

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5006047号
(P5006047)

(45) 発行日 平成24年8月22日(2012.8.22)

(24) 登録日 平成24年6月1日(2012.6.1)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 3 7
C O 7 D 487/14	(2006.01)	C O 7 D 487/14	C S P
C O 7 D 513/14	(2006.01)	C O 7 D 513/14	
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/4162	(2006.01)	A 6 1 K 31/4162	

請求項の数 28 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-547325 (P2006-547325)
(86) (22) 出願日	平成16年12月23日(2004.12.23)
(65) 公表番号	特表2007-526909 (P2007-526909A)
(43) 公表日	平成19年9月20日(2007.9.20)
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/043164
(87) 国際公開番号	W02005/063764
(87) 国際公開日	平成17年7月14日(2005.7.14)
審査請求日	平成19年12月18日(2007.12.18)
(31) 優先権主張番号	60/532, 252
(32) 優先日	平成15年12月23日(2003.12.23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	11/017, 915
(32) 優先日	平成16年12月22日(2004.12.22)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	599133646 セファロン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国ペンシルベニア州1935 5フレージャー・ピーオーボックス4011 ・ムーアズロード41
(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(72) 発明者	ハドキンス, ロバート・エル アメリカ合衆国ペンシルベニア州1942 5チエスターズプリングス・サドルブルツ クサークル430
(72) 発明者	レデイ, ダンドウ・アール アメリカ合衆国ペンシルベニア州1933 5ダウニングタウン・ストーンゲイトドラ イブ1321

最終頁に続く

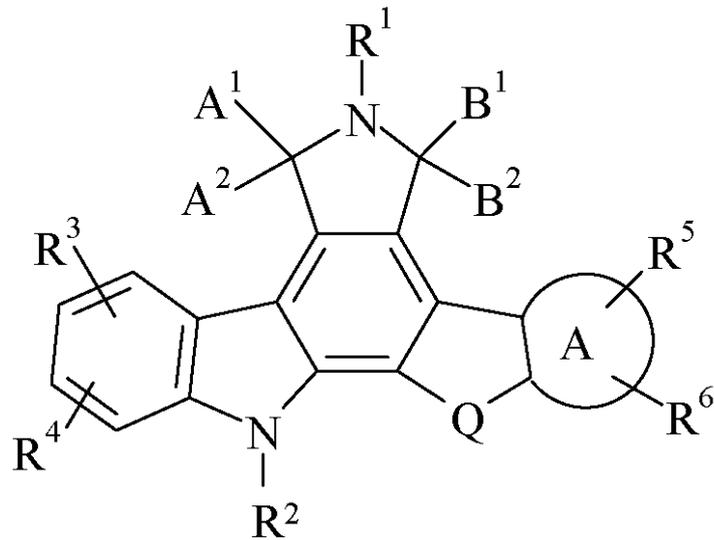
(54) 【発明の名称】 新規な縮合ピロロカルバゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の縮合ピロロカルバゾール化合物であって、

【化1】



I

式中、

環Aはそれに結合している炭素原子と一緒に：

(b) Qを含む環と共有される炭素原子を除いて1～2個の炭素原子を窒素原子に置き換えられる5員の芳香族環

から選択され、

A¹およびA²の両方はHであり、或いは共に結合して=O部分を形成し、

B¹およびB²の両方はHであり、或いは共に結合して=O部分を形成し、

ただしA¹およびA²またはB¹およびB²の少なくとも1つの対が=Oを形成し；

R¹はHまたは場合により置換されてもよいアルキルであり、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R²はH、C(=O)R^{2a}、C(=O)NR^{2c}R^{2d}、SO₂R^{2b}、CO₂R^{2b}、場合により置換されてもよいC₁₋₆アルキル、場合により置換されてもよいC₂₋₆アルケニル、場合により置換されてもよいC₂₋₆アルキニル、場合により置換されてもよいC₃₋₁₀シクロアルキルおよび-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい3～10員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R^{2a}は場合により置換されてもよいC₁₋₆アルキル、場合により置換されてもよいC₆₋₁₀アリール、OR^{2b}、NR^{2c}R^{2d}、(CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}およびO(CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}から選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R^{2b}はHおよび場合により置換されてもよいC₁₋₆アルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R^{2c}およびR^{2d}は各々独立してHおよび場合により置換されてもよいC₁₋₆アルキルから選択されるか、またはそれらが結合している窒素と一緒に場合により置換されてもよい3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R³、R⁴、R⁵およびR⁶の少なくとも1つはOR¹⁴、C(=O)R²²、CH=NR²⁶、NR¹¹C(=O)R²⁰、NR¹¹C(=O)OR¹⁵、OC(=O)R²⁰、OC(=O)NR¹¹R²⁰、O-(アルキレン)-R²⁴、Z¹-(C₁₋₆アルキレン)-R²³（ここでZ¹はCO₂、O₂C、NR¹¹C(=O)およびNR¹¹C

10

20

30

40

50

(=O)Oから選択される)、および(C₁~₆アルキレン)-Z²-(C₁~₆アルキレン)-R^{2 3}(ここでZ²はO、S(O)_y、C(=O)NR^{1 1}、NR^{1 1}C(=O)、NR^{1 1}C(=O)NR^{1 1}、OC(=O)NR^{1 1}、NR^{1 1}C(=O)Oから選択される)から選択され;ここで該アルキレン基は場合により1~3個のR^{1 0}基で置換されることができ、

他のR³、R⁴、R⁵またはR⁶部分は独立してH、R^{1 0}、場合により置換されてもよいC₁~₆アルキル、場合により置換されてもよいC₂~₆アルケニルおよび場合により置換されてもよいC₂~₆アルキニルから選択されることができ、ここで該場合による置換基は1~3個のR^{1 0}基で置換基であり;

Qは場合により置換されてもよいC₂アルキレンから選択され、ここで該場合による置換基は1~3個のR^{1 0}基であり;

R^{1 0}はC₁~₆アルキル、C₃~₁₀シクロアルキル、C₃~₁₀スピロシクロアルキル、C₆~₁₀アリール、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5~10員のヘテロアリール、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む3~10員のヘテロシクロアルキル、C₆~₁₀アリールアルコキシ、F、Cl、Br、I、CN、CF₃、NR^{2 7}AR^{2 7}B、NO₂、OR^{2 5}、OCF₃、=O、=NR^{2 5}、=N-OR^{2 5}、=N-N(R^{2 5})₂、OC(=O)NHR^{1 1}、O-Si(R^{1 6})₄、O-テトラヒドロピラニル、エチレンオキシド、NR^{1 6}C(=O)R^{2 5}、NR^{1 6}CO₂R^{2 5}、NR^{1 6}C(=O)NR^{2 7}AR^{2 7}B、NHC(=NH)NH₂、NR^{1 6}S(O)₂R^{2 5}、S(O)_yR^{2 5}、CO₂R^{2 5}、C(=O)NR^{2 7}AR^{2 7}B、C(=O)R^{2 5}、CH₂OR^{2 5}、(CH₂)_pOR^{2 5}、CH=NNR^{2 7}AR^{2 7}B、CH=NOR^{2 5}、CH=NR^{2 5}、CH=NNHCH(N=NH)NH₂、S(=O)₂NR^{2 7}AR^{2 7}B、P(=)(OR^{2 5})₂、OR^{1 3}および単糖から選択され、ここで単糖の各ヒドロキシル基は独立して非置換であるかまたはH、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルカルボニルオキシまたはC₁~₆アルキコシにより置換され;

R^{1 1}はHおよび場合により置換されてもよいC₁~₆アルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1~3個のR^{1 0}基であり;

R^{1 2}は場合により置換されてもよいC₁~₆アルキル、場合により置換されてもよいC₆~₁₀アリールおよび-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい5~10員のヘテロアリールから選択され、ここで該場合による置換基は1~3個のR^{1 0}基であり;

R^{1 3}はアミノ酸のカルボキシル基からヒドロキシル基を除去した後のアミノ酸の残基であり;

R^{1 4}は、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む置換された5~10員のヘテロアリールであり、ここでその置換基は1~3個のR^{1 0}基であり;

R^{1 5}は場合により置換されてもよいC₁~₆アルキルであり、ここで該場合による置換基は1~3個のR^{1 0}基であり;

R^{1 6}はHまたはC₁~₆アルキルであり;

R^{1 7}は場合により置換されてもよいC₁~₆アルキル、場合により置換されてもよいC₆~₁₀アリール、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい5~10員のヘテロアリール、場合により置換されてもよいC₃~₁₀シクロアルキルおよび-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい3~10員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1~3個のR^{1 0}基であり;

R^{1 8}はH、場合により置換されてもよいC₁~₆アルキル、場合により置換されてもよいC₆~₁₀アリール、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい5~10員のヘテロアリール、場

10

20

30

40

50

合により置換されてもよい3～10員のシクロアルキルおよび-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい3～10員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R¹⁹は場合により置換されてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい3～10員のヘテロシクロアルキルおよび-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい5～10員のヘテロアリールから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

10

R²⁰は置換されたC₆₋₁₀アリール、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む置換された5～10員のヘテロアリール、場合により置換されてもよいC₃₋₁₀シクロアルキルおよび-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい3～10員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R²¹はH、置換されたC₁₋₆アルキル、場合により置換されてもよいC₂₋₆アルケニル、場合により置換されてもよいC₂₋₆アルキニル、置換されたC₆₋₁₀アリール、置換されたC₇₋₁₀アリールアルキル、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む置換された5～10員のヘテロアリール、場合により置換されてもよいC₃₋₁₀シクロアルキルおよび-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい3～10員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

20

R²²は置換されたC₆₋₁₀アリールおよび-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む置換された5～10員のヘテロアリールから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R²³は場合により置換されてもよいC₂₋₆アルケニル、場合により置換されてもよいC₂₋₆アルキニル、場合により置換されてもよいC₆₋₁₀アリール、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい5～10員のヘテロアリール、場合により置換されてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい3～10員のヘテロシクロアルキル、OR²¹、O(CH₂)_pOR²¹、(CH₂)_pOR²¹、SR¹⁸、SOR¹⁷、SO₂R¹⁸、CN、N(R²⁰)₂、CHOH(CH₂)_pN(R¹¹)₂、C(=O)N(R¹⁸)₂、NR¹⁸C(=O)R¹⁸、NR¹⁸C(=O)N(R¹⁸)₂、C(=NR¹⁸)OR¹⁸、C(R¹²)=NOR¹⁸、NHOR²¹、NR¹⁸C(=NR¹⁸)N(R¹⁸)₂、NHCN、CONR¹⁸OR¹⁸、CO₂R¹⁸、OCOR¹⁷、OC(=O)N(R¹⁸)₂、NR¹⁸C(=O)OR¹⁷およびC(=O)R¹⁸から選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

30

40

R²⁴は場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいC₆₋₁₀アリール、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい5～10員のヘテロアリール、-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい3～10員のヘテロシクロアルキル、OR²¹、O(CH₂)_pOR²¹、(CH₂)_pOR²¹、SR¹⁹、SOR¹⁷、SO₂R¹⁸、CHOH(CH₂)_pN(R¹¹)₂、NR¹⁸C(=O)R¹⁸、NR¹⁸C(=O)N(R¹⁸)₂、C(=NR¹⁸)OR¹⁸、NHOR²¹、NR¹⁸C(=NR¹⁸)N(R¹⁸)₂、NHCN、C(=O)NR^{27A}R^{27B}、C(=O)NR¹⁸OR¹⁸、C(=O)NR¹¹N(R¹¹)₂、CO₂R¹⁸、OCOR¹⁷、OC(=O)N(R¹⁸)₂、NR¹

50

R^{17} 、および $C(=O)R^{18}$ から選択され、ここで該場合による置換基は 1 ~ 3 個の R^{10} 基から選択され；

R^{25} は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、-O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキルまたは -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり；

R^{26} は場合により置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキルおよび -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は 1 ~ 3 個の R^{10} 基であり；

R^{27A} および R^{27B} はそれらが結合している窒素と一緒に、-O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む場合により置換されてもよい 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで該場合による置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリールおよび -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され；

R^{28} は場合により置換されてもよい C_{7-18} アリールアルキルであり、ここで該場合による置換基は 1 ~ 3 個の R^{10} 基であり；

p は独立して 1、2、3 および 4 から選択され；

y は独立して 0、1 および 2 から選択されるものである、

式 I の縮合ピロロカルバゾール化合物、又はその立体異性体または製薬学的に許容される塩形態物。

【請求項 2】

Q が -CH₂-CH₂- である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A がピラゾリレンである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が H または C_{1-6} アルキルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が H、場合により置換されてもよい C_{1-6} アルキル、場合により置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、場合により置換されてもよい C_{2-6} アルキニルまたは場合により置換されてもよいシクロアルキルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が H または場合により置換されてもよいアルキルである請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも 1 つが OR^{14} 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{11}C(=O)R^{20}$ 、 $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{20}$ または $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{14} がベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリミジル、ピラジニルまたはトリアジニルであり； R^{22} が -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリール基であり； R^{20} が -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルまたは -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含むヘテロアリールであり； R^{23} が -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリールまたは -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり； R^{24} が -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり；そして R^{26} が -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、ここで各該 R^{14} 、 R^{22} 、 R^{20} 、

10

20

30

40

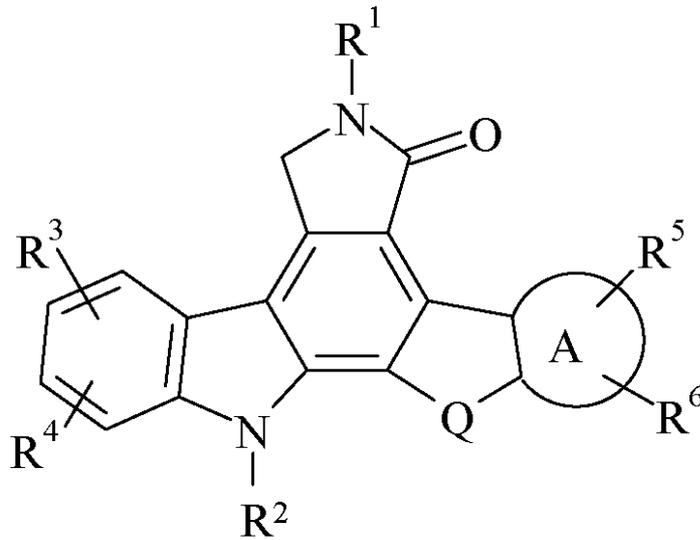
50

R^{23} 、 R^{24} および R^{26} 部分は 1 ~ 3 個の R^{10} 基で場合により置換されてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 II :

【化 3】



10

20

II

の構造を有する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が H、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 SO_2R^{2b} 、 CO_2R^{2b} 、場合により置換されてもよい C_{1-6} アルキル、場合により置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、場合により置換されてもよい C_{2-6} アルキニルまたは場合により置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキルである、請求項 9 に記載の化合物。

30

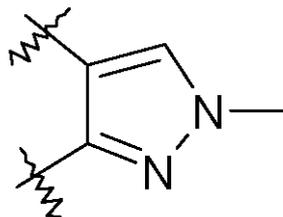
【請求項 11】

環 A がピラゾリレンである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

環 A が

【化 4】



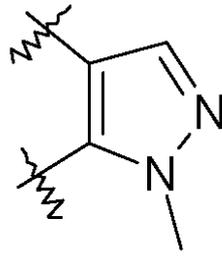
40

である請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

環 A が

【化5】



10

である請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

R^1 がHまたは C_{1-6} アルキルである請求項9に記載の化合物。

【請求項15】

Qが CH_2CH_2 である請求項9に記載の化合物。

【請求項16】

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つが OR^{14} (ここで R^{14} はベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリミジン、ピラジンまたはトリアジンである)、 $C(=O)R^{22}$ (ここで R^{22} は -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員のヘテロアリアル基である)、 $NR^{11}C(=O)R^{20}$ (ここで R^{20} は -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5~10員のヘテロアリアルである)、 $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{20}$ (ここで R^{20} は -O-、-S- 又は -N- から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む3~10員のヘテロシクロアルキルである)、または $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ (ここで R^{20} は C_{3-10} シクロアルキルである) であり、各該 R^{14} 、 R^{22} および R^{20} 部分は場合により1~3個の R^{10} 基で置換されてもよい、請求項9に記載の化合物。

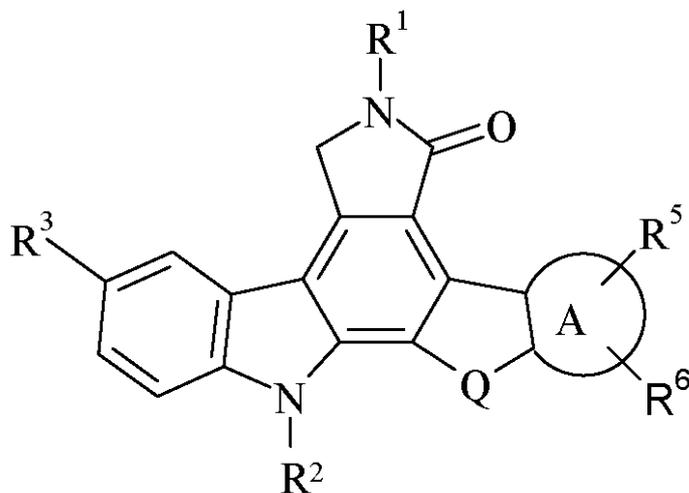
20

【請求項17】

式III:

30

【化6】



40

III

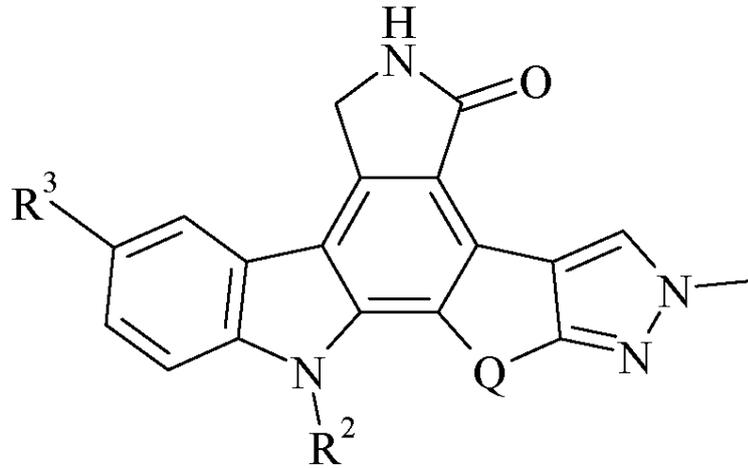
50

式中、環 A がピラゾリレンであり、そして R¹ が H または アルキル である、
の構造を有する請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 18】

式 V :

【化 8】



10

20

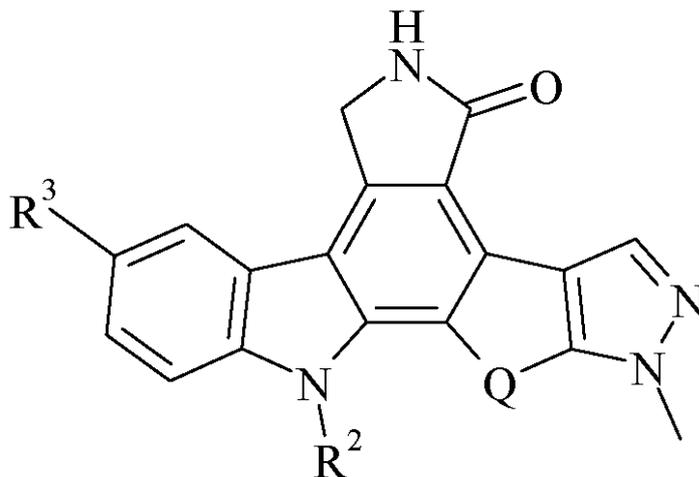
V.

の構造を有する請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

式 VI :

【化 9】



30

40

VI.

の構造を有する請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 20】

R² が H、C(=O)R^{2a}、C(=O)NR^{2c}R^{2d}、SO₂R^{2b}、CO₂R²

50

b、場合により置換されてもよいC₁~₆アルキル、場合により置換されてもよいC₂~₆アルケニル、場合により置換されてもよいC₂~₆アルキニル、場合により置換されてもよいC₂~₆アルキニルまたは場合により置換されてもよいC₃~₁₀シクロアルキルである請求項18または19に記載の化合物。

【請求項21】

R²がHまたは場合により置換されてもよいC₁~₆アルキルである請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

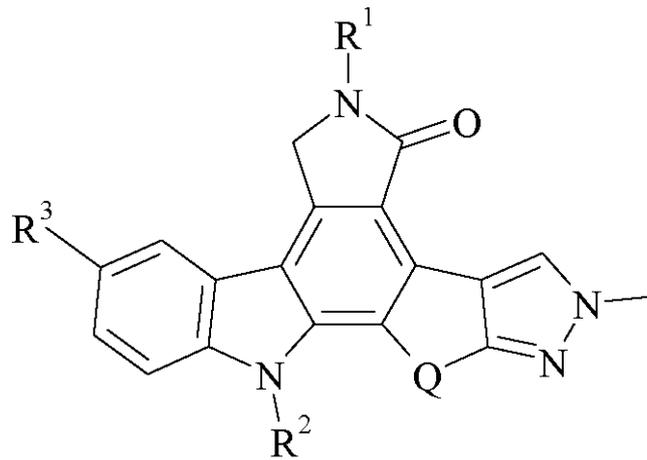
R³、R⁴、R⁵およびR⁶の少なくとも1つがOR¹⁴(ここでR¹⁴はベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリミジン、ピラジンまたはトリアジンである)、C(=O)R²²(ここでR²²は-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員のヘテロアリアル基である)、NR¹¹C(=O)R²⁰(ここでR²⁰は-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5~10員のヘテロアリアルである)、NR¹¹C(=O)OR¹⁵、OC(=O)R²⁰(ここでR²⁰は-O-、-S-又は-N-から成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む3~10員のヘテロシクロアルキルである)、またはOC(=O)NR¹¹R²⁰(ここでR²⁰はC₃~₁₀シクロアルキルである)であり、該R¹⁴、R²²およびR²⁰部分は各々場合により1~3個のR¹⁰基で置換されてもよい、請求項18または19に記載の化合物。

【請求項23】

QがCH₂CH₂であり、そしてR²がHまたは場合により置換されてもよいC₁~₆アルキルである、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

以下の式を有する請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体又は製薬学的に許容可能な塩であって、



R¹、R²、R³及びQは以下の表

10

20

30

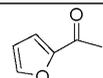
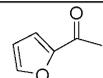
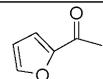
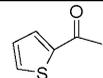
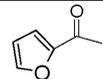
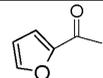
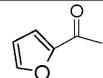
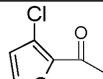
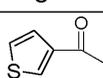
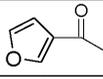
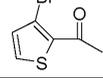
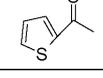
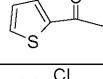
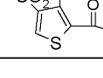
40

R^3	R^2	Q	R^1
	H	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
		CH ₂ CH ₂	H
	H	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
		CH ₂ CH ₂	H
		CH ₂ CH ₂	
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	H	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H

10

20

30

R^3	R^2	Q	R^1
	H	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ COOEt	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H

10

20

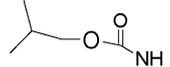
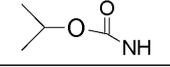
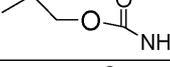
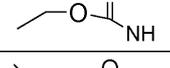
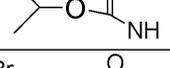
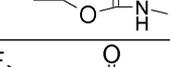
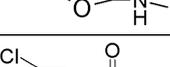
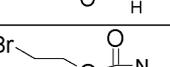
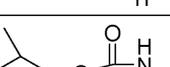
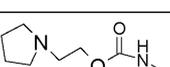
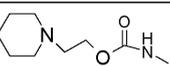
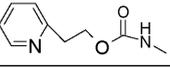
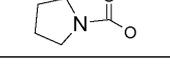
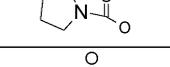
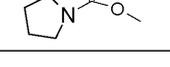
30

R^3	R^2	Q	R^1
	$CH_2CH_2NMe_2$	CH_2CH_2	H
	$(CH_2)_2-N$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2	H
	$(CH_2)_2-N$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2	H
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2	H
	$(CH_2)_6-N$ (piperidine ring)	CH_2CH_2	H
	$(CH_2)_2-N$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2	H
	$(CH_2)_2-N$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2	H
	$(CH_2)_2-N$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2	H
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	H
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	H
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	H
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	H
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	H
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2	H

10

20

30

R ³	R ²	Q	R ¹
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H

10

20

30

R ³	R ²	Q	R ¹
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H

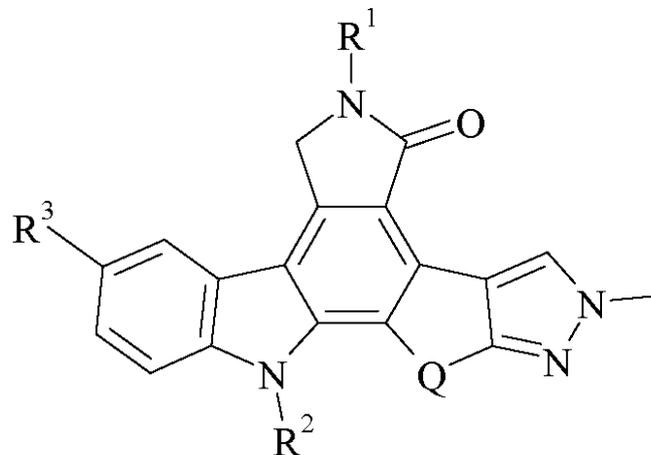
10

20

に従い定義されるものである、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体又は製薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 5】

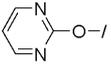
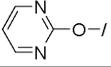
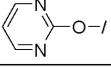
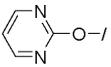
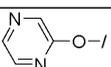
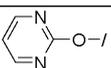
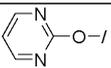
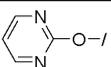
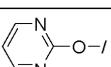
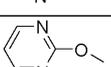
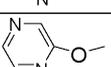
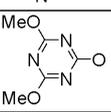
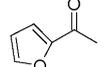
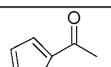
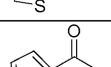
以下の式を有する請求項 2 4 に記載の化合物、又はその立体異性体又は製薬学的に許容可能な塩であって、



30

40

R¹、R²、R³ 及び Q は以下の表

R^3	R^2	Q	R^1
	H	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
		CH ₂ CH ₂	H
	H	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ H ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
		CH ₂ CH ₂	H
		CH ₂ CH ₂	
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	H	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H

10

20

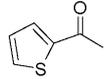
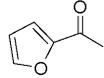
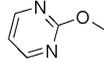
30

R^3	R^2	Q	R^1
	H	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ COOEt	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	H
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	H

10

20

30

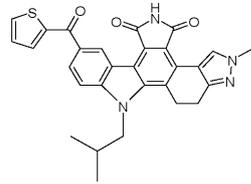
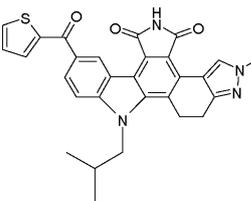
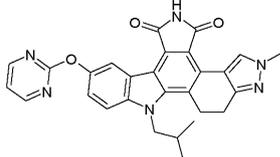
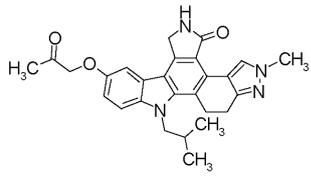
R^3	R^2	Q
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

10

に従い定義されるものである、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体又は製薬学的に許容可能な塩。

【請求項 27】

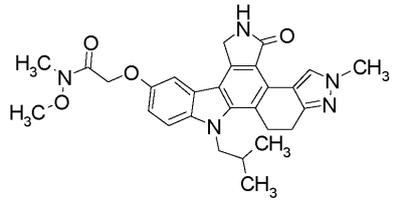
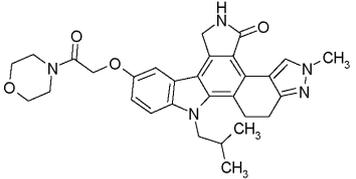
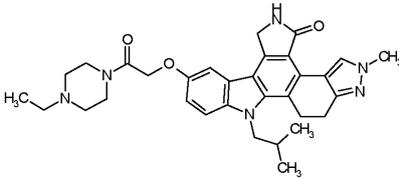
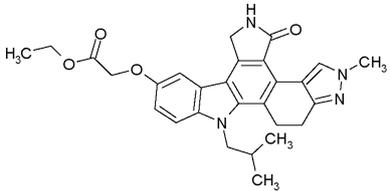
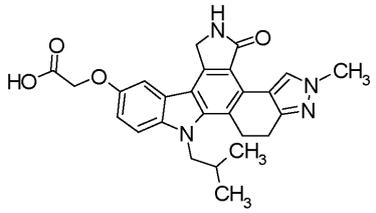
以下の表

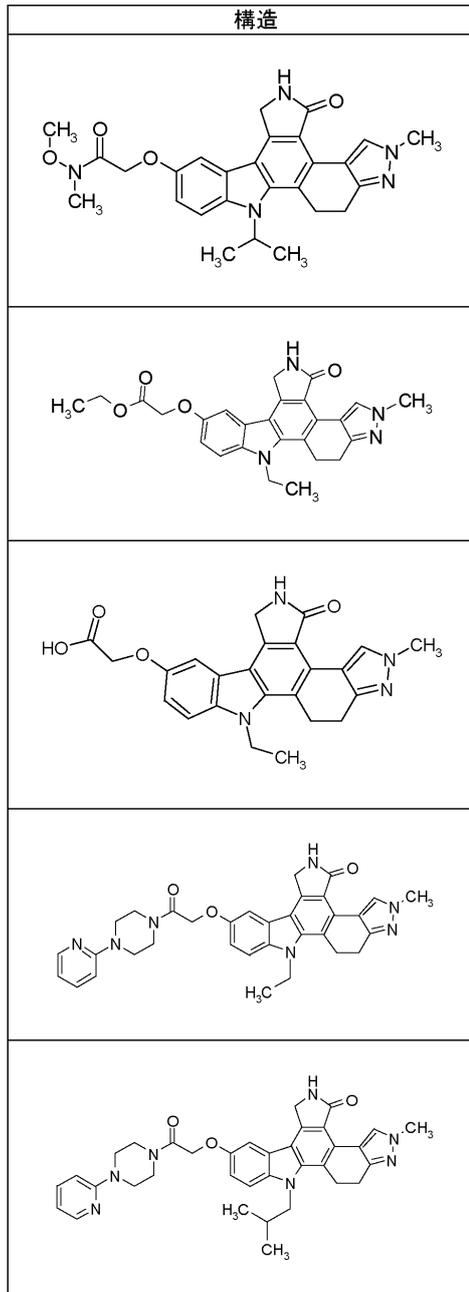
構造





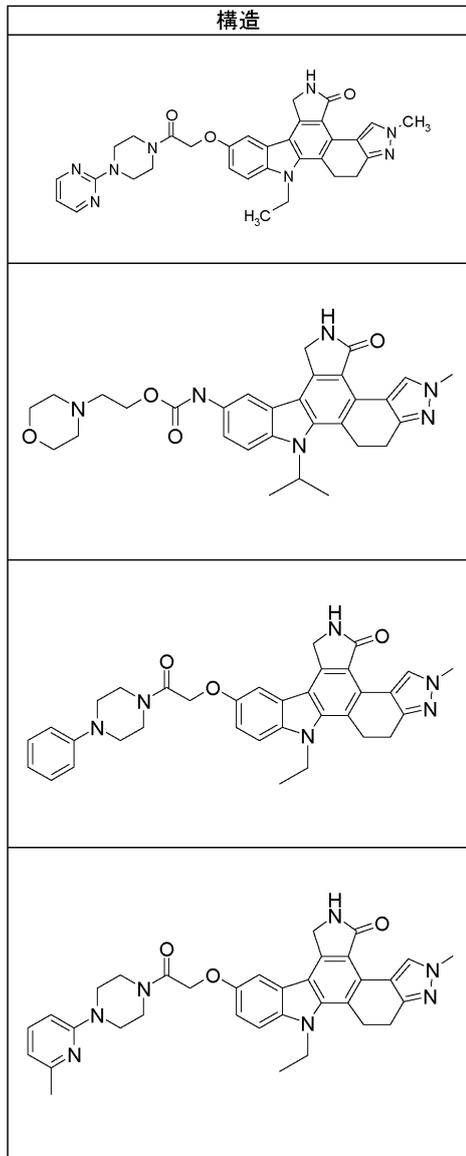
20

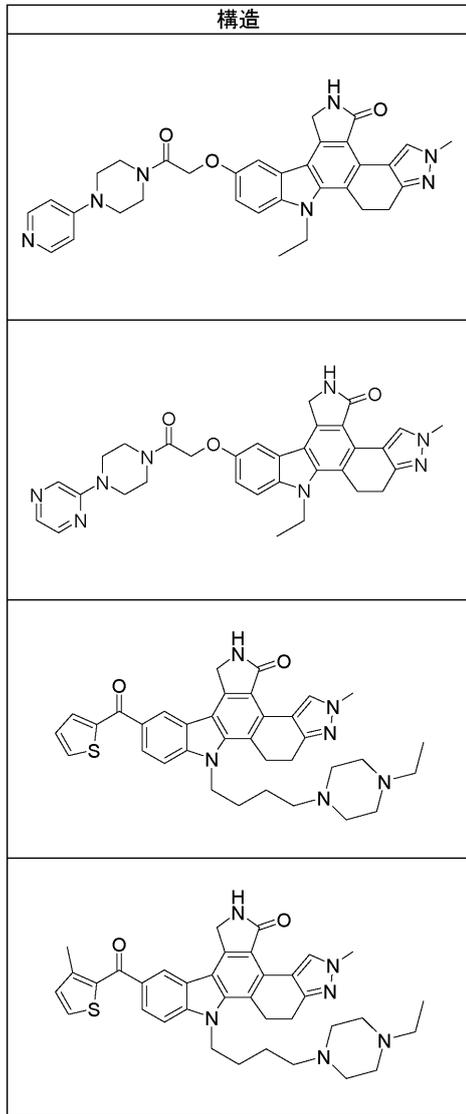
30

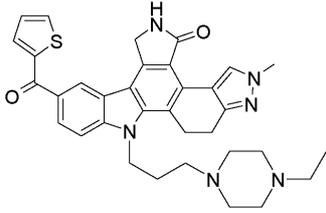
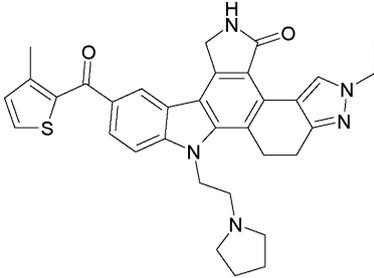
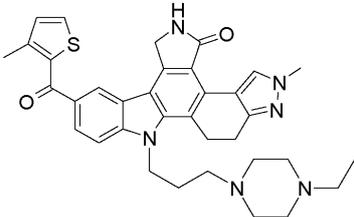
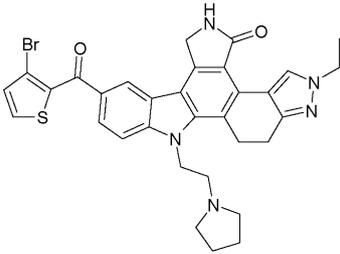
40

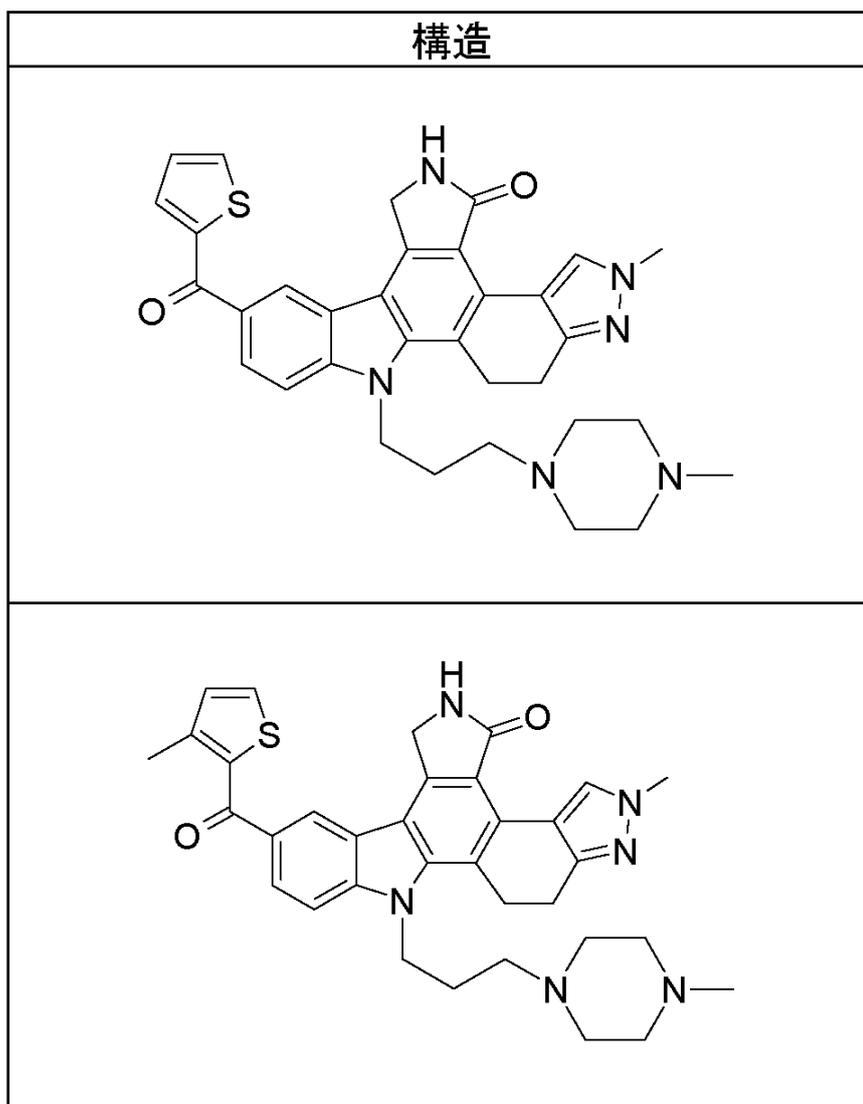
構造	
	
	10
	20
	
	30







構造	
	
	10
	20
	30



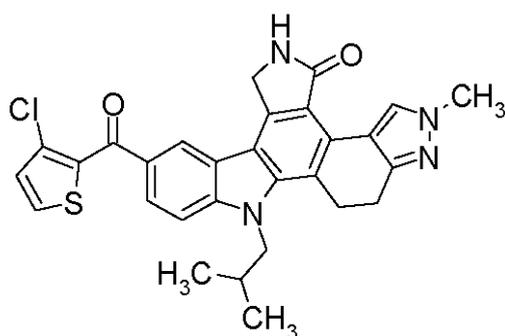
30

に従い選択されるものである、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体又は製薬学的に許容可能な塩。

【請求項 28】

以下の式

【化 10】



を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体又は製薬学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願との関係

本出願は、すべての目的に関して引用により全部、本明細書に編入する2003年12月23日に出版された特許文献1の利益を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、一般的に縮合ピロロカルバゾールに関し、それを含有する製薬学的組成物、診断キット、アッセイ標準または試薬、および治療薬としてのその使用方法を含む。また本発明はこれら新規化合物を作成するための中間体および方法も対象とする。

【0003】

発明の背景

本開示を通して引用するすべての刊行物は、引用により全部、本明細書に編入する。

【0004】

生物学的に活性であり、そして一般に当該技術分野で「縮合ピロロカルバゾール」として知られている種々の合成小有機分子が調製された（特許文献2；3；4；5；および6）。加えて特許文献7は種々の機能的な薬理的活性を有する縮合ピロロカルバゾール化合物を開示する。縮合ピロロカルバゾールは、神経系統の細胞の機能および/または生存を単独で、または神経栄養因子（1つもしくは複数）および/またはインドロカルバゾールと組み合わせ強化し；栄養因子が誘導する活性を強化し；プロテインキナーゼC（“PKC”）活性の阻害；trkチロシンキナーゼ活性の阻害；前立腺ガン細胞系の増殖阻害；炎症プロセスに関与する細胞経路の阻害；および死の危機にあるニューロン細胞の生存の強化を含め、種々の方法に使用されていることが開示された。しかし有益な特性を有する新規ピロロカルバゾール誘導体の必要性が存在する。本発明はこの、および他の重要な目的を対象とする。

【特許文献1】米国特許仮出願第60/532,252号明細書

【特許文献2】米国特許第5,475,110号明細書

【特許文献3】米国特許第5,591,855号明細書

【特許文献4】米国特許第5,594,009号明細書

【特許文献5】米国特許第5,616,724号明細書

【特許文献6】米国特許第6,630,500号明細書

【特許文献7】米国特許第5,705,511号明細書

【発明の開示】

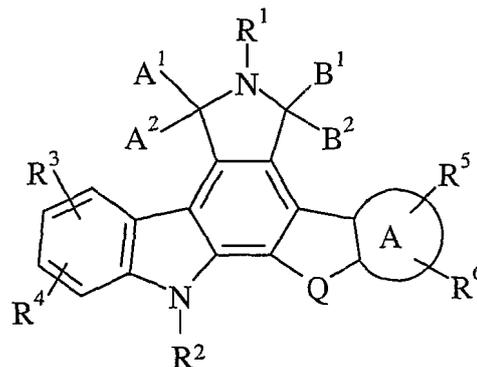
【0005】

発明の要約

本発明は、1つの観点では式I：

【0006】

【化1】



の縮合ピロロカルバゾール化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物、または製薬学的に許容され得る塩形態物を対象とし、ここで構成員は以下に定義する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

本発明の縮合ピロロカルバゾールは：血管形成の阻害；抗腫瘍剤として；単独または神経栄養因子（1つもしくは複数）および/またはインドロカルバゾールと組合わさった神経系統の細胞の機能および/または生存の強化；栄養因子が誘導する活性の強化；trkチロシンキナーゼ（trk）、血管内皮細胞増殖因子受容体（"VEGFR"）キナーゼ、好ましくはVEGFR1およびVEGFR2、混合系統キナーゼ（"MLK"）、二重ロイシンジッパーを持つキナーゼ（*dual leucine zipper bearing kinase*："DLK"）、血小板由来増殖因子受容体キナーゼ（"PDGFR"）、プロテインキナーゼC（"PKC"）、Tie-2またはCDK-1、-2、-3、-4、-5、-6のようなキナーゼ活性の阻害；NGF-刺激trkリン酸化の阻害；前立腺ガン細胞系の増殖抑制；炎症プロセスに關与する細胞経路の阻害；および死の危機にあるニューロン細胞の生存の強化を含め、種々の方法に使用することができる。さらに縮合ピロロカルバゾールは、膜近傍ドメインの内部縦列重複（*duplication*）を含む*c-met*、*c-kit*および変異した*Flt-3*の阻害に有用となり得る。これらの変化する活性により、開示する化合物は、研究および治療的環境を含む様々な状況で用途を見いだすことができる。

10

【 0 0 0 8 】

別の態様では、本発明の化合物は充実性腫瘍のガン、子宮内膜症、網膜症、糖尿病網膜症、乾癬、血管芽腫、眼の障害または黄斑変性のような血管形成および血管形成障害を処置または防止するために有用である。別の態様では本発明の化合物は、新形成、慢性関節リウマチ、慢性関節炎、肺線維症、骨髄線維症、異常な創傷治癒、アテローム硬化症または再狭窄を処置または防止するために有用である。さらなる態様では、本発明の化合物はアルツハイマー病、筋委縮性側索硬化症、パーキンソン病、脳卒中、虚血、ハンチントン病、AIDS痴呆、癲癇、多発性硬化症、末梢ニューロパシー、化学療法が誘導する末梢ニューロパシー、AIDS関連末梢ニューロパシー、または脳もしくは脊髄の損傷のような神経変性疾患および障害を処置または防止するために有用である。さらなる態様では、本発明の化合物は前立腺ガンまたは良性の前立腺肥大のような前立腺障害を処置または防止するために有用である。さらに別の態様では、本発明の化合物は限定するわけではないが急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および慢性リンパ性白血病を含め、多発性骨髄腫および白血病の処置または防止に有用である。

20

30

【 0 0 0 9 】

さらなる観点では、本発明は1もしくは複数の製薬学的に許容され得る賦形剤および治療に有効な量の本発明の化合物を含んでなる製薬学的組成物を対象とする。

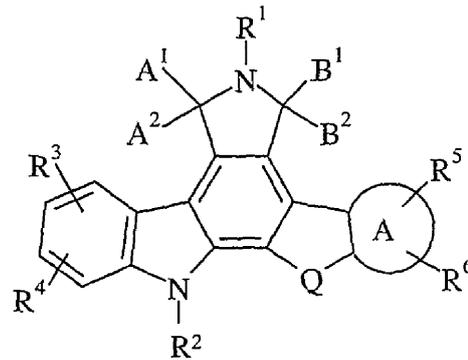
【 0 0 1 0 】

詳細な説明

このように第1の態様では、本発明は式I：

【 0 0 1 1 】

【化2】



I

10

[式中、

環Aはそれに結合している炭素原子と一緒に：

- (a) 1～3個の炭素原子を窒素原子に置き換えることができるフェニレン環；および
(b) 1～2個の炭素原子を窒素原子に置き換えることができる5員の芳香族環
から選択され、

A¹およびA²は独立してH、H；およびA¹およびA²と一緒に=Oから選択される部分
を形成する基から選択され、

B¹およびB²は独立してH、H；およびB¹およびB²と一緒に=Oから選択される部分
を形成する基から選択されるが、

ただしA¹およびA²またはB¹およびB²の少なくとも1つの対が=Oを形成し；

R¹はHまたは場合により置換されてもよいアルキルであり、ここで該場合による置換
基は1～3個のR¹⁰基であり；

R²はH、C(=O)R^{2a}、C(=O)NR^{2c}R^{2d}、SO₂R^{2b}、CO₂R^{2b}、
場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニル、場
合により置換されてもよいアルキニル、場合により置換されてもよいシクロアルキルお
よび場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による
置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R^{2a}は場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアリー
ル、OR^{2b}、NR^{2c}R^{2d}、(CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}およびO(CH₂)_pNR^{2c}
R^{2d}から選択され、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R^{2b}はHおよび場合により置換されてもよいアルキルから選択され、ここで該場合
による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R^{2c}およびR^{2d}は各々独立してHおよび場合により置換されてもよいアルキルから
選択されるか、またはそれらが結合している窒素と一緒に場合により置換されてもよい
ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで該場合による置換基は1～3個のR¹⁰基であり；

R³、R⁴、R⁵およびR⁶の少なくとも1つはOR¹⁴、C(=O)R²²、CH=
NR²⁶、NR¹¹C(=O)R²⁰、NR¹¹C(=O)OR¹⁵、OC(=O)R²⁰、
OC(=O)NR¹¹R²⁰、O-(アルキレン)-R²⁴、Z¹-(アルキレン)
-R²³(ここでZ¹はCO₂、O₂C、C(=O)、NR¹¹、NR¹¹C(=O)お
よびNR¹¹C(=O)Oから選択される)、および(アルキレン)-Z²-(アルキ
レン)-R²³(ここでZ²はO、S(O)_y、C(=O)NR¹¹、NR¹¹C(=O)
、NR¹¹C(=O)NR¹¹、OC(=O)NR¹¹、NR¹¹C(=O)Oから選択
される)から選択され；

ここで該アルキレン基は場合により1～3個のR¹⁰基で置換されることができ、

他のR³、R⁴、R⁵またはR⁶部分は独立してH、R¹⁰、場合により置換されても
よいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニルおよび場合により置換されてもよ

50

いアルキニルから選択されることができ、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基で置換基であり；

Qは場合により置換されてもよい C_{1-2} アルキレンから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{10} はアルキル、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルコキシ、F、Cl、Br、I、CN、 CF_3 、 $NR^{27A}R^{27B}$ 、 NO_2 、 OR^{25} 、 OCF_3 、 $=O$ 、 $=NR^{25}$ 、 $=N-OR^{25}$ 、 $=N-N(R^{25})_2$ 、 $OC(=O)R^{25}$ 、 $OC(=O)NHR^{11}$ 、 $O-Si(R^{16})_4$ 、O-テトラヒドロピラニル、エチレンオキシド、 $NR^{16}C(=O)R^{25}$ 、 $NR^{16}CO_2R^{25}$ 、 $NR^{16}C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ 、 $NHC(=NH)NH$ 10
 $_2$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{25}$ 、 $S(O)_yR^{25}$ 、 CO_2R^{25} 、 $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ 、 $C(=O)R^{25}$ 、 CH_2OR^{25} 、 $(CH_2)_pOR^{25}$ 、 $CH=NNR^{27A}R^{27B}$ 、 $CH=NOR^{25}$ 、 $CH=NR^{25}$ 、 $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$ 、 $S(=O)_2NR^{27A}R^{27B}$ 、 $P(=)(OR^{25})_2$ 、 OR^{13} および単糖から選択され、ここで単糖の各ヒドロキシル基は独立して非置換であるかまたはH、アルキル、アルキルカルボニルオキシまたはアルキコシにより置換され；

R^{11} はHおよび場合により置換されてもよいアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{12} は場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアリールおよび場合により置換されてもよいヘテロアリールから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり； 20

R^{13} はアミノ酸のカルボキシル基からヒドロキシル基を除去した後のアミノ酸の残基であり；

R^{14} は場合により置換されてもよいヘテロアリールであり、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{15} は場合により置換されてもよいアルキルであり、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{16} はHまたはアルキルであり；

R^{17} は場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアリール、場合により置換されてもよいヘテロアリール、場合により置換されてもよいシクロアルキルおよび場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり； 30

R^{18} はH、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアリール、場合により置換されてもよいヘテロアリール、場合により置換されてもよいシクロアルキルおよび場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{19} は場合により置換されてもよいシクロアルキル、場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されてもよいヘテロアリールから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{20} は場合により置換されてもよいアリール、場合により置換されてもよいヘテロアリール、場合により置換されてもよいシクロアルキルおよび場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり； 40

R^{21} はH、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアルキニル、場合により置換されてもよいアリール、場合により置換されてもよいアリールアルキル、場合により置換されてもよいヘテロアリール、場合により置換されてもよいシクロアルキルおよび場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{22} は場合により置換されてもよいアリールおよび場合により置換されてもよいヘテ 50

ロアリアルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{23} は場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアルキニル、場合により置換されてもよいアリール、場合により置換されてもよいヘテロアリール、場合により置換されてもよいシクロアルキル、場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキル、 OR^{21} 、 $O(CH_2)_pOR^{21}$ 、 $(CH_2)_pOR^{21}$ 、 SR^{18} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{18} 、 CN 、 $N(R^{20})_2$ 、 $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ 、 $C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)R^{18}$ 、 $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $C(=NR^{18})OR^{18}$ 、 $C(R^{12})=NOR^{18}$ 、 $NHOR^{21}$ 、 $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ 、 $NHCN$ 、 $CONR^{18}OR^{18}$ 、 CO_2R^{18} 、 $OCOR^{17}$ 、 $OC(=O)N(R^{18})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ および $C(=O)R^{18}$ から選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{24} は場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアリール、場合により置換されてもよいヘテロアリール、場合により置換されてもよいシクロアルキル、場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキル、 CN 、 OR^{21} 、 $O(CH_2)_pOR^{21}$ 、 $(CH_2)_pOR^{21}$ 、 SR^{19} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{18} 、 $N(R^{18})_2$ 、 $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)R^{18}$ 、 $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $C(=NR^{18})OR^{18}$ 、 $NHOR^{21}$ 、 $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ 、 $NHCN$ 、 $C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ 、 $C(=O)NR^{11}R^{28}$ 、 $C(=O)NR^{18}OR^{18}$ 、 $C(=O)NR^{11}N(R^{11})_2$ 、 $C(=O)NR^{11}$ (アルキレン) $NR^{27A}R^{27B}$ 、 CO_2R^{18} 、 $OCOR^{17}$ 、 $OC(=O)N(R^{18})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ 、 $C(=O)NR^{11}R^{18}$ および $C(=O)R^{18}$ から選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基から選択され；

R^{25} はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

R^{26} は場合により置換されてもよいシクロアルキルおよび場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

R^{27A} および R^{27B} は各々独立してHおよびアルキルから選択されるか、またはそれらが結合している窒素と一緒に場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し、ここで該場合による置換基はアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され；

R^{28} は場合により置換されてもよいアリールアルキルであり、ここで該場合による置換基は1～3個の R^{10} 基であり；

pは独立して1、2、3および4から選択され；

yは独立して0、1および2から選択される]

の化合物、およびその立体異性体または製薬学的に許容され得る塩形態物を提供する。

【0012】

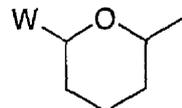
別の態様では、本明細書で定義する式Iの化合物は、国際公開第98/07433号パンフレットに開示されている任意の化合物を含むことを意図していない。特に A^1 、 A^2 が=Oであり、 B^1 、 B^2 が独立してHまたはOHであるか、または B^1 、 B^2 が結合して=Oを形成し、環AおよびBが各々フェニレンであり、Qが $CH-R^a$ であり、そして R^2 または R^a の1つがHであり、そしてもう1つが場合により置換されてもよい

【0013】

【化3】



または



10

20

30

40

50

(ここでWは場合により置換されてもよい C_1 アルキルまたは $NR^{27A}R^{27B}$ である)

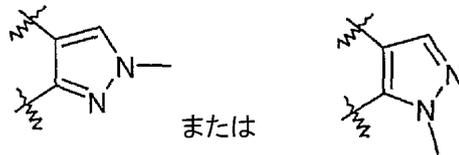
である時、いずれの R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 も OR^{14} または $O-(アルキレン)-R^{24}$ を含むことができない。

【0014】

本発明の他の観点には、環Aがフェニレンであるか、または1個の炭素原子を含有する5員の芳香族環、好ましくはピラゾリレン、そしてより好ましくは

【0015】

【化4】



10

である本明細書に定義する式Iの化合物を含む。さらなる観点には、 R^1 がHまたは場合により置換されてもよいアルキルであるこれら化合物を含む。別の観点には、 R^2 がH、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 SO_2R^{2b} 、 CO_2R^{2b} 、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアルキニルまたは場合により置換されてもよいシクロアルキル、そして好ましくはH、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアルキニルまたは場合により置換されてもよいシクロアルキル、そしてより好ましくは R^2 がHまたは場合により置換されてもよいアルキルであるそれら化合物を含む。さらなる観点には、基 A^1 、 A^2 がH、Hであり；そして B^1B^2 が一緒に=Oを形成するそれら化合物を含む。さらに別の観点では、本発明はQが場合により置換されてもよい C_{1-2} アルキレンから選択されるか、または好ましくはQが CH_2 または CH_2CH_2 である化合物を含む。さらなる観点には、 R^{14} がベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリミジン、ピラジンまたはトリアジンであり、 R^{22} が5員のヘテロアリアル基であり、 R^{20} がヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルであり、 R^{23} がヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキルであり、 R^{24} がヘテロアリアル

20

30

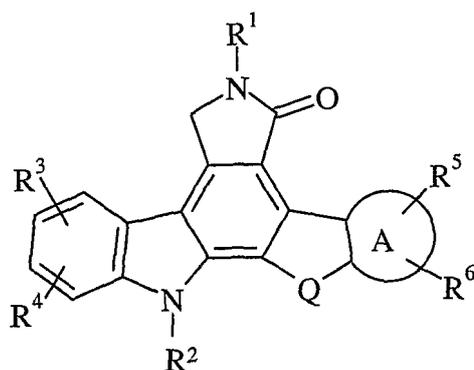
であり、そして R^{26} がヘテロシクロアルキルであるそれら化合物を含む。本発明のさらなる観点には、例えば基 R^1 および R^2 ；または R^1 およびQ；または R^1 、 R^2 ；またはQ等の好適部分を持つ式Iの化合物のような上記の好適な置換基の任意の組み合わせを含む。

【0016】

本発明の別の態様では、式II：

【0017】

【化5】



II

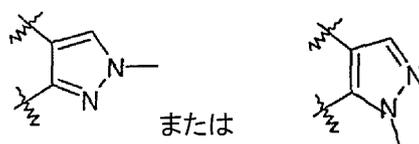
の構造を有する化合物を含む。

【0018】

1つの観点では、環Aがフェニレンまたはピラゾリレンであるか、または好ましくは

【0019】

【化6】



である式IIの化合物を含む。別の観点には R^1 がHまたは場合により置換されてもよいアルキルであるそれら化合物を含む。さらなる観点には、 R^2 がH、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 SO_2R^{2b} 、 CO_2R^{2b} 、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアルキニルまたは場合により置換されてもよいシクロアルキル、そして好ましくはH、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアルキニルまたは場合により置換されてもよいシクロアルキル、そしてより好ましくは R^2 がHまたは場合により置換されてもよいアルキルであるそれら化合物を含む。さらなる観点には、Qが場合により置換されてもよい C_{1-2} アルキレン、または好ましくはQが CH_2 または CH_2CH_2 である化合物を含む。本発明のさらなる観点には、例えば基 R^1 および R^2 ；または R^1 およびQ；または R^1 、 R^2 ；またはQ等の好適部分を持つ式IIの化合物のような上記の好適な置換基の任意の組み合わせを含む。

【0020】

本発明のさらに別の態様では、式III：

【0021】

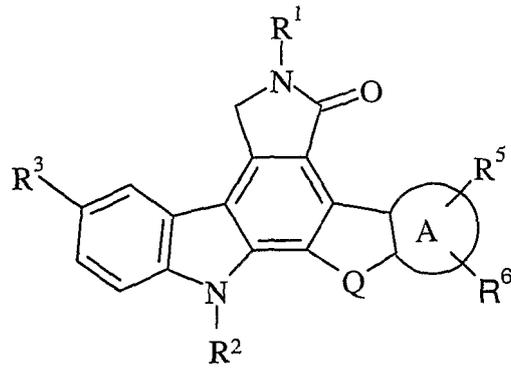
10

20

30

40

【化7】



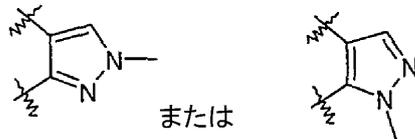
10

III

式中、好ましくは環Aがフェニレンまたはピラゾリレン、好ましくは

【0022】

【化8】



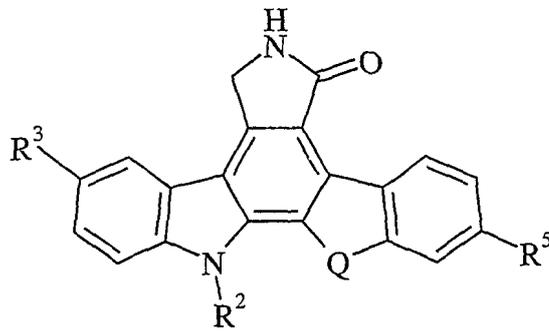
20

であり、そしてR¹がHまたは場合により置換されてもよいアルキルである、

および式IV:

【0023】

【化9】



30

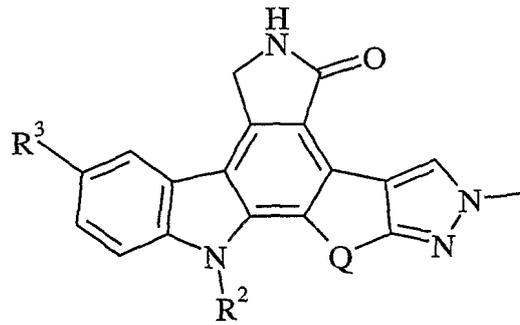
IV

40

および式V:

【0024】

【化10】



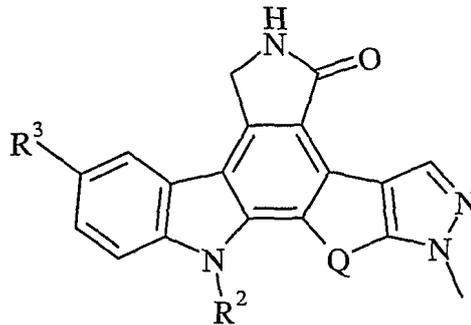
10

V

および式VI:

【0025】

【化11】



20

VI

30

の構造を有する化合物を含む。

【0026】

本発明の特定の観点では、 R^2 が H 、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 SO_2R^{2b} 、 CO_2R^{2b} 、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアルキニルまたは場合により置換されてもよいシクロアルキル、そして好ましくは H 、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよいアルケニル、場合により置換されてもよいアルキニルまたは場合により置換されてもよいシクロアルキル、そしてより好ましくは R^2 が H または場合により置換されてもよいアルキルである式 I I I ~ V I の化合物を含む。別の観点には、 Q が場合により置換されてもよい C_{1-2} アルキレンから選択されるか、または好ましくは Q が CH_2 または CH_2CH_2 であるそれら化合物を含む。本発明のさらなる観点には、各式 I I I ~ V I について上記の好適な置換基の任意の組み合わせを含む。

40

【0027】

以下の段落は、これまでに記載した式 I ~ V I の化合物およびそれらの各好適態様について、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つに関する本発明のさらなる観点を示す。

1. OR^{14} ; 特に R^{14} が場合により置換されてもよいベンゾオキサゾール、場合により置換されてもよいベンゾチアゾール、場合により置換されてもよいピリミジン、場合により置換されてもよいピラジン、または場合により置換されてもよいトリアジンであるもの。

50

2. $C(=O)R^{22}$; 特に R^{22} が場合により置換されてもよい5員のヘテロアリアルであるもの。

3. $CH=NR^{26}$; 特に R^{26} が場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルであるもの。

4. $NR^{11}C(=O)R^{20}$; 特に R^{20} が場合により置換されてもよいヘテロアリアルであるもの。

5. $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ 。

6. $OC(=O)R^{20}$; 特に R^{20} が場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルであるもの。

7. $OC(=O)NR^{11}R^{20}$; 特に R^{20} が場合により置換されてもよいシクロアルキルまたは場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルであるもの。 10

8. $O-(アルキレン)-R^{24}$; 特に R^{24} が場合により置換されてもよいヘテロシクロアルキルであるもの。

9. $Z^1-(アルキレン)-R^{23}$ 、ここで Z^1 は CO_2 、 O_2C 、 $C(=O)$ 、 NR^{11} 、 $NR^{11}C(=O)$ および $NR^{11}C(=O)O$ であり; 特に Z^1 が $C(=O)$ または NR^{11} であるもの。

10. $(アルキレン)-Z^2-(アルキレン)-R^{23}$ 、ここで Z^2 は O 、 $S(O)_y$ 、 $C(=O)NR^{11}$ 、 $NR^{11}C(=O)$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}$ 、 $OC(=O)NR^{11}$ 、 $NR^{11}C(=O)O$ から選択され; 特に Z^2 が O 、 $C(=O)NR^{11}$ または $NR^{11}C(=O)$ であるもの。 20

【0028】

前記段落は、式 I ~ VI の化合物のさらに好適な態様をさらに定義するために組み合わせることができる。例えば R^3 、 R^4 、 R^5 または R^6 に関する1つのそのような組み合わせには、 OR^{14} 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{11}C(=O)R^{20}$ 、 $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{20}$ または $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ を含むことができる。

【0029】

別のそのような組み合わせには OR^{14} 、 $C(=O)R^{22}$ および $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ を含む。

【0030】

第3のそのような組み合わせには、 OR^{14} (ここで R^{14} はベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリミジン、ピラジンまたはトリアジンである)、 $C(=O)R^{22}$ (ここで R^{22} は5員のヘテロアリアル基である)、 $NR^{11}C(=O)R^{20}$ (ここで R^{20} はヘテロアリアルである)、 $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{20}$ (ここで R^{20} はヘテロシクロアルキルである)、または $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ (ここで R^{20} はヘテロシクロアルキルである) を含み、ここで各 R^{14} 、 R^{22} および R^{20} は上記のように場合により置換されてもよい。

【0031】

本明細書で使用する以下の用語および表現は、示した意味を有する。

【0032】

本明細書および特許請求の範囲に記載する式において、任意の記号が特定の式または置換基で1回より多く出現する場合、その意味は各々の場合で互いに独立している。

【0033】

本明細書で使用する用語「約」は、特定する値の $\pm 10\%$ からの値の範囲を指す。例えば「約 50 mg」という句には、50の $\pm 10\%$ 、すなわち 45 ~ 55 mg を含む。

【0034】

本明細書で使用する、「x ~ y」または「xからy (x to y)」または「xからy (x through y)」には、整数 x、y およびその間の整数を含む。例えば句「1 ~ 6」または「1から6」または「1から6」は、整数 1、2、3、4、5 および 6 を含むことを意図している。好適な態様には、各個別の整数範囲、ならびに整数の任意の 50

サブコンビネーションを含む。例えば「1～6」の好適な整数には、1、2、3、4、5、6、1～2、1～3、1～4、1～5、2～3、2～4、2～5、2～6等を含むことができる。

【0035】

本明細書で使用する「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物から有用な程度の純度までの単離に耐える (survive) ために十分丈夫であり、そして好ましくは効力のある治療薬に配合することができる化合物を称する。本発明は安定な化合物のみを対象とする。

【0036】

本明細書で使用する用語「アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、デシル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、ヘキシル、オクチル等のような1～8個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を称する。アルコキシ、アルコシカルボニルおよびアルキルアミノカルボニル基のようなアルキル含有基のアルキル部分は、上記定義のアルキルと同じ意味を有する。好適な低級アルキル基は、1～4個の炭素を含む上記定義のアルキル基である。「C₁-C₄アルキル」のような表記は、1～4個の炭素原子を含むアルキル基を称する。

10

【0037】

本明細書で使用する用語「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する2～8個の炭素原子の直鎖もしくは分枝炭化水素鎖を指す。「C₂-C₈アルケニル」の表記は、2～8個の炭素原子を含むアルケニル基を称する。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、2,4-ペンタジエニル等を含む。

20

【0038】

本明細書で使用する用語「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する2～8個の炭素原子の直鎖もしくは分枝炭化水素鎖を指す。「C₂-C₈アルキニル」の表記は、2～8個の炭素原子を含むアルキニル基を称する。例には、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、3,5-ヘキサジエニル等を含む。

【0039】

本明細書で使用する用語「アルキレン」は、2個の水素原子の除去により形成される1～8個の炭素原子の分枝もしくは直鎖炭化水素を指す。「C₁-C₄アルキレン」のような表記は、1～4個の炭素原子を含むアルキレン基を称する。例には、メチレン(-CH₂-)、プロピリデン(CH₃CH₂CH=)、1,2-エタンジイル(-CH₂CH₂-)等を含む。

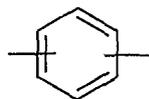
30

【0040】

本明細書で使用する用語「フェニレン」は、さらなる水素原子が除かれたフェニル基、すなわち：

【0041】

【化12】



40

の構造を持つ部分を称する。

【0042】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を含有する飽和もしくは部分的に飽和の単または二環式アルキル環系を指す。「C₅-C₇シクロアルキル」のような表記は、5～7個の環炭素原子を含有するシクロアルキル基を指す。好適なシクロアルキル基には、5～6個の炭素原子を含有するものを含む。シクロアルキル基

50

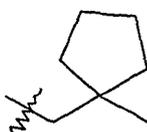
の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を含む。

【0043】

本明細書で使用する用語「スピロシクロアルキル」とは、シクロアルキル基および炭素鎖または炭素環部分に共通する炭素原子により炭素鎖または炭素環部分に結合したシクロアルキル基を指す。例えばR基が5個の炭素原子を含有するスピロシクロアルキルであるR基で置換されたC₃アルキル基は：

【0044】

【化13】



10

を指す。

【0045】

本明細書で使用する用語「アリール」は、6～12個の環炭素原子を有する単または二環式の炭化水素芳香族環系を指す。例にはフェニルおよびナフチルを含む。好適なアリール基にはフェニルまたはナフチル基を含む。「アリール」の定義に含まれるのは、縮合環系であり、例えば芳香族環系がシクロアルキル環に縮合した環系を含む。そのような縮合環系の例には例えばインダンおよびインデンを含む。

20

【0046】

本明細書で使用する用語「複素環」、「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、O、NまたはSのような少なくとも1個のヘテロ原子を含む単、二、三または他の多環式脂肪族環系を指す。窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されてもよく、そして窒素は場合により非芳香族環に置換されてもよい。複素環はヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル基を含むものとする。

【0047】

1もしくは複数の窒素原子を含有する幾つかの複素環式基には、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、N-メチルピペラジン、インドール、イソインドール、イミダゾール、イミダゾリン、オキサゾリン、オキサゾール、トリアゾール、チアゾリン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアジン、イソキサゾール、オキシインドール、ピラゾール、ピラゾロン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリンおよびテトラゾール基を含む。1もしくは複数の酸素原子を含有して形成されている幾つかの複素環式基にはフラン、テトラヒドロフラン、ピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフランおよびテトラヒドロピラン基がある。1もしくは複数の硫黄原子を含有する幾つかの複素環式基には、チオフエン、チアナフテン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチアピランおよびベンゾチオフエンがある。

30

【0048】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」は、1もしくは複数の環炭素原子が、-O-、-N-または-S-のような少なくとも1つのヘテロ原子により置き換えられたシクロアルキル基を指し、そして1もしくは複数の芳香族基に架橋または縮合された飽和の環系を含む環系を含む。飽和および芳香族環の両方を含有する幾つかのヘテロシクロアルキル基には、フタルアミド、フタル酸無水物、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロイソキノリン、クロマン、イソクロマンおよびクロメンを含む。

40

【0049】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」とは、1もしくは複数の環炭素原子が-O-、-N-または-S-のような少なくとも1つのヘテロ原子により置き換えられている5～10個の環炭素原子を含有するアリール基を指す。本発明の幾つかのヘテロアリール

50

基には、ピリジル、ピリミジル、プリニル、ピロリル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキシンドリルおよびベンゾチアゾリル基がある。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用する用語「アリアルアルキル」は、アリアル基で置換されているアルキル基を指す。アリアルアルキル基の例には、限定するわけではないがベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、ジフェニルエチル、ナフチルメチル等を含む。

10

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する用語「アリアルアルコキシ」は、ベンジルオキシ、ジフェニルメトキシ、トリフェニルメトキシ、フェニルエトキシ、ジフェニルエトキシ等のようなアリアル置換アルコキシ基を指す。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する用語「単糖」は式 $(CH_2O)_n$ の単純な糖を指す。単糖は直鎖または環系であることができ、そして式 $-CH(OH)-C(=O)-$ のサッカロース単位を含むことができる。単糖の例にはエリトロース、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グルコース、イドース、ガラクトース、タロース、エリスロース、リブロース、キシルロース、ブシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、エリトロペンツロース、トレオペンツロース、グリセロテトルロース、グルコピラノース、フルクトフラノース等を含む。

20

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用する用語「アミノ酸」は、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する基を指す。アミノ酸の態様には、 α -アミノ、 β -アミノ、 γ -アミノ酸がある。

α -アミノ酸は一般式 $HOOC-CH(\text{側鎖})-NH_2$ を有する。アミノ酸はそれらのD、Lまたはラセミ立体配置であることができる。アミノ酸には天然に存在する、および天然には存在しない部分を含む。天然に存在するアミノ酸にはグリシン、セリン、チロシン、プロリン、ヒスチジン、グルタミン等のようなタンパク質に見いだされる標準の20種の

30

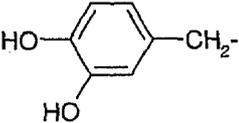
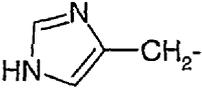
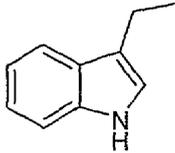
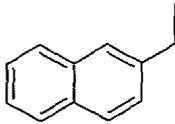
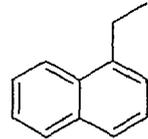
α -アミノ酸を含む。天然には存在しないアミノ酸は非 α -アミノ酸(β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、ホモシステイン等)、希少なアミノ酸(4-ヒドロキシプロリン、5-ヒドロキシリシン、3-メチルヒスチジン等のような)、および非タンパク質アミノ酸(シトルリン、オルニチン、カナバニン等のような)を含むこともできる。天然には存在しないアミノ酸は当該技術分野では周知であり、そして天然アミノ酸の類似体を含む。Lehninger, A. L. 生化学(Biochemistry)、第2版;ワース(Worthing)出版社:ニューヨーク、1975;71-77(この開示は引用により本明細書に編入する)を参照にされたい。天然には存在しないアミノ酸は側鎖が合成誘導体に置き換えられている β -アミノ酸を含む。特定の態様では、本発明の化合物に関する置換基には、アミノ酸のカルボキシル基のヒドロキシル部分が除去された後のアミノ酸の残基;すなわち式 $-C(=O)CH(\text{側鎖})-NH_2$ を含む。天然に存在する、および天然には存在しない β -アミノ酸の代表的側鎖には、以下の表Aに示すものを含む。

40

【 0 0 5 4 】

【表 1】

表A

H	HS-CH ₂ -	
CH ₃ -	HO ₂ C-CH(NH ₂)-CH ₂ -S-S-CH ₂ -	
HO-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -	10
HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -	
	HO-CH ₂ -CH ₂ -	
	C ₅ H ₉ -	
	C ₆ H ₁₁ -	
	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -	
	CH ₃ -CH(OH)-	
	HO ₂ C-CH ₂ -NHC(=O)-CH ₂ -	20
	HO ₂ C-CH ₂ -	
	HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -	
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -	
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -	
	(CH ₃) ₂ -CH-	
	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	30
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
	H ₂ N-C(=NH)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
	H ₂ N-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	

本明細書で使用する用語「trk」は、現在 trk A、trk B および trk C、およびニュートロフィンが結合できる他の膜結合タンパク質から構成される高親和性ニュートロフィン受容体のファミリーを指す。 40

【0055】

本明細書で使用する用語「VEGFR」は、現在 VEGFR 1、VEGFR 2、VEGFR 3 および VEGF が結合できる他の膜結合タンパク質から構成される高親和性の血管内皮増殖因子受容体のファミリーを指す。

【0056】

本明細書で使用する用語「MLK」は、現在 MLK 1、MLK 2、MLK 3、MLK 4 &、DLK、LZK、ZAK &、およびこのファミリー内に分類される他のセリン/トレオニンキナーゼから構成される高親和性の混合系統キナーゼのファミリーを指す。

【0057】

本明細書で使用する用語「強化する」または「強化すること」は、用語「機能」または「生存」を修飾するために使用する場合、化合物の不存在下での細胞と比べて、本発明の化合物の存在が、栄養因子応答性細胞の機能および/または生存に陽性効果を有することを意味する。例えば、そして限定するわけではなく、例えばコリン作動性ニューロンの生存に関して、本発明の化合物はそのような化合物が存在しないコリン作動性ニューロン群と比べた時に、処置した群が非処置群と比較して長期間の機能性を有するならば、(例えば損傷、疾患状態、変性状態または自然な進行により)死の危機にあるコリン作動性ニューロン群の生存の強化を示す。さらなる例として、そしてここでも限定するわけではなく、例えば感覚ニューロンの機能に関して、本発明の化合物はそのような化合物が存在しない感覚ニューロン群と比べた時に、処置した群の神経突起の延長が非処置群の神経突起の延長に比較して大きいならば、感覚ニューロン群の機能(例えば神経突起の延長)の強化を示す。

10

【0058】

本明細書で使用する用語「阻害する」または「阻害」は、示した物質(例えば酵素活性)の特定した応答が、本発明の化合物の存在下で比較して減少することを指す。

【0059】

本明細書で使用する用語「ガン」または「ガン様」とは、哺乳動物における細胞の悪性増殖を指す。例には前立腺、良性の前立腺肥大、卵巣、胸部、脳、肺、膵臓、結腸直腸、胃部(gastric)、胃、充実性腫瘍、頭および首、神経芽腫、腎臓細胞癌腫、リンパ腫、造血系の他の知られている悪性疾患、および他の知られているガンを指す。

20

【0060】

本明細書で使用する用語「ニューロン」、「神経系統の細胞」および「ニューロン細胞」には、限定するわけではないが、単一または複合伝達物質および/または単一または複合機能を有するニューロン型の不均質集団を指し、好ましくは、それらはコリン作動性および感覚ニューロンである。本明細書で使用する句「コリン作動性ニューロン」は、中枢神経系(CNS)および、その神経伝達物質がアセチルコリンである末梢神経系(PNS)のニューロン、例えば、基底前脳および脊髄ニューロンを意味する。本明細書で使用する句「感覚ニューロン」は、例えば皮膚、筋肉および関節からの環境的なキュー(例えば温度、運動)に対して応答性のニューロンを含み、例はDRG由来のニューロンである。

30

【0061】

本明細書で使用する用語「栄養因子」とは、栄養因子応答性細胞の生存または機能に直接的または間接的に影響する分子を指す。栄養因子の例には、毛様体神経栄養因子(CNTF)、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、インスリンおよびインスリン様増殖因子(例、IGF-I、IGF-II、IGF-III)、インターフェロン、インターロイキン、サイトカインおよび神経成長因子(NGF)、ニューロトロフィン-3(NT-3)、ニューロトロフィン-4/5(NT-4/5)および脳由神経栄養因子(BDNF)を含むニューロトロフィンが包含される。

【0062】

本明細書で使用する用語「栄養因子応答性細胞」とは、栄養因子が特異的に結合できる受容体を含む細胞を称し、例えば、ニューロン(例、コリン作動性および感覚ニューロン)および非ニューロン細胞(例、単球および腫瘍(neoplastic)細胞)を含む。

40

【0063】

本明細書で使用する用語「栄養因子活性」および「栄養因子誘導活性」は、内因性および外因性の両方の栄養因子を指し、ここで「内因性」とは通常存在している栄養因子を称し、「外因性」とは系に加えられた栄養因子を称する。定義したように、「栄養因子誘導活性」には、(1)内因性栄養因子、(2)外因性栄養因子および(3)内因性と外因性の栄養因子の組み合わせにより誘導される活性が包含される。

【0064】

本明細書で使用する用語「死の危機」とは、例えばニューロンのような細胞である生体

50

物質と関連して、物質がそのような状況または条件下により死ぬ見込みが上がるような、生体物質に負の影響を及ぼす状況または条件を指す。例えば本明細書に開示する化合物は、プログラムされた細胞死により *in vivo* モデルでは自然に死の危機にある運動ニューロンの「救済」または生存を強化することができる。同様に、例えばニューロンはニューロンの死を引き起こす自然な老化プロセスにより、または頭に対する外傷のような損傷（これは例えばそのような外傷により影響を受けたニューロンおよび/またはグリアは死の危険にあり得る）により、死の危機にある。さらに例えばニューロンはALS疾患により引き起こされるような死の危機にあるニューロンの場合のように、疾患状態または条件により死の危機にあり得る。すなわち、死の危機にある細胞の生存を、特許請求する化合物の使用により強化することは、そのような化合物が細胞死の危険を下げるか、または防ぐことを意味する。

10

【0065】

本明細書で使用する用語「接触すること」は、部分を直接的または間接的に互いに物理的に接触させて、これにより所望の結果が得られるように、直接的または間接的に部分を一緒に配置させることを引き起こすことを指す。すなわち本明細書で使用するように、所望の結果が達成される限り（例えば細胞生存の強化）、たとえ化合物および細胞がかならずしも物理的に互いに連結しなくても（例えばリガントおよび受容体が物理的に互いに連結する場合）、標的細胞を本明細書に開示する化合物に「接触」させることができる。このように接触することには、部分を容器中に一緒に配置すること（例えばインビトロの実験には、本明細書に開示する化合物を、細胞を含んでなる容器に加えること）、ならびに化合物を標的実体に投与すること（例えばインビボ試験には、本明細書に開示する化合物を実験動物に、または治療もしくは処置の目的でヒトに注射すること）を含む。

20

【0066】

本明細書で使用する「治療に有効な量」は、特定の障害の症状を防止または処置するために効果的な本発明の化合物の量を指す。

【0067】

本明細書で使用する用語「個体」は、本明細書に記載する1もしくは複数の疾患および状態に罹患した、または罹患する恐れがある哺乳動物、好ましくはヒト、またはヒトの子供のような温血動物を指す。

【0068】

本明細書で使用する用語「製薬学的に許容され得る」とは、医学的判断という範囲内で、過剰な毒性、炎症、アレルギー応答または他の問題のある合併症なしに、合理的に釣り合った利益/危険率でヒトおよび動物の組織と接触するために適切な化合物、材料、組成物および/または剤形を指す。

30

【0069】

本明細書で使用する「製薬学的に許容され得る塩」は開示する化合物の誘導体を指し、ここで本化合物はその酸または塩基性の塩を作成することにより修飾される。製薬学的に許容され得る塩の例は、限定するわけではないがアミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩等を含む。製薬学的に許容され得る塩には、例えば非毒性の無機または有機酸から形成された元の化合物の通例の非毒性塩または四級アンモニウム塩を含む。例えばそのような通例の非毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等のような無機酸から誘導されるもの；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンニスルホン酸、蔞酸、イセチオン酸等のような有機酸から調製される塩を含む。

40

【0070】

本発明の製薬学的に許容され得る塩は、塩基性または酸性部分を含む元の化合物から通例の化学的方法により調製することができる。一般にそのような塩は、これら化合物の遊

50

離酸または塩基形を化学量論的量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、または2つの混合物中で反応させることにより調製することができる。一般にエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒質が好適である。適切な塩の列挙は、レミングトンの製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)、第17版、マック出版社、イーストン、ペンシルバニア州、1985、第1418頁に見いだされる(この開示は引用により全部、本明細書に編入する)。

【0071】

本明細書で使用する用語「単位用量」とは、患者に投与することができ、そして容易に取り扱え、そして包装することができる単回用量を指し、活性化合物のみを含んでなるか、またはこれから記載する製薬学的に許容され得る組成物として、物理的および化学的に安定な単位用量として存在する。

【0072】

本明細書で使用する「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが哺乳動物個体に投与される場合、本発明で定めるような活性な元の化合物をインビボに放出する任意の共有結合した担体を含むことを意図する。プロドラッグは薬剤の数々の所望する品質(例えば溶解性、生物学的利用性、製造等)を強化することが知られているので、本発明の化合物をプロドラッグ形で送達することができる。すなわち本発明は特許請求する化合物のプロドラッグ、それを含有する組成物、およびその送達法を企図する。本発明の化合物のプロドラッグは、日常的な操作またはインビボで修飾が開裂されて元の化合物になるように、化合物中に存在する官能基を修飾することにより調製することができる。したがってプロドラッグには例えばヒドロキシ、アミノまたはカルボキシ基が任意の基に結合されている本発明の化合物を含み、プロドラッグが哺乳動物個体に投与された時、開裂して遊離のヒドロキシル、遊離アミノ、またはカルボン酸をそれぞれ形成する。例には限定するわけではないが、アルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体; およびメチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルおよびフェネチルエステル等のようなアルキル、炭素環式、アリールおよびアルキルアリールエステルを含む。

【0073】

本発明の化合物は、種々の立体異性体形で存在することができると認識されている。そのように本発明の化合物は、それらの各ジアステレオマーまたはエナンチオマーを含む。化合物は通常、ラセミ体として調製され、そして都合良くそのまま使用することができるが、個々のジアステレオマーまたはエナンチオマーを所望により通常の技術で単離または合成することができる。そのようなラセミ体および個々のジアステレオマーまたはエナンチオマーおよびそれらの混合物は、本発明の一部の構成する。

【0074】

当該技術分野では、そのような光学的に活性な形をどのように調製し、そして単離するかよく知られている。特異的な立体異性体は、エナンチオマー的に純粋またはエナンチオマーが濃縮された出発材料を使用して立体特異的合成により調製することができる。出発材料または生成物のいずれかの特異的な立体異性体は、ラセミ体の分割、順、逆相およびキラルクロマトグラフィー、再結晶化、酵素的分割、またはその目的に使用された試薬により形成された付加塩の分別再晶出のような当該技術分野で既知の技術により分割および回収することができる。特異的な立体異性体の分割および回収に有用な方法は、Eliel, E. L.; Wilen, S. H. 有機化合物の立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds); ウィリー: ニューヨーク、1994、および Jacques, J, et. al. エナンチオマー、ラセミ体および分割 (Enantiomers, Racemates, and Resolutions); ウィリー: ニューヨーク、1981 (各々、引用により本明細書に編入する) に記載されている。

10

20

30

40

50

【0075】

さらに本発明の化合物上に存在する官能基は、保護基を含むことができる。例えば本発明の化合物のアミノ酸側鎖は、ベンジルオキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニル基のような保護基で置換され得る。保護基はそれ自体、ヒドロキシル基およびカルボキシル基のような官能性を選択的に加え、そして除去することができる化学的官能基として知られている。これらの基は化合物がさらされる化学的反応条件に対してそのような官能基を不活性にするために、化学的化合物中に存在する。本発明に任意の種々の保護基を使用することができる。ラクタムを保護するために好適な保護基には、t-ブチルジメチルシリル(“TBDMs”)のようなシリル基、ジメトキシベンズヒドリル(“DMB”)、アシル、ベンジル、およびメトキシベンジル基を含む。ヒドロキシ基を保護するための好適な基には、TBS、アシル、ベンジル(“Bn”)、ベンジルオキシカルボニル(“CBZ”)、t-ブチルオキシカルボニル(“Boc”)およびメトキシメチルがある。当業者に使用されている多くの他の標準的保護基は、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., 有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)、第2版、ウィリー&サンズ、1991に見いだすことができる。

10

【0076】

合成

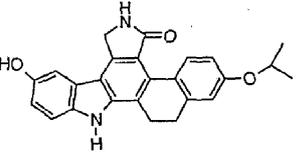
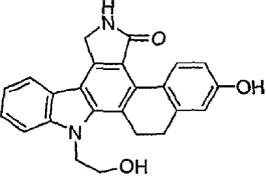
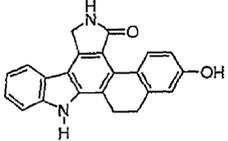
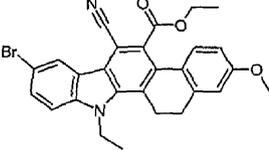
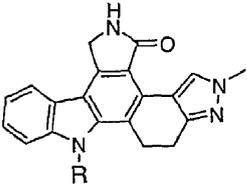
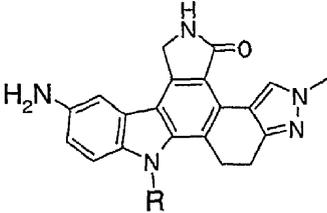
本発明の表1~3に示す例を調製するための一般的経路を、スキーム1~18に示す。実施例を調製するために使用する中間体およびそれらの質量分析データを表Bに示す。試薬および出発材料は市販されているか、または当業者に周知な技術により容易に合成される。本発明と関連して開示するすべての方法は、ミリグラム、グラム、マルチグラム、キログラム、マルチキログラムまたは商業上の工業規模を含む任意の規模で実施されることを意図している。合成スキーム中のすべての置換基は他に言及しない限り、前に定義した通りである。

20

【0077】

【表 2】

表B

I-14 399 (M + 1)		I-18 383 (M - 1)	
I-19 339 (M - 1)		I-22 504 (M + 1)	
I-23 357 (M + 1) 371 (M + 1) 385 (M + 1)	 <p style="text-align: center;"><u>R</u></p> 23-1: エチル 23-2: nプロピル 23-3: i-ブチル	I-29 386 (M + 1)	 <p style="text-align: center;"><u>R</u></p> 29-1: i-プロピル

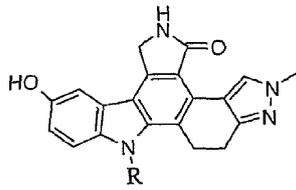
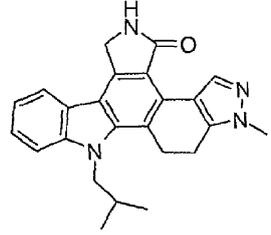
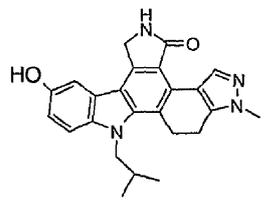
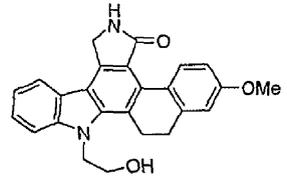
10

20

【 0 0 7 8 】

30

【表 3】

369 (M + 1) 426 (M + 1) 400 (M + 1) 482 (M + 1)	23-4: allyl 23-5: CH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ 23-6: CH ₂ CH ₂ NMe ₂ 23-7: (CH ₂) ₆ NC ₄ H ₈	386 (M + 1) 400 (M + 1) 400 (M + 1)	29-2: nプロピル 29-3: i-ブチル 29-4: nブチル	
I-33 373 (M + 1) 401 (M + 1) 387 (M + 1) 387 (M + 1)	 <p style="text-align: center;"><u>R</u></p> <p>33-1: エチル 33-2: i-ブチル 33-3: i-プロピル 33-4: プロピル</p>	I-36 385 (M + 1)		10
I-39 401 (M + 1)		I-41 399 (M + 1)		20

本発明のピロロカルバゾールを調製するための一般手順は、米国特許第5,705,511号明細書('511特許)および同第6,630,500号明細書、国際公開第00/47583号パンフレット、J. Heterocyclic Chemistry, 2001, 38, 591およびJ. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135に記載されている。一般に表Bに概説した中間体のラクタムの窒素または中間体のアルコール基は、アセチル、置換シリル、ベンジル、Bocまたはジメトキシベンズヒドロールのような基で保護することができる。

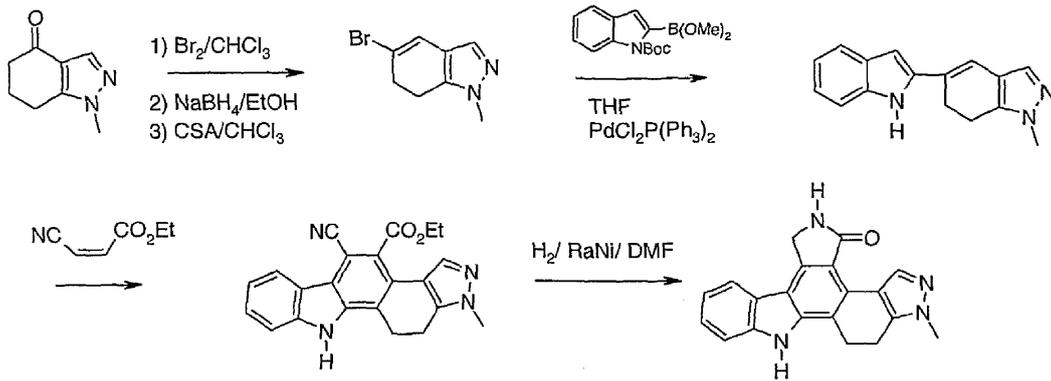
【0079】

表2の実施例を調製するために使用した中間体I-23(ここでRは水素である)は、
-ケトン、2-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-インダゾール-5-オン(Peet, N. P.; LeTourneau, M. E.; Heterocycles, 1991, 32, 41)から、'511特許およびJ. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135に記載されている方法を使用して調製した。

【0080】

【化14】

スキーム1.



10

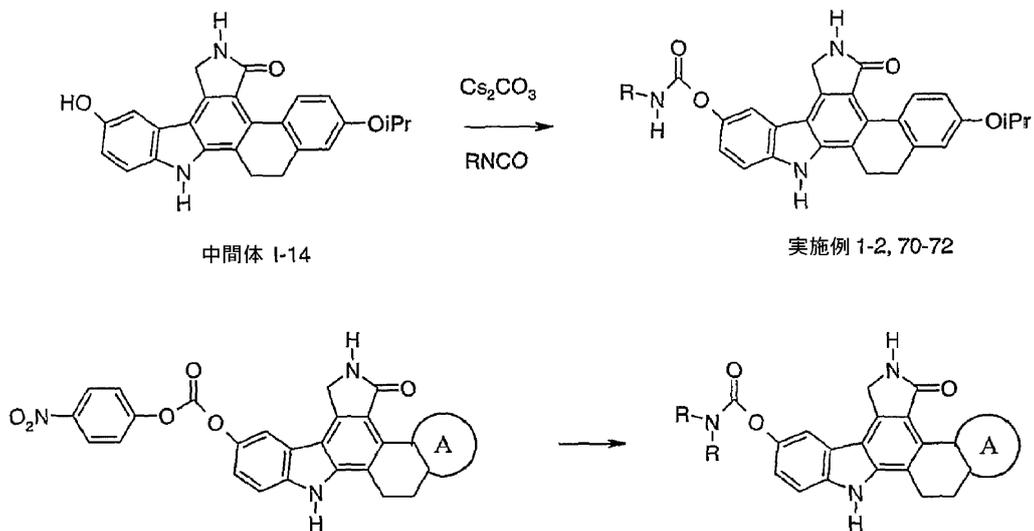
スキーム1に示すように、表3のN1-メチルピラゾール誘導体は、1-メチル-
ケトンから調製した(J. Chem. Res., 1986, 1401)。N2-メチルピ
ラゾール中間体は、J. Heterocyclic Chem. 1992, 19, 135
5の手順に従い調製した。

【0081】

【化15】

20

スキーム2.



30

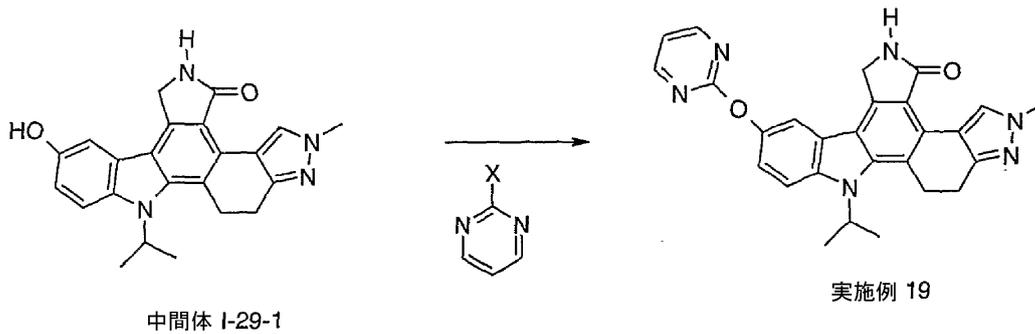
スキーム2は、実施例1~2および70~72のようなカルバメート型誘導体を調製す
るための経路を概略する。N,N-二置換カルバメートを調製するための別の方法は、種
々の1級または2級アミンで処理することができるニトロフェニルカルボネート中間体を
利用した。同様にウレア、O-カルバメートおよびN-カルバメート誘導体は、イソシア
ネートもしくはクロロホルメートを用いた適切なアミンまたはフェノール中間体の反応
から、あるいは適切なニトロフェニルカルボネート、ニトロフェニルカルバメートまたは
トリクロロメチルカルボニルから調製することができる(J. Org. Chem. 2003
, 68, 3733-3735を参照にされたい)。

40

【0082】

【化16】

スキーム3.



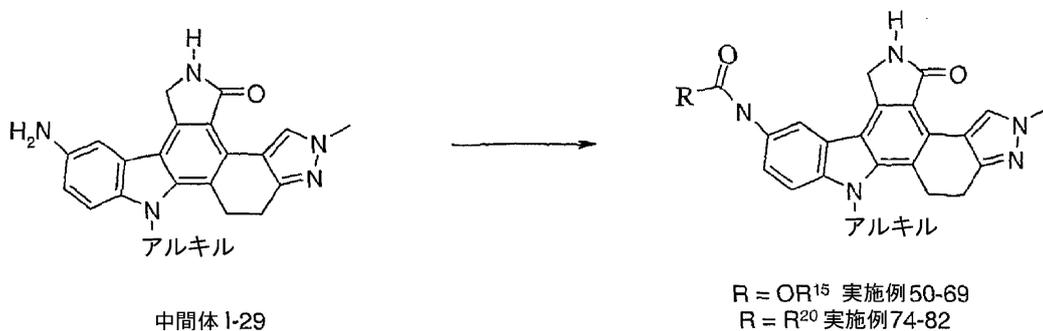
10

スキーム3は水素化ナトリウムおよびヘテロアリアルプロノドまたはクロライドのような塩基を使用して、対応するフェノールからヘテロアリアルエーテルを調製するための経路を概略する。

【0083】

【化17】

スキーム4.



20

スキーム4は、対応するアニリン中間体I-29からN-カルバメート(実施例50~69)またはアミド(実施例74~82)を調製するための経路を示す。アミノ中間体I-29は、適切なシアノ-エステルを適切なアルキルヨードまたはプロミドでアルキル化し、続いてニトロ化、そして引き続きR a N i還元することにより調製してアミノ-ラクタムを提供した。所望する化合物はアミンから容易に調製された。

【0084】

ヘテロアリアルケトンは、標準的なフリーデル-クラフツ型のアシル化反応を使用して調製することができる。

【実施例】

【0085】

本発明の他の特徴は、以下の表1~5に示すような例示態様の以下の記載のうちに明らかとなるだろう。表1~5の化合物は、0.1 nM ~ 10 μMの濃度範囲で本明細書に記載する目的内の活性を示す。これらの実施例は本発明の具体的説明のために与え、そして本発明を限定するものではない。

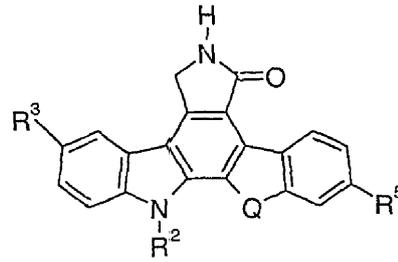
【0086】

30

40

【表4】

表1



実施例 番号	R ³	R ²	Q	R ⁵
1		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
2		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
3		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
4		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
5		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
6		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
7		H	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
8		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
9	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
10	H		CH ₂ CH ₂	

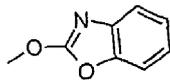
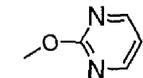
10

20

30

40

【表5】

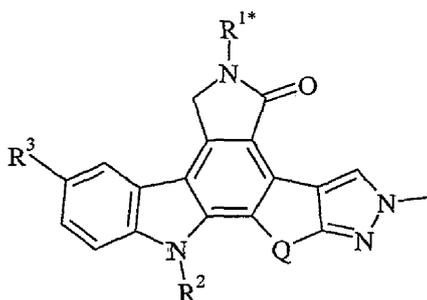
実施例番号	R ³	R ²	Q	R ⁵
11	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
12	H	H	CH ₂ CH ₂	

10

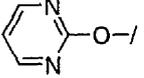
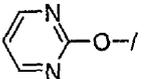
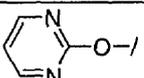
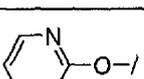
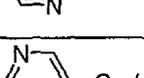
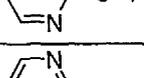
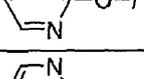
【0088】

【表6】

表2

*R¹は記載しない限りHである

20

実施例番号	R ³	R ²	Q
13		H	CH ₂ CH ₂
14		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
15		CH ₃	CH ₂ CH ₂
16			CH ₂ CH ₂
17		H	CH ₂ CH ₂
18		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
19		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

30

40

【0089】

【表7】

実施例 番号	R ³	R ²	Q
20			CH ₂ CH ₂
21		R ² = *R ¹ =	CH ₂ CH ₂
22		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
23		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
24		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
25		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
26		H	CH ₂ CH ₂
27		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
28		H	CH ₂ CH ₂
29		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
30		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
31		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
32		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂

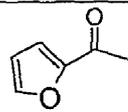
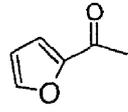
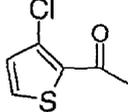
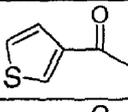
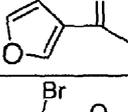
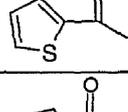
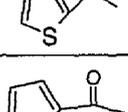
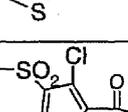
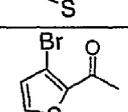
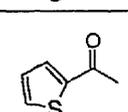
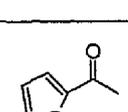
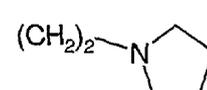
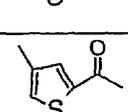
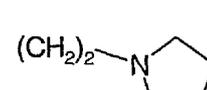
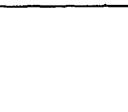
10

20

30

40

【表 8】

実施例 番号	R ³	R ²	Q
33		CH ₂ COOEt	CH ₂ CH ₂
34		CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂
35		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
36		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
37		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
38		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
39		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
40		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
41		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
42		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
43			CH ₂ CH ₂
44			CH ₂ CH ₂
45		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

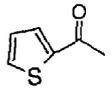
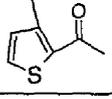
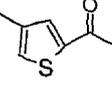
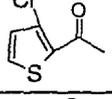
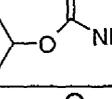
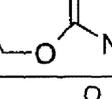
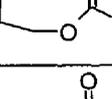
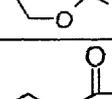
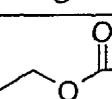
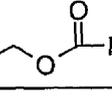
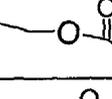
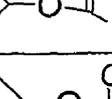
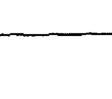
10

20

30

40

【表 9】

実施例 番号	R ³	R ²	Q
46		$(\text{CH}_2)_6\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2
47		$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2
48		$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2
49		$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	CH_2CH_2
50		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
51		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
52		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
53		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
54		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
55		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
56		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
57		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
58		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
59		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2

10

20

30

40

【表 10】

実施例 番号	R ³	R ²	Q
60		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
61		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
62		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
63		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
64		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
65		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
66		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
67		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
68		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
69		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
70		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
71		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
72		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
73		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
74		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
75		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

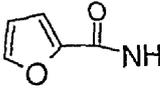
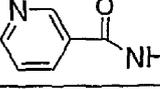
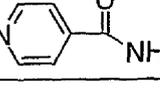
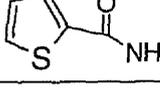
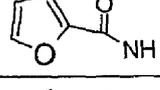
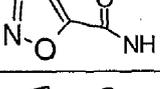
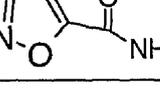
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例 番号	R ³	R ²	Q
76		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
77		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
78		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
79		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
80		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
81		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
82		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

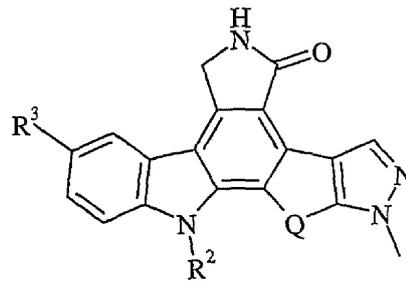
10

20

【 0 0 9 4 】

【表 1 2】

表3



10

実施例 番号	R ³	R ²	Q
83		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
84		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
85		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

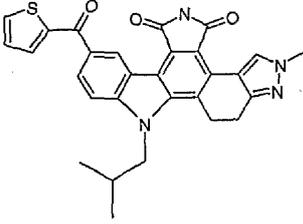
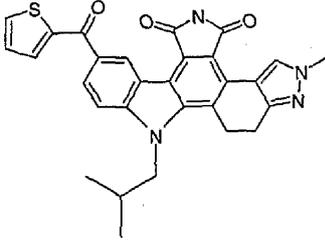
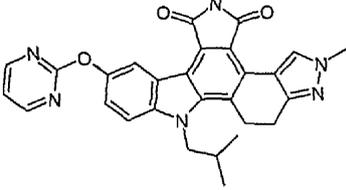
20

【 0 0 9 5 】

30

【表 1 3】

表4

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
86		509
87		511
88		493

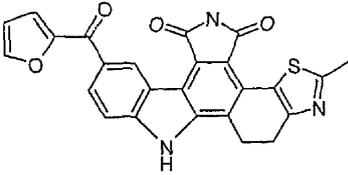
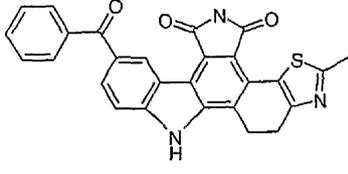
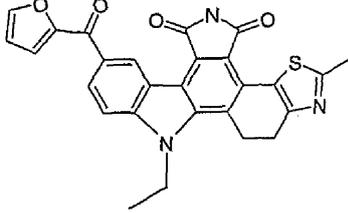
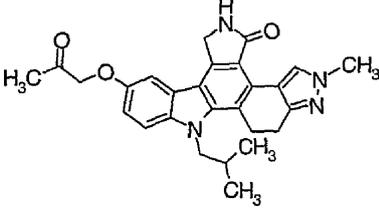
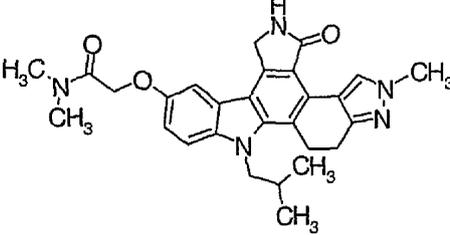
10

20

30

【 0 0 9 6 】

【表 1 4】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
89		454
90		464
91		482
92		457
93		486

10

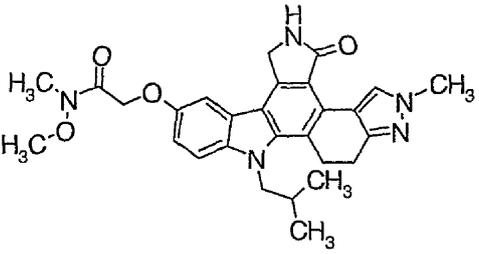
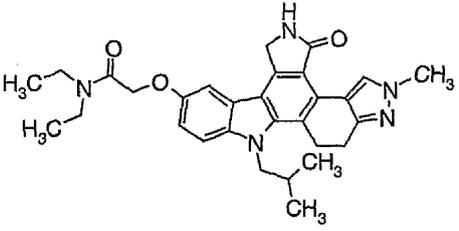
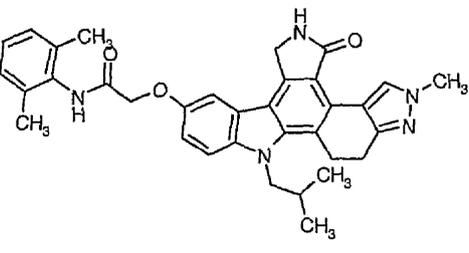
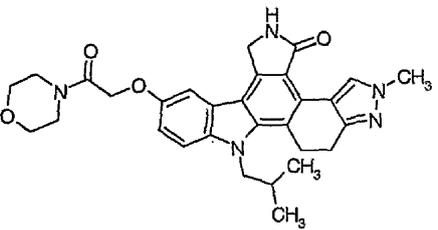
20

30

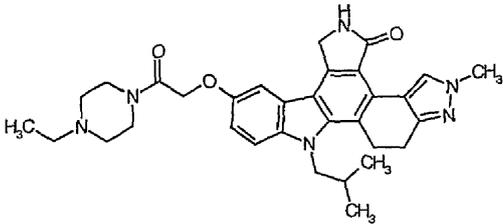
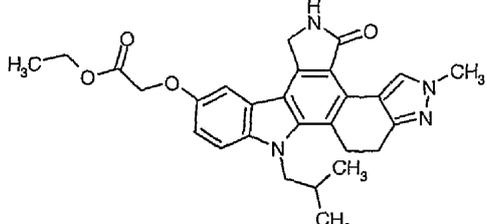
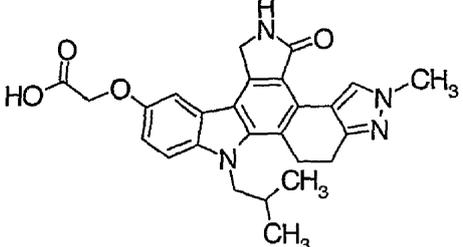
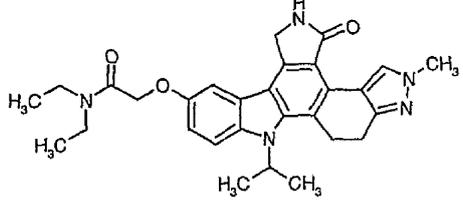
40

【 0 0 9 7 】

【表 15】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
94		502
95		514
96		562
97		528

【表 16】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
98		555
99		487
100		459
101		500

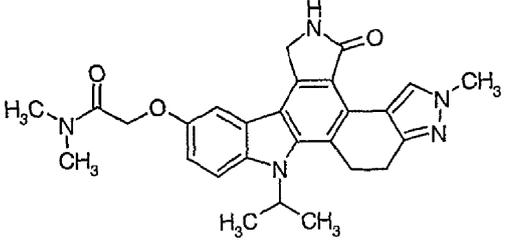
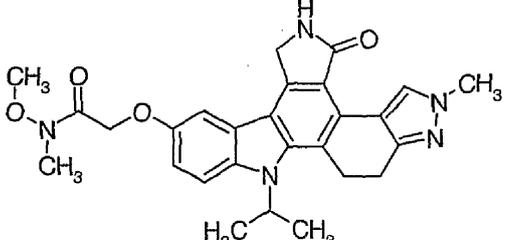
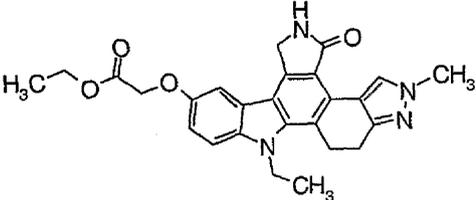
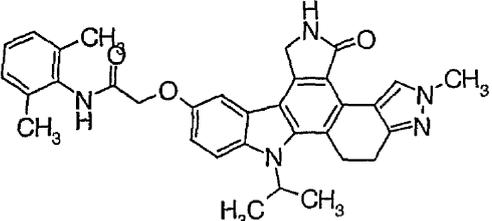
10

20

30

【 0 0 9 9 】

【表 17】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
102		472
103		488
104		459
105		548

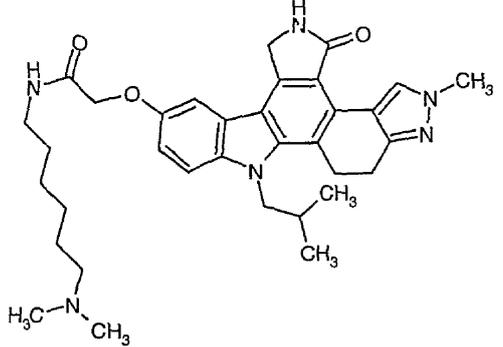
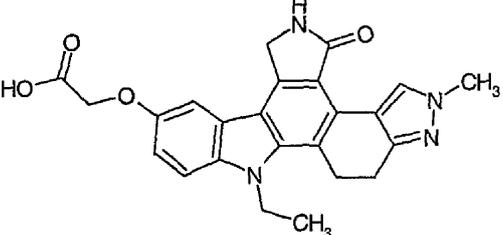
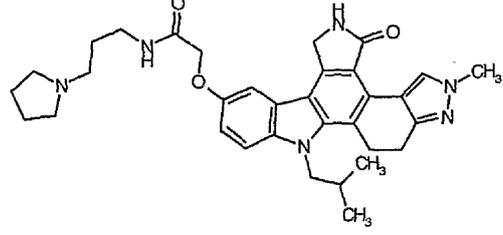
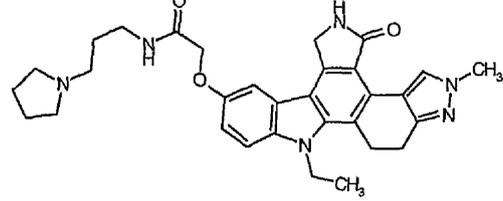
10

20

30

【 0 1 0 0 】

【表 18】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
106		585
107		430
108		569
109		541

10

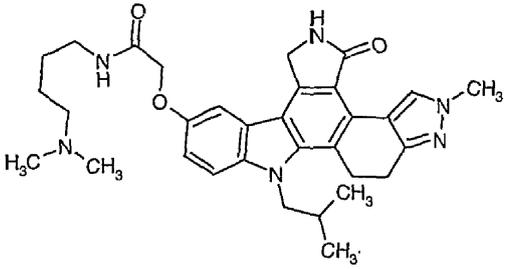
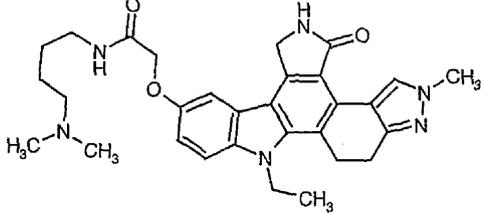
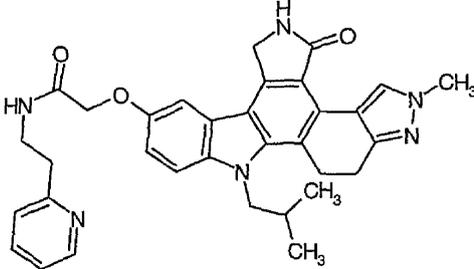
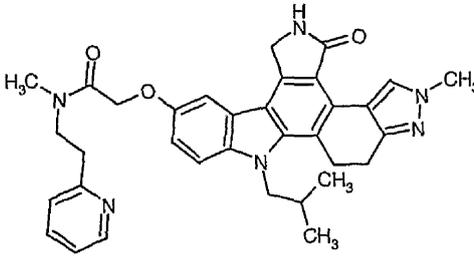
20

30

40

【 0 1 0 1 】

【表 19】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
110		557
111		529
112		563
113		577

10

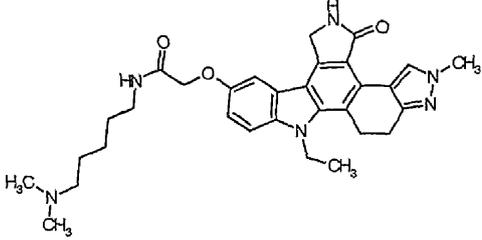
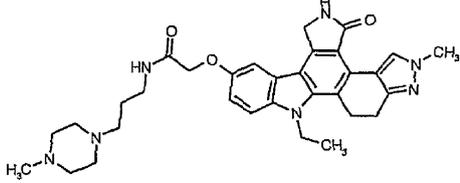
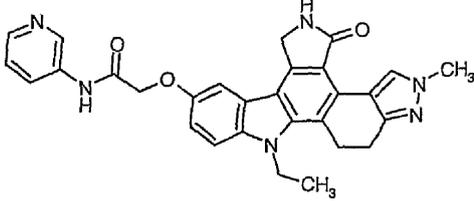
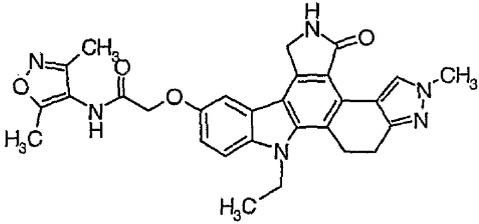
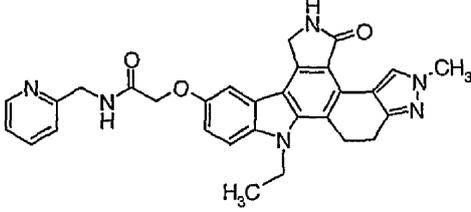
20

30

40

【 0 1 0 2 】

【表 2 1】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
118		543
119		570
120		507
121		525
122		521

10

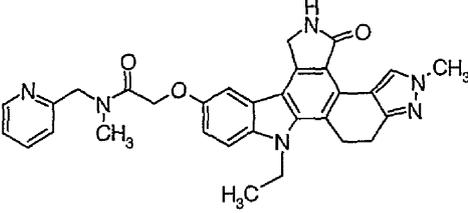
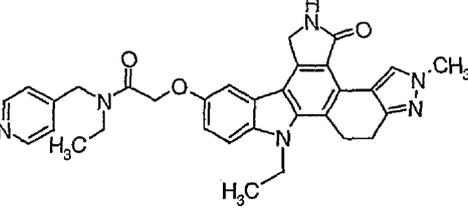
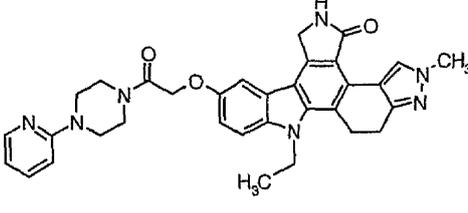
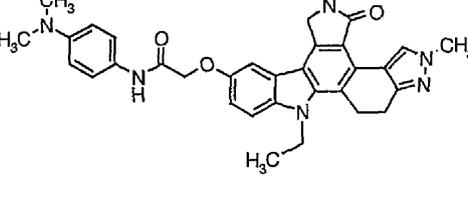
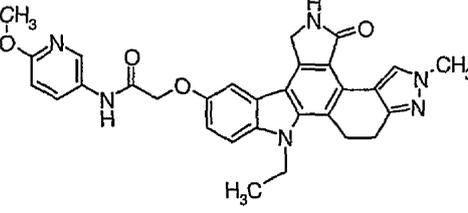
20

30

40

【 0 1 0 4 】

【表 2 2】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
123		535
124		549
125		576
126		549
127		537

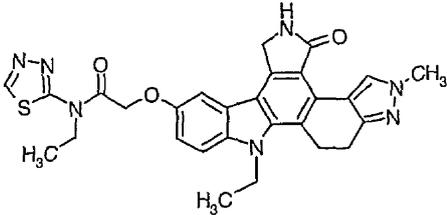
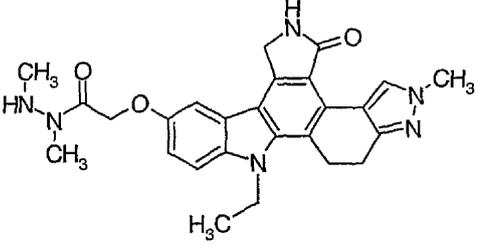
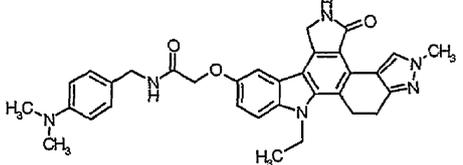
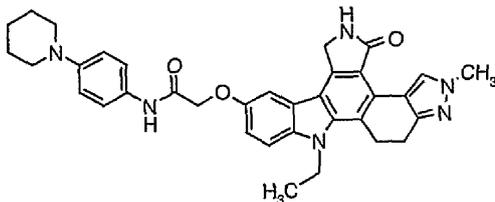
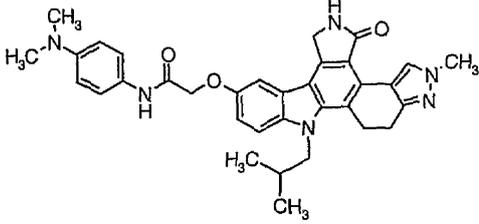
10

20

30

40

【表 2 3】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
128		542
129		573
130		563
131		589
132		577

10

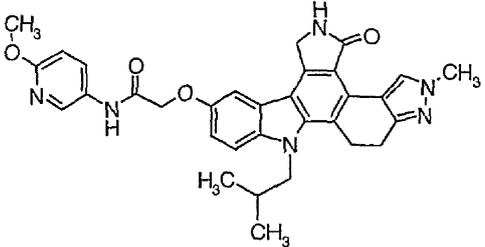
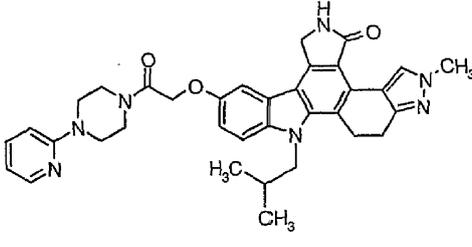
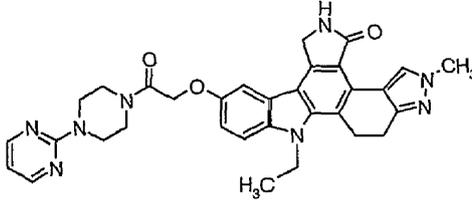
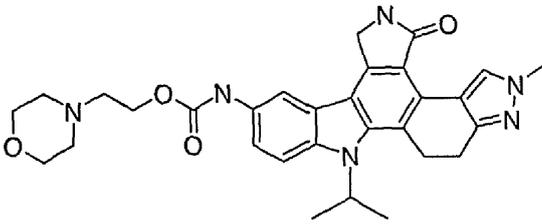
20

30

40

【 0 1 0 6 】

【表 2 4】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
133		565
134		604
135		577
200		543

10

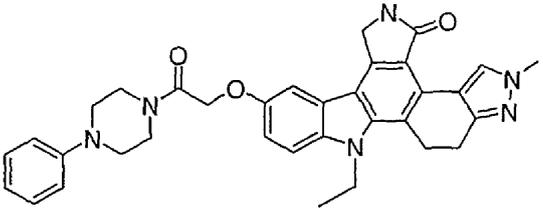
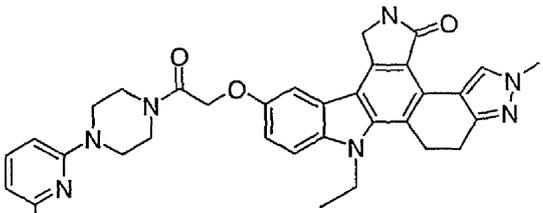
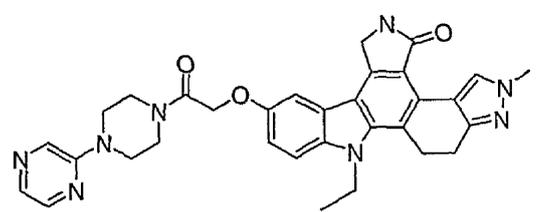
20

30

【 0 1 0 7 】

40

【表 25】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
201		575
202		590
203		576
204		577

10

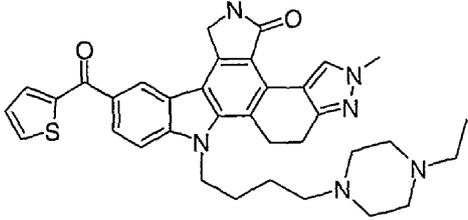
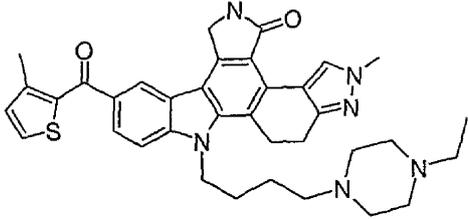
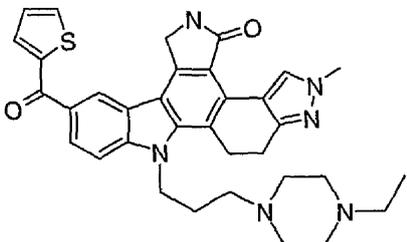
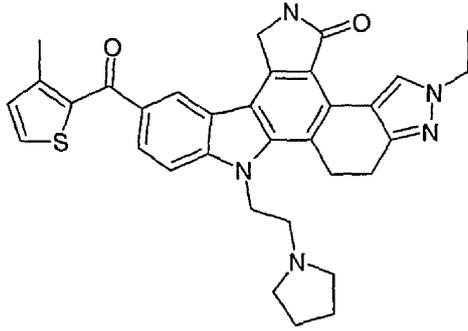
20

30

40

【 0 1 0 8 】

【表 26】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
205		607
206		621
207		593
208		564

10

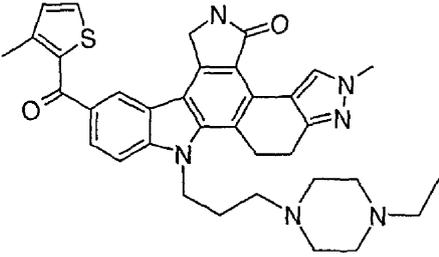
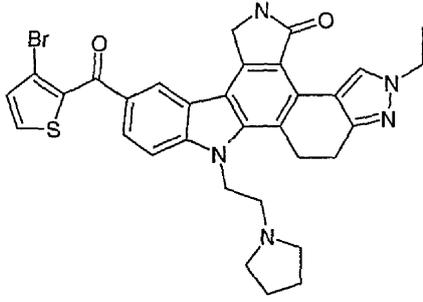
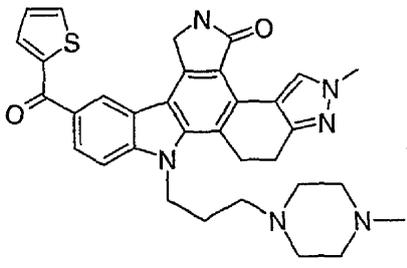
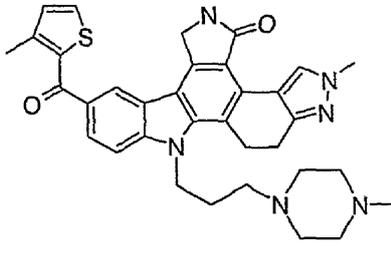
20

30

40

【 0 1 0 9 】

【表 27】

実施例番号	構造	MS m/e (M + 1)
209		607
210		629
211		579
212		593

10

20

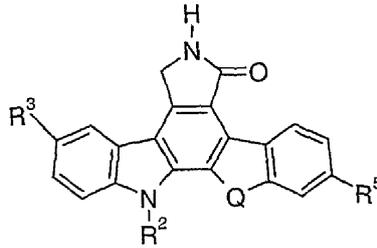
30

40

【 0 1 1 0 】

【表 28】

表5



10

実施例	R ³	R ²	Q	R ⁵
136		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
137		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
138		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
139		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
140		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
141		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
142		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
143		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
144		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
145		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
146		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
147		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

20

30

40

【0111】

【表 29】

実施例	R ³	R ²	Q	R ⁵
148		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	OCH ₃
149		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
150		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
151		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
152		H	CH ₂	H
153		H	CH ₂	H
154		H	CH ₂	H
155		H	CH ₂	H
156		H	CH ₂	OCH ₃
157			CH ₂	H
158		CH ₂ CH(OH)- CH ₃	CH ₂	H
159		H	CH(OH) CH ₃	H
160		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
161		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
162		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
163		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

10

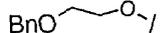
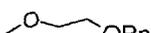
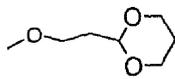
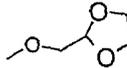
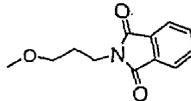
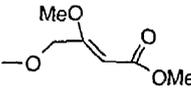
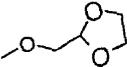
20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 3 0】

実施例	R ³	R ²	Q	R ⁵
164		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
165		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
166		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
167	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
168	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OH
169	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
170	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O[(CH ₂) ₂ O] ₂ Me
171	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
172	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
173	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
174	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
175	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH(CH ₃)CO ₂ Et
176	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
177	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CO ₂ tBu
178	H	H	CH ₂ CH ₂	

10

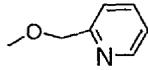
20

30

40

【 0 1 1 3 】

【表 3 1】

実施例	R ³	R ²	Q	R ⁵
179	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Et
180	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
181	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OMe
182	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₃ CN
183	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₅ CN
184	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OEt
185	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
186	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₆ CN
187	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CN
188	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ C(=NH)OEt
189	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CO ₂ H
190	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₆ CONH ₂
191	H	CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Et
192	H	H	CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Et
193	H	H	CH ₂	OCH ₂ CN
194	H	H	CH ₂	OCH ₂ CH ₂ OH
195	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	OCH ₂ CH ₂ OH

10

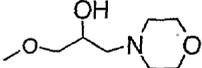
20

30

40

【 0 1 1 4 】

【表 3 2】

実施例	R ³	R ²	Q	R ⁵
196	H	H	CH ₂	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH
197	H	H	CH ₂	OCH ₂ CONMe ₂
198	H	H	CH ₂	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ NMe ₂
199	H	H	CH ₂	

10

【0115】

実施例 1 および 2 に関する一般手順。

中間体 I - 14 (0.05 ミリモル)、イソシアネート (0.05 ミリモル)、炭酸水素セシウム (0.5 mg) およびテトラヒドロフラン (0.5 mL) の混合物を、室温で 1 日攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を 8 時間、酢酸エチルおよび 3 N HCl と 8 時間攪拌した。酢酸エチルを蒸発により除去し、そして水溶液を固体からデカントした。残渣をメタノールでトリチュレートし、そして生成物を集めた。

20

【0116】

実施例 1 . (26%) MS m/e 510 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.31 (d, 6H)。

【0117】

実施例 2 . (36%) MS m/e 524 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.779 s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.56 (d, 1H), 1.30 (d, 6H)。

30

【0118】

実施例 3 . 水素化ナトリウム (2.44 mg、1.22 当量) の懸濁液 (0.5 mL の THF 中) を、N₂ 下で攪拌し、フェノール中間体 I - 14 (20.6 mg、0.05 ミリモル) (2.0 mL の THF : DMF 1 : 1 中) を滴下した。10 分攪拌した後、2 - ブロモピリミジン (8.9 mg、1.12 当量) (0.5 mL の THF 中) を加えた。混合物を 60 °C で 14 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂ / MeOH で希釈し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。精製は調製用 TLC により CH₂Cl₂ / MeOH (9 : 1) で行い、生成物 (4.0 mg、17%) (MS : 477 m/e (M+H)⁺) を得た。

40

【0119】

実施例 4 . 化合物は実施例 3 の手順に従い、フェノール中間体 I - 14 および 2 - クロロベンゾオキサゾールから調製した; 40 時間; 調製用 TLC (CH₂Cl₂ 中の 10% MeOH); 収率 28%; MS : 516 m/e (M+H)⁺。

【0120】

実施例 5 . 化合物は実施例 3 の手順に従い、中間体 I - 14 および 2 - クロロベンゾチア

50

ゾールから調製した；40時間；調製用TLC（ CH_2Cl_2 中の10%MeOH）；収率13%；MS：531 m/e（ $M+1$ ）⁺。

【0121】

実施例6．実施例3（25.0mg、0.052ミリモル）および炭酸セシウム（81mg、5.0当量）の混合物（2.0mLの CH_3CN 中）に、n-プロピルブロミド（47 μl 、10.0当量）を N_2 下で加えた。90 で14時間攪拌した後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。95%の CH_2Cl_2 /MeOHでの調製用TLCにより生成物を得た（15.0mg、56%）；MS：519（ $M+1$ ）⁺。

【0122】

実施例7．化合物は実施例3の手順を使用して、I-14および2-プロモピラジンを使用して調製した；調製用TLC（ CH_2Cl_2 中の10%MeOH）；MS 499 m/e（ $M+1$ ）⁺。

【0123】

実施例8．化合物は実施例6の手順に従い、出発材料として実施例7を使用して調製した。MS m/e 519（ $M+1$ ）。

【0124】

フェノール中間体I-18およびI-19の合成

AlCl_3 （800mg、6ミリモル）の混合物（8mLのジクロロエタン中）を0で攪拌し、EtSH（1.0mL）を加え、そして続いて中間体I-41（398mg、1ミリモル）を加えた。反応物を50 で48時間攪拌した。反応混合物に5mLの1N HClを加え、そして混合物を室温で0.5時間攪拌した。濾過により240mg（63%）の中間体I-18を得た（MS：385 m/e（ $M+1$ ）⁺）。類似の方法により、中間体I-19をメトキシN-H誘導体から調製した。

【0125】

実施例9および10．水素化ナトリウム（12.2mg、1.22当量）の懸濁液（0.5mLのTHF中）を、 N_2 下で攪拌し、フェノール中間体I-18（76.8mg、0.2ミリモル（4.0mLのTHF：DMF 1：1中）を室温で滴下した。10分攪拌した後、2-クロロベンゾチアゾール（38mg、1.12当量）（0.5mLのTHF中）を加えた。混合物を60 で40時間攪拌し、 CH_2Cl_2 /MeOHで希釈し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。（9：1） CH_2Cl_2 /MeOHを使用して調製用TLCによる精製でモノ生成物実施例9（6.0mg、収率6%）（MS：517 m/e（ $M+H$ ）⁺）およびジアルキル化実施例10（60mg、収率46%）（MS：651 m/e（ $M+H$ ）⁺）を得た。

【0126】

実施例11．化合物は実施例10の手順に従い、フェノール中間体I-18および2-クロロベンゾチアゾールを使用して調製した；36時間；調製用TLC（ CH_2Cl_2 中の10%MeOH）；収率11%；MS 502 m/e（ $M+1$ ）⁺。

【0127】

実施例12．化合物は実施例10の手順に従い、中間体I-19および2-プロモピリミジンを使用して調製した；36時間；調製用TLC（ CH_2Cl_2 中の10%MeOH）；収率25%；MS 419 m/e（ $M+1$ ）⁺。

【0128】

実施例13．化合物は実施例3の手順に従い、フェノール中間体I-22および2-プロモピリミジンを使用して調製した；30時間；調製用TLC（ CH_2Cl_2 中の10%MeOH）；収率53%；MS 423 m/e（ $M+1$ ）⁺。

【0129】

実施例14．化合物は実施例6の手順に従い、実施例13およびヨードエタンを使用して調製した；14時間；調製用TLC（ CH_2Cl_2 中の10%MeOH）；収率19%；MS 451 m/e（ $M+1$ ）⁺。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 0 】

実施例 15 . 化合物は実施例 6 の手順に従い、実施例 13 およびヨードメタンを使用して調製した ; 14 時間 ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; 収率 28 % ; M S 459 m / e (M + 23) ⁺ .

【 0 1 3 1 】

実施例 16 . 化合物は実施例 6 の手順に従い、実施例 13 およびシクロペンチルブロミドを使用して調製した ; 14 時間 ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; 収率 38 % ; M S 513 m / e (M + 23) ⁺ .

【 0 1 3 2 】

実施例 17 . フェノール中間体 I - 22 (17 . 2 m g , 0 . 05 ミリモル)、カリウム t - ブトキシド (33 . 7 m g , 6 当量) および t - ブチルアンモニウムブロミド (0 . 97 m g , 0 . 06 当量) の混合物を 5 分間、混合および攪拌し、次いで 1 . 0 m L のシクロピラジンを加え、次いで室温で 5 分間、そして 90 ° で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、過剰なクロロピラジンを蒸発させ、そして生じた残渣を C H ₂ C l ₂ / M e O H で希釈した。精製は調製用 T L C により (9 : 1) C H ₂ C l ₂ / M e O H で行い、モノ生成物 (11 . 0 m g , 収率 52 %) を得た M S 423 m / e (M + 1) ⁺ .

10

【 0 1 3 3 】

実施例 18 . 化合物は実施例 6 の手順に従い、実施例 13 およびブチルブロミドを使用して調製した ; 14 時間 ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; 収率 38 % ; M S 479 m / e (M + 1) ⁺ .

20

【 0 1 3 4 】

実施例 19 . 化合物は実施例 10 の手順に従い、実施例 13 および 2 - プロピルブロミドを使用して調製した ; 60 時間 ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; 収率 10 % ; M S 465 m / e (M + 1) ⁺ .

【 0 1 3 5 】

実施例 20 . 化合物は実施例 6 の手順に従い、実施例 13 および 2 - シクロプロピルメチルブロミドを使用して調製した ; 14 時間 ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; 収率 5 % ; M S 477 m / e (M + 1) ⁺ .

【 0 1 3 6 】

実施例 21 . 化合物は実施例 6 の手順に従い、実施例 13 および 2 - シクロプロピルメチルブロミドを使用して調製した ; 14 時間 ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; M S 507 m / e (M + 1) ⁺ .

30

【 0 1 3 7 】

実施例 22 . 化合物は実施例 6 の手順に従い、実施例 13 およびイソブチルブロミドを使用して調製した ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; M S : 493 m / e (M + 1) ⁺ .

【 0 1 3 8 】

実施例 23 . 化合物は実施例 6 の手順に従い、実施例 17 およびエチルヨードを使用して調製した ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; M S : 451 m / e (M + 1) ⁺ .

40

【 0 1 3 9 】

実施例 24 . 化合物は実施例 6 の手順に従い、実施例 13 および 1 - ブロモ - 3 , 5 - ジメトキトリアジンをを使用して調製した ; 調製用 T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H) ; M S : 540 m / e (M + 1) ⁺ .

【 0 1 4 0 】

実施例 25 . 25 m g (0 . 07 ミリモル) の N - エチル中間体 I - 23 - 1 (塩化メチレン / ニトロメタン (3 m L / 2 m L) 中) に、ゆっくりと 2 - フロイルクロライド (69 μ l , 0 . 7 ミリモル , 10 当量)、続いて塩化アルミニウム (93 m g , 0 . 7 ミリモル , 10 当量) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、水および数滴の H C l を残渣に加え、そして混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽

50

出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過により乾燥剤を除去し、そして溶媒を蒸発により除去した。粗混合物をメタノール/塩化メチレンに溶解し、そして調製用TLCにより精製し、10%メタノール/塩化メチレンで溶出した。所望のバンドを集め、塩化メチレン/メタノールで攪拌し、フリット漏斗を通して濾過し、そして濃縮した。サンプルを80で高真空下で一晩乾燥させた。MS: m/e 451 (M+1)。

【0141】

実施例26. 化合物は実施例25について記載した方法により調製した。MS: m/e 438 (M+1)。

【0142】

実施例27. N-エチル中間体I-23-1 (25 mg, 0.07ミリモル) (5 mLのニトロメタン中)に、2-チオフェンカルボニルクロライド (75 μ L, 0.7ミリモル、10当量)、続いて塩化アルミニウム (94 mg, 0.7ミリモル、10当量)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を濃縮し、水と攪拌し、そして数滴のHClを加えた。生成物を濾過により集め、塩化メチレン/メタノールに溶解し、そして調製用TLCにより精製し、10%メタノール/塩化メチレンで溶出した。所望のバンドを集め、塩化メチレン/メタノールと攪拌し、濾過し、そして濃縮した。サンプルを80で高真空下で一晩乾燥させた。MS: m/e 467 (M+1)。

10

【0143】

実施例28~49は、実施例27について記載した一般法を使用して、適切なN-アルキル中間体I-23およびヘテロアリアル酸クロライドを、触媒としてAlCl₃またはFeCl₃と使用して調製した。

20

【0144】

実施例28. MS: m/e 423 (M+1)

実施例29. MS: m/e 465 (M+1)

実施例30. MS: m/e 479 (M+1)

実施例31. MS: m/e 495 (M+1)

実施例32. MS: m/e 463 (M+1)

実施例33. MS: m/e 509 (M+1)

実施例34. MS: m/e 481 (M+1)

実施例35. MS: m/e 530 (M+1)

30

実施例36. MS: m/e 495 (M+1)

実施例37. MS: m/e 479 (M+1)

実施例38. MS: m/e 574 (M+1)

実施例39. MS: m/e 481 (M+1)

実施例40. MS: m/e 481 (M+1)

実施例41. MS: m/e 608 (M+1)

実施例42. MS: m/e 588 (M+1)

実施例43. MS: m/e 536 (M+1)

実施例44. MS: m/e 520 (M+1)

実施例45. MS: m/e 509 (M+1)

40

実施例46. MS: m/e 592 (M+1)

実施例47. MS: m/e 550 (M+1)

実施例48. MS: m/e 550 (M+1)

実施例49. MS: m/e 570 (M+1)

【0145】

実施例50. 3-アミノ中間体I-29-2 (25 mg, 0.0649ミリモル)の攪拌溶液 (5 mLのCH₂Cl₂中)に、イソプロピルクロロホルメート (トルエン中の1.0 M, 125 μ L, 0.125ミリモル)およびピリジン (20 μ L, 0.247ミリモル)を加えた。室温で3時間攪拌した後、生じた沈殿を濾過し、そして乾燥させて28 mg (91%)の所望する生成物を得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 9.51 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 0.89 (m, 3H); MS (m/e) 472 (M+1)。

【0146】

実施例51. MS m/e 458 (M+H)。

実施例52. MS m/e 486 (M+H)。

実施例53. MS m/e 472 (M+H)。

実施例54. MS m/e 476 (M+H)。

10

実施例55. MS m/e 492 (M+H)。

実施例56. MS m/e 458 (M+H)。

実施例57. MS m/e 500 (M+H)。

実施例58. MS m/e 486 (M+H)。

実施例59. MS m/e 486 (M+H)。

実施例60. MS m/e 472 (M+H)。

実施例61. MS m/e 472 (M+H)。

実施例62. MS m/e 536 (M+H)。

実施例63. MS m/e 490 (M+H)。

実施例64. MS m/e 506 (M+H)。

20

実施例65. MS m/e 550 (M+H)。

実施例66. MS m/e 486 (M+H)。

【0147】

実施例68. 25mg (0.045ミリモル)のN-p-ニトロフェニル中間体に、500 μl のN-ピペリジニルエタノールを加えた。反応物は室温で約5時間攪拌し、塩化メチレンで希釈し、水/ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物を調製用TLCにより精製し、8~10%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出した。純粋な生成物を集め、溶媒と攪拌し、濾過し、そして濃縮した。サンプルは80 で高真空下にて乾燥させた。 $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) 9.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.59 (d, 6H), 1.40 (m, 10H). MS m/e 541 (M+1)。

30

【0148】

実施例67. 化合物は実施例68に記載した方法により、N-p-ニトロフェニル中間体およびN-ピロリジニルエタノールを使用して調製した。MS m/e 527 (M+1)。

【0149】

実施例69. 化合物は実施例68に記載した方法により、N-p-ニトロフェニル中間体およびN-ピロリジニルエタノールを使用して調製した。MS m/e 538 (M+1)。

40

【0150】

実施例70.

工程1: O-ニトロフェニルカーボネート中間体: フェノール中間体I-33-1 (192mg、0.525ミリモル)およびp-ニトロフェニルカーボネート (314mg、1.03ミリモル)の混合物 (4mLのDMF中)を、100 に20時間加熱した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、そして残渣をCH₂Cl₂に抽出し、そして水性NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂中の3% MeOH)により精製してカーボネート中間体を得た (156mg、56%)。 $^1\text{HNMR}$

50

(CDCl_3) 8.86 (s, 1H), 8.34 (d, 2H, J = 9.1), 7.69 (d, 1H, J = 2.1), 7.53 (d, 2H, J = 9.1), 7.49 (d, 1H, J = 8.8), 7.41 (d, 1H, J = 8.8), 6.01 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.62 (q, 2H, J = 7.1), 3.96 (s, 3H), 3.55 (t, 2H, 8.0), 3.01 (t, 2H, J = 8.0), 1.55 (t, 3H, J = 7.1). MS m/e 538 (M + H).

工程2: カーボネート中間体(52 mg、97 マイクロモル)の懸濁液(2 mLのTHF中)を、ピロリジン(20 μL 、227 マイクロモル)で処理した。混合物を40 で2時間暖めた。溶媒はロータリーエバポレーターにより除去し、そして残渣を CH_2Cl_2 に抽出し、そして水性NaOHで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。生じた残渣を水(2 x 1 mL)そしてエーテル(2 x 1 mL)でトリチュレートすることにより精製した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,) 8.86 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 2.1), 7.40 (d, 1H, J = 8.8), 7.26 (d, 1H, J = 8.8), 6.01 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.57 (q, 2H, J = 7.1), 3.95 (s, 3H), 3.65 (t, 2H, 7.0), 3.55 - 3.45 (m, 4H), 2.99 (t, 2H, J = 7.0), 2.02 - 1.96 (m, 4H), 1.53 (t, 3H, J = 7.1). MS m/e 470 (M + H).

10

【0151】

実施例71. MS m/e 498 (M + H).

実施例72. MS m/e 484 (M + H).

20

実施例73. MS m/e 555 (M + H).

【0152】

実施例74. 20 mg (0.052 ミリモル)のアミン中間体 I - 29 - 1 (2 mLの CH_2Cl_2 / 12.6 μL のピリジン中)に、28 mg (0.156 ミリモル、3当量)のニコチルクロライドを加えた。反応物を49 で1時間加熱し、室温に冷却し、濃縮し、エーテルと攪拌し、そして固体を濾過した。固体を CH_2Cl_2 / MeOHに取り、そして調製用TLCで精製し、10% MeOH / CH_2Cl_2 で溶出した。純粋な生成物を集め、そして80 で高真空下にて乾燥させた。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 10.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.40 (m, 3H), 7.83 (s, 2H), 7.6 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.61 (d, 6H). MS m/e 491 (M + 1).

30

【0153】

実施例75 ~ 82は実施例74について記載した方法により、適切なアミン中間体 I - 29および酸クロライドを使用して調製した。

【0154】

実施例75. MS m/e 496 (M + H).

実施例76. MS m/e 480 (M + H).

実施例77. MS m/e 491 (M + H).

実施例78. MS m/e 491 (M + H).

40

実施例79. MS m/e 510 (M + H).

実施例80. MS m/e 494 (M + H).

実施例81. MS m/e 481 (M + H).

実施例82. MS m/e 495 (M + H).

【0155】

実施例83. 化合物は実施例25に記載した一般手順により、N - sec - ブチル中間体 I - 36および2 - チオフェンカルボニルクロライドを使用して調製した。MS m/e 495 (M + H).

【0156】

実施例84. 化合物は実施例25に記載した一般手順により、N - sec - ブチル - イン

50

ドール中間体 I - 36 および 2 - フロニルクロライドを使用して調製した。MS m/e 479 (M + H)。

【0157】

実施例 85 . 化合物は実施例 13 に記載した一般手順により、中間体 I - 39 を使用して調製した。MS m/e 479 (M + H)。

【0158】

実施例 136 ~ 140 に関する一般手順。

密閉可能なガラス反応管中のジオール中間体 I の溶液 (0.05 M の適切なアルコール中) を、カンファースルホン酸 (1.1 当量) に加えた。反応管に窒素を流し、そして密閉した。反応混合物を 80 で 2 ~ 26 時間加熱し、そして HPLC により出発材料の消失について監視した。反応の完了で、混合物を室温に冷却し、そしてエーテルに注いだ。形成した沈殿を濾過により集め、そしてシリカゲルで酢酸エチルまたは酢酸エチルとヘキサンとの混合物を使用したフラッシュクロマトグラフィーまたは調製用 TLC で精製することにより純粋な生成物を得た。以下の実施例を調製した。

10

【0159】

実施例 136 . 褐色固体 (58% 収率) . $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) : 2.03 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.89 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.34 - 7.62 (6H, m), 7.99 (s, 1H), 9.53 (d, 1H); MS (ESI) : m/e 510 (M + 1)⁺。

20

【0160】

実施例 137 . (71% 収率) . $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) : 1.97 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.79 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.41 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.28 - 7.57 (m, 11H), 7.68 (s, 1H), 9.47 (d, 1H); MS (ESI) : m/e 533 (M + 1)⁺; 555 (M + Na)⁺。

【0161】

実施例 138 . (19% 収率) . $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) : 1.66 (m, 1H), 2.01 - 2.22 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.44 - 7.68 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 9.53 (d, 1H); MS (ESI) : m/e 483 (M + 1)⁺。

30

【0162】

実施例 139 . (21.2 mg) $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) : 1.95 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.27 - 7.43 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.46 (d, 1H); MS (ESI) : m/e 473 (M + 1)⁺。

40

【0163】

実施例 140 . オフホワイト色の固体 (25% 収率) . $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) : 1.93 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.23 - 7.43 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.46 (d, 1H)。

【0164】

実施例 141 ~ 144 に関する一般手順。

密閉した反応管中で、ジオール中間体 I (1 当量) の懸濁液 (適切なアルコールまたは

50

塩化メチレンまたは適切なアルコールを含有するクロロホルムのいずれかの中)に、室温で無水トリフルオロ酢酸(1~2当量)をゆっくり加えた。管に窒素を流し、そしてしっかりと密閉した。混合物を室温で1~2時間、次いで80℃で2~60時間加熱し、そしてHPLCにより出発材料の消失について監視した。完了したら、反応物を室温に冷却し、濃縮し、そして残渣をエーテルでトリチュレートし、そして生じた沈殿を濾過により集めるか、あるいは適切な有機溶媒で反応混合物から生成物を抽出することのいずれかにより処理した。固体の生成物をエーテルでトリチュレートするか、または酢酸エチルまたは酢酸エチルとヘキサンとの混合物を使用してシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することにより精製した。以下の実施例を調製した。

【0165】

実施例141. 明黄色の固体(17%収率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): 1.93(m, 2H), 3.45(m, 6H), 3.58(s, 4H), 4.53(s, 2H), 4.56(m, 1H), 4.65(s, 2H), 4.74(m, 3H), 4.91(s, 2H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.48(d, 1H), 7.63-7.71(m, 2H), 7.92(s, 1H), 8.55(s, 1H), 9.47(d, 1H); MS(ESI): m/e 487(M+1)⁺, 509(M+Na)⁺。

10

【0166】

実施例142. 淡黄色の固体(26%収率)。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): 1.33(d, 3H), 2.11(m, 2H), 3.19(m, 1H), 3.56-3.77(m, 4H), 4.30(s, 2H), 4.65(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.74(s, 2H), 6.07(s, 1H), 7.20-7.50(m, 1H), 7.56(d, 1H), 7.69(s, 1H), 9.48(d, 1H); MS(ESI): m/e 517(M+1)⁺, 539(M+Na)⁺。

20

【0167】

実施例143. オレンジ色の残渣(21%収率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): 1.93(m, 2H), 2.30(m, 4H), 2.50(m, 2H), 3.48(m, 6H), 3.94(s, 2H), 4.52(s, 2H), 4.72(m, 4H), 4.88(s, 2H), 7.33-7.43(m, 2H), 7.48(d, 1H), 7.66(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.57(s, 1H), 9.46(d, 1H); MS(ESI): m/e 528(M+1)⁺。

30

【0168】

実施例144. 明るいオレンジ色の固体(9%収率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): 1.29(m, 2H), 1.39(m, 4H), 1.95(m, 2H), 2.26(m, 4H), 2.51(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.94(s, 2H), 4.52(s, 2H), 4.72(m, 4H), 4.88(s, 2H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.66(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.57(s, 1H), 9.46(d, 1H); MS(ESI): m/e 526(M+1)⁺。

【0169】

実施例145~156に関する一般手順C:

40

CH₂OH中間体I、IIまたはIIIの十分に攪拌した懸濁液(7mLの塩化メチレン中)に、順次、無水トリフルオロ酢酸(5当量)そしてN-メチルモルホリン(5当量)を5℃およびアルゴン雰囲気下で加えた。生じた懸濁液を室温で3時間攪拌し、そして低沸点溶媒を真空下で除去した。このトリフルオロアセテート中間体の攪拌溶液(適切なアルコール中)を、80℃で6~48時間、油浴中で加熱した。次第に不均一な反応混合物が均一になった。HPLCにより出発材料が観察されなかったら、反応混合物は溶媒を真空下で除去することにより処理した。残渣は水またはエーテルでトリチュレートするか、あるいはシリカゲルで酢酸エチルまたは酢酸エチル/ヘキサン混合物を使用したフラッシュクロマトグラフィーまたは調製用プレートクロマトグラフィーのいずれかにより精製した。

50

【0170】

実施例145. (12.6 mg, 44%収率). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 2.18 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.80 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.56 (d, 1H); MS (ESI): m/e 451 ($\text{M}+1$)⁺, 473 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

【0171】

実施例146. 明るいオレンジ色の固体 (35.3 mg, 74%収率). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 1.23 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.47 (d, 1H); MS (ESI): m/e 481 ($\text{M}+1$)⁺.

10

【0172】

実施例147. 淡い黄色の固体 (31 mg, 54%収率). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 0.05 (m, 2H), 0.49 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.82 (m, 5H), 4.65 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.97 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 483 ($\text{M}+1$)⁺.

20

【0173】

実施例148. 淡いオレンジ色の固体 (12.4 mg, 24%収率). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 2.79 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.82 (m, 5H), 4.65 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.97 (t, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.39 (s, 1H); MS (ESI): m/e 539 ($\text{M}+1$)⁺.

30

【0174】

実施例149. 淡い黄色の固体 (42.6 mg, 57%収率). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 2.55 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.38 (s, 1H); MS (ESI): m/e 489 ($\text{M}+1$)⁺, 512 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

【0175】

実施例150. 黄褐色の固体 (77%収率). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 0.2 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.62 - 7.77 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.47 (d, 1H); MS (ESI): m/e 453 ($\text{M}+1$)⁺.

40

【0176】

実施例151. 褐色固体 (32%収率). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 1.97 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.70 (m, 2H)

50

), 7.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.51 (d, 1H); MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.

【0177】

実施例152. 黄色の固体 (69%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.62 - 2.00 (m, 8H), 2.54 (m, 1H), 3.38 - 3.50 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.3 - 7.41 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.47 (d, 1H); MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

【0178】

実施例153. (80%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.55 (m, 3H), 3.4 - 3.8 (m, 6H), 4.14 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.29 - 7.73 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 11.94 (s, 1H).

【0179】

実施例154. (150 mg, 89%収率) ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.80 (m, 4H), 3.58 - 3.78 (m, 4H), 4.02 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.34 - 7.49 (m, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 11.92 (s, 1H).

【0180】

実施例155. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 3.24 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 11.89 (s, 1H); MS (ESI): m/e 421 (M+Na)⁺.

【0181】

実施例156. (10%). MS m/e 429 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 11.79 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.58 (d, 1H), 3.52 (d, 1H).

【0182】

実施例157. 実施例155 (370 mg, 0.93ミリモル)の攪拌溶液 (20 mLのDMF中)を真空下に置き、そしてDMF (10 mL)を蒸留により除去した。混合物を室温に冷却し、そして水素化ナトリウム (45 mg, 0.93ミリモル)を加え、そして30分間攪拌した。グリシドールメシレート (170 mg, 1.1ミリモル)を加え、そして反応混合物を60℃に加熱した。18時間後、混合物を室温に冷却し、濾過し、そして真空下で濃縮した。固体をメタノールでトリチュレートし、濾過し、そしてシリカゲルでヘキサン/酢酸エチル (1:1)、次いでメタノール/酢酸エチル (10%)を使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物 (90 mg, 22%収率)を得た。MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.

【0183】

実施例158. 実施例157 (80 mg, 0.18ミリモル)の攪拌溶液 (10 mLのTHF中)に、超水素化物 (724 μL, 0.72ミリモル)を0℃で滴下した。反応混合物を室温に暖め、そして2時間攪拌した。反応溶媒を真空下で除去し、そして1N HClを加えた。混合物を攪拌し、濾過し、メタノールでトリチュレートし、そして濾過により集めた。固体はヘキサン/酢酸エチル (3:1) ~ 酢酸エチル (100%)を使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。さらに酢酸エチル/メタノール、続いてアセトニトリルからの結晶化を含む固体の精製により、生成物 (40 mg, 50%収率)

10

20

30

40

50

を得た。MS (ESI) : m/e 457 (M+1)⁺。

【0184】

実施例159. 実施例158の一般手順を使用して、エステル(1.45g、2.27ミリモル)の懸濁液(30mLの塩化メチレン中)を0℃に冷却し、そしてDIBAL-H(5.7mL、5.7ミリモル)を滴下した。反応混合物を室温に2時間暖め、次いでメタノール(20mL)でクエンチした。HCl(1N、20mL)を加え、そして反応溶媒を真空下で除去して生成物を黄色い固体として得た(1.2g、78%収率)。アルコール(522mg、0.92ミリモル)、無水トリフルオロ酢酸(130μL)、メトキシエタノール(4mL)および塩化メチレン(6mL)を合わせ、そして70℃で18時間加熱した。さらに無水トリフルオロ酢酸(100μL)を加え、24時間加熱した。反応溶媒を真空下で除去し、そして固体をメタノールでトリチュレートして生成物を黄色い固体として得た(325mg、91%収率)。前記生成物(100mg、0.16ミリモル)の溶液(3mLの塩化メチレン/1mLのメタノール/500μLのヘキサメチルホスホルアミド中)を、炭酸セシウム(212mg、0.65ミリモル)に加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、そしてアセトアルデヒドを加え、そして混合物を18時間攪拌した。さらに炭酸セシウムおよびアセトアルデヒドを加え、そして混合物を3時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水およびブラインで洗浄し、そして酢酸エチル塩化メチレン(10%)を使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物を得た(45mg、43%収率)。生成物(45mg)を塩化メチレン(4mL)に溶解し、そしてエタンジオール、続いて無水トリフルオロ酢酸を0℃で加えた。1.5時間後、反応溶媒を真空下で除去し、そして物質はメタノール/酢酸エチル(10%)を使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物を得た(11mg、37%収率)。MS (ESI) : m/e 443 (M+1)⁺。

10

20

【0185】

実施例160. 一般法Cを使用して調製したトリトリフルオロアテセート(27mg)に、1mLの2-メトキシエタノールを加え、そして反応物を90℃に密閉管中で2時間加熱した。反応物を濃縮し、生成物をエーテルでトリチュレートし、集め、そして乾燥させた。¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.38(1H, s), 7.89(2H, d), 7.66(1H, d), 7.47(1H, d), 6.90(1H, s), 6.81(1H, d), 4.98(2H, m), 4.79(1H, s), 4.67(3H, m), 3.96(6H, m), 3.82(2H, m), 3.62(2H, m), 3.50(3H, m), 3.10(2H, m), 2.79(2H, m) MS m/e 487 (M+1)⁺。

30

【0186】

実施例161. アミノメチル中間体XII CEP7668(30mg、0.066ミリモル)(1mLのTHF中)に、TEA(9μL、0.066ミリモル)、続いてベンジルクロロホルメート(9μL、0.066ミリモル)を加え、そして反応混合物を室温で一晩攪拌した。さらに50℃に加熱しながらTEAおよびベンジルクロロホルメートを加えた。反応物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、そして溶媒を蒸発させた。生成物は、2%メタノール/塩化メチレンを使用して調製用TLCにより精製した。生成物を集め、80℃で一晩乾燥させた。MS m/e 590 (m+1)⁺。

40

【0187】

実施例162. この化合物は3-アミノメチル-N-エタノール中間体XIIIから出発して、実施例161の一般的手順を使用して調製した。MS m/e 540 (m+1)⁺。

【0188】

実施例163. この化合物XII中間体およびエチルイソシアナトアセテートから調製した。MS m/e 513 (m+1)⁺。

【0189】

実施例164. フェノール中間体X CEP7143(15mg、0.037ミリモル)、プロモエチルエチルエーテル(66mg、0.57ミリモル)(3部で加えた)、アセ

50

トン (7 mL) および 10 N の水酸化ナトリウム (4 mL) を室温で 7 時間攪拌した。アセトンを蒸発させ、そして溶液を pH 3 に酸性化した。固体を集め、ヘキサンでトリチュレートし、そして塩化メチレンで抽出した。抽出物を蒸発させて生成物 (0.004 g) (23%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.23 (t, 3H)。

【0190】

実施例 165. 中間体 X (16.5 mg、0.041 ミリモル) および炭酸セシウム (88 mg、1.1 当量) の混合物 (2.0 mL の CH₃CN 中) を、シクロペンチルプロミド (8.0 μl、2.0 当量) に N₂ 下で加えた。70 °C で 24 時間攪拌した後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、そしてセライトを通して濾過し、そして濃縮した。CH₂Cl₂ / MeOH で調製用 TLC プレートによる精製で生成物を得た。MS m/e 533 (M+1)。

10

【0191】

実施例 166. Pd(OH)₂ および 1 滴の HCl を使用して、DMF 中の実施例 1C の水素化により調製した。MS m/e 443 (M+1)。

【0192】

実施例 1C. 水素化ナトリウム (2.44 mg、1.22 当量) の懸濁液 (0.5 mL の THF 中) を N₂ 下で攪拌し、そしてフェノール中間体 X (3-ヒドロキシ-10-イソプロポキシ-12,13-ジヒドロ-6H,7H,14H-ナフチル(3,4-a)ピロロ(3,3-a)ピロロ(3,4-c)-カルバゾール-7(7H)オン) (20.6 mg、0.05 ミリモル) (2.0 mL の THF : DMF (1:1) 中) を滴下した。10 分攪拌した後、2-プロモピリミジン (8.9 mg、1.12 当量) (0.5 mL の THF 中) を加えた。混合物を 60 °C で 14 時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂ / MeOH で希釈し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。CH₂Cl₂ / MeOH (9:1) で調製用 TLC プレートにより精製を行って、生成物 (4.0 mg、17%) を得た。(MS: 477 m/z (M+H)⁺)。

20

【0193】

実施例 167 ~ 191 の合成に関する一般法。

方法 A: ヒドロキシル中間体 (0.2 ミリモル)、ヨウ化カリウム (3.3 mg、0.1 当量)、N-テトラブチルアンモニウムプロミド (0.1 当量)、水酸化セシウム水和物 (3 当量) および 20 mg の 4 シーブの混合物 (2.0 mL の CH₃CN 中) に、適切なアルキルプロミドまたはヨージドを N₂ 下で加えた。混合物を 50 °C で 14 ~ 72 時間攪拌した後、反応混合物を CH₃CN で希釈し、そしてセライトを通して濾過し、そして濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。CH₂Cl₂ / MeOH での調製用 TLC プレートまたは結晶化による精製で所望の生成物を得た。

方法 B:

ヒドロキシル中間体 (0.2 ミリモル) および炭酸セシウム (3 当量) の混合物 (2.0 mL の CH₃CN 中) に、適切なアルキルプロミドまたはヨージドを N₂ 下で加えた。混合物を 50 ~ 80 °C で 14 ~ 72 時間攪拌した後、反応混合物を CH₃CN で希釈し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。CH₂Cl₂ / MeOH での調製用 TLC プレートまたは結晶化による精製で所望の生成物を得た。

40

方法 C:

ヒドロキシル中間体 (0.1 ミリモル)、水酸化ナトリウム (1.5 当量) および N-テトラブチルアンモニウムプロミド (0.1 当量) の混合物 (0.5 mL の CH₂Cl₂ および 0.5 mL の水中) に、適切なアルキルプロミドを N₂ 下で加えた。混合物を室温

50

で14～72時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、そして残渣を水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。 CH_2Cl_2 / MeOHでの調製用TLCプレートまたは結晶化による精製で所望の生成物を得た。

【0194】

実施例167. 中間体フェノールXV (19.5 mg、0.05ミリモル)、炭酸カリウム (34.6 mg、5当量) およびヨウ化カリウム (8.7 mg、1.05当量) の混合物 (1.5 mLのアセトンおよび0.25 mLのDMF中) を、ベンジル2-ブロモメチルエーテル (8.3 μL 、1.05当量) に N_2 で加えた。混合物を24時間還流しながら攪拌した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、そして水、飽和NaCl溶液で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。5%のMeOH/ CH_2Cl_2 での調製用TLCプレートによる精製で所望の生成物を得た (10 mg、39%)。MS: m/e 519 m/z (M+1)⁺。

10

【0195】

実施例168. 生成物はフェノールXVおよびシクロペンチルブロミドを使用して、方法Aにより最初に化合物168Iを形成することにより得た; 14時間; TLC (CH_2Cl_2 中10%のMeOH); 収率10%; MS: m/e 453 m/z (M+1)⁺。化合物168I 110 (5 mg、0.01ミリモル)、10% Pd(OH)₂/Cおよび0.1 mLの濃HClの混合物 (1.0 mLのEtOH中) を42 psiの H_2 下でParr装置にて24時間、室温で水素化した。濾過そして濃縮して、2.2 mg (27%) の表題化合物を得た。MS: m/e 451 m/z (M+1)⁺。

20

【0196】

実施例169. フェノールXVおよびエピプロモヒドリンからの方法C; 22時間; 調製用TLC (CH_2Cl_2 中10%のMeOH); 収率30%; MS: m/e 463 m/z (M+Na)⁺。

【0197】

実施例170. 方法C; フェノールXVおよび1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン, 14時間; 調製用TLC (CH_2Cl_2 中の10% MeOH); 収率11%; MS: 509 m/z (M+Na)⁺。

【0198】

実施例171. 方法B; フェノールXVおよび2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキサン, 14時間還流; 調製用TLC (CH_2Cl_2 中10% MeOH); 収率54%; MS: 521 m/z (M+1)⁺。

30

【0199】

実施例172. 方法A; フェノールXVおよび(ブロモメチル)シクロプロパン, 14時間; 調製用TLC (CH_2Cl_2 中の10% MeOH); 収率17%; MS: m/e 439 m/z (M+1)⁺。

【0200】

実施例173. 方法A; フェノールXVおよび2-ブロモメチル-1,3-ジオキサラン; 64時間; 調製用TLC (CH_2Cl_2 中の10% MeOH); 収率15%; MS: 471 m/z (M+1)⁺。

40

【0201】

実施例174. 方法B; フェノールXVおよびN-(3-ブロモプロピル)フタルイミド; 80で48時間; 調製用TLC (CH_2Cl_2 中の10% MeOH); 収率17%; MS: m/e 494 m/z (M+Na)⁺。

【0202】

実施例175. 方法B; フェノールXVおよびエチル2-ブロモプロピオネート; 80で14時間; 調製用TLC (CH_2Cl_2 中の10% MeOH); 収率9%; MS: m/e 507 m/z (M+Na)⁺。

【0203】

実施例176. 方法A; フェノールXVおよびメチル4-クロロ-3-メトキシ-(E)

50

- 2 - ブテノエート; 80 で40時間; 調製用TLC (CH₂Cl₂中の10% MeOH in); 収率 21%; MS: m/e 535 m/z (M+Na)⁺。

【0204】

実施例177. 方法 A; フェノールXV および 1-プロモピナコロン; 60 で14時間; 調製用TLC (CH₂Cl₂中の10% MeOH); 収率 29%; MS: m/e 505 m/z (M+Na)⁺。

【0205】

実施例178. 方法 A; 50 で20時間; 調製用TLC (CH₂Cl₂の10% MeOH); 収率 (5%); MS: 449 m/z (M+Na)⁺。

【0206】

実施例179. 方法 B. (38%) MS m/e 471 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.77 (d, 4H), 4.60 (t, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.21 (t, 3H)。

【0207】

実施例180. 方法 B. (19%) MS m/e 476 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.62 (m, 2H)。

【0208】

実施例181. 方法 B. (43%) MS m/e 443 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.73 (s, 2H)。

【0209】

実施例182. 方法 B. (63%) MS m/e 452 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.02 (m, 2H)。

【0210】

実施例183. 方法 B. (72%) MS m/e 480 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.77 (d, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.73 (t, 3H), 1.52 (m, 8H)。

【0211】

実施例184. 方法 B. (67%) MS m/e 456 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)。

10

20

30

40

50

【0212】

実施例185. 方法B.(88%) MS m/e 466 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.73 (m, 6H)。

【0213】

実施例186. 方法B. MS m/e 516 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (t, 4H), 1.42 (m, 6H)。

10

【0214】

実施例187. 方法B. MS m/e 438 (M+1)。

【0215】

実施例188. この化合物は実施例185B、エタノールおよびガス状塩化水素から形成した(85%) MS m/e 512 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.77 (m, 6H), 1.33 (t, 3H)。

20

【0216】

実施例189. 実施例188をエタノールおよび濃塩酸中で18時間還流した。溶液を水酸化ナトリウムでpH10の塩基性とし、そして4時間還流した。溶液を酸性化して生成物を沈殿させた。MS m/e 485 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.00 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.98 (t, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 1.71 (m, 8H)。

30

【0217】

実施例190. この生成物は実施例186とエタノールおよびガス状塩化水素の反応から形成した(45%) MS m/e 512 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.98 (t, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38 (m, 8H)。

40

【0218】

中間体フェノールXVIIICEP5108の合成: アルミニウムトリクロライド(1.2g、9ミリモル)(12mLの無水ジクロロエタン中)に、2mLのエタンチオール、続いてメトキシ誘導體CEP3371(500mg、1.47ミリモル)を加えた。混合物を50で48時間攪拌した。反応物を濃縮し、そして10mLの1N塩酸で30分間攪拌した。生成物は濾過により単離し、そして真空下で濃縮して483mg(定量的)の灰色固体、フェノールを得た。NMR (d₆-DMSO): 11.8 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.2 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H)

50

, 6.8 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.08 (s, 2H). MS (ES+): 3.27 (M+1).

【0219】

実施例191および実施例192. フェノール中間体XVII (25mg、79マイクロモル)、炭酸カリウム (17mg、123マイクロモル) およびエチルプロモアセテート (17μL、155マイクロモル) を10mLの乾燥アセトン中で合わせた。1滴のN, N-ジメチルホルムアミドおよび混合物を50 で3日間加熱した。HPLC分析により、2種類の生成物の存在が示された。この2種類の生成物は、逆相C8高性能液体クロマトグラフィー (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む1:1のアセトニトリル:水) を使用して分離した。最初の生成物がモノ付加実施例191Bと同定された。2mg. NMR (d₆-DMSO): 11.7 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.25-7.3 (m, 2H), 7.0 (dd, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.20 (t, 3H). MS (ES+): 4.35 (M+Na)。保持時間13.03分 (150mmカラムを用いたZorbax R X-C8 4.6での勾配溶出10%~95%アセトニトリル:水 (0.1%トリフルオロ酢酸) で1.6mL/分)。第2生成物は、ビス付加実施例192Bと同定された。NMR (d₆-DMSO): 8.3 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.20 (brs, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.6 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 1.2 (m, 6H). 2mg. MS (ES+): 521 (M+Na)。

【0220】

実施例193. プロモアセトニトリルから実施例192に記載した方法により調製した: NMR (d₆-DMSO): 11.85 (s, 1H), 9.3 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.18 (s, 2H). MS (ES+): 366 (M+1)。

【0221】

実施例194. 実施例192 (10mg、24マイクロモル) (10mLの乾燥テトラヒドロフラン中) を、水素化ホウ素リチウム (0.5mLの2.0Mテトラヒドロフラン溶液、1.0ミリモル) で処理し、そして40 で72時間加熱した。次いで1mLの水を加え、そして溶液を濃縮した。粗固体を1mLのDMFに取り、そして600mgのシリカで濃縮した。シリカをシリカ床の上に乗せ、そして中圧液体クロマトグラフィーを行い、4%メタノール:ジクロロメタンで溶出して、3.0mgの褐色固体を得た。NMR (d₆-DMSO): 11.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (t, 1H). MS (ES+): 371 (M+1)。

【0222】

実施例195. この化合物は実施例194に記載した方法により、実施例193から調製した: NMR (d₆-DMSO): 9.3 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.7 (brs, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (brs, 2H), 3.80 (brs, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.52 (重複s, 2H). MS (ES+): 415 (M+1)。

【0223】

実施例196. O-アリル中間体は、アリルプロミドを使用して、実施例194に記載したように調製した: NMR (d₆-DMSO): 11.8 (s, 1H), 9.27 (d, 1

10

20

30

40

50

H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.4 (dd, 1H), 5.3 (dd, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.7 (d, 2H), 4.18 (s, 2H). MS (ES+): 367 (M+1).

中間体アリル (20 mg、55 マイクロモル)、四酸化オスミウム (四塩化炭素中の 0.1 mL の 25 mg/mL 溶液)、N-メチルモルホリン-N-オキシド (50 mg) を、10 mL のテトラヒドロフラン中で合わせ、これに 0.1 mL の水を加えた。混合物は暗中 48 時間攪拌した。混合物を 0.6 g のシリカで濃縮し、そしてシリカ床に乗せた。5%メタノール：ジクロロメタンで溶出する中圧液体クロマトグラフィーにより、23 mg の黄色固体を得た。NMR (d₆-DMSO): 11.8 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.70 (dd, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.7 - 3.95 (m, 4H). MS (ES+): 401 (M+1).

10

【0224】

実施例 197 . 実施例 194 (63 mg、153 マイクロモル)、ジメチルアミン (3 mL の水中 40% 溶液)、および塩化アンモニウム (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド中で合わせ、そして密閉管中で周囲温度で 5 日間攪拌した。5~10% のメタノール：ジクロロメタンの勾配を使用した中圧液体クロマトグラフィーにより、60 mg のオレンジ色の固体を得た。NMR (d₆-DMSO): 11.80 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.2 - 7.28 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.83 (s, 3H). MS (ES+): m/e 434 (M+Na).

20

【0225】

実施例 198 . エポキシド (42 mg、0.11 ミリモル)、ジメチルアミン (3 mL の水中 40% 溶液) および塩化アンモニウム (100 mg) を、10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中で合わせ、そして密閉管中で 16 時間攪拌した。混合物を 700 mg のシリカで濃縮し、そしてシリカ床に乗せた。15~25% のメタノール：ジクロロメタンの勾配を使用した中圧液体クロマトグラフィーにより、約 5 mg の所望するポラー (polar) を得た。NMR (d₆-DMSO): 12.1 (br s, 1H), 9.55 (d, 1H), 8.45 - 8.52 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.35 - 7.5 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.15 - 4.35 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.50 (m, 1H). MS (ES+): m/e 428 (M+1).

30

【0226】

実施例 199 . この化合物は、モルホリンを使用して実施例 198 と同じ手順により調製した：MS (ES+): m/e 470 (M+1).

【0227】

用途

本発明の化合物は、とりわけ治療薬として有用である。特に化合物は、例えば trk、VEGFR、PDGFR、PKC、MLK、DLK、Tie-2、FLT-3 および CDK1-6 のようなキナーゼ阻害に有用である。本発明の種々の化合物は、当該技術分野で開示された化合物よりも強化された製薬学的特性、および哺乳動物における改善された薬物動態学的特性を示す。本発明の化合物は、当該技術分野で開示された化合物よりも強化された製薬学的特性を示し、それらには哺乳動物において改善された薬物動態学的特性と一緒に上昇した MLK および DLK 二重阻害活性、または上昇した VEGFR および Tie-2 二重阻害活性を示す。

40

【0228】

50

1つの態様では、本発明は本明細書に開示するような疾患および障害を処置または防止する方法を提供し、この方法はそのような処置または防止が必要な個体に治療に有効な量の本発明の化合物を投与することを含んでなる。

【0229】

さらなる態様では、本発明は効果的な障害を生じるために十分な量の本発明の化合物を提供することを含んでなる、t r kキナーゼ活性の障害法を提供する。特にt r kの障害は例えば前立腺ガンおよび良性の前立腺肥大のような前立腺の疾患、ならびに神経性炎症および慢性関節炎のような炎症の処置に用途がある。好適な態様では、t r kキナーゼ受容体はt r kAである。

【0230】

大部分のガンには、新たな血管が形成されるプロセスである腫瘍起因性血管形成の絶対的な必要性がある。最も有力な血管形成性サイトカインは血管内皮増殖因子(V E G F)であり、そしてV E G F / V E G F受容体(V E G F R)アンタゴニストの開発にかなりの研究がなされてきた。受容体チロシンキナーゼ(R T K)インヒビターは、進行した前処置した胸部および結腸直腸癌腫およびカポジ肉腫を持つ患者に、広いスペクトルの抗腫瘍活性を有することができた。潜在的にこれらの作用物質は、初期(補助剤)および進行したガンの両方の処置に役割を果たすことができる。充実性腫瘍の進行的成長および生存能に関する腫瘍起因性血管形成の重要性は、十分に確立されている。明らかになるデータは、血液の悪性疾患の異常生理学にも腫瘍起因性血管形成が関与することを示唆している。最近、著者は急性骨髄性白血病(A M L)の患者の骨髄における上昇した腫瘍起因性血管形成、および患者が誘導化学療法後に完全な寛解(C R)を達成した時、骨髄微細血管密度の正常化を報告した。腫瘍起因性血管形成は、新規な微細血管の形成を導く出来事のカスケードを開始する特異的メディエーターの発現に依存する。これらの中で、V E G F(血管内皮増殖因子)、F G F(繊維芽細胞増殖因子)は、充実性腫瘍の新血管新生の誘導に中枢的役割を果たす。これらのサイトカインは内皮細胞の移動および増殖を刺激し、そしてインビボでの腫瘍起因性血管形成を誘導する。最近のデータは、これらメディエーターの血液の悪性疾患における重要な役割も示唆する。単離されたA M L芽細胞は、V E G FおよびV E G F受容体2を過剰発現する。すなわちV E G F / V E G F R - 2経路は、オートクリンおよびパラクリン様式で白血病芽細胞の成長を促進することができる。したがって新血管新生および血管形成メディエーター/受容体は、抗血管形成および抗白血病処置法に有望な標的となり得る。すなわち別の態様では、本発明はV E G F Rキナーゼ活性が病的状態に寄与する血管形成障害を処置または防止する方法を提供し、この方法は本発明の化合物を、血管内皮増殖因子受容体が化合物の効果的な障害量と接触することを生じるために十分な量で提供することを含んでなる。V E G F Rの障害は、例えば充実性腫瘍、子宮内膜症、黄斑変性、網膜症、糖尿病網膜症、乾癬、血管芽腫、ならびに他の眼性疾患およびガンのような腫瘍起因性血管形成障害に用途を有する。

【0231】

受容体チロシンキナーゼ(R T K)クラスI I IのメンバーであるF L T 3は、造血幹細胞、脳、胎盤および肝臓に加えて、急性骨髄性白血病(A M L)およびB系統急性リンパ性白血病(A L L)細胞の高い比率の表面で優先的に発現する。F L T 3とそのリガンドの相互作用は、正常な造血細胞だけでなく白血病細胞の生存、増殖および分化にも重要な役割を果たすことが示された。F L T 3遺伝子の変異は、最初に膜近傍(J M)ドメイン-コード配列の内部縦列重複(I T D)として報告され、続いてキナーゼドメイン内のD 8 3 5のミスセンス変異として報告された。I T D - およびD 8 3 5 - 変異は本質的にA M Lで見いだされ、そしてそれらの頻度はA M Lの成人でそれぞれ約20%および6%である。このようにF L T 3遺伝子の変異はこれまでA M Lに關与することが報告された最も頻度の高い遺伝的改変である。今日までに公開された十分に明確な患者を対象とした大規模な研究では、I T D - 変異が白血球増加症および良くない予後に強く関連していることが証明された。F L T 3チロシンキナーゼのインヒビター化合物は、白血病の処置に応用を有する。本発明はF L T 3障害に対する応答性を特徴とする障害の処置法を提供し

10

20

30

40

50

、この方法は本発明の化合物をFLT3の阻害を生じるために十分な量で提供することを含んでなる。

【0232】

血小板由来増殖因子(PDGF)は、細胞表面のチロシンキナーゼ受容体(PDGF-R)を介するシグナルが成長、増殖および分化を含む種々の細胞機能を刺激することが同定された最初のポリペプチド増殖因子の1つであった。それから、幾つかの関連する遺伝子が同定され、それらはリガンドのファミリー(主にPDGF AおよびB)およびそれらのコグネイト受容体(PDGF-Rアルファおよびベータ)を構成する。今日まで、PDGF発現はグリア芽腫から前立腺癌腫まで、多種の充実性腫瘍で示されて来た。これらの種々の腫瘍型では、PDGFシグナル伝達の生物学的役割は、ガン細胞増殖のオートクリン刺激から、隣接するストローマが関与するより確固としたパラクリン相互作用そしてさらに血管形成まで変動することができる。すなわちさらなる態様では、本発明はPDGF活性が病的状態に寄与する障害を処置または防止する方法を提供し、この方法は本発明の化合物を、血小板由来増殖因子受容体が化合物の効果的な阻害量と接触することを生じるために十分な量で提供することを含んでなる。PDGF-Rの阻害は、例えば新生物の種々の形態、慢性関節リウマチ、慢性関節炎、肺線維症、骨髄線維症、異常な創傷治癒、アテローム硬化症、再狭窄、血管形成後の再狭窄のような心血管末端での疾患に用途を有する。

10

【0233】

さらなる態様では、本発明は上に列挙したようなMLK活性が病的状態に寄与する障害を処置または防止する方法を提供し、この方法は本発明の化合物を、MLK受容体が化合物の効果的な阻害量と接触することを生じるために十分な量で提供することを含んでなる。MLKの阻害は、例えばMLKが病理学的役割ならびに神経学的障害に役割を果たすガンの状態に用途がある。

20

【0234】

さらに別の態様では、本発明は栄養因子応答細胞の異常な活性を特徴とする障害を処置する方法を提供し、この方法は本発明の化合物を、栄養因子細胞受容体が化合物の効果的な活性誘導量と接触することを生じるために十分な量で提供することを含んでなる。特定の好適な態様では、栄養因子応答細胞の活性は、ChAT活性である。

【0235】

繊維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)は、胚の発生のプロセス中の種々の細胞型により、および成人の組織中で合成されるポリペプチドのファミリーのメンバーである。FGFRは正常および悪性細胞で検出され、そして細胞の分化および発生に必然的に重要な役割をもつ分裂促進および血管形成活性を含む生物学的反応(event)に関与している。シグナル伝達経路を活性化するために、FGFRは繊維芽細胞増殖因子(FGF)および硫酸ヘパラン(HS)プロテオグリカンと共役して、生物学的に基本的な三次元の複合体を形成する。これらの考察に基づき、FGFRとの直接相互作用を介してシグナル伝達カスケードを遮断することができるインヒビターは、抗血管形成、そして続いて抗腫瘍活性を有することができた。したがって本発明は、FGF応答細胞の異常な活性を特徴とする障害を処置する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物を、FGFRが化合物の効果的な活性誘導量と接触することを生じるために十分な量で提供することを含んでなる。

30

40

【0236】

本発明の化合物は、ニューロンの生存を促進することにより、栄養因子応答細胞の機能および生存に正の効果をもつことができる。コリン作動性ニューロンの生存に関して、例えば化合物は、処置群が非処置群よりも比較的長期間の機能性を有する場合、そのような化合物が存在しないコリン作動性ニューロン群と比べた時、(例えば損傷、疾患状態、変性状態または自然な進行により)死の危機にあるコリン作動性ニューロンの生存を保護することができる。

【0237】

種々の神経学的障害は、死につつある、損傷を受けた、機能的に欠損(comprom

50

ised)した、軸索変性を受けた、死の危機にあるなどのニューロン細胞を特徴とする。これらの神経変性疾患および障害には、限定するわけではないがアルツハイマー病；運動ニューロン障害（例えば筋委縮性側索硬化症）；パーキンソン病；脳血管障害（例えば脳卒中、虚血）；ハンチントン病；A I D S 痴呆；癲癇；多発性硬化症；末梢ニューロパシー、糖尿病ニューロパシーおよび化学療法が誘導する末梢ニューロパシーを含む、A I D S 関連末梢ニューロパシー；興奮性アミノ酸により誘導される障害；および脳もしくは脊髄の強打および穿通性の損傷を伴う障害を含む。

【0238】

別の好適な態様では、本発明の化合物は限定するわけではないが、多発性骨髄腫、および急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および慢性リンパ性白血病を含む白血病の処置法または防止法に有用である。

10

【0239】

さらなる態様では、本化合物は低下したChAT活性または死、脊髄運動ニューロンに対する損傷を伴う障害の処置にも有用であり、そしてまた例えば中枢および末梢神経系のアポトーシス細胞死に伴う疾患、免疫系および炎症疾患に用途を有する。ChATは神経伝達物質のアセチルコリンを合成を触媒し、そして機能的なコリン作動性ニューロンの酵素的マーカーと考えられている。機能的ニューロンは生存することができる。ニューロンの生存は生きているニューロンの色素（例えばカルセインAM）の特異的取り込みおよび酵素的転換の定量によりアッセイされる。また本明細書に記載する化合物は、多くのガンのような悪性の細胞増殖が関与する疾患状態の処置にも用途を見いだすことができる。

20

【0240】

本発明のさらなる態様は、上記に記載する任意の状態、疾患および障害の処置および/または防止において、本明細書に記載する任意の化合物、およびその立体化学的異性体または製薬学的に許容され得る塩の使用を対象とする。さらなる態様は、該状態、障害および疾患の処置および/または防止のための薬剤の製造において、本明細書に記載する任意の化合物、およびその立体化学的異性体または製薬学的に許容され得る塩の使用を対象とする。

【0241】

本発明の化合物は、研究および治療分野の両方を含む様々な状況において用途を見いだす重要な機能的な薬理学的活性を有する。簡潔に示すため、そしてこれらの化合物を特徴付けることができる用途の範囲を限定しないために、本発明の化合物の活性は一般に以下のように記載される：

30

- A．酵素活性の阻害
- B．栄養因子応答細胞の機能および/または生存に及ぼす効果
- C．炎症に付随する応答の抑制
- D．細胞の成長と関連する過増殖状態の抑制
- E．発生的にプログラムされた運動ニューロンの死の抑制

【0242】

酵素的活性の阻害は、例えばVEGFR阻害（例えばVEGFR2阻害）、MLK阻害（例えばMLK1、MLK2またはMLK3阻害）、PDGFRキナーゼ阻害、NGF-刺激化trkリン酸化、PKC阻害またはtrkチロシンキナーゼ阻害アッセイを使用し測定することができる。栄養因子応答細胞、例えばニューロン系統の細胞の機能および/または生存に及ぼす効果は、以下のアッセイを使用して確立することができる：（1）培養した脊髄コリンアセチルトランスフェラーゼ（"ChAT"）アッセイ；（2）培養した脊髄神経節（"DRG"）神経突起の延長アッセイ；（3）培養した基底前脳ニューロン（"BFN"）ChAT活性アッセイ。炎症に関連する応答の抑制は、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（"IDO"）mRNAアッセイを使用して確立することができる。細胞の成長に關係する過剰増殖状態の抑制は、前立腺ガンの場合はAT2系のような目的の細胞株の成長を測定することにより決定することができる。発生的にプログラムされた運動ニューロンの死の抑制は、6から10胚日の間に、自然に起こる死を受け

40

50

る細胞であるヒナの胚の体性運動ニューロンを使用し、そしてそのような自然に起こる細胞死の本明細書に開示する化合物により媒介される抑制を分析することにより *in vivo* で評価することができる。

【0243】

本発明の化合物による酵素活性による阻害は、例えば以下のアッセイを使用することにより測定することができる：

VEGFR 阻害アッセイ

MLK 阻害アッセイ

PKC 活性阻害アッセイ

t r k チロシンキナーゼ活性阻害アッセイ

T i e - 2 阻害アッセイ

C D K 1 - 6 阻害アッセイ

全細胞調製物における NGF 刺激化 t r k リン酸化の阻害

血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 阻害アッセイ

本発明と関連して使用することができるアッセイの記載を以下に説明する。それらは開示の範囲を限定すると意図せず、そして解釈されない。

【0244】

t r k A チロシンキナーゼ活性の阻害

本発明の選択した化合物は、バキュロウイルスが発現するヒト t r k A 細胞質ドメインのキナーゼ活性を阻害するそれらの能力について、以前に記載された (A n g e l e s e t a l . , A n a l . B i o c h e m . 2 3 6 : 4 9 - 5 5 , 1 9 9 6) E L I S A に基づくアッセイを使用して試験した。簡単に説明すると、96 ウェルのマイクロタイタープレートに基質溶液を被覆した (組換えヒトホスホリパーゼ C - 1 / グルタチオン S - トランスフェラーゼ融合タンパク質 (R o t i n e t a l . , E M B O J . , 1 1 : 5 5 9 - 5 6 7 , 1 9 9 2)) 。阻害実験は、50 mM H e p e s 、 pH 7 . 4 、 40 μ M A T P 、 10 mM M n C l ₂ 、 0 . 1 % B S A 、 2 % D M S O および種々の濃度のインヒビターを含有する 100 μ l のアッセイ混合物で行った。反応は t r k A キナーゼの添加により開始し、そして 37 °C で 15 分間反応させた。次いでホスホチロシン (U B I) に対する抗体を加え、続いて第 2 の酵素結合抗体であるアルカリホスファターゼ標識ヤギ抗マウス I g G (バイオラッド: B i o R a d) を加えた。結合した酵素の活性は、増幅した検出系 (ギブコ (G i b c o) - B R L) を介して測定した。阻害データは、G r a p h P a d P r i s m でシグモイドの用量応答 (可変勾配) 式を使用して分析した。キナーゼ活性の 50 % 阻害を生じる濃度を “ I C ₅₀ ” と呼ぶ。

【0245】

血管内皮増殖因子受容体キナーゼ活性の阻害

本発明の選択した化合物は、バキュロウイルスが発現した V E G F 受容体 (ヒト f l k - 1 、 K D R 、 V E G F R 2) キナーゼドメインのキナーゼ活性に及ぼすそれらの阻害効果について、上記の t r k A キナーゼ E L I S A アッセイについて記載した手順を使用して調査した。50 mM H e p e s 、 pH 7 . 4 、 40 μ M A T P 、 10 mM M n C l ₂ 、 0 . 1 % B S A 、 2 % D M S O および種々の濃度のインヒビターからなるキナーゼ反応混合物を、P L C - γ / G S T 被覆プレートに移した。V E G F R キナーゼを加え、そして 37 °C で 15 分間反応させた。リン酸化生成物の検出は、抗ホスホチロシン抗体 (U B I) を加えることにより行った。第 2 の酵素結合抗体が、抗体 - リン酸化 P L C - γ / G S T 複合体を捕らえるために送達された。結合した酵素の活性は、増幅した検出系 (ギブコ - B R L) を介して測定した。阻害データは、G r a p h P a d P r i s m でシグモイドの用量応答 (可変勾配) 式を使用して分析した。

【0246】

混合系統キナーゼ 1 活性の阻害

M L K 1 のキナーゼ活性は、プロテインキナーゼ C について記載されたミリポア (M i l l i p o r e) の M u l t i s c r e e n T C A 「イン - プレート」形式を使用して評

10

20

30

40

50

価した (Pitt & Lee, *J. Biomol. Screening*, 1:47-51, 1996)。簡単に説明すると、各50 μ lのアッセイ混合物は、20mM Hepes、pH7.0、1mM EGTA、10mM MgCl₂、1mM DTT、25mM -グリセロホスフェート、60 μ M ATP、0.25 μ Ci [³²P]ATP、0.1%BSA、500 μ g/mlのミエリン塩基性タンパク質 (UBI#13-104)、2%DMSO、1 μ Mの試験化合物および1 μ g/mlのバキュロウイルスGST-MLK1_{KD}を含有した。サンプルを37で15分間インキュベーションした。反応は氷冷50%TCAを加えることにより止め、そしてタンパク質を4で30分間沈殿させた。次いでプレートを氷冷25%TCAで洗浄した。Supermixシンチレーションカクテルを加え、そしてプレートを1~2時間平衡化した後、ワラック (Wallac) のMicroBeta1450PLUSシンチレーションカウンターでカウントした。

10

【0247】

二重ロイシンジッパーを持つキナーゼアッセイ

化合物は、キナーゼドメインおよびロイシンジッパーを含有する組換えバキュロウイルスのヒトDLKの活性を阻害するそれらの能力について試験した。活性は384-ウェルのFluoroNuncプレート (Cat#460372) で、時間解析蛍光読み取り (time-resolved fluorescence readout) (パーキンエルマー (PerkinElmer) アプリケーションノート1234-968) を使用して測定した。プレートは30 μ lのタンパク質基質MKK7 (Merritt et al., 1999) を用いて、Tris緩衝化塩溶液 (TBS) 中に20 μ g/mlの濃度で被覆した。各30 μ lのアッセイには、20mM MOPS (pH7.2)、15mM MgCl₂、0.1mM Na₃VO₄、1mM DTT、5mM EGTA、25mM -グリセロホスフェート、0.1%BSA、100 μ M ATPおよび2.5%DMSOを含有した。反応は10ng/mlのGST-hDLK_{KD/LZ}を加えることにより開始した。IC₅₀決定には、10点の用量応答曲線を各化合物について作成した。プレートは37で30分間インキュベーションし、そして反応は100mMEDTAを加えることにより止めた。生成物はユーロピウム標識抗-ホスホトレオニン (ワラック #AD0093; 3%BSA/T-TBSで1:10000に希釈) を使用して検出した。4で一晩捕捉した後、50 μ lの強化溶液 (ワラック #1244-105) を加え、そしてプレートを5分間、穏やかに攪拌した。次いで生成した溶液の蛍光は、Multilabel Reader (Victor2モデル#1420-018またはEnvisionモデル#2100) で時間解析蛍光読み取り (TRF) 様式を使用して測定した。阻害データはGraphPad PRISMを使用して分析した。Merritt, S. E., Mata, M., Nihalani, D., Zhu, C., Hu, X., and Holzman, L. B. (1999) も参照にされたい。混合システムキナーゼDLKは基質としてMKK7を使用し、そしてMKK4は使用しない。 *J. Biol. Chem.* 274, 10195-10202。

20

30

【0248】

Tie-2チロシンキナーゼアッセイ

化合物は、組換えバキュロウイルスのヒトHis₆-Tie2細胞質ドメインのキナーゼ活性を阻害するそれらの能力について、trkAに関して記載されたELISA (Angeles et al., 1996) の修飾を使用して試験した。384-ウェルプレート形式を1点スクリーニングに使用し、一方、IC₅₀は96-ウェルプレートで行った。1点スクリーニングについて、バーコードを付けた各384-ウェルのコースター高結合プレート (Cat#3703) は、Tris緩衝化塩溶液 (TBS) 中の50 μ l/ウェルの10 μ g/ml基質溶液 (組換えヒトGST-PLC- ; Rotin et al., 1992) で被覆した。Tie2活性は、50mM Hepes (pH7.2)、40 μ M ATP、10mM MnCl₂、2.5%DMSO、0.05%BSAおよび200ng/mlのHis₆-Tie-2_{CD}を含有する50 μ lのアッセイ混合物で

40

50

測定した。IC₅₀の測定には、アッセイは上記のように、しかし96ウェルのコースター高結合プレート(Cat#3703)中で、そして2倍の容量で行った。10点の用量応答曲線を各化合物について作成した。キナーゼ反応は37で20分間進行させた。ブロッキングバッファー[0.05% Tween-20を含むTBS中の3% BSA(TBST)]で1:2000希釈した検出抗体、N1-Eu抗-ホスホチロシン(PT66)抗体(ワラック#AD0041)を加えた。37で1時間インキュベーションした後、50μlの強化溶液(ワラック#1244-105)を加え、そしてプレートを穏やかに攪拌した。次いで生成した溶液の蛍光は、Multilabel Reader(Victor 2モデル#1420-018またはEnvisionモデル#2100)で時間解析蛍光読み取り(TRF)様式を使用して測定した。阻害データはActivity Baseを使用して分析し、そしてIC₅₀曲線はXLFitを使用して作成した。引用した文献は以下の通り:

10

【0249】

【表33】

1. Angeles, T. S., Steffler, C., Bartlett, B. A., Hudkins, R. L., Stephens, R. M., Kaplan, D. R., and Dionne, C. A. (1996) Enzyme-linked immunosorbent assay for trkA tyrosine kinase activity. *Anal. Biochem.* 236, 49-55.

2. Rotin, D., Margolis, B., Mohammadi, M., Daly, R.J., Daum, G., Li, N., Fischer, E.H., Burgess, W.H., Ullrich, A., Schlessinger, J. (1992) SH2 domains prevent tyrosine dephosphorylation of the EGF receptor: identification of Tyr992 as the high-affinity binding site for SH2 domains of phospholipase C-γ. *EMBO J.* 11, 559-567.

20

【0250】

用量および製剤

治療目的には、本発明の化合物は活性な作用物質と個体の体内での作用物質の作用部位との接触が生じる任意の手段により投与することができる。化合物は、個々の治療薬として、または例えば鎮痛薬のような他の治療薬と組み合わせて、薬剤の併用に使用するための任意の手段により投与することができる。本発明の化合物は好ましくは本明細書に記載する疾患および障害を処置するために、その必要がある個体に治療に有効な量で投与される。

30

【0251】

治療に有効な量は、当業者のような担当医師により、通常の技術を使用することにより容易に決定することができる。有効量は、疾患または障害の種類および進行の程度、特定患者の全体的な健康状態、選択した化合物の相対的な生物学的効力、作用物質と適切な賦形剤との配合、および投与経路を含む多くの因子に依存して変動するだろう。典型的には化合物は低用量で投与され、所望の効果が達成されるまで次第に増加される。

40

【0252】

典型的な用量範囲は、1日あたり約0.01mg/kg~約100mg/kg体重であり、好適な用量は1日あたり約0.01mg/kg~約10mg/kg体重である。ヒト成人に関して好適な毎日の用量は、約25、50、100および200mgを含み、そしてヒトの小児には均等な用量を含む。化合物は1もしくは複数の単位剤形で投与することができる。単位用量は、1日に1~4回、約1~約500mg、好ましくは1日に2回、約10mg~約300mgの範囲で投与される。有効用量を記載する別の方法では、経口の単位用量は個体において約0.05~20μg/mlの血清レベル、そして好ましくは約1~20μg/mlを達成するために必要な量である。

【0253】

50

本発明の化合物は、1もしくは複数の製薬学的に許容され得る賦形剤と混合することにより製薬学的組成物に配合することができる。賦形剤は選択した投与経路、および例えばレミングトン：製薬の科学および実践 (Remington: Science and Practice of Pharmacy)、第20版；Gennaro, A. R.、編集：Lippincott Williams and Wilkins；フィラデルフィア、ペンシルバニア州、2000に記載されているような標準的な製薬学的プラクティスに基づき選択される。組成物は活性な作用物質（1もしくは複数）の放出を制御および/または遅延するために、即座の溶解、修飾された放出として、あるいは徐放性製剤に配合することができる。そのような放出制御、または長期（extended）放出組成物は、例えば生物適合性、生分解性ラクチドポリマー、ラクチド/グリコライドコポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、または当該技術分野で知られている他の固体もしくは半固体ポリマー性マトリックスを利用することができる。

10

【0254】

組成物は経口的手段；静脈内、筋肉内および皮下経路を含む非経口的手段；局所または経皮的手段；直腸、膣、舌下および頬内経路を含む経粘膜手段；眼内手段；または吸引手段により投与するために調製することができる。好ましくは組成物は経口投与用、特に錠剤、カプセルもしくはシロップの状態；非経口投与用、特に液体溶液、懸濁液もしくは乳液の状態；鼻内投与用、特に粉末、点鼻もしくはエーロゾル状態で；あるいはクリーム、軟膏、溶液、懸濁エーロゾル、粉末等のような局所投与用に調製される。

【0255】

経口投与用に、錠剤、ピル、粉末、カプセル、トローチ等は以下の1もしくは複数を含むことができる：澱粉またはセルロースのような希釈剤または充填剤；微結晶セルロース、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンのような結合剤；澱粉またはセルロース誘導体のような崩壊剤；タルクまたはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；コロイド状二酸化シリコンのような造粒促進剤；シュクロースまたはサッカリンのような甘味料；またはペパーミントまたはチェリー香料のような風味剤を含むことができる。カプセルは任意の上に列挙した賦形剤を含むことができ、そしてさらに半固体もしくはポリエチレングリコールのような液体担体を含むことができる。固体の経口剤形には、糖、シエラックまたは腸溶性の作用物質のコーティングを有することができる。液体調製物は水性または油性懸濁液、溶液、乳液、シロップ、エリキシル等であることができ、あるいは使用前に水または他の適切な賦形剤で再構成するための乾燥生成物で与えられることができる。そのような液体調製物は、表面活性剤、沈殿防止剤、乳化剤、希釈剤、甘味料および風味剤、色素および保存剤のような通例の添加剤を含むことができる。

20

30

【0256】

また組成物は、非経口的に投与してもよい。注射に許容できる製薬学的形態には、例えば滅菌水溶液、または懸濁液を含む。水性担体には、アルコールおよび水、緩衝化媒質等の混合物を含む。非水性溶媒には、エタノールおよびポリエチレングリコールのようなアルコールおよびグリコール；植物油のような油；脂肪酸および脂肪酸エステル等を含む。加えることができる他の成分には、ヒドロキシプロピルセルロースのような表面活性剤；塩化ナトリウムのような張性調整剤；流体および栄養補充物質；電解質補充物質；モノステアリン酸アルミニウムおよび種々のコポリマーのような活性化化合物の放出を制御する作用物質；クロロブタノールまたはフェノールのような抗菌剤；緩衝液等を含む。非経口調製物は、アンプル、使い捨てシリンジまたは多用量バイアルに包含され得る。活性化化合物用の他の潜在的に有用な非経口送達系には、エチレン-ビニルアセテートコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入系およびリボソームがある。

40

【0257】

他の可能な投与様式には吸入用製剤があり、これは乾燥粉末、エーロゾルまたは液滴のような手段を含む。それらは例えばポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココーレートおよびデオキシコーレートを含有する水溶液、または点鼻状態で投与するための油性溶液、または鼻内に適用するゲルであることができる。局所的に使用するための製

50

剤は、軟膏、クリームまたはゲルの状態である。典型的にはこれらの形態には、ペトロラタム、ラノリン、ステアリルアルコール、ポリエチレングリコールまたは他の組み合わせ、のような担体、およびラウリル硫酸ナトリウムのような乳化剤、またはトラガカントのようなゲル化剤を含む。経皮的投与に適する製剤は、不連続パッチとして、リザーバーもしくはミクロリザーバー系として、接着拡散 - 制御系またはマトリックス分散 - 型の系として提示することができる。頬内投与用の製剤には、例えばロゼンジまたは香錠を含み、そしてシュクロースまたはアカシアのような芳香基材、およびグリココレートのような他の賦形剤も含むことができる。直腸投与に適当な製剤は、好ましくはカカオ脂のような固体基材の担体を含む単位用量坐薬として提示され、そしてサリチレートを含むことができる。

10

【 0 2 5 8 】

当業者は、上記の教示に照らして本発明の多数の修飾および変更が可能であると考えよう。したがって特許請求の範囲内で、本発明は本明細書に具体的に記載したもの以外を実施することができ、そして本発明の範囲にはそのようなすべての変更を包含するものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42
A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K	31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1

- (72)発明者 タオ, ミング
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19002メイプルグレン・ブリタニードライブ1704
- (72)発明者 アンダーライナー, セオドア・エル
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19355マルバーン・ドブスレーン20
- (72)発明者 ズリ, アリソン・エル
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19087ウエイン・ワシントンプレイス1020

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 特表2003-529537(JP, A)
特表2002-516865(JP, A)
特表2001-509775(JP, A)
国際公開第2002/017914(WO, A1)
国際公開第2002/092065(WO, A1)
Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(25), 5375-5388
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(21), 3835-3839

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K
CAplus/REGISTRY(STN)