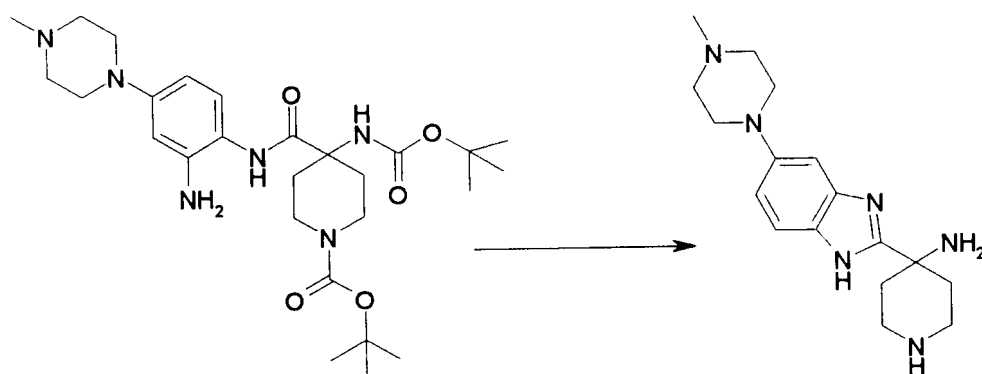
1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (0.800 g、2.32 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.490 g、2.56 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.345 g、2.56 mmol) および 4 - (4 - メチルピペラジノ) - 1, 2 - ベンゼンジアミン (0.527 g、2.56 mmol) を DMF (35 mL) に溶解し、60 で一晩加熱した。反応混合物を 2 M NaOH (50 mL) で停止させ、DCM (3 × 75 mL) で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黒色のガム質を得た。これをさらなる精製を行わないで次の工程で使用した。m/z (ESI) + (M + H)⁺ = 532; HPLC tR = 1.85.

20

【0428】

60B. 4 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化97】



30

4 - (2 - アミノ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルカルバモイル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.000 g、1.88 mmol) および塩化水素 (15 mL、150.00 mmol) を週末にかけて 98 で加熱した。反応物を蒸発乾固させ、20 g SCX カラムに通した。得られた黒色のガム質をさらなる精製を行わないで次の工程で使用した。m/z (ESI) + = 315; HPLC tR = 1.24.

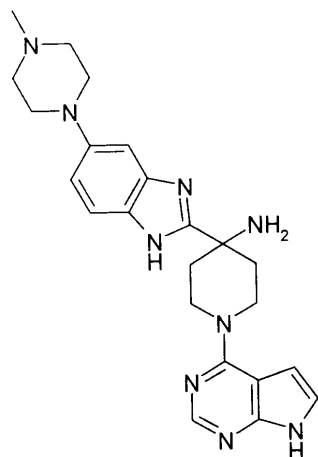
40

【0429】

60C. 4 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

50

【化 9 8】



10

4 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (0 . 2 0 0 g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 1 1 0 m L 、 0 . 6 4 m m o l) 、 および 6 - クロロプリン (0 . 0 9 8 g 、 0 . 6 4 m m o l) を DMA (3 5 m L) に溶解し、90 で一晩加熱した。反応物を蒸発乾固させ、反応混合物を 2 M NaOH (5 0 m L) で停止させ、DCM (3 × 7 5 m L) で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黒色のガム質を得た。粗生成物を、溶出液として水 (1 % NH₃ を含む) と MeCN との混合物を極性を減少させながら使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、4 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (1 2 m g 、 4 . 3 7 %) を黄色の固形物として得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 432 ; HPLC tR = 1 . 1 4 分 ; ¹H NMR (4 0 0 . 1 3 2 M H z 、 DMSO) 1 . 7 0 - 1 . 6 6 (2 H 、 m) 、 2 . 2 1 - 2 . 1 3 (2 H 、 m) 、 3 . 0 2 - 2 . 9 7 (4 H 、 m) 、 3 . 2 0 (3 H 、 s) 、 3 . 2 5 - 3 . 2 1 (6 H 、 m) 、 3 . 8 5 - 3 . 8 0 (2 H 、 m) 、 4 . 1 7 - 4 . 1 4 (2 H 、 m) 、 6 . 5 5 (1 H 、 s) 、 6 . 8 6 - 6 . 7 4 (2 H 、 m) 、 7 . 1 0 (1 H 、 s) 、 8 . 0 8 (1 H 、 s) 、 1 1 . 5 7 (1 H 、 s) 。

20

30

【0430】

(実施例 61)

1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

61A . 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

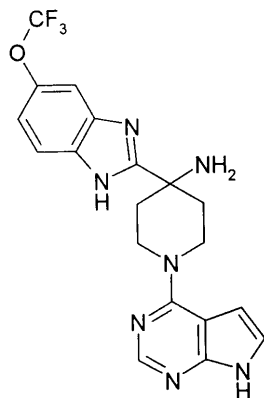
2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (2 . 0 0 0 g 、 9 . 0 0 m m o l) およびパラジウム (0 . 0 9 6 g 、 0 . 9 0 m m o l) をエタノール (2 5 m L) に溶解し、水素風船下で 4 8 時間攪拌した。反応物をろ過し、蒸発乾固させて、4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 . 3 9 2 g 、 7 . 2 4 m m o l 、 9 2 %) を黒色の油として得た ; m/z (ESI+) (M+H)⁺ = ; HPLC tR = 1 . 5 3 分。 ¹H NMR (4 0 0 . 1 3 2 M H z 、 CDCl₃) 3 . 4 1 (4 H 、 v b r s) 、 6 . 6 0 - 6 . 5 8 (2 H 、 m) 、 6 . 6 7 (1 H 、 d) 。

40

【0431】

61B . 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化 9 9】



10

4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (0.292 g、1.52 mmol)、4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (実施例 50B) (0.5 g、1.38 mmol)、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (0.684 g、1.80 mmol) および N - エチルジイソプロピルアミン (0.616 mL、3.60 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し 60 で一晩加熱した。得られた溶液を蒸発乾固させ、2 M NaOH (20 mL) で停止させ、DCM (3 x 50 mL) で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黒色のガム質を得た。これを塩化水素 (15 mL、150.00 mmol) で処理し、100 で一晩加熱した。得られた溶液を水 (30 mL) で希釈し、20 g SCX カラムに通した。得られた粗生成物を、溶出勾配が DCM 中 10 ~ 20 % MeOH であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、1 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)ピペリジン - 4 - アミン (36 mg、6.23%) を白色の固形物として得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 418; HPLC t_R = 1.68 分; ¹H NMR (400.132 MHz、DMSO) 1.74 - 1.70 (2H、m)、2.20 - 2.14 (2H、m)、3.28 - 3.17 (2H、m)、3.84 - 3.79 (2H、m)、4.23 - 4.20 (2H、m)、6.56 (1H、d)、7.05 (1H、d)、7.11 (1H、d)、7.41 (1H、s)、7.50 (1H、d)、8.09 (1H、s)、11.58 (1H、s)、12.62 - 12.09 (1H、m)。

20

30

【0432】

(実施例 62)

4 - (5 - イソプロピル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - アミン

62A. 4 - イソプロピルベンゼン - 1, 2 - ジアミン

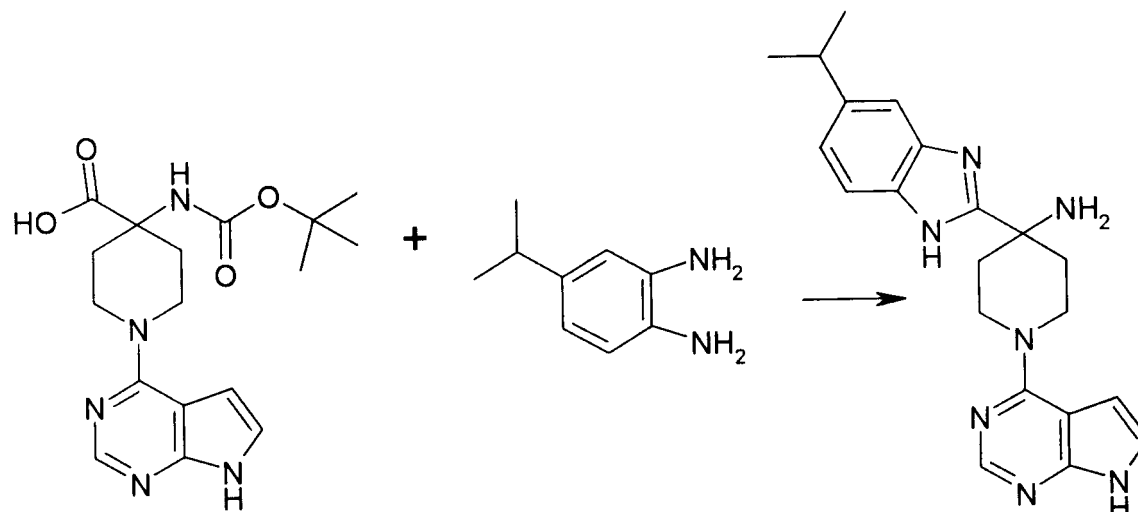
4 - イソプロピル - 2 - ニトロアニリン (0.830 g、4.61 mmol) およびパラジウム (0.049 g、0.46 mmol) をエタノール (25 mL) に溶解し、水素風船下で 48 時間攪拌した。反応物をろ過し、蒸発乾固させて、4 - イソプロピルベンゼン - 1, 2 - ジアミン (0.62 g、90%) を黒色の固形物として得た; m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 150; HPLC t_R = 1.55 分; ¹H NMR (400.132 MHz、CDCl₃) 1.22 (6H、d)、2.79 (1H、septet)、3.36 (4H、br s)、6.62 - 6.60 (2H、m)、6.67 (1H、d)。

40

【0433】

62B. 4 - (5 - イソプロピル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - アミン

【化100】



10

20

30

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.500g、1.38mmol)、ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(0.684g、1.80mmol)、4-イソプロピルベンゼン-1,2-ジアミン(0.210g、1.40mmol)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.622ml、3.60mmol)をDMF(15mL)に溶解し、室温で15分間攪拌し、次いで反応物を60℃で16時間加熱した。反応物を蒸発乾固させ、2.0N NaOH(25mL)で停止させ、酢酸エチルで抽出し(3×75mL)、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を真空下で除去して、黄色のガム質を得た。これを塩化水素(10mL、100.00mmol)に溶解し、100℃で一晩加熱し、得られた溶液を蒸発乾固させ、20g SCXカラムに通した。粗生成物を、溶出液として水(1% NH₃を含む)とMeCNとの混合物を極性を減少させながら使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、4-(5-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン(16.5mg、3.18%)を白色の固形物として得た。m/z(ESI+)(M+H)⁺=375; HPLC t_R=1.68分。

【0434】

(実施例63)

63A. 4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゼン-1,2-ジアミン

4-(4-メトキシフェノキシ)-2-ニトロアニリン(2.000g、7.69mmol)および4-(4-メトキシフェノキシ)-2-ニトロアニリン(2.000g、7.69mmol)をエタノール(25mL)に溶解し、水素風船下で48時間攪拌した。反応物をろ過し、蒸発乾固させて、黒色の固形物を得た。粗残渣をEt₂Oでトリチュレーションして固形物を得、これをろ過により採取し、真空下で乾燥させて、4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゼン-1,2-ジアミン(1.4g、79%)を茶色の固形物として得た。m/z(ESI+)(M+H)⁺=230; HPLC t_R=1.62分; ¹H NMR(400.132MHz, CDCl₃) 3.36(4H, s)、3.82(3H, s)、6.35(1H, dd)、6.40(1H, d)、6.67(1H, d)、6.88-6.84(2H, m)、6.96-6.93(2H, m)。

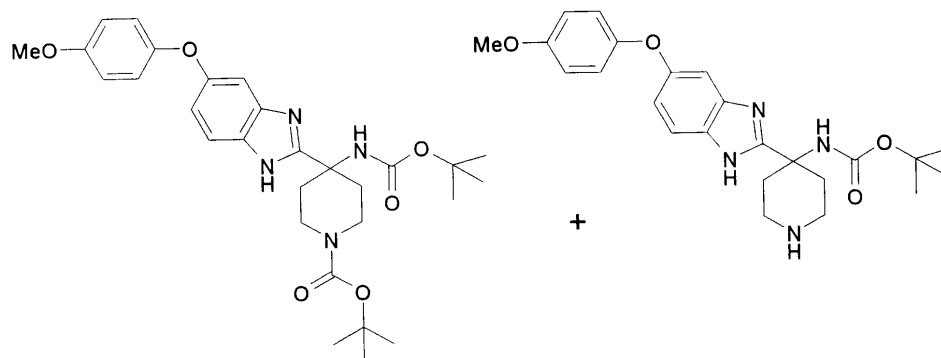
40

【0435】

63B. 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(5-(4-メトキシフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

50

【化101】



10

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1.000 g、2.90 mmol)、4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (0.802 g、3.48 mmol)、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (1.435 g、3.77 mmol) および N - エチルジイソプロピルアミン (1.338 mL、7.55 mmol) を DMF (50 mL) に加え、55 で一晩攪拌した。反応物を蒸発乾固させ、2 M NaOH (50 mL) で停止させ、ジエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黒色のガム質を得た。粗生成物を、溶出勾配が DCM 中 0 ~ 3 % MeOH であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させ、アミドを茶色の残渣として得た。これをトルエン (40 mL) に溶解し、p - トルエンスルホン酸 (0.047 mL、0.29 mmol) を加え、そして反応物を還流状態で一晩加熱した。反応混合物を 2 M NaOH (50 mL) で停止させ、ジエチルエーテル (2 × 75 mL) で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.935 g、59.8 %) および 4 - (5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (0.165 g、12.96 %) をオレンジ色の固形物として得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 539; HPLC t_R = 2.59 分。

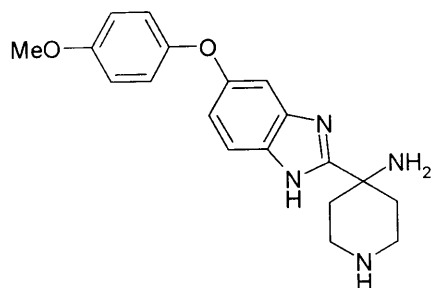
20

30

【0436】

63C. 4 - (5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化102】



40

4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.935 g、1.74 mmol) および 4 - (5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (0.165 g、0.38 mmol) をアセトニトリル (15 mL) に

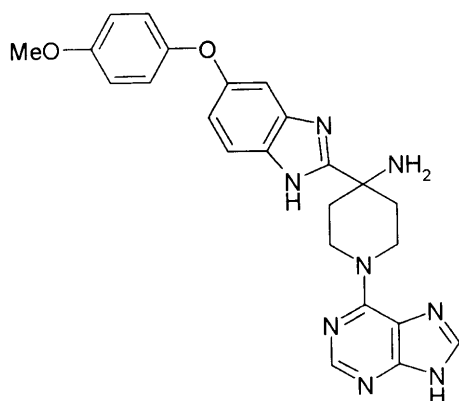
50

溶解し、これに塩化水素 (15 mL、90.00 mmol) を加え、反応物を2時間攪拌して白色の固形物を得た。析出物をろ過により採取し、MeCN (10 mL) で洗浄し、風乾して、4-(5-(4-メトキシフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-アミン (0.870 g) を黄褐色の固形物として得、これをさらなる精製を行わないで次の工程で使用した。

【0437】

63D. 4-(5-(4-メトキシフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-アミン

【化103】



10

20

4-(5-(4-メトキシフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-アミン二塩酸塩 (0.230 g、0.56 mmol)、6-クロロプリン (0.086 g、0.56 mmol) および N-エチルジイソプロピルアミン (0.361 g、2.80 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、80 で2時間加熱した。反応物を蒸発乾固させ、10 g SCXカラムに通した。粗生成物を、溶出液として水 (1%ギ酸を含む) と MeCN との混合物を極性を減少させながら使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、4-(5-(4-メトキシフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-アミン (0.041 g、16.06%) を白色の固形物として得た；m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 456；HPLC t_R = 1.28分；¹H NMR (400.132 MHz、DMSO) 1.73 - 1.70 (2H、m)、2.19 - 2.13 (2H、m)、3.67 (3H、s)、4.09 - 3.94 (2H、m)、4.81 - 4.57 (2H、m)、6.76 (1H、d)、6.86 (4H、s)、6.96 (1H、s)、7.40 (1H、d)、8.04 (1H、s)、8.15 (1H、s)。

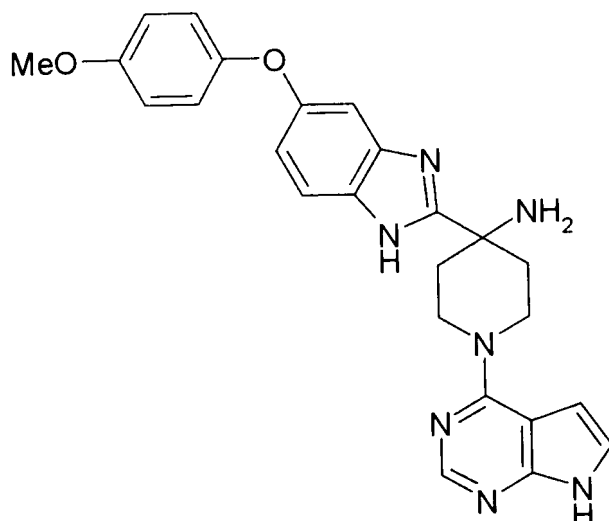
30

【0438】

(実施例64)

4-(5-(4-メトキシフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

【化104】



10

4 - (5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン二塩酸塩 (0 . 6 4 g 、 1 . 5 6 m m o l) 、 6 - クロロ - 7 - デアザプリン、および N - エチルジイソプロピルアミン (1 . 3 8 5 m L 、 7 . 7 8 m m o l) を DMF (3 0 m L) に溶解し、80 で 2 時間加熱した。反応物を蒸発乾固させ、10 g S C X カラムに通した。分取 H P L C のために溶解した際に、茶色の固形物が析出し、これをろ過し乾燥させた。残存する粗生成物を、溶出液として水 (1 % ギ酸含有) および Me C N の混合物を極性を減少させながら用いて、分取 H P L C により精製し、これをさらに、溶出液として水 (1 % N H ₃ 含有) および Me C N の混合物を極性を減少させながら用いて、分取 H P L C により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、4 - (5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (0 . 1 6 8 g 、 2 3 . 7 0 %) を白色の固形物として得た。m / z (E S I +) (M + H) ⁺ = 4 5 6 ; H P L C t R = 1 . 8 8 分 ; ¹ H N M R (4 0 0 . 1 3 2 M H z 、 D M S O) 1 . 7 2 - 1 . 6 8 (2 H 、 m) 、 2 . 1 9 - 2 . 1 2 (2 H 、 m) 、 3 . 6 6 (3 H 、 s) 、 3 . 8 4 - 3 . 7 9 (2 H 、 m) 、 4 . 2 1 - 4 . 1 7 (2 H 、 m) 、 6 . 5 5 (1 H 、 d) 、 6 . 7 6 - 6 . 7 4 (1 H 、 m) 、 6 . 9 5 (4 H 、 s) 、 7 . 1 0 (1 H 、 d) 、 7 . 3 9 (1 H 、 d) 、 8 . 0 8 (1 H 、 s) 、 1 1 . 5 8 (1 H 、 s) 。

20

30

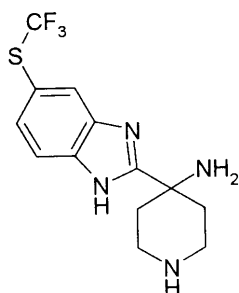
【0439】

(実施例65)

1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (5 - (トリフルオロメチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン
65A . 4 - (5 - (トリフルオロメチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン二塩酸塩

40

【化105】



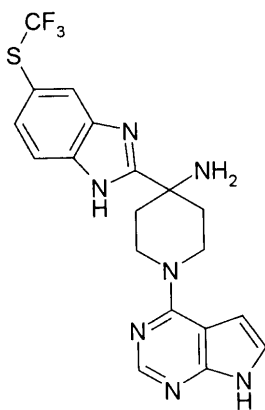
50

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 . 0 0 0 g 、 2 . 9 0 m m o l) 、 4 - (トリフルオロメチルチオ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (0 . 6 6 5 g 、 3 . 1 9 m m o l) 、 ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (1 . 4 3 5 g 、 3 . 7 7 m m o l) および N - エチルジイソプロピルアミン (1 . 3 3 8 m L 、 7 . 5 5 m m o l) を DMF (5 0 m L) に加え、55 で一晩撹拌した。反応物を蒸発乾固させ、2 M NaOH (5 0 m L) で停止させ、ジエチルエーテル (3 × 1 0 0 m L) で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黒色のガム質を得た。得られた粗生成物を、溶出勾配が DCM 中 0 ~ 3 % MeOH であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させ、アミドを茶色の残渣 (0 . 3 5 g) として得た。これをトルエン (4 0 m l) に溶解し、p - トルエンスルホン酸 (0 . 0 4 7 m L 、 0 . 2 9 m m o l) を加え、反応物を週末にかけて還流状態で加熱した。LCMS は、生成物、モノ de boc およびジ de boc 物質を示した。反応物を蒸発乾固させ、アセトニトリルに溶解し、塩化水素 (1 0 m L 、 6 0 . 0 0 m m o l) で処理し、この反応物を 1 時間撹拌した。析出物をろ過により採取し、MeCN (1 5 m L) で洗浄し、風乾して、4 - (5 - (トリフルオロメチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン二塩酸塩 (0 . 2 4 0 g 、 2 1 . 2 3 %) を白色の固形物として得、これをさらなる精製を行わないで次の工程で使用した。m / z (ESI +) (M + H) ⁺ = 3 1 6 ; HPLC t R = 1 . 8 7 分

【 0 4 4 0 】

6 5 B . 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (5 - (トリフルオロメチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【 化 1 0 6 】



4 - (5 - (トリフルオロメチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン二塩酸塩 (0 . 2 4 g 、 0 . 6 2 m m o l) 、 N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 5 3 3 m L 、 3 . 0 8 m m o l) および 6 - クロロ - 7 - デアザプリン (0 . 0 9 9 g 、 0 . 6 5 m m o l) を DMF (3 0 m L) に溶解し、85 で一晩加熱した。反応物を蒸発乾固させ、粗生成物を SCX カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M NH₃ / MeOH を用いてカラムから溶出し、純粋な画分を蒸発乾固させて、黄色のガム質を得た。粗生成物を、溶出勾配が DCM 中 0 ~ 1 0 % MeOH であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (5 - (トリフルオロメチルチオ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (0 . 0 5 8 g 、 2 1 . 7 0 %) を黄褐色の固形物として得た ; m / z (ESI +) (M + H) ⁺ = 4 3 4 ; HPLC t R = 1 . 8 2 分 ; ¹H NMR (4 0 0 . 1 3 2 M H z 、 C D C l ₃) 1 . 9 2 - 1 . 8 8 (2 H 、 m) 、 2 . 6 4 - 2 . 5 7 (2 H 、 m) 、 4 . 0 4 - 3 . 9 9 (2 H 、 m) 、 4 . 4 5 - 4 . 4 1

(2 H、m)、6.53 (1 H、d)、7.07 (1 H、d)、7.28 (1 H、s)、7.53 (1 H、d)、7.63 - 7.59 (1 H、m)、7.95 (1 H、s)、8.34 (1 H、s)、10.56 (1 H、s)。

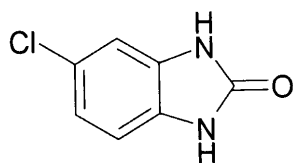
【0441】

(実施例66)

(4-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

66A. 5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン

【化107】



10

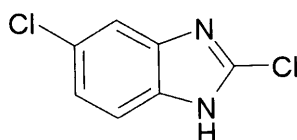
4-クロロ-1,2-フェニレンジアミン(20g、140.27mmol)をTHF(250mL)に溶解し、これに1,1'-カルボニルジイミダゾール(27.3g、168.32mmol)を少量ずつ加え、反応物を一晩25℃で撹拌した。黒色の反応物を蒸発乾固させ、2.0N HCl(100mL)で停止させ、ろ過した。得られた固形物をメタノールに溶解し、50g SCXカラムに通して、5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(14.6g、61.7%)を黄色の固形物として得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 169; HPLC tR = 1.14分; ¹H NMR (399.902MHz、DMSO) 6.91 (1H、d)、6.97 - 6.94 (2H、m)、10.74 (2H、s)。

20

【0442】

66B. 2,5-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化108】



30

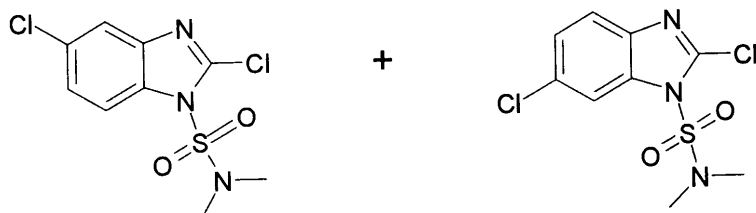
5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(13.00g、77.11mmol)をオキシ塩化リン(108mL、1156.72mmol)に加え、還流状態で4時間加熱した。反応物を蒸発乾固させ、得られた茶色のガム質を氷(50g)およびアセトニトリル(100mL)で停止させ、得られた溶液をろ過し、ろ液をNaHCO₃で塩基性化した。アセトニトリルは蒸発させ、固形物をエタノールに溶解し、反応混合物をセライトに通してろ過し、乾燥(MgSO₄)させ、溶媒を蒸発させて、2,5-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(5.34g、37.0%)を黄色の固形物として得た; ¹H NMR (400.132MHz、DMSO) 7.20 (1H、dd)、7.47 (1H、d)、7.54 (1H、d)。

40

【0443】

66C. 2,5-ジクロロ-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミドおよび2,6-ジクロロ-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミド

【化109】

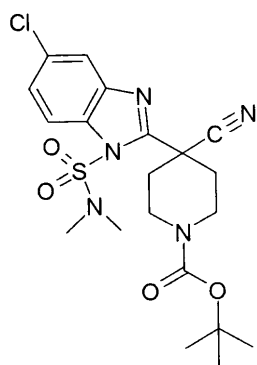


2,5-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(5.34g、28.55mmol)および1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(2.81mL、28.55mmol)をDMF(200mL)に溶解し、これにジメチルスルファモイルクロリド(3.07mL、28.55mmol)を加え、反応物を一晩撹拌した。反応物をろ過し、溶媒を蒸発乾固させた。反応混合物を水(100mL)で停止させ、ジエチルエーテル(3×200mL)で抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黄色の固形物を得た。粗生成物を、溶出勾配が100%DCMであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させ、黄色の固形物を得た。これをDCM/ジエチルエーテルに溶解し、フラスコ中で固形物が目に見えるまで溶媒をゆっくりと蒸発させ、次いでこれを1時間撹拌して、2,5-ジクロロ-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミド(7.40g、88%)を白色の固形物として得た；m/z(ESI⁺)(M+H)⁺=294；HPLC t_R=2.35分；¹H NMR(400.132MHz, CDCl₃) 3.04(3H, s)、3.06(3H, s)、7.36(1H, ddd)、7.62(0.5H, d)、7.69(0.5H, d)、7.87(0.5H, d)、7.97(0.5H, d)。

【0444】

66D.4-(5-クロロ-1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化110】



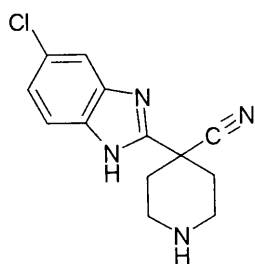
リチウムジイソプロピルアミド(2.62mL、5.23mmol)をTHF(50mL)に溶解し、-78℃まで冷却し、これにTHF(5.0mL)中の1-N-Boc-4-シアノピペリジン(1g、4.76mmol)をゆっくりと加え、反応物を10分間-78℃で撹拌し、その後2,5-ジクロロ-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミド(1.399g、4.76mmol)を迅速に加えた。反応物を30分間-78℃で撹拌し、その後25℃まで暖め、一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl(50mL)で停止させ、ジエチルエーテル(3×75mL)で抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、オレンジ色のガム質を得た。粗生成物を、溶出勾配がイソヘキサン中20~100%Et₂Oであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、4-(5-クロロ-1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)

- 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 4 4 0 g、6 4 . 7 %) を黄色のガム質として得た。カラムに入れたガム質をイソヘキサン中の 2 0 % Et₂O でトリチュレーションして固形物を得、これをろ過により採取し、真空下で乾燥させて、4 - (5 - クロロ - 1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 4 4 0 g、6 4 . 7 %) を白色の固形物として得た。m / z (E S I +) (M + H) ⁺ = 4 6 8 ; H P L C t R = 3 . 0 2 分 ; ¹ H N M R (4 0 0 . 1 3 2 M H z、C D C l₃) 1 . 4 9 (9 H、s)、2 . 2 4 (2 H、d d d)、2 . 7 6 - 2 . 7 3 (2 H、m)、3 . 0 7 (6 H、s)、3 . 3 6 - 3 . 3 0 (2 H、m)、4 . 2 7 - 4 . 1 6 (2 H、m)、7 . 4 0 (1 H、d d)、7 . 6 9 (1 H、d)、7 . 8 0 (1 H、d)。

【 0 4 4 5 】

6 6 E . 4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

【 化 1 1 1 】

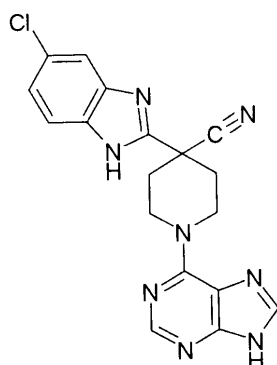


4 - (5 - クロロ - 1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 4 5 g、3 . 1 0 m m o l) を、アセトニトリル (1 0 m L) とプロパン - 2 - オール中の 6 . 0 N 塩酸 (2 5 . 8 m L、1 5 4 . 9 2 m m o l) とに加えた。反応物を固形分が溶解するまで 5 0 で加熱した。次いで反応物を 2 5 で一晩攪拌して、白色の固形物を得た。析出物をろ過により採取し、MeCN (5 0 m L) で洗浄し、真空下で乾燥させて、4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (1 . 2 0 0 g、1 1 6 %) を白色の固形物として得、これをさらなる精製を行わないで使用した。m / z (E S I +) (M + H) ⁺ = 2 6 1 ; H P L C t R = 1 . 2 5 分

【 0 4 4 6 】

6 6 F . 4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

【 化 1 1 2 】



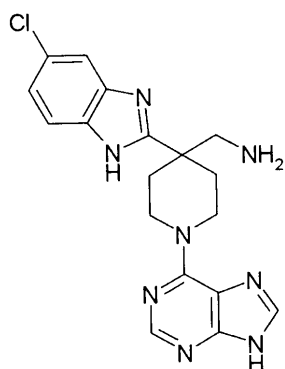
4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル塩酸塩 (0 . 3 5 g、1 . 1 8 m m o l)、6 - クロロプリン (0 . 1 8 2 g、1 . 1 8 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 4 9 2 m L、3 . 5 3 m m o l) を D M A (4 0 m L) に溶解し 8 0 で 2 時間加熱した。反応物を蒸発乾固させ、粗生成

物をS C Xカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M NH₃ / MeOHを用いてカラムから溶出し、茶色の固形物を得た。粗固形物をMeOHでトリチュレーションして固形物を得、これをろ過により採取し、真空下で乾燥させて、4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (0.350 g、78%) を白色の固形物として得た；m / z (ESI+) (M + H)⁺ = 379；HPLC tR = 1.27分；¹H NMR (400.132 MHz、DMSO) 2.29 - 2.22 (2 H、m)、2.40 - 2.37 (2 H、m)、3.56 - 3.50 (2 H、m)、5.41 - 5.29 (2 H、m)、7.18 (1 H、d)、8.12 (1 H、s)、8.22 (1 H、s)。

【0447】

66G. (4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

【化113】



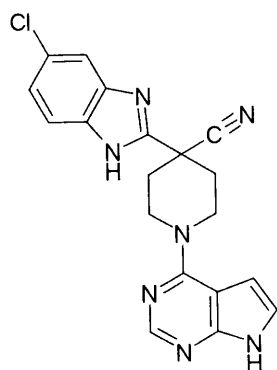
4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (0.35 g、0.92 mmol) および酸化白金 (IV) (83% Pt (0.210 g、0.92 mmol)) を酢酸 (30 mL) に溶解し、水素化に供した。次いで反応混合物をろ過および蒸発乾固させ、粗生成物をS C Xカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M NH₃ / MeOHを用いてカラムから溶出し、茶色の残渣を得た。これを溶出勾配がDCM中10% MeOHおよび最終的にDCM中10% 7.0 Nメタノール性NH₃であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。画分を蒸発乾固させて、(4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (0.130 g、36.8%) を茶色の残渣として得た。粗残渣を熱MeOHでトリチュレーションして固形物を得、これをろ過により採取し、真空下で乾燥させて、(4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (0.130 g、36.8%) を黄褐色の固形物として得た；m / z (ESI+) M⁺ = 383；HPLC tR = 1.27分；¹H NMR (400.132 MHz、DMSO) 1.74 - 1.67 (2 H、m)、2.35 - 2.32 (2 H、m)、2.73 (2 H、s)、5.11 - 4.76 (2 H、m)、7.10 (1 H、dd)、7.47 (1 H、d)、7.51 (1 H、d)、8.03 (1 H、s)、8.13 (1 H、s)。

【0448】

(実施例67)

67A. 4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

【化 1 1 4】



10

4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル塩酸塩 (0 . 3 5 g 、 1 . 1 8 m m o l) 、 6 - クロロ - 7 - デアザプリン (0 . 1 8 1 g 、 1 . 1 8 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 4 9 2 m L 、 3 . 5 3 m m o l) を D M A (1 5 m L) に溶解し、80 で2時間加熱した。反応物を蒸発乾固させ、粗生成物を S C X カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M N H ₃ / M e O H を用いてカラムから溶出し、茶色の固形物を得た。粗固形物を、溶出勾配が D C M 中 0 ~ 5 % M e O H であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製し、得られた固形物を M e O H でトリチュレーションして固形物を得、これをろ過により採取し、真空下で乾燥させて、4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (0 . 2 6 0 g 、 5 8 . 4 %) を白色の固形物として得た ; m / z (E S I +) (M + H) ⁺ = 3 7 7 ; H P L C t R = 1 . 6 9 分 ; ¹ H N M R (4 0 0 . 1 3 2 M H z 、 D M S O) 2 . 3 6 - 2 . 2 9 (2 H 、 m) 、 2 . 4 7 - 2 . 4 3 (2 H 、 m) 、 3 . 5 6 - 3 . 5 0 (2 H 、 m) 、 4 . 7 8 - 4 . 7 5 (2 H 、 m) 、 6 . 6 9 (1 H 、 s) 、 7 . 2 9 - 7 . 2 4 (2 H 、 m) 、 7 . 7 7 - 7 . 4 8 (2 H 、 m) 、 8 . 2 2 (1 H 、 s) 、 1 1 . 7 6 (1 H 、 s) 、 1 3 . 0 4 (1 H 、 s) 。

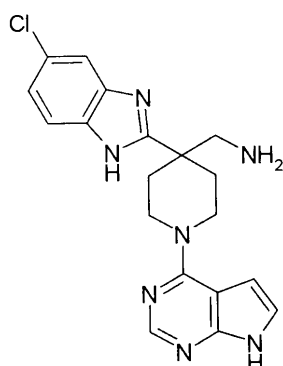
20

【 0 4 4 9】

6 7 B . (4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

30

【化 1 1 5】



40

4 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (0 . 2 6 g 、 0 . 6 9 m m o l) を実施例 6 6 G に記載のように酸化白金 (I V) 触媒上の水素化に供した。次いで反応混合物をろ過、蒸発乾固させ、粗生成物を S C X カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M N H ₃ / M e O H を用いてカラムから溶出し、暗色の固形物を得、これを、溶出液として水 (1 % N H ₃ 含有) および M e C N の混合物を極性を減少させながら用いて、分取 H P L C (W a t e r s

50

X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μ シリカ、直径50mm、長さ150mm)により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、(4-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ペペリジン-4-イル)メタンアミン(0.041g、15.60%)を白色の固形物として得た；m/z(ESI+)(M+H)⁺=381；HPLC tR=1.55分；¹H NMR(400.132MHz、DMSO) 1.74-1.68(2H、m)、2.35-2.32(2H、m)、2.74(2H、s)、3.31-3.23(2H、m)、4.39-4.35(2H、m)、6.52(1H、d)、7.11-7.08(2H、m)、7.46(1H、d)、7.51(1H、s)、8.06(1H、s)、11.56(1H、s)。

10

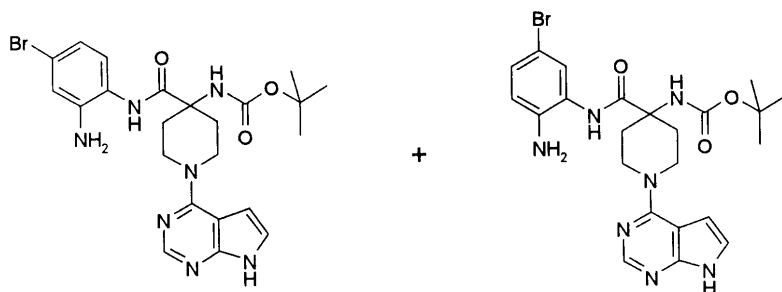
【0450】

(実施例68)

4-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ペペリジン-4-アミンの調製
68A. 4-(2-アミノ-4-ブロモフェニルカルバモイル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ペペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルおよび4-(2-アミノ-5-ブロモフェニルカルバモイル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ペペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル

【化116】

20



1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.11g、30.44mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ペペリジン-4-カルボン酸(10g、27.67mmol)(実施例50B)と2-アミノ-4-ブロモフェニルアミン(7.76g、41.51mmol)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(7.96g、41.51mmol)とに周囲温度で加えた。得られたスラリーを60 $^{\circ}$ Cで18時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで水(500mL)および酢酸エチル(500mL)に分液した。水層を酢酸エチル(250mL)で再抽出し、次いで合わせた有機物をろ過し、水(250mL)、Na₂CO₃(250mL)および飽和塩水(250mL)で順次洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶出勾配がDCM中0~5%MeOHであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を蒸発乾固させ、DCM中に再溶解し、析出が起こるまでエーテルを加えた。混合物を1時間放置して生成物を完全に析出させ、次いで析出物をろ過により採取し、DCMで洗浄し、風乾して、4-(2-アミノ-4-ブロモフェニルカルバモイル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ペペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル化合物および4-(2-アミノ-5-ブロモフェニルカルバモイル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ペペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルをベージュ色の固形物として得た(3.25g、22.11%)；NMRスペクトル：メジャーな異性体 ¹H NMR(399.902MHz、DMSO) 1.35(9H、s)、1.98(4H、m)、3.58(2H、m)、4.1

30

40

50

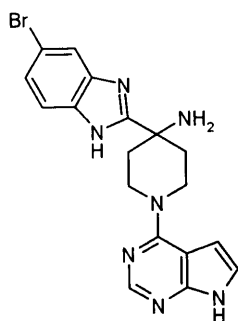
9 (2 H、m)、5.06 (2 H、s)、6.56 (2 H、m)、6.75 (2 H、m)、7.10 (1 H、m)、7.29 (1 H、s)、8.07 (1 H、s)、8.96 (1 H、s)、11.59 (1 H、s)、マイナーな異性体 $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz、DMSO) 1.35 (9 H、s)、1.98 (4 H、m)、3.58 (2 H、m)、4.18 (2 H、m)、4.95 (2 H、s)、6.56 (2 H、m)、7.00 (2 H、m)、7.10 (1 H、m)、7.29 (1 H、s)、8.07 (1 H、s)、9.00 (1 H、s)、11.59 (1 H、s) ; マススペクトル : $M+H^+$ 530、532。

【0451】

68B.4 - (5 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

10

【化117】



20

ジオキサン中の 4 M HCl (44.2 mL、176.84 mmol) を、NMP (40 mL) 中の 4 - (2 - アミノ - 4 - プロモフェニルカルバモイル) - 1 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチル化合物と 4 - (2 - アミノ - 5 - プロモフェニルカルバモイル) - 1 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルとの混合物 (4.69 g、8.84 mmol) に周囲温度で加えた。得られた溶液を 90 で 7 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、MeOH で希釈し、次いで SCX カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。粗生成物を、2 M NH₃ / MeOH を用いてカラムから溶出し、画分を蒸発乾固させて茶色のガム質を得た。粗生成物を、溶出勾配が DCM 中 0 ~ 10 % 2 M メタノール性アンモニアであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、4 - (5 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (3.09 g、85 %) をベージュ色の固形物として得た ; NMR スペクトル : $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz、DMSO) 1.78 (2 H、m)、2.23 (2 H、m)、3.87 (2 H、m)、4.29 (2 H、m)、6.63 (1 H、m)、7.18 (1 H、s)、7.27 (1 H、m)、7.46 (1 H、m)、7.68 (1 H、s)、8.16 (1 H、s)、11.66 (1 H、s)、12.32 (1 H、s) ; マススペクトル : $M+H^+$ 414。

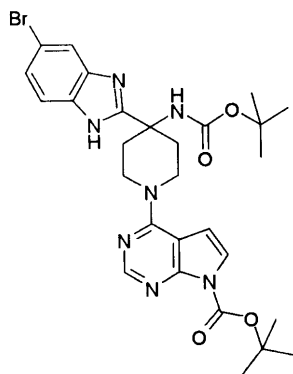
30

【0452】

68C.4 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【化 1 1 8】



10

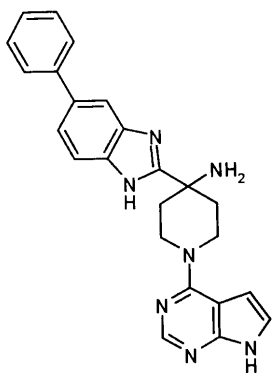
二炭酸ジ-tert-ブチル(16.99g、77.86mmol)を、THF(50mL)中の4-(5-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン(3.21g、7.79mmol)に加えた。得られた溶液を周囲温度で72時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、次いで溶出勾配がDCM中0~5%MeOHであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させ、4-(4-(5-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチル(3.94g、83%)を灰色の固形物として得た；マススペクトル： $M+H^+$ 614。

20

【0453】

68D. 4-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 1 9】



30

4-(4-(5-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ)ピペリジン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.33mmol)、フェニルボロン酸(51.8mg、0.42mmol)およびオルトリン酸トリ-カリウム(347mg、1.63mmol)をジオキサン(3mL)と水(0.750mL)との混合物に懸濁し、窒素で5分間泡立てた。テトラキス(トリフェニルフォスフィン)-パラジウム(0)(18.87mg、0.02mmol)を加え、反応物をマイクロ波反応器中で110℃まで30分間加熱し、室温まで冷却した。反応混合物を酢酸で酸性化し、SCXカラムに加えた。保護された粗生成物を、MeOH中の2Mアンモニアを用いてカラムから溶出し、溶媒を蒸発乾固させた。残渣を、DCM(2mL)とTFA(2mL)との混合物に溶解し、周囲温度で45分間攪拌した。反応混合物を再びSCXカラムに加えた。所望の粗生成物を、MeOH中の2Mアンモニアを用いてカラムから溶出し、溶媒を蒸発乾固させて粗生成物を得た。この粗生成物を、溶出液として水(1%NH₃を含

40

50

む)とMeCNとの混合物を極性を減少させながら使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、4-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン(41.0mg、30.7%)を白色の固形物として得た；NMRスペクトル：¹H NMR(399.902MHz、DMSO) 1.80(2H、m)、2.27(2H、m)、3.91(2H、m)、4.28(2H、m)、6.64(1H、m)、7.19(1H、m)、7.33(1H、m)、7.45(3H、m)、7.57(1H、m)、7.67(2H、m)、7.74(1H、m)、8.17(1H、s) 11.66(1H、s)、12.23(1H、br s)；マススペクトル：M+H⁺ 410。

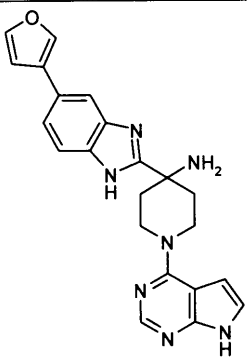
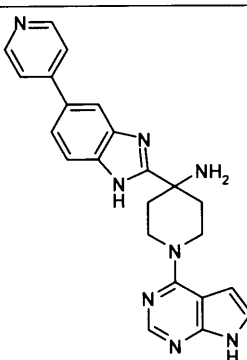
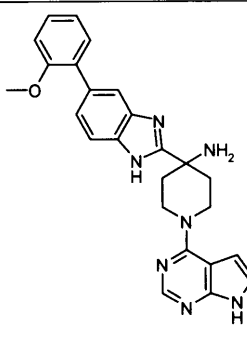
10

【0454】

(実施例69~78)

実施例69~78の化合物は、中間体4-(4-(5-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルを用いて、実施例68の化合物と同様の方法で調製された。

【表 5】

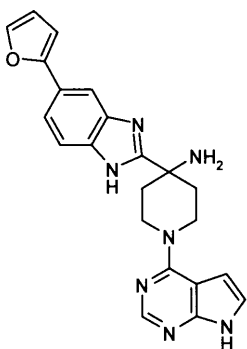
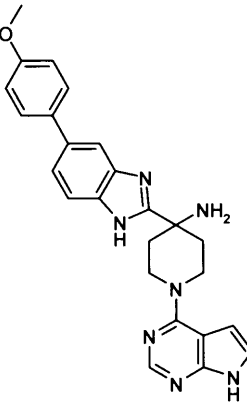
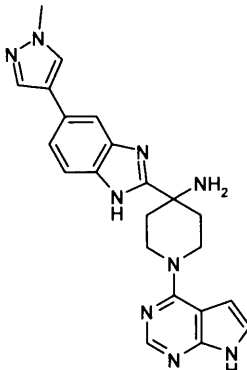
| 実施例番号 | 構造 | 化学名 | NMRデータ | マススペクトル |
|-------|---|---|---|----------------------|
| 69 |  | 4-(5-フラン-3-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.79 (2H, m), 2.26 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.64 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.70 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, s), 11.66 (1H, s), 12.15 (1H, s) NH ₂ 見あたらず | M+H ⁺ 400 |
| 70 |  | 4-(5-ピリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | $^1\text{H NMR}$ (700.034 MHz, DMSO) δ 2.12 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.69 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.74-8.15 (5H, m), 8.22 (1H, s), 8.67 (2H, m), 8.86 (2H, s), 11.80 (1H, s), 13.04 (1H, s) NH ₂ 見あたらず | M+H ⁺ 411 |
| 71 |  | 4-[5-(2-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.72 (2H, m), 2.19 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.84 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.56 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.45 (2H, m), 8.08 (1H, s), 11.57 (1H, s), 12.08 (1H, s) NH ₂ 見あたらず | M+H ⁺ 440 |

10

20

30

40

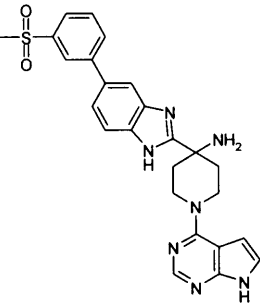
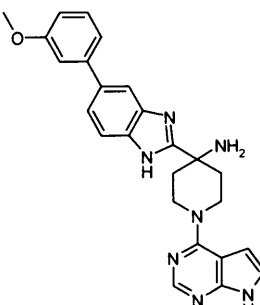
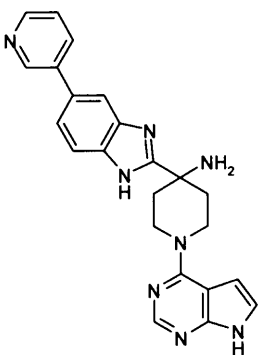
| 実施例番号 | 構造 | 化学名 | NMRデータ | マスペクトル |
|-------|---|--|--|---------------------------|
| 72 |  | 4-[5-(フラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.72 (2H, m)、2.17 (2H, m)、3.82 (2H, m)、4.21 (2H, m)、6.50 (1H, m)、6.56 (1H, m)、6.76 (1H, m)、7.11 (1H, m)、7.44 (2H, m)、7.63 (1H, m)、7.71 (1H, m)、8.08 (1H, s)、11.58 (1H, s)、12.16 (1H, s) NH_2 見あたらず | $\text{M}+\text{H}^+$ 400 |
| 73 |  | 4-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.80 (2H, m)、2.27 (2H, m)、3.80 (3H, s)、3.91 (2H, m)、4.28 (2H, m)、6.64 (1H, m)、7.02 (2H, d)、7.19 (1H, m)、7.38 (1H, m)、7.53-7.67 (4H, m)、8.16 (1H, s)、11.66 (1H, s)、12.16 (1H, s) NH_2 見あたらず | $\text{M}+\text{H}^+$ 440 |
| 74 |  | 4-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.79 (2H, m)、2.25 (2H, m)、3.90 (5H, m)、4.27 (2H, m)、6.64 (1H, m)、7.18 (1H, m)、7.34 (1H, m)、7.46 (1H, m)、7.62 (1H, m)、7.81 (1H, s)、8.06 (1H, s)、8.16 (1H, s)、11.65 (1H, s)、12.09 (1H, s) NH_2 見あたらず | $\text{M}+\text{H}^+$ 414 |

10

20

30

40

| 実施例 番号 | 構造 | 化学名 | NMRデータ | マススペクトル |
|-----------|---|---|---|----------------------|
| 75 |  | 4-[5-(3-メチルスルホニルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.92 (3H, s), 2.08 (2H, m), 2.62 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.16 (2H, m), 6.69 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.65-8.09 (6H, m), 8.19 (1H, s), 8.22 (1H, s), 11.77 (1H, s), 12.86 (1H, s) NH ₂ 見あたらず | M+H ⁺ 488 |
| 76 |  | 4-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.72 (2H, m), 2.19 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.84 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.56 (1H, m), 6.82 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.09 (1H, s), 11.58 (1H, s), 12.14 (1H, s) NH ₂ 見あたらず | M+H ⁺ 440 |
| 77 |  | 4-(5-ピリジン-3-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (700.034 MHz, DMSO) δ 2.16 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.23 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.64 (2H, m), 7.77 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.28 (2H, m), 8.63 (1H, m), 8.89 (2H, s), 9.01 (1H, m), 12.05 (1H, s) イミダゾールNH見あたらず | M+H ⁺ 411 |

10

20

30

40

| 実施例番号 | 構造 | 化学名 | NMRデータ | マスペクトル |
|-------|----|--|---|----------------------|
| 78 | | 4-[[5-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.82 (2H, m)、2.28 (2H, m)、3.25 (3H, s)、3.91 (2H, m)、4.29 (2H, m)、6.65 (1H, m)、7.19 (1H, m)、7.54 (1H, m)、7.62 (1H, m)、7.87 (1H, m)、7.97 (4H, m)、8.17 (1H, s)、11.67 (1H, s)、12.30 (1H, s) NH ₂ 見あらず | M+H ⁺ 488 |

10

ビアリアルおよびヘテロアリアル調製：アリアル中間体 B - 1 ~ B - 6

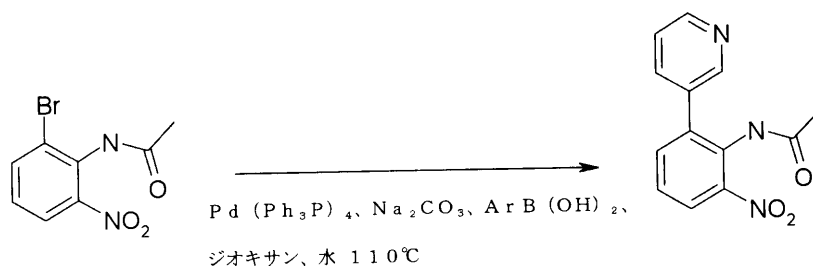
【0455】

調製 B - 1

20

N-(2-ニトロ-6-ピリジン-3-イルフェニル)アセトアミド

【化120】



30

N-(2-ブロモ-6-ニトロフェニル)アセトアミド(485 mg、1.87 mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(461 mg、2.25 mmol)および炭酸ナトリウム(794 mg、7.49 mmol)をジオキサン(35 ml)および水(7.3 ml)中で攪拌した。この混合物を15分間窒素パージし、次いでPd(Ph₃P)₄(44 mg、0.04 mmol)を加えた。混合物を110°Cで2時間加熱し、冷却し、ろ過し、濃縮した。残渣をDCM中に溶解し、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。DCM中のMeOHの混合物を極性を増加させながら用いるシリカカラムクロマトグラフィーにより、標題化合物(386 mg、80%)を茶色のガム質として得た。

M/z: [M+H]⁺ 258; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) 1.85 (3H, s)、7.50-7.53 (1H, m)、7.62 (1H, t)、7.75-7.81 (2H, m)、7.98-8.00 (1H, m)、8.58 (1H, d)、8.62-8.63 (1H, m)、9.87 (1H, s)

40

調製 B - 1 に記載の方法に従って、中間体 B - 2 ~ B - 6 を形成した。

【表 6】

| 調製番号 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | N. M. R. データ | M. S. |
|------|----|--|----------------------|---|---------------------------|
| B-2 | | <i>N</i> -(2'-メトキシ-3-ニトロビフェニル-2-イル)アセトアミド | 2-メトキシフェニルボロン酸 | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.81 (3H, s)、3.69 (3H, s)、7.03-7.07 (1H, m)、7.12-7.17 (2H, m)、7.41-7.45 (1H, m)、7.49 (1H, t)、7.57 (1H, d)、7.86-7.88 (1H, m)、9.41 (1H, s) | [M+H] ⁺ 285 |
| B-3 | | <i>N</i> -(3'-メトキシ-3-ニトロビフェニル-2-イル)アセトアミド | 3-メトキシフェニルボロン酸 | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.86 (3H, s)、3.80 (3H, s)、6.93-6.95 (2H, m)、6.99-7.02 (1H, m)、7.37-7.41 (1H, m)、7.57 (1H, t)、7.69-7.71 (1H, m)、7.91-7.93 (1H, m)、9.75 (1H, s) | [M+H] ⁺ 285 |
| B-4 | | <i>N</i> -(4'-メトキシ-3-ニトロビフェニル-2-イル)アセトアミド | 4-メトキシフェニルボロン酸 | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.87 (3H, s)、3.82 (3H, s)、7.03-7.05 (2H, m)、7.31-7.34 (2H, m)、7.54 (1H, t)、7.64-7.67 (1H, m)、7.86-7.89 (1H, m)、9.71 (1H, s) | [M+H] ⁺ 285 |
| B-5 | | <i>N</i> -[4'(メチルスルホニル)-3-ニトロビフェニル-2-イル]アセトアミド | 4-(メタンスルホニル)フェニルボロン酸 | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.87 (3H, s)、3.26 (3H+H ₂ O, s)、7.61-7.66 (3H, m)、7.73-7.76 (1H, m)、7.99-8.07 (3H, m)、9.86 (1H, s) | [M+H] ⁺ 334 |
| B-6 | | <i>N</i> -(3-ニトロビフェニル-2-イル)アセトアミド | フェニルボロン酸 | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.85 (3H, s)、7.37-7.51 (5H, m)、7.58 (1H, t)、7.68-7.70 (1H, m)、7.91-7.94 (1H, m)、9.75 (1H, s) | [M+H] ⁺ 256 |

10

20

30

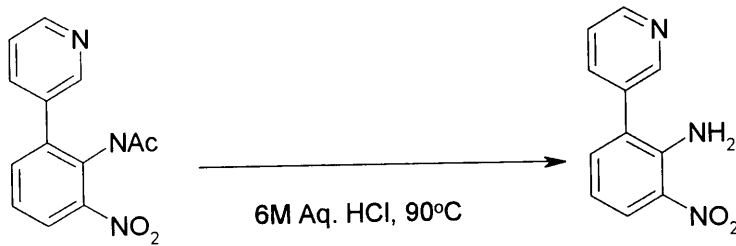
40

ビアリールおよびヘテロアリールの脱アセチル化：アリール中間体 B - 1 ~ B - 6
【0456】

調製 C - 1

50

(2-ニトロ-6-ピリジン-3-イルフェニル)アミン
【化121】



10

N-(2-ニトロ-6-ピリジン-3-イルフェニル)アセトアミド(386mg、1.50mmol)(中間体B-1)をMeOH(5ml)に懸濁し、6M塩酸(10ml)を加えた。この混合物を90で一晩加熱した。この混合物を冷却し、2N NaOHで中和し、DCM(x2)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、標題化合物(259mg、80%)を黄色の油として得、これは放置すると結晶化した。

M/z: [M+H]⁺ 216; ¹H NMR(DMSO-d₆) 6.78-6.82(1H、m)、6.89(2H、s)、7.38-7.40(1H、m)、7.52-7.56(1H、m)、7.85-7.88(1H、m)、8.09-8.12(1H、m)、8.60-8.61(1H、m)、8.65-8.67(1H、m)

20

調製C-1に記載の方法に従って、ピアリアル中間体C-2~C-6を形成した。

【表 7】

| 調製番号 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | N. M. R. データ | M. S. |
|------|----|--------------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------|
| C-2 | | (2'-メトキシ-3-ニトロビフェニル) アミン | N-(2'-メトキシ-3-ニトロビフェニル) アセトアミド | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 3.76 (3H, s)、6.54 (2H, s)、6.72-6.76 (1H, m)、7.07-7.11 (1H, m)、7.17-7.21 (2H, m)、7.27-7.29 (1H, m)、7.45-7.50 (1H, m)、8.03-8.06 (1H, m) | [M+H] ⁺ 245 |
| C-3 | | (3'-メトキシ-3-ニトロビフェニル) アミン | N-(3'-メトキシ-3-ニトロビフェニル) アセトアミド | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 3.82 (3H, s)、6.75-6.80 (3H, m)、6.97-7.05 (3H, m)、7.36-7.38 (1H, m)、7.45 (1H, t)、8.05-8.08 (1H, m) | - |
| C-4 | | (4'-メトキシ-3-ニトロビフェニル) アミン | N-(4'-メトキシ-3-ニトロビフェニル) アセトアミド | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 3.83 (3H, s)、6.70 (2H, s)、6.74-6.78 (1H, m)、7.07-7.11 (2H, m)、7.31-7.37 (3H, m)、8.02-8.05 (1H, m) | - |
| C-5 | | [4'-(メチルスルホニル)-3-ニトロビフェニル] アミン | N-[4'-(メチルスルホニル)-3-ニトロビフェニル] アセトアミド | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 3.26 (3H+H ₂ O, s)、6.79-6.83 (1H, m)、6.88 (2H, s)、7.38-7.41 (1H, m)、7.70-7.72 (2H, m)、8.05-8.13 (3H, m) | [M-H] ⁻ 291 |
| C-6 | | (3-ニトロビフェニル-2-イル) アミン | N-(3-ニトロビフェニル-2-イル) アセトアミド | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 6.71 (2H, s)、6.77-6.81 (1H, m)、7.34-7.36 (1H, m)、7.41-7.49 (3H, m)、7.52-7.56 (2H, m)、8.05-8.08 (1H, m) | - |

10

20

30

40

ビアリアルおよびヘテロアリアルの還元：アリアル中間体 C - 1 ~ C - 6

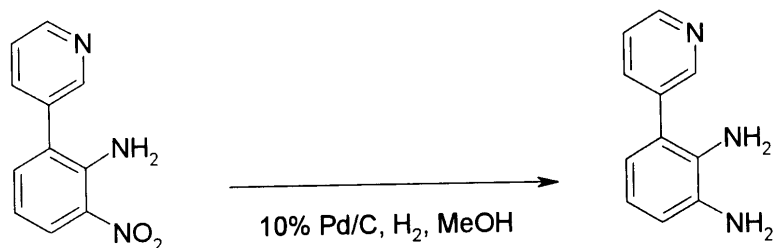
【0457】

調製 D - 1

3 - ピリジン - 3 - イルベンゼン - 1, 2 - ジアミン

50

【化 1 2 2】



(2-ニトロ-6-ピリジン-3-イルフェニル)アミン(255 mg、1.18 mmol)をメタノール(20 ml)に懸濁し、系を窒素パージした。10% Pd/C(26 mg、10質量%)を加え、この混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。系を窒素パージし、触媒をろ去した。ろ液を濃縮し、標題化合物(218 mg、100%)を茶色の固形物として得、これを次の工程で直ちに使用した。

10

調製D-1の方法に従って、ピアリアル中間体D-2~D-6を形成した。

【表 8】

| 調製番号 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | N. M. R. データ | M. S. |
|------|----|--------------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------|
| D-2 | | 2'-メトキシ-ビフェニル-2, 3-ジアミン | (2'-メトキシ-3-ニトロ-ビフェニル-2-イル) アミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 3. 73 (3H, s)、6. 28-6. 30 (1H, m)、6. 47 (1H, t)、6. 56-6. 58 (1H, m)、6. 99-7. 03 (1H, m)、7. 08-7. 12 (2H, m)、7. 33-7. 37 (1H, m) | [M+H] ⁺ 215 |
| D-3 | | 3'-メトキシ-ビフェニル-2, 3-ジアミン | (3'-メトキシ-3-ニトロ-ビフェニル-2-イル) アミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 3. 79 (3H, s)、4. 07 (2H, s)、4. 56 (2H, s)、6. 37-6. 39 (1H, m)、6. 50 (1H, t)、6. 57-6. 59 (1H, m)、6. 89-6. 91 (2H, m)、6. 94-6. 96 (1H, m)、7. 34-7. 38 (1H, m) | [M+H] ⁺ 215 |
| D-4 | | 4'-メトキシ-ビフェニル-2, 3-ジアミン | (4'-メトキシ-3-ニトロ-ビフェニル-2-イル) アミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 3. 80 (3H, s)、4. 47 (4H, s)、6. 35-6. 38 (1H, m)、6. 50 (1H, t)、6. 56-6. 59 (1H, m)、6. 99-7. 03 (2H, m)、7. 28-7. 32 (2H, m) | [M+H] ⁺ 215 |
| D-5 | | 4'-(メチル-スルホニル)-ビフェニル-2, 3-ジアミン | [4'-(メチル-スルホニル)-3-ニトロ-ビフェニル-2-イル] アミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 3. 25 (3H, s)、4. 24 (2H, s)、4. 64-4. 67 (2H, s)、6. 38-6. 41 (1H, m)、6. 54 (1H, t)、6. 61-6. 63 (1H, m)、7. 66-7. 68 (2H, m)、7. 96-7. 99 (2H, m) | [M+H] ⁺ 263 |
| D-6 | | ビフェニル-2, 3-ジアミン | (3-ニトロ-ビフェニル-2-イル) アミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 4. 05 (2H, s)、4. 57 (2H, s)、6. 36-6. 38 (1H, m)、6. 51 (1H, t)、6. 57-6. 60 (1H, m)、7. 31-7. 35 (1H, m)、7. 35-7. 40 (2H, m)、7. 43-7. 47 (2H, m) | [M+H] ⁺ 185 |

10

20

30

40

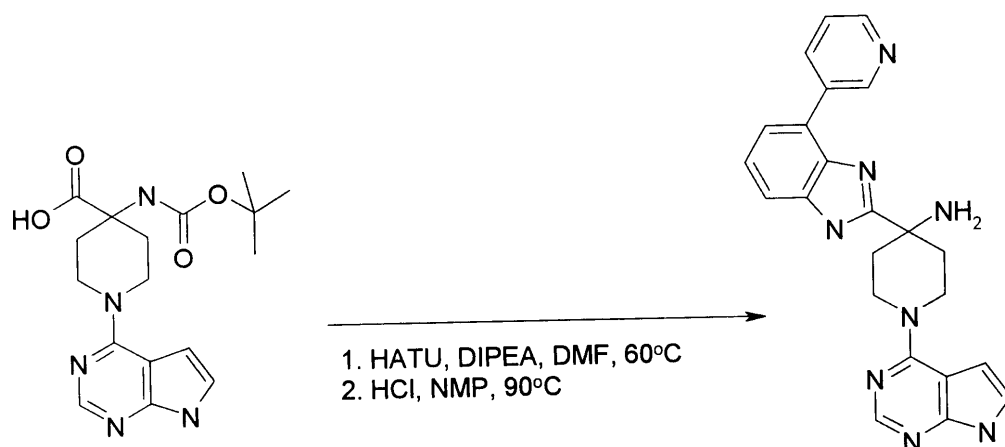
【0458】

(実施例79)

4-(4-ピリジン-3-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-

50

ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン
【化123】



10

3-ピリジン-3-イルベンゼン-1,2-ジアミン(220mg、1.19mmol)、4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(430mg、1.19mmol)およびHATU(679mg、1.79mmol)をDMF(6ml)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(623 μ l、3.57mmol)を加え、この混合物を60 $^{\circ}$ Cで3時間加熱した。この混合物を冷却し室温で一晩攪拌した。溶液をSCXカラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。粗生成物をNMP(5ml)に溶解し、ジオキサン(5ml)中の4MHClを加えた。この混合物を90 $^{\circ}$ Cで4時間加熱し、次いで室温まで一晩冷却した。溶液をSCXカラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。残渣を、逆相HPLC(XBridgeカラム、19x10mm、5 μ C18。調節剤=水/アセトニトリル中1%0.880アンモニア)により精製し、標題化合物(90mg、18%)を白色の固形物として得た。

20

M/z: [M+H]⁺ 411; ¹H NMR(DMSO-d₆) 1.84(2H, d)、2.24-2.31(2H, m)、3.88-3.95(2H, m)、4.28-4.33(2H, m)、6.64(1H, d)、7.18(1H, d)、7.28(1H, t)、7.43(1H, d)、7.49-7.54(2H, m)、8.16(1H, s)、8.44(1H, br s)、8.55(1H, d)、9.28(1H, br s)、11.65(1H, s)

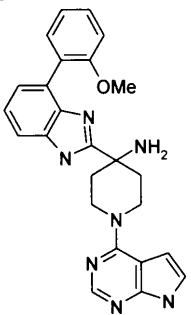
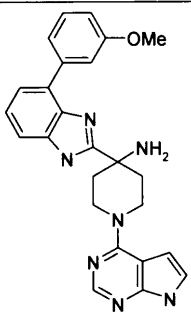
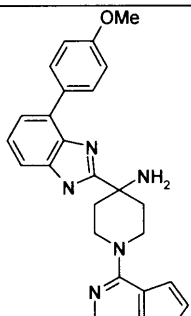
30

【0459】

(実施例80~84)

実施例79の方法に従って、実施例80~84の化合物を形成した。

【表 9】

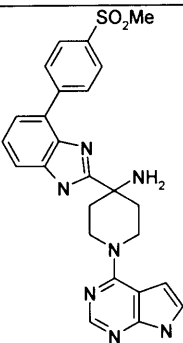
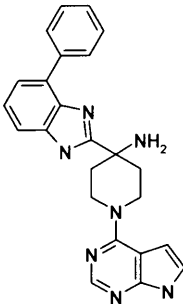
| 実施例 番号 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | N. M. R. データ | M. S. |
|-----------|---|---|------------------------|---|---------------------------|
| 80 |  | 4-[4-(2-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | 2'-メトキシ-ビフェニル-2,3-ジアミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.78 (2H, d)、2.27 (2H, m)、3.77 (3H, br s)、3.88 (2H, t)、4.28 (2H, d)、6.63 (1H, d)、7.09 (2H, br s)、7.15-7.19 (3H, m)、7.40-7.51 (3H, m)、8.14 (1H, s)、11.64 (1H, s) | [M+H] ⁺ 440 |
| 81 |  | -[4-(3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | 3'-メトキシ-ビフェニル-2,3-ジアミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.82 (2H, d)、2.25-2.32 (2H, m)、3.78 (3H, s)、3.91 (2H, t)、4.30 (2H, m)、6.64 (1H, d)、6.92 (1H, d)、7.17-7.19 (1H, m)、7.23 (1H, t)、7.38 (2H, m)、7.47-7.92 (3H, br m)、8.15 (1H, s)、11.65 (1H, s) | [M+H] ⁺ 440 |
| 82 |  | -[4-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | 4'-メトキシ-ビフェニル-2,3-ジアミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.82 (2H, d)、2.24-2.31 (2H, m)、3.82 (3H, s)、3.90 (2H, t)、4.30-4.35 (2H, m)、6.64 (1H, d)、7.05 (2H, d)、7.17-7.22 (2H, m)、7.28 (1H, s)、7.42 (1H, d)、8.06 (2H, br s)、8.15 (1H, s)、11.65 (1H, s) | [M+H] ⁺ 440 |

10

20

30

40

| 実施例番号 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | N. M. R. データ | M. S. |
|-------|--|---|--|--|---------------------------|
| 83 |  | 4 - { 4 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1H-ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 1 - (7H-ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン | 4' - (メチルスルホニル) - ビフェニル - 2 , 3 - ジアミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1. 84 (2H, d)、2. 24-2. 31 (2H, m)、3. 27 (3H, s)、3. 87-3. 94 (2H, m)、4. 31-4. 36 (2H, m)、6. 64-6. 65 (1H, m)、7. 17-7. 19 (1H, m)、7. 30 (1H, t)、7. 46 (1H, d)、7. 56 (1H, d)、8. 01 (2H, d)、8. 16 (1H, s)、8. 34 (2H, brs)、11. 65 (1H, s) | [M+H] ⁺ 488 |
| 84 |  | 4 - (4 - フェニル - 1H-ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H-ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン | ビフェニル - 2 , 3 - ジアミン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1. 80-1. 86 (2H, m)、2. 25-2. 31 (2H, m)、3. 91 (2H, t)、4. 28-4. 34 (2H, m)、6. 64 (1H, d)、7. 18 (1H, t)、7. 24 (1H, t)、7. 34-7. 37 (2H, m)、7. 46-7. 51 (3H, m)、8. 05 (2H, brs)、8. 16 (1H, s)、11. 65 (1H, s) | [M+H] ⁺ 410 |

10

20

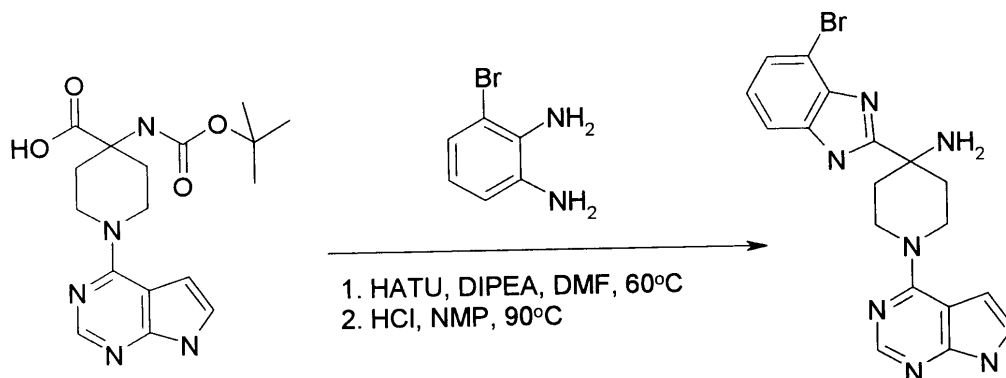
30

【0460】

(実施例85)

4 - (7 - プロモ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化124】



40

【0461】

85A . 4 - (2 - アミノ - 3 - プロモフェニルカルバモイル) - 1 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチル

50

4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 . 7 g 、 4 . 7 0 m m o l) 、 3 - プロモベンゼン - 1 , 2 - ジアミン二塩酸塩 (1 . 4 6 7 g 、 5 . 6 4 m m o l) および H A T U (2 . 6 8 g 、 7 . 0 6 m m o l) を D M F (1 5 m L) に溶解した。D I P E A (4 . 1 1 m L 、 2 3 . 5 2 m m o l) を加え、反応混合物を 6 5 ° で 4 時間加熱した。この混合物を冷却し濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、S C X カラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。粗生成物を、D C M 中 2 . 5 % M e O H で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、標題化合物 (0 . 3 8 8 g 、 1 5 . 5 5 %) を白色の固形物として得た。

M / z : [M + H] ⁺ 5 3 2 ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 . 4 5 (9 H 、 s) 、 2 . 0 1 - 2 . 1 4 (4 H 、 m) 、 3 . 6 6 - 3 . 7 2 (2 H 、 m) 、 4 . 2 4 - 4 . 2 8 (2 H 、 m) 、 4 . 9 8 (2 H 、 s) 、 6 . 5 0 (1 H 、 t) 、 6 . 6 2 - 6 . 6 4 (1 H 、 m) 、 6 . 9 2 (1 H 、 d) 、 7 . 1 7 - 7 . 1 9 (1 H 、 m) 、 7 . 2 7 - 7 . 3 0 (1 H 、 m) 、 7 . 4 2 (1 H 、 s) 、 8 . 1 5 (1 H 、 s) 、 9 . 2 7 (1 H 、 s) 、 1 1 . 6 6 (1 H 、 s)

【 0 4 6 2 】

8 5 B . 4 - (7 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

4 - (2 - アミノ - 3 - プロモフェニルカルバモイル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (3 7 0 m g 、 0 . 7 0 m m o l) を N M P (3 . 5 m L) に溶解し、ジオキサン中の 4 M H C l (3 . 5 m l) を加えた。反応混合物を 9 0 ° で一晩加熱した。混合物を冷却し濃縮した。粗生成物を S C X カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M N H ₃ / M e O H を用いてカラムから溶出し、純粋な画分を蒸発乾固させて、標題化合物 (2 6 7 m g 、 9 3 %) を黄褐色の発泡体として得た。

M / z : [M + H] ⁺ 4 1 4 ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 . 8 1 (2 H 、 d) 、 2 . 2 1 - 2 . 2 9 (2 H 、 m) 、 3 . 8 3 - 3 . 9 0 (2 H 、 m) 、 4 . 3 1 - 4 . 3 6 (2 H 、 m) 、 6 . 6 5 (1 H 、 d) 、 7 . 0 9 (1 H 、 t) 、 7 . 1 8 (1 H 、 d) 、 7 . 3 4 - 7 . 3 6 (1 H 、 m) 、 7 . 4 9 (1 H 、 d) 、 8 . 1 6 (1 H 、 s) 、 1 1 . 6 6 (1 H 、 s) 。

【 0 4 6 3 】

(実施例 8 6)

4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

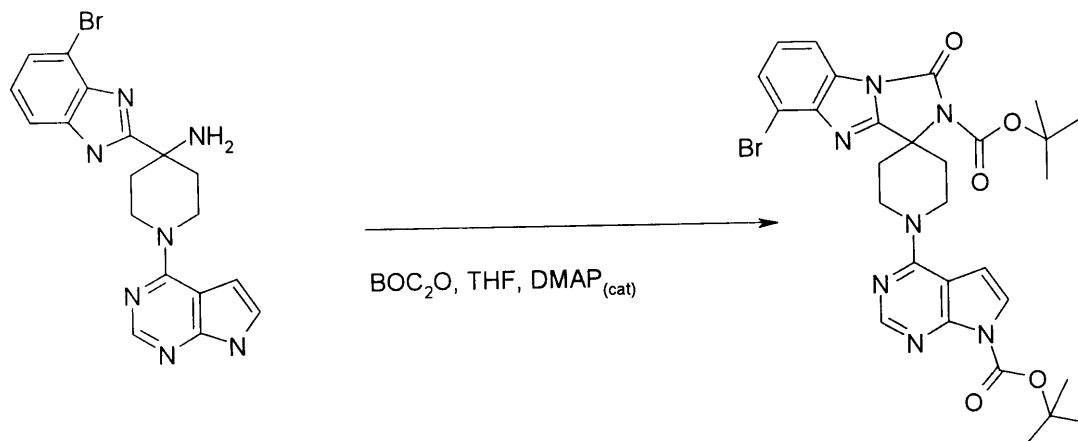
8 6 A . 5 - プロモ - 1 ' - [7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - オキソスピロ [イミダゾ [1 , 5 - a] ベンゾイミダゾール - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル

10

20

30

【化125】



10

4 - (4 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (130 mg、0.32 mmol)、二炭酸ジ - tert - ブチル (0.326 mL、1.42 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.385 mg、3.15 μmol) を THF (10 mL) 中で 2 時間室温で撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を、DCM 中 0.5% 7 N メタノール性アンモニアで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させ、標題化合物 (167 mg、83%) を白色の発泡体として得た。

20

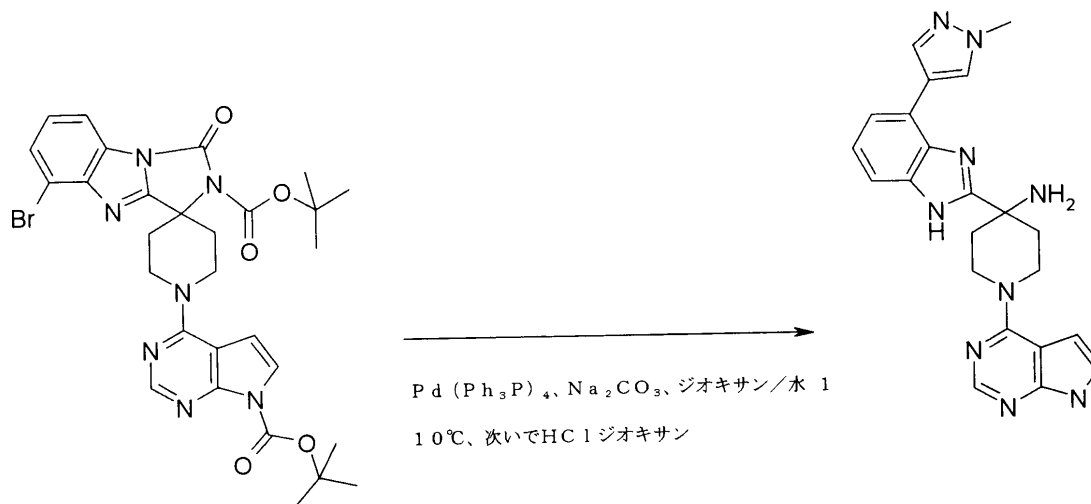
M / z : [M + H] ⁺ 640 ; ¹ H NMR (DMSO - d ₆) 1.34 (9 H、s)、1.63 (9 H、s)、2.20 (2 H、d)、2.68 - 2.77 (2 H、m)、3.99 (2 H、t)、4.82 (2 H、d)、6.98 (1 H、d)、7.41 (1 H、t)、7.60 (1 H、d)、7.70 - 7.72 (1 H、m)、7.91 - 7.93 (1 H、m)、8.42 (1 H、s)

【0464】

86B. 4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

30

【化126】



40

5 - プロモ - 1' - [7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - オキソスピロ [イミダゾ [1 , 5 - a] ベンゾイミダゾール - 3 , 4' - ピペリジン] - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (160 mg、0.25 mmol)、1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3

50

, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (6 2 m g、 0 . 3 0 m m o l) および炭酸ナトリウム (1 0 5 m g、 0 . 9 9 m m o l) をジオキサン (5 m L) および水 (1 m L) 中で攪拌した。この混合物を 1 5 分間窒素パージした。テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (5 . 7 4 m g、 4 . 9 7 μ m o l) を加え、この混合物をマイクロ波装置中 1 1 0 で 3 0 分間加熱した。この混合物を冷却、ろ過、濃縮した。残渣をジオキササンに溶解し、ジオキサン (1 0 m l) 中の 4 M H C l を加えた。この混合物を 2 時間攪拌し濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、S C X カラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール性アンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。粗生成物は、D C M 中 5 % 7 N メタノール性アンモニアで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (5 4 . 0 m g、 5 2 . 6 %) を得た。

10

M / z : [M + H] ⁺ 4 1 4 ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 . 8 5 (2 H、d)、 2 . 2 8 - 2 . 3 5 (2 H、m)、 3 . 9 5 (5 H、m)、 4 . 2 9 - 4 . 3 5 (2 H、m)、 6 . 6 6 (1 H、d)、 7 . 1 3 (1 H、t)、 7 . 1 8 - 7 . 1 9 (1 H、m)、 7 . 2 9 (1 H、d)、 7 . 3 8 (1 H、d)、 8 . 1 7 (1 H、s)、 8 . 2 0 (1 H、s)、 8 . 5 1 (1 H、s)、 1 1 . 6 5 (1 H、s)、 1 2 . 2 0 (1 H、b r s)。

【 0 4 6 5 】

(実施例 8 7 および 8 8)

実施例 8 6 B の方法に従って、実施例 8 7 および 8 8 の化合物を形成した。

20

【表 10】

| 実施例 番号 | 構造 | 化学名 | 前駆体 | N. M. R. データ | M. S. |
|-----------|----|--|---|--|---------------------------|
| 87 | | 4- [7-(2-フリル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-アミン | 2-(2-フリル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.83-1.90 (2H, m)、2.28-2.35 (2H, m)、3.96 (2H, t)、4.28-4.34 (2H, m)、6.66 (2H, d)、7.18-7.20 (1H, m)、7.23 (1H, d)、7.42 (1H, d)、7.51-7.53 (2H, m)、7.76 (1H, s)、8.17 (1H, s)、11.66 (1H, s)、12.30 (1H, br s) | [M+H] ⁺ 400 |
| 88 | | 4- [7-(3-フリル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-アミン | 2-(3-フリル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.83-1.87 (2H, m)、2.27-2.34 (2H, m)、3.93-4.00 (2H, m)、4.26-4.32 (2H, m)、6.66 (1H, m)、7.16-7.23 (3H, m)、7.36-7.42 (2H, m)、7.75 (1H, s)、8.16 (1H, s)、8.67 (1H, s)、11.65 (1H, s)、12.28 (1H, br s) | [M+H] ⁺ 400 |

10

20

30

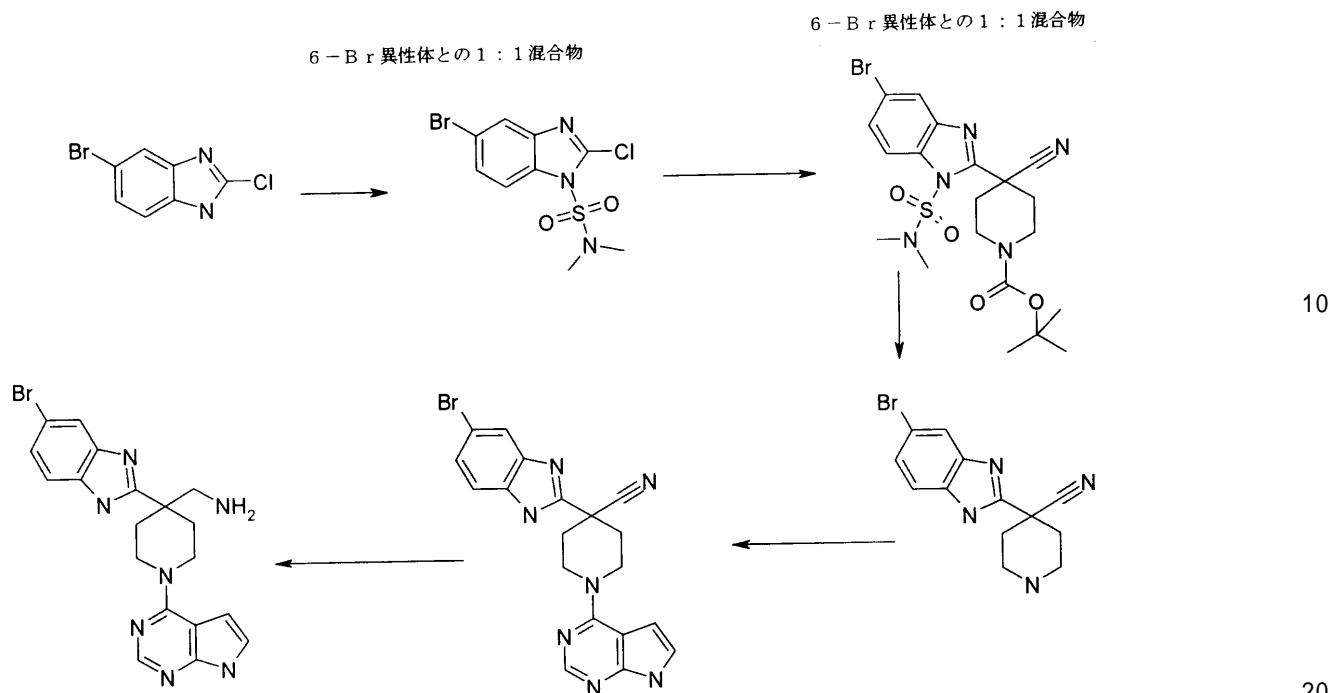
【0466】

(実施例 89)

(4-(5-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

40

【化 1 2 7】



【 0 4 6 7 】

89A. 5 - プロモ - 2 - クロロ - N , N - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホンアミドおよび 6 - プロモ - 2 - クロロ - N , N - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホンアミド (1 : 1 混合物)

標題化合物は、実施例 34A に記載の手順を用いて、5 - プロモ - 2 - クロロベンゾイミダゾールから異性体の 1 : 1 混合物として調製された。

M / z : [M + H] ⁺ 340 ; ¹ H NMR (DMSO - d ₆) 3 . 01 および 3 . 03 (双方とも 3 H、s)、7 . 58 - 7 . 62 (1 H、m)、7 . 70 および 7 . 83 (双方とも 0 . 5 H、d)、7 . 97 - 8 . 00 (1 H、m)。

30

【 0 4 6 8 】

89B. 4 - { 5 - プロモ - 1 - [(ジメチルアミノ) スルフォニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび 4 - { 6 - プロモ - 1 - [(ジメチルアミノ) スルフォニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 : 1 混合物)

標題化合物は、実施例 34B に記載の手順を用いて、5 - プロモ - 2 - クロロ - N , N - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホンアミドおよび 6 - プロモ - 2 - クロロ - N , N - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホンアミド (1 : 1 混合物) ならびに 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - シアノピペリジンから、異性体の 1 : 1 混合物として調製された。

40

M / z : [M + H] ⁺ 512 ; ¹ H NMR (DMSO - d ₆) 1 . 43 (9 H、s)、2 . 22 (2 H、t)、2 . 62 (2 H、d)、3 . 00 および 3 . 02 (双方とも 3 H、s)、3 . 13 (2 H、m)、4 . 09 (2 H、d)、7 . 63 - 7 . 67 (1 H、m)、7 . 78 および 7 . 81 (双方とも 0 . 5 H、d)、7 . 88 および 8 . 09 (双方とも 0 . 5 H、d)。

【 0 4 6 9 】

89C. 4 - (5 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

実施例に 34C に記載のものとは異なる脱保護反応において、4 - (5 - プロモ - 1 -

50

(N, N - ジメチルスルファモイル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル化合物と 4 - (6 - プロモ - 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルとの混合物 (1 : 1 混合物) (500 mg、0.98 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解し、ジオキサン (5 mL) 中の 4 M HCl を加え、この混合物を 4 時間攪拌した。次いでこの混合物を濃縮し、残渣をメタノール / 水に溶解し、SCX カラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。粗生成物を、DCM 中 7.5% 7N メタノール性アンモニアで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (173 mg、58.1%) を白色の固形物として得た。

M / z : [M + H] ⁺ 307 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 2.06 - 2.13 (2 H、m)、2.23 (2 H、d)、2.79 - 2.86 (2 H、m)、3.01 - 3.06 (2 H、m)、7.36 - 7.39 (1 H、m)、7.55 (1 H、d)、7.79 (1 H、s)

【 0470 】

89D. 4 - (5 - プロモ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

4 - (5 - プロモ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (170 mg、0.56 mmol)、4 - クロロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (94 mg、0.61 mmol) およびトリエチルアミン (0.37 mL、2.65 mmol) を NMP (5 mL) に溶解し、マイクロ波管に密封した。反応混合物をマイクロ波反応器中で 160 °C まで 90 分間加熱し、室温まで冷却した。粗生成物を SCX カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7M NH₃ / MeOH を用いてカラムから溶出し、生成物を含む画分を濃縮して油を得、これは DCM から濃縮された場合に固形物を形成した。これを DCM に懸濁し、フィルター上でろ過および乾燥させて、標題化合物 (71.4%) をベージュ色の固形物としてを得た。

M / z : [M + H] ⁺ 424 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 2.29 - 2.37 (2 H、m)、2.45 (2 H、d)、3.54 (2 H、t)、4.77 (2 H、d)、6.69 - 6.70 (1 H、m)、7.25 - 7.26 (1 H、m)、7.37 - 7.39 (1 H、m)、7.50 - 7.60 (1 H、m)、7.75 - 7.85 (1 H、m)、8.22 (1 H、s)、11.78 (1 H、s)、13.04 (1 H、s)

【 0471 】

89E. (4 - (5 - プロモ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン酢酸 (50 mL) 中の 4 - (5 - プロモ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (160 mg、0.38 mmol) および酸化白金 (IV) (16 mg、0.07 mmol) を水素雰囲気下 5 パールおよび 25 °C で 16 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、SCX カラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。この粗生成物を、溶出液として水 (0.1% TFA 含有) および MeCN の混合物を極性を減少させながら用いて、分取 HPLC (サンファイア (sunfire) C18 カラム、5 μ シリカ、直径 19 mm、長さ 100 mm) により精製した。次いで得られた生成物を、溶出液として水 (1% NH₃ 含有) および MeCN の混合物を極性を減少させながら用いて、分取 HPLC (XBridge カラム、5 μ シリカ、直径 19 mm、長さ 100 mm) を使用してさらに精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、標題化合物 (59.0 mg、36.5%) を茶色の固形物として得た。

M / z : [M + H] ⁺ 428 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.92 - 1.97 (2 H、m)、2.43 - 2.47 (2 H、m)、3.22 (2 H、s)、3.69 - 3.7

4 (2 H、m)、4.19 - 4.23 (2 H、m)、6.54 (1 H、d)、7.09 - 7.10 (1 H、d)、7.29 - 7.31 (1 H、m)、7.48 - 7.49 (1 H、d)、7.70 - 7.71 (1 H、d)、8.14 (1 H、s)。

【0472】

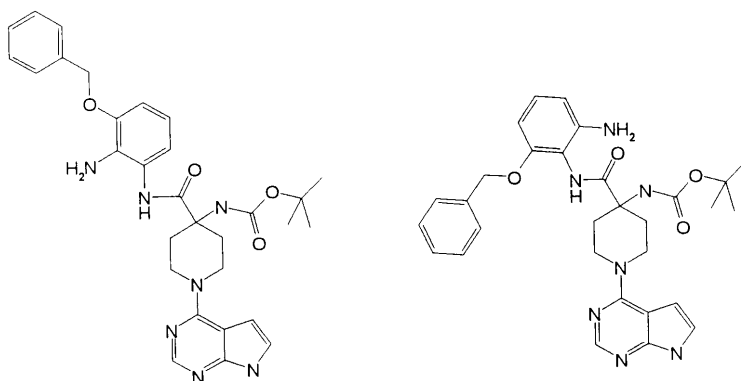
(実施例90)

4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

90 A . 4 - (2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルおよび 4 - (2 - アミノ - 6 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (7 : 3 位置異性体混合物)

10

【化128】



20

ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (1.063 g、2.79 mmol) を、NMP (5 mL) 中の 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 g、2.77 mmol) と N - エチルジイソプロピルアミン (0.574 mL、3.32 mmol) との攪拌懸濁液に一度に加えた。この混合物を 50 °C まで暖めて溶解を達成した。この混合物を冷却し、3 - (ベンジルオキシ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (0.593 g、2.77 mmol) を一度に加えた。この暗色の溶液を 65 時間室温で攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水とで分液した。有機層を水その後塩水で 3 回洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。残渣を、勾配溶出 (1% メタノール / DCM ~ 10% メタノール / DCM) を用いて、シリカ上の MPLC により精製した。生成物を含む画分を合わせて、ピンク色の発泡体を得、これは 4 - (2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルと 4 - (2 - アミノ - 6 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルとの 7 : 3 位置異性体混合物 (1.230 g、80%) であることが示された。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 558.5 ; HPLC t_R = 2.21 分 (28%)、2.41 分 (72%) ; ¹H NMR (399.9 MHz、DMSO - d₆) 1.44 (9 H、s)、1.91 - 1.98 (0.6 H、m)、2.06 - 2.20 (3.4 H、m)、3.64 - 3.77 (2 H、m)、3.97 - 4.32 (1.4 H、m)、4.95 (0.6 H、s)、5.13 (1.4 H、s)、6.28 (0.3 H、d)、6.32 (0.3 H、d)、6.53 (0.7 H、t)、6.56 - 6.60 (1 H、m)、6.75 (0.7 H、s)、6.82 (0.7 H、d)、7.22 - 7.43 (5.6 H、m)、7.50 (1.4 H、d)、8.22 (1 H、s)、8.62 (0.3 H、s)、9.12 (0.7 H、s)、12.00 (1 H、s)。

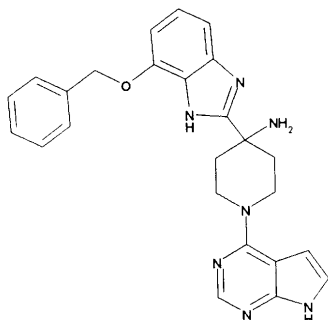
30

40

50

【0473】

90B.4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - アミン
【化129】



10

4 - (2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルと4 - (2 - アミノ - 6 - (ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルとの混合物 (1.58 g、2.83 mmol) を塩化水素 (ジオキサン中4M) (7.4 mL、29.60 mmol) およびNMP (7.5 mL) で処理した。得られた溶液を95 で16時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をDCMと重炭酸ナトリウム溶液とに分液した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣を勾配溶出 (2%メタノール/DCM ~ 1% n - プロピルアミン / 15%メタノール/DCM) を用いて、シリカ上のMPLCにより精製した。これにより、所望の生成物である4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - アミン (0.646 g、51.9%) が黄褐色のドライフィルムとして単離された。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 440.5; HPLC t_R = 1.94分; ¹H NMR (399.9 MHz、DMSO - d₆) 1.78 (2H、d)、2.20 - 2.30 (4H、m)、3.88 (2H、t)、4.23 - 4.32 (2H、m)、5.30 (2H、s)、6.63 (1H、d)、6.76 (1H、br s)、6.99 - 7.14 (2H、m)、7.17 (1H、d)、7.31 - 7.44 (3H、m)、7.52 (2H、br s)、8.15 (1H、s)、11.64 (1H、s)、12.15 (1H、br s)。

20

30

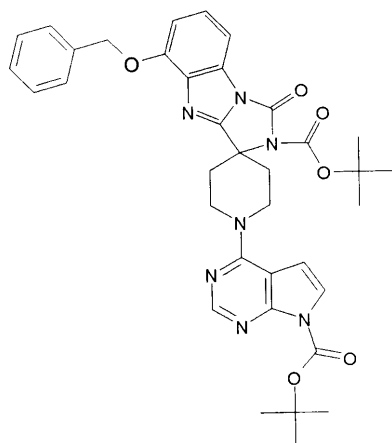
【0474】

(実施例91)

4 - (4 - ピリミジン - 5 - イル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ[3,2-e]ピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - アミン
91A.1' - [7 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル)オキシカルボニル]ピロロ[3,2-e]ピリミジン - 4 - イル] - 1 - オキソ - 5 - フェニルメトキシスピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール - 3,4' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【化 1 3 0】



10

THF (5 mL) 中の二炭酸ジ - tert - ブチル (1.1 g、5.04 mmol) を、THF (5 mL) 中の 4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (554 mg、1.26 mmol) の懸濁液に加えた。4 - ジメチルアミノピリジン (23.10 mg、0.19 mmol) を加え、この溶液を 2 時間室温で撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を勾配溶出 (15% 酢酸エチル / イソヘキサン ~ 50% 酢酸エチル / イソヘキサン) を用いて、シリカ上の MPLC により精製した。これにより所望の生成物である 1' - [7 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - オキソ - 5 - フェニルメトキシスピロ [イミダゾ [3, 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (719 mg、86%) が無色のドライフィルムとして単離された。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 666.6; HPLC t_R = 3.38 分; ¹H NMR (399.9 MHz、CDCl₃) 1.46 (9H、s)、1.67 (9H、s)、1.89 (2H、d)、2.97 - 3.09 (2H、m)、4.23 (2H、t)、4.83 (2H、d)、5.49 (2H、s)、6.55 (1H、d)、6.93 (1H、d)、7.29 - 7.44 (5H、m)、7.50 (2H、d)、7.57 (1H、d)、8.57 (1H、s)。

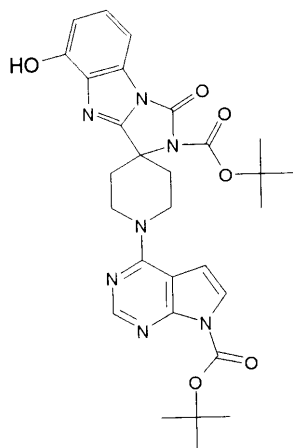
20

30

【0475】

91B. 5 - ヒドロキシ - 1' - [7 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - オキソスピロ [イミダゾ [3, 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 3 1】



40

50

パラジウム炭素 (10% w/w) (1.5 g、1.41 mmol) を、エタノール (150 mL) および THF (50 mL) 中の 1'-[7-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-5-フェニルメトキシスピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸 tert-ブチル (8.9 g、13.37 mmol) に室温で一度に加えた。得られた溶液を水素雰囲気下で4時間激しく攪拌した。この混合物をセライトに通してろ過して、触媒を THF (100 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、5-ヒドロキシ-1'-[7-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソスピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸 tert-ブチル (6.96 g、90%) を無色の固形物として得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 576.6; HPLC t_R = 2.40 分。¹H NMR (399.9 MHz、DMSO-d₆) 1.34 (9H、s)、1.63 (9H、s)、2.12 (2H、d)、2.69 - 2.79 (2H、m)、3.97 - 4.07 (2H、m)、4.80 (2H、d)、6.82 - 6.88 (1H、m)、6.97 (1H、d)、7.24 (1H、t)、7.29 - 7.34 (1H、m)、7.59 (1H、d)、8.41 (1H、s)、10.18 (1H、s)。

10

20

30

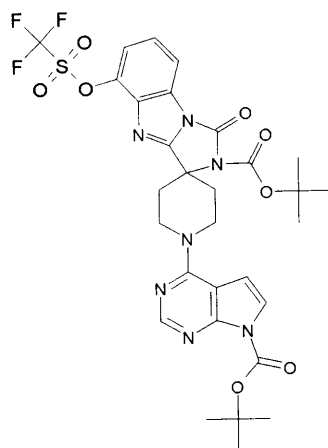
40

50

【0476】

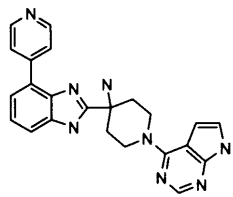
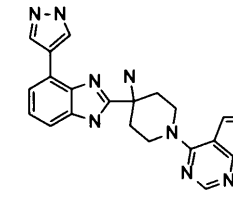
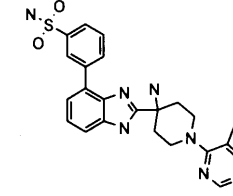
91C. 1'-[7-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化132】



トリフルオロメチルスルホン酸無水物 (0.026 mL、0.16 mmol) を、DCM (1 mL) 中の 5-ヒドロキシ-1'-[7-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソスピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸 tert-ブチル (75 mg、0.13 mmol) と N-エチルジイソプロピルアミン (0.045 mL、0.26 mmol) との混合物に加えた。この混合物を2時間室温で攪拌した。この混合物を DCM と重炭酸ナトリウム溶液とに分液した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を勾配溶出 (10% 酢酸エチル / DCM ~ 20% 酢酸エチル / DCM) を用いて、シリカ上の MPLC により精製した。これにより所望の生成物である 1'-[7-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸 tert-ブチル (53.0 mg、57.5%) が黄色のドライフィルムとして単離された。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 708.6

【表 1 1】

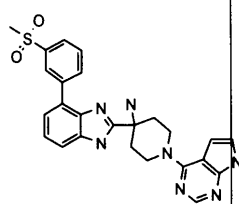
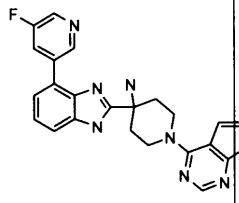
| 実施例 | 構造 | | | |
|-----|---|---|--|--|
| 92 |  | ピリジン-4-ボロン酸ピナコールサイクリックエステル | 4-(4-ピリジン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.82-1.87 (2H, m)、2.24-2.33 (2H, m)、3.86-3.95 (2H, m)、4.29-4.38 (2H, m)、6.65 (1H, d)、7.18 (1H, d)、7.30 (1H, t)、7.51-7.59 (2H, m)、8.12-8.22 (2H, m)、8.62-8.67 (2H, m)、11.66 (1H, s) 質量(実測値): 411.2 保持時間: 1.44 |
| 93 |  | 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル | 4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.80-1.90 (2H, m)、2.26-2.39 (2H, m)、3.92-4.04 (2H, m)、4.20-4.32 (2H, m)、6.64 (1H, d)、7.10-7.20 (2H, m)、7.29 (1H, d)、7.41 (1H, d)、8.15 (1H, s)、8.17-8.69 (2H, m)、11.62 (1H, s) 質量(実測値): 400.5 保持時間: 1.44 |
| 94 |  | メチル3-ボロノベンゼンスルホンアミド | 3-[2-[4-アミノ-1-(7H-ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.80-1.89 (2H, m)、2.27-2.35 (2H, m)、3.92-4.02 (2H, m)、4.20-4.31 (2H, m)、6.64 (1H, d)、7.16-7.20 (1H, m)、7.26-7.45 (4H, m)、7.54 (1H, d)、7.67 (1H, t)、7.81 (1H, d)、8.16 (1H, s)、8.37 (1H, br, s)、8.53 (1H, br, s)、11.65 (1H, s) 質量(実測値): 489.1 保持時間: 1.4 |

10

20

30

40

| 実施例 | 構造 | | | |
|-----|--|------------------------|--|---|
| 95 |  | 3-(メチルсульホニル)フェニルボロン酸 | 4-[4-(3-メチルсульホニル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.80-1.85 (2H, m)、2.24-2.35 (2H, m)、3.23 (3H, s)、3.93-4.02 (2H, m)、4.21-4.28 (2H, m)、6.63 (1H, d)、7.18 (1H, d)、7.30 (1H, t)、7.49 (1H, d)、7.55 (1H, d)、7.76 (1H, t)、7.89 (1H, d)、8.15 (1H, s)、8.43 (1H, br, s)、8.73 (1H, br, s)、11.65 (1H, s) 質量(実測値): 488.2 保持時間: 1.25 |
| 96 |  | 5-フルオロ-3-ピリジニルボロン酸 | 4-[4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.82-1.87 (2H, m)、2.23-2.33 (2H, m)、3.88-3.96 (2H, m)、4.27-4.33 (2H, m)、6.65 (1H, d)、7.18 (1H, d)、7.30 (1H, t)、7.50-7.59 (2H, m)、8.16 (1H, s)、8.48 (1H, br, s)、8.55 (1H, d)、9.24 (1H, br, s)、11.65 (1H, s) 質量(実測値): 429.2 保持時間: 1.59 |

10

20

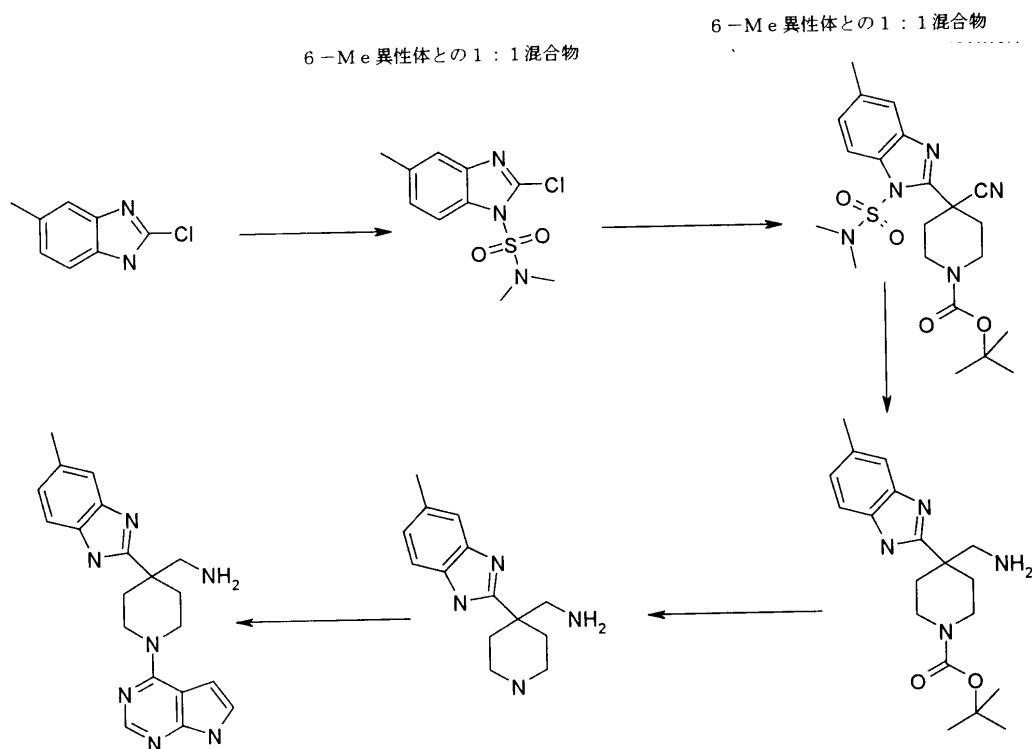
30

【0479】

(実施例97)

(4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

【化 1 3 4】



【0480】

97A. 2-クロロ-N,N,5-トリメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミドおよび2-クロロ-N,N,6-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミド(1:1混合物)

トリメチル-1H 標題化合物は、実施例34Aに記載の手順を用いて2-クロロ-5-メチルベンズイミダゾールから異性体の1:1混合物として調製された。M/z: [M+H]⁺ = 274; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.43および2.47(いずれも1.5H、s)、2.98および3.00(いずれも3H、s)、7.22-7.28(1H、m)、7.51-7.51および7.69-7.70(いずれも0.5H、m)、7.59および7.75(いずれも0.5H、d)。

30

【0481】

97B. 4-シアノ-4-(1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよび4-シアノ-4-(1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-6-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1:1混合物)

標題化合物は、実施例34Bに記載の手順を用いて2-クロロ-N,N,5-トリメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミドおよび2-クロロ-N,N,6-トリメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-スルホンアミド(1:1混合物)ならびに1-tert-ブトキシカルボニル-4-シアノピペリジンから異性体の1:1混合物として調製された。M/z: [M+H]⁺ = 448; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.42(9H、s)、2.16-2.21(2H、m)、2.44および2.55(いずれも1.5H、s)、2.62(2H、d)、2.97および2.98(いずれも3H、s)、3.08-3.19(2H、m)、4.07(2H、d)、7.27-7.33(1H、m)、7.57-7.61(1H、m)、7.67-7.70(1H、m)

40

【0482】

97C. 4-(アミノメチル)-4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-

50

2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

標題化合物は、実施例 34D に記載の手順を用いて 4 - シアノ - 4 - (1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび 4 - シアノ - 4 - (1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 6 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M / z : [M + H] ⁺ = 345 ; ¹ H NMR (DMSO - d₆) 1 . 40 (9 H , s) , 1 . 57 - 1 . 64 (2 H , m) , 2 . 24 (2 H , d) , 2 . 40 (3 H , s) , 2 . 74 (2 H , s) , 2 . 91 (2 H , s) , 3 . 71 - 3 . 75 (2 H , m) , 6 . 94 - 6 . 97 (1 H , m) , 7 . 29 (1 H , s) , 7 . 38 (1 H , d)

10

【 0483 】

97D . (4 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

標題化合物は、実施例 89C に記載の手順を用いて 4 - (アミノメチル) - 4 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M / z : [M + H] ⁺ = 245 ; ¹ H NMR (DMSO - d₆) 1 . 54 - 1 . 61 (2 H , m) , 2 . 23 - 2 . 26 (2 H , m) , 2 . 40 (3 H , s) , 2 . 52 (2 H + DMSO , m) , 2 . 71 (2 H , s) , 2 . 81 - 2 . 86 (2 H , m) , 6 . 93 - 6 . 95 (1 H , m) , 7 . 28 (1 H , s) , 7 . 37 (1 H , d)

20

【 0484 】

97E . (4 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン
ブタン - 1 - オール (2 mL) 中の (4 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (80 mg , 0 . 33 mmol) , 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (50 . 3 mg , 0 . 33 mmol) および N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 068 mL , 0 . 39 mmol) を 60 で一晩加熱した。この混合物を 75 で一日間、次いで 95 で一晩加熱した。この混合物を冷却し、SCXカラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。この粗生成物を、溶出液として水 (1 % NH₃ 含有) および MeCN の混合物を極性を減少させながら用いて、分取 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD カラム、5 μ シリカ、直径 19 mm、長さ 100 mm) により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、(4 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (35 . 8 mg , 30 . 3 %) を白色の固形物として得た。M / z : [M + H] ⁺ = 362 ; ¹ H NMR (DMSO - d₆) 1 . 74 - 1 . 81 (2 H , m) , 2 . 40 - 2 . 43 (5 H , m) , 2 . 79 (2 H , s) , 3 . 30 - 3 . 38 (2 H , m) , 4 . 43 - 4 . 47 (2 H , m) , 6 . 59 (1 H , d) , 6 . 95 - 6 . 98 (1 H , m) , 7 . 17 (1 H , d) , 7 . 31 (1 H , s) , 7 . 41 (1 H , s) , 8 . 13 (1 H , s) , 11 . 64 (1 H , s)

30

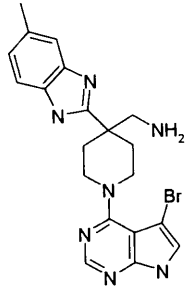
40

【 0485 】

(実施例 98)

(1 - (5 - プロモ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

【化 1 3 5】



(1-(5-プロモ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミンは、実施例97Eに記載の手順を用いて(4-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン(実施例97Dに記載)および5-プロモ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(調製6に記載)から調製された。M/z: [M+H]⁺ = 442; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.88-1.95 (2H、m)、2.40-2.46 (5H、m)、2.82 (2H、s)、3.18 (2H、t)、3.97-4.01 (2H、m)、6.95-6.98 (1H、m)、7.31 (1H、s)、7.39-7.42 (1H、d)、7.51 (1H、s)、8.22 (1H、s)。

10

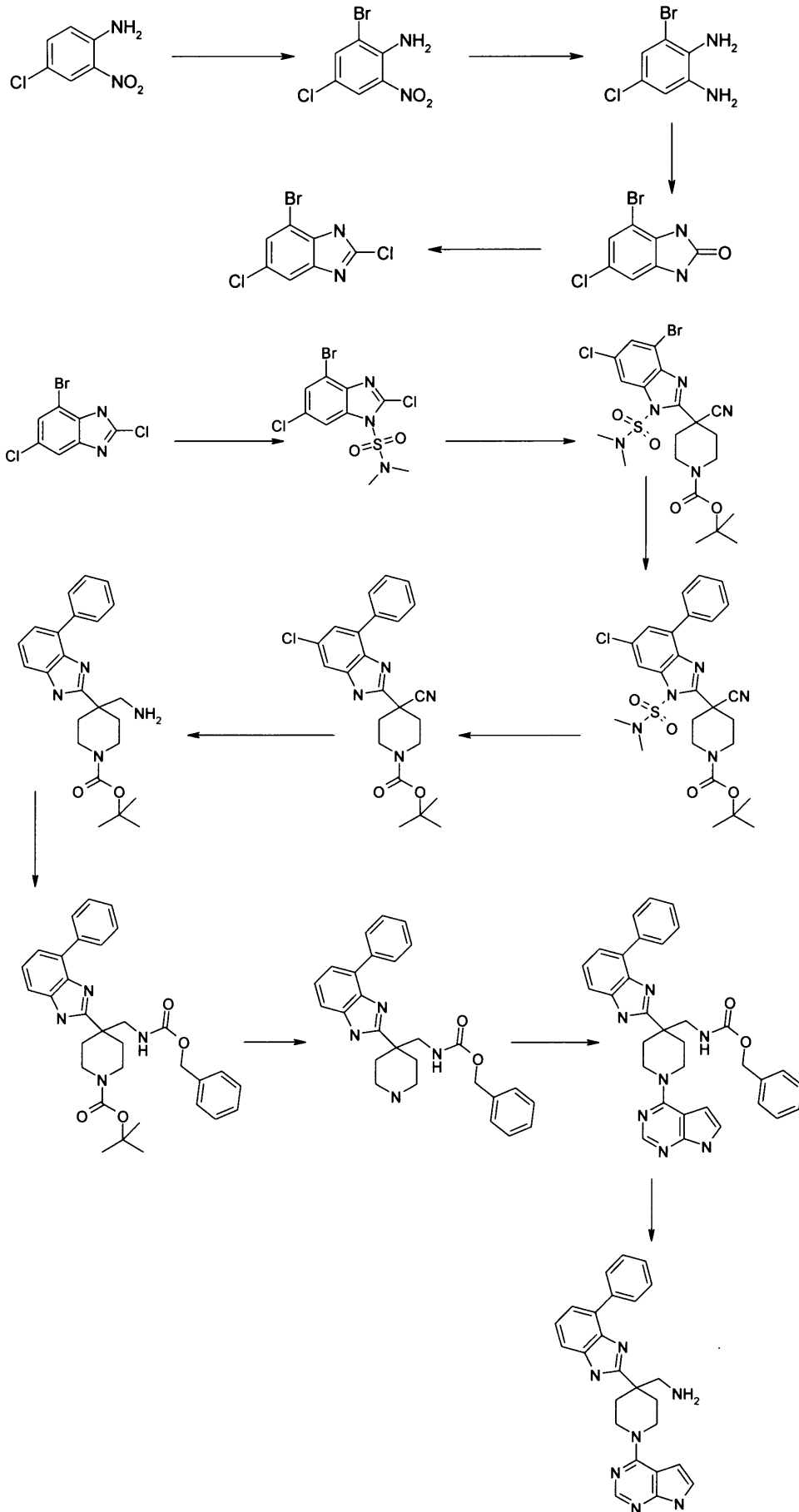
20

【0486】

(実施例99)

(4-(4-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

【化 1 3 6】



10

20

30

40

【 0 4 8 7 】

50

99A. 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - ニトロアニリン

4 - クロロ - 2 - ニトロアニリン (10 g、57.95 mmol) を酢酸 (90 ml) に溶解した。酢酸 (30 ml) 中の臭素 (3.12 mL、60.85 mmol) を、反応の温度が 15 ~ 20 で維持されるような割合で加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで濃縮した。黄色の固形物を DCM に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し (× 2)、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物を、1.5 : 1 イソヘキサン : DCM で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させ、2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - ニトロアニリン (9.13 g、62.7%) を黄色の結晶性固形物として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 7.27 (2H、s)、8.02 (1H、d)、8.09 (1H、d)。

10

【0488】

99B. 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3H) - オン 3 - プロモ - 5 - クロロベンゼン - 1, 2 - ジアミン (6.35 g、28.67 mmol) をクロロホルム (80 mL) に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (6.97 g、43.01 mmol) を加えた。この混合物を還流状態で 1 時間加熱した。さらに、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (6.97 g、43.01 mmol) を加え、この混合物を 1 時間加熱した。この混合物を冷却およびろ過して、4 - ブロモ - 6 - クロロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3H) - オン (5.68 g、80%) を白色の固形物として得た。M/z : [M+H]⁺ = 247 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 6.97 (1H、d)、7.21 (1H、d)、11.07 (1H、s)、11.22 (1H、s)。

20

【0489】

99C. 7 - ブロモ - 2, 5 - ジクロロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール

4 - ブロモ - 6 - クロロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3H) - オン (5.68 g、22.95 mmol) をオキシ塩化リン (40 mL) に懸濁し、DMF (0.75 mL) を加えた。この混合物を還流状態で 7 時間加熱した。この混合物を冷却し一晩放置した。この混合物を濃縮し、トルエンで共沸させた (× 2)。残渣を少量のメタノールを利用して DCM (100 mL) に溶解した。この溶液をろ過して固形物を除去し、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、7 - ブロモ - 2, 5 - ジクロロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (2.88 g、47.2%) をオレンジ色の固形物として得た。M/z : [M+H]⁺ = 266 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 7.56 (1H、d)、7.62 (1H、br s)、13.88 (1H、br s)

30

【0490】

99D. 4 - ブロモ - 2, 6 - ジクロロ - N, N - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - スルホンアミド

標題化合物は、実施例 34A に記載の手順を用いて 7 - ブロモ - 2, 5 - ジクロロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾールから調製された。M/z : [M+H]⁺ = 374 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 3.04 (6H、s)、7.81 (1H、d)、7.87 (1H、d)。注：これは、可能性のある立体的および電子的理由に基づいて示されて単一異性体であると決定されたが、分光学的な証拠は利用可能ではない。

40

【0491】

99E. 4 - (4 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

標題化合物は、実施例 34B に記載の手順を用いて、4 - ブロモ - 2, 6 - ジクロロ - N, N - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - スルホンアミドおよび 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - シアノピペリジンから調製された。M/z : [M+H]⁺ = 548 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.43 (9H、s)、2.23 - 2.26 (2H、m)、2.62 (2H、d)、3.05 (6H、s)、3.09 - 3.18

50

(2 H、m)、4.12 (2 H、d)、7.76 (1 H、d)、7.87 (1 H、d)

【0492】

99F. 4 - (6 - クロロ - 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

標題化合物は、調製 B 1 に記載の手順を用いて、フェニルボロン酸および 4 - (4 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M/z : [M+H]⁺ = 544 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.42 (9 H、s)、2.20 - 2.28 (2 H、m)、2.63 (2 H、d)、3.06 (6 H、s)、3.09 - 3.16 (2 H、m)、4.07 - 4.11 (2 H、m)、7.45 - 7.49 (1 H、m)、7.52 - 7.57 (2 H、m)、7.71 - 7.73 (2 H、m)、8.00 - 8.03 (2 H、m)。

10

【0493】

99G. 4 - (6 - クロロ - 4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

4 - (6 - クロロ - 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (220 mg、0.40 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解し、ジオキサン (5.00 mL) 中の 4 M HCl を加えた。この混合物を 3 時間攪拌し濃縮した。粗生成物を SCX カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を 7 M NH₃ / MeOH を用いてカラムから溶出し、純粋な画分を蒸発乾固させて、4 - (6 - クロロ - 4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (133 mg、98%) を白色の固形物として得た。M/z : [M+H]⁺ = 337 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 2.13 - 2.17 (2 H、m)、2.27 (2 H、d)、2.80 - 2.87 (2 H、m)、3.03 - 3.08 (2 H、m)、7.42 - 7.45 (2 H、m)、7.51 - 7.54 (2 H、m)、7.59 (1 H、d)、8.01 (2 H、s)。

20

4 - (6 - クロロ - 4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (130 mg、0.39 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、二炭酸ジ - tert - ブチル (84 mg、0.39 mmol) を加えた。この混合物を 1.5 時間攪拌し、濃縮した。粗生成物を、DCM 中 0.75% MeOH で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、4 - (6 - クロロ - 4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (161 mg、95%) を白色の発泡体として得た。M/z : [M+H]⁺ = 337 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.44 (9 H、s)、2.15 - 2.22 (2 H、m)、2.33 - 2.38 (2 H、m)、3.16 (2 H、s)、4.04 - 4.07 (2 H、m)、7.42 - 7.58 (5 H、m)、8.10 (2 H、d)、13.17 (1 H、s)

30

【0494】

99H. 4 - (アミノメチル) - 4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

標題化合物は、実施例 34D に記載の手順を用いて 4 - (6 - クロロ - 4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M/z : [M+H]⁺ = 407 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.40 (9 H、s)、1.60 - 1.67 (2 H、m)、2.30 (2 H、d)、2.81 (2 H、s)、3.02 (2 H、s)、3.73 - 3.76 (2 H、m)、7.24 (1 H、t)、7.33 - 7.39 (2 H、m)、7.46 - 7.51 (3 H、m)、8.05 (2 H、d)

40

【0495】

50

99I. 4 - ((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル) - 4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

クロロギ酸ベンジル (0 . 0 4 8 m L , 0 . 3 4 m m o l) を、DCM (6 m L) 中の 4 - (アミノメチル) - 4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 1 5 m g , 0 . 2 8 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 7 4 m L , 0 . 4 2 m m o l) に加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、塩水で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄)、濃縮した。この粗生成物を、1 . 5 % M e O H / D C M で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、4 - ((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル) - 4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 6 2 m g , 1 0 6 %) を白色の発泡体として得た。M / z : [M + H] ⁺ = 5 4 1 ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 . 4 0 (9 H , s) , 1 . 6 1 - 1 . 6 8 (2 H , m) , 2 . 3 0 - 2 . 3 5 (2 H , m) , 2 . 8 6 - 2 . 9 6 (2 H , m) , 3 . 3 5 (2 H , d) , 3 . 7 6 - 3 . 7 9 (2 H , m) , 4 . 9 4 (2 H , s) , 7 . 2 3 - 7 . 4 9 (1 1 H , m) , 8 . 1 1 - 8 . 1 3 (2 H , m) , 1 2 . 3 6 (1 H , s) 。

【 0 4 9 6 】

99J. (4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジル

標題化合物は、実施例 89C に記載の手順を用いて 4 - ((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル) - 4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M / z : [M + H] ⁺ = 4 4 1 ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆ + d ₄ A c O H) 1 . 8 9 - 1 . 9 3 (2 H , m) , 2 . 5 0 - 2 . 5 3 (2 H + D M S O , m) , 2 . 8 5 - 2 . 9 2 (2 H , m) , 3 . 2 6 - 3 . 2 9 (2 H , m) , 3 . 4 0 (2 H , s) , 4 . 9 5 (2 H , s) , 7 . 2 3 - 7 . 3 0 (6 H , m) , 7 . 3 5 - 7 . 3 9 (2 H , m) , 7 . 4 6 - 7 . 5 2 (3 H , m) , 8 . 0 1 (2 H , s)

【 0 4 9 7 】

99K. (4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジル

(4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジル (1 0 7 m g , 0 . 2 4 m m o l)、4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (4 4 . 8 m g , 0 . 2 9 m m o l) および N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 0 8 5 m L , 0 . 4 9 m m o l) を 1 2 0 ° で一晩加熱した。この混合物を冷却し、SCX カラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。粗生成物を、溶出勾配が D C M 中 2 . 5 ~ 5 % M e O H であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、(4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジル (9 4 m g , 6 9 . 4 %) を白色の発泡体として得た。M / z : [M + H] ⁺ = 5 5 8 ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆ + d ₄ A c O H) 1 . 7 7 - 1 . 8 6 (2 H , m) , 2 . 5 0 - 2 . 5 4 (2 H + D M S O , m) , 3 . 3 2 - 3 . 4 2 (4 H , m) , 4 . 4 7 - 4 . 5 1 (2 H , m) , 4 . 9 3 (2 H , s) , 6 . 6 0 (1 H , d) , 7 . 1 7 (1 H , d) , 7 . 2 1 - 7 . 2 8 (7 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 3 9 (2 H , m) , 7 . 4 5 - 7 . 4 9 (3 H , m) , 8 . 1 0 - 8 . 1 5 (3 H , m)

【 0 4 9 8 】

99L. (4 - (4 - フェニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (

7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

(4 - (4 - フェニル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジル (90 mg、0.16 mmol) を MeOH (15 mL) に溶解し、数滴の AcOH を加えた。この系を窒素パージした。10% Pd / C (45 mg、50 質量%) を加え、この混合物を水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。この混合物をろ過し、ろ液を S C X カラムに吸収させ、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮した。粗生成物を D C M 中 5% 7 N メタノール性アンモニアで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、(4 - (4 - フェニル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (55.0 mg、80%) を白色の固形物として得た。M / z : [M + H] ⁺ = 424 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.78 - 1.85 (2H、m)、2.42 - 2.48 (2H、m)、2.86 (2H、s)、3.43 - 3.52 (2H、m)、4.42 - 4.46 (2H、m)、5.05 (2H、br s)、6.61 (1H、d)、7.16 (1H、d)、7.25 (1H、t)、7.33 - 7.39 (2H、m)、7.48 - 7.52 (3H、m)、8.06 (2H、d)、8.14 (1H、t)、11.63 (1H、s)

10

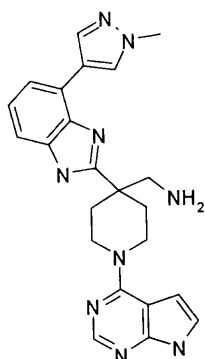
【 0 4 9 9 】

(実施例 100)

20

1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

【 化 1 3 7 】



30

標題化合物は、実施例 99 E の生成物から始めて、実施例 99 に記載の合成経路を用いて調製された。

【 0 5 0 0 】

100 A . 4 - (6 - クロロ - 1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

40

標題化合物は、調製 B - 1 に記載の手順を用いて 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールおよび 4 - (4 - プロモ - 6 - クロロ - 1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 99 E に記載) から調製された。M / z : [M + H] ⁺ = 548 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.44 (9H、s)、2.26 - 2.35 (2H、m)、2.68 - 2.71 (2H、m)、3.03 (6H、s)、3.16 - 3.21 (2H、m)、3.95 (3H、s)、4.11 - 4.15 (2H、m)、7.52 (1H、d)、7.81 (1H、d)、8.33 (1H、d)、8.60 (1H、s)。

【 0 5 0 1 】

50

100B. 4 - (6 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

標題化合物は、実施例 99G に記載の手順を用いて 4 - (6 - クロロ - 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M/z : [M+H]⁺ = 441 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.45 (9H, s)、2.19 - 2.26 (2H, m)、2.40 (2H, d)、3.18 - 3.19 (2H, m)、3.94 (3H, s)、4.06 (2H, d)、7.38 (1H, d)、7.55 (1H, d)、8.33 (1H, s)、8.61 (1H, s)、13.06 (1H, s)。

10

【0502】

100C. 4 - (アミノメチル) - 4 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

標題化合物は、実施例 34D に記載の手順を用いて 4 - (6 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M/z : [M+H]⁺ = 411 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.41 (9H, s)、1.63 - 1.70 (2H, m)、2.31 - 2.35 (2H, m)、2.82 (2H, s)、3.00 (2H, br s)、3.74 - 3.80 (2H, m)、3.93 (3H, s)、7.13 (1H, t)、7.28 - 7.30 (1H, m)、7.37 - 7.39 (1H, m)、8.22 (1H, s)、8.49 (1H, s)

20

【0503】

100D. 4 - ((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル) - 4 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

標題化合物は、実施例 99I に記載の手順を用いて 4 - (アミノメチル) - 4 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M/z : [M+H]⁺ = 545 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.40 (9H, s)、1.63 - 1.71 (2H, m)、2.35 (2H, d)、2.93 (2H, br s)、3.36 (2H, d)、3.78 - 3.82 (2H, m)、3.92 (3H, s)、4.95 (2H, s)、7.14 (1H, t)、7.22 - 7.34 (7H, m)、7.39 - 7.41 (1H, m)、8.24 (1H, m)、8.51 (1H, s)、12.26 (1H, s)

30

【0504】

100E. (4 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジル

標題化合物は、実施例 89C に記載の手順を用いて 4 - ((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル) - 4 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製された。M/z : [M+H]⁺ = 445 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.62 - 1.69 (2H, m)、2.30 (2H, d)、2.53 - 2.61 (2H, m)、2.85 (2H, d)、3.32 - 3.35 (2H+H₂O, m)、3.90 - 3.92 (3H, m)、4.94 (2H, s)、7.13 (1H, t)、7.20 - 7.33 (7H, m)、7.38 (1H, d)、8.24 (1H, d)、8.51 (1H, d)、12.13 (1H, s)。

40

【0505】

100F. (4 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イ

50

ル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジル

標題化合物は、実施例 99 K に記載の手順を用いて (4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジルから調製された。M / z : [M + H] ⁺ = 562 ; ¹ H NMR (DMSO - d ₆) 1 . 80 - 1 . 89 (2 H、m)、2 . 52 - 2 . 55 (2 H + DMSO、m)、3 . 32 - 3 . 43 (4 H + H ₂ O、m)、3 . 93 (3 H、s)、4 . 53 (2 H、d)、4 . 94 (2 H、s)、6 . 62 (1 H、d)、7 . 14 - 7 . 35 (9 H、m)、7 . 40 - 7 . 42 (1 H、m)、8 . 15 (1 H、s)、8 . 27 (1 H、d)、8 . 54 (1 H、s)、11 . 65 (1 H、s)、12 . 34 (1 H、s)。

【 0506 】

100 G . 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

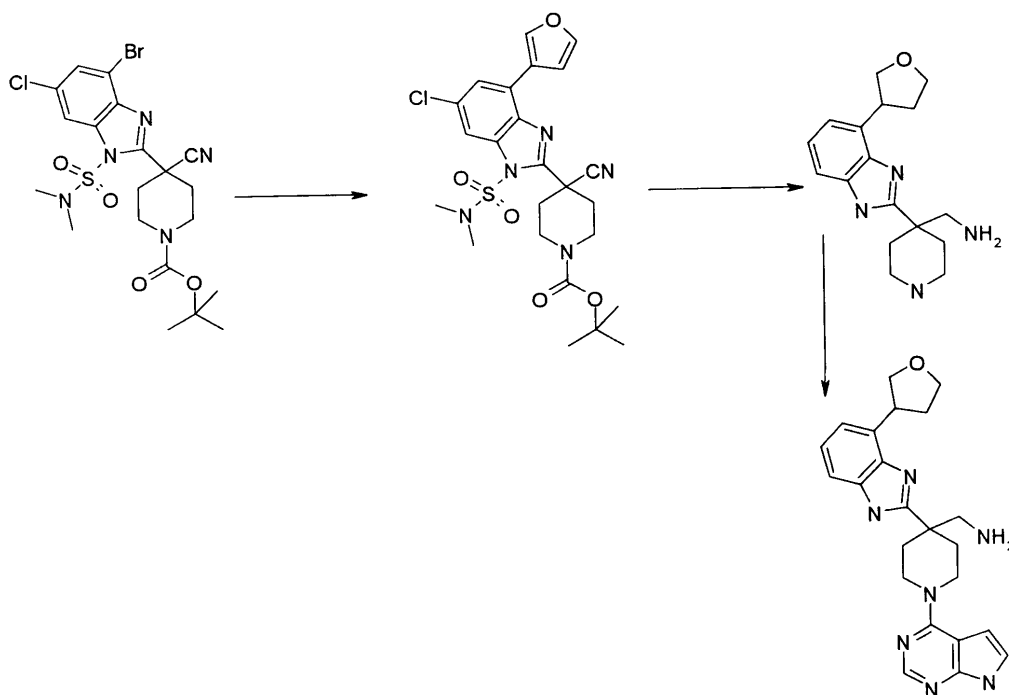
標題化合物は、実施例 99 L に記載の手順を用いて (4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸ベンジルから調製された。M / z : [M + H] ⁺ = 428 ; ¹ H NMR (DMSO - d ₆) 1 . 80 - 1 . 88 (2 H、m)、2 . 46 - 2 . 52 (2 H + DMSO、m)、2 . 88 (2 H、s)、3 . 43 - 3 . 50 (2 H、m)、3 . 94 (3 H、s)、4 . 44 - 4 . 50 (2 H、m)、6 . 62 (1 H、d)、7 . 12 - 7 . 18 (2 H、m)、7 . 30 (1 H、d)、7 . 38 (1 H、d)、8 . 14 (1 H、s)、8 . 25 (1 H、s)、8 . 52 (1 H、s)、11 . 64 (1 H、s)。

【 0507 】

(実施例 101)

[4 - [4 - (オキサラン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 1 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メタンアミン

【 化 138 】



【 0508 】

101 A . 4 - (6 - クロロ - 1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 4 - (フラン

- 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

標題化合物は、調製 B 1 に記載の手順を用いて 2 - (フラン - 3 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランおよび 4 - (4 - プロモ - 6 - クロロ - 1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 99 E に記載) から調製された。M / z : [M + H] ⁺ = 534 ; ¹ H NMR (DMSO - d₆) 1 . 43 (9 H、s)、2 . 26 - 2 . 35 (2 H、m)、2 . 69 (2 H、d)、3 . 04 (6 H、s)、3 . 10 - 3 . 20 (2 H、m)、4 . 11 - 4 . 14 (2 H、m)、7 . 37 - 7 . 38 (1 H、m)、7 . 62 (1 H、d)、7 . 86 (2 H、m)、8 . 70 - 8 . 71 (1 H、m)。

10

【0509】

101B . (4 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

4 - (6 - クロロ - 1 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 4 - (フラン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (435 mg、0 . 81 mmol) をエタノール (19 . 5 mL)、THF (5 . 9 mL) および 2 N NaOH (2 . 9 mL) に溶解した。水で 50 % スラリーにしたラネー (登録商標) ニッケル (710 mg、8 . 29 mmol) を加え、この混合物を水素雰囲気下で 20 時間攪拌した。この系を窒素パージし、10 % Pd / C (44 mg、10 質量%) を加えた。この混合物を水素雰囲気下で 24 時間攪拌した。この混合物をろ過および濃縮した。残渣をジオキサン (5 mL) に溶解し、ジオキサン (5 mL) 中の 4 M HCl を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を SCX カラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を 7 M NH₃ / MeOH を用いてカラムから溶出し、純粋な画分を蒸発乾固させて、(4 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (198 mg、81 %) を白色の固形物として得た。M / z : [M + H] ⁺ = 301 ; ¹ H NMR (DMSO - d₆) 1 . 57 - 1 . 64 (2 H、m)、2 . 14 - 2 . 38 (4 H、m)、2 . 54 - 2 . 60 (2 H、m)、2 . 75 (2 H、s)、2 . 81 - 2 . 89 (2 H、m)、3 . 73 (1 H、t)、3 . 85 - 3 . 89 (1 H、m)、3 . 91 - 3 . 95 (1 H、m)、3 . 97 - 4 . 04 (1 H、m)、4 . 15 (1 H、t)、7 . 02 (1 H、d)、7 . 08 (1 H、t)、7 . 32 - 7 . 35 (1 H、m)。

20

30

【0510】

101C . [4 - [4 - (オキサラン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 1 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メタンアミン

(4 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (100 mg、0 . 33 mmol) および 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (51 mg、0 . 33 mmol) をブタン - 1 - オール (2 . 5 mL) に溶解した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (69 μ l、0 . 39 mmol) を加え、この混合物を 60 で 64 時間加熱した。この混合物を SCX カラムに吸収させ、MeOH で洗浄し、MeOH 中のアンモニアで溶出した。生成物を含む画分を濃縮し、溶出液として水 (1 % NH₃ 含有) および MeCN の混合物を極性を減少させながら用いて、分取逆相 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD カラム、5 μ シリカ、直径 19 mm、長さ 100 mm) により精製して、[4 - [4 - (オキサラン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 1 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メタンアミン (20 mg、15 %) を白色の固形物として得た。M / z : [M + H] ⁺ = 418 ; ¹ H NMR (DMSO - d₆ @ 373 K) 1 . 84 - 1 . 89 (2 H、m)、

40

50

2.17 - 2.23 (1H, m)、2.34 - 2.40 (1H, m)、2.44 - 2.47 (2H, m)、2.91 (2H, s)、3.52 - 3.58 (2H, m)、3.79 (1H, t)、3.86 - 3.90 (1H, m)、3.96 (1H, t)、3.99 - 4.04 (1H, m)、4.17 (1H, t)、4.32 - 4.37 (2H, m)、6.54 (1H, d)、7.01 (1H, d)、7.06 - 7.09 (2H, m)、7.33 - 7.35 (1H, m)、8.12 (1H, s)、11.25 (1H, br s)。

【0511】

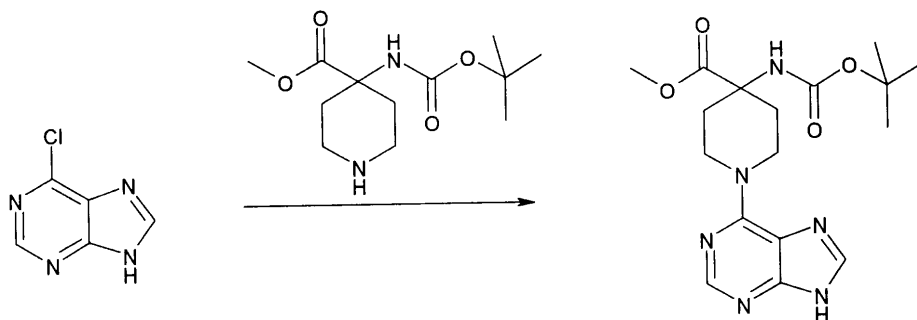
(実施例102)

4-(7-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-アミン

10

102A. 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-カルボン酸メチル

【化139】



20

エタノール(175 mL)中の6-クロロ-9H-プリン(5.41 g、35 mmol)と4-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ)ピペリジン-4-カルボン酸メチル(10.40 g、40.25 mmol)*とトリエチルアミン(24.39 mL、175.00 mmol)との混合物を還流まで100分間窒素下で加熱した。得られた混合物をろ過し、ろ液を蒸発させた。粗生成物を溶出勾配がDCM中2~8% MeOHであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。

純粋な画分を蒸発乾固させ、標題化合物(10.84 g、82%)を白色の固形物として得た。m/z (ESI+) M⁺ = 377; HPLC t_R = 1.37分; ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.41 (9H, s)、1.89 - 1.93 (2H, m)、2.01 - 2.05 (2H, m)、3.61 (4H, s)、4.92 (2H, m)、7.47 (1H, s)、8.12 (1H, s)、8.22 (1H, s)、13.02 (1H, s)。

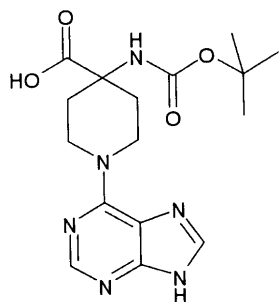
30

* アスタテック (Astatech) より市販 (カタログ番号: 55743)。

【0512】

102B. 4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化140】



40

水酸化ナトリウムの2M水溶液(37.7 mL、75.48 mmol)を、THF(70 mL)およびMeOH(45 mL)中の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)

50

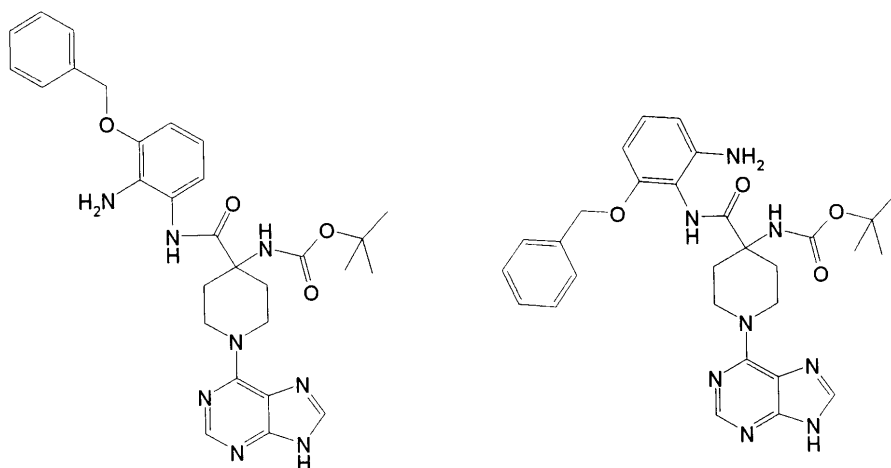
- 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸メチル (9 . 4 7 g 、 2 5 . 1 6 m m o l) に窒素下 2 0 °C で一度に加えた。得られた溶液を 2 0 °C で 1 8 時間攪拌し、次いで H C l の 2 M 水溶液で p H 3 . 5 まで酸性化した。この混合物を D C M (1 0 0 m L) で 4 回順次洗浄した。合わせた有機層を飽和塩水で洗浄し、有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、標題化合物 (9 . 5 0 g 、 > 1 0 0 %) を白色のドライフィルムとして得た。m / z (E S I +) (M + H) ⁺ = 3 6 3 ; H P L C t_R = 1 . 1 3 分 ; ¹ H N M R (3 9 9 . 9 M H z 、 D M S O - d₆) 1 . 4 1 (9 H 、 s) 、 1 . 8 4 - 1 . 9 1 (2 H 、 m) 、 2 . 0 0 - 2 . 0 6 (2 H 、 m) 、 3 . 5 5 - 3 . 6 1 (2 H 、 m) 、 4 . 9 0 - 4 . 9 7 (2 H 、 m) 、 7 . 3 0 (1 H 、 s) 、 8 . 1 1 (1 H 、 s) 、 8 . 2 1 (1 H 、 s) 、 1 3 . 0 0 (1 H 、 s) 。

10

【 0 5 1 3 】

1 0 2 C . 4 - (2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルと 4 - (2 - アミノ - 6 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルとの 3 : 1 位置異性体混合物

【 化 1 4 1 】



20

30

N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 . 9 4 m L 、 3 4 . 0 7 m m o l) を、N M P (6 0 m L) 中の 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 0 . 2 9 g 、 2 8 . 4 0 m m o l) とヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (1 0 . 9 0 g 、 2 8 . 6 8 m m o l) との攪拌懸濁液に一度に加えた。この混合物を 5 0 °C まで 1 5 分間窒素下で暖め、そして 2 0 °C まで冷却した。3 - (ベンジルオキシ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (6 . 0 8 g 、 2 8 . 4 0 m m o l) を一度に加え、得られた溶液を 2 0 °C で 6 0 時間攪拌した。さらなるヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (2 . 7 2 g 、 7 . 1 7 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 9 8 m L 、 1 0 . 4 5 m m o l) を加え、この混合物を 5 5 °C まで 1 時間加熱し、そして冷却した。この反応混合物を E t O A c (2 0 0 m L) で希釈し、水 (3 × 1 0 0 m L) および飽和塩水 (1 0 0 m L) で順次洗浄した。有機層を、M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得、これを溶出勾配が D C M 中 1 ~ 1 0 % M e O H であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、ピンク色の発泡体を得、これは N - [4 - [(2 - アミノ - 3 - フェニルメトキシフェニル) カルバモイル] - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルと N - [4 - [(2 - アミノ - 6 - フェニルメトキシフェニル) カルバモイル] - 1 - (9 H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルとの 3 : 1 位置異性体混合物 (1 0 . 2 2 g 、 6 4 %) であること

40

50

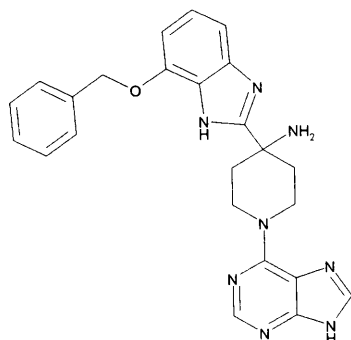
が示された。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 559; HPLC t_R = 1.76分 (21%)、2.00分 (75%); ¹H NMR (399.9 MHz、DMSO-d₆) 1.44 (9H、d)、1.96 (0.5H、m)、2.08 (3.5H、t)、3.78 (2H、m)、4.85 (2H、s)、4.95 (0.5H、s)、5.13 (1.5H、s)、6.27 (0.25H、d)、6.32 (0.25H、d)、6.53 (0.75H、t)、6.64 (0.75H、s)、6.81 - 6.83 (0.25H、m)、7.22 - 7.25 (0.75H、m)、7.31 - 7.42 (3.75H、m)、7.50 (1.5H、d)、8.15 (1H、m)、8.24 (1H、m)、8.57 (0.25H、s)、9.08 (0.75H、s)

【0514】

10

102D. 4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化142】



20

NMP (46 mL) 中の 4 - (2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 1 - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルと 4 - (2 - アミノ - 6 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 1 - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルとの溶液 (10.21 g、18.28 mmol) を、塩化水素 (ジオキサン中 4M) (45.70 mL、182.8 mmol) で一度に処理し、得られた溶液を 95 で 3 時間攪拌した。溶媒をすべて減圧下 95 で蒸発により除去した。残渣を DMF (15 mL) に溶解し、DCM (45 mL) で希釈し、溶出勾配が DCM 中 2 ~ 20% の 10% 水性 NH₄ OH メタノール溶液であるシリカ MPLC クロマトグラフィークラムに加えた。純粋な画分を蒸発乾固させて、4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (5.61 g、69.7%) を白色の固形物として得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 441; HPLC t_R = 1.26分; ¹H NMR (399.9 MHz、DMSO-d₆) 1.78 (2H、d)、2.22 - 2.28 (2H、m)、4.02 (2H、s)、4.84 (2H、s)、5.30 (2H、s)、6.75 (1H、s)、7.02 (1H、t)、7.09 (1H、s)、7.33 (1H、m)、7.40 (2H、t)、7.51 (2H、s)、8.11 (1H、s)、8.21 - 8.23 (1H、s)。

30

40

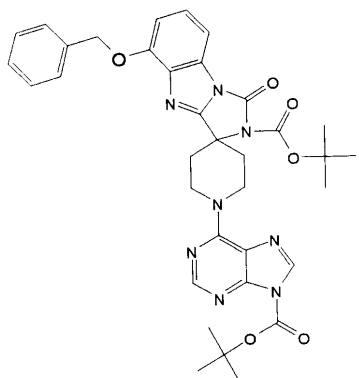
【0515】

(実施例 103)

4 - (4 - フェニル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

103A. 1' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソ - 5 - フェニルメトキシスピロ [イミダゾ [3,4-a] ベンゾイミダゾール - 3,4' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 4 3】



10

THF (50 mL) 中の二炭酸ジ - tert - ブチル (10.98 g、50.31 mmol) の溶液を THF (50 mL) 中の 4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 102D) (5.54 g、12.58 mmol) の攪拌懸濁液に 20 で加えた。4 - ジメチルアミノピリジン (0.230 g、1.89 mmol) を加え、得られた懸濁液を 20 で 2 時間窒素下で攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を溶出勾配が DCM 中 15 ~ 50 % EtOAc であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、1' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソ - 5 - フェニルメトキシスピロ - [イミダゾ [3, 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (6.46 g、77%) を白色のドライフィルムとして得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 667; HPLC t_R = 2.55 分; ¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) 1.47 (9H, s)、1.70 (9H, s)、1.90 (2H, d)、3.00 - 3.07 (2H, m)、4.15 (2H, m)、5.35 (1H, m)、5.50 (2H, s)、5.89 (1H, m)、6.93 (1H, d)、7.29 - 7.32 (2H, m)、7.35 - 7.39 (2H, m)、7.49 - 7.51 (2H, m)、7.56 - 7.58 (1H, m)、8.19 (1H, s)、8.52 (1H, s)。

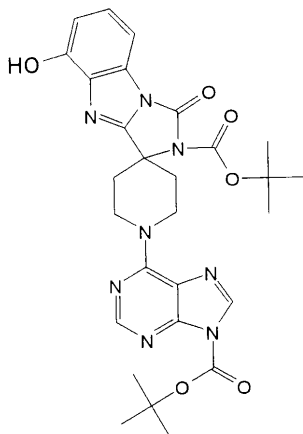
20

30

【0516】

103B. 5 - ヒドロキシ - 1' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソスピロ [イミダゾ [3, 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 4 4】



40

酢酸エチル (200 mL) およびエタノール (50 mL) 中の 1' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソ - 5 - フェニルメトキシスピロ - [イミダゾ [3, 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3, 4' - ピペ

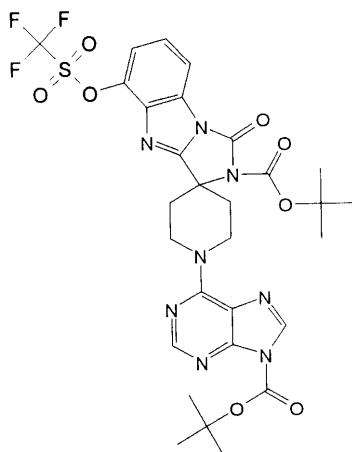
50

リジン] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (6 . 4 g、 9 . 6 0 m m o l) とパラジウム (3 0 %) 炭素 (0 . 1 0 0 g、 0 . 9 4 m m o l) とを水素下 2 0 で 7 0 時間 攪拌した。DCM (1 0 0 m L) および MeOH (5 0 m L) を加え、この混合物をさらに 1 0 分間 攪拌し、ろ過し、蒸発させて、5 - ヒドロキシ - 1 ' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソスピロ [イミダゾ [3 , 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (5 . 1 4 g、 1 0 0 %) を白色の固形物として得、これをさらなる精製を行わないで使用した。m / z (E S I +) (M + H) ⁺ = 5 7 7 ; H P L C t_R = 2 . 6 5 分 ¹ H N M R (3 9 9 . 9 M H z、 D M S O - d₆) 1 . 2 6 (1 H、 d)、 1 . 3 4 (9 H、 s)、 1 . 6 5 (9 H、 s)、 2 . 1 5 (2 H、 d)、 2 . 7 0 - 2 . 7 8 (2 H、 m)、 4 . 0 5 (1 H、 t)、 6 . 8 5 - 6 . 8 7 (1 H、 m)、 7 . 2 4 (1 H、 t)、 7 . 3 0 - 7 . 3 3 (1 H、 m)、 8 . 4 6 (1 H、 s)、 8 . 5 8 (1 H、 s)。

【 0 5 1 7 】

1 0 3 C . 1 ' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) スピロ [イミダゾ [3 , 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

【 化 1 4 5 】



トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1 . 7 7 9 m L、 1 0 . 5 7 m m o l) を D C M (5 0 m L) 中の 1 ' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソ - 5 - フェニルメトキシスピロ [イミダゾ [3 , 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (5 . 0 8 g、 8 . 8 1 m m o l) と N - エチルジイソプロピルアミン (3 . 0 7 m L、 1 7 . 6 2 m m o l) との攪拌懸濁液に窒素下 0 で 1 分間にわたり滴下した。得られた混合物を 2 0 で 3 0 分間 攪拌した。反応は不完全であり、さらなるトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0 . 6 0 m L、 3 . 5 2 m m o l) を加え、この混合物を 2 0 でさらに 1 5 分間 攪拌した。この反応混合物を D C M (5 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O₃ (1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を M g S O₄ で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて粗生成物を得た。この粗生成物を、溶出勾配が D C M 中 4 ~ 2 0 % E t O A c であるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を濃縮乾固させて、1 ' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) スピロ [イミダゾ [3 , 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 . 1 4 g、 5 0 . 3 %) をオレンジ色のドライフィルムとして得た。m / z (E S I +) (M + H) ⁺ = 7 0 9 ; H P L C t_R = 2 . 6 2 分 ;

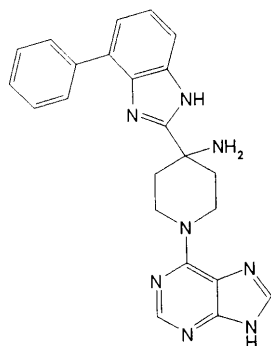
¹ H N M R (3 9 9 . 9 M H z、 C D C l₃) 1 . 4 6 (9 H、 s)、 1 . 7 1 (9

H、s)、1.89 - 1.92 (2H、m)、3.04 - 3.05 (2H、m)、4.10 (2H、s)、5.40 - 5.90 (2H、d)、7.37 - 7.39 (1H、m)、7.48 (1H、t)、7.99 - 8.01 (1H、m)、8.20 (1H、s)、8.54 (1H、s)。

【0518】

103D. 4 - (4 - フェニル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化146】



10

1, 4 - ジオキサン (3 mL) および水 (0.03 mL) 中の 1' - [9 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] プリン - 6 - イル] - 1 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) スピロ [イミダゾ [3, 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.213 g、0.3 mmol) とフェニルボロン酸 (73.2 mg、0.60 mmol) とフッ化セシウム (0.183 g、1.20 mmol) との混合物に窒素の気流を通した。10分後テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (28 mg、24.00 μmol) を加え、この混合物をマイクロ波管に密封した。この反応物をマイクロ波反応器中で150 °Cまで20分間加熱し、そして室温まで冷却した。50% NaOH水溶液 (0.1 mL) を加え、この混合物をマイクロ波反応器中で130 °Cまで10分間加熱し、そして室温まで冷却した。水 (10 mL) を加え、この混合物をHClの2 M水溶液でpH 8まで酸性化した。この混合物をEtOAcおよびMeOHの10:1混合物10:1 (3 × 10 mL) で順次洗浄し、合わせた有機層を、MgSO₄ で手短に乾燥させ、蒸発させた。残渣をTFA (3 mL) に溶解し、一晩放置し、次いでMeOH (5 mL) で希釈し、5 g SCX - 2カートリッジに導入した。このカートリッジをMeOHで洗浄し、生成物をMeOH中の2 N NH₃ で溶出した。溶出液を蒸発させ、粗生成物をDMF (1 mL) に溶解し、DCM (10 mL) で希釈し、12 g シリカレディセップ (Redisep) カートリッジに導入してDCM中10 ~ 100%の10%水性NH₄OHメタノール溶液で溶出するクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を合わせて、4 - (4 - フェニル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 - (9H - プリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (99 mg、59%) をドライフィルムとして得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 411; HPLC t_R = 1.94分;

20

30

40

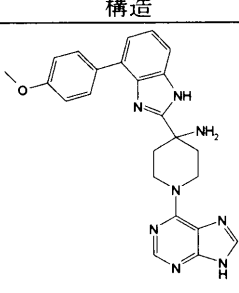
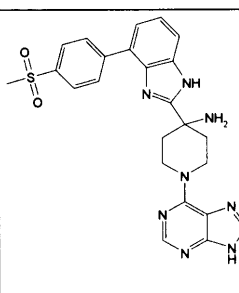
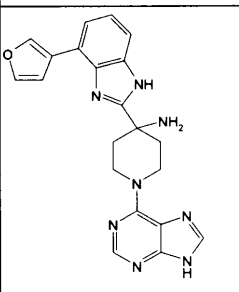
¹H NMR (399.9 MHz、DMSO - d₆) 1.82 (2H、d)、2.07 - 2.09 (2H、m)、4.07 (2H、s)、4.84 (2H、s)、7.24 (1H、t)、7.34 (2H、m)、7.48 (3H、m)、8.03 (2H、m)、8.11 (1H、s)、8.21 - 8.23 (1H、s)。

【0519】

(実施例104 ~ 106)

実施例104 ~ 106の化合物は、フェニルボロン酸の代わりに下記表中に示されるボロン酸出発物質を用いて実施例103Dに関して使用された方法と類似の方法で合成された。

【表 1 2】

| 実施例 | 構造 | 前駆体 | 化学名 | N. M. R. データ | M. S. |
|-----|---|-------------------|---|---|--|
| 104 |  | 4-メトキシフェニルボロン酸 | 4-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.80-1.83 (2H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 3.21 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.92 (2H, s), 7.05 (2H, d), 7.20 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.22 (1H, s) | MS : [M+H] ⁺ 441 保持時間: 1.73 |
| 105 |  | 4-(メタン-スルホニル)ボロン酸 | 4-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.83 (2H, d), 2.23-2.30 (2H, m), 3.21 (2H, s), 4.06 (2H, s), 4.89 (2H, s), 7.29 (1H, t), 7.46 (1H, m), 7.56 (1H, d), 8.01 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.34 (2H, m) | MS : [M+H] ⁺ 489 保持時間: 1.72 |
| 106 |  | フラン-3-ボロン酸 | 4-(4-フラン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-(9H-プリン-6-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.83-1.86 (2H, m), 2.26 (2H, m), 7-2.31 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.17 (1H, t), 7.22 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.75 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.66 (1H, s) | MS : [M+H] ⁺ 401 保持時間: 1.84 |

10

20

30

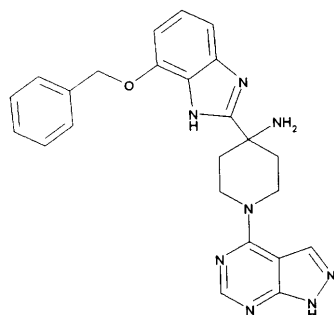
40

【0520】

(実施例 107)

4-(7-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 4 7】

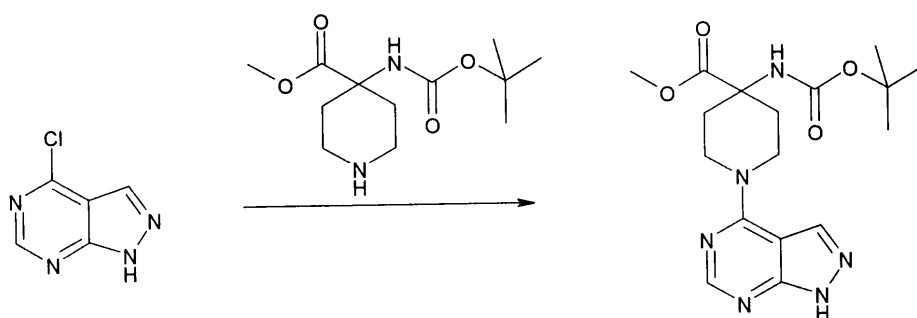


10

【0521】

107A. 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸メチル

【化 1 4 8】



20

トリエチルアミン(25.3 mL、181.81 mmol)をエタノール(175 mL)中の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-4-カルボン酸メチル(10.80 g、41.82 mmol)と4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(5.62 g、36.36 mmol)**との攪拌懸濁液に窒素下20で一度に加えた。得られた溶液を20で30分間および50で10分間攪拌した。この溶液をろ過し、ろ液を蒸発させた。粗生成物を、溶出勾配がDCM中2~8% MeOHであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸メチル(9.94 g、72.6%)をクリーム色のドライフィルムとして得た。m/z (ESI+) M⁺ = 377; HPLC t_R = 1.24分; ¹H NMR (399.9 MHz、DMSO-d₆) 1.41(9H、s)、1.92-1.97(2H、m)、2.07-2.10(2H、m)、3.57(2H、m)、3.63(3H、s)、4.34(1H、s)、7.53(1H、s)、8.24(1H、s)、8.30(1H、s)、13.52(1H、s)。

30

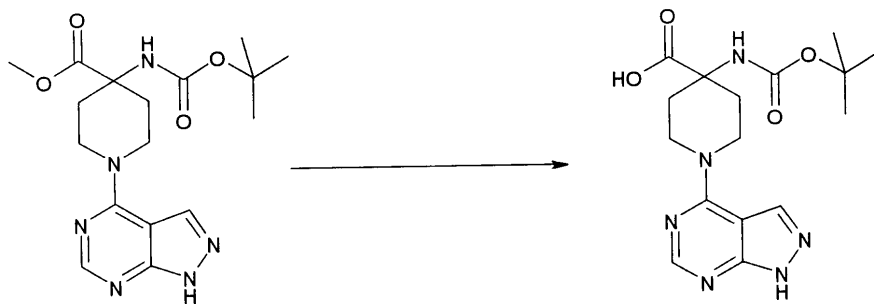
** Chontechより市販(カタログ番号: 07044)。

【0522】

107B. 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

40

【化 1 4 9】



10

水酸化ナトリウムの2 M水溶液(39.4 mL、78.74 mmol)をTHF(75 mL)およびMeOH(45 mL)中の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸メチル(9.88 g、26.25 mmol)に窒素下20℃で一度に加えた。得られた溶液を20℃で20時間攪拌し、次いでHClの2 M水溶液でpH 3.5まで酸性化した。この混合物をDCM(3×100 mL)で順次洗浄した。合わせた有機層を、塩水(100 mL)で洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(9.18 g、97%)を白色のドライフィルムとして得た。m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 363; HPLC t_R = 1.37分。¹H NMR (399.9 MHz、DMSO-d₆) 1.41 (9H、s)、1.94 (2H、t)、2.09 (2H、s)、3.55-3.63 (2H、m)、4.34 (2H、s)、7.37 (1H、s)、8.24 (1H、s)、8.30 (1H、s)。

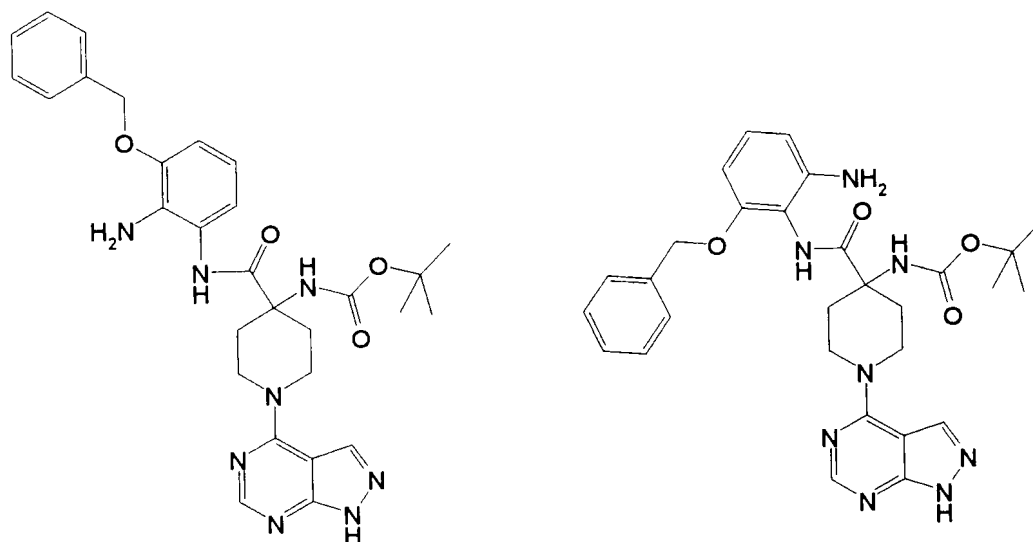
20

【0523】

107C. 4-(2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルと4-(2-アミノ-6-(ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルの3:1位置異性体混合物

30

【化 1 5 0】



40

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.58 mL、37.75 mmol)をNMP(60 mL)中の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(9.12 g、25.17 mmol)とヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(10.53 g、27.68 mmol)

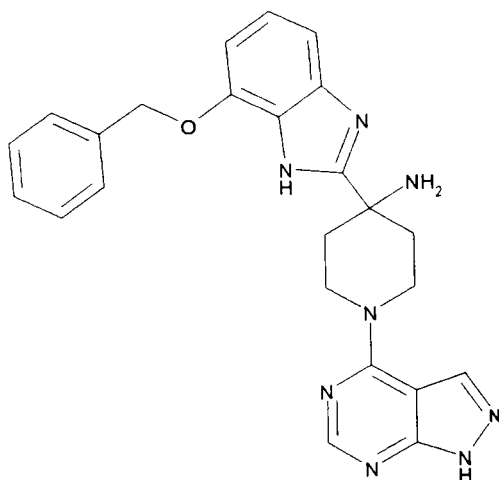
50

)との攪拌懸濁液に一度に加えた。この混合物を50℃まで15分間窒素下で暖め、そして20℃まで冷却した。3-(ベンジルオキシ)ベンゼン-1,2-ジアミン(5.39g、25.17mmol)を一度に加え、得られた溶液を20℃で70時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、水(3×100mL)および飽和塩水(100mL)で順次洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得、これを溶出勾配がDCM中1~10%MeOHであるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を蒸発乾固させ、ピンク色の発泡体を得、これは純度82%の4-(2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルと4-(2-アミノ-6-(ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルとの3:1位置異性体混合物(8.1g、純度82%の58%)であることが示された。m/z(ESI⁺)(M+H)⁺=559; HPLC t_R=2.21分(28%)、2.41分(72%); ¹H NMR(399.9MHz、DMSO-d₆) 1.44(9H、d)、1.96(0.5H、m)、2.13(1.5H、s)、3.72(2H、d)、4.31(1H、m)、4.46(1H、m)、4.94(0.5H、s)、5.13(1.5H、s)、6.28(0.25H、d)、6.32(0.25H、d)、6.51(0.75H、t)、6.62(0.75H、s)、6.81(0.75H、d)、6.90(0.25H、m)、7.22-7.43(6H、m)、7.50(1.5H、d)、8.15(0.25H、s)、8.25(1H、m)、8.32(0.75H、s)、8.61(0.25H、s)、9.10(0.75H、s)

【0524】

107D. 4-(7-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

【化151】



ジオキサン中の4M塩化水素(36.2mL、145.00mmol)を、NMP(40mL)中の4-(2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(8.1g、14.50mmol)と4-(2-アミノ-6-(ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(0.00μmol)との攪拌溶液に窒素下20℃で一度に加えた。得られた溶液を95℃で3時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、DCM(150mL)と飽和NaHCO₃(100mL)とに分液した。水層をDCM(2×100mL)で順次洗浄し、合わせた有機層をMgS

O₄で乾燥し、蒸発させた。粗生成物を、溶出勾配がDCM中2～20%の10%NH₄OHメタノール溶液あるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、4-(7-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン(3.93g、61.5%)をクリーム色のドライフィルムとして得た。m/z(ESI+)(M+H)⁺=441;HPLC t_R=1.84分。

¹H NMR(399.9MHz、DMSO-d₆) 1.82-1.85(2H、m)、2.25-2.29(2H、m)、3.91-3.95(2H、t)、4.30(2H、m)、5.30(2H、s)、6.76(1H、s)、7.03(1H、t)、7.12(1H、m)、7.33-7.45(3H、m)、7.52(2H、s)、8.23-8.26(1H、m)、8.32(1H、s)、13.50(1H、s)。

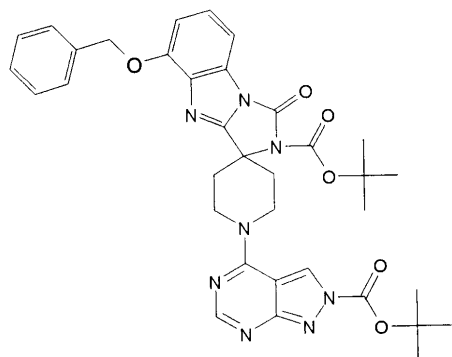
【0525】

(実施例108)

4-(4-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

108A.1'-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-5-フェニルメトキシスピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸tert-ブチル

【化152】



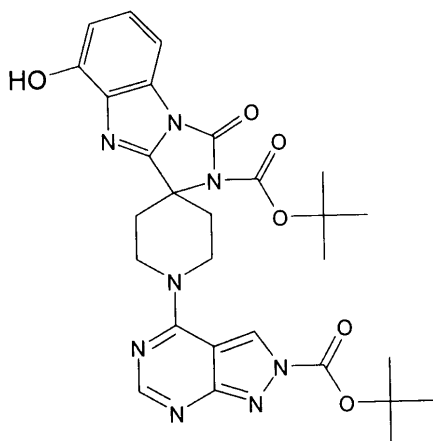
標題化合物は、実施例103Aに記載の手順を用いて4-(7-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミンから調製された。m/z(ESI+)(M+H)⁺=667;HPLC t_R=2.23分;

¹H NMR(399.9MHz、DMSO-d₆) 1.38(9H、s)、1.64(9H、s)、2.23(2H、d)、2.72-2.78(2H、m)、4.04(1H、m)、4.85(2H、m)、5.42(2H、s)、7.09-7.11(1H、m)、7.32-7.43(4H、m)、7.48-7.52(3H、m)、8.50(1H、s)、8.68(1H、s)。

【0526】

108B.5-ヒドロキシ-1'-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソスピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸tert-ブチル

【化 1 5 3】



10

標題化合物は、実施例 103 B に記載の手順を用いて 1'-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-5-フェニルメトキシスピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸 tert-ブチルから調製された。

m/z (ESI+) ($M+H$)⁺ = 577; HPLC tR = 1.23 分。

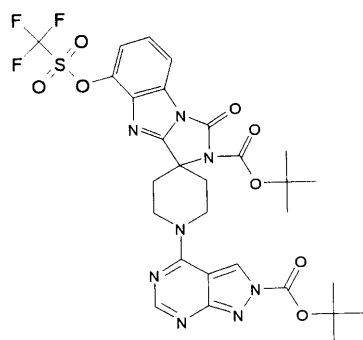
¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (9H, s)、1.65 (9H, s)、2.22 (2H, d)、2.73 - 2.78 (2H, m)、4.07 (2H, m)、4.47 (2H, m)、6.84 - 6.87 (1H, m)、7.24 (1H, t)、7.32 (1H, d)、8.52 (1H, s)、8.70 (1H, s)。

20

【0527】

108 C . 1'-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化 1 5 4】



30

標題化合物は、実施例 103 C に記載の手順を用いて 5-ヒドロキシ-1'-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4-イル]-1-オキソスピロ[イミダゾ[3,4-a]ベンゾイミダゾール-3,4'-ピペリジン]-2-カルボン酸 tert-ブチルから調製された。 m/z (ESI+) ($M+H$)⁺ = 709; HPLC tR = 2.27 分; ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (9H, s)、1.64 (9H, s)、2.31 - 2.34 (2H, m)、2.72 - 2.78 (2H, m)、4.04 (2H, m)、4.94 (2H, m)、7.60 - 7.65 (2H, m)、8.02 - 8.05 (1H, m)、8.53 (1H, s)、8.71 (1H, s)。

40

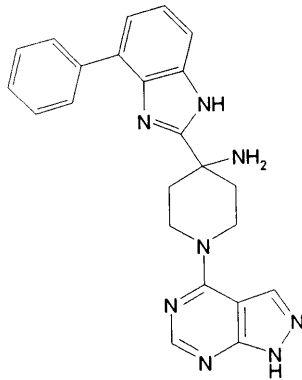
【0528】

108 D . 4-(7-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル

50

) - 1 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化 1 5 5】



10

標題化合物は、実施例 1 0 3 D に記載の手順を用いて 1' - [2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピラゾロ [4 , 3 - e] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - スピロ [イミダゾ [3 , 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3 , 4' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 tert - ブチル およびフェニルボロン酸から調製された。m / z (E S I +) (M + H) + = 4 1 1 ; H P L C t R = 1 . 9 5 分 ;

20

¹ H N M R (3 9 9 . 9 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 8 6 - 1 . 9 0 (2 H , d) 、 2 . 2 7 - 2 . 3 1 (2 H , m) 、 3 . 9 3 - 3 . 9 7 (2 H , t) 、 4 . 3 5 (2 H , s) 、 7 . 2 4 (1 H , t) 、 7 . 3 5 (2 H , m) 、 7 . 4 8 - 7 . 5 0 (3 H , m) 、 8 . 0 4 (2 H , m) 、 8 . 2 5 (1 H , s) 、 8 . 3 3 (1 H , s) 。

【 0 5 2 9 】

(実施例 1 0 9 ~ 1 1 1)

実施例 1 0 9 ~ 1 1 1 の化合物は、フェニルボロン酸の代わりに下記表中に示されるボロン酸出発物質を用いて実施例 1 0 3 D および実施例 1 0 8 D に関して使用された方法と類似の方法で合成された。

30

【表 13】

| 実施例 | 構造 | 前駆体 | 化学名 | N. M. R. データ | M. S. |
|-----|----|------------------|---|--|---|
| 109 | | 4-メトキシフェニルボロン酸 | 4-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル]-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.88 (2H, d)、2.27-2.31 (2H, m)、3.81 (3H, s)、3.93-3.98 (2H, t)、4.36 (2H, m)、7.04 (2H, d)、7.21 (1H, t)、7.28 (1H, s)、7.43 (1H, d)、8.07 (1H, m)、8.25 (1H, s)、8.34 (1H, s)、13.50 (1H, s) | MS : [M+H] ⁺ 441 保持時間 : 1.98 |
| 110 | | 4-(メタンスルホニル)ボロン酸 | 4-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル]-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.87-1.91 (2H, m)、2.28-2.32 (2H, m)、3.28 (3H, s)、3.95-4.00 (2H, t)、4.37 (2H, m)、7.30 (1H, t)、7.45 (1H, m)、7.57 (1H, d)、8.01 (2H, d)、8.25 (1H, s)、8.34 (3H, m) | MS : [M+H] ⁺ 489 保持時間 : 1.74 |
| 111 | | フラン-3-ボロン酸 | 4-(4-フラン-3-イル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン | ¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.88-1.92 (2H, m)、2.30-2.35 (2H, m)、3.99-4.05 (2H, t)、4.32 (2H, m)、7.18-7.22 (2H, m)、7.37-7.42 (2H, m)、7.75 (1H, s)、8.26 (1H, s)、8.35 (1H, s)、8.67 (1H, s) | MS : [M+H] ⁺ 401 保持時間 : 1.87 |

10

20

30

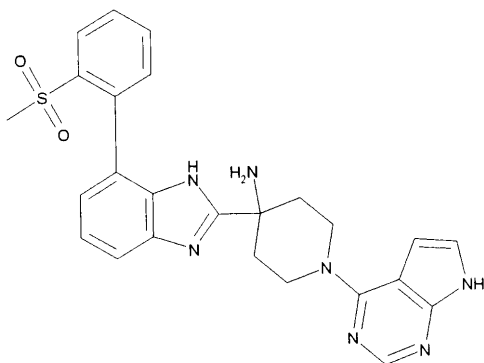
40

【0530】

(実施例 112)

4-[7-(2-メチルスルホニルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-(7H-ピロロ[3,2-e]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 5 6】



10

標題化合物は、ピリミジン - 5 - ボロン酸の代わりに (2 - メチルスルホニル) フェニルボロン酸を用いて実施例 9 1 D に記載の方法に従って合成された。

$^1\text{H NMR}$ (3 9 9 . 9 MHz、DMSO - d_6) 1 . 7 0 - 1 . 7 8 (2 H、m)、2 . 1 0 - 2 . 2 1 (2 H、m)、2 . 9 0 (3 H、br s)、3 . 8 0 (2 H、t)、4 . 2 7 (2 H、d)、6 . 5 8 - 6 . 6 2 (1 H、m)、7 . 0 4 (1 H、d)、7 . 1 2 - 7 . 2 5 (2 H、m)、7 . 4 2 (1 H、d)、7 . 4 6 - 7 . 6 0 (1 H、m)、7 . 6 5 - 7 . 7 9 (2 H、m)、8 . 0 8 - 8 . 1 5 (2 H、m)、1 1 . 6 3 (1 H、s)。

M / z : [M + H] $^+$ 4 8 8 ;

20

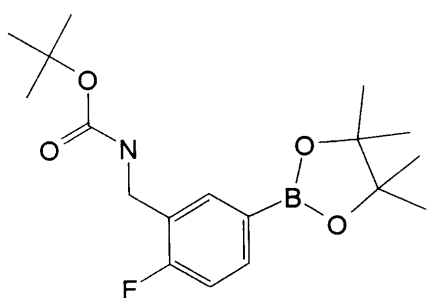
【 0 5 3 1】

(実施例 1 1 3)

4 - (4 - (3 - (アミノメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

1 1 3 A . 2 - フルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジルカルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 5 7】



30

ビス (ピナコラト) ジボロン (2 . 8 3 g、1 1 . 1 3 mmol)、5 - プロモ - 2 - フルオロベンジルカルバミン酸 tert - ブチル (2 . 8 2 g、9 . 2 7 mmol) (CAS No . 4 9 1 8 3 6 - 8 4 - 1、WO 2 0 0 5 0 9 4 8 2 2 号に記載の方法と非常に類似した方法により調製) および酢酸カリウム (4 . 5 5 g、4 6 . 3 6 mmol) を窒素下 2 2 で 1、4 - ジオキサン (2 5 mL) に懸濁させた。窒素気流をこの混合物に 1 0 分間通した。1、1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (0 . 1 9 1 g、0 . 2 3 mmol) を加え、この混合物を還流状態で 1 . 5 時間加熱した。この混合物を濃縮し、残渣を DCM (5 0 0 mL) で処理した。不溶性物質をシリカプラグに通する過により除去した。シリカはさらなる DCM で洗浄された。合わせたる液を濃縮し、残渣を、イソヘキサン中 1 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、2 - フルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジルカルバミン酸 tert - ブチル (2 . 7 4 g、8 4 %) を無色のガム質として得た。

40

50

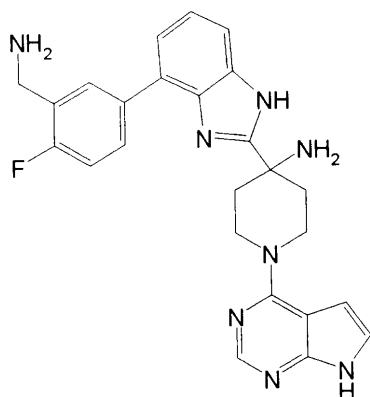
$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) 1.33 (12 H, s), 1.46 (9 H, s), 4.37 (2 H, s), 4.83 (1 H, s), 7.00 - 7.05 (1 H, m), 7.68 - 7.72 (1 H, m), 7.77 (1 H, d)。

M/z : $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_8]^+ 296$

【0532】

113B. 4 - (4 - (3 - (アミノメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化158】



10

20

標題化合物は、ピリミジン - 5 - ボロン酸の代わりに 2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジルカルバミン酸 tert - ブチルを用いて、実施例 91D を調製するために使用した方法に従って合成された。

$^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.82 - 1.89 (2 H, m), 2.32 - 2.38 (2 H, m), 3.86 (2 H, s), 3.94 - 4.01 (2 H, m), 4.22 - 4.28 (2 H, m), 6.57 (1 H, d), 7.09 (1 H, d), 7.15 (1 H, dd), 7.21 (1 H, t), 7.32 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.96 (1 H, br s), 8.13 (1 H, d), 8.16 (1 H, s), 11.25 (1 H, br s)。

30

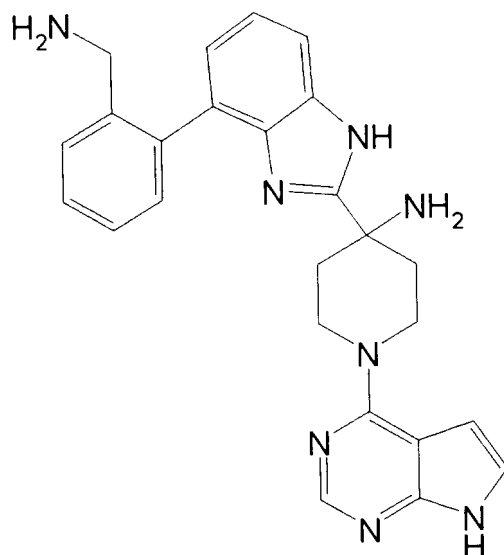
M/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ 457$

【0533】

(実施例 114)

4 - (4 - (2 - (アミノメチル) フェニル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

【化 1 5 9】



10

標題化合物は、ピリミジン - 5 - ボロン酸の代わりに 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) フェニルボロン酸を用いて、実施例 9 1 D を調製するために使用した方法に従って合成された。

20

$^1\text{H NMR}$ (3 9 9 . 9 \text{ MHz } , \text{ DMSO } - d_6) 1 . 7 4 - 1 . 8 3 (2 \text{ H } , m) 、 2 . 1 4 - 2 . 2 5 (2 \text{ H } , m) 、 3 . 5 7 (2 \text{ H } , s) 、 3 . 8 3 (2 \text{ H } , t) 、 4 . 2 4 - 4 . 3 3 (2 \text{ H } , m) 、 6 . 6 1 (1 \text{ H } , d) 、 7 . 0 2 (1 \text{ H } , d) 、 7 . 1 6 (1 \text{ H } , d) 、 7 . 1 9 - 7 . 2 9 (2 \text{ H } , m) 、 7 . 3 1 - 7 . 3 8 (1 \text{ H } , m) 、 7 . 4 2 (1 \text{ H } , t) 、 7 . 5 2 (1 \text{ H } , d) 、 7 . 6 0 (1 \text{ H } , d) 、 8 . 1 4 (1 \text{ H } , s) 、 1 1 . 6 4 (1 \text{ H } , b r s) ;

M/z : $[M+H]^+$ 439

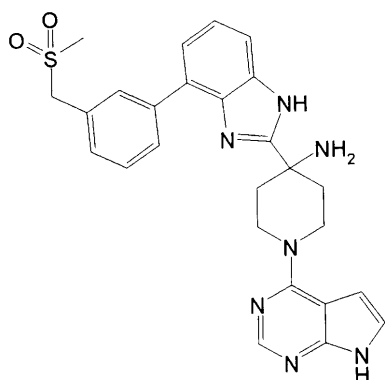
【 0 5 3 4】

(実施例 1 1 5)

4 - (4 - (3 - (メチルスルホニルメチル) フェニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

30

【化 1 6 0】



40

1 ' - [7 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピロロ [3 , 2 - e] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) スピロ [イミダゾ [3 , 4 - a] ベンゾイミダゾール - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (実施例 9 1 C) (1 5 0 \text{ mg } , 0 . 2 1 \text{ mmol }) をジオキサン (1 . 5 \text{ mL }) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (8 1 \text{ mg } , 0 . 3 2 \text{ mmol }) と酢酸カリウム (1 4 6 \text{ mg } , 1 . 4 8 \text{ mmol }) との混合物に加えた。窒素気流を 5

50

分間この混合物に通して泡立てた。(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム (II) (8.72 mg、10.60 μmol) を加え、この混合物を攪拌し、15分間135 でマイクロ波により加熱した。この混合物を冷却し、次いで炭酸ナトリウム (100 mg、0.94 mmol)、1-ブロモ-3-(メチルスルホニルメチル)ベンゼン (74 mg、0.30 mmol) および水 (0.5 mL) で処理した。窒素気流を10分間反応混合物に通し、テトラキストリフェニルホスフィン (10 mg) を加えた。この混合物をマイクロ波により10分間135 で加熱した。混合物を冷却し、50%水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL) で処理した。混合物をマイクロ波により10分間135 で加熱し、次いで室温まで冷却した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣をTFA (3 mL) に溶解した。得られた溶液を室温で1時間放置した。この溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物をSCXカラムを用いてイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。カラムをメタノールで洗浄した後、生成物を充填し、所望の生成物を、メタノール中の2Mアンモニアを用いてカラムから溶出した。純粋な画分を蒸発乾固させ、粗生成物を茶色の発泡体として得た。この物質を、溶出液として水 (0.1%アンモニア含有) およびアセトニトリルの混合物を極性を減少させながら用いて、分取LCMS (Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm) により精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させ、4-(4-(3-(メチルスルホニルメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン (16 mg、15%) をベージュ色の固形物として得た。

10

20

¹H NMR (399.9 MHz、DMSO-d₆) 1.77 - 1.86 (2H、m)、2.23 - 2.34 (2H、m)、2.94 (3H、s)、3.85 - 3.95 (2H、m)、4.27 - 4.36 (2H、m)、4.55 (2H、s)、6.62 - 6.65 (1H、m)、7.16 - 7.18 (1H、m)、7.26 (1H、t)、7.30 - 7.36 (1H、m)、7.38 - 7.43 (1H、m)、7.47 - 7.54 (2H、m)、8.05 (2H、br s)、8.15 (1H、s)、11.65 (1H、s) ;
M/z : [M+H]⁺ 502

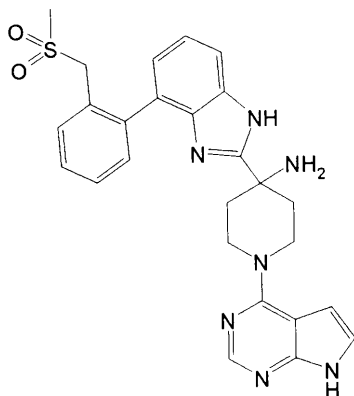
【0535】

(実施例116)

4-(4-(2-(メチルスルホニルメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

30

【化161】



40

標題化合物は、1-ブロモ-3-(メチルスルホニルメチル)ベンゼンの代わりに1-ブロモ-2-(メチルスルホニルメチル)ベンゼンを用いて実施例115に記載の方法にしたがって合成された。

¹H NMR (399.9 MHz、DMSO-d₆) 1.73 - 1.82 (2H、d)、2.16 - 2.27 (2H、m)、2.52 (3H、DMSOシグナルにより不明瞭)、3.81 - 3.92 (2H、m)、4.22 - 4.31 (2H、m)、4.46 (2H

50

、s)、6.61(1H、d)、7.09(1H、d)、7.16(1H、d)、7.24(1H、t)、7.38-7.64(5H、m)、8.13(1H、s)、11.65(1H、br s);

M/z: [M+H]⁺ 502。

【0536】

生物学的活性

(実施例117)

P K A キナーゼ阻害活性 (I C ₅₀) の測定

本発明の化合物の P K 阻害活性は、アップステートバイオテクノロジー (Upstate Biotechnology) 社製の P K A 触媒ドメイン (# 14 - 440) および基質としてアップステートバイオテクノロジー社製の 9 残基 P K A 特異的ペプチド (G R T G R R N S I) (# 12 - 257) を用いて試験可能である。最終濃度が 1 n M の酵素を、20 m M M O P S (p H 7 . 2)、40 μ M A T P / ³³P - A T P および 50 m M の基質を含む緩衝剤中で用いる。最終 D M S O 濃度が 2 . 5 % になるまで化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) 溶液に加える。反応を 20 分間進行させた後、過剰量のオルトリン酸を加えて活性を停止させる。次いで未反応の ³³P - A T P は、ミリポア (Millipore) M A P H フィルタープレートでリン酸化タンパク質から分離される。このプレートを洗浄し、シンチラントを加え、パッカードトップカウント (Packard Topcount) でプレートのカウントを行なう。

P K A 活性の阻害率 (%) を算出し、プロットすることで、P K A 活性を 50 % 阻害するのに必要な試験化合物の濃度 (I C ₅₀) を求める。

上記のプロトコルに従って、実施例 1、2、3、4、6、8、12、17、18、35 および 37 の化合物の I C ₅₀ 値は 1 μ M 未満であることが分かった。

【0537】

(実施例118)

P K B キナーゼ阻害活性 (I C ₅₀) の測定

アンジェルコビッチ (Andjelkovic) ら (「モレキュラー・アンド・セルラーバイオロジー (Mol. Cell. Biol.)」、19、5061 - 5072 (1999年)) の記載に基本的に従って、P K B - P I F として記載されヤン (Yang) ら (「ネイチャー・ストラクチャルバイオロジー (Nature Structural Biology)」、9、940 - 944 (2002年)) により詳細に記載される融合タンパク質を用いて、化合物によるプロテインキナーゼ B (P K B) 活性の阻害を求めることが可能である。ヤンらにより記載されるようにタンパク質は精製され P D K 1 で活性化される。カルビオケム (Calbiochem) 社から入手のペプチド A K T i d e - 2 T (H - A - R - K - R - E - R - T - Y - S - F - G - H - H - A - O H) (# 123900) を基質として用いる。最終濃度が 0 . 6 n M の酵素を、20 m M M O P S (p H 7 . 2)、30 μ M A T P / ³³P - A T P および 25 μ M の基質を含む緩衝剤中で用いる。最終 D M S O 濃度が 2 . 5 % になるまで化合物を D M S O 溶液に添加する。反応を 20 分間進行させた後、過剰量のオルトリン酸を添加して活性を停止させる。反応混合物をリン酸セルロースフィルタープレートに移す。プレート上でペプチドが結合し、用いられなかった A T P は洗浄されて除去される。洗浄後、シンチラントを加え、組み込まれている活性をシンチレーションカウントにより測定する。

P K B 活性の阻害率 (%) を算出し、プロットすることで、P K B 活性を 50 % 阻害するのに必要な試験化合物の濃度 (I C ₅₀) を求める。

上記のプロトコルに従って、実施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、17、18、19、20、34、36、37、39 および 41 の化合物の I C ₅₀ 値は 0 . 1 μ M 未満であり、実施例 33、35、38 および 40 の化合物の I C ₅₀ 値は 1 μ M 未満であることが分かった。

【0538】

(実施例119)

細胞外 M D A - M B - 468 ヒト乳がん G S K - 3 リン酸化アッセイ

10

20

30

40

50

このアッセイは、Acumen Explorer 蛍光プレートリーダー技術を使用して評価される、細胞のPKB (Akt) 活性の代理マーカーとしての、試験化合物のグリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 ベータ (GSK - 3) におけるセリン - 9 残基のリン酸化阻害能を測定する。MDA - MB - 4 6 8 ヒト乳がん細胞株 (LGCプロモケム (LGC Promochem) 社、テディントン、ミドルセックス、英国、カタログ番号HTB - 1 3 2) を 1 0 % 加熱不活性化ウシ胎仔血清 (FCS ; シグマ (Sigma) 社、プール、ドーセット、英国、カタログ番号F 0 3 9 2) と 1 % L - グルタミン (ギブコ (Gibco) 社、カタログ番号2 5 0 3 0 - 0 2 4) とを含むダルベッコ変性イーグル培地 (DMEM ; インビトロゲン社 (Invitrogen Limited)、ペイズリー、英国、カタログ番号1 1 9 6 6 - 0 2 5) 中 3 7 . 5 % CO₂ で最大 7 0 ~ 9 0 % の密集度まで通例通りに維持した。

10

【 0 5 3 9 】

リン酸化アッセイのため、細胞はトリプシン - EDTA (インビトロゲン社 (Invitrogen Limited)、カタログ番号2 5 3 0 0 - 0 6 2) を用いて培養瓶から分離し、1 0 0 μ l の完全増殖培地中で1 ウェル当たり細胞 5 0 0 0 個の密度で、黒色で透明底のコーニングコスター (Corning Costar) ポリスチレン 9 6 ウェルプレート (フィッシャーサイエンティフィック (Fisher Scientific) 社、英国、ラフバラ、レスターシャー、英国 ; カタログ番号3 9 0 4 およびDPS - 1 3 0 - 0 2 0 K) のウェルに播種した。細胞は 3 7 . 5 % CO₂ で一晩培養して付着させた。

【 0 5 4 0 】

2 日目、細胞を試験化合物で処理し、3 7 . 5 % CO₂ で 2 時間培養した。試験化合物は、DMSO 中の 1 0 m M 原液として調製され、非接触 (アッセイウェルへの直接的な 2 . 5 n l 液滴の複数回の音響分配) ECHO 薬注技術 (ラブサイト社 (Labcyte Inc.)、サニーヴェール、カリフォルニア州、米国) を用いて、試験ウェルへ必要な濃度まで直接投与された。各プレートは試験化合物を有さないコントロールウェルを有していた。

20

【 0 5 4 1 】

次いで 2 0 μ l の固定用緩衝液 (1 0 % ホルムアルデヒドを含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) ; シグマ (Sigma) 社、カタログ番号F 1 6 3 5) を各ウェルに加え、1 . 6 % の最終ウェル濃度にした。次いでプレートを 3 0 分間室温で培養し、その後固定液を除去した。2 5 0 μ l の PBS で各ウェルを一回洗浄し、次いで 5 0 μ l の PBS を各ウェルに加えた。次いで PBS を吸引 (aspirate) し、5 0 μ l の透過性化 / ブロッキング溶液 (0 . 5 % Tween 2 0 含有 PBS (シグマ (Sigma) 社 ; カタログ番号P 5 9 2 7) および 5 % マーベル (Marvel) ミルクパウダー (アンドリュースファーマシー社 (Andrews Pharmacy Ltd)、マックルズフィールド、チェシャー、英国 ; カタログ番号A P C 1 0 0 1 9 9) で各ウェルを培養することにより細胞を室温で 1 時間透過化およびブロックし、その後染色した。

30

【 0 5 4 2 】

透過性化 / ブロッキング溶液の除去に続いて、ブロッキング溶液 (5 % マーベルおよび 0 . 0 5 % Tween / ポリソルベート 2 0 を含む PBS) 中で 1 : 4 0 0 に希釈された 5 0 μ l の一次抗ホスホ - GSK - 3 抗体 (セルシグナリングテクノロジー (Cell Signalling Technology) (ニューイングランドバイオラボ社 (New England Biolabs (UK) Ltd.)、ヒッチン、ハートフォードシャー、英国 ; カタログNo . 9 3 3 6 を各ウェルに加え 4 時間で一晩培養した。

40

【 0 5 4 3 】

各ウェルを 2 5 0 μ l の洗浄緩衝液 (0 . 0 5 % ポリソルベート 2 0 を含む PBS) 中で 3 回洗浄し、ブロッキング溶液中で 1 : 7 5 0 に希釈された 5 0 μ l の蛍光標識抗ウサギアレクサフルオル (Alexa Fluor) 4 8 8 二次抗体 (モレキュラープローブ (Molecular Probes)、インビトロゲン社 (Invitrogen Limited)、カタログ番号A 1 1 0 0 8) で細胞を 1 時間室温で培養した。プレートを 2 5 0 μ l の洗浄緩衝液中で 3 回洗浄し、5 0 μ l の PBS を含んで 4 時間で必要となるまで保存した。

【 0 5 4 4 】

50

プレートは、アキュメンエクスプローラー (Acumen Explorer) プレートリーダーを用いて分析され、リン酸化 - GSK - 3 の量を表わす蛍光シグナルレベルを定量した。活性化化合物は、各アッセイに関して最大量 (非投与) のコントロールに対してホスホ - GSK - 3 のリン酸化の減少を引き起こした。これは1ウェル当たりのリン酸化された物の数により測定され、これによりPKB (Akt) 阻害剤の有効性が決定できる。

【0545】

IC₅₀の計算：IC₅₀とは、最大 (化合物なし) および最小 (過剰量の化合物) 応答のコントロールデータ間で化合物により影響を受ける活性の範囲にわたって50%の効果を得るのに必要な化合物の濃度である。IC₅₀値は、最小応答をゼロとして4パラメーターロジスティック曲線フィッティング方程式モデル (4 parameter logistic curve fit equation model) にバックグラウンドを補正した用量応答アッセイのデータをフィッティングすることにより決定した。これはオリジン (Origin) グラフ作成ソフトウェアパッケージ (オリジンラボ社 (OriginLab Corporation)、ノーザンプトン、マサチューセッツ州、米国) で動く自社で開発したアルゴリズムを使用して行なった。

10

【0546】

本発明の化合物は、上記アッセイ中で試験され平均IC₅₀値は下記表に示される。別途記載が無ければ、データは実施例の標題化合物のものである。

【表 1 4】

| 実施例番号 | 細胞 p G S K 3 b I C ₅₀ (μ M) | |
|-------|--|----|
| 6 | 0. 5 6 | |
| 7 | 0. 9 4 | |
| 1 1 | 0. 1 6 | |
| 1 3 | 0. 6 6 | |
| 1 7 | 0. 3 2 | |
| 2 1 | 0. 2 5 | |
| 2 2 | 0. 7 7 | 10 |
| 4 4 | 0. 1 2 | |
| 4 5 | 0. 0 8 7 | |
| 4 6 | 0. 0 9 7 | |
| 4 7 | 0. 1 7 | |
| 4 8 | 0. 2 1 | |
| 5 0 | 0. 4 8 | |
| 5 1 | 0. 8 | |
| 5 2 | 1. 3 | |
| 5 3 | 1. 8 | 20 |
| 5 4 | > 2. 6 | |
| 5 5 | 2. 9 | |
| 5 6 | 5. 5 | |
| 5 7 | > 2. 1 | |
| 5 8 | 1. 4 | |
| 5 9 | 1. 9 | |
| 6 0 | 8. 6 | |
| 6 1 | 0. 6 2 | |
| 6 2 | 0. 5 8 | |
| 6 3 | > 0. 9 6 | 30 |
| 6 4 | 0. 3 8 | |
| 6 5 | 0. 4 2 | |
| 6 9 | 1. 6 | |
| 7 0 | 1. 6 | |
| 7 1 | 2. 5 | |
| 7 2 | 3 | |
| 7 3 | 3. 3 | |
| 7 4 | 3. 7 | |
| 7 5 | 5. 1 | 40 |
| 7 6 | 6. 4 | |
| 7 7 | 1 2 | |
| 7 8 | 1 6 | |
| 7 9 | 0. 0 8 5 | |
| 8 0 | 0. 0 6 4 | |
| 8 1 | 0. 1 4 | |
| 8 2 | 0. 1 2 | |

| 実施例番号 | 細胞 p G S K 3 b I C ₅₀ (μM) | |
|-------|---------------------------------------|----|
| 83 | 0.047 | |
| 85 | 0.35 | |
| 86 | 0.13 | |
| 87 | 0.22 | |
| 88 | 0.052 | |
| 91 | 0.052 | |
| 92 | 0.033 | |
| 93 | 0.25 | 10 |
| 94 | 0.047 | |
| 95 | 0.049 | |
| 96 | 0.044 | |
| 97 | 0.085 | |
| 98 | 0.18 | |
| 99 | 0.015 | |
| 100 | 0.014 | |
| 101 | 0.0093 | |
| 34D | 0.086 | 20 |
| 42&84 | <0.031 | |
| 66G | 0.11 | |
| 67B | 0.062 | |
| 68B | 0.46 | |
| 68D | 2.4 | |
| 89E | 0.081 | |
| 103 | 0.033 | |
| 104 | 0.12 | |
| 105 | 0.2 | 30 |
| 106 | 0.052 | |
| 108 | 0.35 | |
| 109 | 0.65 | |
| 110 | 0.49 | |
| 111 | 0.11 | |
| 112 | 0.3 | |
| 113 | 0.038 | |
| 115 | 0.27 | |
| 116 | 0.047 | 40 |

特定の I C₅₀ 値が明白な異常値であると考えられる (すなわち同一の化合物に関する他の 2 つの I C₅₀ データセットの約 3 倍以内ではない) 場合、この I C₅₀ 値は平均 I C₅₀ 値の計算には含まれなかった。

【0547】

(実施例 120)

抗増殖活性

多くの細胞株における細胞増殖を阻害する化合物の能力を測定することにより、本発明の化合物の抗増殖活性が測定される。細胞増殖の阻害はアラマーブルーアッセイ (ノシアリ (Nociari, M.M)、シャレフ (Shalev, A.)、ベナイアス (Benias, P.)、ルッソ (Russo, C.)、*「ジャーナル・オブ・イミュノロジカルメソッズ (Journal of Immunologica*

l Methods)」、1998年、213、157-167)を用いて測定される。前記方法はレザズリンをその蛍光産物レゾルフィンへ還元する生細胞の能力に基づいている。各増殖アッセイにおいては、細胞を96ウェルプレートにプレATINGし、16時間培養後、さらに72時間阻害剤化合物を加える。培養期間の終了時に10%(v/v)アラマープルーを加え、さらに6時間培養後、535 nM ex / 590 nM emにより蛍光産物を調べる。非増殖細胞アッセイの場合には、細胞を96時間集密状態で維持してから、さらに72時間阻害剤化合物を加える。生細胞の数を前記のようにアラマープルーアッセイで調べる。細胞株は全てE C A C C (ヨーロッパアンコレクション・オブ・セルカルチャー (European Collection of cell Cultures)) またはA T C Cから入手される。

具体的には、本発明の化合物はヒト前立腺癌由来のP C 3細胞株 (A T C C レファレンス: C R L - 1 4 3 5) に対して試験された。本発明の多くの化合物がこのアッセイで25 μM未満のI C₅₀値を有すると分かり、好ましい化合物は15 μM未満のI C₅₀値を有する。

【0548】

(実施例121)

h E R G 活性に関するアッセイ

h E R G K⁺ イオンチャネルに対する本発明の化合物の活性は、ブリッジランド - テーラー (M.H. Bridgland-Taylor) らによる論文「ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・アンド・トキシコロジカルメソッズ (Journal of Pharmacological and Toxicological Methods)」、54 (2006年)、189-199に記載のアッセイを用いて測定された。

h E R G アッセイで試験した化合物の大部分が10 μMより大きいI C₅₀値を有し、いくらかのものは50 μMより大きいI C₅₀値を有していた。

【0549】

医薬製剤

(実施例122)

(i)錠剤製剤

式(I)の化合物を含有する錠剤組成物は、化合物50 mgと、希釈剤としてのラクトース(BP)197 mgと、滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウム3 mgとを混合し、公知の方法で打錠することにより製造される。

【0550】

(ii)カプセル製剤

カプセル製剤は、式(I)の化合物100 mgとラクトース100 mgとを混合し、得られた混合物を標準的な不透明硬ゼラチンカプセルに充填することにより製造される。

【0551】

(iii)注射用製剤I

注射投与用の非経口組成物は、式(I)の化合物(例えば、塩形態で)を、10%プロピレングリコールを含有する水に溶解し、活性化合物濃度1.5重量%とすることにより製造することができる。次いでこの溶液をろ過除菌し、アンプルに充填し、密閉する。

【0552】

(iv)注射用製剤II

注射用の非経口組成物は、式(I)の化合物(例えば、塩形態で)(2 mg/ml)およびマンニトール(50 mg/ml)を水に溶解し、溶液をろ過滅菌し、密封可能な1 mlバイアルまたはアンプルへ充填することにより製造される。

【0553】

(v)注射用製剤III

注射または点滴によるiv送達用の製剤は、水に式(I)の化合物(例えば、塩形態で)を20 mg/mlで溶解することにより製造できる。次いで、バイアルを密封し、オートクレーブ処理により滅菌する。

【0554】

10

20

30

40

50

(v i) 注射用製剤 I V

注射または点滴による i v 送達用の製剤は、緩衝剤（例えば、0.2 M 酢酸 p H 4.6）を含有した水に式 (I) の化合物（例えば、塩形態で）を 20 mg / ml で溶解することにより製造できる。次いで、バイアルを密封し、オートクレーブ処理により滅菌する。

【0555】

(v i i) 皮下注射用製剤

式 (I) の化合物と医薬用コーン油とを混合し濃度を 5 mg / ml とすることにより皮下投与用組成物を調製する。得られた組成物を殺菌し適切な容器に充填する。

【0556】

(v i i i) 凍結乾燥製剤

式 (I) の処方化合物のアリコートに 50 ml バイアルへ入れ凍結乾燥する。凍結乾燥の間、-45℃ でワンステップ凍結プロトコルを用いて組成物を凍結する。温度をアニーリングのために -10℃ に上げ、次いで低下させて -45℃ で凍結し、次いで約 3400 分かけて +25℃ で一次乾燥させ、徐々に 50℃ まで昇温して二次乾燥を行う。一次乾燥および二次乾燥中の圧力は 80 ミリトルに設定する。

【0557】

均等

上記の実施例は、本発明を説明する目的で記載したものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。上記に記載し、また、実施例で示す本発明の特定の実施形態に対して、本発明の原理から逸脱することなく、多くの改変および変更をなし得ることは容易に明らかである。このような改変および変更は総て本願に含まれるものとする。

【配列表】

[2010514675000001.app](#)

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月24日(2009.8.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

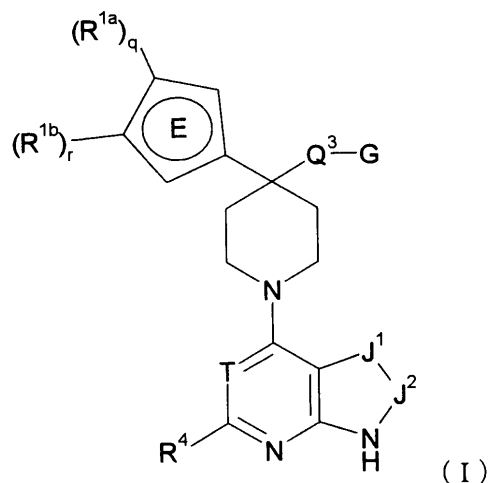
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物またはその塩、溶媒和物、互変異性体、もしくは N - オキシド：

【化1】



[式中、環 E は、O、N および S から選ばれる 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリール環であり（但し、N 以外のヘテロ原子は 1 個以下であってもよい）；

q および r は、それぞれ 0 または 1 であり；

T は、N または基 CR^5 であり；

$J^1 - J^2$ は、 $N = C(R^6)$ 、 $(R^7)C = N$ 、 $(R^8)N - C(O)$ 、 $(R^8)_2 C - C(O)$ 、 $N = N$ および $(R^7)C = C(R^6)$ から選ばれる基を表し；

Q^3 は、結合であるか 1 ~ 3 個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、ここで前記リンカー基の炭素原子は、フッ素およびヒドロキシから選ばれる 1 個以上の置換基を場合により有してもよく（但し、存在する場合は前記ヒドロキシ基は、G 基に対して位の炭素原子には位置しない）；

G は、 NR^2R^3 、CN および OH から選ばれ；

R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって、それぞれ水素または置換基 R^{10} であるか、あるいは R^{1a} および R^{1b} はこれらが結合する炭素原子またはヘテロ原子と共に、5 または 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し、ここで前記アリアルまたはヘテロアリアル環は、1 個以上の置換基 R^{10} で置換されていてもよく（但し、 R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ水素または R^{10} である場合、ヘテロアリアル環 E はチオフェンまたはフラン環以外である）；

R^2 および R^3 は独立して、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから選ばれ、前記ヒドロカルビルおよびアシル基は、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシ、単環式もしくは二環式アリアル基、および単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよく；あるいは、

R^2 および R^3 はこれらが結合する窒素原子と共に、イミダゾール基と、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基とから選ばれる環式基を形成し；あるいは、

R^2 および R^3 のうち一方は、これらが結合する窒素原子および基 Q^3 からの 1 個以上の原子と共に、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基を形成し；ならびに、

R^4 、 R^6 および R^8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノ、 $CONH_2$ 、 CF_3 および NH_2 から選ばれ；

R^5 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノ、および CF_3 から選ばれ；ならびに

R^{10} は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ - C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれ、ここで R^a は、結合、O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ - C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビルから選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1 C(X^2)X^1$ により場合により置換されていてもよく；

R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれ；ならびに

X^1 は O、S、または NR^c であり、 X^2 は = O、= S または = NR^c である。]

【請求項 2】

$J^1 - J^2$ が基 $N = C(R^6)$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$J^1 - J^2$ が基 $(R^7)C = N$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$J^1 - J^2$ が基 $(R^8)N - C(O)$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

$J^1 - J^2$ が基 $(R^8)_2 C - C(O)$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

$J^1 - J^2$ が基 $(R^7) C = C(R^6)$ であり、ここで (i) R^6 は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、 R^7 は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる、あるいは (ii) R^6 は、水素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれ、 R^7 は、水素、臭素、塩素、フッ素およびメチルから選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Q^3 が結合または基 $(CH_2)_a$ であり、ここで a は 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

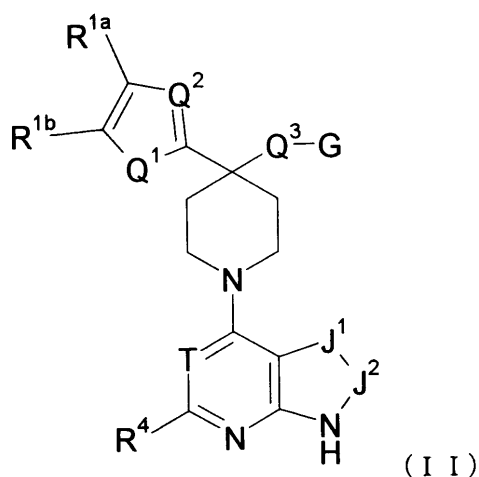
【請求項 8】

G が $NR^2 R^3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

一般式 (II) で表される請求項 1 に記載の化合物またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくは N -オキシド：

【化 2】



[式中、 T は、 N または CR^5 基であり；

$J^1 - J^2$ は、 $N = C(R^6)$ 、 $(R^7) C = N$ 、 $(R^8) N - C(O)$ 、 $(R^8)_2 C - C(O)$ 、 $N = N$ および $(R^7) C = C(R^6)$ から選ばれる基を表し；

Q^1 は、 NH 、 S または O であり；

Q^2 は、 N または CH であり；

Q^3 は、結合であるか 1 ~ 3 個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、ここで前記リンカー基の炭素原子は、フッ素およびヒドロキシから選ばれる 1 個以上の置換基を場合により有してもよく（但し、存在する場合にはヒドロキシ基は、 G 基に対して 1 位の炭素原子には位置しない）；

G は、 $NR^2 R^3$ 、 CN および OH から選ばれ；

R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって、それぞれ水素または置換基 R^{10} であるか、あるいは R^{1a} および R^{1b} はこれらが結合する炭素原子と共に、6 員アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し、ここで前記アリアルまたはヘテロアリアル環は、1 個以上の置換基 R^{10} で置換されていてもよく（但し、 Q^1 が S または O であり、 R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ水素または R^{10} である場合、 Q^2 は N である）；

R^2 および R^3 は独立して、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから選ばれ、ここで前記ヒドロカルビルおよびアシル基は、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシ、単環式もしくは二環式アリアル基、および単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよく；あるいは、

R^2 および R^3 はこれらが結合する窒素原子と共に、イミダゾール基と、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ

環式基とから選ばれる環式基を形成し；あるいは、

R^2 および R^3 のうち一方は、これらが結合する窒素原子および基 Q^3 からの 1 個以上の原子と共に、4 ~ 7 環員を有し O および N から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式ヘテロ環式基を形成し；ならびに、

R^4 、 R^6 および R^8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノ、 $CONH_2$ 、 CF_3 および NH_2 から選ばれ；

R^5 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノおよび CF_3 から選ばれ；ならびに

R^{10} は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ - C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 $R^a - R^b$ から選ばれ、ここで R^a は、結合、O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ - C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビルから選ばれ、ここで前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1 C(X^2)X^1$ により場合により置換されていてもよく；

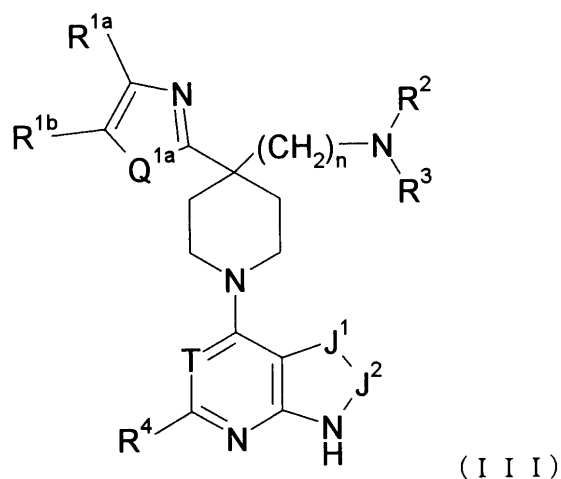
R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれ；ならびに

X^1 は、O、S または NR^c であり、 X^2 は、=O、=S または = NR^c である。]

【請求項 10】

式 (III) :

【化 3】

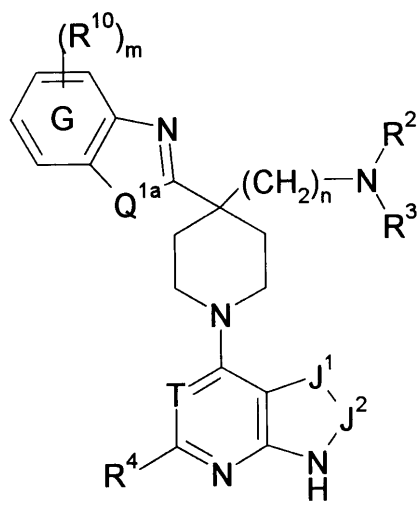


(式中、 Q^{1a} は NH または O であり；n は 0、1 または 2 であり； R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、T、 J^1 および J^2 は先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりである) で表される請求項 9 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド。

【請求項 11】

式 (IV) :

【化 4】

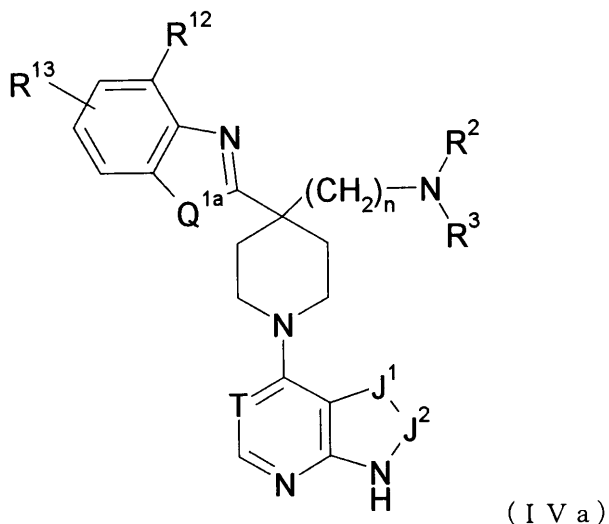


(式中、 Q^{1a} はNHまたはOであり；環Gはベンゼンまたはピリジン環であり；mは0、1または2であり；nは0、1または2であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、T、 J^1 および J^2 は先行する請求項のいずれか1項で定義されたとおりである) で表される請求項10に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキシド。

【請求項12】

式(IVa)で表される請求項11に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキシド：

【化 5】



(式中、 R^{12} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ-C₁₋₄-アルキルアミノまたはジ-C₁₋₄-アルキルアミノ（前記モノ-C₁₋₄-アルキルアミノおよびジ-C₁₋₄-アルキルアミノ基のC₁₋₄-アルキル部分は、ヒドロキシ（-ヒドロキシ以外）、C₁₋₂アルコキシ、アミノ、モノ-C₁₋₂-アルキルアミノ、ジ-C₁₋₂-アルキルアミノ、C₁₋₂アシルアミノにより置換されていてもよい）；
- ・置換されていてもよいC₁₋₄アルキル（例えば、メチル）；

・置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）基（前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、 C_{1-2} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノおよび C_{1-4} アシルアミノから選ばれる）；ならびに

・基 $(CH_2)_t - R^{CYC}$ から選ばれ、ここで t は 0、1 または 2 であり；

R^{CYC} は：

・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノまたは C_{1-4} アシルアミノにより置換されていてもよい 5 ~ 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環；あるいは

・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい 3 ~ 7 員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環であり；かつ

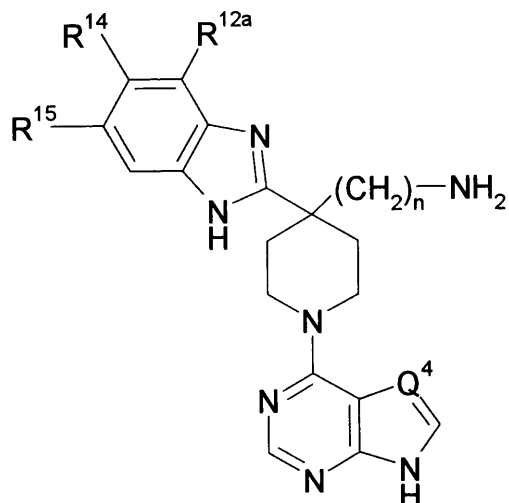
R^{13} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・シアノ；
- ・トリフルオロメチル；
- ・トリフルオロメトキシ；
- ・ジフルオロメトキシ；
- ・アミノ；
- ・メチルアミノ；
- ・ジメチルアミノ；
- ・メチル；および
- ・メトキシから選ばれる。)。

【請求項 13】

式 (IVb)：

【化 6】



(IVb)

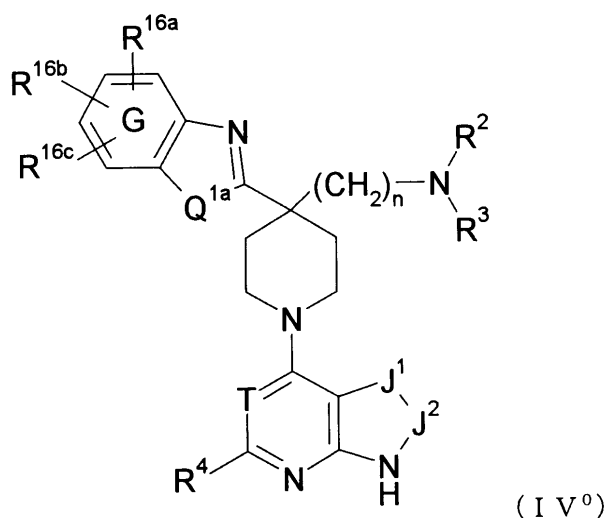
（式中、 Q^4 は N または CH であり； n は 0 または 1 であり； R^{12a} は、水素、フッ素および塩素から選ばれ； R^{14} は、水素、フッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選ば

れ； R^{15} は、水素およびフッ素から選ばれる（但し、 R^{12a} 、 R^{14} および R^{15} の少なくとも一つは水素である。）で表される請求項 10 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド。

【請求項 14】

式 (IV⁰) で表される請求項 10 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド：

【化 7】



（式中、 n 、 T 、 $J^1 - J^2$ 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりであり、 Q^{1a} は NH または O であり、 R^{16a} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素、塩素および臭素）；
- ・シアノ；
- ・アミノ；
- ・モノ - C_{1-4} - アルキルアミノまたはジ - C_{1-4} - アルキルアミノ（前記モノ - C_{1-4} - アルキルアミノおよびジ - C_{1-4} - アルキルアミノ基の C_{1-4} - アルキル部分は、ヒドロキシ（ - ヒドロキシ以外）、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノ - C_{1-2} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-2} - アルキルアミノ、 C_{1-2} アシルアミノにより置換されていてもよい）；
- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）；
- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシ）基；
- ・置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ（前記 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルチオ基に関する任意の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシ、 C_{1-2} アシルオキシ、 C_{1-2} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノおよび C_{1-4} アシルアミノから選ばれる）；
- ・基 $R^{cy'}$ ；
- ・基 $O - R^{cy'}$ ；
- ・基 $(O)_r - (CH_2)_t - R^{cy'}$ から選ばれ、ここで r は 0 または 1 であり、 t は 0、1 または 2 であり；

$R^{cy'}$ は：

- ・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノ、アミノスルホニル、モノ - C_{1-4} - アルキルアミノスルホニル、ジ - C_{1-4} -

アルキルアミノスルホニルまたは C_{1-4} -アルキルスルホニルより置換されていてもよい5～6員アリールまたはヘテロアリール環；あるいは

・ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、モノ- C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アシルアミノまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい3～7員非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環であり；

R^{16b} は：

- ・水素；
- ・ヒドロキシ；
- ・ハロゲン（例えば、フッ素および塩素）；
- ・シアノ；
- ・トリフルオロメチル；
- ・トリフルオロメトキシ；
- ・ジフルオロメトキシ；
- ・アミノ；
- ・ C_{1-4} アルキルアミノ；
- ・ジ- C_{1-4} アルキルアミノ；
- ・ C_{1-4} アルキル；および
- ・ C_{1-4} アルコキシから選ばれ；かつ

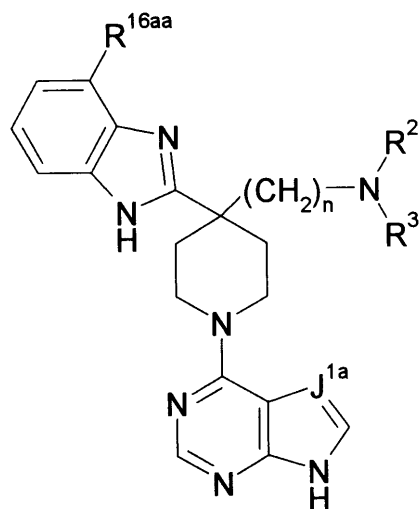
R^{16c} は：

- ・水素；
- ・フッ素；
- ・塩素；および
- ・メチルから選ばれる。)。

【請求項15】

前記化合物が式 (IV⁰⁰)：

【化8】



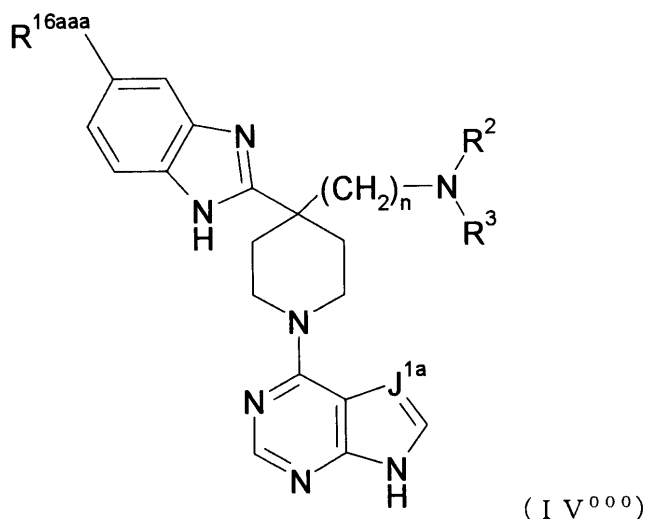
(IV⁰⁰)

(式中、 n 、 R^2 および R^3 は先行する請求項のいずれか1項で定義されたとおりであり； J^{1a} はCHまたはNであり； R^{16aa} は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリルおよびピラゾリルから選ばれる単環式芳香族基であり、これら各単環式芳香族基は、メトキシ、メチル、アミノスルホニル、メチルスルホニル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシにより置換されていてもよい)で表わされる化合物である請求項14に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキシド。

【請求項 16】

前記化合物が式 (IV⁰⁰⁰) :

【化 9】

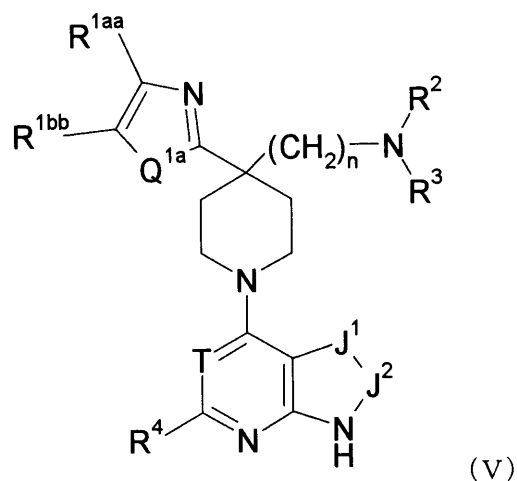


(式中、 n 、 R^2 および R^3 は先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりであり； J^{1a} は CH または N であり； R^{16aaa} は、水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、ジ- C_{1-2} アルキルアミノスルホニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルチオから選ばれる) で表わされる化合物である請求項 14 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド。

【請求項 17】

式 (V) :

【化 10】



(式中、 R^{1aa} は水素または置換基 R^{10} であり、 R^{1bb} は水素または置換基 R^{10} であり、 Q^{1a} は NH または O であり、 n は 0、1 または 2 であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、 T 、 J^1 および J^2 は先行する請求項のいずれか 1 項で定義されたとおりである) で表わされる請求項 10 に記載の化合物あるいはその塩、溶媒和物、互変異性体または N - オキシド。

【請求項 18】

塩、溶媒和物または N - オキシドの形態である先行する請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物であって：
薬剤で使用；あるいは
プロテインキナーゼ B が仲介する病態もしくは症状の予防または治療；あるいは
哺乳類における異常な細胞増殖または細胞死の異常な停止を含むもしくはそれに起因する
疾病または症状の治療；あるいは
プロテインキナーゼ B と前記化合物とを接触させることを含むプロテインキナーゼ B の阻
害方法における使用；あるいは
前記化合物を用いてプロテインキナーゼ B の活性を阻害することによる細胞過程（例えば
、細胞分裂）の修飾；あるいは
プロテインキナーゼ A が仲介する病態もしくは症状の予防または治療；あるいは
プロテインキナーゼ A と前記化合物とを接触させることを含む方法である、プロテインキ
ナーゼ A の阻害；あるいは
前記化合物を用いてプロテインキナーゼ A の活性を阻害することによる細胞過程（例えば
、細胞分裂）の修飾；あるいは
本明細書に開示の病態もしくは症状のいずれか 1 つの治療または予防；あるいは
（ i ）患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状がプロテ
インキナーゼ B に対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定す
べく患者をスクリーニングすること、および（ i i ）患者の疾病または症状がそのような
感受性を有することが示された場合に、その後、患者に前記化合物を投与することを含む
、プロテインキナーゼ B が仲介する病態または症状の診断および治療方法における使用；
あるいは
スクリーニングされ、プロテインキナーゼ B に対して活性を有する化合物による治療に感
受性のある疾病もしくは症状に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された
患者における病態または症状の治療あるいは予防；あるいは
（ i ）患者が罹患している、あるいは罹患している可能性のある疾病または症状がプロテ
インキナーゼ A に対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定
すべく患者をスクリーニングすること、および（ i i ）患者の疾病または症状がそのよう
な感受性を有することが示された場合に、その後、患者に前記化合物を投与することを含
む、プロテインキナーゼ A が仲介する病態もしくは症状の診断および治療方法における使
用；あるいは
スクリーニングされ、プロテインキナーゼ A に対して活性を有する化合物による治療に感
受性のある疾病もしくは症状に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された
患者における病態または症状の治療あるいは予防；あるいは
プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A のモジュレータ（例えば、阻
害剤）としての使用；あるいは
プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A の修飾（例えば、阻害）方法
であって、前記プロテインキナーゼ B および / またはプロテインキナーゼ A を（例えば、
細胞環境で、例えば、インピボで）前記化合物に接触させることを含む方法のための医薬
組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の新規化合物と薬学的に許容される担体とを含む
医薬組成物。

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/GB2007/050776 |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| INV. C07D471/04 C07D473/34 C07D487/04 C07D519/00 A61K31/437 A61K31/52 A61P35/00 | | |
| 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 practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data | | |
| G. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 2006/046024 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCER [GB]; CANC) 4 May 2006 (2006-05-04) Claims 1-105; Formula (I); examples 24-43, 95-97 | 1-120 |
| X | WO 99/65909 A (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application Claims 1-4; Formula (I); example 8 | 1-93 |
| P,X | WO 2007/084667 A (OSI PHARMACEUTICAL INC [US]; ARNOLD LEE D [US]; CHEN XIN [US]; DONG HA) 26 July 2007 (2007-07-26) Claims 1-13; Formula (I); page 42, lines 3-5; example 121 | 1-120 |
| <input 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 23 April 2008 | | Date of mailing of the international search report 06/05/2008 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2250 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Kirsch, Cécile |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/050776**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 96-99, 102-105, 107-108, 112-114 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/GB2007/050776

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2006046024 A | 04-05-2006 | AR 051342 A1 | 03-01-2007 |
| | | EP 1812004 A1 | 01-08-2007 |
| | | UY 29176 A1 | 31-05-2006 |
| WO 9965909 A | 23-12-1999 | AP 1157 A | 30-06-2003 |
| | | AT 270673 T | 15-07-2004 |
| | | AU 758427 B2 | 20-03-2003 |
| | | AU 4054599 A | 05-01-2000 |
| | | BG 65063 B1 | 31-01-2007 |
| | | BG 105122 A | 31-10-2001 |
| | | BR 9912171 A | 10-04-2001 |
| | | CA 2335186 A1 | 23-12-1999 |
| | | CN 1305479 A | 25-07-2001 |
| | | CZ 20004726 A3 | 13-03-2002 |
| | | DE 69918552 D1 | 12-08-2004 |
| | | DE 69918552 T2 | 04-11-2004 |
| | | DK 1087971 T3 | 11-10-2004 |
| | | EG 23758 A | 08-08-2007 |
| | | EP 1087971 A1 | 04-04-2001 |
| | | ES 2223172 T3 | 16-02-2005 |
| | | HK 1036800 A1 | 27-02-2004 |
| | | HR 20000886 A2 | 31-10-2001 |
| | | HU 0103472 A2 | 28-02-2002 |
| | | ID 27595 A | 12-04-2001 |
| | | IS 5721 A | 21-11-2000 |
| | | IS 5722 A | 21-11-2000 |
| | | JP 3497823 B2 | 16-02-2004 |
| | | JP 2002518394 T | 25-06-2002 |
| | | MA 26653 A1 | 20-12-2004 |
| | | NO 20006454 A | 15-02-2001 |
| | | NZ 508034 A | 28-11-2003 |
| | | OA 11571 A | 01-07-2004 |
| | | PL 345118 A1 | 03-12-2001 |
| | | PT 1087971 T | 29-10-2004 |
| SK 18992000 A3 | 06-08-2002 | | |
| TR 200003720 T2 | 21-03-2001 | | |
| TW 542834 B | 21-07-2003 | | |
| UA 63013 C2 | 15-03-2001 | | |
| ZA 9904003 A | 18-12-2000 | | |
| WO 2007084667 A | 26-07-2007 | AR 059098 A1 | 12-03-2008 |

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 K 31/52 (2006.01) | C 0 7 D 519/00 | 3 1 1 |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/519 | Z N A |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 K 31/52 | |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 K 31/4545 | |
| A 6 1 P 31/12 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 37/02 (2006.01) | A 6 1 P 31/12 | |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 3/04 (2006.01) | A 6 1 P 37/02 | |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/02 | |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01) | A 6 1 P 17/00 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 17/06 (2006.01) | A 6 1 P 13/12 | |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 17/04 (2006.01) | A 6 1 P 17/06 | |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 27/16 (2006.01) | A 6 1 P 17/04 | |
| A 6 1 P 31/22 (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | |
| A 6 1 P 31/18 (2006.01) | A 6 1 P 27/16 | |
| A 6 1 P 31/14 (2006.01) | A 6 1 P 31/22 | |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01) | A 6 1 P 31/18 | |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 31/14 | |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01) | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 21/00 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| A 6 1 P 19/00 (2006.01) | A 6 1 P 21/00 | |
| A 6 1 P 19/10 (2006.01) | A 6 1 P 27/02 | |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | 1 0 3 |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 19/00 | |
| C 1 2 N 15/09 (2006.01) | A 6 1 P 19/10 | |
| | A 6 1 P 19/02 | |
| | A 6 1 P 25/00 | |
| | C 1 2 N 15/00 | A |

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

(71)出願人 598176569

キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド

CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED

イギリス国 ロンドン ダブリューシー２エイ ３エヌエル サーディニアストリート サーディ

- ニアハウス
(74)代理人 100075812
弁理士 吉武 賢次
- (74)代理人 100091487
弁理士 中村 行孝
- (74)代理人 100094640
弁理士 紺野 昭男
- (74)代理人 100107342
弁理士 横田 修孝
- (74)代理人 100143971
弁理士 藤井 宏行
- (72)発明者 スティーブン、ジョン、ウッドヘッド
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、
パーク、436
- (72)発明者 マーティン、フレデリクソン
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、
パーク、436
- (72)発明者 クリストファー、ハムレット
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、
パーク、436
- (72)発明者 アンドリュー、ジェームス、ウッドヘッド
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、
パーク、436
- (72)発明者 マリヌス、レーンデルト、フェルドンク
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、
パーク、436
- (72)発明者 ハンナ、フィオナ、ソア
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、パーヌ、ロード、170
- (72)発明者 デイビッド、ウィンター、ウォーカー
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、23、スイ
ート、52
- (72)発明者 ピーター、ブラートン
イギリス国ウェルウィン、ガーデン、シティー、ペントリー、パーク、34
- (72)発明者 イアン、コリンズ
イギリス国サリー、サットン、コッツウォルド、ロード、15
- (72)発明者 クァイ、ミン、チュン
イギリス国サリー、サットン、コッツウォルド、ロード、15
- (72)発明者 ジョン、コールドウェル
イギリス国サリー、サットン、コッツウォルド、ロード、15
- (72)発明者 タティアナ、ファリア、ダ、フォンセカ、ムチャルディ
イギリス国サリー、サットン、コッツウォルド、ロード、15
- (72)発明者 リチャード、ウィリアム、アーサー、ルーク
イギリス国チェシャー、マックルズフィールド、アルダリー、パーク、アストラゼネカ、アール、
アンド、ディー、アルダリー
- (72)発明者 ズビグニュー、スタンリー、マトゥシエク
イギリス国チェシャー、マックルズフィールド、アルダリー、パーク、アストラゼネカ、アール、
アンド、ディー、アルダリー
- (72)発明者 アンドリュー、リーチ
イギリス国チェシャー、マックルズフィールド、アルダリー、パーク、アストラゼネカ、アール、
アンド、ディー、アルダリー

(72)発明者 ジェフリー、ジェームズ、モリス
イギリス国チェシャー、マックスフィールド、アルダリー、パーク、アストラゼネカ、アール、
アンド、ディー、アルダリー

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA02 CA11 HA14
4C050 AA01 BB08 CC04 DD10 EE03 FF01 GG04 HH04
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ08 KK01 LL01 PP05
PP13
4C072 MM01 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA16 ZA33 ZA34 ZA36 ZA40 ZA45 ZA59 ZA68 ZA70 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZC20
ZC35 ZC55

【要約の続き】

$_2C - C(O)$ 、 $N = N$ および $(R^7)C = C(R^6)$ であり； Q^3 は、結合であるかフッ素およびヒドロキシにより置換されていてもよい飽和 C_{1-3} 炭化水素リンカー基であり；Gは、 NR^2R^3 、CNまたはOHであり；mおよびnは、それぞれ0または1であり（但し $m + n$ は1または2であり、また環Eの隣接する環員がSまたはOである場合は、mまたはnはそれぞれ0である）； R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって、それぞれ水素または置換基 R^{10} であるか、あるいは R^{1a} および R^{1b} はこれらが結合する炭素原子またはヘテロ原子と共に、5または6員アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し、ここで前記アリアルまたはヘテロアリアル環は、1個以上の置換基 R^{10} で置換されていてもよく；ならびに R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^6 、 R^8 および R^{10} は請求項で定義されたとおりである。